

Factores pronósticos para la recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides

Prognostic factors related with recurrence in papillary thyroid cancer

Gloria Garavito¹

¹ Grupo de Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

Introducción: El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más común del sistema endocrino. Los tumores diferenciados, como el carcinoma papilar son potencialmente tratables, y generalmente, curables.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo que influyeron en la recaída en pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

Materiales y métodos: Se evaluaron retrospectivamente 238 pacientes con carcinoma papilar bien diferenciado de la glándula tiroides que se habían seguido en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá por un periodo entre 1 y 9 años (promedio, 5 años), para determinar los factores que influyeron en la recaída.

Resultados: A los pacientes se les practicó tiroidectomía total, subtotal o lobectomía en 86%, 6% y 8% de los casos, respectivamente. Además, se realizó resección de los ganglios linfáticos centrales a 52% de los pacientes y vaciamiento lateral al 25%. En 169 pacientes (67%), la cirugía fue seguida por tratamiento con yodo radioactivo (30-150 mCi). De acuerdo con la clasificación TNM, dos terceras partes de los pacientes pertenecían a los estadios I y II, y una tercera parte, al estadio III; ningún paciente fue clasificado en estadio IV. Se observó recaída en 52 pacientes (21,8%), más de la mitad de los cuales la presentaron durante los dos primeros años de seguimiento. Aproximadamente, la mitad de las recaídas se identificaron exclusivamente por elevación de la tiroglobulina. La extensión tumoral extracapsular, con invasión de los tejidos circundantes o sin ella, y las metástasis a ganglios centrales y laterales en el momento del diagnóstico fueron las características que más se relacionaron con el incremento en el riesgo de recaída. La edad, el sexo, la multifocalidad y el tamaño no fueron significativos para una mayor recaída. El vaciamiento ganglionar central completo demostró tener un efecto protector, al disminuir la posibilidad de recaída en 74% con respecto a quienes no se les practicó. Así mismo, la terapia con yodo radioactivo demostró ser un importante factor protector, al reducir el riesgo de recaída hasta en un 89% en los pacientes que la recibieron.

Conclusiones: Los factores de riesgo para recaída fueron concordantes con los encontrados por otros autores que han estudiado específicamente este desenlace.

Palabras clave: neoplasmas de la tiroides, terapia, carcinoma papilar, tiroidectomía, Instituto Nacional de Cancerología - Colombia, tiroglobulina, factores de riesgo.

Correspondencia:

Gloria Caravito, Grupo Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.

Correo electrónico: ggaravito@incancerologia.gov.co

Recibido: 12/11/2004; aceptado: 01/04/2005

Abstract

Introduction: Carcinoma of the thyroid gland is an uncommon cancer but is the most common malignancy of the endocrine system. Differentiated tumors (papillary or follicular) are highly treatable and usually curable.

Objective: The objective of this study was to determine the risk factors related with recurrent papillary thyroid carcinoma.

Materials and methods: Two hundred and thirty eight patients with well-differentiated papillary thyroid carcinoma followed for 5 years (range 1 to 9 years) were retrospectively evaluated to determine their risk factors for an increased relapse rate.

Results: 86% of these patients were initially treated with a total thyroidectomy, 6% with a subtotal thyroidectomy, and 8% with a lobectomy. Additionally, 52% underwent a central lymph node dissection and 25% had a lateral neck dissection. After surgery, 169 patients (6%) underwent iodine ablation therapy (30-150 mCi). Two thirds of the patients were classified as stages I and II and 1/3 as stage III according to the TNM staging system. 52 patients had a relapse (50% during the first two years). In 46% of these patients, the relapse was exclusively identified by abnormal thyroglobulin levels. In patients with a relapse, the capsular extension of the tumour, with or without invasion of soft tissues, and the metastasis to the lymph nodes in the central and lateral neck compartments at diagnosis, constituted the most important determinant factors for an increased risk of relapse. Age, gender, and tumour multifocality and size were not significant determinants for a higher relapse rate. In patients in whom a complete central lymph node dissection was performed, a 74% reduction in their risk of relapse was observed. Similarly, iodine ablation therapy was associated with a reduction up to 89% in the risk of relapse in comparison with patients not treated with iodine.

Conclusions: Predictors of recurrent thyroid carcinoma are similar to that previously described in medical literature.

Key words: thyroid neoplasms, therapy, papillary carcinoma, thyroidectomy, Instituto Nacional de Cancerología - Colombia, thyroglobulin, risk factors.

