

RISK FACTORS OF PERSISTENT DISEASE AT 5 YEARS FROM DIAGNOSIS IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER: STUDY OF 63 PATIENTS

Objective: To identify possible risk factors associated with persistent disease 5 years after total or near-total thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer (DTC).

Patients and method: Retrospective study evaluating data from 63 patients 5 years after they were first diagnosed of DTC. At this time of the study, 46 subjects were considered disease-free (F group) whereas 17 had evidence of persistent disease or had died from DTC (P group). We compared both groups of patients regarding the following variables: *a)* variables at diagnosis related to the patient (age, gender) and the tumor (histological type, size, extrathyroidal involvement, vascular invasion, multifocality, lymph node and distant metastases), and *b)* variables recorded during follow-up: percentage of subjects showing serum stimulated thyroglobulin ≥ 10 ng/ml few weeks postoperatively (Tg0) and 6 to 12 months later (Tg1).

Results: Male gender, extrathyroidal involvement and lymph node metastases were more frequent in P group than in F group (41 vs. 11%, 60 vs. 18% and 50 vs. 5.5%; $p < 0.05$). During the follow-up the percentage of patients showing Tg ≥ 10 ng/ml was higher in P group compared to F group, both at a few weeks postoperatively and 6 to 12 months later (Tg0, 75 vs. 13%; Tg1, 69% vs. 0; $p < 0.05$).

Conclusions: In our patients, male gender, extrathyroidal involvement, and lymph node metastases at diagnosis were associated with persistent disease 5 years later. Serum stimulated thyroglobulin had a very high predictive value both just after surgery and in the next 6 to 12 months and could help identifying subjects who need a closer follow-up.

Key words: Differentiated thyroid cancer. Recurrence. Stimulated thyroglobulin.

Factores relacionados con la persistencia de la enfermedad a los 5 años del diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides: estudio de 63 pacientes

CRISTINA FAMILIAR^a, INMACULADA MORAGA^a, TERESA ANTÓN^a, MANUEL ÁNGEL GARGALLO^b, ARACELI RAMOS^a, ÁNGEL LUIS MARCO^a, MARIANO VILLA^a Y MARÍA ÁNGELES TAPIA^a

^aSección de Endocrinología. Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital Virgen de la Torre. Madrid. España.

Objetivo: Identificar en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) factores asociados a la persistencia de enfermedad a los 5 años de la tiroidectomía total o casi total.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo en 63 pacientes con CDT, de los que se consideró libres de enfermedad a los 5 años a 46 (grupo L) y 17 presentaban enfermedad persistente al quinto año o habían fallecido por CDT (grupo P). Se compararon las siguientes variables entre estos grupos: *a)* al diagnóstico, relacionadas con el paciente (edad, sexo) y con el tumor (tipo histológico, tamaño, extensión extratiroidea, invasión vascular, multifocalidad, metástasis ganglionares y a distancia), y *b)* recogidas durante el seguimiento: proporción de pacientes con tiroglobulina (Tg) sérica estimulada ≥ 10 ng/ml tras la cirugía (Tg0) y entre los 6 y los 12 meses (Tg1).

Resultados: Al diagnóstico, el sexo masculino, la extensión extratiroidea y las metástasis ganglionares resultaron más frecuentes en el grupo P (el 41 frente al 11%, el 60 frente al 18% y el 50 frente al 5,5% respectivamente; $p < 0,05$). Durante el seguimiento, el porcentaje de sujetos con Tg ≥ 10 ng/ml fue mayor en el grupo P (Tg0, el 75 frente al 13%; Tg1, el 69% frente a 0; $p < 0,05$).

Conclusiones: En nuestro medio, el sexo masculino, la extensión extratiroidea y las metástasis ganglionares son factores asociados a la enfermedad persistente. El elevado valor predictivo de la Tg estimulada tras la cirugía y a los 6-12 meses ayuda a identificar a los pacientes que precisan de un seguimiento más estrecho.

Palabras clave: Cáncer diferenciado de tiroides. Recidivas. Tiroglobulina estimulada.

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), habitualmente de buen pronóstico, es la neoplasia endocrina más frecuente¹; su incidencia, aunque baja (el 2,5% de los casos nuevos de cáncer²) se halla lógicamente en aumento, como señalan algunos estudios³. Dicho

Correspondencia: Dra. C. Familiar.
Correo electrónico: crisfami@terra.es

Manuscrito recibido el 16-6-2009 y aceptado para su publicación el 16-7-2009.

