







Factores de riesgo y supervivencia en el carcinoma de células de Hürthle. Revisión sistemática y metanálisis

Risk factors and survival in Hürthle cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis

Victoria Santa María , Gisela Candelino , Alejandro Rubino , Osvaldo González Aguilar , Cristian Marteletti , Jorge A. González Calderón 

Hospital María Curie,
Buenos Aires,
Argentina.

RESUMEN

Antecedentes: el carcinoma de células de Hürthle (CCH) de la glándula tiroides representa el 0,4-10% de los tumores diferenciados de tiroides. Se trataría de un carcinoma diferenciado de entidad propia. El tratamiento resulta controvertido dado que no existen estudios controlados prospectivos aleatorizados que validen la extensión de la tiroidectomía y la eficacia del tratamiento adyuvante con yodo radiactivo o radioterapia.

Objetivo: analizar los factores pronósticos y de tratamiento que afectan la supervivencia del CCH.

Material y métodos: se llevó a cabo una revisión sistemática de las bases MEDLINE, EMBASE COCHRANE y LILACS-BIREME con el objetivo de encontrar literatura relevante con respecto a los factores de riesgo y pronóstico que influyen en la supervivencia.

Resultados: se identificaron el género masculino, tamaño tumoral > 4 cm, la invasión ganglionar y extratiroides y las metástasis a distancia como factores de mal pronóstico. La tiroidectomía total muestra una tendencia favorable a la mayor supervivencia.

Conclusión: el manejo de los pacientes con CCH continúa presentando aspectos controvertidos. Se requieren investigaciones a gran escala sobre tratamientos multimodales. El Registro Nacional abierto a todos los cirujanos por la AACCYC, cuyos resultados se conocerán en 2023, podrían aportar evidencias de mayor calidad. Los autores son conscientes de que esta presentación contiene fortalezas y debilidades. Entre las primeras, es el primer metanálisis que se realiza sobre factores pronóstico y de supervivencia del CCH; sin embargo, el grado de heterogeneidad de los trabajos resulta muy alto para algunas variables y no ha sido posible incluir otros factores de riesgo que puedan afectar el pronóstico.

■ **Palabras clave:** cáncer de tiroides, células de Hürthle, pronóstico, supervivencia.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Victoria Santa María
E-mail:
hcuriess@intramed.net

ABSTRACT

Background: Hürthle cell carcinoma (HCC) of the thyroid gland, which accounts for about 0.4–10% of all differentiated thyroid cancer, is considered differentiated carcinoma with a distinct entity. The treatment of this disease is controversial since there are no prospective randomized controlled trials validating the extent of thyroidectomy and the efficacy of adjuvant treatment with radioactive iodine or radiation therapy.

Objective: The aim of this study is to analyze the prognostic factors affecting survival of patients with HCC.

Material and methods: We performed an electronic search in MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, and LILACS-BIREME databases to find relevant literature regarding risk and prognostic factors affecting survival.

Results: Male sex, tumor size > 4 cm, lymph node involvement, extrathyroid extension and distant metastases were associated with adverse outcome. Total thyroidectomy showed a trend toward higher survival.

Conclusions: The management of patients with HCC is still controversial. Large-scale research on multimodal treatments is required. The AACCYC national registry which is opened to all surgeons will provide high quality evidence on the matter. The authors are aware of the strengths and weaknesses of this presentation. This is the first meta-analysis on risk factors and survival of HCC; however, the degree of heterogeneity of the studies was very high for some variables and it was not possible to include in this analysis other risk factors that could affect the prognosis.

■ **Keywords:** thyroid cancer, Hürthle cell, prognosis, survival

Recibido | Received
12-06-20
Aceptado | Accepted
09-10-20

ID ORCID: Victoria Santa María, 0000-0003-3910-8601; Gisela Candelino, 0000-0001-5934-5036; Alejandro Rubino, 0000-0001-5461-8090; Osvaldo González Aguilar, 0000-0003-0470-7188; Cristian Marteletti, 0000-00010-8212-6050; Jorge A. González Calderón, 0000-0002-0984-2541.

Introducción

El carcinoma de células de Hürthle (CCH) de la glándula tiroides es una patología infrecuente y representa el 0,4-10% de los tumores diferenciados de tiroides¹⁻³. Es más frecuente en mujeres con una relación de 3:1 entre la 5ª y 7ª década de la vida³. Si bien ha sido clasificado por la Organización Mundial de la Salud como un variante del carcinoma folicular, existen discordancias en la literatura sobre el pronóstico comparado con este último. Algunos autores, basados en sus características genéticas y moleculares, sugieren que se trata de un tumor diferenciado de tiroides de entidad propia⁴.

El diagnóstico de los tumores de células de Hürthle se realiza frecuentemente por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) donde en el examen citológico se observan cambios compatibles con neoplasia folicular o de células de Hürthle. Los cambios oncocíticos están definidos como agrandamiento de la célula a expensas del aumento del citoplasma gracias a la acumulación de mitocondrias alteradas. Sin embargo, la PAAF no puede diferenciar entre adenomas y carcinomas: del total de pacientes a los que se les realiza una PAAF y en quienes se encuentran cambios compatibles con una neoplasia folicular o de células de Hürthle, solo un 15-30% tendrá un carcinoma⁵.

Un tumor maligno de células de Hürthle está definido histológicamente por la presencia de células oncocíticas en un 75% de la lesión, y las características para diferenciarlo de un adenoma son la invasión vascular y capsular⁶. Estas características son difíciles de identificar antes del tratamiento quirúrgico definitivo e incluso en la congelación intraoperatoria. Por este motivo se ha intentado identificar factores pronóstico de malignidad para elaborar algoritmos más adecuados de tratamiento. Se han analizado los factores de riesgo utilizados para predecir la evolución de otros tumores diferenciados de tiroides, entre ellos la edad, el género, el tamaño tumoral, la extensión extratiroidea, la invasión ganglionar y metástasis a distancia; sin embargo, no se ha llegado a una conclusión unánime con respecto a su influencia en el CCH.

El tratamiento de esta patología resulta controvertido dado que no existen estudios controlados prospectivos aleatorizados que validen la extensión de la tiroidectomía y la eficacia del tratamiento adyuvante con yodo radiactivo o radioterapia^{5,4}. La tiroidectomía total es la cirugía recomendada para el carcinoma de células de Hürthle, debido a su multicentricidad, 15 a 35%³. Debe considerarse la linfadenectomía central cervical homolateral electiva dado que las metástasis a estos ganglios se pueden encontrar, al momento del diagnóstico, hasta en un 20-35%⁵ de los casos. El papel del tratamiento con yodo radiactivo tampoco ha sido aclarado pues los tumores de células de Hürthle presentan poca avidéz hacia el yodo, aunque se recomienda un barrido corporal total con I¹³¹ seis semanas luego de la cirugía y una dosis ablativa de persistir teji-

do tiroideo remanente, para favorecer el seguimiento posoperatorio con tiroglobulina sérica (Tg). Algunos estudios sugieren que la radioterapia en el cuello podría tener alguna mejoría en la supervivencia³.

Debido a la poca frecuencia de presentación de este tumor, las series más grandes no llegan a los 200 casos. Tampoco existen estudios prospectivos que analicen los distintos tratamientos posibles. Las guías publicadas por la American Thyroid Association (ATA) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) establecen algoritmos de tratamiento, aunque no son similares. La ATA recomienda el yodo radiactivo luego de la tiroidectomía total, aunque en los tumores < 1 cm este puede no ser necesario. La NCCN sugiere el tratamiento con yodo para aquellos tumores mayores de 2 cm o aquellos que tienen niveles de Tg elevados o criterios de malignidad histopatológicos².

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática y metanálisis de los factores de riesgo y pronósticos que afectan la supervivencia de los pacientes con CCH.

Material y métodos

Búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda computarizada en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, COCHRANE y LILACS-BIREME con el objetivo de encontrar literatura relevante con respecto a los factores de riesgo y pronóstico que influyen en la supervivencia del CCH, desde 1996 hasta 2016. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: ((hürthle cell carcinoma) AND survival.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos aquellos estudios en los que se investigó la supervivencia del CCH que cumplirían con los siguientes criterios: 1) artículos completos que informaran sobre factores de riesgo y tratamiento en el CCH, 2) en pacientes entre 18 y 85 años, 3) que analizaran supervivencia específica de enfermedad o global y 4) estudios retrospectivos y prospectivos. Se excluyeron artículos del tipo informe de caso, series de casos, editoriales, cartas al editor, consensos, opiniones de expertos y exposiciones en congresos; asimismo no fueron incluidos artículos en otros idiomas fuera del inglés o castellano.

