

FACTORES PREDICTORES DE METÁSTASIS GANGLIONAR EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

Jorge E. Falco MAAC FACS, Álvaro Otero Muñoz MAAC
y Manuel R. Montesinos MAAC FACS

RESUMEN

Antecedentes: son necesarios factores pronósticos confiables de metástasis ganglionar para adaptar el tratamiento quirúrgico inicial de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

Objetivo: determinar la frecuencia y factores pronósticos asociados con metástasis ganglionar en pacientes operados por carcinoma diferenciado de tiroides.

Lugar de aplicación: práctica privada.

Diseño: retrospectivo observacional.

Población: entre enero de 2000 y agosto de 2010, a 600 pacientes con 639 tumores (39 bilaterales) se les realizó tiroidectomía total y linfadenectomía terapéutica sólo cuando se demostró metástasis por biopsia ganglionar.

Método: revisión de historias clínicas e informes patológicos.

Resultados: 145 enfermos (22.7 %) tuvieron ganglios histológicamente positivos. El análisis multivariado mostró que la edad menor de 45 años ($p = 0.001$), adenopatías palpables ($p = 0.0001$), multicentricidad ($p = 0.005$) e invasión extracapsular ($p = 0.0001$) fueron factores de riesgo independientes de metástasis ganglionar. Estos factores, en conjunto, tuvieron una alta especificidad (97 %) y una baja sensibilidad (40 %). Se encontraron metástasis en ganglios yugulares con ganglios centrales negativos ("skip" metástasis) en 29 casos (5.54 %).

Conclusiones: a pesar de que algunos de los factores estudiados tuvieron valor pronóstico, se requieren variables adicionales para definir mejor el manejo quirúrgico.

Palabras clave: glándula - tiroides - neoplasia - metástasis ganglionar

ABSTRACT

Background: reliable prognostic factors of lymph node metastasis are needed to adapt initial surgical treatment of patients with differentiated thyroid carcinoma.

Objective: to determine the frequency and predictive factors associated with lymph node metastasis in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma.

Setting: private practice.

Design: retrospective observational.

Population: between January 2000 and August 2010, 600 patients with 639 tumours (39 bilateral) underwent total thyroidectomy and therapeutic neck dissection only when there was biopsy proved lymph node metastasis.

Method: review of clinical records and pathological reports.

Results: 145 patients (22.7 %) had histologically positive lymph nodes. Multivariate analysis showed that less than 45 years ($p = 0.001$), palpable adenopathy ($p = 0.0001$), multicentricity ($p = 0.005$) and extracapsular invasion ($p = 0.0001$) were independent risk factors of lymph node metastasis. These factors, together, had high specificity (97 %) but low sensitivity (40 %). Metastasis in jugular lymph nodes with normal central nodes (skip metastasis) was found in 29 (5.54 %) cases.

Conclusions: even though some of the factors studied proved to be of prognostic value, additional variables are needed to better define surgical management.

Key words: gland - thyroid - neoplasm - metastasis lymph node

Rev. Argent. Cirug.,2012;102 (4-5-6):57-61

INTRODUCCIÓN

Los ganglios cervicales son el sitio más frecuente de metástasis del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), y pueden ocurrir entre un 30 y un 80 % de los pacientes, según su estadio y modalidad de estudio^{5,14,9}.

Las metástasis ganglionares aumentan el riesgo de recidiva regional, y disminuyen el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia en mayores de 45 años^{13,15,21}. Para el cirujano, el reconocimiento de las metástasis ganglionares es importante debido a que pueden ser tratadas quirúrgicamente junto con la tiroidectomía, ya sea con un vaciamiento selectivo o radical modificado de cuello. Esto implica la prolongación del acto quirúrgico previsto, pero disminuye la necesidad de una segunda intervención o de una mayor dosis de I¹³¹. Algunas características del tumor o del paciente han sido relacionadas con la probabilidad de metástasis ganglionares (tamaño tumoral, edad) en series con vaciamiento electivo^{1, 10,11}.