Introducción

El cáncer de la glándula tiroides es la neoplasia endocrina más frecuentemente diagnosticada y representa el 1%, aproximadamente, de todas las neoplasias en humanos. Su incidencia en diferentes regiones del mundo varía entre 0,5 y 10 por 100 mil habitantes y en el 80% de los casos está representada por el carcinoma papilar bien diferenciado (1). En Colombia, de acuerdo con los datos publicados por Globocan en el 2000, la tasa ajustada de incidencia de cáncer de la tiroides para hombres fue de 1 por 100.000 habitantes y para la mujer, de 3,7 por 100.000 habitantes (2). En el Instituto Nacional de Cancerología (INC), representa la séptima neoplasia más frecuentemente diagnosticada. Para el 2001, se presentaron 30 casos incidentes en hombres y 110 casos en mujeres (3), de los cuales, el 90% fueron carcinomas bien diferenciados de tipo papilar.

El carcinoma papilar, originado en el epitelio folicular de la tiroides, tiene una baja mortalidad, es usualmente curable cuando se diagnostica en estadios tempranos y, en los casos bien diferenciados, se considera que no llega a afectar la

supervivencia global en forma importante (4). Sin embargo, cuando se estudia la recaída como desenlace, ésta puede presentarse hasta en 35% de los casos (5). La baja incidencia del tumor en la población, así como la mínima mortalidad y la evolución prolongada han dificultado el desarrollo de estudios prospectivos concluyentes que permitan conocer los factores que afectan la supervivencia y la recaída (5), de tal forma que se han desarrollado diferentes estudios retrospectivos (6-9), en los cuales se ha propuesto que ciertas características del paciente, del tumor en sí y del tratamiento recibido (10) pueden modificar el riesgo de recaída y muerte.

Por consiguiente, se decidió evaluar la experiencia acumulada en el INC para identificar los factores que modificaron el riesgo de recaída en nuestra población. Para tal efecto, se diseñó un estudio retrospectivo, tomando como base un grupo de pacientes con carcinoma papilar bien diferenciado, en quienes se consideró que la enfermedad tumoral había sido erradicada con el tratamiento inicial. En el análisis de recaída se evaluaron las características inherentes al tumor y las variaciones en el tratamiento que influyeron en la recaída.

Materiales y métodos

Se revisaron 577 historias clínicas de los pacientes que ingresaron al INC con diagnóstico de carcinoma papilar de la tiroides durante el período 1993-1998; desde 1993 se hizo rutinaria la medición de la tiroglobulina en el seguimiento de esta patología. El desenlace central estudiado fue la recaída, por lo que se consideró como criterio de inclusión el haber quedado libre de enfermedad al terminar el tratamiento inicial con base en el examen clínico y los niveles de tiroglobulina inferiores a 2 ng/ml, con TSH suprimida, en una evaluación hecha entre 6 y 12 meses después de terminado el tratamiento inicial. Ningun paciente con enfermedad metastásica a distancia en el momento de la presentación, quedó libre de enfermedad al terminar el tratamiento inicial. Como criterio adicional de inclusión, los pacientes debían haber sido evaluados en la institución como mínimo durante el primer año después de completado el tratamiento inicial. El seguimiento se hizo en la institución, por parte de las consultas de endocrinología y cabeza y cuello, con valoración clínica y medición de tiroglobulina bajo supresión, como marcador tumoral de enfermedad mínima. Se practicó ecografía de cuello, tomografía computarizada de tórax o cuello y rastreo con yodo radioactivo cuando la elevación de la tiroglobulina sugería enfermedad residual o había evidencia clínica de enfermedad. No se utilizó la tiroglobulina liberada en forma rutinaria, ni se practicó rastreo con yodo, por no estar considerados dentro del protocolo de seguimiento en esa época. Los pacientes permanecieron bajo supresión con hormona tiroidea exógena con el fin mantener la TSH en niveles inferiores a 0,1 mUI/ml.

Doscientos treinta y ocho pacientes cumplían los requisitos y fueron incluidos en el estudio.

A los pacientes se les practicó tiroidectomía total, subtotal o lobectomía en 86%, 6% y 8% de los casos, respectivamente. Se practicó resección de los ganglios linfáticos centrales a 52% de los pacientes y vaciamiento lateral a 25%. La resección del ganglio lateral se limitó a los pacientes que, de acuerdo con el cirujano, mostraban evidencia clínica de infiltración tumoral. El vaciamiento central se practicó bajo el mismo criterio (evidencia de compromiso), hasta 1996. A partir de 1997, el Servicio de Cabeza y Cuello protocolizó el vaciamiento central para todos los pacientes operados por cáncer de tiroides.

