

# Comparación de factores pronósticos entre los tipos histológicos del carcinoma diferenciado de tiroides

## Comparison of prognostic factors between histopathologic types of differentiated thyroid carcinoma

Jorge E. Falco, Álvaro Otero Muñoz, Martín De La Fuente, Fernando Dip, Boris Elsner, Manuel R. Montesinos

Práctica Privada Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:  
Manuel R. Montesinos  
e-mail:  
mrmontesinos5@  
hotmail.com

### RESUMEN

**Antecedentes:** existe controversia acerca de las características biológicas de diferentes tipos histológicos del carcinoma diferenciado de tiroides.

**Objetivo:** cuantificar y comparar los factores pronósticos en pacientes operados por carcinomas papilar, pobremente diferenciado, folicular y de células de Hürthle.

**Material y métodos:** 994 pacientes con tiroidectomía total, entre junio de 2002 y junio de 2012, por carcinoma diferenciado de tiroides: 897 carcinomas papilares, 53 carcinomas pobremente diferenciados, 27 carcinomas foliculares y 17 carcinomas de células de Hürthle. Revisión de historias clínicas e informes patológicos.

**Resultados:** los pacientes con carcinomas papilares constituyeron una proporción significativamente menor de pacientes de 45 años o mayores, con menor tamaño tumoral y mayor porcentaje de metástasis ganglionares; entre aquellos con carcinoma pobremente diferenciado hubo un mayor porcentaje de pacientes de 45 años o mayores; los portadores de carcinoma folicular no presentaron metástasis ganglionares y los pacientes con carcinoma de células de Hürthle tuvieron un porcentaje mayor de varones que otros grupos, una proporción menor de invasión extracapsular y menos metástasis ganglionares. En relación con el carcinoma papilar se encontró que los pacientes con carcinoma de células de Hürthle desarrollaron mayor tamaño y menor porcentaje de metástasis ganglionares. Sin embargo, en la comparación de dos muestras de similar tamaño de carcinoma papilar y de células de Hürthle, la única diferencia estadísticamente significativa fue el tamaño tumoral mayor de estos últimos.

**Conclusiones:** los tipos histopatológicos de carcinomas diferenciados de tiroides de la presente serie mostraron menos diferencias en la proporción de factores pronósticos desfavorables que la comunicada en estudios previos. Es posible especular que ello se debe a la anticipación diagnóstica actual, que permitiría tratar a los enfermos con procedimientos menos agresivos.

■ **Palabras clave:** carcinoma de tiroides, tipos histológicos, factores pronóstico.

### ABSTRACT

**Background:** there is controversy in regard to the biological characteristics of the different histopathologic types of differentiated thyroid carcinoma.

**Objective:** to estimate and compare the prognostic factors in patients operated on for papillary, poorly differentiated, follicular and Hürthle cell carcinomas.

**Materials and Methods:** 994 patients underwent total thyroidectomy between June 2002 and August 2012 for differentiated thyroid carcinoma: 897 papillary carcinomas, 53 with poorly differentiated carcinomas, 27 follicular carcinomas and 17 Hürthle cell carcinomas. Review of clinical records and pathological reports.

**Results:** patients with papillary carcinoma presented less proportion of older patients, smaller tumor size and major proportion of lymph node metastases; those with poorly differentiated carcinoma showed more proportion of older patients; patients with follicular carcinoma did not presented lymph node metastases, and those with Hürthle cell carcinoma had more proportions of males, less proportion of extracapsular invasion and less lymph node metastases. In relation with papillary carcinoma, patients with Hürthle cell carcinoma had bigger tumor size and less percentage of lymph node metastases. However, in the comparison of two samples of the same size of papillary and Hürthle cell carcinomas, the only difference were the bigger tumor size of the latter.

**Conclusions:** histopathologic types of differentiated thyroid carcinomas in the present series showed less difference among the proportion of unfavourable prognostic factors than previously reported. It is possible to speculate that this is due to the present diagnostic anticipation that would allow treating patients with less aggressive therapies.

■ **Keywords:** thyroid carcinoma, histologic types, prognostic factors.

Recibido el  
17 de junio de 2016  
Aceptado el  
09 de agosto de 2016

Presentado en la Academia Argentina de Cirugía, sesión del 13 de abril de 2015

## Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides comprende los carcinomas papilar, folicular y de células de Hürthle, y abarca el 94% de las neoplasias malignas de la glándula. La frecuencia relativa de los tipos histológicos mencionados es variable según los criterios anatomopatológicos utilizados<sup>1</sup>.

Sobre 53 856 pacientes de la National Cancer Data Base de los Estados Unidos, reclutados entre 1985 y 1995, correspondía a carcinoma papilar el 80%, a carcinoma folicular el 11%, y a carcinoma de células de Hürthle o células oxífilas el 3%, con tasas de supervivencia a 10 años del 93%, 85% y 76%, respectivamente<sup>2</sup>.

El carcinoma de células de Hürthle, incluido actualmente entre los carcinomas foliculares, ha sido considerado como de peor pronóstico que el carcinoma folicular ordinario y que el papilar<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, debido a la baja frecuencia de este tipo de carcinoma, las series comunicadas son pequeñas y no siempre permiten confirmar este criterio<sup>5</sup>.

Además, la metodología actual de diagnóstico ha llevado a detectar carcinomas de tiroides de tamaño progresivamente menor que lo comunicado en años anteriores, y configurar un perfil epidemiológico distinto de esta enfermedad<sup>6</sup>.

También se ha descrito un subgrupo denominado carcinoma pobremente diferenciado que agrupa algunas formas infrecuentes (insular, células altas, esclerosante difuso) con una evolución más agresiva que el carcinoma papilar habitual<sup>7,8</sup>.

