



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



TRABAJO FIN DE MÁSTER

UTILIDAD DEL SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO EN PACIENTES CON NÓDULO TIROIDEO NO MALIGNO

Alumno: PÉREZ LLANES, CARLOS

Tutor: CORTÉS CASTELL, ERNESTO

Master Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2017-2018

ÍNDICE

- 1.- Resumen**
- 2.- Antecedentes y estado actual**
- 3.- Hipótesis y objetivos**
- 4.- Aplicabilidad y utilidad de los resultados**
- 5.- Diseño y métodos**
- 6.- Plan de trabajo**
- 7.- Limitaciones y posibles sesgos**
- 8.- Problemas éticos y discusión**
- 9.- Cronograma**
- 10.- Presupuesto económico**
- 11.- Bibliografía**
- 12.- Anexos**

ABREVIATURAS

CF: Carcinoma folicular

CMP: Carcinoma micropapilar

CP: Carcinoma papilar

CT: Cáncer de tiroides

HULAMM: Hospital Universitario del Mar Menor

HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

SMS: Servicio murciano de salud

1.- RESUMEN

Se plantean como objetivos: valorar el rendimiento diagnóstico del seguimiento ecográfico -que se realiza en pacientes con nódulo tiroideo sin diagnóstico de malignidad. Comprobar si dicha intervención supone una mejoría, en términos de supervivencia y mortalidad, en los pacientes que la recibieron con respecto a aquellos que no la recibieron. Valorar qué supone para el paciente la intervención y la no intervención: actuaciones médicas posteriores, efectos derivados, estado emocional. Estudiar factores asociados a los distintos tipos de cáncer de tiroides y a su evolución.

El estudio presente es un estudio de cohortes retrospectivo. Se realizará sobre 242 pacientes con cáncer de tiroides, diagnosticados entre 2008 y 2012, pertenecientes a las áreas de salud II y VIII de la Región de Murcia. Dado que la variable principal del estudio es la mortalidad, el seguimiento de los pacientes será desde el momento del diagnóstico hasta 5 años posteriores

TITLE

Is ultrasound monitoring useful in patients with thyroid no malignant nodules?

SUMMARY

To evaluate the therapeutic performance of the ultrasound follow-up performed in patients with thyroid nodules without diagnosis of malignancy. To verify if this intervention supposes an improvement, in terms of survival and mortality, in the patients who received it with respect to those that did not receive it. To evaluate what the intervention and nonintervention presuppose for the patient: subsequent medical actions, effects derived from them, emotional state. To study factors associated with different types of thyroid cancer and their evolution.

The present study is a retrospective cohort study. It is performed on 242 patients with thyroid cancer, diagnosed between 2008 and 2012, belonging to health areas II and VIII of the Region de Murcia. Since the primary endpoint of the study is mortality, patient follow-up is from the time of diagnosis up to 5 years.

2.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Su incidencia ha aumentado en los últimos 50 años. El estudio "Cancer incidence in Five Continents" informa que la incidencia de cáncer de tiroides estandarizada por edad y sexo ha aumentado de 1,5 /100.000 casos/habitantes en 1953 a 7,5/100.00 en 2002 en mujeres. Y un incremento relativo similar en hombres (1). Paradójicamente pese a los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos, la tasa de mortalidad por cáncer de tiroides se ha mantenido estable en los últimos 30 años (0,5/100.000 en 1979 y en 2009)(2-3).

Sólo el 10% de los pacientes con nódulos tiroideos desarrollan neoplasia maligna de tiroides (4). Aunque esa cifra podría ser incluso menor. En un estudio observacional prospectivo con 992 pacientes afectados con nódulos tiroideos en un seguimiento a 5 años, sólo el 0.5% (5 casos) de los pacientes desarrollaron neoplasia maligna (5).

Para identificar qué nódulos son malignos, las guías actuales recomiendan una ecografía de tiroides, seguida de PAAF si en la ecografía aparecen características de malignidad (microcalcificaciones, vascularización central, bordes infiltrantes), o bien el paciente tiene antecedentes familiares de cáncer de tiroides, o antecedentes de exposición a radiación. Si la PAAF resulta negativa se realiza un seguimiento ecográfico cada 12 meses (6).