En 162 pacientes (68%) la cirugía fue seguida por tratamiento con yodo radioactivo dentro de los 6 meses posteriores a la cirugía. La dosis se calculó con base en el análisis de los factores de riesgo que presentaba el paciente. De esta forma, los pacientes que se consideraron de bajo riesgo recibieron una dosis baja, de 30 a 75 mCi (promedio, 37,9 mCi) destinada a la ablación del tejido tiroideo residual normal. Los pacientes considerados de alto riesgo recibieron dosis entre 100 y 200 mCi (promedio, 147 mCi) suministrados con el objeto de destruir el tejido tiroideo residual y los eventuales focos microscópicos de tejido tumoral que hubieran persistido después del tratamiento quirúrgico.

La tiroglobulina y los anticuerpos antitiroglobulina se midieron por métodos de quimioluminiscencia (Immulite). La sensibilidad de detección para la tiroglobulina, fue de 0,2 ng/ml. La sensibilidad de detección para el anticuerpo antitiroglobulina fue de 10 UI/ml.

Las pautas de seguimiento y los criterios de recaída fueron uniformes.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en investigación clínica del INC.

Las características de los pacientes, del tumor y del tratamiento efectuado se consignan en la **tabla 1**.

Definición de términos

- Tratamiento inicial: tratamiento dado con el fin de erradicar la enfermedad. Se consideran dos tipos de tratamiento: quirúrgico exclusivo y tratamiento quirúrgico más consolidación con yodo radioactivo.
- Fecha de finalización del tratamiento inicial: correspondió a la fecha de cirugía para los pacientes a quienes sólo se les practicó cirugía con erradicación completa de la enfermedad tumoral macroscópica, sin posterior tratamiento con yodo radioactivo. Para los que sí lo recibieron, se adicionaron 6 meses para la evaluación de inicio del seguimiento, lapso que permite el efecto total del yodo radioactivo.
- Vaciamiento central completo: Resección de 4 o más ganglios del compartimiento central, de acuerdo al informe de patología.

Tabla 1. Características de los pacientes

Variables	Total pacientes (n=238)
Tiempo de seguimiento mediana y rango (años)	5,0 (1,0-9,0)
Edad: mediana y rango (años) *	38,5 (9-77)
Sexo F/M	219/19
Tamaño tumor: mediana y rango (cm) **	2,5 (0,3-11,0)
Subtipo histológico	
Clásico	167 (70%)
Variante folicular	64 (27%)
Célula alta	6 (2,5%)
Esclerosante difuso	1 (0,5%)
Invasión tumoral	
Cápsula	56 (24%)
Alrededor de la tiroides	69 (29%)
Tracto respiratorio y digestivo	5 (2%)
Compromiso del ganglio central	82 (34%)
Compromiso del ganglio lateral	54 (22%)
Estadio clínico	
I	48 (20%)
II	126 (53%)
III	64 (27%)
Tratamiento quirúrgico	
Tiroidectomía total	204 (86%)
Tiroidectomía subtotal	15 (6%)
Lobectomía	19 (8%)
Vaciamiento ganglionar	
Central	125 (52%)
Lateral	60 (25%)
Tratamiento yodo	
No	76 (32%)
30 a 75 mCi (\pm 38)	47 (20%)
>100 mCi (\pm χ^2 ? 147)	115 (48%)
Recaída	52 (22%)
Lugar de recaída	
Lecho	3 (6%)
Ganglio	15 (29%)
Pulmón	5 (9,5%)
Ganglio y pulmón	5 (9,5)
Enfermedad microscópica (positivos para tiroglobulina)	24 (46%)

* Edad: la informada por el paciente en el momento del diagnóstico.

** Tamaño tumoral: tomado del informe de patología o en su defecto del informe quirúrgico. En 7 pacientes no se reportó tamaño tumoral.