A fin de conocer diferencias entre las características de las variantes del cáncer diferenciado de tiroides, el objetivo del presente informe es cuantificar y comparar los factores pronósticos conocidos en los diferentes tipos histológicos de una serie consecutiva de pacientes operados por carcinoma diferenciado de tiroides.

## Material y métodos

El diseño de este estudio fue retrospectivo, de corte transversal, observacional y comparativo. Los datos fueron obtenidos de la revisión de las historias clínicas y protocolos de anatomía patológica de los pacientes operados por patología maligna de tiroides entre junio de 2002 y junio de 2012, exclusivamente en la práctica extrahospitalaria de dos de los autores (JEF y MRM), en la ciudad de Buenos Aires, y con los mismos criterios anatomopatológicos.

Entre los 1100 pacientes operados en forma primaria por carcinoma diferenciado de tiroides en ese período se incluyeron pacientes de uno u otro sexo, sin límite de edad. Para facilitar el análisis fueron excluidos 97 pacientes con carcinoma bilateral, todos ellos de histología papilar, y 9 con variantes infrecuentes (encapsulada 4, símil Whartin 2, cribiformemomular 1,

macrofolicular 1 y sólida 1), por lo que la población del presente estudio fue de 994 casos.

A los fines de establecer comparaciones se consideraron 4 grupos: carcinoma papilar típico (variantes clásica y folicular), carcinoma pobremente diferenciado (carcinoma de células altas, esclerosante difuso), carcinoma folicular y carcinoma de células de Hürthle o de células oxífilas.

Siguiendo dichos criterios se encontraron 897 enfermos (90,24%) con carcinoma papilar, 53 (5,33%) con carcinoma pobremente diferenciado (39 esclerosante difuso y 14 de células altas), 27 (2,45%) con carcinoma folicular y 17 (1,54%) con carcinoma de células de Hürthle.

La técnica empleada fue la tiroidectomía total, con inspección y biopsia intraoperatoria de los ganglios del compartimento central, y biopsia sistemática de los ganglios yugulares homolaterales al tumor, según lo ya comunicado por los autores<sup>9</sup>. En caso de comprobarse metástasis ganglionar se realizó vaciamiento del compartimento afectado: compartimento central (grupo VI) y lateral (grupos II a V).

Para el análisis de los factores pronósticos que se compararían entre cada grupo fueron seleccionadas las siguientes variables: sexo, edad (menor de 45 años y 45 años o más), tamaño tumoral (en mm), invasión extracapsular, multicentricidad, patología benigna asociada y presencia de metástasis ganglionares. Las categorías de edad se eligieron por ser las usadas en la estadificación TNM<sup>10</sup>.

A fin de disminuir el error beta por el diferente tamaño de los grupos se hizo un análisis complementario, para el cual se seleccionaron aleatoriamente 17 casos de carcinoma papilar y se compararon con los 17 afectados de carcinoma de células de Hürthle.

Para el tratamiento estadístico, los datos fueron volcados en una base de datos y luego analizados empleando el paquete estadístico SPSS 16 BY SPSS (1989-2007) y Epidat 3.1 (OPS/OMS-2006). Se realizaron los siguientes cálculos: estimación de intervalos de confianza del 95%, prueba de chi cuadrado, prueba de chi cuadrado y cálculo de residuos estandarizados ajustados, prueba de Fisher, prueba de ANOVA 2 vías, prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. El nivel de significación aceptado fue un error alfa de 0,05.

## Resultados

La distribución de frecuencias según tipo histológico y sexo se muestra en la tabla 1.

Las diferencias entre porcentajes de sexo fueron estadísticamente significativas (chi cuadrado,  $p=0,020$ ). El grupo de carcinoma de células de Hürthle presentó una proporción significativamente mayor de pacientes varones.

Las diferencias entre porcentajes de grupos de edad fueron estadísticamente significativas (chi cuadra-

do,  $p=0,040$ ): el grupo de carcinoma pobremente diferenciado presentó una mayor proporción de pacientes con 45 años o mayores que la esperada, mientras que el grupo de carcinoma papilar presentó una proporción significativamente menor de pacientes con 45 años o mayores, como se muestra en la tabla 1.

Las diferencias entre promedios de tamaño según grupos fueron estadísticamente significativas ( $p<0,0001$ ), ya que los carcinomas papilares tuvieron un tamaño menor que los restantes grupos. Dado que era posible que la distribución del tamaño no fuera normal, se repitió el análisis con la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, y condujo a la misma conclusión, tal como se puede ver en la tabla 1.

Las proporciones de invasión extracapsular difirieron en forma estadísticamente significativa (chi cuadrado,  $p=0,037$ ), en relación con una proporción menor que la esperada en el grupo de carcinoma de células de Hürthle, como se exhibe en la tabla 2.

La multicentricidad ocurrió en el 12,6%, y se encontró patología benigna asociada en un 48,7%. Las proporciones de multicentricidad y de patología benigna asociada difirieron entre los distintos tipos histológicos, aunque en forma estadísticamente no significativa (véase Tabla 2).

Las proporciones de metástasis ganglionares cervicales entre los grupos difirieron en forma estadísticamente significativa (chi cuadrado,  $p=0,0001$ ), ya que no se registraron metástasis ganglionares en los pacientes con carcinoma folicular y en solo uno con carcinoma de células de Hürthle (véase Tabla 2).

El promedio de ganglios obtenidos fue 23, con rango entre 8 y 49, según el vaciamiento realizado, y el promedio de ganglios positivos fue de 4, con rango entre 1 y 26.