Selección de estudios relevantes y extracción de datos

Dos de los autores (VSM y GC) evaluaron en forma independiente los artículos luego de la búsqueda bibliográfica de acuerdo con los criterios de exclusión e inclusión preestablecidos. Los desacuerdos fueron resueltos por un tercer autor (OGA). Ambos autores extrajeron los datos de las siguientes variables: sexo, edad,

tamaño tumoral, extensión extratiroidea, estadio ganglionar, metástasis a distancia, tratamiento quirúrgico, con yodo radiactivo y con radioterapia. La variable respuesta fue la supervivencia específica de enfermedad.

Se aplicó el Sistema PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), para la inclusión de trabajos en el metanálisis (Fig. 1).

La calidad metodológica de los estudios fue evaluada mediante escala de Newcastle- Ottawa para estudios observacionales de cohortes.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue llevado a cabo con el programa RevMan v5.3® (Cochrane.org) y fue analizada con el método de DerSimonian y Laird de efectos aleatorios debido a la diversidad de los estudios incluidos. Se utilizó el Hazard ratio (HR) ajustado en aquellos estudios que realizaron un análisis multivariado por regresión de Cox. En los casos en los que este no fue informado pero se realizó un análisis de supervivencia se calculó el HR a partir del valor de p del log-rank test y los eventos observados. El grado de heterogeneidad fue evaluado mediante los valores de I^2 clasificándolos como > 50% moderada y > 75% alta. Se realizó el metanálisis cuando al menos 3 estudios referían datos comparables.

Resultados

Un total de 139 estudios se encontraron en la búsqueda primaria. La revisión de títulos y resúmenes eliminó 111 estudios y quedaron 28 para la revisión de texto completo. Seis cumplieron los criterios de inclusión para el análisis cualitativo y para el metanálisis (véase Fig. 1) La calidad de los trabajos incluidos según la escala de Newcastle-Ottawa varió entre 7 y 6 (Tabla 1). El número de estudios incluidos en el metanálisis varió entre 3 y 5 dependiendo de las variables analizadas en cada uno (Tablas 2 y 3).

Un total de 4363 casos fueron analizados en

los 6 estudios incluidos; los datos extraídos y el número de pacientes por publicación se muestran en las tablas 2 y 3. La supervivencia a 10 años fue informada en 3 estudios y se encontró entre un 64 y un 71% (Tabla 4).

Análisis de factores de riesgo

Se encontró una asociación significativa entre mayor edad y peor pronóstico, pero no fue posible realizar el análisis debido a las diferencias en la categorización de la variable en los distintos trabajos analizados (Tabla 5). El sexo masculino fue asociado a una disminución de la supervivencia en forma significativa en 3 estudios; en nuestro metanálisis encontramos que el sexo masculino disminuye la supervivencia en 2,11 veces con un IC 95% (1,66; 2,69). Un tamaño tumoral mayor de 4 cm influyó negativamente sobre la supervivencia en forma significativa en 5 estudios con un HR global de 2,38, IC 95% (1,16, 4,88). La extensión extratiroidea aumenta el riesgo de mortalidad en 3,56 veces IC 95% (1,74; 7,26). La invasión ganglionar y las metástasis a distancia se encontraron asociadas a un peor pronóstico HR 2,56, IC 95% (1,77, 3,72) y 2,64 IC 95% (2,24; 7,03) (Figs. 2 a 6).

Análisis de los distintos tratamientos

Con respecto al tratamiento quirúrgico, 4 estudios aportan datos que comparan la tiroidectomía total vs. la parcial. Solo Goffredo y Petric encuentran una disminución en la mortalidad asociada a la tiroidectomía total. En el metanálisis presentado se observa una tendencia a la disminución del riesgo de muerte específica con un efecto general de 0,56 IC 95% (0,12; 2,74) $p = 0,12$.

Al analizar el efecto del tratamiento con yodo radiactivo y radioterapia externa no se observa una disminución significativa del riesgo de mortalidad (Figs. 7 a 9).

Discusión

Varios artículos han sugerido que los CCH presentaban un peor pronóstico que los foliculares^{4, 7}, debido a su mayor resistencia al yodo y mayor frecuencia de metástasis ganglionares. Sin embargo, se ha registrado un aumento en la supervivencia de los CCH a lo largo del tiempo, porque los criterios diagnósticos histológicos de los tumores malignos de tiroides se modificaron en los últimos 35 años disminuyendo la incidencia de carcinoma folicular⁸. Sin embargo, otros estudios presentan resultados contrarios y continúan afirmando para los CCH peor pronóstico⁹.

Algunos estudios refieren que, a mayor edad, mayor mortalidad^{10,11}; sin embargo, otros postulan lo contrario⁴. El análisis de la edad como factor de riesgo es abordado de múltiples formas por los distintos trabajos analizados^{10,13-16}; sin embargo, en muchos de ellos

■ TABLA 1

Análisis de calidad de los estudios según la escala de Newcastle-Ottawa

Estudio	Selección	Comparación	Resultado	Total
Kushchayeva 2008	***	*	**	6
Mills 2008	****	*	**	7
Goffredo 2012	***	*	**	6
Petric 2014	***	*	**	6
Bhattacharyya 2003	***	*	***	7
Stojadinovic 2001	***	*	**	6
Haigh 2005	***	*	**	6

