

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES Y CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

Autor: Ander Ernaga Lorea. Médico Interno Residente en el servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Navarra

Directora: Ana María Insausti Serrano. Profesor Titular del área de Anatomía y Embriología en el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra. Vicedecana de la facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra.

Co-directora: Emma Anda Apiñániz. Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Navarra

Autorización de la defensa

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

Yo, Ana M^a Insausti Serrano, Profesor Titular de Universidad del Área de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra

HAGO CONSTAR

Que el presente trabajo Fin de Máster titulado: "COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES Y CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE" ha sido realizado bajo mi dirección por D. **Ander Ernaga Lorea**, y considero que reúne la calidad y el rigor científico para ser defendido.

Pamplona, a 5 de septiembre de 2017



Fdo: Ana M^a Insausti Serrano

Directora Académica del Máster de Investigación en Ciencias de la Salud

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Hürthle (CCH) es un tipo de cáncer de tiroides infrecuente considerada una variante del carcinoma folicular de tiroides (CFT). El objetivo de este estudio es conocer las diferencias que existen entre estos grupos en cuanto a los factores clínicos y pronósticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 230 pacientes (153 CFT y 77 CCH) con un seguimiento medio de 14,2 años. Se compararon las diferentes características utilizando el programa estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

Los pacientes con CCH presentaban mayor edad ($57,3 \pm 13,8$ años vs. $44,6 \pm 15,2$ años, valor $p < 0,001$) y estadíos TNM más avanzados en los CCH. El porcentaje de persistencia/recurrencia al finalizar el seguimiento el estudio fue mayor entre los pacientes con CCH (13% vs. 3,9%, valor $p = 0,011$). Sin embargo en el análisis multivariante, sólo la edad (HR 1,10, IC 1,04-1,17, $p = 0,001$), el tamaño (HR 1,43, IC 1,05-1,94, $p = 0,021$) y el subtipo histológico (HR 9,79, IC 2,35-40,81, $p = 0,002$) se asociaron de forma estadísticamente significativa con el pronóstico, pero no el presentar un CCH frente al CFT.

CONCLUSIONES

El CCH se diagnostica en pacientes de más edad y en estadíos más avanzados que el CFT. Sin embargo, si la edad, el tamaño y el subtipo histológico es similar la supervivencia libre de enfermedad no difiere en ambos grupos.

PALABRAS CLAVE

Carcinoma folicular de tiroides, carcinoma de células de Hürthle, supervivencia libre de enfermedad, cirugía

ABSTRACT

INTRODUCTION

Hürthle cell carcinoma (HCC) is a rare type of thyroid cancer considered a variant of follicular thyroid carcinoma (FTC). The aim of this study is to assess the differences between these groups in clinical factors and prognoses.

METHODS

We included 230 patients (153 FTC and 77 HCC) with a mean follow-up of 14.2 years. The different features were compared using the statistical software SPSS version 20.

RESULTS

Patients with HCC were older (57.3 ± 13.8 years vs. 44.6 ± 15.2 years, p value <0.001) and have more advanced TNM stages. The percentage of persistence/recurrence at the end of the follow-up was higher among patients with HCC (13% vs. 3.9%, $p = 0.011$). However in the multivariate analysis, only age (HR 1.10, CI 1.04-1.17, $p = 0.001$), size (HR 1.43, CI 1.05-1.94, $p = 0.021$) and histological subtype (HR 9.79, CI 2.35-40.81, $p = 0.002$) were statistically significantly associated with prognosis, but not the presence of a HCC compared with FTC.

CONCLUSION

HCC is diagnosed in older patients and in more advanced stages than CFT. However, if age, size and histologic subtype is similar, disease-free survival does not differ in both groups.

KEY WORDS

Follicular thyroid carcinoma, Hürthle cell carcinoma, disease-free survival, surgery

ÍNDICE

ÍNDICE.....	6
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	49
AGRADECIMIENTOS.....	55
ANEXOS.....	56
BORRADOR DE ARTÍCULO.....	60

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

CCH: carcinoma de células de Hürthle

CFT: carcinoma folicular de tiroides

CPT: carcinoma papilar de tiroides

HR: Hazard ratio

I131: yodo radioactivo

IC: intervalo de confianza

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: punción-aspiración con aguja fina

PET: tomografía por emisión de positrones

TC: tomografía computarizada

TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y supone el 1% de todos los tumores. Dentro del cáncer de tiroides, el de estirpe folicular diferenciado o carcinoma diferenciado de tiroides, que incluye al carcinoma papilar y al folicular, constituye más del 90% de todas las neoplasias de tiroides (1).

La incidencia anual se ha triplicado desde 1975 hasta 2009, pasando de 4,9 a 14,3 casos por cada 100.000 habitantes con una incidencia estimada de 28.000 casos nuevos/año en Europa y de 22.500 en Estados Unidos (2).

En general, son tumores con buen pronóstico ya que tienen una tasa de mortalidad anual entre 0,2 y 1,2 por 100.000 habitantes. A pesar del aumento de la incidencia de las últimas décadas, la tasa de mortalidad no ha aumentado, permaneciendo estable desde 1975. En la segunda mitad del siglo XX, la incidencia del cáncer de tiroides se incrementó en más de un 300%, mientras que la mortalidad disminuyó un 44%. Este cambio se ha debido fundamentalmente al aumento de incidencia del carcinoma papilar de tiroides (CPT) y especialmente de aquellos tumores menores de 1 cm (microcarcinomas). En ocasiones, se trata de hallazgos histológicos tras una tiroidectomía por otro motivo (2). Esto hace pensar que el reciente aumento de la incidencia del cáncer diferenciado de tiroides se debe a una mayor detección gracias a la sensibilidad de las actuales pruebas diagnósticas y al aumento de las intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, aunque el aumento de diagnósticos explica la mayoría de los casos, hay datos que apoyan un verdadero aumento de la incidencia en todos los grupos de edad.

Estos tumores son unas cuatro veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres. La media de edad al diagnóstico está entre 40 y 50 años y ésta, es menor en el CPT (30-50 años) que en el carcinoma folicular (> 45 años).

El carcinoma folicular de tiroides (CFT) es el segundo tipo más frecuente de cáncer de tiroides por detrás del CPT, alcanzando un 10-15% de todos los carcinomas tiroideos en zonas yodo-suficientes (3,4). Es más frecuente en las zonas en las que existe deficiencia de yodo y más prevalente en afroamericanos que en asiáticos y caucásicos (5). La

frecuencia es mayor también entre las mujeres y la edad media al diagnóstico está entre los 45 y los 55 años (es mayor que el resto de carcinomas diferenciados de tiroides).

Se estima una incidencia de unos 4000 casos nuevos/año en Europa con un aumento significativo en los últimos años debido al diagnóstico de tumores en estadios iniciales y al hallazgo de microcarcinomas incidentales. Son tumores de buen pronóstico con una tasa de mortalidad anual entre 0,2 y 1,2 por 100000 habitantes. La mortalidad es debida, en la mayoría de las ocasiones, a metástasis pulmonares con fallo respiratorio o compromiso de la vía aérea. Sin embargo, y pese a su baja mortalidad, la persistencia o las recidivas de este cáncer no son excepcionales. Entre un 20-40% de los pacientes necesitarán tratamientos sucesivos a lo largo de varios años. En raras ocasiones, la enfermedad puede reaparecer incluso 40 años después del tratamiento inicial. No obstante, lo habitual es que la recidiva ocurra durante la primera década tras el diagnóstico.

Clásicamente, el CFT se consideraba un tumor más agresivo que el CPT ya que la frecuencia de metástasis a distancia es mayor (6,7). Sin embargo, el pronóstico del CFT y del CPT es muy similar si la edad del paciente y el estadio inicial del tumor es parecido (8,9).

El CFT se define como un tumor epitelial maligno que muestra evidencia de diferenciación folicular, pero que carece de los rasgos nucleares diagnósticos del carcinoma papilar (núcleo de gran tamaño, pálido, ausencia de nucléolo y presencia de muescas y de seudoinclusiones). Los carcinomas foliculares se caracterizan por presentar una arquitectura histológica similar al del tiroides normal, suelen ser tumores redondeados y estar rodeados por una cápsula. La presencia de invasión capsular y/o vascular permite diferenciar al adenoma folicular (patología benigna que no requiere más tratamiento) del carcinoma. La histología varía desde tumores con epitelio bien diferenciado con desarrollo folicular y coloide (hallazgos asociados con un buen pronóstico) a tumores pobremente diferenciados con crecimiento sólido, ausencia de foliculos, marcada atipia nuclear e invasión vascular y/o capsular extensa (características asociadas con un peor pronóstico) (10).

La última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recoge dos variantes del carcinoma folicular, la variante oncocítica (carcinoma de células de Hürthle) y la variante de células claras (11,12).

El carcinoma de células de Hürthle (CCH) representa el 3% de todos los tumores de tiroides (13,14). Las células de Hürthle son células poligonales grandes derivadas del epitelio folicular tiroideo y que contienen citoplasma granular eosinófilo debido a la gran cantidad de mitocondrias y un núcleo grande con nucleolo prominente (imagen 1).

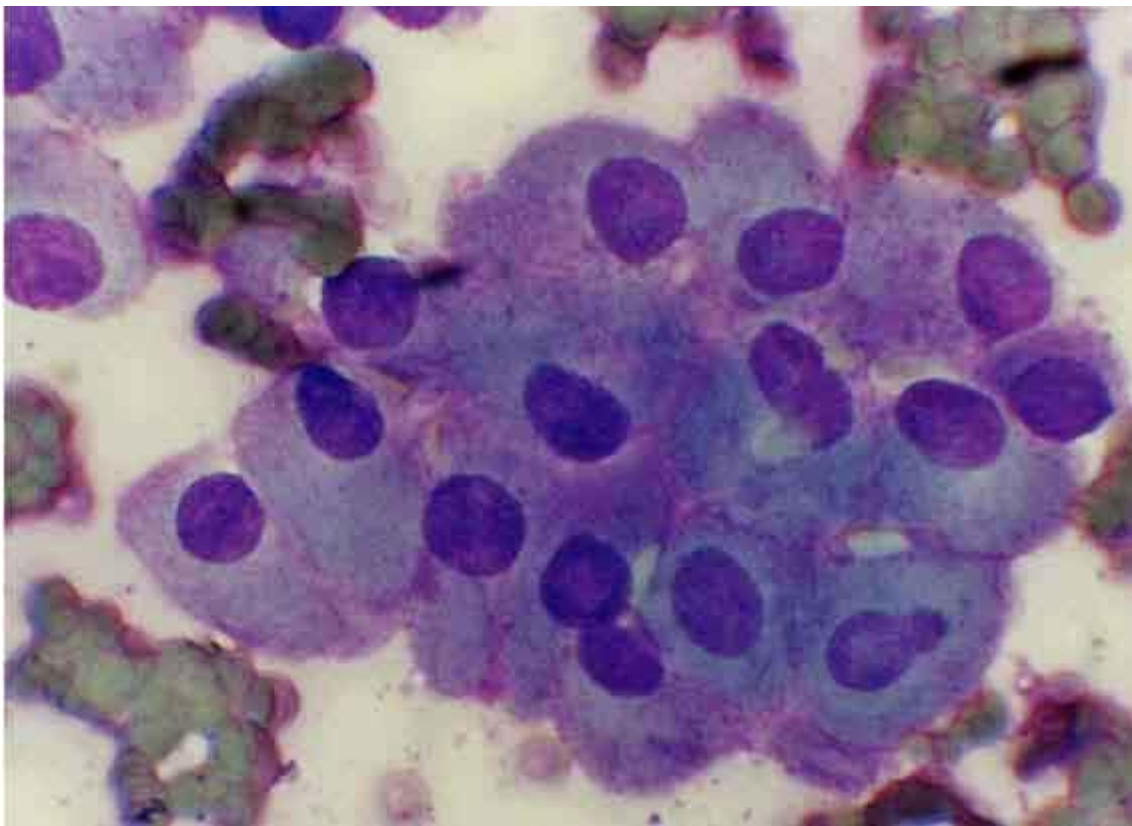


Imagen 1. Células de Hürthle. Se observa un citoplasma poligonal y granular con un núcleo grande y excéntrico y nucleolo prominente (foto cedida por el servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra).

