

ORIGINAL

Comparación de sistemas de estadificación del carcinoma diferenciado de tiroides en una población española



Víctor Manuel Andía Melero*, María Martín de Santa-Olalla Llanes, Marcel Sambo Salas, Juan Carlos Percovich Hualpa, Marta Motilla de la Cámara y Luis Collado Yurrita

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 22 de septiembre de 2014; aceptado el 22 de diciembre de 2014
Disponible en Internet el 3 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Carcinoma diferenciado de tiroides;
Sistemas de estadificación

Resumen

Fundamentos y objetivo: La estadificación del carcinoma diferenciado de tiroides cobra gran importancia ante la tendencia actual de reservar los tratamientos más intensivos a los casos de peor pronóstico. Aunque el más difundido es el basado en la clasificación TNM, se han desarrollado otros a partir de seguimiento de cohortes de uno o varios centros, pero al aplicarlos en otras poblaciones los resultados han sido discordantes.

El objetivo de este estudio es evaluar la adecuación de varios sistemas de estadificación del carcinoma de tiroides a una población española.

Material y método: Se incluyeron 729 pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de tiroides, de los que se disponía de todos los datos necesarios para la estadificación por los sistemas estudiados, seguidos durante una media de 10,8 años.

Se estudiaron los sistemas TNM, EORTC, AMES, Clase clínica, MACIS, Ohio, NTCTCS y español, aplicados a todos los tipos histológicos. Se analizaron las curvas de Kaplan-Meier para cada sistema y la comparación entre ellos se realizó mediante la proporción de varianza explicada.

Resultados: Las características demográficas y clínicas de nuestra población son similares a las de otras cohortes españolas e internacionales publicadas.

Los mejores sistemas fueron NTCTCS, con una proporción de varianza explicada del 74,7% y TNM (68,3%), seguidos por Ohio, MACIS, EORTC y AMES con mínimas diferencias entre ellos, y los menos adecuados el español (55,2%) y Clase clínica (47,1%).

Conclusión: Pese a que NTCTCS ha resultado mejor, por su sencillez y difusión parece recomendable usar el TNM para los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: vmandia@ono.com, victorm.andia@salud.madrid.org (V.M. Andía Melero).

KEYWORDS

Differentiated thyroid carcinoma;
Staging systems

Comparison of differentiated thyroid carcinoma staging systems in a Spanish population

Abstract

Background and objective: Differentiated thyroid carcinoma staging is increasingly important due to the current trends to a less intensive therapy in low-risk patients. The TNM system is most widely used, but other systems based on follow-up of several patient cohorts have been developed. When these systems have been applied to other populations, results have been discordant.

Our study evaluates the suitability of several differentiated thyroid carcinoma staging systems in a Spanish population.

Material and method: 729 patients with differentiated thyroid carcinoma and staging data available were enrolled. Mean follow-up time was 10.8 years.

The TNM, EORTC, AMES, Clinical class, MACIS, Ohio, NTCTCS, and Spanish systems were applied to all histological types. The Kaplan-Meier survival curves for each system were analyzed, and compared using the proportion of explained variation (PEV).

Results: The demographic and clinical characteristics of our population were similar to those of other Spanish and international cohorts reported.

The best systems were NTCTCS, with 74.7% PEV, and TNM (68.3%), followed by the Ohio, MACIS, EORTC, and AMES systems with minimal differences between them, while the least adequate were the Spanish (55.2%) and Clinical class (47.1%) systems.

Conclusion: The NTCTCS staging system was found to be better than TNM in our population but, because of its simplicity and greater dissemination, the TNM appears to be recommended for staging of patients with differentiated thyroid carcinoma.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides es el tumor endocrino maligno más frecuente, y su incidencia está aumentando en los últimos años, no solo a expensas de microcarcinomas detectados por la mejora en el procedimiento de diagnóstico, sino también por un aumento real en la frecuencia de tumores de mayor tamaño^{1,2}.