■ FIGURA 1

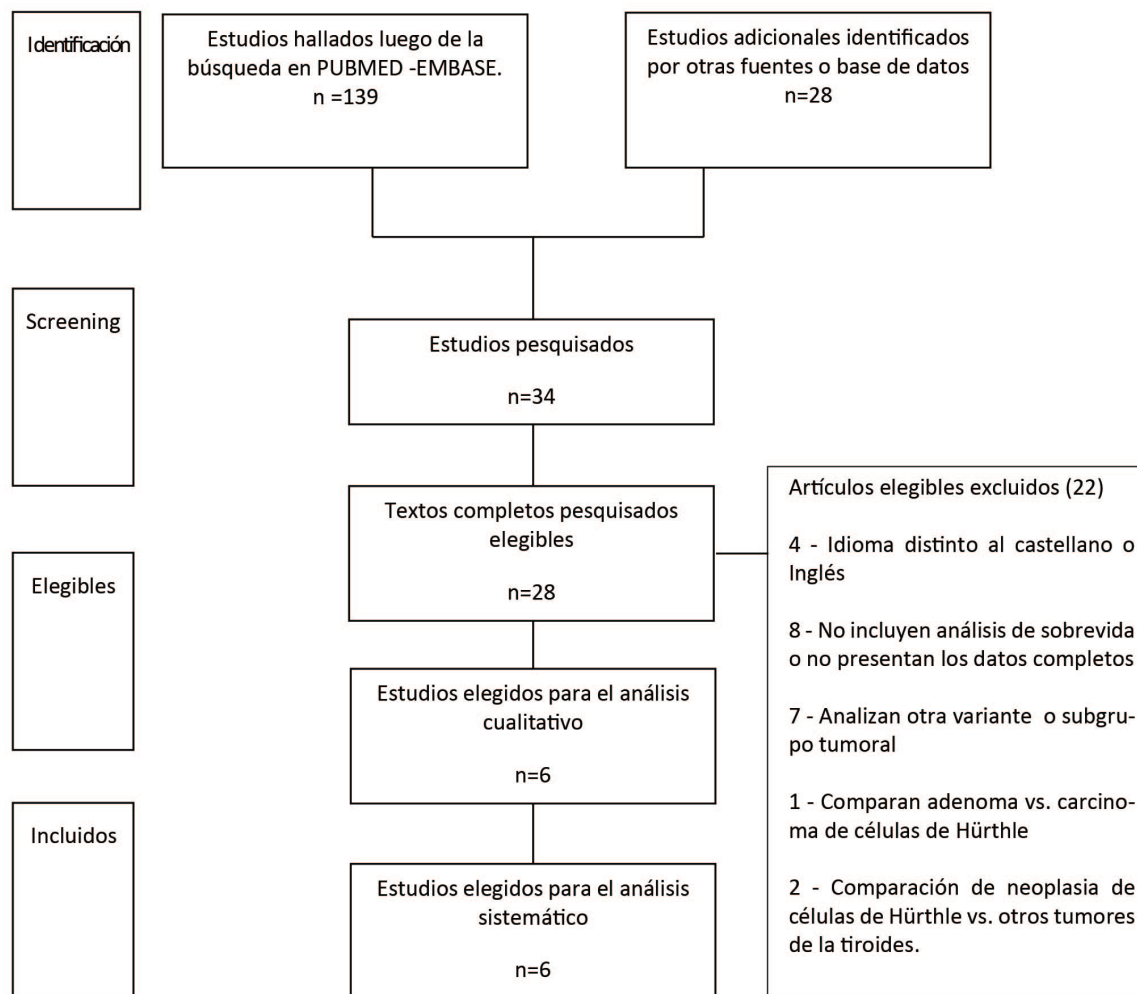


Diagrama de flujo. Selección de artículos

■ TABLA 2

Datos extraídos de factores de riesgo de los estudios incluidos

Artículo	n	HR Género	HR Tamaño tumoral	HR Extensión extratiroidea	HR Invasión ganglionar	HR Metástasis a distancia
Haigh 2005	344	2,07 (1,34, 3,19)	3,28 (1,12; 9,60)	1,32 (0,87; 2,00)	3,11 (1,80; 5,37))	3,91 (1,94; 7,88)
Petric 2014	108	2,23 (0,91; 5,47)	4,36 (1,81; 10,5)	8,39 (2,37; 29,70)	5,79 (1,09; 30,75)	10,37 (2,57; 41,85)
Mills 2008	62	2,50 (9,81, 7,96)	*	5,00 (1,50; 16,67)	3,90 (1,30; 11,7)	7,20 (1,94; 26,72)
Gofreddo 2012	3311	1,89 (1,29, 2,76)	1,92 (1,03; 3,58)	3,05 (1,90; 4,90)	6,32 (4,40; 9,08)	11,75 (5,81; 23,76)
Bhattacharyya 2003	555	2,68 (1,49, 4,82)	1,02 (1,01; 1,03)	*	*	*
Stojadinovic 2001	73	*	4,35 (1,52; 12,45)	7,44 (2,25; 24,69)	15,75 (3,04; 81,60)	16,37 (2,78; 96,40)

■ TABLA 3

Datos extraídos de tratamientos de los estudios incluidos

Artículo	n	HR Tiroidectomía total	HR Iodo radioactivo	HR Radioterapia
Haigh 2005	344	1,03 (0,71, 1,49)	0,84 (0,59, 1,19)	*
Petric 2014	108	0,19 (0,07; 0,52)	0,5 (0,19, 1,33)	0,20 (0,07, 0,60)
Mills 2008	62	0,20 (0,06, 0,65)	1,70 (0,50, 5,78)	1,90 (0,55, 7,22)
Gofreddo 2012	3311	1,13 (0,77, 1,66)	*	0,66 (0,49, 0,89)
Bhattacharyya 2003	555	*	*	*
Stojadinovic 2001	73	*	*	*

■ TABLA 4

Supervivencia informada en los trabajos incluidos

Artículo	Supervivencia (%)
Haigh 2005	73 ^a
Petric 2014	88 ^b
Mills 2008	64 ^a
Gofreddo 2012	89,2 ^c
Bhattacharyya 2003	71,1 ^a
Stojadinovic 2001	NR ^d

a: Supervivencia a 10 años. b: Supervivencia específica de enfermedad a 10 años. c: Supervivencia global. d: No informado.

se encuentra un riesgo aumentado de malignidad en pacientes mayores de 45 años. El CCH es más frecuente en hombres y generalmente presenta peor pronóstico. En el estudio realizado se observa que el género masculino se asocia significativamente a una disminución en la supervivencia específica de enfermedad¹⁷⁻¹⁹. Con respecto al tamaño tumoral, algunos estudios postulan que un CCH mayor de 4 cm tiene peor pronóstico, mientras que otros no encuentran una asociación significativa^{4,15-17,20-22}. Al considerar este factor de riesgo se halló que ha sido analizado de múltiples formas, pero el análisis del efecto global muestra una disminución significativa de la supervivencia para aquellos tumores mayores de 4 cm. La extensión extratiroidea, las metástasis ganglionares y a distancia se encuentran relacionadas con un mayor mortalidad en la mayoría de los trabajos analizados^{15,23-25}; los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con dicha hipótesis.

Existen otros factores de riesgo analizados en la bibliografía^{4,12} como la concentración preoperatorio de Tg¹, el aumento de BMI y los antecedentes de radiación que fueron asociados a un peor pronóstico; sin embargo, no existe bibliografía suficiente como para llegar a una conclusión.

Algunos autores sugieren que, ante la presen-

■ TABLA 5

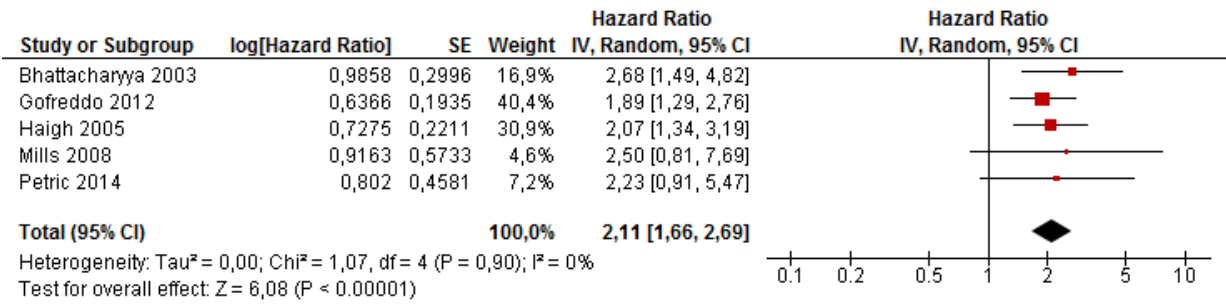
Análisis de la edad como factor de riesgo en los trabajos incluidos

Artículo	Edad (años)	HR (IC 95%)
Haigh 2005	<50	6,35 (4,07, 9,93)*
	≥ 50	
Petric 2014	< 44	4,48 (1,54, 13,08)*
	> 45	
Mills 2008	continua	1,02 (0,99-1,05)
Gofreddo 2012	45-64	4,86 (1,71, 13,76)*
	>65	
Bhattacharyya 2003	continua	1,09 (1,06-1,12)
Stojadinovic 2001	≤ 45	NS*
	>45	

cia de estos factores de riesgo, se podrían clasificar los tumores de células de Hürthle en dos categorías: bajo y alto riesgo; y recomiendan para los tumores de alto riesgo de malignidad un abordaje terapéutico inicial más agresivo previo al diagnóstico anatomopatológico de CCH; otros postulan que para todas las neoplasias de células de Hürthle el tratamiento inicial debe ser la hemitiroidectomía^{15,26,27}.