Se efectuaron las comparaciones de las mismas variables entre un grupo de 17 pacientes seleccionados aleatoriamente entre aquellos con carcinoma

■ TABLA 1

Distribución de frecuencias de sexo, edad y tamaño tumoral, según tipo histológico

	Papilar n (%)	Pobremente diferenciado n (%)	Folicular n (%)	Hürthle n (%)	Total n (%)
Sexo					
Masculino	174 (19,4)	9 (17,0)	8 (29,6)	*8 (47,1)	199 (20,0)
Femenino	723 (80,6)	44 (83,0)	19 (70,4)	9 (52,9)	795 (80,0)
Edad					
Menores de 45 años	**479 (53,4)	19 (35,8)	13 (48,1)	6 (35,3)	517 (52,0)
45 años o más	418 (46,6)	**34 (64,2)	14 (51,9)	11 (64,7)	477 (48,0)
Tamaño					
Promedio (mm)	***12,62	17,16	22,11	22,52	13,29
Desvío estándar ( $\pm$ )	8,22	14,31	13,97	10,52	9,13

\* $p=0,02$  (chi cuadrado); \*\*  $p=0,04$  (chi cuadrado); \*\*\* $p=0,0001$  (ANOVA),  $p=0,002$  (Kruskal Wallis).

■ TABLA 2

Proporciones de invasión extracapsular, multicentricidad, patología benigna asociada y metástasis ganglionar, según tipo histológico

	Papilar n (%)	Pobremente diferenciado n (%)	Folicular n (%)	Hürthle n (%)	Total n (%)
Invasión extracapsular					
No	693 (77,3)	41 (77,4)	25 (92,6)	17 (100)	776 (78,1)
Sí	204 (22,7)	12 (22,6)	2 (7,4)	*0 (0)	218 (21,9)
Multicentricidad					
No	784(87,4)	48(90,6)	22(81,5)	15(88,2)	869(87,4)
Sí	113(12,6)	5(9,4)	5(18,5)	2(11,8)	125(12,6)
Patología benigna asociada					
No	435(48,5)	24(45,3)	15(55,6)	10(58,8)	484(48,7)
Sí	462(51,5)	29(54,7)	12(44,4)	7(41,2)	510(51,3)
Metástasis ganglionar					
No	**701 (78,1)	42 (79,2)	27 (100,0)	16 (94,1)	786 (79,1)
Sí	196 (21,9)	11 (20,8)	**0 (0)	1 (5,9)	208 (20,9)

\* $p=0,037$  (chi cuadrado); \*\* $p=0,019$  (chi cuadrado). La distribución de la multicentricidad y de la patología benigna asociada variaron entre los grupos de forma estadísticamente no significativa.

TABLA 3

Comparación de factores pronósticos entre 17 pacientes con carcinoma papilar y 17 con carcinoma de células de Hürthle

	Papilar n (%)	Hürthle n (%)	p
Sexo			
Masculino	4 (23,5)	8 (47,1)	0,141*
Femenino	13 (76,5)	9 (52,9)	
Edad			
Menores de 45 años	7 (41,2)	6 (35,3)	0,500*
45 años o más	10 (58,8)	11 (64,7)	
Tamaño			
Promedio (mm)	11,70	22,52	0,001**
Desvío estándar	6,51	10,52	
Invasión extracapsular			
No	17 (100)	0 (0)	0,114*
Sí	14 (82,4)	3 (17,6)	
Multicentricidad			
No	15 (88,2)	15 (88,2)	0,699*
Sí	2 (11,8)	2 (11,8)	
Patología benigna asociada			
No	7 (41,2)	10 (58,8)	0,247*
Sí	10 (58,8)	7 (41,2)	
Metástasis ganglionar			
No	17 (100)	16 (94,1)	0,198*
Sí	0 (0)	1 (5,9)	

\* chi cuadrado; \*\* ANOVA.

papilar y los 17 pacientes con carcinoma de células de Hürthle. Las proporciones difirieron en forma no significativa, salvo en el tamaño, que fue mayor en los afectados con carcinoma de células de Hürthle, como se muestran en la tabla 3.

## Discusión

El carcinoma papilar es la neoplasia maligna más frecuentemente encontrada en la tiroides. Sin embargo, otros tipos histológicos se presentan ocasionalmente, y sus características deben ser también conocidas por los médicos especialistas.

Distintos autores informan hallazgos disímiles tanto en la frecuencia relativa de los tipos histológicos como en la distribución de factores pronósticos, ya sea por provenir de poblaciones diferentes, o en períodos prolongados con distintos criterios diagnósticos.

González Aguilar en 1997 comunicó, sobre 214 casos de carcinomas diferenciados de tiroides atendidos entre 1978 y 1995, un 72,9% con carcinoma papilar, 26,6% con carcinoma folicular y 0,5% con carcinoma de células de Hürthle<sup>11</sup>.

Bhargav y col., de la India, sobre 302 pacientes operados por carcinoma diferenciado de tiroides entre 1989 y 2002, encontraron carcinoma papilar en 62%

de los casos, carcinoma folicular en 30% y carcinoma pobremente diferenciado en 8%. La existencia de casos avanzados y con factores pronósticos desfavorables explica la baja supervivencia alejada de algunos subgrupos<sup>12</sup>.

En cambio, en la presente casuística existió una mayor frecuencia relativa del carcinoma papilar (90,24%) y menor de los carcinomas foliculares (2,45%).

Kushchayeva y col. compararon los factores pronósticos y la evolución de 118 pacientes con carcinoma folicular y de células de Hürthle, y encontraron un intervalo libre de enfermedad a 10 años del 75% y 40,5%, así como una tasa de mortalidad específica de 20% y 51%, respectivamente. En los carcinomas de células de Hürthle, los factores de riesgo fueron la invasión extratiroidea, la presencia de metástasis, el sexo masculino y la extensión de la tiroidectomía, mientras que en los carcinomas foliculares los únicos fueron la invasión extratiroidea y la presencia de metástasis<sup>3</sup>.