En general es poco agresivo, con una alta tasa de remisión completa y mortalidad a 10 años menor del 10%. Sin embargo, algunos casos evolucionan desfavorablemente, con recurrencia local, ganglionar o a distancia, lo que reduce la calidad de vida de los pacientes y puede conducir a la muerte.

Para detectar precozmente estos casos que precisan un seguimiento y tratamiento más intensivos, así como para evitar una inadecuada utilización de los recursos y un tratamiento excesivo de los pacientes que no lo precisan, se han establecido varios sistemas de estadificación del riesgo de mortalidad. El más difundido es el basado en la clasificación TNM de la *American Joint Commission on Cancer*, pero se han desarrollado otros a partir del seguimiento de amplias cohortes de pacientes de uno o varios centros. Estos sistemas resultan adecuados en las poblaciones en las que se han desarrollado, pero al aplicarlos en otras poblaciones su valor predictivo disminuye y sus resultados son discordantes.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la adecuación de varios sistemas de estadificación del carcinoma de tiroides a una población española.

El objetivo secundario es describir las características demográficas, clínicas y evolutivas de una cohorte de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes tratados por carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre los años 1970 y 2013 con los siguientes criterios de inclusión:

- Tratamiento quirúrgico inicial.
- Confirmación histológica del diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides.
- Seguimiento clínico durante al menos un año, salvo fallecimiento del paciente en ese periodo.
- Disponibilidad de los datos clínicos y anatomopatológicos precisos para realizar la estadificación mediante los métodos estudiados:
 - Sexo y edad del paciente en el momento del diagnóstico.
 - Extensión de la cirugía practicada.
 - Tipo histológico del tumor y variante en su caso.
 - Tamaño del tumor primitivo.
 - Extensión del tumor a tejidos peritiroideos.
 - Presencia de adenopatías regionales.
 - Existencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Se revisaron un total de 1.152 registros clínicos, de los que se excluyeron 423 casos por no cumplir alguno de los criterios de inclusión, sobre todo por carencia de alguno de los datos precisos para la estadificación.

En los 729 pacientes incluidos se definió su situación al cierre del estudio (mayo de 2013) como:

- En remisión (vivo y ausencia de datos clínicos, radiológicos o analíticos de persistencia o recidiva tumoral).
- Vivo con persistencia de la enfermedad.
- Fallecido por el tumor.
- Fallecido por otro motivo.
- Pérdida del seguimiento.

El manejo clínico de estos pacientes ha sido el habitual en nuestro centro durante estos años: en la mayoría de los casos tiroidectomía total con o sin linfadenectomía en función de los hallazgos en el campo quirúrgico y la práctica del cirujano correspondiente, ablación de restos tiroideos con ¹³¹I y tratamiento a largo plazo con levotiroxina a dosis supresoras de TSH; si bien en los últimos años ha aumentado el número de pacientes con tratamiento menos intensivo, de acuerdo con las últimas guías de práctica clínica. El tratamiento con quimioterapia convencional, inhibidores de las tirosina quinasa o radioterapia externa se empleó en casos aislados.

Los sistemas de estadificación evaluados son: TNM 6ª edición (2002), *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)³, AMES⁴, Clase clínica⁵, *Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion y Size* (MACIS)⁶, Ohio⁷, *National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group* (NTCTCS)⁸ y español⁹. Aunque Clase clínica, MACIS y el español se desarrollaron sobre cohortes de pacientes con carcinomas solo papilares, en este estudio se han aplicado al resto de tipos. Las características de estos sistemas se resumen en la [tabla 1](#).

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas como su media, desviación estándar (DE) y rango. En todos los casos se ha comprobado la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y en caso de asimetría se ha calculado la mediana y su rango intercuartílico.

Se ha evaluado la asociación entre variables cualitativas con el test de Chi cuadrado de Pearson (χ^2), o la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los casos esperados fuera menor de 5. Para las variables cuantitativas se ha utilizado el test de la «t» de Student cuando la distribución de la variable se ajustaba a la normalidad, o la prueba U de Mann-Whitney en caso contrario.