Al parecer, estas células se forman por un proceso metaplásico en respuesta a estímulos como el estrés celular (por eso es un tumor muy raro en niños). Estas células se pueden observar tanto en patología benigna como maligna tiroidea. El CCH se define cuando existe un nódulo con al menos el 75% este tipo de células y existe invasión capsular y/o

vascular. Al igual que el CFT, la diferencia entre adenoma y carcinoma se define por la presencia de invasión capsular o vascular, para lo que es necesaria la visualización histológica del tumor. Las diferencias entre los subtipos de carcinoma diferenciados de tiroides quedan reflejadas en la tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre los distintos subtipos de carcinoma diferenciado de tiroides.

	CPT	CFT	CCH
Frecuencia	70-80%	15-20%	3-5%
Incidencia	Aumento	Estable	Estable
Sexo predominante	Mujer	Mujer	Mujer
Edad de presentación	40-45 años	45-55 años	55-65 años
Utilidad de PAAF	Sí	No	No
Diseminación	Linfática	Hematógena	Fundamentalmente hematógena
Mutaciones	RET/PTC BRAF	RAS Pax8-PPAR γ	Desconocido

El CCH se ha considerado un subtipo de CFT históricamente (11), por lo que la mayoría de estudios no se han centrado específicamente en este grupo de tumores. La OMS lo incluye dentro de los CFT y en las guías de cáncer de tiroides también se consideran una variante del CFT. Sin embargo, presenta algunas características clínicas que lo diferencia del CFT. Es 2-3 veces más frecuente en mujeres, pero si lo comparamos con otros carcinomas diferenciados de tiroides, hay mayor prevalencia en hombres (15-17). En cuanto a la edad de diagnóstico, la mayoría de estudios encuentran una edad media al diagnóstico de los CCH de unos 60 años, que es unos 10 años superior a la de los CFT (15,18,19). Respecto a las características histológicas del tumor, son tumores más grandes y es más frecuente que presenten extensión extratiroidea (15,17).

Además, estudios moleculares recientes sugieren que el CCH es distinto del CFT.

Es frecuente la activación de oncogenes en los CFT. En el 40% de los casos se observan mutaciones puntuales en RAS (N-RAS, H-RAS y K-RAS de más a menos frecuente) (20). Sin embargo, esta mutación no es específica de los CFT ya que también se observa en los adenomas foliculares (aunque en menor frecuencia) y en algunos subtipos del CFT como la variante folicular. La presencia de esta mutación en un CFT implica la presencia de un tumor más agresivo y conlleva una mayor mortalidad del paciente (21). De hecho, también se ha observado esta mutación en carcinomas pobremente diferenciados y anaplásicos de tiroides por lo que se piensa que los CFT con esta mutación son los que pueden progresar a variantes más agresivas (21).

El reordenamiento de Pax8-PPAR γ se observa en los carcinomas tiroideos y adenomas foliculares. El producto de fusión génica bloquea la acción de PPAR γ , inhibiendo la diferenciación celular y estimulando el crecimiento celular. Esta proteína de fusión del factor de transcripción específico Pax8 y el receptor nuclear PPAR γ se observa en el 10% de los adenomas foliculares y el 41% de los CFT. Por lo tanto, la presencia de esta mutación podría ayudar a distinguir un adenoma folicular de un CFT (22). El hecho de que el CFT pueda tener mutaciones en RAS o en Pax8-PPAR γ , pero no en ambos genes sugiere que pueden originarse eventos moleculares distintos con estos dos oncogenes.

Estudios recientes han analizado la presencia de estas mutaciones en los CCH. En un trabajo con 27 tumores de Hürthle (8 adenomas, 9 CCH mínimamente invasivos y 10 CCH ampliamente invasivos) se observaron un 11% de mutaciones en RAS y ningún reordenamiento de Pax8-PPAR γ , cuando en el CFT las mutaciones en RAS se dan en el 40% y el reordenamiento en Pax8-PPAR γ en el 41% de los casos (13). Por lo tanto, parece que los CCH presentan unas alteraciones genéticas distintas a las de los CFT.

En cuanto al pronóstico, se distinguen dos categorías histopatológicas en los CFT: el carcinoma folicular mínimamente invasivo y el ampliamente invasivo (23). El subtipo mínimamente invasivo es aquel que presenta una cápsula completa con focos microscópicos de invasión capsular o vascular (menos de 4 focos) mientras que el ampliamente invasivo presenta más de 4 focos de invasión vascular y/o capsular y/o extensión extratiroidea (11). Las formas ampliamente invasivas pueden infiltrar tejidos adyacentes, pero rara vez producen afectación de los ganglios regionales, ya que su vía habitual de diseminación es la hematológica (24). El CCH también se puede clasificar como mínimamente invasivo o ampliamente invasivo (11).

El cáncer diferenciado de tiroides suele ser asintomático durante periodos prolongados y su forma de presentación más frecuente es como un nódulo tiroideo que puede ser detectado por el paciente, en una exploración médica o visualizado de forma incidental al realizar una prueba de imagen por otro motivo (ecografía carotídea, tomografía computarizada (TC) cervical o tomografía por emisión de positrones (PET)). Cuando el diagnóstico se realiza por este último motivo, se denominan incidentalomas tiroideos. Más del 50% de los nódulos malignos se encuentran de forma casual en el curso de una exploración física, en pruebas de imagen indicadas por otro motivo o como hallazgo histológico de la cirugía por patología tiroidea benigna. El resto de los casos son objetivados por el paciente que suele consultar por un nódulo asintomático. Los CFT son uninodulares más frecuentemente que los CPT.

La diseminación por vía hematógena es más frecuente que por vía linfática, ocurriendo esto último en un 5-8% de los casos. La infiltración de ganglios linfáticos cervicales es mucho más frecuente en los CPT. Si consideramos todas las variantes del CFT, parece que el CCH tiene una mayor predisposición para invadir adenopatías cervicales aunque en una proporción menor que el CPT.

Las metástasis se producen en un 10-15% de los casos, aunque los tumores menores de 2 cm no se han asociado con diseminación a distancia (25). La localización más frecuente de las metástasis es el hueso (lesiones líticas) y el pulmón, y menos frecuentemente el sistema nervioso central, hígado, vejiga y piel.

Para el diagnóstico del CFT y de todo nódulo tiroideo, es fundamental la realización de una ecografía cervical. Ésta nos permite conocer el tamaño y las características del nódulo o nódulos si se trata de un bocio multinodular, así como la existencia de otras lesiones que no hubieran sido identificadas en la exploración física. Además, la ecografía permite seleccionar las lesiones que hay que puncionar y facilita la realización de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), asegurando que la punción se hace en el lugar correcto y permitiendo el acceso a nódulos no palpables. El tamaño del nódulo es importante en el CFT, ya que está relacionado con el pronóstico de la enfermedad. La descripción ecográfica de los nódulos aporta información clave para establecer el diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad.

Hasta hace poco tiempo, el criterio principal para la punción de un nódulo tiroideo era su tamaño, pero actualmente, se ha visto que éste no es un indicador fiable de malignidad y, por el contrario, las características ecográficas de un nódulo sí tienen un alto valor predictivo. Sin embargo, las características ecográficas que sugieren malignidad y que se describen en las guías de manejo de los nódulos tiroideos, se correlacionan mejor con el CPT que con el CFT. Existen características ecográficas que se correlacionan con un mayor riesgo de que el nódulo sea un CFT. Los nódulos isoecoicos o hiperecoicos con un halo grueso e irregular y sin microcalcificaciones son sospechosos de un CFT (26). Sin embargo, el valor predictivo de estas características es variable y ninguna de ellas identifica a un nódulo maligno.

La prueba de elección en el diagnóstico de un nódulo tiroideo es la PAAF, ya que permite establecer el diagnóstico de sospecha e indicar la cirugía en la mayoría de los casos. Hay que realizar PAAF de los nódulos sospechosos o indeterminados en la ecografía. Los nódulos ecográficamente benignos no precisan ser puncionados salvo que el paciente presente antecedentes de riesgo (irradiación del cuello, cáncer de tiroides familiar, lobectomía previa por cáncer de tiroides) o sean incidentalomas detectados en PET ya que el 30-50% de los mismos son malignos (27). En el caso de bocios multinodulares, sólo se han de puncionar aquellos nódulos que sean ecográficamente sospechosos o indeterminados, y en el caso de que todos los nódulos sean de características similares, sólo se puncionará el nódulo de mayor tamaño.

La PAAF tiroidea tiene dos inconvenientes fundamentales que son, la obtención de muestras inadecuadas en una proporción no despreciable y la imposibilidad de diferenciar las neoplasias foliculares benignas de las malignas, ya que, a diferencia del CPT, no se puede diagnosticar un CFT con la PAAF. Esto ocurre debido a que es necesaria la visualización de extensión capsular y/o vascular para su diagnóstico. Por este motivo, estos tumores son habitualmente lesiones indeterminadas en la PAAF, categorizadas como neoplasia folicular o lesión folicular de significado incierto según los criterios de Bethesda (Anexo 1) (28). El diagnóstico definitivo se realizará tras la extirpación del tumor y su visualización microscópica. Por tanto, está indicado realizar la cirugía en nódulos con citología sospechosa de neoplasia folicular, aunque en 70-85% de los casos, se trata de nódulos benignos.

La PAAF realizada en pacientes con CCH clasifica como citología indeterminada según los criterios de Bethesda a la mayoría de estos tumores (neoplasia folicular o lesión folicular de significado incierto). En ocasiones, se puede observar una predominancia de células de Hürthle, aunque ésto no predice mayor malignidad ni que el nódulo corresponda con un tumor de Hürthle. Ninguna prueba es capaz de distinguir entre un CCH y una lesión benigna como un adenoma de Hürthle, excepto el análisis histológico. Por este motivo, la realización de una cirugía suele ser necesaria ante estos resultados en la citología.

Respecto al tratamiento, se realiza igual que con el resto de carcinomas diferenciados de tiroides (29). El tratamiento inicial es la intervención quirúrgica mediante la realización de una tiroidectomía total aunque la extensión de la cirugía depende del tamaño tumoral. Hasta hace poco tiempo, en aquellos pacientes en los que se había realizado el diagnóstico de cáncer antes de la cirugía, se recomendaba la tiroidectomía total en todos los tumores de más de 1 cm. Sin embargo, en pacientes con tumores menores de 4 cm y sin factores de riesgo no se ha demostrado que la tiroidectomía total sea mejor que la hemitiroidectomía. Por esto, en este grupo de pacientes, hoy se recomienda una decisión personalizada y la tiroidectomía total se indica en aquellos pacientes con tumores mayores a 4 cm o de menor tamaño con alguna de las siguientes características: multifocalidad, enfermedad bilateral, invasión extratiroidea, antecedentes familiares de cáncer de tiroides, evidencia radiológica de metástasis ganglionares o a distancia.

