

## Factores Pronósticos Determinantes de la Sobrevida del Cáncer Diferenciado de Tiroides en el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) durante los años 1980 al 2010.

<sup>1</sup>Pacheco O. Luis, <sup>2</sup>Obando P. Xavier, <sup>3</sup>Llivicura Edwin, <sup>4</sup>Chacón María del Carmen, <sup>5</sup>Cabezas H. Gabriela.

<sup>1</sup>Cirujano de Cabeza y Cuello | Hospital Vozandes Quito.

<sup>2</sup>Posgrado de Coloproctología | Universidad de Especialidades Espíritu Santo Guayaquil.

<sup>3</sup>Cirujano General | Hospital Dr. Gustavo Domínguez Zambrano Santo Domingo.

<sup>4</sup>Cirujano de Apoyo | Clínica Internacional.

<sup>5</sup>Posgrado de Dermatología | Universidad Central del Ecuador.

Enviado: 13-09-2016 | Aceptado: 17-11-2016

### Resumen

**Introducción:** El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) constituye el 80% de los casos de enfermedad maligna de la glándula tiroides. Tiene buen pronóstico y evolución benigna. Varios estudios señalan que factores del paciente y del tipo de tumor influyen en su curso clínico. El objetivo de esta investigación fue determinar la sobrevida de los pacientes con CDT e identificar factores pronóstico.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes con CDT que acudieron al servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) durante los años 1980 al 2010 y fueron sometidos a cirugía. Se evaluaron variables demográficas, variables dependientes del tumor y tipo de tratamiento. Se utilizó el método de Kaplan Meier para calcular las curvas de sobrevida y la prueba de Log Rank test para establecer su significancia. El modelo de Cox se utilizó para evaluar factores pronóstico.

**Resultados:** De 353 pacientes estudiados, la sobrevida global a 5 años en el tipo folicular fue 65.4% y en el papilar 90.1%; a 10 años, el tipo folicular fue 41.5% y el papilar 76.9%; a 15 años, el tipo folicular fue 33.2% y el papilar 66.5%. El análisis univariado demostró diferencias significativas para factores como edad ( $p < 0,002$ ), extensión extratiroidea (ETE) ( $p < 0,001$ ) y ganglios cervicales invadidos ( $p < 0,002$ ).

**Discusión:** La edad, la ETE y la presencia de ganglios cervicales invadidos fueron factores pronósticos de la sobrevida de pacientes con CDT.

**Palabras clave:** Tiroides, carcinoma diferenciado, pronóstico, supervivencia.

### Abstract

**Introduction:** Differentiated thyroid carcinoma (DTC) stand for 80% of malignant disease of the thyroid gland. DTC generally has a good prognosis and benign course. Several studies concluded that specific patient risk factors and tumor type determine their clinical course. The aim of the study was to define global survival and identify risk factors.

**Methods:** We performed a descriptive and retrospective analysis of DTC patients who were surgically treated at the Head and Neck Surgery Service at Carlos Andrade Marín Hospital from 1980 to 2010. Demographic variables, tumor related variables and type of tumor were recorded. Kaplan Meier survival curves and long Rank test were obtained. Cox model was used to assess prognostic factors.

**Results:** Of 353 DTC treated patients, the 5-year overall survival rate for follicular type was 65.4% and for papillary type 90.1%. A 10-year overall survival rate for follicular type was 41.5% and for papillary type 76.9%. Finally, a 15-year overall survival rate for follicular type was 33.2% and for papillary type 66.5%. Univariate analysis showed that factors like age ( $p < 0,002$ ), ETE ( $p < 0,001$ ) and histological lymph node invasion ( $p < 0,002$ ) were significant.

**Discussion:** Variables like age, ETE and histological lymph node invasion were found to be significant prognostic survival factors in DTC patients.

**Key words:** Thyroid differentiated carcinoma, prognosis, survival.

### Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides ocurre en más del 80% de los casos de enfermedad maligna de la glándula tiroides, representando sólo el 2% de los cánceres en general. El Registro Nacional de Tumores de SOLCA<sup>1</sup>, reportó que el CDT presento una prevalencia del 15% de todos los canceres en general en el periodo comprendido entre el año 2001 al 2006<sup>1</sup>.