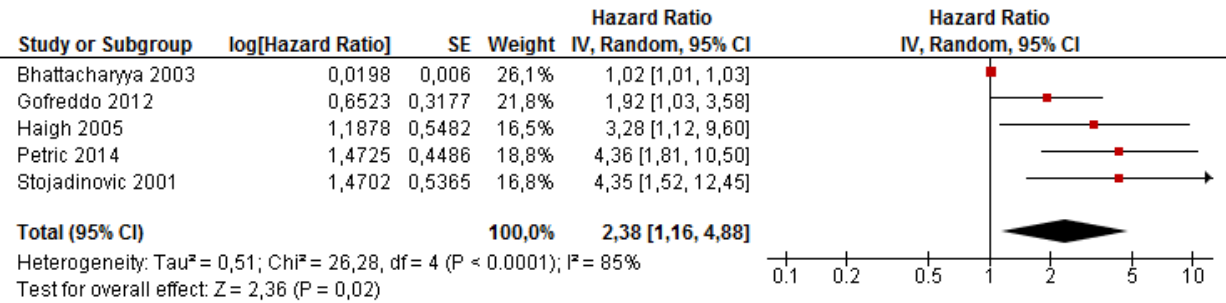
El tratamiento recomendado para el CCH es la cirugía; sin embargo, existen controversias con respecto a la extensión. Algunos autores recomiendan la hemitiroidectomía en los tumores de células de Hürthle y, de confirmarse la malignidad del tumor, completar la tiroidectomía en aquellos pacientes de alto riesgo^{18,27}. Otros contrariamente recomiendan asociar a la tiroidectomía total el vaciamiento cervical recurrential homolateral²⁵. En el trabajo presentado se observa una tendencia con respecto al beneficio terapéutico de la tiroidectomía total vs. la lobectomía. Sin embargo, los trabajos analizados presentan un alto grado de hetero-

■ FIGURA 2



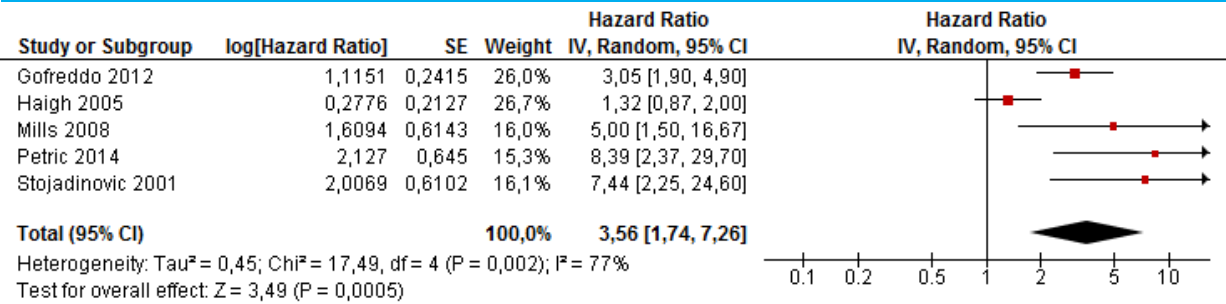
Forest Plot. Género

■ FIGURA 3



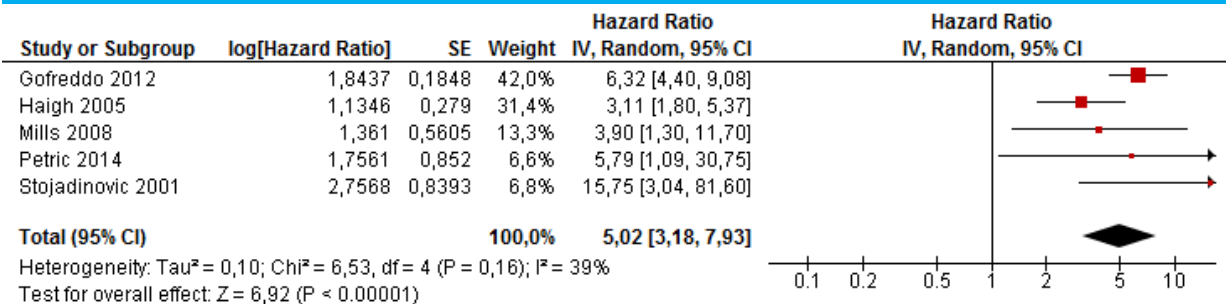
Forest Plot. Tamaño tumoral

■ FIGURA 4



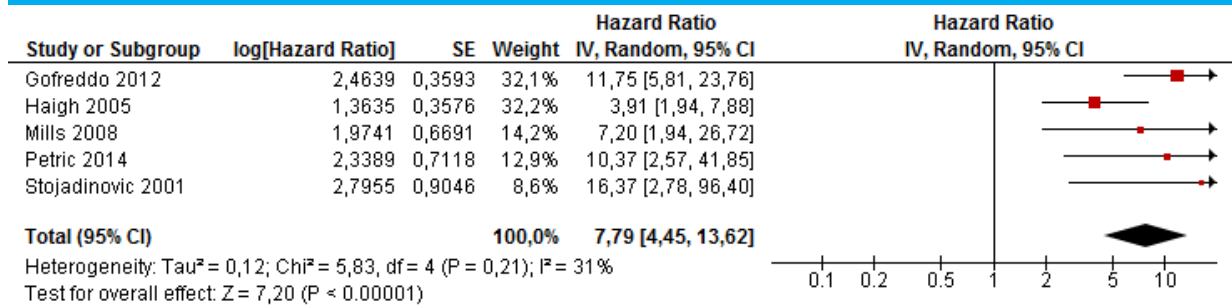
Forest Plot. Extensión extratiroidea

■ FIGURA 5



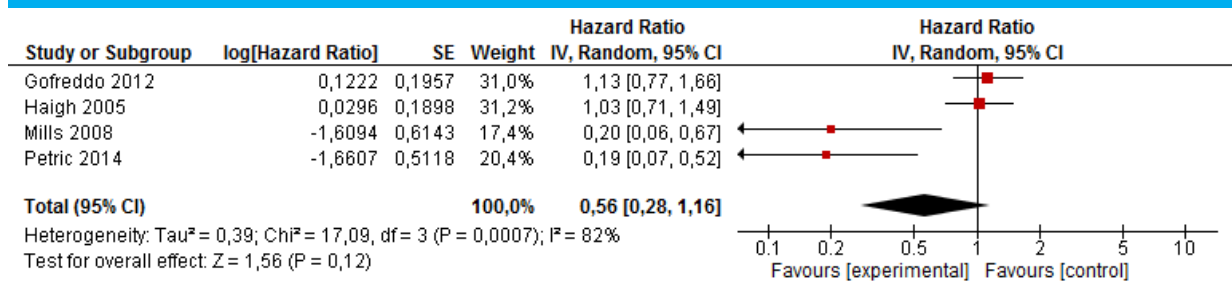
Forest Plot. Estadio ganglionar

■ FIGURA 6



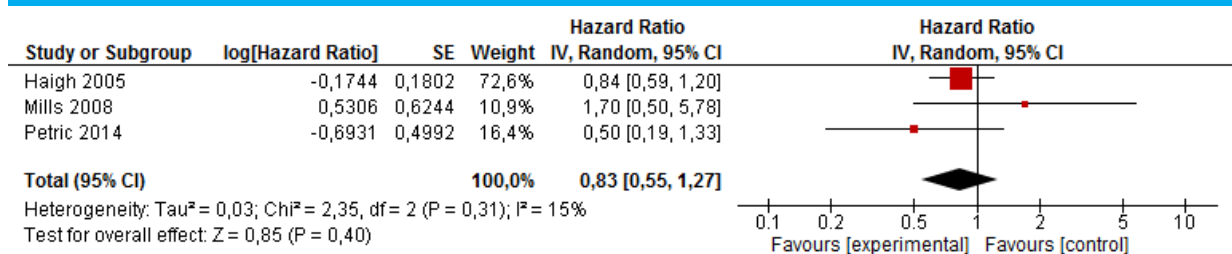
Forest Plot. Metástasis a distancia

■ FIGURA 7



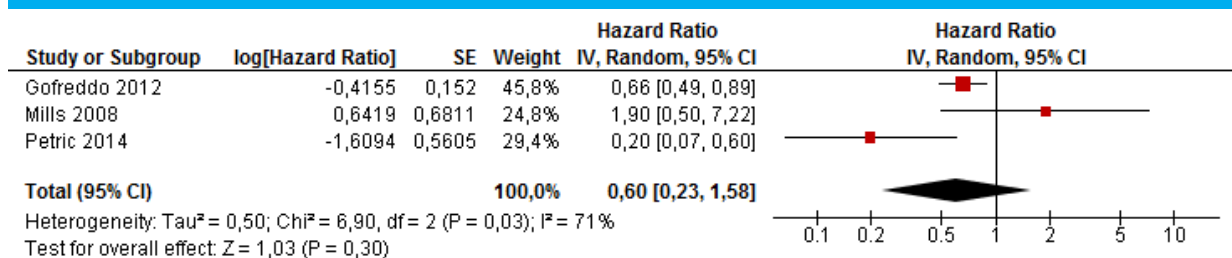
Forest Plot. Tiroidectomía total

■ FIGURA 8



Forest Plot. Tratamiento con yodo radiactivo

■ FIGURA 9



Forest Plot. Tratamiento con radioterapia

geneidad, por lo cual resulta imposible concluir sobre la extensión de la cirugía más adecuada.