- Vaciamiento lateral completo: resección de 20 o más ganglios del compartimiento lateral, de acuerdo al informe de patología.
- Pacientes libres de enfermedad: pacientes que, en la evaluación 6 meses después de terminado el tratamiento inicial, no presentaban en el examen físico evidencia de enfermedad y cuyo marcador tumoral era negativo.
- Recaída: evidencia de enfermedad establecida con base en el examen físico, por imagen o por un marcador tumoral positivo después de un período libre de enfermedad de, al menos, 6 meses.
- Fecha de recaída: fecha en la que se evidencia la recaída calculada con base en el promedio de tiempo transcurrido entre la visita en la que se detectó la recaída y la visita inmediatamente anterior.
- Marcador tumoral positivo (recaída biológica): corresponde a la elevación de la tiroglobulina. Se tomó como punto de corte un nivel de tiroglobulina superior a 2 ng/ml (9,16) en pacientes bajo supresión con hormona tiroidea exógena (TSH menor a 0,1 mU/ml). El anticuerpo antitiroglobulina se consideró como un factor que invalidaba la medición de la tiroglobulina, razón por la cual se excluyeron del estudio los pacientes con anticuerpos antitiroglobulina positivos y tiroglobulina negativa. Si se considera que la presencia de anticuerpos antitiroglobulina en el paciente induce resultados falsos negativos (pero no falsos positivos) en la medición de la tiroglobulina cuando se mide por métodos de quimioluminiscencia, los pacientes que tenían tiroglobulina elevada, aun en presencia de anticuerpos antitiroglobulina, se consideraron positivos y fueron incluidos (11).

Análisis estadístico

Se realizó el análisis descriptivo univariado para todas las variables categóricas. Las variables numéricas de edad y tamaño se categorizaron en el punto de corte en el cual se encontró mayor significancia. Los análisis de significancia para cada variable se

calcularon usando el método de Kaplan Meier y las curvas de supervivencia libre de enfermedad para las diferentes categorías. Se compararon mediante la prueba log rank con un nivel de significancia menor de 0,05. Para el análisis multivariado, se utilizó el modelo de abordaje de regresión de Cox en el que se incluyeron las variables con p de entrada de 0,35 y de permanencia en el modelo de 0,10. Finalmente, se corrió un nuevo análisis con el criterio estándar de significancia con p de entrada de 0,20 y de permanencia de 0,05. La base de datos se elaboró con el programa EpiInfo 6.04. Todos los análisis se hicieron con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 10.

Resultados

Durante los 9 años de seguimiento, 21,8% (52 pacientes) presentaron recaída; el 36,5% durante el primer año de seguimiento, y 19%, 10%, 12% y 11%, durante el segundo, tercero, cuarto y quinto año, respectivamente. De esta forma, al finalizar el segundo año, ya había ocurrido el 55% de las recaídas y al finalizar el quinto año, el porcentaje acumulado de recaída era del 88% (figura 1).

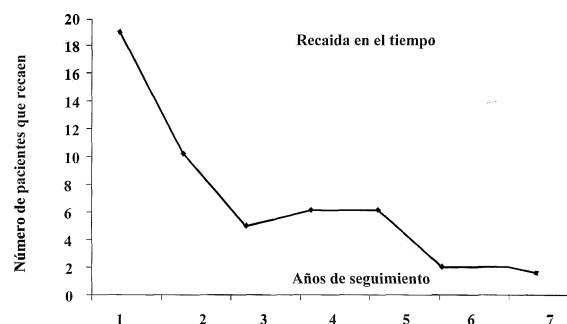


Figura 1. Recaída por edad en el tiempo

Recaídas	19	10	5	6	6	2	2	1	1
Pacientes en seguimiento	238	215	189	162	121	77	42	23	4

Del total de recaídas, 28,8% ocurrió en ganglios regionales; 9,6% en el ganglio y el pulmón, simultáneamente; 9,6% en el pulmón, exclusivamente, y 5,7% en el lecho. El 46,1% restante de los pacientes con recaída (23 pacientes) fue clasificado como tal

al presentar elevación de la tiroglobulina sin que se identificara la localización anatómica de la enfermedad tumoral, ya fuera porque el paciente se perdió del seguimiento en ese momento o porque, a pesar de los métodos de imagen utilizados, no se logró localizar la enfermedad.

Al final del periodo de seguimiento, de los 52 pacientes que habían presentado recaída, 22 continuaban estacionarios, 1 paciente había fallecido por la enfermedad y 2 habían fallecido por otra causa. El resto había quedado libre de enfermedad después del tratamiento de rescate.

La recaída, de acuerdo con la edad del paciente en el momento del diagnóstico, fue mayor en los extremos de la vida. Los pacientes mayores de 60 años presentaron recaída en el 38,8% de los casos, mientras que los menores de 20 años la presentaron en el 33,3% (figura 2).