incremento se atribuye en gran parte a una mayor precisión de los procedimientos diagnósticos (ecografía preoperatoria, estudios histopatológicos), más que a un incremento real de nuevos casos. Así, habría un cambio en la forma de presentación del CDT desde formas agresivas y avanzadas hace algunos años a formas indolentes o incluso halladas de manera casual actualmente⁴. Por otro lado, la mayor incidencia de los CDT considerados de bajo riesgo según los modelos de clasificación actuales^{5,6} y el empleo de instrumentos diagnósticos más sensibles (tiroglobulina [Tg] estimulada⁷ y ecografía de cuello⁸) en el seguimiento han llevado a un aumento en la identificación de pacientes con enfermedad recurrente o persistente pasado el tratamiento ablativo inicial⁹. Aunque se desconoce el significado clínico real de valores bajos pero detectables de Tg sérica, dada la evolución habitualmente lenta de la enfermedad¹⁰, varios trabajos apuntan a que el diagnóstico de enfermedad persistente durante el seguimiento condiciona negativamente la supervivencia y la calidad de vida de los sujetos con CDT^{11,12}. Así, revisiones recientes recomiendan el estudio de factores asociados a la mortalidad tanto como de factores asociados a la recurrencia a largo plazo no siempre coincidentes¹³.

El objetivo de este estudio es evaluar en pacientes con CDT, tratados y seguidos en nuestro centro con evolución clínica conocida los 5 años del diagnóstico, la posible relación de una serie de variables (basales y en el seguimiento) con la mayor probabilidad de enfermedad persistente a los 5 años o de muerte por CDT en ese lapso.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo realizado en 63 pacientes con CDT originado en el epitelio folicular sometidos a tiroidectomía total (TT) o casi total (TCT) en uno o dos tiempos entre enero de 1997 y diciembre de 2002 en el Hospital de Móstoles, con evolución clínica conocida a los 5 años de la intervención y seguidos en consultas de endocrinología. De 76 pacientes reclutados inicialmente, se incluyó en el estudio a 63. Se excluyó a los pacientes operados o seguidos en otro centro o perdidos del seguimiento en ese plazo (4 pacientes) y a los sometidos a cirugías menos extensas como lobectomías o tiroidectomías subtotales (2 pacientes) o con anticuerpos antitiroglobulínicos en suero (7).

En el conjunto de pacientes, se describe inicialmente una serie de factores separados en cuatro grupos:

1. Factores al diagnóstico relacionados con el paciente: edad (años), sexo, antecedentes de CDT en familiares de primer grado y antecedentes personales de radioterapia externa en cabeza o cuello.

2. Factores al diagnóstico relacionados con el tumor:

– Tipo histológico del tumor según la clasificación de la OMS¹⁴ (porcentaje de carcinomas papilares de tiroides [CPT] de la variante clásica o mixta papilar-folicular, variante esclerosante difusa y variante de células grandes, porcentaje de carcinomas foliculares [CFT] y de células de Hürthle [CHT]

en su variante mínimamente y no mínimamente invasiva y porcentaje de carcinomas insulares).

– Tamaño medio (cm) del tumor referido al diámetro mayor (de la neoplasia principal en caso de multifocalidad), así como proporción de tumores > 4 cm y de microcarcinomas (≤ 1 cm).

– Porcentaje de casos con multifocalidad tumoral (en uno u otro lóbulo tiroideo), invasión vascular y extensión más allá de la cápsula tiroidea.

– Proporción de pacientes con metástasis ganglionares y metástasis a distancia conocidas o descubiertas en el momento de la cirugía inicial.

– Porcentaje de sujetos considerados en alto, bajo o muy bajo riesgo de recurrencia o mortalidad siguiendo la estratificación propuesta por el Consenso Europeo de 2006¹⁵ (alto riesgo: paciente con metástasis a distancia o ganglionares al diagnóstico o portadores de tumor intratiroideo > 4 cm o de tumor con extensión extratiroidea independientemente del tamaño; muy bajo riesgo: pacientes con microcarcinoma unifocal sin extensión extratiroidea ni metástasis ganglionares o a distancia; bajo riesgo: los demás).

3. Factores relacionados con el tratamiento:

– Indicación principal de la intervención quirúrgica (adenopatía cervical sospechosa u otra: nódulo tiroideo sospechoso, bocio nodular, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo).

– Tipo de intervención inicial: TT o TCT sin vaciamiento ganglionar o TT o TCT con algún tipo de vaciamiento ganglionar.

– Número de pacientes que recibieron dosis ablativa posquirúrgica de ¹³¹I; número de intervenciones quirúrgicas y de tratamientos con radioyodo aplicados los primeros 5 años, así como dosis de ¹³¹I acumulada.

4. Factores recogidos en el seguimiento:

– Proporción de pacientes con Tg sérica estimulada ≥ 10 ng/ml determinada tras la cirugía previa a la dosis terapéutica de ¹³¹I (Tg0), así como en los 6-12 meses posteriores a la cirugía (Tg1). La estimulación de la Tg se efectuó en situación de hipotiroidismo en el caso de la Tg0 y en el 96,5% de los casos para la Tg1 (el 3,5% de las Tg1 se midieron tras tirotropina [TSH] recombinante). La Tg sérica se midió con método ECLIA (inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia) con autoanalizador modular Analytics E-170 (Roche Diagnostics), con límite de detección de 0,1 ng/ml y coeficiente de variación intraanalítica e interanalítica del 3,8 y el 4,9% respectivamente.