La anatomía patológica aporta la información pronóstica más importante. Así el cáncer de tiroides se divide en cuatro tipos, que por orden de frecuencia son: papilar (85%), folicular (11%), medular (3%) y anaplásico (1%). El anaplásico es el que tiene peor pronóstico, la mayoría de los pacientes mueren en el primer año tras el diagnóstico (6). Esto contrasta con el excelente pronóstico del cáncer papilar, especialmente en paciente con nódulos menores de 20mm de diámetro: el 99% de estos pacientes tienen una esperanza de vida de 20 años (7). Nuevas publicaciones sugieren que no existen diferencias, en cuanto a supervivencia, entre la cirugía de microcarcinoma papilar y seguimiento activo. En una cohorte de 340 pacientes con carcinoma micropapilar en seguimiento durante 10 años, en 54 casos (16%) incrementaron su tamaño. Sólo 7 (1%) casos desarrollaron adenopatías locorregionales. Ningún paciente desarrolló metástasis a distancia. No hubo ningún caso de defunción (8-9). Esto sugiere que puede que el microcarcinoma papilar de tiroides nunca progrese de forma sintomática o pueda ser causa de muerte. Un análisis, por parte del US National Cancer Institute a partir de datos epidemiológicos

de los últimos 32 años, mostró que no hay diferencias significativas en la tasa de mortalidad por cáncer papilar de bajo riesgo entre pacientes que no recibieron cirugía inmediatamente y aquellos que sí la recibieron (10).

Pacientes con lesiones <15-20mm, sin historia familiar de cáncer de tiroides, sin antecedentes personales de radiación y sin signos de invasión extraglandular son considerados de bajo riesgo de progresión (3).

Hallazgos en estudios en autopsias de pacientes que murieron por otras causas, muestran que la prevalencia de microcarcinoma papilar subclínico en la población oscila entre el 5%-36% (8).

Por otro lado existen estudios que nos sugieren que el incremento en la incidencia de cáncer de tiroides está relacionado con el desarrollo de las pruebas de imagen. Actualmente en EEUU existen más pacientes que reciben el diagnóstico de cáncer de tiroides tras un hallazgo casual que a través de la palpación manual. Además existen estudios desarrollados en EEUU que relacionan de forma directa el diagnóstico de cáncer de tiroides con el nivel socioeconómico y de cobertura sanitaria (11-12-13). En un estudio sobre diagnóstico histológico en 776 muestras de nódulos tiroideos resecados de 653 pacientes, la variabilidad diagnóstica de benigno-maligno fue del 9,7% (14).

Todos estos datos nos sugieren la posibilidad de que estemos realizando un sobrediagnóstico y, por consiguiente, un sobretratamiento de esta patología.

3.- HIPÓTESIS

El diagnóstico precoz de neoplasias tiroideas en pacientes con nódulos tiroideos no malignos, que reciben un seguimiento anual mediante ecografía de tiroides, no mejora el pronóstico.

Objetivos:

- Valorar el rendimiento diagnóstico del seguimiento ecográfico que se realiza en pacientes con nódulo tiroideo sin diagnóstico de malignidad.
- Comprobar si dicha intervención supone una mejoría, en términos de supervivencia y mortalidad, en los pacientes que la recibieron con respecto a aquellos que no la recibieron.

- Valorar qué supone para el paciente la intervención y la no intervención: actuaciones médicas posteriores (sobre todo tiroidectomía) y los efectos derivados de éstas.
- Estudiar factores asociados a los distintos tipos de cáncer de tiroides y a su evolución: sexo, edad, enfermedad de base, obesidad, alimentación, tabaquismo, grupo étnico, nivel socioeconómico, etc
- Medir el coste-efectividad de dicha intervención.

4.- IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Ahorro en la sanidad pública:
 - o Disminuir el número de ecografías de tiroides innecesarias.
 - o Disminuir el número de tiroidectomías innecesarias.
- Disminuir las alteraciones emocionales de los pacientes en seguimiento.
- Mejoría en la salud de los pacientes afectados de nódulo tiroideo no maligno.
- Aumentar el conocimiento sobre los factores que influyen en el curso del cáncer de tiroides.

5.- DISEÑO Y METODOS

El presente trabajo es un estudio de cohortes históricas:

- Factor de exposición: **seguimiento ecográfico anual**.
- **Cohorte A:** pacientes con uno o varios nódulos tiroideos sin diagnóstico de malignidad que, sometidos a un seguimiento ecográfico, finalmente reciben el diagnóstico de cáncer de tiroides. Son necesarias al menos dos ecografías para los sujetos de la cohorte A.
- **Cohorte B:** pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides sin necesidad de realizar un seguimiento ecográfico. No se realizó más de una ecografía en el diagnóstico.
- **Criterios de inclusión:** pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides en los que se pueda identificar la fecha del diagnóstico (entre 2008 y 2012), que conste un seguimiento de 5 años en las historias clínicas.
- **Criterios de exclusión:** pacientes fallecidos por otras causas dentro del periodo de seguimiento, pacientes que no podamos identificar si recibieron un

seguimiento ecográfico previo al diagnóstico de malignidad, imposibilidad para el seguimiento por escasez de informes clínicos.