El objetivo del presente informe es cuantificar la presencia y distribución de metástasis ganglionares cervicales en pacientes operados por carcinoma de tiroides, y correlacionarla con variables clínicas y patológicas a fin de establecer factores predictores de enfermedad regional.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño de este estudio fue retrospectivo, observacional y comparativo. Fueron revisadas las historias clínicas y protocolos de anatomía patológica pertenecientes a los pacientes intervenidos por dos de los autores (JEF y MRM) por patología maligna de tiroides entre enero de 2000 y agosto de 2010 exclusivamente en la práctica extrahospitalaria, en la ciudad de Buenos Aires.

Sobre una cohorte de más de 1000 casos intervenidos por cáncer de tiroides en el período, fueron incluidos pacientes de uno u otro sexo, sin límites de edad, operados en forma primaria por CDT. Fueron excluidos aquellos con cirugía tiroidea previa, operados por otro tipo histológico de carcinoma (medular, indiferenciado), con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, o de quienes no fue posible obtener información clínica o patológica completa.

La técnica empleada fue la tiroidectomía total, con inspección del compartimiento central y biopsia de los ganglios sospechosos (aumentados de tamaño y/o consistencia), y biopsia sistemática de los ganglios yugulares medios homolaterales

al tumor; fueron explorados ambos lados del cuello en los carcinomas bilaterales. En caso de comprobarse metástasis ganglionar, se realizó vaciamiento del compartimiento afectado: niveles VI y VII en compartimiento central y niveles II a V en el compartimiento lateral.

Fueron seleccionadas las siguientes variables: edad (45 años o más y menor de 45 años), sexo, tamaño tumoral (en mm), invasión extracapsular, multicentricidad, lateralidad, tipo histológico y presencia de adenopatías cervicales palpables, y fueron enfrentadas con el evento metástasis ganglionar cervical. Las categorías de edad se eligieron por ser las usadas en la estadificación TNM.

Para el tratamiento estadístico, fue empleado el paquete SPSS VI6. Se determinaron las estadísticas descriptivas adecuadas para cada variable según su escala de medición y distribución. Cuando fue necesario se realizaron los siguientes cálculos: estimación de intervalos de confianza del 95 %, odds ratio (razón de momios o productos cruzados), chi cuadrado, prueba de Fisher, prueba de la t de Student y análisis multivariado de regresión logística. El nivel de significación establecido fue un error alfa de 0.05.

RESULTADOS

Siguiendo los criterios de inclusión enunciados, constituyen la población del presente informe 600 pacientes. El promedio de edad fue de 44 años (DS 13.4), con rango entre 13 y 80; 315 (52 %) fueron menores de 45 años, y 285 (48 %) tuvieron 45 años o más; 492 (82 %) fueron mujeres y 108 (18 %) varones.

Con respecto a la lateralidad, 314 (52.3 %) se ubicaron en el lóbulo derecho, 247 (41.2 %) en el izquierdo y 39 (6.5 %) fueron bilaterales.

Existieron metástasis ganglionares en 145 casos (22.7 %). Su distribución en los compartimientos central, lateral, así como las "skip" metástasis (metástasis en compartimiento lateral con compartimiento central negativo), se describe en la Tabla 1.

TABLA 1

Relación entre las metástasis en ganglios del compartimiento central y del compartimiento lateral.

	Compartimiento lateral positivos	Compartimiento lateral negativos	Total
Compartimiento central positivos	77	39	116
Compartimiento central negativos	29*	494	523
Total	106	533	639

* Skip metastasis

Entre los pacientes con 45 años o más, 51 tuvieron metástasis ganglionares (18 %), y entre los menores de 45, en 94 (30 %). Entre las mujeres, 113 (23 %) tuvieron metástasis ganglionares, y entre los varones 32 (29.6 %).

Según la lateralidad, existieron metástasis en 76 (24.2 %) a la derecha, en 50 (20.2 %) a la izquierda y en 19 (48.7 %) fueron bilaterales. Existió multicentricidad en 128 pacientes (21.3 %), y en 51 de ellos (39.8 %) se registraron metástasis ganglionares. La invasión extracapsular se presentó en 156 oportunidades (24.4 %), y en 76 de ellas (48.7 %) se asoció con metástasis ganglionares.

Los tipos histológicos fueron: carcinoma papilar 621, carcinoma folicular 10 y carcinoma de células de Hürthle 8, y sólo en los carcinomas papilares existieron metástasis ganglionares.