– Resultados de los rastreos corporales totales (RCT) realizados tras la cirugía (RCT0) y en los primeros 6-12 meses (RCT1) con dosis altas de ¹³¹I (55 pacientes con RCT0; dosis, 50-216 mCi) o dosis bajas (60 pacientes con RCT1; dosis, 2-5 mCi) clasificados en positivos en caso de captación fuera del lecho tiroideo o intensa en lecho (captación > 5% de la dosis administrada) o en negativos en caso de ausencia de captación o sólo débil en lecho tiroideo. La mayoría de los RCT fueron realizados en un mismo centro de medicina nuclear adscrito al hospital tras dosis oral de ¹³¹I en gammacámara con colimadores para altas energías y obtención de imágenes estáticas de cuerpo entero en proyecciones anterior y posterior.

Se subdividió en dos grupos a los pacientes en función de la situación clínica establecida a los 5 años del diagnóstico inicial:

– Grupo L (n = 46; 73%): pacientes considerados libres de enfermedad por el valor de la Tg sérica estimulada (suspendiendo la levotiroxina) ≤ 1 ng/ml, determinada el quinto año y sin evidencia clínica de enfermedad.

– Grupo P (n = 17; 27%): pacientes con evidencia de enfermedad persistente basada en el valor sérico de Tg basal o estimulada (suspendiendo la levotiroxina) > 1 ng/ml, determinada el quinto año (n = 15) y pacientes fallecidos por CDT (n = 2) en ese periodo.

Se comparó la distribución de los factores al diagnóstico (tanto relacionados con el paciente como con el tumor) de los factores recogidos en el seguimiento y de los relacionados con el tratamiento en los dos grupos de pacientes.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar para variables cuantitativas de distribución normal y como mediana [p25-p75] para variables no paramétricas. Se aplicó el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher para la comparación de variables cualitativas y la prueba de la t de Student para variables cuantitativas de distribución normal y el test de la U de Mann-Whitney en caso de que no lo fueran. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. En el estudio de la persistencia de la enfermedad a los 5 años, se realizó también un análisis de regresión multivariante incluyendo tan sólo las variables asociadas al diagnóstico con $p < 0,05$ en el análisis univariable. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS 12.0.

RESULTADOS

En la tabla 1 se describen las características basales del conjunto de los 63 pacientes, tanto las variables relacionadas con el paciente como las relacionadas con el tumor en el momento del diagnóstico. La media de edad fue 41 ± 15 años, con claro predominio de la distribución del CDT en las mujeres (más de 4 veces respecto a los varones). El CPT se dio en el 90,4% de la muestra (50 de variante clásica o mixta y 7 de las variantes esclerosante difusa o de células grandes), seguido de 11 casos (7,9%) de CFT y CHT (4 de ellos no mínimamente invasivos). Se halló carcinoma insular en 1 paciente. El diámetro medio del tumor fue de $1,6 \pm 1,4$ cm (el 8,4% de sujetos con tumor > 4 cm y el 46% con microcarcinomas). El 34% de los sujetos presentaban neoplasias multifocales. La extensión extratiroidea y la invasión vascular se describieron en el 29,3 y el 18% de los casos respectivamente. Los sujetos con metástasis ganglionares (descubiertas antes o durante la cirugía) y metástasis a distancia (conocidas al diagnóstico) fueron el 17,7 y el 1,6%. Los pacientes con alto, bajo y muy bajo riesgo de recurrencia o mortalidad fueron el 38,1, el 20,6 y el 41,3% de la muestra respectivamente.

Respecto a los factores relacionados con el tratamiento, el 16,6% de los sujetos fueron sometidos a algún tipo de vaciamiento ganglionar cervical en la primera intervención, y en el resto sólo se practicó una TT

	Edad (años)	Varones/ mujeres	Antecedentes familiares de CDT, %	Antecedentes personales de RF, %	Tamaño (cm)	> 4 cm, %	≤ 1 cm, %	Multifocalidad, %	Extensión extratiroidea, %	Invasión vascular, %	MTS ganglionares, %	MTS a distancia, %
Grupo total (n = 63)	41 ± 15	1/4,2	3,6	1,6	1,6 ± 1,4	8,3	46,7	34	29,3	18	17,7	1,6
Grupo L (n = 46)	42 ± 14	1/8,2	4,8	2,2	1,4 ± 1,2	4,5	52,3	33,3	18,6	15,6	6,5	0
Grupo P (n = 17)	37 ± 14	1/1,4	0	0	2,2 ± 1,8	18,8	31,3	37,5	60	25	50	5,9
P	NS	< 0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	< 0,05	NS	< 0,01	NS

Grupo L: pacientes libres de enfermedad a los 5 años; Grupo P: pacientes con enfermedad persistente a los 5 años o fallecidos por CDT en los primeros 5 años; MTS: metástasis conocidas en el momento de la cirugía; NS: no significativo; RF: radioterapia.