Mills y col., de Londres, en un estudio retrospectivo de 62 pacientes con carcinoma de células de Hürthle entre 1946 y 2003, mostraron que la extensión de la cirugía se relacionaba con la supervivencia específica, mientras que la metástasis ganglionar, la metástasis a distancia y el estadio tumoral fueron factores predictivos independientes de supervivencia libre de enfermedad<sup>4</sup>.

Estas casuísticas contrastan con la serie aquí presentada que exhibe una baja presencia de factores desfavorables y un mismo tratamiento quirúrgico.

Sugino y col., de Japón, compararon los factores pronósticos del carcinoma de células de Hürthle y el carcinoma folicular. El análisis multivariado mostró que la edad, el tamaño tumoral y las metástasis a distancia tuvieron valor predictivo independiente de supervivencia específica, si bien no pudieron establecer diferencia entre ambos tipos histológicos<sup>5</sup>.

Esto coincidió con lo comunicado por Haigh y Urbach, quienes encontraron que la edad, el sexo y el estadio tumoral tenían valor pronóstico independiente, pero no la diferencia de tipos histológicos<sup>13</sup>.

Ito y col., de Japón, analizaron los resultados de 334 casos de carcinoma folicular y encontraron una supervivencia específica del 96,4% y 90,4% a 5 y 10 años. Los factores pronósticos independientes fueron la histología pobremente diferenciada y la invasión local extensa<sup>14</sup>.

Un trabajo que muestra una mayor agresividad de los carcinomas de células de Hürthle es el de Bishop y col., de Baltimore, quienes revisaron casos de recurrencia de carcinoma de células de Hürthle y encontraron que se asociaba más a implantes en partes blandas que a metástasis ganglionar<sup>15</sup>.

El análisis de los distintos estudios muestra que se trata de series de diferente composición respecto de la casuística aquí presentada, tal vez por tratarse de casos más avanzados o con otros criterios anatómopatológicos.

Los carcinomas pobremente diferenciados han sido reconocidos por la Organización Mundial de la Salud como un tipo especial de cáncer de tiroides en 2004, con un comportamiento intermedio entre el carcinoma bien diferenciado y el carcinoma anaplásico. El consenso de Turín definió algunas características específicas que permiten diagnosticarlo: crecimiento sólido/trabecular/insular, ausencia de núcleos típicos del carcinoma papilar, y alguna de las siguientes características: necrosis tumoral, más de 3 mitosis por 10 campos del alto aumento, y núcleos deformados. Su frecuencia oscila entre menos del 1% en Japón y 15% en el norte de Italia, rango dentro del cual se encuentra la presente casuística del 5,33%<sup>7,8</sup>.

Asioli y col., de Italia, en un estudio de validación de la propuesta de Turín sobre 152 casos de Estados Unidos y de Italia, señalan una supervivencia del 71,6% y 46,3% a 5 y 10 años, y en el análisis multivariado encuentran la edad de 45 años o mayor, el tamaño superior a 4 cm y la positividad de IMP3 como factores independientes de riesgo de mortalidad<sup>16</sup>.

Los tipos histológicos de mayor agresividad han sido tomados en cuenta para definir el grupo de riesgo intermedio de recidiva en las guías 2009 de la American Thyroid Association sobre nódulo tiroideo y carcinoma diferenciado de tiroides, y ratificadas en su reciente versión de 2015<sup>17</sup>.

En la Argentina, el Consenso Intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides también incluye las histologías agresivas entre los criterios para definir el grupo de riesgo intermedio de recurrencia<sup>18</sup>.

Debe tomarse en cuenta que, a pesar de los avances obtenidos actualmente en el estudio de mutaciones específicas y con el uso de la inmunohistoquímica, el diagnóstico patológico se basa principalmente en criterios morfológicos, con marcadas diferencias interobservador<sup>19,20</sup>.

Las fortalezas del presente informe consisten en abarcar una serie numerosa; en haber recolectado los datos en forma consecutiva, con una misma técnica, por un mismo grupo quirúrgico y con los mismos criterios anatomopatológicos, y en que permite proveer información actualizada sobre las características de los tipos histológicos de carcinoma diferenciado de tiroides en Buenos Aires.

Las limitaciones consisten en el tamaño de algunos grupos, debido a la baja frecuencia de esos tipos de carcinomas, y en la ausencia de un seguimiento completo que permita correlacionar los factores pronósticos con la supervivencia alejada. Además, el origen en la práctica extrahospitalaria puede implicar un sesgo de selección en la muestra, ya que se trata de pacientes con mayor accesibilidad a la atención médica que otros grupos sociales más desfavorecidos.

Basados en los resultados expuestos y respondiendo a los objetivos enunciados, es posible afirmar que, en la serie aquí presentada, se registraron las siguientes características.

1. Los carcinomas papilares se presentaron en pacientes más jóvenes (una proporción significativamente menor de pacientes con 45 años o mayores), con menor tamaño tumoral y mayor porcentaje de metástasis ganglionares.
2. Los carcinomas pobremente diferenciados tuvieron un mayor porcentaje de pacientes de 45 años o mayores.
3. Los carcinomas foliculares no presentaron metástasis ganglionares.
4. Los carcinomas de células de Hürthle tuvieron un porcentaje mayor de varones que otros grupos, una proporción menor de invasión extracapsular y menos metástasis ganglionares.
5. En relación específicamente con el carcinoma papilar se encontró que los pacientes con carcinoma de células de Hürthle tuvieron mayor tamaño y menor porcentaje de metástasis ganglionares. Sin embargo, en la comparación de dos muestras de similar tamaño de carcinoma papilar y de células de Hürthle, la única diferencia estadísticamente significativa fue el tamaño tumoral mayor de estos últimos.