El estudio de la relación de las distintas variables con la mortalidad se realizó mediante el análisis de las curvas de Kaplan-Meier. Para la comparación de los distintos sistemas de estadificación en la población estudiada se empleó la proporción de varianza explicada (PVE) por cada uno de ellos según el método de Royston y Sauerbrei¹⁰. Este parámetro estadístico indica el porcentaje de la varianza de la variable estudiada, en este caso la mortalidad específica por el tumor, que se explica según cada sistema predictivo; valores más altos reflejan un mayor poder predictivo y por tanto una mejor adecuación del sistema para la población en estudio.

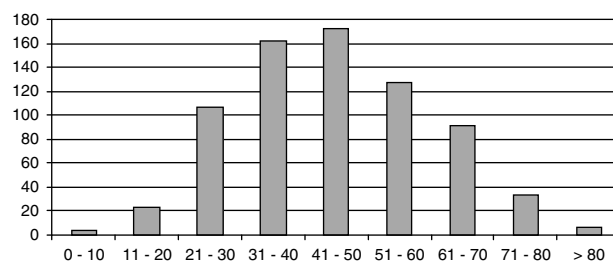


Figura 1 Edad de los pacientes al diagnóstico.

Resultados

Se estudiaron 729 pacientes, 145 varones y 584 mujeres, con un tiempo medio de seguimiento de 10,8 años (DE 8,4; rango 2 meses-42 años), lo que supone un seguimiento de 8.184 pacientes/años. La media de edad al diagnóstico fue 45,2 años (DE 15,4; rango 6-87); la distribución por edades se refleja en la [figura 1](#).

Se perdió el seguimiento de 72 casos (20 varones y 52 mujeres) que no se incluyeron en el estudio de supervivencia, y se consideró como situación final la de la última revisión válida. Fallecieron 59 pacientes (9%), 21 de ellos (3,2%) por el carcinoma tiroideo.

El tipo histológico más frecuente fue el papilar, con 588 casos (80,7%), sobre todo las variantes clásica (442) y folicular (100); 108 fueron foliculares, 29 carcinomas de células de Hürthle y 4 insulares. La media de edad al diagnóstico fue significativamente menor en los carcinomas papilares (42,8 años; DE 17,3) que en los foliculares (46,6; DE 15,8, $p < 0,05$) y en los de células de Hürthle (51,8; DE 14,3, $p < 0,005$); la diferencia entre foliculares y de células de Hürthle no fue significativa.

La media del tamaño del tumor fue 2,26 cm (DE 1,74), significativamente mayor en los varones (2,7; DE 2,05) que en las mujeres (2,13; DE 1,63, $p < 0,005$), así como en los foliculares (3,39; DE 2,01) y de células de Hürthle (3,8; DE 2,13) respecto a los papilares (1,9; DE 1,5; $p < 0,001$); no se encontraron diferencias significativas en función de la edad al diagnóstico. Sin embargo, se objetivó una progresiva disminución a lo largo del tiempo del estudio, pasando de 3,38 cm (DE 1,88) en los diagnosticados entre 1970-1981 a 2 cm (DE 1,58, $p < 0,005$) a partir de 2002.

Las variables que se asociaron significativamente con la mortalidad global fueron la edad al diagnóstico, la existencia de otros tumores malignos, la presencia de metástasis del carcinoma tiroideo en el momento del diagnóstico y los niveles de tiroglobulina en el primer control analítico tras el tratamiento quirúrgico.

Con la mortalidad específica por el carcinoma tiroideo se asociaron además el tamaño del tumor, su extensión extratiroidea en el momento de la intervención, el tipo histológico (más frecuente en los foliculares) y la recidiva local, ganglionar o a distancia. Debido al bajo número de pacientes fallecidos no fue posible realizar un análisis multivariante con todas las variables estudiadas, por lo que se ha realizado en varios pasos manteniendo como variables fijas la edad al diagnóstico y el tamaño máximo del tumor, al ser las que alcanzaron mayor nivel de significación en el análisis univariante inicial.