Variables:

- **Supervivencia a los 5 años (Sí/No)**
- **Hallazgos ecográficos (TI-RADS):**
 - Hipoecogenicidad
 - Bordes irregulares
 - Infiltración local
 - Ecoestructura heterogénea
 - Microcalcificaciones
 - Vascularización central
 - Configuración más alto que ancho
 - Adenopatías regionales
- **Tipo histológico de neoplasia:**
 - Papilar
 - Micropapilar
 - Folicular
 - Medular
 - Anaplásico
- **Tamaño del tumor:**
 - T1: igual o menor de 2cm.
 - T2: mayor de 2cm y menor o igual a 4 cm.
 - T3: mayor de 4cm limitado al tiroides.
 - T4a: tumor de cualquier tamaño con invasión a la cápsula tiroidea invadiendo tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o el nervio laríngeo recurrente.
 - T4b: tumor que invade la fascia prevertebral, la arteria carotídea o los vasos mediastinales.

- **Estadio de la enfermedad:**
 - o Muy bajo riesgo: T1N0M0
 - o Bajo riesgo: T1N0M0, T1N0M0 multifocal, T2N0M0.
 - o Alto riesgo: Cualquier T3, T4, N1 o M1.
- **Intervenciones posteriores:**
 - o Tiroidectomía
 - o Radioterapia
 - o Quimioterapia
 - o Tratamientos médicos
- **Complicaciones secundarias a intervención:**
 - o Sangrado postoperatorio
 - o Infección
 - o Inmunosupresión
 - o Estenosis traqueal
 - o Parálisis recurrencial: transitoria/definitiva
 - o Mortalidad perioperatoria
 - o Neoplasias secundarias.
- **Edad**
- **Sexo:** (hombre/mujer).
- **Enfermedad de base:**
 - o Diabetes
 - o HTA
 - o Colesterolemia
 - o Hipotiroidismo
 - o Hipertiroidismo
 - o ECV
 - o Neoplasias
- **IMC:**

- Menor de 30
- Igual o Mayor a 30
- Igual o mayor a 40
- **Tabaco:** (fumador/no fumador).
- **Etnia:**
 - Caucásica
 - Magrebí
 - Andina
- **Consumo de fármacos ansiolíticos posterior al diagnóstico:** (Sí/No)
- **Consumo de antidepresivos posterior al diagnóstico:** (Sí/No)

La población de estudio son pacientes afectados de cáncer de tiroides, desde 2008 a 2012, en las áreas de salud II y VIII de la Región de Murcia. El seguimiento de estos pacientes se realizará durante 5 años. Tenemos una población de 242 pacientes afectados de CT. Por tanto, el tamaño muestral calculado para una confianza del 95% y una potencia del 90% es de 69 pacientes. No obstante, al tratarse de una enfermedad de baja incidencia, trataremos de ampliar el tamaño muestral en función de los datos de pacientes que dispongamos. La recogida de datos se realizará mediante las historias clínicas de los pacientes y el análisis de datos mediante paquete estadístico.

6.- PLAN DE TRABAJO

Al ser un estudio de cohortes históricas podemos tener el proyecto terminado en relativamente poco tiempo. Tenemos que reunir los datos de los pacientes a estudio. Estos se encuentran en la base de datos de los hospitales del área 2 (HUSL) y área 8 (HULAMM) de la Región de Murcia. A continuación sintetizar la información de cada paciente a través de un formulario que recoja las variables pertinentes y posteriormente el análisis estadístico de las mismas.

- 1- Recopilación de datos a partir de las historias clínicas de los pacientes hasta diciembre de 2017.
- 2- Análisis de datos mediante paquete estadístico.
- 3- Extracción de conclusiones.

- 4- Valorar ampliar el número de pacientes en el estudio y ampliar el seguimiento en los siguientes años.

El lugar de realización del proyecto es el centro de salud de San Javier

7.- LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS

- Sesgo de selección.
- Mayor probabilidad de hallar carcinomas anaplásicos y medulares en la cohorte B. Carcinomas de peor pronóstico.
- Riesgo de que la mayor parte de neoplasias en la cohorte A sean de bajo riesgo. Puesto que su esperanza de vida sin tratamiento es de 20 años.
- Mayor probabilidad de mejor supervivencia en el grupo A a expensas de neoplasias de bajo riesgo. Habrá que comparar, no tanto la supervivencia total en uno y otro grupo, sino la supervivencia por tipos histológicos de CT.
- Sesgo de atrición: es un estudio sensible a pérdidas.
- Datos incompletos en historias clínicas.
- Irregularidades en la digitalización de las historias clínicas.
- Imposibilidad para acceder a las historias clínicas.