Bajo la denominación de carcinoma diferenciado

de tiroides (CDT) existen dos formas histológicas comunes: el tipo papilar y folicular, las cuales usualmente tienen un buen pronóstico, presentando una sobrevida aproximada del 90%, una morbi-mortalidad y tiempo de sobrevida del 40%<sup>2,4</sup>.

Para valorar el riesgo de los pacientes con CDT, se desarrollaron diversos sistemas pronósticos, de todos ellos el TNM (Tamaño del tumor, metástasis a ganglios

y metástasis a distancia) y MACIS (Metástasis, edad, invasión local y resección quirúrgica completa y tamaño) nos brindan una información pronóstica de mayor utilidad<sup>5</sup>.

La importancia pronóstica de la edad, el género del paciente, el tamaño tumoral primario, la estirpe histológica, la extensión extra tiroidea, metástasis loco regionales y a distancia, no han sido analizadas en forma individual en nuestra población.

El objetivo de esta investigación es determinar si la historia natural del CDT, está relacionada con ciertos factores pronósticos determinantes de la supervivencia; propios del paciente, estructurales del tumor, y del tratamiento quirúrgico empleado.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, analizando 353 pacientes del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Carlos Andrade Marín con diagnóstico de CDT, durante el periodo comprendido entre 1980 al 2010.

Se estableció como criterios de inclusión todos aquellos pacientes que tenían un diagnóstico histológico de carcinoma diferenciado de tiroides, dentro de los criterios de exclusión se establecieron todos los pacientes con diagnóstico de tumor tiroideo con resultado histológico benigno de la glándula tiroides, y diagnóstico de carcinoma medular o indiferenciado. Se excluyeron las historias clínicas con datos incompletos.

Se analizaron variables demográficas (edad, género y raza), variables dependientes del tumor (tipo histológico, tamaño tumoral y extensión extratiroidea) así como el tratamiento quirúrgico y coadyuvante.

Los datos fueron almacenados en hojas de cálculo Microsoft Excel y analizados con el paquete estadístico SPSS versión 18.

En primer lugar realizamos análisis descriptivo de la muestra de estudio con las variables seleccionadas. Las variables cuantitativas fueron expuestas mediante medidas de tendencia central y de dispersión; y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes.

Para calcular la sobrevida utilizamos curvas de Kaplan Meier y el modelo de Cox. Una  $p < 0.05$  fue aceptada como significativa.

## Resultados

Se analizaron 353 pacientes durante el periodo comprendido entre 1980 y el año 2010. En promedio el seguimiento duró 10.6 años con una mediana de 9.53 años.

La edad al momento del diagnóstico fluctuó en un rango de 16 a 89 años, con un promedio de 51.2 años. Un total de 180 pacientes (51%) tuvieron una edad superior a 45 años y 173 (49%) fueron menores de 45 años al momento del diagnóstico. El 83.3% pertenecieron al sexo femenino y en relación al grupo étnico la mayoría de casos fueron categorizados como mestizos (86.4%). Un total de 326 pacientes (92.4%) tuvieron el tipo de cáncer papilar mientras que 27 (7.6%) el tipo foliolar. En 277 pacientes (78.5%) se realizó una tiroidectomía total.

Al determinar el tamaño tumoral reportado en la cirugía se observó que 225 pacientes (63.7%) tuvieron

un tumor menor a 4 cm de diámetro y 128 pacientes (36.3%) mayor de 4 cm. Se encontraron ganglios no infiltrados en 182 pacientes (51.6%) versus 171 (8.4%) con infiltración tumoral.