Tabla 1 Sistemas de estadificación**TNM**T1: ≤ 2 cm

T2: entre 2-4 cm

T3: > 4 cm o pequeña extensión local

T4a: extensión local importante

T4b: extensión a columna o grandes vasos

N0: no adenopatías

N1a: adenopatías cervicales

N1b: adenopatías mediastínicas

M0: no metástasis

M1: metástasis a distancia o adenopatías no regionales

Menores de 45 años

Estadio I: cualquier T, cualquier N, M0

Estadio II: cualquier T o N, M1

Mayores de 45 años

Estadio I: T1, N0, M0

Estadio II: T2, N0, M0

Estadio III: T1-3, N0-1a, M0

Estadio IV: T1-4a, N0-1b, M0

Estadio IV: T4b, cualquier N, M0

Estadio IV-C: cualquier T y N, M1

Medulares: todos como mayores de 45 años

Anaplásicos: todos estadio IV

EORTC³

Edad (años) + 12 si ♂ + 10 si extensión extratiroidea + x + y

x: 10 si medular o folicular pobremente diferenciado, 45 si anaplásico

y: 15 si metástasis a distancia única, 30 si metástasis múltiples

Estadio I: < 50

Estadio II: 50-65

Estadio III: 66-83

Estadio IV: 84-108

Estadio IV: > 108 **AMES⁴**

Bajo riesgo: pacientes < 40 (varones) o 50 años (mujeres) sin metástasis. En los pacientes mayores, aquellos cuyo tumor sea < 5 cm, sea intratiroideo en el caso de los carcinomas papilares o con mínima invasión capsular en los foliculares, y no presenten metástasis

Alto riesgo: pacientes con metástasis a distancia. En los pacientes mayores, aquellos que no cumplan alguna de las condiciones para considerarlos de bajo riesgo

Clase clínica⁵

Clase I: intratiroideos

Clase II: adenopatías regionales

Clase III: extratiroideo (tumor o adenopatías irresecables)

Clase: metástasis a distancia

MACIS⁶(Edad $\times 0,08$ o 3,1 en < 40 a.) + (0,3 \times tamaño cm) + 1 (si resección incompleta) + 1 (si invasión local) + 3 (si metástasis)Estadio I: < 6

Estadio II: 6-7

Estadio III: 7-8

Estadio IV: > 8 **Ohio⁷**

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Tamaño	$< 1,5$ cm	1,5-4,4	$\geq 4,5$	Cualquiera
Adenopatías	No	Sí	Cualquiera	Cualquiera
Invasión local	No	No	Sí	Cualquiera
Metástasis	No	No	No	Sí

Tabla 1 (Continuación)

NTCTCS⁸

Tamaño: < 1 cm / 1-4 / > 4 cm

Edad: ≤ 45 años / > 45

Tipo histológico

Multifocalidad:

Micro/macrocópica

Intra/extratiroidea

Diferenciación tumor

Metástasis: cervicales/extracervicales

Edad	Papilares		Foliculares		Medulares
	< 45	≥ 45	< 45	≥ 45	
Tamaño tumor primario (cm)					
< 1	I	I	I	II	Hiperplasia I < 1 cm II > 1 cm o adenopatías cervicales III Extratiroideo o metástasis extracervicales IV
1 a 4	I	II	I	III	
> 4	II	III	II	III	
Multifocalidad					
Microscópica	I	II	I	III	Anaplásicos Todos IV
Macrocópica o capsular	I	II	II	III	
Extratiroidea microscópica	I	II	I	III	
Extratiroidea macroscópica	II	III	II	III	
Pobremente diferenciado	N.A.	N.A.	III	III	
Metástasis					
Adenopatías cervicales	I	III	I	III	
Extracervicales	III	IV	III	IV	

Español⁹

Edad: un punto si < 50 años, 2 si ≥ 50 años

Tamaño: un punto si ≤ 4 cm, 2 puntos si > 4 cm

Extensión: un punto intratiroideos y 2 puntos extratiroideos

Variante histológica:

Un punto para las variantes clásica, folicular y esclerosante difusa

Dos puntos para las variantes sólida y de células altas

Tres puntos para la pobremente diferenciada (elevada tasa de mitosis y atipias, áreas de necrosis)

Índice pronóstico: (3 × edad) + (2 × tamaño) + (6 × extensión) + (2 × variante histológica)**Estadios de riesgo:**

Bajo: < 18 puntos

Intermedio: 18-22 puntos

Alto: > 22 puntos

PVE: proporción de varianza explicada.