Si se realiza una hemitiroidectomía (por ejemplo, tras una citología indeterminada) y en el análisis histológico de la pieza se identifica un CFT está recomendado completar la tiroidectomía en las siguientes semanas. En todos los pacientes debe realizarse una ecografía pre-quirúrgica con el objetivo de valorar el nódulo sospechoso, descartar la presencia de otros nódulos y visualizar las cadenas ganglionares cervicales buscando adenopatías sospechosas. En aquellos casos en los que existe invasión extratiroidea pueden ser útiles otras técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear.

La extirpación de ganglios linfáticos no está recomendada como norma general ya que, en el CFT, la infiltración ganglionar es mucho menos frecuente que en el CPT. Sin

embargo, la ecografía cervical puede identificar adenopatías sospechosas en las que estaría recomendado realizar una PAAF para confirmar que se tratan de metástasis linfáticas del carcinoma tiroideo. Si se confirma la presencia de adenopatías o se identifican adenopatías sospechosas en el acto quirúrgico está recomendada la resección de todo el compartimento ganglionar afecto.

Posteriormente se completa el tratamiento con la administración de yodo radiactivo (I131). El objetivo de la administración del I131 es eliminar restos tumorales del lecho quirúrgico o posibles micrometástasis a distancia, identificar restos o metástasis a distancia (con la realización de un rastreo corporal) y la eliminación de la fuente de producción de tiroglobulina, lo que permite la detección precoz de recidivas mediante la medición de este marcador. La ablación de los restos tiroideos con I131 está indicada en los pacientes que tienen un alto riesgo de persistencia o recurrencia de la enfermedad, es decir, en aquellos casos con tumores grandes o que atraviesan ampliamente la cápsula tiroidea, resección tumoral incompleta, adenopatías positivas o metástasis a distancia. Por el contrario, la administración de I131 no está indicada en los casos de muy bajo riesgo que se corresponden con microcarcinomas únicos, de un tipo histológico no agresivo, que no presentan extensión más allá del tiroides, adenopatías ni metástasis a distancia. El resto de los casos forman el grupo de bajo riesgo y no todos los autores están de acuerdo sobre el beneficio de la administración del I131 en estos pacientes. En este grupo de bajo riesgo probablemente no debe de obviarse el tratamiento con I131 en los pacientes menores de 18 años, en los que se presentan tumores de más de 2 cm, evidencia de afectación ganglionar (por ecografía o durante la cirugía), un grupo histológico con mal pronóstico o múltiples focos. La dosis de I131 debe de administrarse en las 4/8 semanas siguientes a la intervención quirúrgica y es necesario que los niveles de TSH estén suficientemente elevados (> 30 mU/l) para conseguir una adecuada captación del I131. El paciente puede prepararse para ese incremento de la TSH de dos formas, bien se retira el tratamiento con levotiroxina o bien se administra TSH recombinante. A las 48-72 horas de la administración del I131 se lleva a cabo un rastreo que informa sobre la extensión de la enfermedad y nos permite asignar de forma más correcta el estadio clínico. Antes de la administración del yodo radioactivo, hay que realizar una extracción para la determinación de tiroglobulina. Los niveles de tiroglobulina previa a la ablación tienen valor pronóstico, de forma que mediciones por

debajo o en torno al límite de detección del ensayo se asocian a bajos porcentajes de recidiva.

El I131 no es tan efectivo para eliminar las metástasis mayores de 1 cm, especialmente las localizadas a nivel óseo. En estos casos se podría intentar una cirugía si fuera posible o tratamiento con radioterapia.

El tratamiento en los pacientes con CHH se realiza al igual que en el CFT con cirugía y tratamiento ablativo con I131. Sin embargo, existe controversia en cuanto a la utilidad del tratamiento con I131 del CCH ya que parece que la captación de yodo es menor que en el resto de carcinomas diferenciados de tiroides. La mayoría de estudios que han evaluado este aspecto, son estudios pequeños y retrospectivos. Estudios recientes sugieren que el tratamiento con I131 mejora la supervivencia de estos pacientes por lo que las guías recomiendan su uso (17,30).

El tratamiento sustitutivo con levotiroxina ha de iniciarse una vez que el paciente ha sido intervenido para evitar el hipotiroidismo y para frenar el estímulo de la TSH sobre los restos tumorales ya que esto se asocia con una mejor evolución de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (31). Se han demostrado tasas inferiores de recidiva en aquellos pacientes en los que se mantienen niveles de TSH suprimidos. Sin embargo, el grado de supresión de la TSH no está claro, ya que a largo plazo se ha relacionado con el desarrollo de fibrilación auricular y disminución de la masa ósea en mujeres postmenopáusicas. Las guías de la asociación americana de tiroides recomiendan mantener los niveles de TSH por debajo de 0,1 mU/l en los pacientes de alto riesgo y entre 0,1-0,5 mU/l en los pacientes de bajo riesgo (29). Una vez que se demuestra la remisión de la enfermedad en los pacientes de alto riesgo, se recomienda continuar el tratamiento supresor durante 3-5 años. Sin embargo, en los pacientes de bajo riesgo, una vez confirmada la ausencia de recidiva, la dosis de levotiroxina debe bajarse para mantener la TSH entre 0,5 y 1 mU/l.

La radioterapia externa es poco utilizada en el tratamiento del CFT. A nivel cervical, puede tener cierta utilidad en tumores poco diferenciados o indiferenciados que no captan yodo. En estos casos, la radioterapia estaría indicada en el tratamiento inicial o

en las recidivas de tumores no resecables o con invasión local. La radioterapia externa es útil en el tratamiento de las metástasis óseas y cerebrales.

La utilización de la quimioterapia está restringida para los casos de enfermedad progresiva que no puede ser controlada con la cirugía, el I131 y la radioterapia externa. El fármaco hasta ahora utilizado ha sido la doxorubicina y en general las respuestas conseguidas han sido pobres (< 20%). En el momento actual, hay múltiples ensayos clínicos en fase 2 para evaluar la eficacia de agentes antiangiogénicos en el cáncer que no responde al tratamiento con I131.

La tiroglobulina es el marcador sérico más importante en el seguimiento de todos los carcinomas diferenciados de tiroides. Esta proteína sólo es sintetizada en las células foliculares del tiroides y sus niveles descienden hasta hacerse indetectable cuando se ha conseguido la destrucción de los restos tiroideos y tumorales con la cirugía y el I131. Por tanto, niveles séricos de tiroglobulina por encima del rango de detección del ensayo utilizado son sospechosos de persistencia o recidiva de la enfermedad. Este marcador tumoral es menos útil cuando se ha realizado una intervención quirúrgica poco extensa y si no se ha administrado una dosis de I131 para la ablación tras la cirugía. Los anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) han de analizarse en la misma muestra de sangre, ya que su presencia puede invalidar las mediciones de tiroglobulina por la mayoría de los ensayos. Teóricamente, la presencia de TgAb un año después de la cirugía y la posterior ablación con I131, es señal de la existencia de tejido tiroideo residual. Sin embargo, en el caso de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, la persistencia de los anticuerpos puede ser muy prolongada. En los pacientes con TgAb positivos, en los que la tiroglobulina no puede ser utilizada como marcador tumoral, la tendencia de las concentraciones de TgAb, medidas en el tiempo, es útil en el seguimiento de estos pacientes.

Se debe realizar una revisión a los 3 meses de la administración del I131 mediante una exploración física y la determinación de hormonas tiroideas y tiroglobulina. A los 6-12 meses se ha de realizar una ecografía cervical junto con una determinación de tiroglobulina tras la elevación de TSH, para lo que se recomienda la administración de TSH recombinante. La muestra para la medición ha de obtenerse el tercer día tras la

administración de la segunda dosis de TSH. Los pacientes de bajo riesgo, con niveles de tiroglobulina estimulada indetectables y ausencia de hallazgos en la ecografía, tienen una mínima probabilidad de recidiva ($< 1\%$), por lo que se consideran en remisión. Cuando la tiroglobulina tras TSH recombinante es detectable a niveles bajos (1-2 ng/ml), se recomienda repetir la prueba en 12 meses.

Si la ecografía muestra lesiones sospechosas, cuando estas son mayores a 5 mm, debe realizarse una PAAF con medición de tiroglobulina en el líquido del lavado de la aguja y, en caso contrario, vigilar su evolución con controles ecográficos periódicos.

Cuando se encuentran niveles altos (> 10 ng/ml) o la elevación progresiva de la tiroglobulina tras TSH recombinante indica persistencia o recidiva tumoral, por lo que se recomienda la administración de una dosis elevada de I131 y la posterior realización de un rastreo corporal. En el caso de que este rastreo no localice lesiones, deben llevarse a cabo otras pruebas de imagen (TC, PET, por ejemplo).

Para el control de los pacientes de muy bajo riesgo, a los que se ha realizado una tiroidectomía parcial o una más extensa sin ablación posterior con I131, es suficiente con la medición de hormonas tiroideas y tiroglobulina, junto con la realización de ecografía de forma periódica.

En cuanto a los factores pronósticos, la edad es el más importante de mortalidad por cáncer de tiroides. El carcinoma de tiroides es más letal cuando en el diagnóstico la edad es superior a los 40 años, y el índice de mortalidad se dispara cuando el diagnóstico se realiza en pacientes mayores de 60 años. El riesgo de recidiva local es mayor en menores de 20 y en mayores de 60 años (40%). Este tipo de neoplasias son más agresivas en los hombres que en las mujeres, aunque las diferencias en el pronóstico según el sexo son pequeñas.

Existe una relación directa en el CFT entre el tamaño tumoral y los índices de recidiva local y la mortalidad producida por el cáncer. Los cánceres de tiroides menores de un 1,5 cm, que limitan su extensión al interior del tiroides, no producen casi nunca metástasis a distancia, por lo que la mortalidad que ocasionan es mínima.

Uno de los factores de persistencia y recurrencia en el CFT es el grado de invasión vascular y capsular. Los CFT ampliamente invasivos, que son los menos frecuentes, tienen un mal pronóstico de manera que un porcentaje elevado de los casos presentan metástasis al diagnóstico.

Los factores pronósticos que se han relacionado con un peor pronóstico en los pacientes con CCH, son la edad, el tamaño tumoral, la extensión extratiroidea y el estadio TNM (19,32). Históricamente se ha considerado un tumor más agresivo que el CFT, entre otras cosas debido a la mayor frecuencia de metástasis a distancia al diagnóstico (17,19). Sin embargo, existen dudas de si esto es debido a que se ha diagnóstica en edades mayores que otros carcinomas diferenciados de tiroides, que la frecuencia de hombres es mayor y que se presenta en estadios más avanzados.

Se han utilizado diferentes escalas para cuantificar el pronóstico del cáncer de tiroides con el fin de aplicar la estrategia terapéutica más adecuada en función del riesgo calculado. De todas ellas, el método más utilizado y el recomendado por las guías de práctica clínica más recientes es la clasificación TNM (anexo 2) de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (33). Esta clasificación TNM ofrece una previsión adecuada sobre la mortalidad, pero no predice las recidivas. Para poder predecir el riesgo de recurrencia, hoy se utiliza una clasificación por niveles de riesgo. Una vez realizada la intervención, los pacientes con CFT se dividen en tres niveles:

- Pacientes con bajo riesgo de recurrencia (CFT bien diferenciado, intratiroideo con invasión capsular pero menos de 4 focos de invasión vascular).
- Pacientes con riesgo intermedio de recurrencia (invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos, presencia de metástasis ganglionares y variante histológica agresiva o invasión vascular).
- Pacientes con alto riesgo de recurrencia (invasión extratiroidea, resección incompleta y presencia de metástasis a distancia) (29).