Sin embargo, a pesar de la tendencia a mayor recaída en estos grupos de edad, al analizarla en conjunto con las otras variables no resultó ser un factor significativo para predecir el riesgo de recaída.

El tamaño tumoral, analizado en cortes a 3, 4 y 5 cm, no demostró incremento significativo en el riesgo de recaída, aunque se evidenció un aumento progresivo en el porcentaje de recaídas a medida que

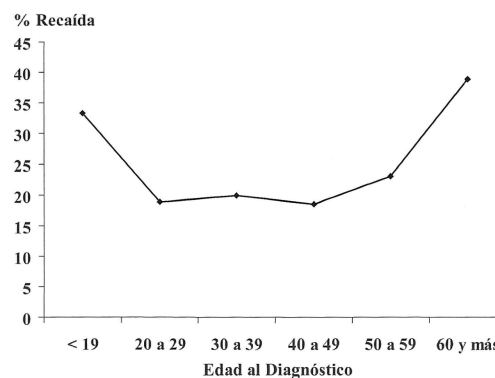


Figura 2. Recaída por edad en décadas

el tamaño tumoral iba en aumento. La localización del tumor dominante, la multifocalidad y el subtipo histológico, tampoco fueron determinantes al incrementar el riesgo de recaída.

Para el análisis multivariado, se incluyeron las variables previamente descritas en la literatura como posibles factores de riesgo para recaída y muerte (7).

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos en el análisis multivariado. Se incluyen sólo las variables que mostraron algún tipo de significancia.

La invasión tumoral local demostró ser el factor más importante para aumentar el riesgo de recaída; el incremento fue de 2,79 veces para los pacientes con

Tabla 2. Análisis multivariado, regresión de Cox

Variable		p	HR	IC
Invasión tumoral	No		1	
	Cápsula	0,016	2,79	1,21- 6,44
	Tejido circundante	0,000	4,52	2,04-10,03
	Tracto respiratorio y digestivo	0,071	4,84	0,87-26,99
Compromiso del ganglio central	No		1	
	Sí	0,050	3,00	1,00-9,04
Vaciamiento central	No		1	
	Sí, incompleto	0,269	0,52	0,17-1,63
	Sí, completo	0,043	0,26	0,07-0,95
Compromiso del ganglio lateral	No		1	
	Sí	0,027	2,09	1,09-4,02
Tratamiento con yodo (mCi)	No		1	
	Dosis bajaX=38	0,006	0,12	0,29-0,56
	Dosis altaX=147	0,001	0,31	0,16-0,62

compromiso de cápsula, de 4,52 veces para los que presentaban compromiso de tejido circundante y de 4,84 veces para aquéllos cuyo compromiso tumoral iba hasta las estructuras del aparato respiratorio o digestivo, en comparación con el riesgo de 1 observado en pacientes que presentaban lesión tumoral confinada a la tiroides.

En la evaluación del compromiso tumoral en los ganglios regionales se encontró que, de 125 pacientes a quienes se les practicó vaciamiento central, 82 (66,6%) fueron reportados como positivos y, de 60 vaciamientos laterales, 54 (90%) fueron reportados positivos. Tanto el compromiso de ganglios centrales como el de ganglios laterales, mostraron ser variables que aumentaron significativamente el riesgo de recaída.

El vaciamiento central incompleto, aunque mostró un efecto de protección para la recaída, no fue significativo. Por otra parte, cuando el vaciamiento central fue completo, sí mostró significancia al reducir el riesgo de recaída en 74%.

El tratamiento con yodo radioactivo, independientemente de la dosis, mostró ser un factor protector muy importante, con disminución del riesgo de recaída de 89% para los pacientes tratados con dosis baja y de 71% para los que recibieron dosis alta.

Discusión

El carcinoma bien diferenciado de la tiroides es una neoplasia considerada de buen pronóstico, con mortalidad de 7% y recaídas de 35% a 40 años (5). Ante la carencia de estudios prospectivos que permitan clarificar los factores de riesgo de recaída y muerte en esta patología, se han desarrollado múltiples sistemas de estadificación, con base en revisiones retrospectivas, que permiten determinar los factores que incrementan los desenlaces adversos. La clasificación TNM (12) de la Unión Internacional contra el Cáncer (IUCC) es el modelo que continúa siendo más utilizado para predecir la evolución en los pacientes con cáncer de tiroides y que sirve de base para definir el tipo de tratamiento por seguir. No obstante lo anterior, esta clasificación está centrada en la predicción de mortalidad y lleva a que algunos pacientes con alto riesgo de recaída (pero no de mortalidad) queden clasificados como

pacientes de bajo riesgo. Es así como el 73% de los pacientes de esta cohorte quedaron clasificados en estadios I y II, considerados de bajo riesgo; sin embargo, la tasa de recaída fue del 22%, lo que evidencia la agresividad de este tumor.