Con respecto al tratamiento con ^{131}I , el CCH tiene poca avidez por el yodo pero aún sigue en debate su eficacia^{14,28}. En el análisis global de los trabajos elegidos no se encuentra un claro beneficio asociado a dicho tratamiento. La ablación con yodo radiactivo resulta útil para el seguimiento posoperatorio con Tg.

Algunos autores han demostrado que el CCH es radiosensible y recomiendan su utilización en pacientes con metástasis a distancia sintomáticas y enfermedad irresecable en el cuello o el mediastino, pero sin embargo no queda claro su papel cuando la enfermedad ha sido reseca completamente³. En este metanálisis no se encuentra un claro beneficio en la supervivencia asociada a la radioterapia posoperatoria.

Conclusiones

Si bien el tratamiento de los pacientes con CCH continúa siendo controvertido, sale a la luz de los resultados obtenidos que el sexo masculino, el tamaño tumo-

ral, la invasión ganglionar y extratiroidea y las metástasis a distancia son factores indiscutibles de mal pronóstico.

Con respecto al tratamiento se observa solo una tendencia que favorece a la tiroidectomía total sobre la lobectomía. Resulta imposible concluir con respecto a otros factores, debido a las diferencias en el abordaje del estudio, por lo que se requieren investigaciones a gran escala sobre tratamientos multimodales.

El Registro Nacional abierto a todos los cirujanos por la AACCyC, cuyos resultados se conocerán en 2023, podrían aportar evidencias de mayor calidad.

Los autores son conscientes de que esta presentación contiene fortalezas y debilidades. Entre las primeras, este es el primer trabajo que aporta un nivel de evidencia la sobre factores pronóstico y tratamiento del CCH. Sin embargo, el grado de heterogeneidad de los trabajos resulta muy alto para algunas variables y no ha sido posible incluir en este análisis otros factores de riesgo que puedan afectar el pronóstico. Por otro lado, debido a la poca cantidad de estudios que fueron incluidos, no se pudo realizar un análisis de los sesgos de publicación y no se encontraron estudios prospectivos

ENGLISH VERSION

Introduction

Hürthle cell carcinoma (HCC) of the thyroid gland is a rare neoplasm which accounts for about 0.4–10% of all differentiated thyroid cancers¹⁻³. This tumor is more prevalent in women (female-to-male ratio 3:1) between the fifth to seventh decade of life. Although the World Health Organization considers HCC a variant of follicular carcinoma, the information available on its prognosis compared with follicular carcinoma is not uniform. Hürthle cell carcinoma has been considered by some authors to be a distinctive subset of differentiated thyroid cancer based on its oncogene expression and specific molecular pathogenesis⁴.

The diagnosis is often made by fine needle aspiration (FNA) biopsy with cytological features suggesting follicular or Hürthle cell neoplasm. Oncocytic changes are defined as cellular enlargement characterized by an abundant cytoplasm because of the accumulation of altered mitochondria. However, FNA cannot differentiate between adenomas and carcinomas. Of all patients with a FNA biopsy consistent with a follicular or a Hürthle cell neoplasm, only 15% to 30% will have a carcinoma⁵.

Malignant Hürthle cell neoplasms are composed of 75% or greater Hürthle cells, and vascular and capsular invasion are the characteristics that differentiate it from an adenoma⁶. These characteristics are easy to identify before the definite

surgical treatment and even in the intraoperative frozen section. For this reason, attempts have been made to identify prognostic factors of malignancy to develop more appropriate treatment algorithms. The risk factors used to predict the outcome of other differentiated thyroid tumors include age, sex, tumor size, extrathyroid extension, lymph node involvement, and distant metastases; however, their influence on HCC has not been conclusively established.

The treatment of this disease is controversial since there are no prospective randomized controlled trials validating the extent of thyroidectomy and the efficacy of adjuvant treatment with radioactive iodine or radiation therapy^{5,4}. Total thyroidectomy is the mainstay of treatment for HCC as it is multifocal in 15% to 35% of cases³. Elective ipsilateral central neck lymph node dissection should be considered as lymph node metastases may be present in 20-35% of the cases at the moment of diagnosis⁵. Hürthle cell cancer has a lower avidity for ^{131}I ; therefore, treatment with radioactive iodine remains unclear. ^{131}I total-body scanning is recommended six weeks after surgery and ablation of any thyroid remnant with radioactive iodine also should be considered to facilitate the use of serum thyroglobulin during follow-up. Some studies have suggested that radiation therapy to the neck could improve survival³.

The largest series of patients with HCC do not exceed 200 cases due to the low prevalence of the

tumor. There are no prospective studies analyzing the different possible treatments. The guidelines published by the American Thyroid Association (ATA) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) establish different treatment algorithms. The ATA suggests radioactive iodine after total thyroidectomy although it may not be necessary in tumors < 1 cm. The NCCN recommends radioactive iodine for tumors > 2 cm or high serum Tg level or presence of histopathological criteria².

The aim of this study is to perform a systematic review and meta-analysis of the risk factors and prognostic factors affecting survival of patients with HCC.

Material and methods

Literature search

We performed an electronic search in MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, and LILACS-BIREME databases to find relevant literature regarding risk and prognostic factors affecting survival of HCC from 1996 to 2016. The following search terms were used: (hürthle cell carcinoma) AND survival.

Inclusion criteria

All those studies investigating survival of HCC that met the following criteria were included: 1) full articles reporting on risk factors and treatment of HCC, 2) patients between 18 and 85 years, 3) analyzing disease-free survival or overall survival, and 4) retrospective and prospective studies. The search was restricted to articles in English and Spanish. Case reports, case series, editorials, letters to the editor, consensus statements, experts' opinions and conferences in congresses were excluded.

Selection of relevant studies and data extraction

Two reviewers (VSM and GC) independently reviewed the articles after the literature search according to the pre-established exclusion and inclusion criteria. Disagreements were resolved by a third reviewer (OGA). Data extracted from both reviewers included the following variables: age, sex, tumor size, extrathyroid extension, lymph node involvement, distant metastasis, surgical treatment, radioactive iodine treatment and radiation therapy. The outcome measure evaluated was disease-specific survival.

The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) checklist was used to select studies to be included in the meta-analysis (Fig. 1).

The Newcastle-Ottawa Scale was used to assess the methodological quality of observational cohort studies.

Statistical analysis

The statistical analysis was carried out using RevMan 5.3 software (Cochrane.org) and the DerSimonian and Laird method was used for fitting the random effects model due to the diversity of the studies included. We used the adjusted hazard ratio (HR) calculated in those studies that used Cox regression analysis for multivariate analysis. When the HR was not reported but a survival analysis was available, the HR was calculated from the P value of the log-rank test and the events observed. The degree of heterogeneity across the studies was examined using the I² values, Moderate heterogeneity was considered with values >50%, and values > 75% were considered high heterogeneity. The meta-analysis was performed when at least three studies presented comparable data.

Results

A total of 139 studies were retrieved from the primary search. Following review of titles and abstracts, 111 articles were excluded, leaving 28 full text articles for the review. Six studies fulfilled the inclusion criteria for the qualitative analysis and meta-analysis (Fig. 1). The quality of the studies included was between 7 and 6 according to the Newcastle-Ottawa Scale (Table 1). The number of studies included in the meta-analysis varied between 3 and 5 depending on the variables analyzed in each one (Tables 2 and 3).

A total of 4363 cases were analyzed in the 6 studies included; the data extracted and the number of patients per publication are shown in Tables 2 and 3. Survival rate at 10 years was reported in 3 studies and ranged between 64 and 71% (Table 4).