8.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

- 1- Necesidad de consentimiento informado.
- 2- Acceder al historial clínico de pacientes fallecidos o ilocalizables. De cara a la protección de datos, no aparecerán datos personales de los pacientes en el estudio.
- 3- Suponiendo que los resultados del estudio sean desfavorables al uso de rutina de ecografía de tiroides para el seguimiento de nódulos tiroideos no malignos ¿Es ético no seguir a este tipo de pacientes?

Este proyecto pasará por el comité de ética del área de salud II de la Región de Murcia

9.- CRONOGRAMA

Participarán en el proyecto los médicos del CS de San Javier.

1. Recopilación de historias clínicas de pacientes afectados con cáncer de tiroides entre 2008 y 2012 de las áreas de salud 2 y 8 de la Región de Murcia. Julio-Agosto 2018
2. Pasar los datos al formulario (Anexo 1). Septiembre-Noviembre 2018.
3. Procesamiento de los datos mediante paquete estadístico y extracción de conclusiones. Diciembre 2018.

10.- PRESUPUESTO

No es necesario un presupuesto adicional ya que los costes son insignificantes.

11.- BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ferlay J, Parkin DM, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer incidence in five continents. Vol I to IX: IARC CancerBase No 9. <http://ci5.iarc.fr>.
- 2 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09.
- 3 Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ* 2013;347:f4706
- 4 Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2013;23:449-55.
- 5 Durante C, Constante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The Natural History of Benign Thyroid Nodules. *Jama*. 2015;313(9):926-935.
- 6 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1).

- 7 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 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-7; discussion 57-8.
- 8 Sophie Leboulleux, R Michael Tuttle, Furio Pacini, Martin Schlumberger. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance?. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 933–42.
- 9 Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010; 34: 28–35.
- 10 Davies L, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States: observational data from 1973 to 2005. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:440-4.
- 11 Roche LM, Niu X, Pawlish KS, Henry KA. Thyroid cancer incidence in New Jersey: time trend, birth cohort and socioeconomic status analysis (1979-2006). *J Environ Public Health* 2011;2011:850105.
- 12 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.
- 13 Sprague BL, Warren Andersen S, Trentham-Dietz A. Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. *Cancer Causes Control* 2008;19:585-93.
- 14 Edmund S. Cibas, Zubair W. Baloch, PhD; Giovanni Fellegara, Virginia A. LiVolsi, Stephen S. Raab, Juan Rosai, James Diggans, et al. Prospective Assessment Defining the Limitations of Thyroid Nodule Pathologic Evaluation. *AIM*. 2013; 159(5):331.
- 15 Campillo-Soto A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas MF, et al. Utility of frozen section in the surgical treatment of thyroid nodules. *Cir Esp* 2006;79:176-9.
- 16 Frozen section doesn't reduce the number of reoperations for cancer after hemithyroidectomy. Flores-Pastor B1, Miquel Perelló J, Mengual Ballester M, Campillo Soto A, Soria Aledo V, Aguayo-Albasini JL.

17 Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014; 24: 27–34.

18 Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery* 2004; 135: 139–48.

19 Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13: 381–87.

20 Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010; 34: 1222–31.

21 Kmietowicz Z. Risk of overdiagnosis doesn't deter women from breast cancer screening, study finds. *BMJ* 2013; 346: f2621.



12.- ANEXOS

FORMULARIO DE RECOPIACIÓN DE DATOS (ANEXO I)

1.- ¿Ha recibido seguimiento ecográfico previo al diagnóstico de cáncer de tiroides?

Sí No

2.- Supervivencia a los 5 años

Sí No

3.- Hallazgos ecográficos durante el seguimiento (características de malignidad presentes TI-RADS)

Sí No

4.- Tamaño del tumor.

T1 T2 T3 T4a T4b

5.- Estadio de la enfermedad al diagnóstico

Muy bajo riesgo Bajo riesgo Alto riesgo

6.- Intervenciones posteriores

Tiroidectomía Radioterapia Quimioterapia Tratamientos médicos

7.- Complicaciones secundarias a intervención

- Sangrado postoperatorio
- Inmunosupresión
- Infección
- Estenosis traqueal
- Parálisis recurrencial: transitoria/definitiva.
- Mortalidad perioperatoria
- Neoplasias secundarias.

8.- Edad

9.- Sexo

Hombre Mujer

10.- Enfermedad de base

- Diabetes
- HTA
- Hipercolesterolemia
- ECV
- Hipotiroidismo
- Hipertiroidismo
- ECV
- Neoplasias

11.- IMC

- Menor que 30
- Igual o mayor que 30 y menor que 40
- Igual o mayor que 40

12.- Tabaco

Fumador No Fumador

13.- Etnia

Caucásica Andina Magrebí

14.- Consumo de fármacos ansiolíticos de inicio posterior al diagnóstico

Sí No

15.- Consumo de fármacos antidepresivos de inicio posterior al diagnóstico

Sí No