

CANCER DE TIROIDES: EXPERIENCIA HOSPITALARIA EN 20 AÑOS.

GABRIEL ISAAC, MARTIN ROUBICEK

Servicio de Endocrinología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata

Resumen: Se revisaron 117 casos de cáncer de tiroides registrados a lo largo de veinte años en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata, para analizar las variables que influyeron en su evolución y poder compararlas con otras casuísticas. Del análisis de los datos se desprende un porcentaje similar a otras series para las variables histológicas, con un predominio del sexo femenino (4,2:1). Un tercio de los pacientes tenía algún antecedente tiroideo previo. La edad de presentación fue significativamente mayor en aquellos pacientes que recidivaron o fallecieron como consecuencia de la enfermedad. Adquirió importancia en la evolución el estadio tumoral al momento del diagnóstico y el subtipo histológico, no pudiendo confirmarse que el sexo, el tipo de cirugía o el tratamiento hormonal supresor tuvieran significación pronóstica. La punción aspiración con aguja fina mostró un elevado valor predictivo positivo (96%) con una sensibilidad moderada (75%). Se observó además una merma gradual de las complicaciones posquirúrgicas; el último caso de hipoparatiroidismo posoperatorio permanente se registró en 1986.

Palabras claves: cáncer tiroideo, metodología diagnóstica, factores pronósticos

En el cáncer de tiroides continúa habiendo controversias entre los distintos tipos de terapéuticas utilizadas, su indicación particular y cuales son los factores pronósticos en la evolución de los mismos. En la bibliografía médica se encuentran diversas series de pacientes con neoplasias tiroideas analizadas desde un punto de vista diagnóstico y terapéutico¹⁻⁸.

Teniendo en cuenta la incorporación en años recientes de modificaciones en el diagnóstico histopatológico y métodos auxiliares (como la punción biopsia con aguja fina y ecografía) se realizó un estudio retrospectivo sobre la experiencia de un centro hospitalario a lo largo de 20 años.

Se revisaron los casos de cáncer de tiroides registrados en el Hospital Privado de Comunidad

de Mar del Plata, desde 1974 hasta 1993, diagnosticados y/o tratados en el Hospital, con el fin de analizar el impacto de las variables edad, sexo, tipo histológico, estadio al diagnóstico y terapéutica en su evolución y comparar nuestros datos con otras series.

Materiales y métodos

Del registro hospitalario de historias clínicas, codificadas como cáncer de tiroides, se obtuvo un listado de 133 historias, de las cuales se analizaron 117; las 16 restantes se excluyeron por: falta de confirmación histológica adecuada (n=9), ausencia de historias en archivo (n=3), falta de datos para su análisis (n=2) y 2 casos de carcinomas metastásicos en tiroides con sitio primario en pulmón y mama.

Para la clasificación histológica se consideraron seis grupos de neoplasias malignas: papilífero, folicular, medular, Hürthle, indiferencia-

Recibido: 16-XII-1994

Aceptado: 11-XI-1995

Dirección postal: Dr. Gabriel Isaac, Av. Córdoba 1540, 1055
Buenos Aires, Argentina

do y linfoma (un caso). Los carcinomas foliculares diagnosticados previos a 1982 fueron revisados para su reclasificación. Se aceptaron como válidos los diagnósticos anatomopatológicos extrahospitalarios cuando se acompañaron de un adecuado informe.

En la estadificación tumoral al momento del diagnóstico se utilizó el sistema TNM (estadio I-IV), según la clasificación del Manual for Staging of Cancer, 4° edición. Solamente se pudieron estadificar 107 casos.

En el control de seguimiento posoperatorio del tratamiento hormonal se tomaron en cuenta los valores de TSH para agrupar a los pacientes en distintas categorías (Tabla 3).

Para la evaluación estadística se utilizaron los siguientes métodos: X^2 o test exacto de Fisher para comparación de frecuencias y *t* de Student para comparaciones de distribuciones. Las curvas de supervivencia se realizaron de acuerdo con el método de Kaplan y Meier.