En las últimas guías se propone que la estratificación del riesgo sea dinámica, de forma que la evaluación inicial del riesgo puede cambiarse en función de la respuesta a la cirugía y ablación posterior de los restos tiroideos con I131.

En resumen, el CCH es un tumor tiroideo infrecuente considerado una variante del CFT, tanto en la clasificación de tumores de la OMS como en las últimas guías de manejo del cáncer de tiroides de las distintas asociaciones de endocrinología. Por este motivo, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento se realiza del mismo modo que en el CFT.

Sin embargo, estudios recientes sugieren que existen diferencias entre el CCH y el CFT a nivel clínico, histológico y genético.

Este trabajo se ha diseñado para conocer las características de estos tumores en nuestro entorno en los últimos años y analizar si existen diferencias significativas que pudieran modificar la actitud ante estas lesiones y conseguir un mejor manejo de los pacientes.

HIPÓTESIS Y **OBJETIVOS**

HIPOTESIS

Las características clínicas de los pacientes con CCH y los aspectos histológicos de estos tumores, son distintos a los del CFT, y por tanto el CCH debe ser considerado un subtipo independiente dentro de los carcinomas diferenciados de tiroides y las guías clínicas deben abordar los aspectos diferenciales de este tipo de tumores.

OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este trabajo es conocer si existen diferencias clínicas, histológicas y en cuanto a pronóstico, entre estos 2 tipos de tumores tiroideos.

Objetivos secundarios:

- Analizar la supervivencia libre de enfermedad de estos tumores en Navarra desde 1987 hasta 2015 en comparación con lo encontrado en otros estudios.
- Analizar qué factores se asocian con un peor pronóstico en este tipo de tumores.

MATERIAL Y **MÉTODOS**

Se incluyeron 230 pacientes diagnosticados de CFT (incluidos 77 pacientes con CCH) desde 1987 hasta 2015 que fueron intervenidos en el Complejo Hospitalario de Navarra. No se incluyeron 2 pacientes en los que únicamente se disponía de datos de seguimiento hasta 2 años después de la cirugía.

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron hombre y mujeres
- Los pacientes tenían una edad entre 13 y 84 años
- Fueron incluidas todas las variantes del CFT (incluido el CCH)
- Seguimiento durante al menos 5 años en el Complejo Hospitalario de Navarra

Criterios de exclusión:

- Pacientes con seguimiento en nuestro centro pero que fueron intervenidos en otro hospital
- Pacientes intervenidos en nuestro centro pero con escaso seguimiento posterior (inferior a 5 años)
- Tumores similares al CFT pero no incluidos dentro de este grupo:
 1. CFT variante folicular
 2. Variantes oxífilas (células de Hürthle) del resto de carcinomas de tiroides
 3. CFT con un porcentaje superior al 50% de áreas de carcinoma pobremente diferenciado o anaplásico.
- Tumores multifocales en los que el pronóstico lo condicionaba un tumor distinto al CFT

La histología de los tumores fue valorada por patólogos con experiencia en tiroides. El diagnóstico de malignidad se basó en la presencia de extensión extracapsular o invasión

vascular. Se incluyeron en el grupo de los CCH los CFT donde más del 75% de las células eran células oncocíticas o de Hürthle (citoplasma granular eosinófilo, núcleo hipercromático y nucleolo grande).

Variables estudiadas

La variable principal del estudio fue la presencia de persistencia o recurrencia de la enfermedad al concluir el estudio o en el momento del fallecimiento del paciente. La presencia de enfermedad debía ser confirmada mediante análisis histológico o citológico. Todos los pacientes fueron seguidos en el centro al menos una vez al año. El seguimiento se realizó mediante una historia clínica, exploración física, la determinación de tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina. Además se realizó una ecografía cervical periódica y se solicitaron otras pruebas de imagen (radiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones) en función de la sospecha clínica. Cuando se consideró y tal y como indicaban las guías en cada momento se realizó una determinación de tiroglobulina estimulada con rastreo corporal para detectar persistencia/recurrencia. La ausencia de enfermedad se definió cuando la tiroglobulina era inferior a 1 ng/ml en ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina, rastreo corporal negativo y ausencia de adenopatías sospechosas en la ecografía cervical.

Otros factores que se analizaron fueron:

- Factores demográficos
 - Sexo
 - Edad
 - Fecha de diagnóstico
 - Tiempo desde el diagnóstico hasta la recurrencia
 - Fallecimiento
- Tratamiento
 - Tipo de cirugía
 - Número de tratamientos con I131
 - Dosis total de I131

- Tratamiento con quimioterapia o radioterapia
- Variante oncocítica o de Hürthle
- Tamaño tumoral (en mm y para estadio TNM)
- Subtipo histológico (mínimamente o ampliamente invasivo)
- Extensión ganglionar cervical
- Extensión extratiroidea
- Presencia de metástasis a distancia.

Los subtipos histológicos se diferenciaron con los siguientes criterios:

- Tumores mínimamente invasivos: aquellos que presentaban menos de 4 focos de invasión capsular sin extensión extratiroidea o menos de 4 focos de invasión vascular.
- Tumores ampliamente invasivos: presentaban más de 4 focos de invasión vascular y/o invasión capsular o extensión extratiroidea.

El estadio tumoral fue evaluado en función de la clasificación TNM de la AJCC (33).

La presencia de metástasis a distancia se definió cuando estaban presentes en el momento del diagnóstico y no en el seguimiento posterior.

Análisis estadístico

Las variables continuas están expresadas como media±desviación estándar y se utilizó el test de la t de *student* para comparar estas variables. Las variables categóricas se expresan como números y porcentajes y se comparan con el test de la chi-cuadrado. La comparación de la supervivencia libre de enfermedad entre los distintos grupos se realiza con las curvas de Kaplan-Meier y el test de Log-Rank. Se utilizó el modelo de regresión de Cox para analizar los factores pronósticos asociados con la persistencia/recurrencia del tumor. Los valores p inferiores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 20.0.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 230 pacientes, de los cuales 77 presentaban un CCH. El seguimiento medio fue de 14,2 años. Las características basales de todos los pacientes de la muestra quedan reflejadas en la tabla 2.

Tabla 2. Características basales de la muestra. Las variables cuantitativas se describen con media±desviación estándar y las cualitativas con número y porcentaje.

EDAD (años)	48,8±15,9
SEXO	
Varón	54 (23,5%)
Mujer	176 (76,5%)
TAMAÑO TUMORAL (mm)	37,6±17,9
T	
1 (0-2 cm)	42 (18,5%)
2 (2-4 cm)	106 (46,7%)
3 (>4 cm o con extensión extratiroidea)	77 (33,9%)
4 (invasión de órganos vecinos)	2 (0,9%)
N	
0 (no metástasis ganglionares)	225 (99,1%)
1 (metástasis ganglionares presentes)	2 (0,9%)
M	
0 (no metástasis a distancia)	217 (95,6%)
1 (metástasis a distancia presentes)	10 (4,4%)
SUBTIPO HISTOLÓGICO	
Mínimamente invasivo	191 (83,8%)
Ampliamente invasivo	37 (16,2%)
VARIANTE DE CFT	
CCH	77 (33,5%)
CFT no Hürthle	153 (66,5%)
PERSISTENCIA/RECURRENCIA	
No	214 (93%)
Sí	16 (7%)

La edad media de los pacientes fue de $48,8 \pm 15,9$ años con una mayor prevalencia de mujeres (76,5%). El tamaño tumoral medio fue de casi 4 cm ($37,6 \pm 17,9$ mm). Encontramos una mayor frecuencia de tumores T2 (1-4 cm) siendo prácticamente la mitad de la muestra. Sin embargo, los tumores categoría T4 (carcinomas con amplia extensión extratiroidea) fueron muy infrecuentes (0,9%, n=2). Únicamente el 0,9% (n=2) de los pacientes presentaban adenopatías en el momento del diagnóstico y el 4,4% (n=10) enfermedad metastásica a distancia.

Respecto a los estadios TNM un 49,8% (n=113) fueron estadio I, un 28,2% estadio II (n=64), un 18,5% estadio III (n=42) y 3,5% estadio IV (n=8), tal y como se muestra en la imagen 2. No se disponía de estadio TNM de 3 pacientes y subtipo histológico de 2 pacientes.

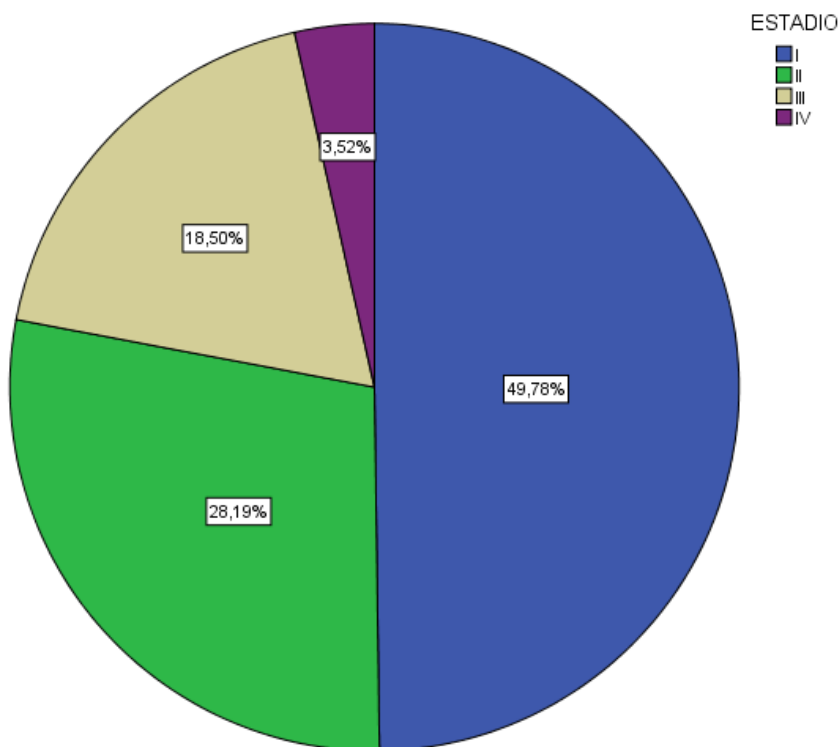


Imagen 2. Distribución de los estadios TNM de toda la muestra

El porcentaje de persistencia/recurrencia de la población una vez concluido el estudio fue del 7% (n=16).

En el 97,8% de los casos (n=225) el tratamiento quirúrgico fue una tiroidectomía total y en 3 de ellos (1,3%) se realizó también una linfadenectomía central para la extirpación de adenopatías cervicales. Únicamente en 3 casos (1,3%) se realizó una hemitiroidectomía y en un caso (0,4%) una tiroidectomía subtotal. No se completó la cirugía en estos pacientes por el alto riesgo quirúrgico.

En 224 pacientes (97,3%) se completó el tratamiento con I131. La gran mayoría de ellos únicamente necesitaron una dosis de I131 (n=179, 77,8%). A 36 pacientes (15,7%) se les administraron 2 tratamientos con I131 y los 9 pacientes restantes necesitaron 3 o más dosis. La dosis total acumulada mediana fue de 107 mCi con un mínimo de 31 mCi y un máximo de 679 mCi.

En 2 de los casos fue necesaria la administración de radioterapia cervical para frenar el avance de la enfermedad localmente.

En la tabla 3 se observa la comparación de las características de los pacientes con CFT y con CCH.