La figura 2 muestra las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia específica por el tumor para cada sistema. En todos ellos se observa una clara correlación entre el estadio tumoral y la mortalidad, a expensas sobre todo de las diferencias entre los estadios extremos, mientras que los intermedios se aproximan más al estadio más bajo.

La tabla 2 muestra la distribución de los pacientes en los distintos estadios, la supervivencia a 5, 10 y 20 años y la PVE

por cada sistema. En los sistemas EORTC, Ohio y NTCTCS se han agrupado los estadios I y II porque no hubo ningún fallecimiento por el tumor en el estadio I, y en el EORTC se agruparon el IV y V porque en este último solo se incluían 3 pacientes. El sistema NTCTCS fue el que presentó una mayor PVE (74,7%), seguido por el TNM (68,3%); el resto presentaron mínimas diferencias, con PVE alrededor del 60%, salvo el sistema español (55,2%) y sobre todo la Clase clínica, que solo alcanzó un 47,1%.

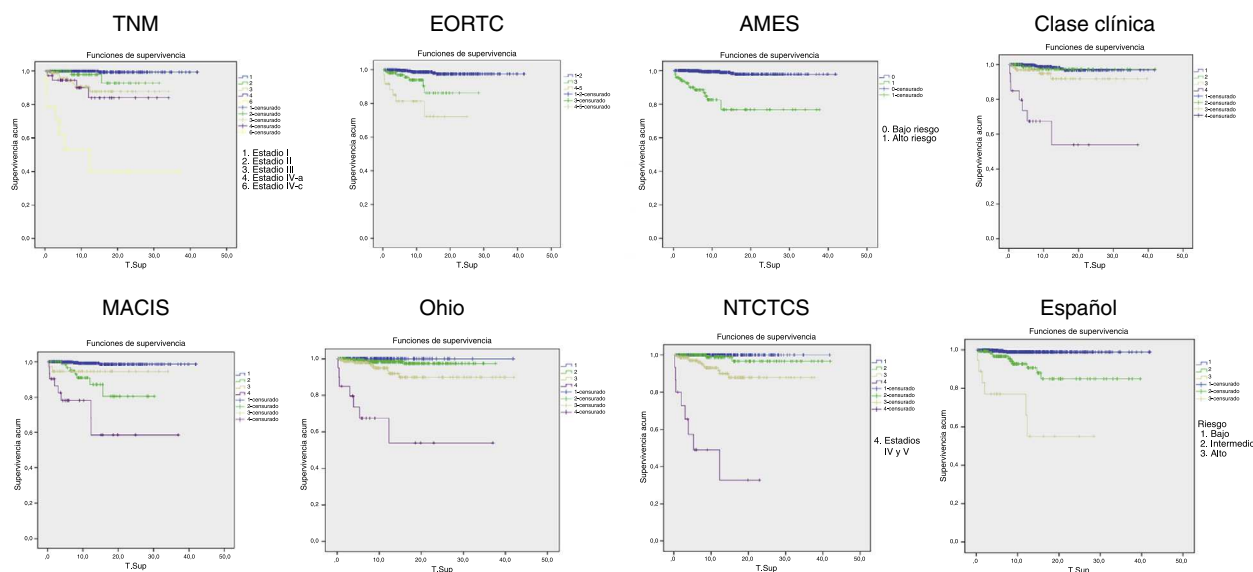


Figura 2 Supervivencia por sistemas de estadificación.

Discusión

La estadificación de los tumores malignos busca seleccionar el tratamiento más adecuado para cada caso y realizar una aproximación pronóstica, además de permitir la comparación de resultados entre distintos centros o distintos tratamientos. En el caso de los carcinomas diferenciados de tiroides su correcta estadificación está ganando importancia, dado que las guías clínicas actuales¹¹⁻¹³ propugnan tratamientos menos intensivos que los clásicos en los tumores de bajo riesgo, que suponen la mayoría de los casos de carcinoma tiroideo.