Resultados

A- Características Clínicas: (Tabla 1)

Del total de casos analizados (117), 95 correspondieron al sexo femenino, con una relación F:M de 4,2:1. La edad media al diagnóstico fue de 54,3 $\pm$ 16,1 (DS) años (rango 17-88 años), con un promedio de 53,1 para mujeres y 59,7 para hombres, no siendo estadísticamente significativa esta diferencia.

El 34,2% de los pacientes presentó algún tipo de antecedente tiroideo previo; las cifras obtenidas en la bibliografía oscilan entre el 20% y 40% según el subtipo histológico¹.

Se analizaron las posibles patologías neoplásicas y/o endócrinas asociadas a la patología tiroidea. En 11 pacientes (9,4%) se presentó otra neoplasia, reiterándose el cáncer de mama en 4 ocasiones y habiendo recibido sólo una paciente radioterapia como terapéutica por esta patología. En 5 pacientes (4,2%) se consignó el antecedente de diabetes tipo II.

B- Diagnóstico

Junto con los antecedentes previos se intentó discriminar la forma en la cual se inició la cade-

TABLA 1.- Datos generales

	n	%
Sexo:		
Masculino	22	8,9
Femenino	95	81,1
Radioterapia previa:	4	3,4
Antecedentes tiroideos previos:	40	34,2
Hipertiroidismo	3	2,5
Hipotiroidismo	2	1,7
Bocio multinodular	8	6,8
« Nodular	11	9,4
« No especificado	14	12
Cirugía previa	9	7,7
Otros	3	2,5
Antec. fliares. patol. tiroidea	16	13,8
Patología benigna	11	9,4
« Maligna	5	4,2
Otra patología maligna:	11	9,4
Otra patología endocrinológica:	6	5,1

na diagnóstica. En el 41% de los casos la misma fue iniciada por una consulta solicitada por el paciente; en el 36% por hallazgo médico, en el 4,3% por hallazgo de un tercero y en el 18,8% no se pudo determinar. En 3 pacientes (2,8%) el diagnóstico se realizó en búsqueda de un sitio primario para metástasis múltiples en cerebro (2 casos) y en pulmón (1 caso). Una vez iniciado el estudio de su patología, el 59,8% de los pacientes refirió algún tipo de síntoma o signo (Tabla 2 y 3).

El proceso diagnóstico habitual en nuestra Institución incluye gammagrafía tiroidea y/o ecografía, dosajes de hormonas y anticuerpos antitiroideos (anti-fracción microsomal) y eventual punción diagnóstica con aguja fina, este último procedimiento se usa con mayor frecuencia en los últimos 8 años. Se realizaron en 32 pacientes con posterior diagnóstico de cáncer de tiroides 34 punciones biopsia con aguja fina: en 8 el citológico fue negativo para neoplasia, en 2 el material fue insuficiente, 6 se informaron sospechosos de neoplasias; en 18 el citológico fue positivo, de los cuales 11 se informaron compatibles con distintos tipos histológicos. En los 2 casos en que se repitió la punción no se arribó al diagnóstico por la misma. Revisados los archivos de Anatomía Patológica, sobre punciones tiroideas en general, se halló un caso falso positivo, lo cual da

TABLA 2.- Síntomas y signos

	n	% (de 117)
Crecimiento bocio previo	6	5,1
Tumor	54	46,1
Alteración de la voz	3	2,5
Hipertiroidismo	3	2,5
Tos	1	0,8
Adenopatía	7	6
Disnea	2	1,7
Dolor local	7	6
Cefalea	1	0,8
Disfagia	9	7,7
Síntomas generales	2	1,7
Hemoptisis	1	0,8
Total con sint. y signo	70	59,8