Sólo en 60 oportunidades (9.38 %) se registraron adenopatías laterocervicales homolaterales palpables, y correspondieron con metástasis ganglionares en 53 (88.3 %).

Los resultados del análisis univariado de estas variables en relación a la metástasis ganglionar se describen en la Tabla 2.

TABLA 2

Análisis univariado de las variables seleccionadas en 600 pacientes operados por carcinoma diferenciado de tiroides.

Variable	Odds ratio	Intervalo de confianza 95% Inferior	Intervalo de confianza 95% Superior	p*
Menor de 45 años vs. 45 años o más	1.952	1.325	2.875	0.001
Femenino versus masculino	1.412	0.888	2.245	NS
Derecho versus izquierdo	0.795	0.531	1.190	NS
Unilateral versus bilateral	3.280	1.698	6.336	0.0001
Multicentricidad (NO vs. SI)	2.663	1.750	4.053	0.0001
Invasión extracapsular (NO vs. SI)	5.163	3.442	7.745	0.0001
Adenopatías palpables (NO vs. SI)	36.870	16.247	83.671	0.0001

* Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad.

El promedio de tamaño tumoral fue de 14.10 mm (DS 9.3) con rango entre 1 y 60. El porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares aumentó progresivamente con el tamaño tumoral, y se describen en la Tabla 3.

TABLA 3

Distribución de los pacientes según tamaño tumoral y porcentaje de metástasis ganglionares en cada grupo.

	n	Metástasis ganglionares
Hasta 10 mm	292	12.67 % (37/292)
11 a 20 mm	248	30.24 % (75/248)
21 a 40 mm	86	31.39 % (27/86)
Mayor de 40 mm	13	46.15 % (6/13)

La estimación de odds ratio según las categorías de tamaño tumoral se expresan en la Tabla 4.

TABLA 4
Estimación de odds ratio según el tamaño tumoral expresado en T.

	Odds ratio	I.C. 95.0 % para O.R.	
		Inferior	Superior
Hasta 10 mm			
11 a 20 mm	3.080	1.978	4.794
21 a 40 mm	3.263	1.830	5.820
Mayor de 40 mm	4.270	1.436	12.695

I.C. = intervalo de confianza, O.R. = odds ratio.

En el primer paso del análisis de regresión logística multivariado para las variables que alcanzaron valores significativos, se comprobó que la bilateralidad y el tipo histológico carecían de significación. Excluyendo estas variables, en el segundo paso, se encontró que el tamaño tumoral tampoco alcanzaba la significación en forma independiente. En el tercer paso, al analizar en forma conjunta la edad, adenopatía palpable, multicentricidad e invasión extracapsular, se observó que todas ellas conservaban significación estadística en forma independiente (Tabla 5).

TABLA 5

Análisis multivariado de regresión logística de las variables con significación estadística en el análisis univariado en 600 pacientes.

Variable	Primer paso p	Segundo Paso p	Tercer paso p
Edad	0.001	0.001	0.001
Bilateralidad	0.763		
Adenopatía palpable	0.0001	0.0001	0.0001
Tamaño tumoral	0.023	0.053	
Multicentricidad	0.019	0.005	0.005
Tipo histológico papilar	0.998		
Invasión extracapsular	0.0001	0.0001	0.0001

Al confrontar el valor pronosticado por el conjunto de estas variables (edad, adenopatía palpable, multicentricidad e invasión extracapsular) con lo observado en la población, se encontró que permiten predecir en el intraoperatorio la ausencia de metástasis ganglionares en el 97 % de los casos, pero la presencia de metástasis en sólo el 40 %, resultando una eficiencia o valor global de la prueba del 83.3 % (Tabla 6).

TABLA 6

Comparación entre el número pronosticado de pacientes con metástasis ganglionares y el de aquellos que realmente las tuvieron.

	Pronosticado Sin metástasis	Pronosticado Con metástasis	Porcentaje correcto
Observado			
■ Sin metástasis	442	13	97.1
■ Con metástasis	87	58	40.0

DISCUSIÓN

En conclusión, según los resultados enunciados, y en respuesta al objetivo propuesto, es posible afirmar que las variables que mostraron significación estadística independiente para la presencia de metástasis ganglionares en operados por carcinoma diferenciado de tiroides fueron: edad menor de 45 años, adenopatía clínicamente palpable, multicentricidad, invasión extracapsular.