El método más difundido es el basado en la clasificación TNM, lo que unido a su sencillez lo está convirtiendo en el «idioma común» en el cáncer de tiroides; sin embargo, presenta algunas deficiencias, sobre todo el hecho de que trata la edad como una variable categórica en vez de continua, con un punto de corte arbitrario que coincide con la media de edad de la mayoría de las cohortes publicadas, al igual que ocurre con la nuestra. Esto lleva a que con una mínima diferencia de tiempo un mismo caso puede pasar de un estadio bajo a otro mucho más grave; así Tran Cao et al.¹⁴ critican esta distinción al comprobar que en los pacientes menores de 45 años en estadio II la mortalidad es 11 veces mayor que en el I, mientras que en los mayores no hay diferencias, concluyendo que la clasificación actual subestima la importancia pronóstica de las metástasis en la población más joven.

El resto de sistemas estudiados o no incluyen la edad como variable (Clase clínica, Ohio) o lo hacen también como variable categórica con un punto de corte similar, salvo el MACIS y el EORTC, que la incluyen como variable continua; en este último es el factor con mayor peso específico en la ecuación pronóstica, probablemente debido a que el objetivo que se marcó fue la mortalidad global y no la específica por el tumor.

Otro problema común a todos los sistemas es que incluyen variables que solo están disponibles tras la tiroidectomía,

por lo que no resultan útiles para planificar el abordaje quirúrgico inicial.

Al comparar estos sistemas en poblaciones distintas a aquellas en que se desarrollaron los resultados son muy variables, aunque en general el TNM resulta el más útil¹⁵⁻¹⁸. Recientemente, Wong et al.¹⁹ han desarrollado un nuevo sistema de estadificación, el *Cedars-Sinai Medical Center* (CSMC), y al compararlo con los sistemas previos no encuentran que ninguno sea claramente superior a los demás.

En España se han publicado 2 comparaciones, Gómez Arnáiz et al.²⁰ solo encontraron diferencias significativas al agrupar los estadios intermedios de cada sistema al de peor pronóstico en el caso del EORTC o al de mejor en el TNM y Clase clínica, concluyendo que para la práctica clínica es más útil catalogar a los pacientes como de bajo o alto riesgo, y posteriormente Donnay et al.²¹ refieren que el mejor modelo predictor de recidiva es el TNM y de fallecimiento por el tumor o persistencia del mismo es la clasificación de la ETA, aunque en su publicación no se hace referencia a otros sistemas.

En nuestro estudio el sistema con mayor PVE es el NTCTCS, con escasa diferencia respecto al TNM y muy por delante del resto de sistemas estudiados. Sorprendentemente al tratarse de una población de origen similar, uno de los sistemas con peor asociación ha sido el español, solo por encima de Clase clínica.

La principal limitación de este estudio radica en el elevado porcentaje de pacientes excluidos (36,7% de la muestra inicial), principalmente por no disponer de los datos necesarios para su correcta estadificación, así como la proporción de casos perdidos a lo largo del seguimiento, que supone casi el 10% de los incluidos. Pese a ello se trata de la cohorte de pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides más amplia comunicada en España y, tras la serie conjunta de 2 hospitales publicada por Reverter et al.²², la de mayor media de tiempo de seguimiento.

Aunque a lo largo de todo este tiempo varios médicos han intervenido en el diagnóstico y tratamiento de estos

Tabla 2 Sistemas de estadificación. Pacientes incluidos en cada estadio, supervivencia a 5, 10 y 20 años y proporción de varianza explicada