Tabla 3. Comparación de los pacientes con CFT y CCH. Las variables cuantitativas se describen con media±desviación estándar y las cuantitativas con número y porcentaje.

	CFT (n=153)	CCH (n=77)	Valor p
EDAD (años)	44,6±15,2	57,3±13,8	<0,001
SEXO			0,196
Varón	32 (20,9%)	22 (28,6%)	
Mujer	121 (79,1%)	55 (71,4%)	
TAMAÑO TUMORAL (mm)	36,3±17,8	40,1±17,8	0,124
ESTADIO TNM			<0,001
I	93 (62%)	20 (26%)	
II	36 (24%)	28 (36,4%)	
III	18 (12%)	24 (31,2%)	
IV	3 (2%)	5 (6,5%)	
SUBTIPO HISTOLÓGICO			0,342
Mínimamente invasivo	129 (85,4%)	62 (80,5%)	
Ampliamente invasivo	22 (15,6%)	15 (19,5%)	
PERSISTENCIA/RECURRENCIA			0,011
No	147 (96,1%)	67 (87%)	
Sí	6 (3,9%)	10 (13%)	

Los pacientes con CCH tienen una edad media superior de forma estadísticamente significativa (57,3±13,8 años vs. 44,6±15,2 años, valor p<0,001). También se observa que estadios TNM más avanzados en los CCH con una tendencia a presentar metástasis a distancia mayor (7,8% vs. 2,7%, valor p=0,078).

Aunque en los CCH encontramos una mayor frecuencia de hombres, un tamaño tumoral mayor y más frecuencia de tumores ampliamente invasivos, las diferencias no son estadísticamente significativas. Sin embargo, el porcentaje de persistencia/recurrencia una vez concluido el estudio es mayor entre los pacientes con CCH (13% vs. 3,9%, valor p=0,011).

En la imagen 3 se muestra las diferencias en T, N y M de los distintos subtipos. Cabe destacar que los 2 únicos pacientes con adenopatías fueron 2 CCH y que existía una mayor frecuencia de tumores T3, T4 y M1 entre los CCH.

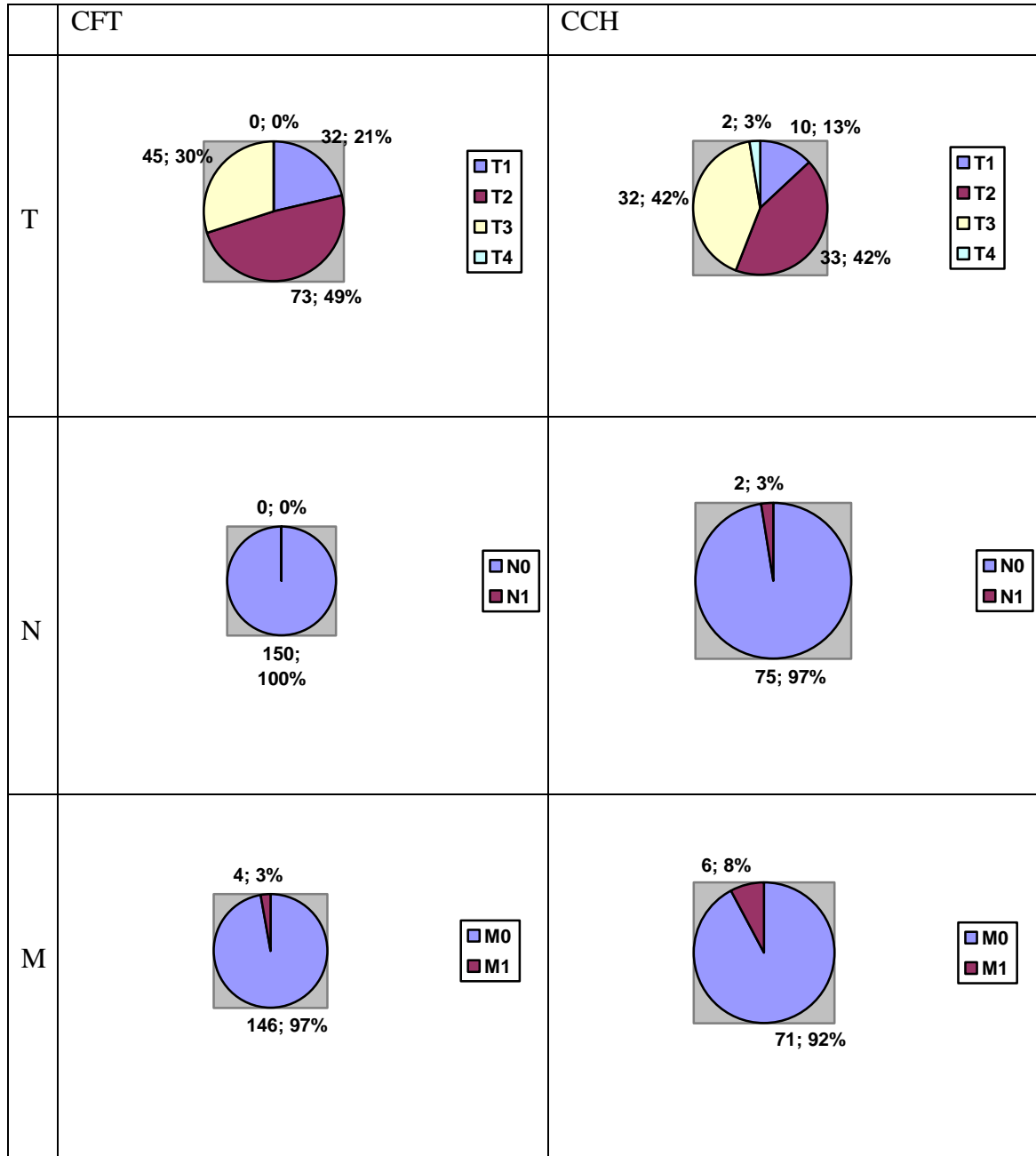


Imagen 3. Distribución de T, N y M en los CFT y CCH.

En la imagen 4 se muestran las curvas de supervivencia libre de enfermedad de ambos grupos.

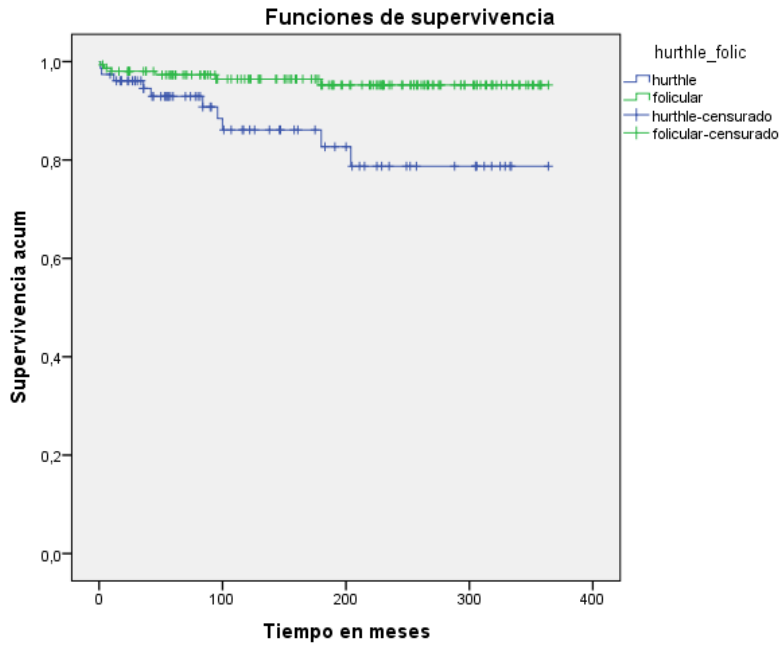


Imagen 4. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con CCH y CFT.

La supervivencia libre de enfermedad en los CCH a los 5, 10 y 20 años fue del 92,9%, 86,1% y 78,7% respectivamente, mientras que en los CFT fue del 97,3%, 96,4% y 95,2% respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,003$).

En la tabla 4 se observa el análisis de regresión realizado para conocer qué factores son los que determinan un peor pronóstico en el conjunto de pacientes.

Tabla 4. Factores asociados con peor pronóstico en la población

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza

	Univariante			Multivariante		
	HR	IC	p	HR	IC	p
SEXO						
Mujer	1,00					
Varón	1,49	0,52-4,30	0,457			
EDAD (por año)	1,09	1,05-1,13	<0,001	1,10	1,04-1,17	0,001
TAMAÑO (por cm)	1,39	1,12-1,71	0,002	1,43	1,05-1,94	0,024
ESTADIO TNM						
I	1,00			1,00		
II	1,91	0,27-13,52	0,520	0,34	0,04-3,23	0,351
III	7,33	1,42-37,82	0,017	0,13	0,11-1,59	0,112
IV	88,35	17,80-438,65	<0,001	1,27	0,14-11,95	0,832
SUBTIPO HISTOLÓGICO						
Mínimamente invasivo	1,00			1,00		
Ampliamente invasivo	16,14	5,57-46,74	<0,001	9,79	2,35-40,81	0,002
VARIANTE DEL CFT						
CFT no Hürthle	1,00			1,00		
CCH	4,10	1,48-11,31	0,007	2,28	0,77-6,77	0,139

En el análisis univariante la edad, el tamaño, el estadio TNM, el subtipo histológico y el CCH se asociaron con un peor pronóstico. Sin embargo en el análisis multivariante, al ajustar por los distintos factores sólo la edad (HR 1,10, IC 1,04-1,17, p=0,001), el tamaño (HR 1,43, IC 1,05-1,94, p=0,021) y el subtipo histológico (HR 9,79, IC 2,35-40,81, p=0,002) se asociaron con mayor riesgo de persistencia/recurrencia de forma estadísticamente significativa. Por lo tanto, el hecho de tener un CCH no implicaba un peor pronóstico tras el ajuste.

DISCUSIÓN

Comparación de CCH y CFT

El CCH representa el 3% de todos los cánceres de tiroides y actualmente se clasifica como un subtipo de CFT según la OMS (11). Sin embargo, recientes estudios han puesto en entredicho si el CCH es una variante del CFT o es una entidad distinta con un perfil mutacional distinto y un comportamiento clínico diferente al CFT (12).

En nuestro trabajo, observamos que el CCH se presenta en sujetos de más edad que el CFT, en estadios más avanzados y presenta una mayor probabilidad de persistencia o recurrencia en el seguimiento. El tamaño tumoral, la frecuencia de sexo masculino y la frecuencia de tumores ampliamente invasivos también es superior pero las diferencias no son estadísticamente significativas. En primer lugar, tenemos que señalar que una parte de las diferencias que se observan en cuanto al estadio TNM, probablemente sean debidas a la peculiaridad de esta clasificación en el cáncer de tiroides. En pacientes de menos de 45 años los tumores que no presentan metástasis a distancia son clasificados como estadio I y los tumores que son metastásicos como estadio II. En los sujetos mayores o igual a 45 años de edad, la clasificación es distinta con 4 estadios en función del tamaño, presencia de adenopatías y metástasis a distancia. Debido a la gran diferencia de edad que hay entre los 2 grupos, el grupo de CFT tiene una mayor frecuencia de pacientes con menos de 45 años (53,6%) comparando con el grupo CCH (16,9%). Esto hace que la probabilidad de estar en estadio I y II sea mayor en el CFT. A pesar de esto, los CCH presentan una T más avanzada de forma estadísticamente significativa y mayor frecuencia de N1 y M1 aunque en este caso, las diferencias no son significativas.