En conclusión, los carcinomas diferenciados de tiroides que actualmente se operan en el medio extrahospitalario presentan distinta distribución de los factores pronósticos entre diferentes tipos histológicos. Existen diferencias en relación con otras comunicaciones, y es posible especular que la anticipación diagnóstica actual es lo que permite tratar enfermos con menos factores pronósticos desfavorables, y contribuye a justificar tratamientos quirúrgicos de menor extensión.

*Agradecimiento: al Dr. Vicente C. Castiglia por su asesoramiento en la metodología y el tratamiento estadístico.*

## Referencias bibliográficas

1. Castiglioni T, Papaturo A, Elsner B. Cáncer de tiroides: variación en sus tipos histológicos entre 1958 y 2000, un análisis de 749 casos. Rev Argent Endocrinol Metab 2005; 42(3): 67-72.
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U. S., 1985-1995. Cancer 1998; 83(12):2638-48.
3. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hürthle cell or follicular thyroid cancer. Am J Surg 2008; 195(4): 457-62.
4. Mills SC, Haq M, Smellie WJ, Harmer C. Hürthle cell carcinoma of the thyroid: retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. Eur J Surg Oncol 2009; 35(3):230-4.
5. Sugino K, Kameyama K, Ito K, et al. Does Hürthle cell carcinoma of the thyroid have a poorer prognosis than ordinary follicular thyroid carcinoma? Ann Surg Oncol 2013; 20:2944-50.
6. Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. Surg Clin N Am 2014; 94: 485-97.
7. Sugitani I, Toda K, Yamamoto N, Sakamoto A, Fujimoto Y. Re-evaluation of histopathological factors affecting prognosis of differentiated thyroid carcinoma in an iodine-sufficient country. World J Surg 2010; 34(6):1265-73.
8. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated

- thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg-Pathol* 2007; 31(8):1256-64.
9. Falco JE, Otero Muñoz A, Montesinos MR. Factores predictores de metástasis ganglionar en el carcinoma diferenciado de tiroides. *Rev Argent Cirug* 2012; 102:57-61.
  10. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. London: Verlag; 2010. p. 87-96.
  11. González Aguilar O. Cáncer de tiroides. *Rev Argent Cirug* 1997; N° Extraordinario: 57-190.
  12. Bhargav PR, Mishra A, Agarwal G, et al. Long-term outcome of differentiated thyroid carcinoma: experience in a developing country. *World J Surg* 2010; 34 (1):40-7.
  13. Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. *Surgery* 2005; 138(6):1152-7.
  14. Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: importance of postoperative pathological examination. *World J Surg* 2007; 31(7):1417-24.
  15. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, Westra WH. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012; 22(7): 690-4.
  16. Asioli S, Erickson LA, Righi A, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol* 2010; 23:1269-78.
  17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133.doi: 10.1089/thy.2015.0020.
  18. Pitoia F, Califano I, Vázquez A y cols. Consenso Intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent EndocrinolMetab* 2014; 51:85-118.
  19. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J ClinPathol* 2008; 130:736-44.
  20. Widder S, Guggisberg K, Khalil M, Pasiaka JL. A pathologic re-view of follicular thyroid neoplasms: the impact of changing the threshold for the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144: 80-5.

## Discusión

**Dr. Roberto N. Pradier:** Yo creo que ha sido muy oportuno que el Dr. Montesinos hiciera una revisión de un grupo de pacientes que habitualmente no son agrupados y publicados. Porque habitualmente las series que conocemos son series hospitalarias; de manera que creo que eso la hace diferente de otras series. Es llamativa la alta incidencia de carcinomas papilares (90%), que está por encima de lo esperado, pero también creo que va de la mano de lo que se está viendo: en el mundo entero aumentan los carcinomas papilares a expensas de los otros tipos histológicos, probablemente por la extensa difusión de la yodización de la sal, que ya lleva años suficientes como para haber cambiado el carácter de estas lesiones. Preguntaría –aunque no formo parte de lo que se estudió en este trabajo pero sin duda lo tienen registrado– cuántos carcinomas indiferenciados anaplásicos encontraron en esta serie. Porque tengo la impresión de que tienden a ser cada vez más escasos, incluso en series hospitalarias y..., perdón, otra cosa interesante sería comparar esta serie con la serie hospitalaria que seguramente tienen los doctores en el Hospital de Clínicas; eso nos daría probablemente datos adicionales acerca de hasta qué punto la buena atención médica –como lo señalan bien los autores– pueden tener importancia en el tamaño y también quizás en los tipos histológicos. Muchas gracias.

**Dr. Manuel R. Montesinos:** Muchas gracias Dr. Pradier por su comentario y su pregunta.

Los carcinomas anaplásicos de la serie, sino me equivoco, fueron 12 en ese período y 4 linfomas que, por supuesto, no son considerados y alrededor de 35 o 36 medulares y para dar una idea los que quedaron fuera de la serie.

Coincidimos también en que esta serie tiene esa característica y el motivo de la presentación era que estamos viendo cánceres cada vez más pequeños. Motivo, no tanto de la buena atención, porque en el Hospital de Clínicas también damos buena atención, sino por el acceso a la atención médica, que es un poco diferente. La gente con mayor poder adquisitivo tiene mejor acceso a la atención médica, tiene un diagnóstico más temprano. Los endocrinólogos revisan minuciosamente la tiroides con ecografía, punzan cuanto nódulo les parece un poco sospechoso, y así tenemos tumores de tamaño muy reducidos.