Si bien el tamaño tumoral tuvo una relación lineal con la existencia de metástasis ganglionar, no tuvo valor como variable independiente.

La biopsia intraoperatoria de ganglios yugulares permitió descubrir metástasis a ese nivel, no sospechadas clínicamente, en 29 casos de 523 (5.54 %) con ganglios del compartimiento negativos ("skip metástasis"). Esto coincide con lo encontrado por Chung¹, y por So en microcarcinomas¹⁷.

En la presente casuística, la ocurrencia de metástasis ganglionares sólo en pacientes con carcinoma papilar puede deberse a la mayor frecuencia de diseminación linfática de este tumor, y también por la baja representación de otros tipos histológicos. El manejo de los ganglios cervicales en el carcinoma diferenciado de tiroides se encuentra actualmente en estado de controversia.

El vaciamiento electivo de cuello, al menos de nivel VI, es el único procedimiento que permite estadificar con certeza el estado de los ganglios regionales⁶.

Permitiría cambiar la estadificación en caso de haber metástasis de un pT1 N0 a un pT1 N1a, lo que significaría pasar de un estadio I a III si el paciente fuera mayor de 45 años (AJCC 2009), y fundamentar el agregado de tratamiento actínico con I¹³¹. Sin embargo, no existe evidencia de nivel I de que este procedimiento mejore la supervivencia específica ni el control locorregional²⁰.

Algunos cirujanos¹⁶ optan por realizar sólo vaciamientos terapéuticos. Otros prefieren un vaciamiento electivo unilateral del nivel VI en ausencia de evidencia macroscópica de metástasis¹⁸. Por último, hay quienes⁹ prefieren los vaciamientos electivos del compartimiento central y laterales y no administran I¹³¹. Las recomendaciones de centros extranjeros sobre la conducta ante ausencia de evidencia clínica (visual o palpable) de metástasis ganglionares son ambiguas. La American Thyroid Association, en 2009, en su recomendación 27 afirma: *"El vaciamiento profiláctico del compartimiento central del cuello puede ser realizado (unilateral o bilateral) en carcinoma papilar de tiroides con ganglios cervicales no*

*comprometidos, especialmente en tumores primarios avanzados (T3 o T4)"*³.

La Guía de Tratamiento de 2011 de NCCN (National Comprehensive Cancer Network), de E.E.U.U., dice en lo referente a pacientes en quienes se realiza tiroidectomía total: *"Si los ganglios fueran negativos, considerar el vaciamiento ganglionar del compartimiento central"*, y hace un llamado *"El posible beneficio de reducir la recidiva regional debe ser balanceada con el riesgo del hipoparatiroidismo"*⁹.

El National Cancer Institute, de E.E.U.U., en su actualización "on line" más reciente del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides señala: *"Debe realizarse la biopsia de los ganglios linfáticos regionales anormales al momento de la cirugía. El compromiso ganglionar evidente debe extirparse durante la operación inicial, pero se puede realizar una extirpación selectiva de los ganglios, por lo general, sin necesidad de efectuar la disección radical del cuello"*⁸.

La efectividad para la estadificación del vaciamiento electivo tiene como contrapartida un aumento en las complicaciones postoperatorias, sobre todo la hipocalcemia por hipoparatiroidismo definitivo¹⁴. Por lo tanto resulta interesante explorar alternativas para conocer el estado ganglionar sin realizar el vaciamiento en todos los enfermos. Algunos investigadores han establecido que factores predictores de metástasis ganglionar serían tamaño mayor de 3 cm, sexo masculino, invasión extracapsular^{2,17}.

Los resultados del presente informe permiten afirmar que los factores predictores encontrados en la muestra presentada poseen alta especificidad (son útiles para descartar la presencia de metástasis), pero tienen baja sensibilidad (no permiten confirmarla). Esto hace necesario investigar en el futuro alguna otra variable no seleccionada en este análisis, que permita mejorar la capacidad de predecir metástasis ganglionares sin realizar vaciamientos electivos.