En nuestro estudio se tomó el grupo de pacientes con carcinoma papilar de la tiroides que se consideró que habían quedado libres de enfermedad después del tratamiento inicial. El seguimiento fue personal e incluyó la medición de tiroglobulina. El periodo de estudio fue corto, con un promedio de 5 años, durante el cual los criterios de diagnóstico, manejo y seguimiento fueron relativamente uniformes. Estas características diferencian esta cohorte de grandes estudios retrospectivos como los de Mazzaferrí (5) y Hay (14), quienes basan sus trabajos en cohortes de 30 y 40 años de seguimiento, respectivamente. Estos estudios, al abarcar periodos tan largos y analizar en forma simultánea el carcinoma folicular y el papilar, presentan el inconveniente de ser muy heterogéneos en términos de tratamiento, seguimiento y criterios de recaída. Lo selectivo de esta cohorte que incluyó sólo el carcinoma papilar y el corto lapso en el que se desarrolló, permiten sacar conclusiones precisas sobre el grupo estudiado, en lo que respecta a recaída temprana. La exclusión de los pacientes "persistentes" después del tratamiento inicial impide sacar conclusiones globales sobre persistencia y mortalidad.

Para considerar un paciente en recaída no sólo se tuvo en cuenta la evidencia clínica o por imagen, sino que se consideró la recaída biológica, aceptada actualmente por la mayoría de los autores (6,15-17), basados en la elevación de la tiroglobulina en pacientes bajo supresión. Esta aproximación nos permitió detectar recaídas tempranas con mínimo tamaño tumoral, que no se evidenciaban por clínica ni por imágenes y que sólo se pudieron detectar en el rastreo posterior a una dosis terapéutica de yodo. El punto de corte utilizado para considerar el nivel de tiroglobulina como indicativo de enfermedad fue de 2 ng/ml. Aunque hoy en día está claramente aceptado que este punto de corte es demasiado alto y que los pacientes con niveles de tiroglobulina entre 0,5 y 2 ng/ml pueden realmente estar en recaída, esto no se consideraba así en la década de los 90, cuando este grupo de pacientes recibió el tratamiento inicial y parte de su seguimiento. Esto

implica que algunos pacientes que se incluyeron en este estudio por considerarse que estaban libres de enfermedad al terminar el tratamiento inicial, realmente pudieron haber estado en persistencia y haber quedado así mal clasificados.

La cohorte analizada en este estudio, con seguimiento a 9 años, mostró una recaída acumulada de 21,8%; la mitad de los eventos ocurrió durante el primer año, lo que concuerda con lo descrito en la literatura sobre la aparición de recaída temprana. Comparativamente, el estudio de Mazzaferri (5) de 1.528 pacientes con carcinoma papilar y folicular de la tiroides informa una probabilidad de supervivencia a 40 años de 93% con una probabilidad de recaída de 35%, de las cuales dos terceras partes ocurrieron en la primera década de seguimiento. Hay (14), en su cohorte de la Clínica Mayo, informa una recaída de 14%, 57% de las cuales ocurrieron en los 5 primeros años.

La edad de riesgo para mortalidad aceptada en el TNM es de 45 años. Sin embargo, este corte no concuerda con la edad de riesgo para recaída reportada por Mazzaferri (5-11), quien encuentra una mayor tendencia a la recaída en los jóvenes menores de 20 años y en los adultos mayores de 60. Nosotros también encontramos esta tendencia de recaída en jóvenes y adultos mayores, pero no encontramos que esta diferencia fuera significativa.

El sexo, la localización del tumor dentro del tiroides y la multifocalidad no fueron significativos.

El subtipo histológico no demostró ser un factor de riesgo. Sin embargo, el número de pacientes con tumores de un subtipo histológico considerado agresivo, como el esclerosante difuso y el de célula alta, fue muy pequeño, lo que no permitió un análisis adecuado.

El tamaño tumoral tampoco demostró influir adversamente al no incrementar el riesgo de recaída. A pesar de los análisis hechos en diferentes puntos de corte, no se encontró mayor recaída por encima de un tamaño específico, aunque sí se observó un incremento en los porcentajes de recaída a medida que el tumor aumentaba de tamaño.