Nuestra intención es compararlos con la serie hospitalaria que, sin necesidad de hacer demasiados números, le puedo decir que sí es muy diferente de lo que atendemos en el Hospital de Clínicas: son tumores más extensos con invasión de órganos vecinos y mayor frecuencia de metástasis ganglionares, y –le diría– mayor porcentaje de pobremente diferenciados, porque son los que muchas veces no se operan en otros ambientes y entonces terminan con una derivación hospitalaria.

**Dr. Osvaldo González Aguilar:** Muchas gracias, Dr. Manuel Montesinos, por el interesante trabajo que nos ha regalado esta noche. Es uno más de los tantos que nos presenta periódicamente. De su lectura saco algunos comentarios y probablemente algunas preguntas. Por ejemplo, veo que los carcinomas de células de Hürthle están colocados entre los diferenciados; entonces me viene a la memoria la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del año 2004, en la cual se ubicaba a los carcinomas de células de Hürthle entre los pobremente diferenciados, junto al esclerosante difuso, de células columnares, tallcells, dado que el hobnail todavía Sofia Asioli no lo había descrito. Pero aparentemente esta clasificación no ha tenido su validación. Otro comentario que me surge es que tuvieron 27 carcinomas foliculares; si los carcinomas de células de Hürthle constituyen uno de los dos subtipos del folicular y la mayoría de las series dicen que representan el 3% de los foliculares, acá 17 de 27 serían el 63%, que es bastante superior a los números de la bibliografía en general. La pregunta es si estos 17 tenían el 75% o más de células oxifílicas comprobadas, es decir que realmente eran carcinomas y no adenomas de células de Hürthle. Otra pregunta que yale planteé antes de la sesión a Manuel Montesinos es la edad 45 años, con la que ustedes analizan los factores pronósticos, lo cual es correcto. Pero antes de la sesión le alcancé el Abstract de un trabajo que acaba de salir en marzo en *Thyroid*, donde intervienen el MD Anderson, el Mount Sinai de Toronto y el grupo de Orlo Clark de San Francisco. En ellos 45 años pasarán a ser 55 años, con lo cual miles de personas a lo largo del mundo que tienen mal pronóstico pasarían a tener buen pronóstico. Finalmente, alguna otra cosa que podríamos decirse refiere a los factores pronósticos de los carcinomas de células de Hürthle, que en realidad debían llamarse de células de Azkenazi porque el que describió este tumor fue Azkenazi y no Hürthle (esto es anecdótico, nada más, porque Hürthle trabajaba en perros y había descrito las células C interfoliculares). Bueno, a propósito de los factores pronósticos, se consideran también –además de los factores pronósticos analizados por ustedes– los márgenes positivos y el patrón sólido o trabecular que, como bien lo define el consenso de Turín de 2007, es una característica de los carcinomas pobremente diferenciados. Yo le agradezco a Manuel Montesinos por el metuculoso y prolijo trabajo que nos ha regalado esta noche. Muchas gracias.

**Dr. Manuel R. Montesinos:** Gracias, Dr. González Aguilar. Le agradezco los comentarios y las preguntas. Sí, los carcinomas de células de Hürthle tenían características de carcinoma, fueron diferenciados específicamente de los adenomas de células de Hürthle y las características de ausencia de metástasis y de invasión extratiroidea que presentan. Nos llamaron la atención porque, cuando analizamos la serie completa,

encontramos que toman esa característica. Nuestra primera intención era presentar una casuística de células de Hürthle. Como no pudimos completar el seguimiento de esos pacientes preferimos hacer la comparación de factores pronósticos con los otros grupos, porque nos parece que es un grupo especial, sobre el cual se ha construido la idea de que son de una mayor agresividad, pero lo que estamos viendo actualmente, debido probablemente a la anticipación diagnóstica, es que, si bien cumplen los criterios histológicos, no se manifiestan con la agresividad de otras series. En cuanto a la edad, estoy de acuerdo también con usted; ya estaba al tanto de que estaban cambiando eso, pero el trabajo lo hicimos cuando el nivel de corte era otro. Con respecto al patrón sólido, está incluido entre los pobremente diferenciados. Entre los pobremente diferenciados están los que tienen patrón sólido, por eso se consideraron pobremente diferenciados. Bueno, creo que he contestado sus observaciones.

**Dr. Ángel M. Vanelli:** Primero, felicitar a los autores por el trabajo presentado. Como ustedes saben, hoy la discusión acerca del tratamiento del cáncer de tiroides se centra en el compartimento central del cuello y ya no en la tiroidectomía parcial o total, como se venía haciendo en años anteriores.

Eso motivó un trabajo prospectivo nuestro desde el año 2010 hasta la fecha, que tratamos de comparar con el trabajo que presentó el Dr. Montesinos. Hemos obtenido algunos resultados distintos. Respecto del carcinoma folicular puro fue muy pequeña la cantidad de pacientes, a diferencia de lo que presentan otros autores. Solamente los hemos encontrado en un 4% sobre 479 pacientes operados.

Hemos tenido mayor cantidad de carcinomas pobremente diferenciados, hecho que notamos a posteriori, porque es muy difícil hacer diagnóstico previo a la cirugía, en tanto que la cantidad de papilares se mantiene más o menos en el común de la literatura general que es del 80%. Estamos de acuerdo con el tamaño, solamente que cambia la agresividad con el tamaño. En los papilares descubrimos que dan metástasis después de los 3 cm a nivel cervical central; en los pobremente diferenciados con 1,7 cm dan metástasis a nivel central, o sea la mayor proporción, no es cierto. Con respecto a la ruptura capsular estamos de acuerdo con los autores.