TABLA 3.- Diagnóstico y tratamiento

	n	%
Hallazgo inicial		
Consulta por pte.	48	41
Hallazgo por tercero	5	4,3
Hallazgo por médico	42	35,9
No determinado	22	18,8
Diagnóstico por punción	24	20,5
Estadio TNM:		
I	27	23
II	25	21,3
III	37	31,6
IV	18	15,4
No estadificado	10	8,5
Tratamiento quirúrgico:	115	98,3
Tiroidectomía total	68	58
" subtotal	18	15,4
Lobectomía	12	10,2
" + listmectomía	8	7,7
Otro	9	4,3
Tratamiento con yodo 131	75	64,1
Radioterapia	10	8,5
Tratamiento hormonal:	107	91,4
TSH > 1 µU/ml	18	15,4
" 0,3 - 1	20	17,1
" µ 0,2	6	5,1
" Variable	44	37,6
No controlado	19	16,2

al método una sensibilidad de 0,75 y un valor predictivo positivo de la prueba de 0,96⁹.

Los datos correspondientes a las distintas variedades histológicas en piezas operatorias pueden verse en las Tablas 4 y 5. En comparación con la bibliografía^{1,2} se observan cifras similares en edad de presentación, mortalidad y frecuencias, observándose algunas diferencias en la relación entre sexos, sobre todo en el subtipo papilífero. En comparación con otros datos nacionales³ puede observarse en el presente trabajo un mayor predominio de la patología papilar, mayor edad de presentación y mayor predominio femenino. Cabe tener en cuenta que el estudio citado fue realizado en un área de bocio endémico.

C- Terapéutica y evolución:

El 98,3% de los pacientes fue sometido a algún tipo de cirugía realizándose en más de la mitad tiroidectomía total (Tabla 3). Los 2 pacientes que no se operaron fueron carcinomas indiferenciados diseminados.

Se consignaron 13 casos de hipoparatiroidismo posoperatorio permanente (11,3%) en las cirugías realizadas dentro y fuera del Hospital, registrándose el último caso en 1986. En los últimos 44 pacientes operados no se registró esta complicación.

De los 75 pacientes tratados con yodo 131, el promedio de aplicaciones fue 1,54 (1-7) y la dosis total media de 172 milicurios (rango 50-770). El 86% de estos pacientes recibió sólo una o dos dosis. Se registraron 4 casos de efectos secundarios al yodo: 2 ageusias transitorias y 2 síndromes locales de irradiación aguda.

Del total de pacientes, 19 se perdieron de la consulta, 27 fallecieron y 71 continúan bajo control. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes vivos fue de $8,2 \pm 5,7$ años.

Del total de pacientes fallecidos, sólo en 18 la causa se atribuyó a la neoplasia tiroidea y de éstos, 8 tenían carcinoma indiferenciado.

La edad media al diagnóstico de pacientes fallecidos por su neoplasia fue de $66,2 \pm 9,6$ años (rango 42-78) y la supervivencia media fue de $34,4 \pm 51,9$ meses (1-183), la cual aumenta a 57,6 meses al excluir a los carcinomas indiferenciados.

Para todos los análisis subsiguientes de recidiva y mortalidad se excluyó a los carcinomas

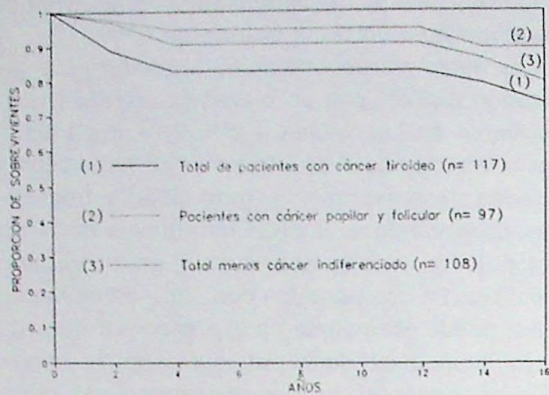


Figura 1: Curvas de supervivencia de los pacientes con cáncer tiroideo. Los números abajo indicados representan los pacientes al comienzo de cada período.

	0	2	4	6	8	10	12	14
AÑOS								
(1) Total cáncer tiroideo:	117	84	65	52	42	31	26	18
(2) Papilar más folicular:	97	74	58	45	36	26	21	14
(3) Total menos indiferenciado:	108	83	64	51	41	30	25	17

indiferenciados y el linfoma (tablas 5, 6 y figura 1).