Analysis of risk factors

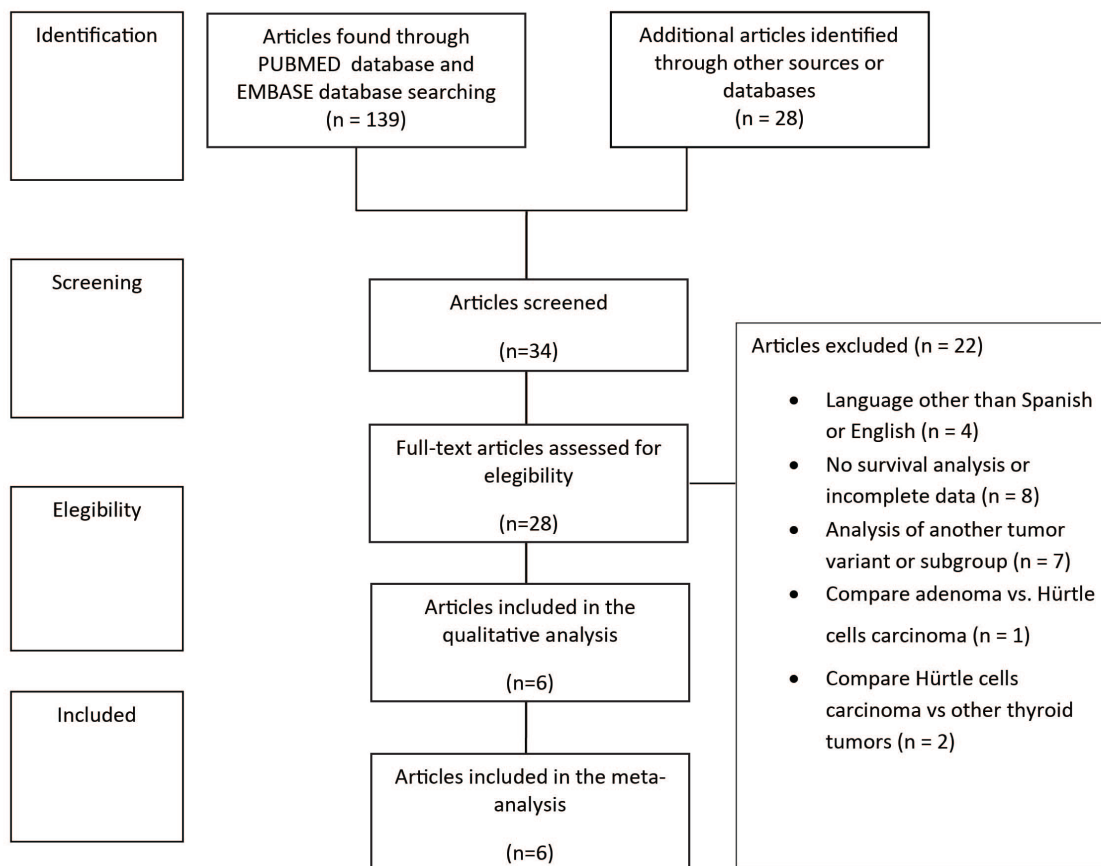
There was a significant association between older age and worse outcome, but the analysis could not be made due to differences in how the variable was categorized in the different studies analyzed (Table 5). Male sex was significantly associated with lower survival in three studies. In our meta-analysis, male sex

■ TABLE 1

Quality analysis of the studies according to the Newcastle-Ottawa Scale

Article	Selection	Comparison	Result	Total
Kushchayeva 2008	***	*	**	6
Mills 2008	****	*	**	7
Goffredo 2012	***	*	**	6
Petric 2014	***	*	**	6
Bhattacharyya 2003	***	*	***	7
Stojadinovic 2001	***	*	**	6
Haigh 2005	***	*	**	6

■ FIGURE 1



Flow chart. Selection of articles

■ TABLE 2

Data of risk factors extracted from the studies included

Article	n	HR Sex	HR Tumor size	HR Extrathyroid extension	HR Lymph node involvement	HR Distant metastasis
Haigh 2005	344	2.07 (1.34; 3.19)	3.28 (1.12; 9.60)	1.32 (0.87; 2.00)	3.11 (1.80; 5.37)	3.91 (1.94; 7.88)
Petric 2014	108	2.23 (0.91; 5.47)	4.36 (1.81; 10.5)	8.39 (2.37; 29.70)	5.79 (1.09; 30.75)	10.37 (2.57; 41.85)
Mills 2008	62	2.50 (9.81; 7.96)	*	5.00 (1.50; 16.67)	3.90 (1.30; 11.7)	7.20 (1.94; 26.72)
Gofreddo 2012	3311	1.89 (1.29; 2.76)	1.92 (1.03; 3.58)	3.05 (1.90; 4.90)	6.32 (4.40; 9.08)	11.75 (5.81; 23.76)
Bhattacharyya 2003	555	2.68 (1.49; 4.82)	1.02 (1.01; 1.03)	*	*	*
Stojadinovic 2001	73	*	4.35 (1.52; 12.45)	7.44 (2.25; 24.69)	15.75 (3.04; 81.60)	16.37 (2.78; 96.40)

■ TABLE 3

Data of treatments extracted from the studies included

Article	n	HR Total thyroidectomy	HR Radioactive iodine	HR Radiation therapy
Haigh 2005	344	1.03 (0.71. 1.49)	0.84 (0.59. 1.19)	*
Petric 2014	108	0.19 (0.07; 0.52))	0.5 (0.19. 1.33)	0.20 (0.07. 0.60)
Mills 2008	62	0.20 (0.06. 0.65)	1.70 (0.50. 5.78)	1.90 (0.55. 7.22)
Goffredo 2012	3311	1.13 (0.77. 1.66)	*	0.66 (0.49. 0.89)
Bhattacharyya 2003	555	*	*	*
Stojadinovic 2001	73	*	*	*

■ TABLE 4

Survival reported in the studies included

Article	Survival (%)
Haigh 2005	73 ^a
Petric 2014	88 ^b
Mills 2008	64 ^a
Goffredo 2012	89.2 ^c
Bhattacharyya 2003	71.1 ^a
Stojadinovic 2001	NR ^d

a: Survival at 10 years. b: Disease-specific survival at 10 years. c: Overall survival. d: Not reported.

decreased survival by 2.11 times (95% CI, 1.66-2.69). A tumor size > 4 cm had a significant negative impact on survival in 5 studies with HR of 2.38 (95% CI, 1.16-4.88). Extrathyroid extension increased mortality by 3.56 times (95% CI, 1.74-7.26). Lymph node involvement and distant metastasis were associated with adverse outcome (HR 2.56, 95% CI, 1.77, 3.72, and HR 2.64, 95% CI, 2.24-7.03, respectively) (Fig. 2 to 6).

Analysis of the different treatments

Four studies provided data comparing total thyroidectomy vs. partial thyroidectomy). Only Goffredo and Petric found lower mortality associated with total thyroidectomy. Our meta-analysis shows a trend toward lower cause-specific mortality with a total effect of 0.56 (95% CI, 0.12-2.74; P = 0.12).

We did not observe a significant reduction in the risk of mortality with radioactive iodine and external radiation therapy (Figs. 7 to 9).

Discussion

Several articles have suggested that HCC had a worse outcome than follicular adenocarcinoma^{4,7} due to

■ TABLE 5

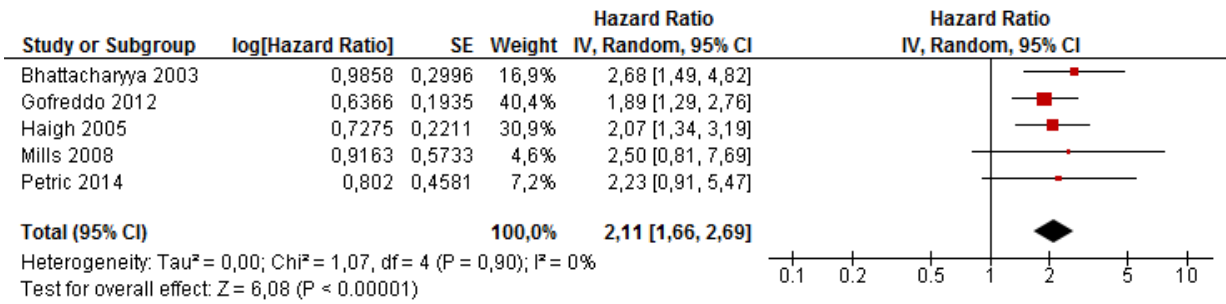
Analysis of age as risk factor in the studies included

Article	Age (years)	HR (95% CI)
Haigh 2005	<50	6.35 (4.07. 9.93)*
	≥ 50	
Petric 2014	< 44	4.48 (1.54. 13.08)*
	> 45	
Mills 2008	continuous	1.02 (0.99-1.05)
Goffredo 2012	45-64	4.86 (1.71. 13.76)*
	>65	
Bhattacharyya 2003	continuous	1.09 (1.06-1.12)
Stojadinovic 2001	≤ 45	NS*
	>45	

its low radioactive iodine avidity and higher frequency of lymph node metastases. However, survival of HCC has increased over time because the histological diagnostic criteria for malignant thyroid tumors have changed over the past 35 years, decreasing the incidence of follicular carcinoma⁸. Other studies have reported opposite results with a worse outcome for HCCs⁹.