Algo que me llamó la atención es la multicentricidad, que los autores no dan como estadísticamente significativa pero en nuestra serie sí lo fue. Fue una comparación bastante importante entre los distintos tipos histológicos y en la posibilidad de dar metástasis cervicales.

Por eso me llamó la atención que se hayan descartado de la serie los bilaterales, como parte de la multicentricidad o como algún tipo de multicentricidad.

Si bien nuestro trabajo se basó netamente en los papilares comunes, hemos visto que los 3 cm en papilares comunes son altamente significativos para dar metástasis a nivel cervical y hacer el vaciamiento cervical.

Nada más quería contarles esto de nuestra experiencia. Y nuevamente felicito al grupo de trabajo.

**Dr. Manuel R. Montesinos:** Gracias, Dr. Vanelli, por el comentario; esto revela las diferencias en las series, como se ha mostrado también en la literatura, que dependen de dónde se tome la serie, el período que se tome, los criterios histológicos. Los porcentajes van cambiando bastante y, sin embargo, a pesar de todo creo que coincidimos en que los foliculares alcanzan un porcentaje inferior a lo que históricamente se nos enseñaba que representaban. Esto probablemente se deba a un crecimiento de los papilares o a un diagnóstico temprano de los papilares, que son los más frecuentes.

**Dr. Marcelo F. Figari:** Gracias, Dr. Montesinos. Muy muy breve, además de encomiar el análisis que evidentemente revela un perfil poblacional muy particular, sé que también estamos acostumbrados a ver una cantidad muy importante de tumores en estadios iniciales debido a la detección temprana y hago la misma observación con respecto a la escasa canti-

dad de lesiones foliculares, y a un comportamiento biológico mucho más benévolo que el habitualmente comunicado acerca del tumor de células de Hürthle. Mi pregunta va referida a si, habiendo hecho este análisis, habiendo observado el porcentaje mucho más alto de pacientes con tumores incipientes jóvenes en edades iniciales, sin factores de riesgo significativo, si eso ha llevado dentro de su grupo a algún tipo de reflexión concerniente al abordaje del tratamiento de la glandular y del compartimento central con respecto al que clásicamente tenía.

**Dr. Manuel R. Montesinos:** Por empezar, no hemos modificado la estrategia debido a que en la estrategia de tratamiento para el carcinoma de tiroides seguimos lineamientos que se validan en otras organizaciones más amplias con mayor número de casos, como lo que diga la ATA o el Consenso Intersocietario Argentino. No cambiamos, por unos números que tengamos, el tratamiento que nosotros hacemos, pero creemos que es importante contribuir a la literatura y a la información en la Argentina: qué es lo que estamos viendo actualmente, qué nos está pasando actualmente dado que eso puede contribuir cuando se hagan consensos, se tomen decisiones y para sentirse más apoyados; es decir que se encontró una proporción de tumores muy incipientes, menores, y que a veces, como ya hemos visto en la ATA, algunos ni siquiera los operan sino los observan. Entonces, es una realidad que estamos viendo y queremos documentarla, plasmarla en cifras. Con respecto a lo que quedó pendiente de respuesta al Dr. Figari –no haber considerado los bilaterales– fue una sugerencia del Dr. Castiglia porque, para las comparaciones estadísticas, se hacía muy complicado considerar un solo individuo con dos variables para analizar en lo referente al tumor, pero con una sola variable con respecto al sexo y la edad. Como no era tan grande el número de bilaterales los sacamos, pero estamos de acuerdo en que representan un factor de mayor riesgo. Con respecto a la multicentricidad, nosotros no la descartamos sino analizamos lo que vemos, y no digo que no es importante la multicentricidad como factor pronóstico; lo que digo es que está distribuida en forma igual en todos los grupos, no hay una diferencia, por lo menos estadísticamente significativa y con las limitaciones que nos impone el tamaño de la muestra para decir que la multicentricidad es más frecuente en un tipo histológico que en el otro; de hecho, la consideramos una variable para analizar, lo tenemos en cuenta. Pero en este grupo, lo que decimos no es que no es importante la variable, sino que no es tan diferente en los distintos grupos, no se comporta diferentemente en los 4 grupos analizados.

**Dr. Pedro A. Saco:** Felicito primero al Dr. Montesinos por lo exhaustivo de su estudio sobre los factores pronósticos en el cáncer diferenciado. El comentario es el siguiente: la importancia de la enfermedad ganglionar como factor pronóstico ha sido motivo de mucha controversia a lo largo de los años. Durante largo tiempo se dijo que tenían poca importancia los ganglios positivos. Sin embargo, las experiencias más actuales de la gente del Memorial y algunos grupos europeos confirman que la enfermedad ganglionar positiva es un factor de adverso pronóstico en el cáncer diferenciado.

Dado que el grupo del Dr. Montesinos investiga sistemáticamente el cuello lateral, porque conocemos la conducta de ellos, quería preguntarle si no habían encontrado que la enfermedad ganglionar impactaba desde el punto de vista pronóstico en la supervivencia de estos pacientes. ¿No lo evaluaron?