Encontramos resultados similares en otros estudios con un diseño parecido al nuestro. En el trabajo de Goffredo et al. (18) se compararon 3311 pacientes con CCH con 59.585 sujetos con otro tipo de carcinoma diferenciado de tiroides (incluyendo el CPT y el CFT) extrayendo los datos de un gran registro de cáncer. En este trabajo encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de varones en cada grupo (31,1% entre los CCH y 23% en el resto de carcinomas diferenciados mientras que en nuestro estudio fue de 28,6% en los CCH y 20,9% en los CFT). Los porcentajes de ambos estudios son similares por lo que sugiere que un tamaño muestral mayor en nuestro estudio también nos habría proporcionado diferencias estadísticamente significativas. Al igual que en nuestro estudio, se objetivaron diferencias importantes en cuanto a la edad. La edad

media de los pacientes con CCH el estudio de Goffredo et al. fue de $57,6\pm 0,3$ años mientras que en el grupo de otros carcinomas diferenciados fue de $48,9\pm 0,1$ años. Resultados muy similares a los encontrados en nuestro estudio, en el que la edad media fue de $57,3\pm 13,8$ y $44,6\pm 15,2$ años respectivamente. En este trabajo no utilizaron el sistema de clasificación TNM para analizar la extensión del tumor. Sin embargo se puede estudiar cada componente por separado. En primer lugar, sí encontraron diferencias en cuanto al tamaño tumoral ($36,1\pm 22,1$ mm en los CCH y $20,1\pm 17,8$ en el resto de carcinomas diferenciados de tiroides, $p<0,001$). En nuestro trabajo los CCH tenían un tamaño mayor pero las diferencias no fueron significativas ($41,1\pm 17,8$ mm los CCH y $36,3\pm 17,8$ mm los CFT). Esto puede ser debido a que en el estudio de Goffredo et al. se incluyen los CPT que son más frecuentes y en general más pequeños al diagnóstico, que los CFT. En cuanto a la infiltración ganglionar cervical, ésta se observó en el 5,3% de los CCH y en el 15,8% del resto, siendo una diferencia estadísticamente significativa. En nuestro estudio, al no incluir los CPT que su principal vía de diseminación es ganglionar, la frecuencia de infiltración ganglionar es mucho menor y los 2 únicos casos que observamos fueron en el grupo de CCH (2,6% en el CCH y 0% en el CFT). En cuanto a las metástasis a distancia del CCH se encontró una mayor frecuencia en nuestro estudio (7,8%) que en el de Goffredo et al. (4,7%).

Otro estudio más similar al nuestro debido a que los CPT no se incluyeron en el análisis fue el de Haigh et al (15). En este trabajo se analizaron las diferencias entre 172 pacientes con CCH y 673 pacientes con CFT, que también se seleccionaron de un registro de cáncer. Entre los CCH existía una mayor proporción de pacientes mayores de 50 años (61% en los CCH y 55% en los CFT, $p<0,001$) y mayor frecuencia de sexo masculino (39% en los CCH y 28% en los CFT, $P=0,005$) pero no encontraron diferencias significativas en cuanto al tamaño, infiltración ganglionar y metástasis a distancia. La frecuencia de infiltración ganglionar y metástasis a distancia de los CCH y los CFT fue mayor que la que encontramos en nuestra muestra (15% de metástasis a distancia y 5% de infiltración ganglionar para los CCH y 10% de metástasis y 3% de infiltración ganglionar para los CFT).

Un estudio reciente realizado en Corea del Sur también ha intentado analizar las diferencias entre estos 2 tipos de tumores (32). En este trabajo se incluyeron 80 pacientes con CCH y 483 con CFT diagnosticados entre 1995 y 2006. Los autores

encontraron diferencias en cuanto a la edad media entre ambos grupos aunque eran pacientes más jóvenes que los de nuestro estudio (49 ± 14 años los CCH y 43 ± 14 los CFT, $P < 0,001$). Al igual que en nuestro trabajo la frecuencia de hombres en el grupo de CCH era mayor que en el de CFT, pero las diferencias tampoco fueron significativas (22,5% en los CCH y 15,5% en los CFT). El tamaño tumoral era muy similar entre los dos grupos (35 ± 19 mm en los CFT y 34 ± 18 mm en los CCH), sólo encontraron infiltración ganglionar en 15 CFT y al contrario que en nuestro estudio, las metástasis a distancia fueron más frecuentes entre los pacientes con CFT (8% vs. 3% en los CCH, $P = 0,07$). Este es uno de los pocos estudios que analiza también la frecuencia de tumores ampliamente y mínimamente invasivos en los dos grupos, al igual que en nuestro trabajo. Los autores encuentran una frecuencia similar de tumores ampliamente invasivos en los dos grupos (30% en los CCH y 28% en los CFT, $p = 0,79$). Nosotros también objetivamos una frecuencia similar, aunque menor de lo que se observa en este trabajo (19,5% en los CCH y 15,6% en los CFT, $p = 0,342$).

Kushchayeva et al. (17) realizaron otro estudio similar con un menor tamaño muestral en el que se incluyeron 33 pacientes con CCH y 85 pacientes con CFT. La media de edad que observaron en este estudio fue muy similar a la nuestra ($55,2\pm 2,59$ años en los CCH y $48,4\pm 1,59$ en los CFT, $p < 0,05$). No encontraron diferencias en cuanto a la proporción de varones, ni en cuanto a la infiltración ganglionar y metastásica al diagnóstico. Sin embargo, una elevada proporción de pacientes desarrollo metástasis en el seguimiento, siendo mayor en los CCH (36,4% vs. 19% en los CFT, $p < 0,05$).

Existen otros estudios centrados únicamente en el CCH en los que también se observaron resultados similares.

Recientemente se ha publicado el trabajo de Oluic et al. (34) en el que se analizó la supervivencia de 239 pacientes con CCH diagnosticados entre 1995 y 2014. La edad media fue ligeramente inferior a los pacientes con CCH de nuestro estudio ($54,3\pm 13,7$ años) con una prevalencia de mujeres similar aunque superior (78,2%). La frecuencia de tumores N1 fue prácticamente la misma que la que se objetivó en nuestro trabajo (2,5% vs. 2,6% en el nuestro) y se observó una mayor proporción de tumores T4 (13,8% vs. 2,6%). Este dato es probablemente lo que justifica la mayor prevalencia de tumores ampliamente invasivos si lo comparamos con nuestro estudio (32,9% vs. 19,5%). El

tamaño tumoral medio fue prácticamente el mismo que el que se observó en nuestra muestra (41,8 mm).

Un estudio con un tamaño muestral significativo fue el de Chindris et al. (30). En este trabajo se analizaron las características clínicas y moleculares de 173 casos de CCH. El porcentaje de pacientes de sexo masculino fue superior al objetivado en nuestra muestra (46,2%) y la media de edad también era algo más elevada (62 años, rango 18-85). El tamaño tumoral fue ligeramente inferior (35 mm, rango 4-185) y en cuanto al estadio TNM las diferencias no eran relevantes, aunque existía una mayor frecuencia de tumores T4, con adenopatías positivas y con metástasis al diagnóstico. Esto hace que la frecuencia de tumores en estadio IV también fuera mayor, aunque el mayor problema de este trabajo es que hasta en un 51,4% de los casos no disponían del estadio TNM para su clasificación.

En otro trabajo con una muestra relativamente grande de pacientes fue el que realizaron Petric et al. (35). Se trata de un estudio que incluyó 108 pacientes diagnosticados de CCH. En este caso, la proporción de varones de la población es ligeramente inferior a la observada en nuestro trabajo (24%) y también se objetivó una mayor frecuencia de estadios T4 (15%), N1 (7%) y M1 (11%).

Evolución y factores pronósticos

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, en este trabajo nos hemos centrado en probabilidad de persistencia/recurrencia y por tanto en la supervivencia libre de enfermedad. El carcinoma diferenciado de tiroides es un tumor de muy buen pronóstico, con una mortalidad pequeña por lo que consideramos que es más interesante conocer este dato que la supervivencia global de los pacientes. En nuestro estudio la supervivencia libre de enfermedad de los CCH fue del 92,9% a los 5 años, 86,1% a los 10 años y 78,7% a los 20 años. Los CFT presentaron una supervivencia libre de enfermedad más elevada, siendo las diferencias estadísticamente significativas (97,3% a los 5 años, 96,4% a los 10 años y 95,2% a los 20 años). Por tanto podemos concluir que los pacientes con CCH tienen mayor probabilidad de persistencia/recurrencia del tumor, pero como se analizará más adelante, esto es más por las características del paciente, y no tanto porque el propio CCH conlleve un peor pronóstico.

En el trabajo de Goffredo et al. (18) la tasa supervivencia global durante el seguimiento fue de 82,1% en el grupo de los CCH y del 89,2% en el resto de carcinomas tiroideos, diferencias que fueron estadísticamente significativas. No se analizó la supervivencia libre de enfermedad.

En el estudio de Haigh et al. (15) tampoco se analizó la supervivencia libre de enfermedad ni la mortalidad por tumor pero se encontró una supervivencia a los 10 años de forma global mayor en los pacientes con CFT (83% vs. 73% en los CCH).

En el trabajo de Kim et al. (32) sí se comparó la supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos y no se encontraron diferencias entre ambos. Llama la atención en este estudio que son los pacientes con CCH los que tienen mejor supervivencia libre de enfermedad, en contra de lo descrito en la literatura y de lo que se observa en nuestro estudio. Sorprende todavía más que siendo la presencia de adenopatías un factor que en este estudio se relaciona con una mayor tasa de recurrencias y que los pacientes con CCH tienen mayor frecuencia de infiltración ganglionar, la supervivencia libre de enfermedad en estos pacientes sea mayor.

Kushchayeva et al. (17) describen una supervivencia libre de enfermedad fue mucho menor que lo que observamos en nuestro estudio (64,7% a los 5 años para el CCH y 78,6% para el CFT). Este es un trabajo con un tamaño muestral pequeño y con una prevalencia muy alta de metástasis al diagnóstico y en el seguimiento (6,7% y 36,4% respectivamente en los CCH y 7,9% y 19% respectivamente en los CFT).

De los estudios que han analizado el únicamente el comportamiento de los CCH, cabe destacar el estudio reciente de Oliuc et al. (34), en el que se objetivó una supervivencia libre de enfermedad a los 5, 10 y 20 años de 91,1%, 86,2% y 68,5% respectivamente. Este estudio incluye 239 pacientes con CCH que se han tratado y seguido en un mismo centro. Estos datos son muy similares a los que encontramos en nuestro estudio.

Con los resultados de nuestro estudio podríamos concluir que los pacientes con CHH presentan un pronóstico peor que los pacientes con CFT. Sin embargo, pretendíamos conocer si el CCH tiene un peor pronóstico que el CFT *per se*, o esto es debido a que la frecuencia de otros factores de riesgo es mayor en los CCH ya que muy pocos estudios

lo han hecho. Otros trabajos han encontrado mayor frecuencia de diversos factores en los CCH y algunos de ellos se ha asociado con un peor pronóstico en el cáncer de tiroides. Para ello, en nuestro trabajo realizamos un análisis de regresión de Cox para conocer qué factores se asocian con una peor supervivencia libre de enfermedad. Tal y como se observa en los resultados de nuestro estudio, los factores que se asocian con una menor supervivencia libre de enfermedad es la edad, el tamaño y el subtipo histológico ampliamente invasivo. Por un año de edad más que tenga el paciente el riesgo de recurrencia/persistencia aumenta un 10% (IC 95% 4%-17%), por cada centímetro de tumor el riesgo aumenta un 43% (IC 95% 5%-94%) y el tener un tumor ampliamente invasivo aumenta el riesgo un 879% (235%-4081%). Los factores que muestran una asociación en el análisis univariante pero no en el multivariante son el estadio TNM (estadios III y IV) y el tener un CCH respecto a un CFT. De esta forma, podemos señalar que, aunque los pacientes con CCH tienen una peor supervivencia libre de enfermedad, esto no es por el tumor sino por otros factores. Los pacientes con CCH son de más edad de forma estadísticamente significativa, y además suelen ser de tamaño mayor y con una frecuencia mayor tumores ampliamente invasivos, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas en nuestro trabajo. Por lo tanto, la supervivencia de 2 pacientes con CCH y CFT de la misma edad, con el mismo tamaño y el mismo subtipo histológico es similar.