Los valores expresan media \pm desviación estándar, salvo otra indicación.

TABLA 2. Distribución de pacientes con tiroglobulina sérica estimulada ≥ 10 ng/ml y RCT positivo

	Basal (Tg0 y RCT0)				6-12 meses tras la cirugía (Tg1 y RCT1)			
	Total	Grupo L	Grupo P	p	Total	Grupo L	Grupo P	p
Tg ≥ 10 ng/ml	25,6	12,9	75	< 0,01	15,7	0	69,2	< 0,01
RCT positivo	35	27,3	56,3	< 0,05	10	2,3	31,3	< 0,01

Grupo L: pacientes considerados libres de enfermedad a los 5 años; Grupo P: pacientes con enfermedad persistente a los 5 años o fallecidos por CDT en los primeros 5 años; RCT0: rastreo corporal total con ^{131}I realizado tras la cirugía; RCT1: rastreo corporal total con ^{131}I realizado en los primeros 6-12 meses tras la cirugía; Tg0: tiroglobulina sérica estimulada determinada tras la cirugía; Tg1: tiroglobulina sérica estimulada determinada en los 6-12 meses siguientes a la cirugía.

Los datos expresan porcentajes.

o TCT, en la mayoría de las ocasiones (87,3%) seguida de una dosis terapéutica de ^{131}I para la ablación de posibles restos de tejido tiroideo. Al cabo de 5 años de seguimiento o hasta el momento del fallecimiento, el 22% de los casos fueron sometidos a dos o más procedimientos quirúrgicos para resección tumoral locorregional y el 17,4%, a dos o más dosis terapéuticas de ^{131}I .

En cuanto a los factores evaluados en el seguimiento, en la tabla 2 se muestra la proporción de pacientes del grupo total con valores de Tg0 y Tg1 ≥ 10 ng/ml y con RCT0 y RCT1 positivos. El número de sujetos con Tg estimulada > 10 ng/ml y con RCT positivos descendió significativamente desde la evaluación posquirúrgica hasta la de los 6-12 meses del 25,6 al 15,7% y del 35 al 10% respectivamente.

Los resultados del estudio comparativo de las variables halladas al diagnóstico entre los pacientes del grupo L y los del grupo P se muestran parcialmente en la tabla 1. Las mujeres se hallaban libres de enfermedad a los 5 años más a menudo que los varones (el 80,4 frente al 41,7%; $p < 0,05$). No se apreciaron diferencias en cuanto a antecedentes personales de radioterapia externa y antecedentes familiares de CDT. Aunque la media de edad en el momento del diagnóstico no resultó significativamente diferente entre los grupos L y P, los 2 varones fallecidos por CDT tenían edades de 54 y 61 años en el momento de la primera intervención. Teniendo en cuenta sólo a los pacientes con CPT ($n = 57$), todos ellos vivos a los 5 años, se apreció una mayor proporción de enfermedad persistente entre los menores de 40 años respecto a pacientes de más edad (el 37,9 frente al 14,3%; $p < 0,05$). Respecto al tipo histológico del tumor, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, si bien los 2 pacientes fallecidos eran portadores de variantes tradicionalmente consideradas más agresivas (carcinoma insular y carcinoma de células de Hürthle no mínimamente invasivo). Aunque el porcentaje de pacientes con tumores > 4 cm fue mayor en el grupo P (el 18,8 frente al 4,5%) y el de microcarcinomas fue menor (el 31,2 frente al 52,3%), la diferencia no alcanzó la significación estadística para ninguna de estas variables. Tampoco se apreciaron diferencias en cuanto al tamaño tumoral

medio (tabla 1). Para el resto de las variables asociadas al tumor analizadas en el momento del diagnóstico, tan sólo la extensión de la neoplasia más allá de la cápsula tiroidea y las metástasis ganglionares fueron más frecuentes en el grupo P que en el grupo L (el 60 frente al 18%, $p < 0,05$, y el 50 frente al 6,5%, $p < 0,01$). La distribución de multifocalidad tumoral e invasión vascular fue similar entre los dos grupos. En el análisis multivariable de los factores considerados al diagnóstico, las metástasis ganglionares se hallaron como único factor predictivo independiente de enfermedad persistente a los 5 años tanto en el grupo total (*odds ratio [OR] = 13,6 [2,1-86,3]; $p < 0,05$*) como en el subgrupo de los 57 CPT (*OR = 15,3 [2,1-106,6]; $p < 0,05$*). El 50% de los pacientes considerados en alto riesgo al diagnóstico se encontraban libres de enfermedad a los 5 años, frente al 87,2% de los pacientes considerados en bajo o muy bajo riesgo ($p < 0,05$).