Estadio	Pacientes	Fallecidos	S. 5 a.	S. 10 a.	S. 20 a.	PVE
TNM						68,3
I	510 (70%)	1	100	100	99,3	
II	79 (11%)	2	100	98	92,8	
III	88 (12%)	7	95,8	90,5	87,8	
IV-A	38 (5%)	4	94,5	90	84	
IV-C	14 (2%)	7	61,9	53	39,8	
EORTC						60,9
I-II	579 (79%)	7	99,8	98,7	97,6	
III	114 (16%)	7	97	94	86,3	
IV-V	36 (5%)	7	81,4	81,4	72,4	
AMES						60,7
Bajo riesgo	630 (86%)	6	99,8	99,3	97,8	
Alto riesgo	99 (14%)	15	89,9	82,5	76,6	
MACIS						61,2
I	587 (81%)	4	99,8	99,2	98,6	
II	74 (10%)	7	98,4	90,9	80,4	
III	37 (5%)	2	94,6	94,6	94,6	
IV	31 (4%)	8	78,1	78,1	58,6	
OHIO						62,2
I-II	544 (74%)	5	99,5	99	98,5	
III	165 (23%)	9	98	94,9	89,9	
IV	20 (3%)	7	73,6	67,4	53,9	
Clase clínica						47,1
I	508 (70%)	7	99,8	98,8	96,8	
II	98 (13%)	2	98,8	97,3	97,3	
III	103 (14%)	5	96,9	94,9	91,9	
IV	20 (3%)	7	73,6	67,4	53,9	
NTCTCS						74,7
I-II	561 (77%)	2	100	99,7	99,2	
III	153 (21%)	11	97,1	93,1	87,9	
IV	15 (2%)	8	57,3	49,1	32,7	
Español						55,2
Bajo riesgo	573 (79%)	5	99,6	98,8	98,8	
Riesgo medio	138 (19%)	10	96,7	92,7	84,9	
Alto riesgo	18 (2%)	6	77	77	55	

PVE: proporción de varianza explicada.

pacientes, en líneas generales el protocolo de manejo se ha mantenido constante, y las diferencias entre los primeros y últimos años se deben a una mejora de los medios diagnósticos, con la introducción de la ecografía tiroidea y la PAAF con control ecográfico en el estudio de los nódulos tiroideos.

Otra limitación inherente a la duración del estudio radica en las determinaciones de TSH, tiroglobulina y AC anti-tiroglobulina, que no estaban disponibles hasta 1981, por lo que en los 45 casos diagnosticados antes de esta fecha se desconocen sus valores iniciales, y los resultados recogidos pueden no ser equivalentes a los actuales con las distintas técnicas analíticas empleadas durante este tiempo al carecer de las especificaciones de las técnicas previas.

Las características clínicas y demográficas de esta cohorte son similares a las de otras series españolas^{1,9,21-27} (tabla 3), salvo la menor proporción mujeres:varones

encontrada por Donnay et al.²¹, e internacionales^{2,19,28-32}. La mortalidad específica por el tumor es también similar a las publicadas, si bien no es posible la comparación directa entre tasas brutas de mortalidad ya que, en un tumor como el carcinoma diferenciado de tiroides, con una mortalidad muy baja y a muy largo plazo, para valorar posibles diferencias en su mortalidad, hay que hacerlo en periodos de tiempo establecidos, analizando la supervivencia según las curvas de Kaplan-Meier.

En conclusión, aunque el sistema que mejor se ajusta a nuestra población ha sido el NTCTCS, por su sencillez y amplia difusión parece más adecuado utilizar el TNM para la estadificación de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

Sería deseable el desarrollo de un sistema predictor independiente del resultado del estudio histológico de la pieza

Tabla 3 Comparación con otras series españolas

	N	M:V	Edad	Seguimiento (años)	Mortalidad (%)
HGUGM	729	4,03	45,2	42	3,2
Donnay et al.; 2013 ²¹	139	1,11	49	11	1,3
Herránz et al.; 2011 ²³	91	3,79	48,3	5	0
Sastre et al.; 2011 ²⁴	308	3,59	45,4	33	4,9
Reverter et al.; 2010 ²²	480	4,16	42,5	33	1,8
Rego et al.; 2009 ¹	322	3,6	46,6	23	-
Familiar et al.; 2009 ²⁵	63	4,2	41	5	3,2
Blanco et al.; 2005 ²⁶	141	3,55	44,5	16	7,9
Ortiz et al.; 2000 ⁹	200	4	41,5	25	9,5
Alcázar et al.; 2000 ²⁷	101	2,88	43	9	3,9