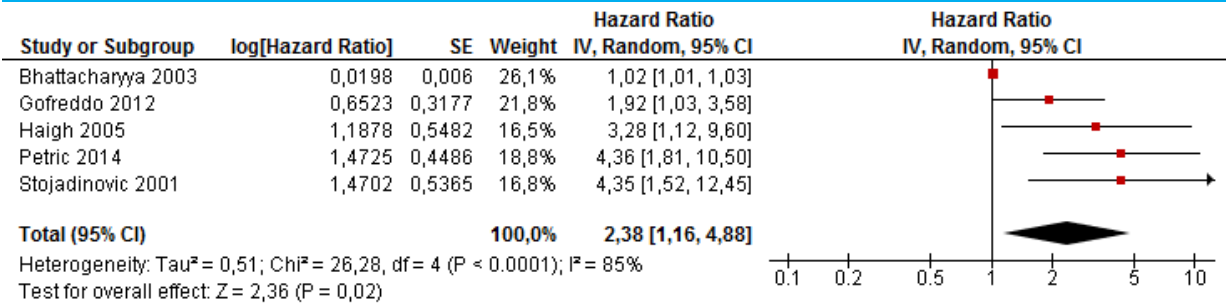
Some authors showed higher mortality rate in older patients^{10,11} as opposed to other publications⁴. Age as a risk factor is considered in different ways by the studies analyzed^{10,13-16}; however, many of them, have found an increased risk of malignancy in patients > 45 years. Hürtle cell carcinoma is more common in men and usually presents worse outcome. In this study, male sex was significantly associated with lower disease-specific survival¹⁷⁻¹⁹. While some studies suggested that HCC with a size > 4 cm have worse prognosis, other authors did not find a significant association^{4,15-17,20-22}. Tumor size has been analyzed in many ways, but the total effect shows a signification reduction in survival in those tumors > 4 cm. Most