En la tabla 3 se muestra la distribución de factores relacionados con el tratamiento en cada uno de los grupos. Al cabo de 5 años de evolución, los pacientes del grupo P fueron reintervenidos con mayor frecuencia por enfermedad locorregional y recibieron mayor número de dosis terapéuticas de ^{131}I que los pacientes considerados libres de enfermedad, con el resultado de una mayor dosis acumulada de ^{131}I (mediana, 220 [75-355] y 100 [100-137,5] mCi; $p < 0,05$). La adenopatía locorregional sospechosa como motivo principal para la indicación quirúrgica se dio más a menudo en los pacientes finalmente diagnosticados de recidiva a los 5 años, con diferencias cercanas a la significación estadística (tabla 3). En general, la frecuencia con que se practicó algún tipo de vaciamiento ganglionar cervical (lateral y/o central) en el momento de la primera intervención no fue significativamente distinta en uno u otro grupo, si bien el vaciamiento ganglionar lateral se realizó en más sujetos del grupo P (el 23,5 frente al 4,3%; $p < 0,05$).

Los factores recogidos en el seguimiento (proporción de sujetos con Tg0 y Tg1 ≥ 10 ng/ml y con RCT0 y RCT1 positivos) en cada uno de los grupos se consignan en la tabla 2. Los pacientes considerados libres de enfermedad a los 5 años que presentaban valores de Tg0 y Tg1 ≥ 10 ng/ml fueron el 12,9% y ninguno res-

TABLA 3. Distribución de los factores relacionados con el tratamiento

	Indicación de cirugía por adenopatía sospechosa	TT o TCT con algún vaciamiento ganglionar	Al menos dos cirugías por enfermedad locorregional	Al menos dos dosis terapéuticas de ¹³¹ I
Grupo L (n = 46)	2,2	10,9	0	17,4
Grupo P (n = 17)	17	23,5	23,5	52,9
p	0,05	NS	< 0,05	< 0,05

Grupo L: pacientes considerados libres de enfermedad a los 5 años; Grupo P: pacientes con enfermedad persistente a los 5 años o fallecidos por CDT en los primeros 5 años; NS: no significativo; TCT: tiroidectomía casi total; TT: tiroidectomía total.

pectivamente, frente al 75 y el 69% de los del grupo P. El valor predictivo positivo (VPP) de la Tg1 considerando el punto de corte de 10 ng/ml fue del 100% y el valor predictivo negativo (VPN), el 91,5%.

DISCUSIÓN

Pese a que los factores de riesgo de mortalidad y recurrencia en el CDT varían de un estudio a otro¹⁶, algunos factores se repiten y se reconoce la importancia, en cada medio, de identificar a los sujetos con mayor riesgo de enfermedad persistente a largo plazo, ya sea a través de variables conocidas en el momento del diagnóstico^{17,18} o mediante variables evaluadas una vez pasado el tratamiento ablativo inicial (Tg sérica estimulada¹⁹, RCT²⁰ cada vez más obviado y ecografía de cuello en los últimos años^{8,21}). Así, la ausencia de ciertos factores de riesgo al diagnóstico y la desaparición de otros durante el seguimiento (como la Tg sérica) permitirían la selección de pacientes con bajo riesgo de mortalidad o de enfermedad persistente²², en los que obviar de manera sistemática la realización de procedimientos innecesarios, costosos y no siempre carentes de morbilidad. Dichos procedimientos (RCT con dosis altas de ¹³¹I, tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones) deberían reservarse a los sujetos en alto riesgo o con evidencia de enfermedad persistente no localizada.

En este estudio, la definición de sujeto libre de enfermedad a los 5 años se basa esencialmente en la negatividad de la Tg sérica estimulada evaluada el quinto año tras el tratamiento ablativo completo, de acuerdo con su elevada sensibilidad en la detección de enfermedad persistente^{19,23} y su especificidad en estas condiciones²⁴. Así, la detección de la Tg sérica al cabo de 5 años señalaría de manera fiable la presencia de tejido tumoral (recidiva o metástasis) con escasa probabilidad de falsos positivos causados por la persistencia de tejido tiroideo sano, dado el largo tiempo transcurrido desde la cirugía inicial y la irradiación de las células residuales, que supera la mortalidad diferida de las células del epitelio folicular de hasta 1 año pasado el tratamiento ablativo⁸. Al igual que en otros trabajos^{25,26}, se aprecia una mayor frecuencia de CDT en las mujeres, si bien se relacionó a los varones con menor probabilidad de estar libres de enfermedad a los 5 años²⁷. La influencia