Fallecieron 7 de 89 mujeres (7,8%) y 3 de 19 hombres (15,8%), esta diferencia no resulta estadísticamente significativa y tampoco lo es para la incidencia de recidiva (15 mujeres y 5 hombres respectivamente).

Sólo 20 pacientes (18,5%) presentaron recurrencia o progresión tumoral, con una edad media al diagnóstico de $63,5 \pm 16$ (rango 27-88) contra $51,1 \pm 15,3$ de los que no la tuvieron ($p<0,01$).

Los sitios de recidiva más frecuentes fueron: local (9 casos), ganglionar local (3), ganglionar a distancia (3), óseo (4), pulmón (6), cerebro, pleura, piel, riñón, hígado y suprarrenal (1 de cada uno).

Para analizar las variables asociadas (o relacionadas) con la evolución tumoral, aparte de la edad y el sexo, se consideraron los siguientes puntos:

a) Los subtipos histológicos: comparando la variante papilífera con cada una de las otras, las diferencias fueron significativas en la frecuencia de recidiva ($p=0,001$) y de mortalidad ($p=0,0003$) para el carcinoma de Hürthle y el medular ($p=0,044$) pero no para el folicular. Si se compara la variante papilífera con los otros 3 grupos combinados (F+M+H), las diferencias son marginales para recidiva ($p=0,053$) y levemente significativas para mortalidad ($p<0,05$).

El 75% de los pacientes con carcinomas Hürthle falleció durante el seguimiento. Los datos bibliográficos citan un 80% de mortalidad a los 5 años cuando al diagnóstico hay metástasis a distancia (1,4). De los 4 pacientes, tres tenían estadio IV y uno estadio III en el momento del diagnóstico.

b) Se comparó estadios tumorales al diagnóstico entre dos grupos: estadio I + II vs. estadio III + IV, obteniéndose diferencias significativas para recidiva ($p=0,00036$) y para mortalidad ($p=0,0045$).

c) Para evaluar el tratamiento hormonal se tomaron dos líneas de corte. Un grupo con TSH $\mu 0,2$ $\mu\text{UI/ml}$ y el otro con TSH $> 0,2$. Si bien las cifras son reducidas para el primer grupo, no se observa diferencia significativa en recidiva y mortalidad. Similares resultados se obtuvieron analizando sólo a los pacientes cuyo estadio inicial de TNM fue I y II. Tomando como línea de corte un valor de TSH $\mu 1$ tampoco se logró demostrar diferencias en la evolución.

d) Para evaluar resultados según el tipo de cirugía y el tratamiento con yodo 131 se tomaron cuatro grupos: 1) Tiroidectomía total con yodo posoperatorio; 2) Otro tipo de cirugía con yodo; 3) Tiroidectomía total sin yodo; 4) Otro tipo de cirugía sin yodo. Se comparó al grupo 1 con cada uno de los otros no obteniéndose diferencias significativas. Luego se comparó el grupo 1 vs. 2+3+4; 1+3 vs. 2+4; 1+2 vs. 3+4 y todos contra todos, sin alcanzar diferencia estadística en recidiva y mortalidad en ninguno de los casos.

Discusión

Analizados los datos de 117 casos clínicos, de los cuales se excluyen los carcinomas indiferenciados y el linfoma para analizar el pronóstico y evolución, existen 19 pacientes que no con-

TABLA 4.- *Histología*

	n°	%		% de los Diferenc.	*	Edad Promedio	Fem/Masc.	
Papilífero	79	67,5	(50-85)	78,2	(74)	50,7 (44,7)	6,2	(2)
Folicular	18	15,4		17,8	(15)	57,7 (60)	3,5	(2)
Medular	7	6	(10)			60,4 (40-60)	2,5	(1,4)
Hürthle	4	3,4		3,9	(3-6)	71,2 (40-70)	1	(2-7)
Indif.	8	6,8	(5-14)			66,9 (64)	1,6	(1,5)
Linfoma	1	0,85	(1)			72 (60)		