Este resultado es similar a lo que objetivaron Haigh et al. (15) en su estudio. Se analizaron las características que se asociaban con un peor pronóstico en 172 pacientes con CHH y 673 pacientes con CFT. En el análisis univariante, la edad mayor de 50 años, el sexo, el tamaño tumoral la extensión extratiroidea, las adenopatías, las metástasis a distancia y el tener un CCH se asociaban con peor supervivencia libre de enfermedad de forma estadísticamente significativa. De hecho, la supervivencia a 10 años fue del 73% en los CCH y 86% en los CFT. Sin embargo, tras ajustar por los distintos factores en el análisis multivariante, únicamente la edad mayor de 50 años, el tamaño tumoral, la presencia de adenopatías y las metástasis se asociaron con un peor pronóstico. Las curvas de supervivencia de los pacientes con CCH y CFT tras ajustar por lo distintos factores son muy similares. Por lo tanto, estos autores concluyen que el pronóstico de ambos tumores tras ajustar por otros factores es similar y, por tanto, deben ser tratados de la misma forma.

Otro estudio de características similares es el que realizaron Kim et al. (32) en el que se analizaron las diferencias entre 483 pacientes con CFT y 80 pacientes con CCH que fueron intervenidos entre 1995 y 2006 en un centro hospitalario coreano. Llama la atención en este estudio que los pacientes con CCH tienen un mejor pronóstico que los CFT, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Sin embargo, los autores de este estudio no incluyen esta variable en el análisis para conocer los factores relacionados con el pronóstico en este tipo de tumores. En el análisis univariante que realizan, encuentran una relación con el tamaño, la invasión linfovascular, la extensión extratiroidea y la presencia de adenopatías. No encuentran diferencias para la edad ni el sexo masculino. En el análisis multivariante, únicamente el tamaño (aumento de riesgo del 30%, IC 95% 10%-60%, por cada centímetro) y la presencia de adenopatías (aumento de riesgo del 2840%, IC 95% 770%-9940%) mostraron una asociación estadísticamente significativa.

Existen otros estudios en el que se compara la supervivencia de los CCH con otro tipo de tumores, pero sin incluir esta variable en el análisis multivariante. Uno de los trabajos con mayor tamaño muestral es el que realizaron Goffredo et al. (18) en el que se compararon 3311 pacientes con CHH y 59585 pacientes con otro tipo de carcinoma diferenciado de tiroides (incluyendo los CPT y CFT). Los autores encontraron una peor supervivencia en los pacientes con CCH, pero hay que señalar que los pacientes con CCH eran de más edad y tenían tumores más grandes y en estadios más avanzados, siendo éstos los factores que se asociaron con un peor pronóstico. Por lo tanto, no se puede concluir que el CCH tenga un peor pronóstico que el resto de carcinomas diferenciados a igualdad de edad, tamaño y estadio, ya que esto no se analizó en el estudio. Otra de las limitaciones de este estudio es que incluyen pacientes con CPT que podrían tener mejor pronóstico que los pacientes con CFT y CCH.

Este es uno de los pocos trabajos que existe en la literatura que ha comparado el grado de invasividad histológica entre el CCH y el CFT y su efecto en el pronóstico. Tanto los CCH como los CFT se pueden subdividir en función de la histología en tumores mínimamente o ampliamente invasivos. Los tumores mínimamente invasivos se definieron como aquellos tumores completamente encapsulados que presentaban menos de 4 focos de invasión capsular sin extensión extratiroidea o menos de 4 focos de invasión vascular. Por el contrario, los tumores ampliamente invasivos presentaban más

de 4 focos de invasión vascular y/o invasión capsular o extensión extratiroidea. Sin embargo, existen discrepancias en la literatura en cuanto a esta clasificación. En algunos centros consideran únicamente a los que presentan invasión capsular microscópica como tumores mínimamente invasivos, separándolos de los que presentan mínima invasión vascular que podrían tener mayor riesgo de persistencia/recurrencia. En el trabajo de D'Avanzo et al. (36) se propone que los tumores con, únicamente, invasión capsular, sean definidos como mínimamente invasivos, y si presenta cualquier tipo de invasión vascular, moderadamente o ampliamente invasivo. En nuestro estudio, no disponíamos de los datos para poder realizar esta clasificación y conocer si esta clasificación estratifica mejor el riesgo de persistencia/recurrencia de estos pacientes.

Existen otros estudios en los que se concluye que si la invasión vascular es inferior a 4 focos, el grado de agresividad es bajo, similar a cuando existe mínima invasión capsular o no presentan invasión vascular. En el estudio de Xu et al. (37) en el que se incluyeron 276 pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides encapsulados (224 CPT, 34 CFT y 16 CCH) se demostró que la invasión vascular extensa (igual o más de cuatro focos) es un factor independiente de recurrencia en tumores diferenciados encapsulados. De hecho, el riesgo de recurrencia fue del 42% para los pacientes con invasión vascular extensa comparando con el 1% que se observó en pacientes con tumores sin invasión vascular o con invasión focal (menos de 4 focos).

En otro estudio que incluyó a 50 pacientes con CCH encapsulado, Ghossein et al. (38) encontraron que el principal factor de predicción de recurrencia de supervivencia libre de enfermedad fue el hallazgo histológico de más de 4 focos de invasión vascular. En este estudio, los pacientes sin invasión vascular o con menos de 4 focos de invasión presentaron una supervivencia libre de enfermedad del 100% a los 5 años, mucho mayor que los pacientes con tumores con más de 4 focos de invasión vascular, que fue del 20%.

Limitaciones y puntos fuertes

Este estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo con un largo periodo de tiempo para inclusión de pacientes, por lo que no se disponía de las características clínicas y patológicas de todos los pacientes.

Además, al tratarse de pacientes de un único centro es difícil extraer conclusiones generales, aunque creemos que los resultados se pueden aplicar en poblaciones similares. El hecho de contar con pacientes de un solo centro hace más homogénea la

recogida de datos y, por tanto, la pérdida de información no es tan grande como en estudios multicéntricos.

En cuanto a los puntos fuertes del estudio, es uno de los estudios con mayor número de pacientes que ha comparado este tipo de tumores. Revisando de manera exhaustiva la literatura, este trabajo es el único que ha comparado el grado de invasividad entre ambos tumores, analizando de qué forma afecta al pronóstico de estos pacientes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- El CFT y el CCH son tumores distintos en cuanto a edad y estadio TNM, ya que el CCH se diagnostica en personas de más edad y en estadios más avanzados que el CFT.
- 2.- Los pacientes con CCH presentan una mayor probabilidad de persistencia/recurrencia.
- 3.- La mayor probabilidad de persistencia/recurrencia de los CCH es debido a que se diagnostica en pacientes de mayor edad y a que los tumores tienden a ser de mayor tamaño y de mayor agresividad histológica.
- 4.- Los factores que se relacionan con una peor supervivencia libre de enfermedad en estos tumores son la edad, el tamaño y el grado de invasión histológica.
- 5.- El hecho de tener un CCH no implica un peor pronóstico si la edad, el tamaño y el subtipo histológico es el mismo que un CFT.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361(9356):501-11.
2. Davies L, Welch HG. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. *Jama Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2014;140(4):317-22.
3. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer*. 1995;75(1):338-352.
4. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(3):184-199.
5. Grebe SKG, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1995;24(4):761-801.
6. Degroot LJ, Kaplan EL, Shukla NS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(10):2946-53.
7. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zettinig G, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocrine-Related Cancer*. 2004;11(1):131-9.
8. Donohue JH, Goldfien SD, Miller TR, Abele JS, Clark OH. Do the prognoses of papillary and follicular thyroid carcinomas differ. *American Journal of Surgery*. 1984;148(1):168-73.
9. Brennan MD, Bergstralh EJ, Vanheerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathological findings, therapy, and outcome. *Mayo Clinic Proceedings*. 1991;66(1):11-22.

10. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Archiv*. 2003;442(1):71-6.
11. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989;63(5):908-11.
12. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, Ghossein R, Morris LGT, Liang Y, et al. Genomic Dissection of Hurthle Cell Carcinoma Reveals a Unique Class of Thyroid Malignancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(5):E962-E72.
13. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53,856 Cases of Thyroid Carcinoma Treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48.
14. Mills SC, Haq M, Smellie WJB, Harmer C. Hurthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Ejso*. 2009;35(3):230-4.
15. Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hurthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hurthle cell counterpart. *Surgery*. 2005;138(6):1152-7.
16. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordonez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer*. 2003;97(5):1186-94.
17. Kushchayeva Y, Duh Q-Y, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *American Journal of Surgery*. 2008;195(4):457-62.
18. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle Cell Carcinoma A Population-Level Analysis of 3311 Patients. *Cancer*. 2013;119(3):504-11.

19. Jillard CL, Youngwirth L, Scheri RP, Roman S, Sosa JA. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hurthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(7):959-64.
20. Medema RH, Bos JL. THE ROLE OF P21RAS IN RECEPTOR TYROSINE KINASE SIGNALING. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 1993;4(6):615-61.
21. Garcia-Rostan G, Zhao HY, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(17):3226-35.
22. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, et al. Expression of PAX8-PPAR γ 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(8):3947-52
23. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *Journal of Clinical Pathology*. 2007;60(3):244-50.
24. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma - The role of histology and staging systems in predicting survival. *Annals of Surgery*. 2005;242(5):708-15.
25. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma - A comparative analysis. *Cancer*. 2005;103(11):2269-73.
26. Jeh SK, Jung SK, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean Journal of Radiology*. 2007;8(3):192-7.
27. Chun AR, Jo HM, Lee SH, Chun HW, Park JM, Kim KJ, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2015;30(1):71-7.

28. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic Cytopathology*. 2008;36(6):425-37.
29. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
30. Chindris A-M, Casler JD, Bernet VJ, Rivera M, Thomas C, Kachergus JM, et al. Clinical and molecular features of Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(1):55-62.
31. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(12):4318-23.
32. Kim WG, Kim TY, Kim TH, Jang HW, Jo YS, Park YJ, et al. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid in iodine-sufficient area: retrospective analysis of Korean multicenter data. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2014;29(3):325-33.
33. Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2006;15(3):603-623.
34. Oluic B, Paunovic I, Loncar Z, Djukic V, Diklic A, Jovanovic M et al. Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience. *BMC Cancer*. 2017;17(1):371
35. Petric R, Gazic B, Besic N. Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hurthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *Bmc Cancer*. 2014;14.

36. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, Wong MW, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: Histology and prognosis. *Cancer*. 2004;100(6):1123-9.

37. Xu B, Wang L, Tuttle RM, Ganly I, Ghossein R. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol*. 2015;46(12):1789-1798.