**Dr. Manuel R. Montesinos:** No es un estudio de supervivencia. Con un estudio de supervivencia podríamos decir si estos factores pronósticos se comportan como factores pronósticos independientes en esta población. Lo que podríamos afirmar es que estos factores pronósticos, que son reconocidos en todas las casuísticas, en todas las trabajos que leí, se comportarían de la misma manera en esta casuística, pero esto no es lógica no sería biología; entonces, para afirmar que tienen va-

lor pronóstico, deberíamos ver la supervivencia alejada, cosa que no hacemos en este caso; así que no podemos afirmar si los ganglios fueron factor pronóstico independiente. Podemos decir nada más que, en las series que presentamos de microcarcinoma o anteriormente de carcinoma tuvimos un 15% de *skip* metástasis o sea dentro de las metástasis, metástasis en el compartimento lateral, sin metástasis en compartimento central; eso es lo único que podemos informar sobre la base de lo que hemos encontrado.

**Dr. H. Pablo Curutchet:** Bueno, yo creo que la serie traída por el Dr. Montesinos y colaboradores es muy interesante.

Primero, por la fortaleza de la tensión numérica que tiene y, segundo, por el procesamiento bastante cuidadoso que han hecho de todos los factores.

Esos factores pronósticos que nombra el Dr. Montesinos que están en todas las series se han multiplicado con las diversas combinaciones posibles. Debe de haber 10 o 12 clasificaciones que tratan de juntarlos de alguna manera, para decidir la estrategia terapéutica en cáncer de tiroides. Sin embargo, uno sabe que la conducta habitual general acá es la tiroidectomía total. Por lo tanto, estas discusiones son más bien especulativas porque desde el punto de vista terapéutico, tienen poco efecto.

Obviamente, si uno conoce los factores pronósticos después que sacó el tumor, es difícil valerse de esto para efectuar una terapéutica distinta al cáncer de tiroides. Yo creo que el tema de los factores pronósticos clínicos y patológicos como estos no va a seguir siendo útil en adelante porque ya llegamos a un punto de definición con respecto a esto; ya se sabe que hay grupos de baja agresividad, mediana agresividad y gran agresividad o demasiado agresivos. Ya se sabe que en el caso de los tumores poco agresivos se pueden hacer operaciones menores que la tiroidectomía total y, en los otros, la tiroidectomía total. Pero creo que el problema de la génesis tumoral en general pasó y va a pasar por la base genética del carcinoma de tiroides como de otros carcinomas humanos. En este punto es importante acordarse de que los receptores de tirosinasa son factores aparentemente predictores de un comportamiento distinto en cáncer de tiroides y están presentes en aproximadamente entre un 5 y un 70% y esto va a llegar a determinar un cambio de conducta terapéutica. Pero acá de lo que se trata es de ver cómo hacemos para que a un enfermo con un cáncer de tiroides de tal característica se le haga algo menos que una tiroidectomía total y se le agregue o no un vaciamiento terapéutico, porque el profiláctico no está indicado.

Y estamos dando vueltas hace muchos años con esto. Por lo tanto, una conducta sería que uno siga con los patrones que el Dr. Montesinos ha mencionado muy bien, que en tumores no agresivos o muy agresivos sobre la base de la edad, la multicentricidad, la agresión extracapsular, etc., se

haga tiroidectomía convencional y en algunos casos se proceda con operaciones menores. La pregunta es: ¿En qué casos uno puede hacer menos que una tiroidectomía total consiguiendo la misma sobrevida? Sabemos que la sobrevida del cáncer diferenciado de tiroides a 15 o 20 años es del 90 al 95%; por lo tanto, estamos ante una prueba observacional que requiere 15 o 20 años de evaluación para decir cuál es realmente la conducta más adecuada. Yo le preguntaré al Dr. Montesinos, por ejemplo, si uno opera a un enfermo con un nódulo tiroideo de un polo superior de 1,5 cm. de diámetro y le hace una lobectomía tiroidea porque el patólogo dice en ese momento que es un carcinoma capilar y, por la característica del enfermo: menor de 45 años, sexo femenino y sin invasión capsular ni metástasis ganglionares, decide que la lobectomía es suficiente, y en el estudio diferido viene que es un carcinoma de células de Hürthle o un tumor semidiferenciado muy agresivo, ¿la conducta es volver a internar al enfermo para sacar toda la tiroides o dejarlo como está? Yo creo que hay que buscar la aplicación práctica de todas estas mezclas de clasificaciones para decidir realmente en estos momentos cuál es la mejor conducta para cáncer de tiroides. Muchas gracias.

**Dr. Manuel R. Montesinos:** Agradezco los comentarios. La respuesta sería que hay que completar la tiroidectomía. De todas formas, la conducta ante el tratamiento del cáncer de tiroides me parece tiene que ser consensuada entre toda la comunidad médica por lo menos local, para poder actuar todos de la misma manera.

Cuando trabajamos fuera de una institución interactuamos con diferentes endocrinólogos con diferentes pacientes, y entonces no podemos adoptar una conducta individual porque nos parece, porque creemos, o porque leímos un artículo, sino porque lo afirma un consenso de nuestro país.

Creo que la cirugía va evolucionando hacia un minimalismo con respecto a muchos tumores. Como usted lo sabe muy bien, en el cáncer de mama primero era mastectomía y vaciamiento, luego pasó a cuadrantectomía y vaciamiento, cuadrantectomía y centinela, solo cuadrantectomía y nada. Todo eso avanza a través de la validación de estudios que van surgiendo, lamentablemente no en nuestro medio, sino en otros países.

Así que creo que debemos seguir conductas basadas en consensos que se hagan acá, en nuestro país.

Lo que pretende este trabajo es aportar el perfil epidemiológico actual que vemos nosotros. Otros grupos, como el del Dr. Vanelli, presenten otro y de todo eso surgirá una idea más acabada de lo que estamos viendo actualmente, que seguramente es muy distinto de lo que veíamos hace 30 o 40 años. Entonces, a partir de ese consenso, se podrá decidir si hacer alguna cirugía en menos, y no tener que hacerlo individualmente nosotros.