(Entre paréntesis, datos obtenidos de referencia 1)

TABLA 5.- *Análisis discriminado por histología (108 casos)*

	Papilífero		Folicular		Medular		Hürthle	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo								
Masculino	11	13,9	4	22,2	2	28,5	2	50
Femenino	68	86,1	14	77,8	5	71,4	2	50
Edad (en años)	50,7		57,7		60,4		71,2	
Ant. tiroideos	23	29,1	8	44,4	4	57,1	2	50
Previos								
Radioterapia	2	2,5	2	11,1	-		-	
Previa								
Estadio								
I	23	29,1	4	22,2	-	-	-	-
II	15	19	6	33,3	3	42,8	1	25
III	29	36,7	1	5,6	3	42,8	-	
IV	5	6,3	4	22,2	1	14,3	3	75
Cirugía	79	100	18	100	7	100	4	100
Tiroid. total	48	60,7	9	50	5	71,4	1	25
Otra	31	39,2	9	50	2	28,6	3	75
Iodo	58	73,4	13	72	2	28,6	1	25
Recidiva	10	12,6	3	16,6	3	42,8	3	75
Muerte caua tiroidea	4	5,1	1	5,5	2	28,6	3	75
Supervivencia (en meses)	53,3		36		113		33,3	

(Excluidos los carcinomas indiferenciados y el linfoma)

TABLA 6.-- *Recidiva y mortalidad*

	Mortalidad		Recaída		Total de Casos
	n (10)	%	n (20)	%	
Sexo:					
Masculino	3	30	5	25	22
Femenino	7	70	15	75	95
Edad	65,7		63,5		54,3
Estadio:					
I	-	-	1	5	27
II	1	10	2	10	25
III	2	20	7	35	37
IV	7	70	9	45	18
Iodo	5	50	13	65	75
Cirugía:					
Tiroid. Total	5	50	10	50	68
TST	1	10	5	25	18
Otra	4	40	5	25	29
Tratamiento hormonal					
No tratado	1	10	1	5	10
TSH > 1	3	30	3	15	18
« Irregular	3	30	6	30	44
« 0,3 - 1	-	-	4	20	20
« μ 0,2	1	10	-	-	6
No controlado	2	20	6	30	19

(Excluye carcinoma indiferenciado y linfoma)

currieron a control en los últimos 5 años, lo cual puede introducir un sesgo en las conclusiones.

Los resultados son coincidentes en general con los de series publicadas^{1,2,4,5,6}, siendo de destacar la predilección por el sexo femenino, la aparición en la edad media de la vida, la presencia de otra patología tiroidea previa en un tercio de los casos, la asociación con otras neoplasias en un 9% y la frecuente ocurrencia del hallazgo del tumor durante un examen médico general (36%). La punción biopsia con aguja fina resultó ser de gran valor cuando fue positiva pero su sensibilidad fue relativamente baja. Se recalca la asociación con hipertiroidismo en 3 casos (2,5%).

El uso del sistema de estadificación TNM resultó útil para pronóstico de recidiva o muerte por causa del tumor; otro factor predictivo fue el tipo histológico y la edad en el momento del diagnóstico. No se pudo comprobar un valor predictivo del sexo, del tipo de tratamiento quirúrgico, la aplica-

ción o no del I-131 ni de la efectividad supresora del tratamiento hormonal posquirúrgico en esta serie (debido quizás en parte al pequeño número de casos en algunos subgrupos terapéuticos). Si consideramos que se indicó tratamiento con iodo 131 para aquellos pacientes con captación positiva post rastreo (locales, ganglionares o metástasis a distancia) y que estos pacientes tienen peor pronóstico, el hecho de no observar diferencia entre los grupos tratados con y sin iodo no invalida su uso terapéutico en los casos antes mencionados. Además, por las cifras observadas se nota una gran dificultad en mantener a los pacientes con un tratamiento hormonal supresor adecuado; la mayoría muestra cifras de TSH variables.