Se reportó en 63 pacientes (17.8%) la presencia de infiltración tumoral en los márgenes de la resección quirúrgica mientras que en 280 pacientes (82.2%) no hubo compromiso. No hubo infiltración extratiroidea en 268 pacientes (75.9%). En cuanto al estadiaje TNM: 120 pacientes (34%) se encontraron en un estadio I o II y 233 pacientes (66%) en estadio III o IV. Casi la misma cantidad de pacientes usaron I-131 como tratamiento adicional a la cirugía con 178 pacientes (50.4%) versus 175 (49.6%) que no lo hicieron. **Tabla 1.**

**Tabla 1. Características Clínicas y Anatómo-patológicas de pacientes con cáncer diferenciado del tiroides.**

	Número de Pacientes	Porcentaje
<b>Edad.</b>		
> 45 años	180	51.0%
< 45 años	173	49.0%
<b>Género.</b>		
Femenino	294	83.3%
Masculino	59	16.7%
<b>Grupo Étnico.</b>		
Blanca	34	9.6%
Mestiza	305	86.4%
Negra	2	0.6%
Otra	12	3.4%
<b>Histología.</b>		
Folicular	27	7.6%
Papilar	326	92.4%
<b>Tipo de Cirugía.</b>		
Parcial	76	21.5%
Total	277	78.5%
<b>Tamaño.</b>		
<4cm	225	63.7%
>4cm	128	36.3%
<b>Ganglios.</b>		
pN-	182	51.6%
pN+	171	48.4%
<b>Márgenes resección.</b>		
Negativo	290	82.2%
Positivo	63	17.8%
<b>Infiltración Extratiroidea.</b>		
No	268	75.9%
Si	85	24.1%
<b>TNM.</b>		
I y II	120	34.0%
III y IV	233	66.0%
<b>I 131</b>		
No	178	50.4%
Si	175	49.6%
<b>Metástasis.</b>		
No	313	88.7%
Si	40	11.3%

Fuente: los autores.

En el análisis de sobrevida se encontró que en general factores como: edad mayor a 45 años ( $p < 0.001$ ) y sexo masculino ( $p < 0.002$ ) (**Figura 1**); tamaño del tumor mayor a 4 cm ( $p < 0.001$ ) e histología folicular ( $p < 0.001$ ) (**Figura 2**); presencia de ganglios PN+ ( $p < 0.003$ ) y márgenes postquirúrgicos ( $p < 0.002$ ) (**Figura 3**); extensión extratiroidea ( $p < 0.001$ ) y metástasis a distancia

(p 0,002) y estadio TNM III o IV (p 0.001) (Figura 4); estuvieron relacionados con una menor sobrevida de los pacientes; mientras que el uso de I-131 y el tipo de cirugía empleada (parcial o total), no estuvieron relacionados por sí solos con la sobrevida (p 0.05).

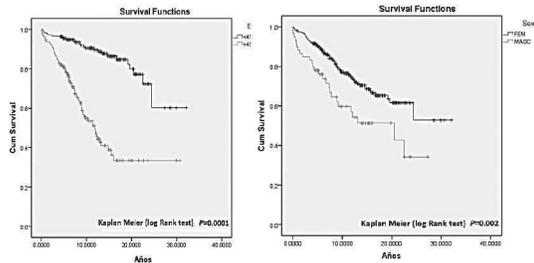


Figura 1. Curvas de sobrevida según la edad y el sexo. Fuente: los autores.

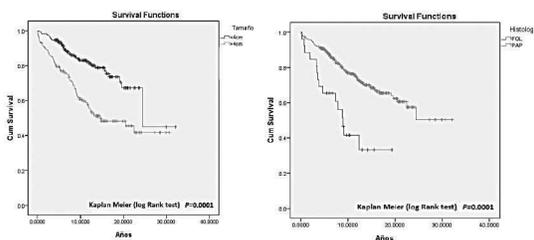


Figura 2. Curvas de sobrevida según el tamaño y la histología. Fuente: los autores.

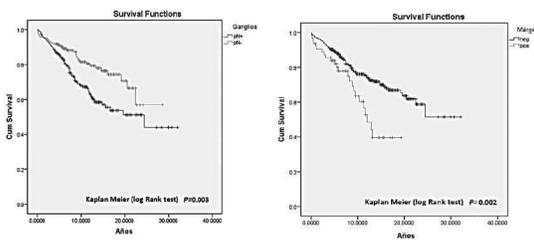


Figura 3. Curvas de sobrevida según ganglios y márgenes. Fuente: los autores.