del sexo masculino en la mortalidad por CDT varía según las series^{28,29}. En nuestro estudio no se pudo demostrar una asociación significativa por sexo entre los 2 pacientes varones fallecidos por CDT y los demás (vivos con o sin enfermedad), en posible relación con el pequeño tamaño de la muestra. La media de edad al diagnóstico coincide con la de otros estudios³⁰ y los 2 sujetos fallecidos por CDT fueron diagnosticados en edades avanzadas. Aunque la edad > 45 años es un factor pronóstico de mortalidad reconocido en la mayoría de los trabajos^{31,32}, el hallazgo de CDT en sujetos más jóvenes se ha relacionado con mayores tasas de enfermedad recurrente^{33,34}, como se observó en nuestro estudio al seleccionar a los individuos con CPT. De forma que, aunque la recurrencia parece más habitual en individuos jóvenes, edades más tempranas podrían conferir cierta protección en cuanto a la mortalidad por CDT. El hecho de que la recurrencia y la mortalidad se vean afectadas de distinto modo por algunas variables, como la edad, lleva a algunos autores a plantear la importancia del análisis por separado¹³. En cuanto al subtipo histológico del tumor, el claro predominio de CPT (90,4%) coincide con lo descrito en otras series¹⁷. No se apreciaron diferencias en la proporción de pacientes libres de enfermedad según el tipo histológico del tumor, como señalan otros trabajos³⁵, si bien los pacientes fallecidos eran portadores de variantes consideradas más agresivas³⁶. En algunas publicaciones, aunque se describe en el análisis univariable la asociación con la recurrencia o mortalidad de ciertos tipos histológicos, éstos no se identifican como factores predictivos independientes en el análisis multivariable³⁷. Dicha observación podría justificarse en parte por la fuerte correlación de la variante histológica con otras variables (extensión extratiroidea, tamaño tumoral) y, por otro lado, por la mayor contribución pronóstica de la separación histopatológica entre tumores bien diferenciados y tumores menos diferenciados (como carcinoma insular) que de la subclasiación histológica de los CPT³⁸. En posible relación con el elevado porcentaje de microcarcinomas papilares de nuestro estudio (46,7%), el tamaño tumoral resultó algo inferior a lo descrito en series más antiguas³⁹, expresión quizás de una presentación cambiante del CDT hacia formas menos evolucionadas o descubiertas de manera casual⁴⁰. El tamaño del tumor de 7 y 4,5 cm en los dos pacientes fallecidos resultó superior al de los sujetos vivos a los

5 años, coincidiendo con otros trabajos sobre el valor de mal pronóstico del tamaño de la neoplasia^{25,41}. La mayoría de los estudios también señalan el tamaño tumoral > 4 cm como factor de recurrencia^{18,27}, señal de una neoplasia posiblemente más agresiva y evolucionada en el momento del diagnóstico. La falta de asociación estadística entre los tumores de más de 4 cm en nuestro estudio y la persistencia de la enfermedad también pudo deberse al tamaño muestral. La extensión del tumor más allá de la cápsula tiroidea se asoció a la enfermedad persistente y es un conocido factor de riesgo tanto de recurrencia⁴² como de mortalidad⁴³.

No se observaron diferencias en la invasión vascular ni en la multifocalidad tumoral (presente en un tercio de los casos). La influencia de la invasión vascular varía de una publicación a otra^{31,44}, si bien la multifocalidad (que oscila entre el 28 y el 78% de los CPT en las distintas series^{35,45}) no suele modificar la tasa de recurrencia a largo plazo en sujetos sometidos a tratamiento ablativo completo^{18,46}, salvo en algunos estudios²⁷.

La proporción de metástasis ganglionares al diagnóstico (el 17,7% de los pacientes en nuestra serie) varía ampliamente en los diferentes trabajos y depende en gran medida de la cirugía llevada a cabo. Dicha proporción oscila desde menos del 30% en caso de TT o TCT no acompañada de vaciamiento o extirpación ganglionar (salvo cuando hay sospecha clínica de adenopatía metastásica^{43,47}) a un 50-80% en caso de TT o TCT con vaciamiento ganglionar central o lateral profiláctico sistemático^{26,48,49}. La asociación de las metástasis ganglionares con la recurrencia ha sido observada repetidamente^{42,50}, a diferencia de la asociación con la mortalidad por CDT⁴³. Su diferente contribución como factor de riesgo de recurrencia según los estudios podría atribuirse no sólo a la población estudiada, sino también a la forma de evidenciarse. Así, el hallazgo de adenopatías metastásicas durante una disección ganglionar profiláctica podría relacionarse con una repercusión más favorable que el descubrimiento de metástasis ganglionares macroscópicas en la exploración física o la ecografía preoperatoria (como en nuestra serie), que reflejarían una enfermedad más avanzada⁵¹. Entre las variables al diagnóstico, las adenopatías metastásicas cervicales, tal como se evidenciaron en este trabajo, fueron el único factor predictor independiente de enfermedad persistente. La contribución de las metástasis ganglionares al diagnóstico sobre la recurrencia e incluso sobre la mortalidad en estudios recientes⁵² y la importancia pronóstica de la enfermedad persistente⁵³ ponen de manifiesto la relevancia de este factor.