La norma actual en nuestra institución es realizar tiroidectomía total, con iodo 131 posoperatorio cuando el rastreo es positivo, seguido de un régimen hormonal supresor de TSH debido a mejores resultados a largo plazo^{7,8}.

En conclusión, se presenta un análisis retrospectivo de 117 casos de cáncer de tiroides diagnosticados y/o tratados en una institución en el período de 1974 a 1993 y seguidos durante $8,2 \pm 5,7$ años. Del mismo se desprenden los siguientes datos:

1- Las frecuencias de los diversos tipos histológicos fueron similares a las de otras series.

2- El predominio del sexo femenino fue de 4,2:1

3- La edad promedio al diagnóstico fue de 54,3 años (rango 17-88 años).

4- La edad mayor al diagnóstico y la estadificación (estadío TNM III ó IV) fueron factores desfavorables para pronóstico (recidiva o muerte).

5- La punción biopsia con aguja fina fue un procedimiento útil para el diagnóstico, siendo su valor predictivo positivo elevado (96%) y su sensibilidad moderada (75%).

6- No se comprobó en esta serie un pronóstico desfavorable en sexo masculino.

7- No se comprobó diferencias en frecuencia de recidiva o de mortalidad entre las modalidades quirúrgicas (tiroidectomía total o no), el tratamiento radiante (^{131}I) o no, y entre diversos esquemas de hormonoterapia posoperatoria. Esto podría atribuirse en parte al número pequeño de pacientes en algunos de los subgrupos.

8- Los carcinomas indiferenciados ($n=8$) presentaron mortalidad de 100% con una supervivencia de 1 a 17 meses (media 5,5) y los de Hürthle ($n=4$) una mortalidad del 75% entre los 22 y 46 meses (media 33,3).

Summary

Thyroid cancer. Twenty years experience at a community hospital

A retrospective analysis of 117 cases of thyroid cancer diagnosed and/or treated at the Hospital Privado de Comunidad in Mar del Plata, Argentina, between 1974 and 1993 is presented and compared to previously published reports. Mean age at diagnosis was 54.3 years (range 17-88). Follow-up was 8.2 ± 5.7 years. One third of patients had a previous history of thyroid disease. Histologic types had frequencies comparable to other series: 67.5 % papillary, 15.4 % follicular, 6 % medullary, 3.4 % Hürthle-cell and 6.8 %

undifferentiated. There was one case of lymphoma. Female to male ratio was 4.2:1 (95 females, 22 males).

Higher age at diagnosis (over 63 years), higher tumor staging (TNM III or IV) and histologic type (undifferentiated, Hürthle and medullary) were important unfavorable prognostic factors for recurrence or death from the disease, but sex, type of surgery, postoperative radiation and hormonal therapy were not. Undifferentiated carcinomas ($n=8$) had 100 % mortality (survival 1-17 months after diagnosis, mean 5.5) and Hürthle-cell cancer had 75% mortality (survival 22-46 months, mean 33). Fine needle aspiration biopsy proved to be a useful diagnostic procedure, with an elevated positive predictive value (96%) and a moderate sensitivity (75%). A gradual decrease in surgical complications was observed, the last case of hypoparathyroidism occurring in 1986.

Bibliografía

- Kaplan MM: Thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 469-760.
- Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC et al: The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma. A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714-20.
- Perinetti HA, Staneloni LN, Vitale R: Resultados a 15 años del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides en una región de bocio endémico. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 291-8.
- Samann NA, Maheshwari YK, Nader S et al: Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid. An analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1131-8.
- Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, et al: Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 344-51.
- Mazzaferri EL, Young RL: Papillary thyroid carcinoma. A 10 year follow up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70: 511-8.
- Nóvoa Mogollón FJ, Limiñana Canal JM, Carrillo Domínguez A y col.: Factores pronósticos en el carcinoma diferenciado de tiroides. *Revista Clínica Española* 1993; 192: 441-6.
- Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P et al: Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 794-804.
- Riegelman RK, Hirsch RP: Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica. *Bol Sanit Panam* 1991; 111: 534-55.