M:V: proporción mujeres:varones.

quirúrgica, con la inclusión de variables radiológicas, citológicas o genéticas, para poder programar adecuadamente la extensión de la tiroidectomía.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

Agradecimientos

Al profesor Antonino Jara, jefe emérito del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HGUGM, por su continuo estímulo para la realización del presente trabajo y por la revisión crítica del original; al Dr. Angel Bittini, del Servicio de Medicina Nuclear, por su recogida de datos de pacientes durante décadas, su excelente manejo y la cesión de estos datos; a José María Bellón, del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón, por su colaboración en el tratamiento estadístico de los datos; y a todos los compañeros que a lo largo de este tiempo han seguido y tratado a los pacientes incluidos en este estudio.

Bibliografía

1. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantiñan B, García-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.
2. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009;115:3801-7.
3. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al., Thyroid Cancer Cooperative Group. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the EORTC. *Eur J Cancer*. 1979;15:1033-41.
4. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104:947-53.
5. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:414-24.
6. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114:1050-7.
7. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97:418-28.
8. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al., for the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment. *Cancer*. 1998;83:1012-21.
9. Ortiz Sebastián S, Rodríguez González JM, Parilla Paricio P, Sola Pérez J, Pérez Flores D, Piñero Madrona A, et al. Papillary thyroid carcinoma. Prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg*. 2000;135:272-7.
10. Royston P, Sauerbrei W. A new measure of prognostic separation in survival data. *Stat Med*. 2004;23:723-48.
11. 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.
12. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al., for the AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2010;16 Suppl 1:1-43.
13. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v214-9.
14. Tran Cao HS, Johnston LE, Chang DC, Bouvet M. A critical analysis of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for differentiated thyroid carcinoma in young patients on the basis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *Surgery*. 2012;152:145-51.
15. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer*. 1997;79:2414-23.
16. Lang BHH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for follicular thyroid carcinoma: Application to 171 consecutive patients treated in a tertiary referral centre. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:29-42.
17. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH. AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res*. 2003;23:4283-8.
18. Verburg FA, Mäder U, Kruitwagen CL, Luster M, Reiners C. A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:830-8.

19. Wong R, Bresee C, Braunstein G. Comparison with published systems of a new staging system for papillary and follicular thyroid carcinomas. *Thyroid*. 2013;23:566–74.
20. Gómez Arnaiz N, Gómez Sáez JM, Sahún de la Vega M, Abós R, Villabona Artero C, Soler Ramón J. Identificación y validación de factores pronósticos del cáncer diferenciado de tiroides. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:45–9.
21. Donnay Candil S, Gorgojo Martínez JJ, Requejo Salinas H, López Hernández E, Almodóvar Ruiz F, Mitjavila Casanovas M, et al. Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides del área suroeste de Madrid. Factores pronósticos en el cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:60–8.
22. Reverter JL, Colomé E, Halperin I, Julián T, Díaz G, Mora M, et al. Estudio comparativo de las series históricas de carcinoma diferenciado de tiroides en dos centros hospitalarios de tercer nivel españoles en relación con series norteamericanas. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:364–9.
23. Herránz González-Botas J, Vázquez Barro C, Martínez Vidal J. Grupos de riesgo en carcinomas diferenciados de tiroides. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62:14–9.
24. Sastre Marcos J, Llamazares Iglesias O, Vicente Delgado A, Marco Martínez A, Cánovas Gaillemín B, Orradre Romero JL, et al. Carcinoma diferenciado de tiroides: supervivencia y factores relacionados. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:157–62.
25. 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.
26. 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.
27. Alcázar V, Mondéjar BM, López del Val T, Martínez de Icaya P, 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.
28. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164–7.
29. 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 4,187 patients from a single italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1516–27.
30. Watkinson JC. Fifteen years' experience in thyroid surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92:541–7.
31. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5,583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000;89:202–17.
32. 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 2,444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002;26:879–85.