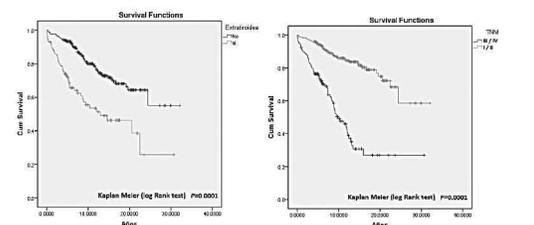


Figura 4. Curvas de sobrevida según la EET y el TNM.

La sobrevida a 5 años fue del 65.4% en el tipo folicular y 90.1% en el papilar; a 10 años, la sobrevida en el folicular fue de 41.5% y en el papilar 76.9%; y, a los 15 años fue de 33.2% en el folicular y 66.5% en el papilar.

Al realizar análisis multivariado empleando el modelo de COX, las variables predictoras de la sobrevida de los pacientes que alcanzaron significancia estadística fueron: edad, compromiso ganglionar,

infiltración extratiroidea y metástasis a distancia, siendo considerados factores de mal pronóstico para la supervivencia de los pacientes. El sexo, la raza, el tipo de cirugía realizada, el tamaño del tumor mayor a 4 cm, la presencia de márgenes infiltrados luego de la cirugía, el estadio TNM y el uso de I-131 no fueron factores de mal pronóstico en este estudio (p > 0.05). Fue notorio que el tipo de cirugía practicada, no afectó la sobrevida y la mortalidad de los pacientes, a diferencia del estudio de Kaplan Meier, la histología; una vez controladas las demás variables no fue significativa. **Tabla 2.**

**Tabla 2.** Determinación de los factores pronósticos significativos usando el modelo de Cox.

Factor	Valor estadístico	Intervalo de confianza 95%	Significancia*
Sexo	0.32	0.28 – 0.37	Ns
Edad	0.002	-0.002-0.006	Sig
Raza	0.42	0.37-0.47	Ns
Tipo de cirugía	0.630	0.58-0.68	Ns
Histología	0.179	0.14-0.22	Ns
Tamaño	0.184	0.14-0.22	Ns
Ganglios	0.002	-0,002-0,006	Sig
Márgenes	0.658	0.61-0.71	Ns
Infiltración Extratiroidea	<0.001	-0.002 – 0.004	Sig
TNM	0.129	0.09-0.16	Ns
I131	0.537	0.48-0.59	Ns
Metástasis	0.001	-0.002-0.004	Sig

Fuente: los autores.

## Discusión

Edad mayor a 45 años al momento del diagnóstico es el factor pronóstico demográfico más significativo (p. 0.002), coincidiendo con estudios previos realizados por otros autores **Tabla 3**<sup>6,10</sup>. El riesgo de mortalidad fue directamente proporcional a la edad del paciente.

A pesar de existir mayor mortalidad en el género masculino, en las curvas de supervivencia, los resultados obtenidos no fueron significativos (p=0.324), en concordancia con lo reportado por otros autores<sup>7,10</sup>.

De la patología tiroidea maligna en general en nuestro estudio encontramos cáncer diferenciado de tiroides en un 87% de los pacientes de estos el 92.4 % fue de tipo papilar y 7.6 % folicular. Llama la atención la sobrevida media de los pacientes con tumor folicular que fue de 8.9 años comparado con 24.4 años en el papilar. Chala y col<sup>11</sup> en Colombia encontraron una sobrevida a 10 años del 92 % en CDT. Domínguez en Chile presenta una sobrevida global del 87 %<sup>12</sup>, pese a las diferencias de sobrevida encontradas entre los tipos de cáncer papilar y folicular, Al igual que Domínguez y Tsuchiya no se encontró que fuera una variable pronóstica determinante.(p= 0.179)<sup>7,11</sup>.

En cuanto a la extensión tumoral extratiroidea se evidenció en el 24.1% de los pacientes infiltración tumoral, la estructura más comprometida fue los músculos pretiroideos, concordando con Ferenc y Domínguez<sup>7,9</sup>, de que esta variable es un factor de mal pronóstico en la sobrevida. (p 0.0001).

Tomando en cuenta la historia natural del tumor el 46.42% desarrolló metástasis ganglionares locoregionales en los cánceres papilares y, tan sólo el 1.98% de los foliculares, mostrándose significativos en cuanto a pronóstico y sobrevida (p.0,002) en similitud en otros estudios<sup>7,9,10</sup>.