Los factores que sí mostraron significancia, fueron la invasión tumoral a la cápsula tiroidea y más allá, lo cual resultó ser la característica más importante para predecir la probabilidad de recaída. Este hecho fue cierto tanto para el extenso compromiso alrededor de la tiroides como para la mínima invasión a la cápsula. A diferencia de los otros factores previamente analizados en los que aún no hay consenso entre autores, la infiltración tumoral es aceptada unánimemente como factor de riesgo de recaída. Sin embargo, no hay estudios previos en los que se clasifiquen los distintos tipos de infiltración y el riesgo asociado con cada uno de ellos. Nosotros encontramos que, aun la infiltración mínima a la cápsula, da un incremento del riesgo de recaída de 2,7 veces en comparación con los pacientes que tienen la enfermedad confinada a la tiroides. La infiltración es una variable no relacionada con el tamaño. De hecho, en los 100 pacientes de esta cohorte con tumores menores de 2 cm se evidenció invasión alrededor de la tiroides o capsular pura en 51 de ellos. Este porcentaje de infiltración es mayor que el reportado por otros autores y se podría deber a diferencias propias de la población o a que nuestros pacientes consultan en forma más tardía.

La mayor tendencia a la infiltración tumoral observada en nuestra población podría explicar porqué no encontramos un punto de corte para riesgo según el tamaño tumoral, ya que los tumores infiltrantes podrían comportarse agresivamente, a pesar de ser de pequeño tamaño. Biológicamente, la infiltración local como indicador de agresividad tumoral tiene amplio respaldo. Por lo tanto, la capacidad de traspasar membranas por parte de las células tumorales originadas en órganos sólidos indica un alto poder de infiltrar y de producir metástasis (19-21). Es así que si, dentro de las características del tumor, se evidencia que la cápsula tiroidea está siendo invadida, esto indica un mayor grado de agresividad de la célula tumoral, independientemente de qué tan lejos haya logrado llegar la infiltración.

La infiltración del tejido alrededor de la tiroides no mostró significancia como factor de riesgo, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos (5 pacientes), lo que no permitió un análisis adecuado.

El compromiso, tanto del ganglio central como del lateral, mostró ser significativo, con un incremento de riesgo de 3 veces para el compromiso del ganglio central y de 2 veces para el compromiso del ganglio lateral. Mazafferri también encontró en su análisis multivariado (18) que el compromiso ganglionar aumentaba significativamente el riesgo de recaída. Además, evidenciamos que el vaciamiento central completo (4 o más ganglios) disminuía el riesgo de recaída en 74%, mientras que el vaciamiento incompleto no producía una protección significativa. Es posible que en los vaciamientos incompletos queden in situ focos microscópicos de tumor que, posteriormente, pueden determinar una recaída clínica. Grebe, (22), de la Clínica Mayo, cuestiona la utilidad, desde el punto de vista de significancia pronóstica, de las metástasis ganglionares encontradas en las disecciones sistemáticas, argumentando que este compromiso parece ser inócuo.

Nuestro estudio no sólo demuestra la importancia del compromiso ganglionar como factor de riesgo para la recaída, sino que también es concluyente en demostrar el efecto protector de la resección de los ganglios comprometidos.

La tiroidectomía total como tratamiento inicial para pacientes con cáncer papilar de la tiroides es ampliamente aceptada en la actualidad. Hay (14) demuestra, en su estudio de revisión de 60 años de experiencia en la clínica Mayo, cómo las modificaciones de la conducta quirúrgica a través de los años llevaron a una significativa reducción en la mortalidad y la recaída desde que se inició la práctica de tiroidectomía total en estos pacientes. Este concepto es compartido por DeGroot (23) y Mazzaferri (5-11). Por el contrario, Sanders y Cady (24) informan no encontrar diferencias significativas con base en el tratamiento quirúrgico inicial. Sin embargo, el criterio de recurrencia para estos autores fue la reaparición de tumor, criterio hoy en día inaceptable dada su muy baja sensibilidad.

El tratamiento complementario con yodo radioactivo ha sido mucho más cuestionado. Su uso, liderado por Mazzaferri, ha venido teniendo cada vez mayor aceptación mundial. Samaan (25) encuentra que el uso de yodo radioactivo en pacientes de bajo riesgo disminuye signifi-

cativamente la frecuencia de recaída y muerte. DeGroot (23) encuentra mayor incidencia de recaída en pacientes que no reciben yodo complementario. Por el contrario, Hay (14) informa no encontrar beneficio con el uso del yodo. Su conclusión se basa en un análisis univariado en el que separa los pacientes en dos grupos de acuerdo con si recibieron o no tratamiento con yodo, ignorando las otras variables que pueden afectar este resultado.