Pasado el tratamiento inicial, la sospecha de enfermedad residual se fundamentó sobre todo en los resultados del RCT y de la Tg estimulada el primer año. En los últimos años, sin embargo, la realización del RCT en la evaluación de los pacientes con CDT en nuestro centro (en su mayoría no incluidos por el diseño del estudio) ha disminuido con un aumento paralelo de la ecografía de cuello, dada su mayor sensibilidad en la detección de enfermedad⁸. Como en otros trabajos⁵⁴, el RCT se con-

sideró positivo sólo en caso de captación intensa en el lecho o fuera de él y se descartó el significado patológico de la captación débil en el lecho. En cuanto a la Tg estimulada, su determinación se realizó en la mayoría de los casos en situación de hipotiroidismo, a diferencia de los pacientes diagnosticados en los últimos años (no incluidos por disponerse de un seguimiento de menos de 5 años), en los que dicha estimulación suele realizarse tras aplicar tirotropina humana recombinante. El valor arbitrario de 10 ng/ml para la Tg0 y la Tg1 para sospechar enfermedad residual se basó en los resultados de otros trabajos⁵⁵, si bien los valores de Tg adoptados son muy distintos de un estudio a otro. El punto de corte tiende a ser inferior a los 6-12 meses del tratamiento inicial^{55,56} respecto al de después de la intervención, que oscila entre 29 y 70 ng/ml^{57,58}. En nuestro trabajo se observó mayor fuerza de asociación con enfermedad persistente de la Tg evaluada a los 6-12 meses que de la Tg postoperatoria. La menor rentabilidad diagnóstica de Tg0 que de Tg1 posiblemente refleje el efecto letal diferido de la dosis terapéutica de ¹³¹I y la atrofia progresiva de posibles restos tisulares tras la cirugía^{59,60}. Ninguno de los sujetos considerados finalmente libres de enfermedad presentaba un valor de Tg1 ≥ 10 ng/ml. El elevado VPP de Tg1 en nuestro medio orienta a la realización de pruebas de localización en todos los individuos que aún presenten Tg1 ≥ 10 ng/ml en suero a los 6-12 meses. Otros autores también han evidenciado el valor predictivo de la Tg estimulada⁵⁸, aunque con mayor VPN que VPP en algunos casos dependiendo del tipo de pacientes incluidos^{55,61}. En nuestro estudio, hasta un 31% de los sujetos con Tg1 < 10 ng/ml acabaron siendo diagnosticados de enfermedad persistente a los 5 años. En pacientes con Tg1 detectable pero < 10 ng/ml, el seguimiento evolutivo de la Tg sérica ayudaría a diferenciar entre los finalmente libres de enfermedad a los 5 años (el 91,5% en este estudio) en caso de descenso o negativización de la Tg y aquellos con enfermedad persistente en caso contrario, como señalan algunos trabajos^{62,63}.

En conclusión, al igual que indican revisiones recientes¹³, para conocer en cada medio a los pacientes con riesgo de recurrencia, insistimos en la evaluación de variables no sólo recogidas en el momento del diagnóstico, sino también durante el seguimiento. Por otro lado, el mayor número de intervenciones quirúrgicas y de aplicaciones terapéuticas de ¹³¹I en el grupo de pacientes con enfermedad persistente pone de manifiesto la limitación de los procedimientos terapéuticos tradicionales en un subgrupo de sujetos con CDT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Canadian Cancer Society, National Cancer Institute of Canada, Statistics Canada. Public Health Agency of Canada. Canadian Cancer Statistics; 2005. Disponible en: <http://www.cancer.ca>
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thum MJ. Cancer Statistics 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57:43-66.

3. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid Cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol.* 2004;11:1093-7.
4. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Brossi G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland. *Cancer.* 1998;83:553-9.
5. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 6.^a ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
6. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos SJ, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry group. *Cancer.* 1998;83:1012-21.
7. Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2002;12:583-90.
8. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low-risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3402-7.
9. Harvey R, Matheson N, Gabowski P, Rodger A. Measurement of serum thyroglobulin is of value in detecting tumor recurrence following treatment of differentiated thyroid carcinoma by lobectomy. *Br J Surg.* 1990;77:324-6.
10. Grebe SKG. Diagnosis and management of thyroid carcinoma. *Expert Rev Endocrinol.* 2009;4:25-43.
11. Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I^{131}). *Ann Surg.* 1994;219:587-95.
12. Ortiz R, Rodriguez JM, Parilla P, Perez D, Moreno-Gallego A, Rios A. Recurrent papillary thyroid cancer: analysis of prognostic factors including the histological variant. *Eur J Surg.* 2001;167:406-12.
13. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow-up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:419-35.
14. Hedinger C, Williams ED, Sabin LH, editores. Histological typing of thyroid tumours. En: International histological classification of tumours, n.^o 11. Geneva: World Health Organization; 1998. p. 1-18.
15. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Task force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787-803.
16. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:753-78.
17. Martins RG, Caplan RH, Lambert PJ, Rooney B, Kisken WA. Management of thyroid cancer of follicular cell origin: Gundersen/Lutheran Medical Center, 1969-1995. *J Am Coll Surg.* 1997;185:388-97.
18. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;73:714-20.
19. Mazzaferrri EL, Robbins RJ, Braverman LE, Pacini F, Haugen B, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma [carta]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4508-9.
20. Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA. Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. *Cancer.* 1999;85:945-51.
21. David A, Blotta A, Rossi R, Zatelli MC, Bondanelli M, Roti E, et al. Clinical value of different responses of thyroid thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2005;15:267-73.
22. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:105-12.
23. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, Van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurement in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2004;61:61-74.
24. Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avraham A, et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1994;35:257-62.
25. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg.* 1998;133:419-25.
26. Tissell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg.* 1996;20:854-9.
27. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) for papillary and follicular thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3353-62.
28. Shah A, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann Surg Oncol.* 1996;3:534-8.
29. Segal K, Raveh E, Lubin E, Abraham A, Shvero J, Feinmesser R. Well-differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 1996;17:401-6.
30. Jensen MH, Davis RK, Derriak L. Thyroid cancer: a computer-assisted review of 5287 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;102:51-65.
31. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lan KY. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:730-8.
32. Kim S, Wei JP, Braverman JM, Brams DM. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2004;139:390-4.
33. Mazzaferrri 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.
34. Goepfert H, Dichtel WJ, Samaan NA. Thyroid cancer in children and teenagers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1984;110:72-5.
35. Chow SM, Law SC, Au SK, Leung TW, Chang PT, Mendenhall WM, et al. Differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy: comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute. *Head Neck.* 2002;24:670-7.
36. Marchesi M, Biffoni M, Biancori F, Berni A, Campana FP. Predictors of outcome for patients with differentiated and aggressive thyroid carcinoma. *Eur J Surg.* 2003;588 Suppl:46-50.
37. Tennvall J, Biörklund A, Möller J, Ranstam J, Akerman M. Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? *Cancer.* 1986;57:1405-14.
38. Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with classification of papillary thyroid cancer. *Cancer.* 2000;15:1902-8.
39. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:414-24.
40. Chow SM, Law SCK, Au SK. Changes in clinical presentation, management and outcome in 1348 patients with differentiated cancer: experience in a single institute in Hong Kong 1960-2000. *Clin Oncol.* 2003;15:329-36.
41. Shah A, Loree TR, Sha JP. Prognostic factors and risk group analysis of follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery.* 1995;118:1136-8.
42. Links TP, Van Tol KM, Jager PL, Plukker JJHM, Piers DA, Boezzen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer:

- a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:272-80.
43. Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EP, Biersmasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:313-9.
 44. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddad S, Truman C, Sparling YH, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:309-12.
 45. Katoh RH, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Lida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intral glandular metastases) in papillary thyroid cancer. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer.* 1992;70:1585-90.
 46. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Clin North Am.* 1990;19:545-76.
 47. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18:559-68.
 48. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aiken T. Distribution of lymph node micrometastases in no well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2002;131:249-56.
 49. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg.* 1998;85:252-6.
 50. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am.* 1996;5:43-63.
 51. Gembenjäger E, Perren A, Seifert B, Schüller G, Schweizer I, Heitz PV. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197:182-90.
 52. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer.* 2006;106:523-31.
 53. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boëlle PY, Ménégaux F, Mansour G, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5362-8.
 54. Pacini F, Capezzzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have indetectable stimulated serum thyroglobulin levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;87:1499-1501.
 55. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berrilo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after I131 ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2004;45:988-94.
 56. Roelants V, Nayer PD, Bouckaert A, Beckers C. The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 1997;24:722-7.
 57. Hall FT, Beasley NJ, Esaki SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2003;113:77-81.
 58. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vetrici AR, Signore A. Value of the first thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1448-52.
 59. Pacini F, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic 131 I whole body scan: a comparison of patients treated with high 131 I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4092-7.
 60. Cailleur AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:175-8.
 61. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu TS, Hong SJ, Shon YK. Serum thyroglobulin levels at the time of 131 I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1440-5.
 62. Baudin E, Do Cao C, Cailleur AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1107-11.
 63. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonifitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131 I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:19-24.