La biopsia del ganglio centinela no ha demostrado tasas de identificación, exactitud y falsos negativos similares a los encontrados en melanoma y cáncer de mama, por lo que su aplicación no alcanzó consenso en carcinoma diferenciado de tiroides^{4,14}. La ecografía preoperatoria de los ganglios cervicales constituye un recurso muy difundido, que permite realizar una evaluación incruenta de los territorios ganglionares y dirigir una punción para biopsia citológica o determinación de tiroglobulina en el líquido de lavado de la aguja. Es un método no invasivo, accesible y barato, pero tiene como inconveniente la dificultad para evaluar los ganglios retroesternales y de ser

un procedimiento operador dependiente^{7,12}.

La investigación de las mutaciones genéticas en estas neoplasias tal vez permita, en el futuro, elegir el tratamiento más adecuado para cada enfermo¹⁸.

Algunas de las limitaciones del presente estudio consisten en la proveniencia de los pacientes de la práctica extrahospitalaria, quienes por tener un más fácil acceso a la atención médica se presentan habitualmente con estadios tumorales más tempranos. Otra limitación consiste en la ausencia de vaciamientos electivos en la serie, por lo que no es posible corroborar la inexistencia de metástasis en los ganglios a los que no se les haya realizado biopsia. Tampoco es posible ponderar la influencia del tratamiento actínico sobre una eventual enfermedad residual. La ausencia de un seguimiento completo impide evaluar complicaciones alejadas y resultados oncológicos. Las líneas futuras de investigación de los autores en este tema estarán precisamente dirigidas a ampliar la muestra, completar el seguimiento oncológico, evaluar la carga tumoral en los ganglios (tipo y número de metástasis), así como evaluar la morbilidad inmediata y alejada y el uso de la ecografía cervical.

Agradecimiento: al Dr. Vicente C. Castiglia, por su asistencia en la metodología y en la elaboración estadística.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chung YS, Kim JY, Bae J-S et al. *Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection*. Thyroid 2009; 19:241-246.
- Cognetti DM, Pribitkin EA, Keane WM. *Management of the neck in differentiated thyroid cancer*. Surg Oncol Clin North Am 2008; 17 (1): 157-173.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid 2009; 19: 1167-1214.
- Falco JE, Mezzadri NA, Montesinos MR. *Valor del mapeo linfático en cirugía oncológica*. Rev Argent Cirug 2002; Número Extraordinario: 159-163.
- Grebe SKG, Hay ID. *Thyroid cancer nodal metastases. Biologic significance and therapeutic considerations*. Surg Oncol Clin North Am 1996; 5 (1): 43-63.
- Hartl DM, Travagli J-P. *The Updated American Thyroid Association Guidelines for Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: A Surgical Perspective*. Thyroid 2009; 19: 1149-1151.
- Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farell S. *US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls*. RadioGraphics 2007; 27: 847-860.
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/thyroid>. Fecha de consulta: 19 de octubre de 2011.
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf7thyroid.pdf. Fecha de consulta: 19 de octubre de 2011.
- Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. *Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection*. World J Surg 2007; 31: 2085-2091.
- Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, et al. *Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy*. World J Surg 2010; 34: 1285-1290.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. *Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer*. Surgery 2003; 134: 946-954.
- Leboulleux S, Rubino C, Baudin E et al. *Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and / or tumor extension beyond the thyroid capsule ant initial diagnosis*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5723-5729.
- Ort S, Godenberg D. *Management of regional metastases in well-differentiated thyroid cancer*. Otolaryngol Clin North Am 2008; 41 (6): 1207-1218.
- Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. *The implications of lymphnode metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer*. Am Surg 2005;71:731-734.
- Shaha AR, Chapter 14. *Thyroid*. In *Essentials of Head and Oncology*. Ed. Close LG, Larson DL, Shah JP. New York, Thieme, 1998, p.148-169.
- So YK, Son Y.I, Hong et al. *Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroys microcarcinoma: a study of 551 resections*. Surgery 2010; 148:526-531.
- Suliburk J, Delbridge L. *Surgical management of well-differentiated thyroyd cancer: state of the art*. Surg. Clin North Am 2009;89 (5):1171-1191.
- Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. *Lymph node metastases from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency pattern of occurrence an recurrence, and optimal strategy for neck dissection*. Ann Surg 2003;237 (3): 399-407.
- White ML. Guager PG, Doherty GM. *Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer*. World J Surg 2007;31895-904.
- Zakfundim V. Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. *The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma*. Surgery 2008;144:1070-1077.