Nuestro estudio multivariado demuestra claramente el efecto benéfico del yodo radioactivo, con una disminución del riesgo de recaída del 87% para los pacientes que reciben dosis baja y de 68% para los que reciben dosis altas. Sería de esperar una mayor protección en los pacientes que recibieron dosis más altas; sin embargo, estas dosis altas fueron dadas a pacientes con mayores factores de riesgo para recaída, por lo que se supone que otros factores pudieron interferir negativamente.

Conclusiones y perspectivas

Es necesario unificar los conceptos sobre cuándo se debe considerar un paciente en recaída. La detección temprana de enfermedad por medio del marcador tumoral (tiroglobulina) permite optar por un tratamiento menos mórbido de una enfermedad mínima potencialmente controlable.

Los factores de riesgo para recaída fueron concordantes con los encontrados por otros autores que han estudiado específicamente este desenlace. La infiltración tumoral (aun la infiltración mínima) y el compromiso ganglionar, tanto central como lateral, demostraron ser factores de riesgo para recaída en nuestra población. Es probable que la resección ganglionar central, aun sin compromiso visible macroscópico, disminuya el riesgo de recaída. El yodo demostró ser un factor pronóstico independiente en la prevención de recaída en este grupo de pacientes, por lo que se recomienda fomentar su aplicación.

Será necesario estudiar cohortes más grandes que permitan sacar conclusiones sobre aquellas variables que no fueron significativas en este estudio, probablemente por insuficiencia en el tamaño de la muestra. Igualmente, un estudio prospectivo del vaciamiento central completo dará claridad sobre su importancia real.

Referencias

1. Cobin R, Gharib H, Bergman D. AACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice: Management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001;7: 203-20.
2. Ferlay J, Bray F, Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide. Version 1.0. Lyon, France. IARC Press. 2001.
3. Piñeros M, Pardo C, Cantor L, Hernández G, Martínez T et al. Registro institucional de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado. Resultados principales. 2001. *Rev Colomb Cancerol* 2002;6:4-49.
4. Haq M, Harmer C. Thyroid cancer: an overview. *Nucl Med Commun* 2004;25:861-7.
5. Mazzaferri E, Kloos R. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
6. Dean D, Hay D. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000; 7:229-39.
7. Hay I, Bergstralh J, Goellner J. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-8.
8. Brierley J, Panzarella T, Tsang R. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. *Cancer* 1997;79:2414-23.
9. Cady B. Staging in thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;83:844-7.
10. Palme C, Waseem Z. Management and outcome of recurrent well differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:819-24.
11. Spencer C. Clinical utility of serum thyroglobulin measurement. *Current opinion in endocrinology and diabetes* 2002;9:401-6.
12. UICC. Atlas TNM. 4ed. Barcelona: Springer; 1997. 371p.
13. Hay I. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: Insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2.512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trends of the American clinical and climatological association* 2002;113:241-60.
14. Sherman S, Brierley J, Sperling M, Aim K et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment. *Cancer* 1998;83:1012-21.
15. Garavito G, Guevara G. Evaluación de enfermedad residual mediante RT-PCR para RNAm de tiroglobulina como marcador tumoral en el cáncer bien diferenciado de tiroides. Tesis de grado, Biología Molecular, INC-Universidad de los Andes. 2003.
16. Opzata M, Suzuki S, Miyamoto T. Serum thyroglobulin in the follow up of the patients with treated differentiated thyroid cancer. *JCE&M* 1994; 79:98-105.
17. Mazzaferri E, Jhiang S. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-28.
18. Lodish H. *Molecular cell biology*. 4 ed. New York: Freeman; 1999. p.1054-84.
19. Luque J. *Biología molecular e ingeniería genética*. Madrid: Harcourt; 2000. p.411-37.
20. Gómez D. *Introducción a la oncología molecular* Primera edición. Buenos Aires: Universidad Nacional de Quilmes; 1998.
21. Grebe S, Hay I. Thyroid cancer nodal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5:43-63.
22. DeGroot L. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
23. Sanders L, Cady B. Differentiated thyroid cancer. Re-examination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998;133:419-25.
24. Samaan N, Schultz P, Hick R. 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.