■ FIGURE 2



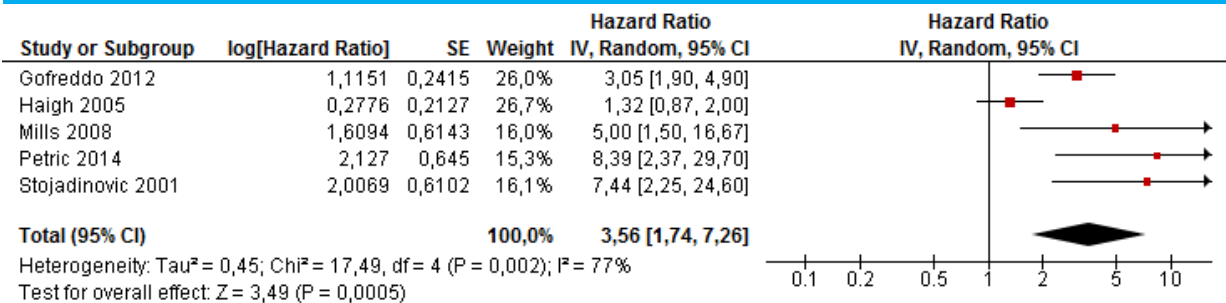
Forest Plot. Sex

■ FIGURE 3



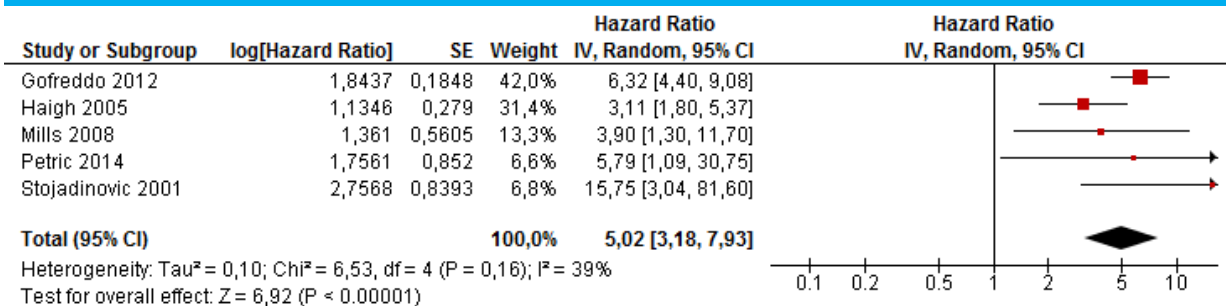
Forest Plot. Tumor size

■ FIGURE 4



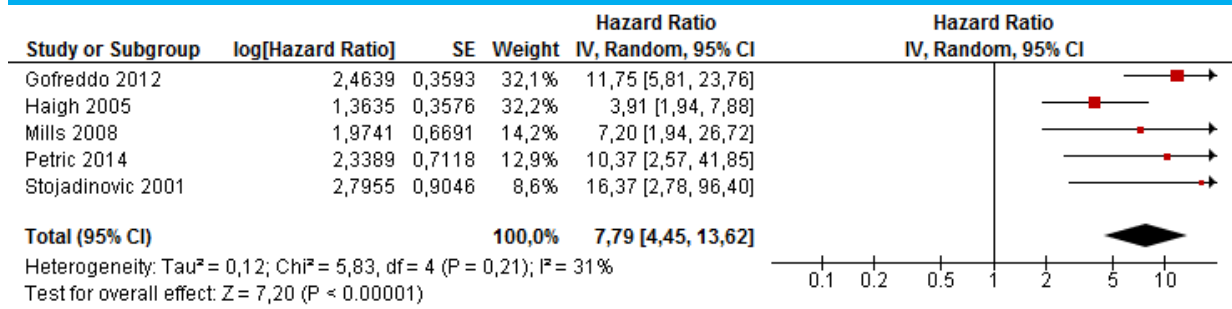
Forest Plot. Extrathyroid extension

■ FIGURE 5



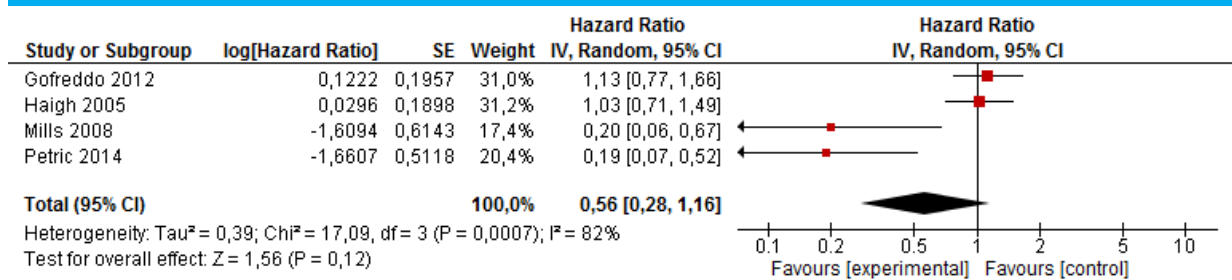
Forest Plot. Lymph node stage

■ FIGURE 6



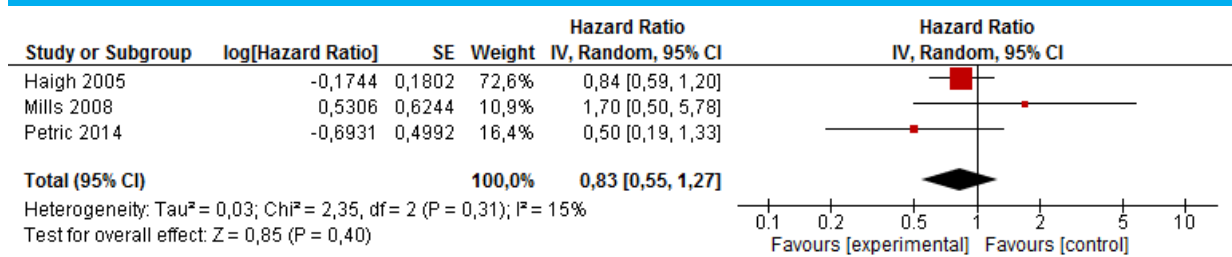
Forest Plot. Distant metastasis

■ FIGURE 7



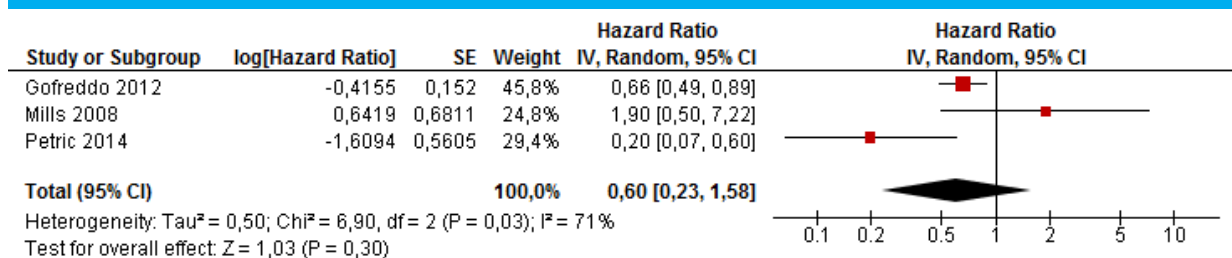
Forest Plot. Total thyroidectomy

■ FIGURE 8



Forest Plot. Radioactive iodine treatment

■ FIGURE 9



Forest Plot. Radiation therapy

studies analyzed showed greater mortality associated with extrathyroid extension, lymph node involvement and distant metastasis^{15,23-25}. Our results are consistent with this hypothesis.

Other risk factors analyzed^{4,12} as preoperative Tg levels¹, high BMI and a history of radiation therapy were associated with adverse outcome; yet, there are insufficient data to draw a conclusion.

Some authors have suggested that, in the presence of these risk factors, Hürthle cell tumors could be classified into two categories: low and high risk, and recommended more aggressive initial therapeutic approach for high risk malignancies before the pathological diagnosis of HCC. Other authors postulate that hemithyroidectomy should be the preferred initial surgical approach for the management of Hurthle cell neoplasms^{15, 26, 27}.

Surgery is the treatment recommended for HCC, but the extent of surgery is still controversial. Some authors recommend hemithyroidectomy in Hürthle cell tumors and, if malignancy is confirmed, thyroidectomy should be completed in high-risk patients^{18,27}. Instead, other authors recommend total thyroidectomy and ipsilateral central neck node dissection²⁵. In the present study, we observed a trend toward a therapeutic benefit of total thyroidectomy vs. lobectomy. However, we cannot conclude about the best surgical approach due to the high heterogeneity of the studies analyzed.

Despite HCC has low avidity for ¹³¹I, the efficacy of radioactive iodine is still a matter of debate^{14,28}. The meta-analysis did not find a clear benefit associated with this treatment. Tg level provides useful information on radioactive iodine ablation for postoperative follow-up.

Some authors have demonstrated that HCC is a radiosensitive tumor and recommend radiation therapy in patients presenting with symptomatic distant

metastasis or unresectable disease in the neck and mediastinum, but its role in those tumors completely resected is not clear³. In this meta-analysis we did not observe a clear benefit in survival associated with postoperative radiation therapy.

Conclusions

Although the treatment of patients with HCC remains controversial, it is clear from the results obtained that male sex, tumor size, lymph node involvement, extrathyroid extension and distant metastases are undoubtedly the factors associated with adverse outcome.

In the case of treatment, we only found a trend toward better outcome with total thyroidectomy vs. lobectomy. We cannot draw any conclusions about the other factors due to differences in the approach of the study, and large-scale research on multimodal treatments is required.

The AACCyC (Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello) national registry is opened to all surgeons and its results, which will be available in 2023, will probably provide high quality evidence on the matter.

The authors are aware of the strengths and weaknesses of this presentation. This is the first study providing high level of evidence about prognostic factors and treatment of HCC. However, the degree of heterogeneity of the studies was very high for some variables and it was not possible to include in this analysis other risk factors that could affect the prognosis. We could not analyze a publication bias due to the few studies included, and we did not find prospective studies or clinical trials with a higher level of evidence to include in the meta-analysis.

Referencias bibliográficas /References

o ensayos clínicos con mayor nivel de evidencia para incluir en él.

1. Strazisar B, et al. Predictive factors of carcinoma in 279 patients with hürthle cell neoplasm of the thyroid gland. *J Surg Oncol*. 2010; 101: 582-86.
2. Jillard C L, Youngwirth L, Scheri R P, Roman S, Sosa JA. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2016; 26:959-64.
3. Foote R L, Brown PD, Garces Y, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hürthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56:1067-72.
4. Shawky M, Sakr M. Hurthle Cell Lesion: Controversies, Challenges, and Debates. *Indian J Surg*. 2016; 78:41-8.
5. Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006; 3:603-23.
6. Montone K T, Baloch Z W, LiVolsi V A. The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: A surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132:1241-50.
7. Bishop J A, Gaosong W, Tufano RP, Westra WH. Histological Patterns of Locoregional Recurrence in Hürthle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland. *Thyroid*. 2006; 22: 1151-5.
8. Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, Grogan R H.

- Hürthle cell carcinoma: an update on survival over the last 35 years. *Surgery*. 2013; 154:1263-71; discussion 1271.
9. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: A population-level analysis of 3311 patients. *Cancer*. 2013; 119:504-11.
10. López-Penabad L, Chiu A C, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez G, et al. Prognostic Factors in Patients with Hürthle Cell Neoplasms of the Thyroid. *Cancer J*. 2003; 97: 1186-94.
11. Zhang YW, et al. Older age and larger tumor size predict malignancy in Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:2842-46.
12. Petric R, Gazic B, Besic N. Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer*. 2014; 14:777.
13. Haigh PI, et al. The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. *Surgery*. 2005; 138:1152-58.
14. Besic N, Hocevar M, Zgajnar J, Petric R, et al. Aggressiveness of Therapy and Prognosis of Patients with Hürthle Cell Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2006; 16:67-73.
15. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Urist M J, Spiro RH, Shah J P, et al. Hürthle Cell Carcinoma: A Critical Histopathologic Appraisal. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2616-25.
16. Dahl LD, Myssiorek D, Heller KS. Hürthle cell neoplasms of the

- thyroid. Laryngoscope. 2002; 112: 2178-80.
17. Pisanu A, Di Chiara B, Reccia I, Uccheddu A. Oncocytic cell tumors of the thyroid: Factors predicting malignancy and influencing prognosis, treatment decisions, and outcomes. World J Surg. 2010; 34:836-43.
 18. Sugino K, et al. Hürthle cell tumor of the thyroid: analysis of 188 cases. World J. Surg. 2001; 25:1160-3.
 19. Sippel R S, et al. Tumor size predicts malignant potential in Hürthle cell neoplasms of the thyroid. World J. Surg.2008; 32:702-7.
 20. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark O H. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hürthle cell or follicular thyroid cancer. Am J Surg. 2008; 195:457–62.
 21. Bhattacharyya N. Survival and prognosis in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.2003; 129; 20710.
 22. Samulski T D, Bai S, LiVolsi VA, Montone K, Baloch Z. Malignant potential of small oncocytic follicular carcinoma/Hürthle cell carcinoma: an institutional experience. Histopathology. 2013; 63: n/a-n/a.
 23. Voisard G, Feldman LS. An unusual cause of chronic anemia and abdominal pain caused by transmural mesh migration in the small bowel after laparoscopic incisional hernia repair. Hernia. 2013; 17: 673-7.
 24. Barnabei A, et al. Hürthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2009; 29: 305-11.
 25. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, Clark O H. Prognostic indications for Hürthle cell cancer. World J Surg. 2004; 28:1266-70.
 26. Chao T-C, Lin J-D, Chen M-F. Surgical Treatment of Hurthle Cell Tumors of the Thyroid. World J. Surg. 2005; 29:164-8.
 27. Melck A, et al. Hemithyroidectomy: the preferred initial surgical approach for management of Hurthle cell neoplasm. Am. J. Surg. 2006; 191: 593-7.
 28. Besic N, et al. Treatment and outcome of 32 patients with distant metastases of Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. BMC Cancer. 2016; 16:162.