En nuestra serie, 76 pacientes (21.5 %) fueron sometidos a tiroidectomías parciales (nodulectomías, lobectomías) y 277 pacientes (78,5 %) manejados con tiroidectomías totales, analizando los resultados no hubo diferencia en los dos tipos de procedimientos en relación a recidivas, a diferencia a lo que reportan varios autores<sup>13,17</sup>.

Setenta y seis pacientes (21.5 %) fueron sometidos a tiroidectomías parciales (nodulectomías, lobectomías) y 277 pacientes (78,5 %) manejados con tiroidectomías totales. Si extrapolamos estos resultados en las curvas de Kaplan Meie, se refleja una mayor supervivencia en los pacientes tratados, a pesar de que no influya en la sobrevida de los pacientes ( $p=0,658$ ).

## Conclusiones

Basado en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con CDT, la estirpe histológica del cáncer papilar, concluimos que los factores que determinaron un pronóstico desfavorable en cuanto a evolución y sobrevida del CDT fueron la edad mayor a 45 años al momento del diagnóstico, la extensión extratiroidea y el compromiso ganglionar.

## Declaración de Conflictos de Interés

Ninguno.

## Fuente de Financiamiento

Personal.

## Referencias

1. *Registro Nacional de Tumores SOLCA Quito. NOTA: Tasa de incidencia estandarizada por cada 100 mil habitantes realizada en Quito y con proyección nacional. (2002-2006).*
2. *Soo Y, Kim H, Kwang. Surgical Management of Locally advanced Thyroid cancer. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2010, 18:119–123*
3. *Kowalski L, Goncalves F. Results of the treatment of Locally Invasive Thyroid Carcinoma. Wiley Inter Science. 2002, 24 (4):340-344.*
4. *Guidelines for the Management of thyroid cancer, Second edition British Thyroid Association Royal College of Physicians, 2007.*
5. *American Thyroid Association Management. Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. THYROID. 2009, 19(11).*
6. *Cohen E, Tuttle M, Kraus D. Postoperative Management of Differentiated Thyroid cancer. Otorinolaryngology Clinical North America. 2003, 36:129–157.*
7. *Dominguez M, Torres J, Perez G, Volpato R, Lopez E. Estudio de los factores pronosticadores de la sobrevida del cáncer diferenciado de tiroides. Revista Chilena de cirugía. 2011, 63(6):566 – 572.*
8. *Lorentz T, Lau P, Chung L, Law W, Wan K, Lauder J. Multivariate Analysis of Risk Factors Influencing Survival in 110 Ethnic Chinese with Papillary Thyroid Cancer. World J. Surg. 1994, 18:547-551.*
9. *Ferenc G. Differentiated thyroid cancer; prognostic factors. Ph thesis University of Debrecen Medical and Health Science Center. 2006.*
10. *Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zettinig G and Niederle B. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region endocrine. Related Cancer. 2004, 11:131–139.*
11. *Tsuchiya A, Suzuk S, Kanno M, Kikuchi Y, Ando Y, and Abe K. Prognostic Factors Associated with Differentiated Thyroid Cancer. Surg Today Japan J Surg. 1995, 25: V778 – 782.*
12. *Gosnell J, Clark O. Surgical Approaches to Thyroid Tumors. Endocrinology Metabolic Clinical N Am. 2008, 37:437–455.*
13. *Loh K, Greenspan F, Geeg L. Pathological tumor-node-metastasis (p TNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. Journal Clinical Endocrinology Metabolic. 1997, 82 (11):3553–62.*
14. *Chala I, Franco I, Aguilar C, Cardona J. Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides. Rev Colombiana Cir. 2010, 25:276-89*
15. *Cady B, Sedgwick C, Meissner W, Bookwalter J. Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in thyroid carcinoma. Anals Surgery. 1976, 184:541-543.*
16. *Chow S, Law S, Mendenhall W, Au S, Chan P. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2002, 52:784–795.*
17. *Byar D, Green S, Dor P, Mayer S, Glabbeke M. A prognostic index for thyroid carcinoma, a study of the E.O.R.T.C, thyroid.*