38. Ghossein RA, Hiltzik DH, Carlson DL, Patel S, Shaha A, Shah JP, et al. Prognostic factors of recurrence in encapsulated Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland - A clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer*. 2006;106(8):1669-76.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este trabajo agradecen a todos los componentes del servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario de Navarra por su colaboración en el diseño, al servicio de Anatomía Patología del Complejo Hospitalario de Navarra por su ayuda y a la facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra por el acceso a herramientas que han sido necesarias para la realización del trabajo.

ANEXOS

ANEXO 1.

Sistema Bethesda de informe citopatológico

Categoría diagnóstica	Descripción	Riesgo de malignidad	Conducta
I	No diagnóstica		Repetir PAAF
II	Benigno	0-3%	Seguimiento clínico
III	Atipia de significado incierto/lesión folicular de significado incierto	5-15%	Repetir PAAF
IV	Neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular (incluido tumores de Hürthle)	15-30%	Hemitiroidectomía quirúrgica
V	Sospecha de malignidad	60-75%	Hemitiroidectomía o tiroidectomía total
VI	Maligno	97-99%	Tiroidectomía total

ANEXO 2.

Séptima edición de La clasificación TNM de La AJCC para el carcinoma diferenciado de tiroides

T			
T0	Sin evidencia de tumor primario		
T1a	Tumor ≤ 1 cm, sin evidencia de extensión extratiroidea		
T1b	Tumor 1-2 cm, sin evidencia de extensión extratiroidea		
T2	Tumor 2-4 cm, sin evidencia de extensión extratiroidea		
T3	Tumor > 4 cm o con mínima extensión extratiroidea		
T4a	Tumor que invade tejido subcutáneo, laringe, traquea, esófago o nervio laríngeo recurrente		
T4b	Tumor que invade fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastínicos		
N			
N0	Sin invasión ganglionar		
N1a	Metástasis em nivel VI cervical		
N1b	Metástasis em El resto de cadenas cervicales		
M			
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
ESTADIOS			
Pacientes < 45 años			
I	Cualquier T	Cualquier N	M0
II	Cualquier T	Cualquier N	M1

Pacientes ≥ 45 años			
I	T1a o T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1a	N1a	M0
	T1b	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1a	M0
IVa	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
IVb	T4b	Cualquier N	M0
IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

BORRADOR DE
ARTÍCULO

CARTA DE PRESENTACIÓN

Estimados editores de la revista *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*,

Adjuntamos nuestro trabajo titulado: “Comparación de las características clínicas en pacientes con carcinoma folicular de tiroides y carcinoma de células de Hürthle”

Esperamos que este artículo sea de vuestro agrado e interés para su publicación.

Quedamos a su disposición para cualquier duda o sugerencia.

Atentamente,

Ander Ernaga Lorea

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Navarra

Calle Irunlarrea 3, 31008, Pamplona, España

E-mail: andernaga@hotmail.es

-Revista: Endocrinología, Diabetes y Nutrición

-Título del artículo: “Comparación de las características clínicas en pacientes con carcinoma folicular de tiroides y carcinoma de células de Hürthle”

-Nombres y afiliaciones de los autores:

Ander Ernaga Lorea¹, Ana María Insausti Serrano², Emma Anda Apiñániz¹, Javier Pineda Arribas¹, Juan Pablo Martínez De Esteban¹, Marta Toni García¹

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Navarra. Calle Irunlarrea 3, Código Postal 31008, Pamplona (Navarra).

²Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Avenida Barañain, s/n, Código Postal 31008, Pamplona (Navarra).

-Autor para correspondencia:

Ander Ernaga Lorea

Dirección: Calle Irunlarrea 3, Código Postal 31008, Pamplona (Navarra)

E-mail de contacto: andernaga@hotmail.es

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES Y CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Hürthle (CCH) es un tipo de cáncer de tiroides infrecuente y se considera una variante del carcinoma folicular de tiroides (CFT). El objetivo de este estudio es conocer las diferencias que existen entre estos grupos en cuanto a los factores clínicos y pronósticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 230 pacientes (153 CFT y 77 CCH) con un seguimiento medio de 14,2 años. Se compararon las diferentes características utilizando el programa estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

Los pacientes con CCH presentaban mayor edad ($57,3 \pm 13,8$ años vs. $44,6 \pm 15,2$ años, valor $p < 0,001$). También se observaron estadios TNM más avanzados en los CCH con una mayor tendencia a presentar metástasis a distancia (7,8% vs. 2,7%, valor $p = 0,078$). El porcentaje de persistencia/recurrencia al finalizar el seguimiento el estudio fue mayor entre los pacientes con CCH (13% vs. 3,9%, valor $p = 0,011$). Sin embargo en el análisis multivariante, sólo la edad (HR 1,10, IC 1,04-1,17, $p = 0,001$), el tamaño (HR 1,43, IC 1,05-1,94, $p = 0,021$) y el subtipo histológico (HR 9,79, IC 2,35-40,81, $p = 0,002$) se asociaron de forma estadísticamente significativa con el pronóstico, pero no el presentar un CCH.

CONCLUSIÓN

El CCH se diagnostica en pacientes de más edad y en estadios más avanzados que el CFT. Sin embargo, si la edad, el tamaño y el subtipo histológico es similar la supervivencia libre de enfermedad no difiere en ambos grupos.

Diferencias entre carcinoma folicular y carcinoma de células de Hürthle

PALABRAS CLAVE

Carcinoma folicular de tiroides, carcinoma de células de Hürthle, supervivencia libre de enfermedad, cirugía

ABSTRACT

INTRODUCTION

Hürthle cell carcinoma (HCC) is a rare type of thyroid cancer and is considered a variant of follicular thyroid carcinoma (FTC). The aim of this study is to assess the differences between these groups in clinical factors and prognoses.

METHODS

We included 230 patients (153 FTC and 77 HCC) with a mean follow-up of 14.2 years. The different features were compared using the statistical software SPSS version 20.

RESULTS

Patients with HCC were older (57.3 ± 13.8 years vs. 44.6 ± 15.2 years, p value <0.001). More advanced TNM stages were also observed in HCC with a greater tendency to present distant metastases (7.8% vs. 2.7%, p value = 0.078). The percentage of persistence/recurrence at the end of the follow-up was higher among patients with HCC (13% vs. 3.9%, $p = 0.011$). However in the multivariate analysis, only age (HR 1.10, CI 1.04-1.17, $p = 0.001$), size (HR 1.43, CI 1.05-1.94, $p = 0.021$) and histological subtype (HR 9.79, CI 2.35-40.81, $p = 0.002$) were statistically significantly associated with prognosis, but not the presence of a HCC.

CONCLUSION

HCC is diagnosed in older patients and in more advanced stages than CFT. However, if age, size and histologic subtype is similar, disease-free survival does not differ in both groups.

KEY WORDS

Follicular thyroid carcinoma, Hürthle cell carcinoma, disease-free survival, surgery

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y supone el 1% de todos los tumores. Dentro del cáncer de tiroides, el de estirpe folicular diferenciado o carcinoma diferenciado de tiroides, que incluye al carcinoma papilar y al folicular, constituye más del 90% de todas las neoplasias de tiroides (1). El carcinoma folicular de tiroides (CFT) es el segundo tipo más frecuente de cáncer de tiroides por detrás del CPT, alcanzando un 10-15% de todos los carcinomas tiroideos en zonas yodo-suficientes (2,3). Presenta una mayor frecuencia entre las mujeres y la edad media al diagnóstico está entre los 45 y los 55 años (es mayor que el resto de carcinomas diferenciados de tiroides). El CFT se define como un tumor epitelial maligno que muestra evidencia de diferenciación folicular, pero que carece de los rasgos nucleares diagnósticos del carcinoma papilar (núcleo de gran tamaño, pálido, ausencia de nucléolo y presencia de muescas y de seudoinclusiones). La presencia de invasión capsular y/o vascular permite diferenciar al adenoma folicular (patología benigna que no requiere más tratamiento) del carcinoma. Se distinguen dos categorías histopatológicas de cara al pronóstico, el carcinoma folicular mínimamente invasivo y el ampliamente invasivo (4). El subtipo mínimamente invasivo es aquel que presenta una cápsula completa con focos microscópicos de invasión capsular o vascular (menos de 4 focos) mientras que el ampliamente invasivo presenta más de 4 focos de invasión vascular y/o capsular y/o extensión extratiroidea (5). Las formas ampliamente invasivas pueden infiltrar tejidos adyacentes, pero rara vez producen afectación de los ganglios regionales, ya que su vía habitual de diseminación es la hematógena (6). La última clasificación de la OMS recoge dos variantes del carcinoma folicular, la variante oncocítica (carcinoma de células de Hürthle) y la variante de células claras (5,7). El carcinoma de células de Hürthle (CCH) representa el 3% de todos los tumores de tiroides (8,9). Las células de Hürthle son células poligonales grandes derivadas del epitelio folicular tiroideo y que contienen citoplasma granular eosinófilo debido a la gran cantidad de mitocondrias y un núcleo grande con nucleolo prominente. Estas células se pueden observar tanto en patología benigna como maligna tiroidea. El CCH se define cuando existe un nódulo con al menos el 75% este tipo de células y existe invasión capsular y/o vascular. Estos tumores también se pueden clasificar como mínimamente invasivos o ampliamente

invasivos (5). Históricamente se han considerado un subtipo de CFT (5), por lo que la mayoría de estudios no se han centrado específicamente en este grupo de tumores. La OMS lo incluye dentro de los CFT y en las guías de cáncer de tiroides también se consideran una variante del CFT. Sin embargo, estudios recientes sugieren que presenta distintas características clínicas que lo diferencian del CFT. La frecuencia en hombres es algo mayor, los pacientes presentan más edad y en algunos estudios el tamaño tumoral es mayor (10-14). Además, estudios moleculares recientes sugieren que el CCH es distinto del CFT (8).

El CCH se ha considerado un tumor más agresivo que el CFT, entre otras cosas debido a la mayor frecuencia de metástasis a distancia al diagnóstico (12,14). Sin embargo, existen dudas de si esto es debido a que se diagnostica en edades mayores que otros carcinomas diferenciados de tiroides, que la frecuencia de hombres es mayor y que se presenta en estadios más avanzados.

El objetivo del estudio es comparar las características clínico-patológicas de los pacientes con este tipo de tumores y analizar si el pronóstico es distinto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de CFT (incluidos los CCH) desde 1987 hasta 2015 que fueron intervenidos en el Complejo Hospitalario de Navarra y que fueron seguidos al menos 5 años en este centro. La histología de los tumores fue valorada por patólogos con experiencia en tiroides. El diagnóstico de malignidad se baso en la presencia de extensión extracapsular o invasión vascular. Se incluyeron en el grupo de los CCH los CFT en los que más del 75% de las células eran células oncocíticas o de Hürthle (citoplasma granular eosinófilo, núcleo hiper cromático y nucleolo grande).

Se descartaron los carcinomas en los que más del 50% de las células eran pobremente diferenciadas y anaplásicas. También los tumores multicéntricos en los que el pronóstico lo condicionó un tumor distinto al CFT. Tampoco se incluyeron los CPT variante oncocítica.

Se revisaron las historias clínicas de de estos pacientes. La variable principal del estudio fue la presencia de persistencia o recurrencia de la enfermedad al concluir el estudio o en el momento del fallecimiento del paciente. La presencia de enfermedad debía ser confirmada mediante análisis histológico o citológico.

Se analizaron los factores demográficos, tamaño tumoral, extensión ganglionar cervical, extensión extratiroidea y la presencia de metástasis a distancia. Esto último se definió cuando la presencia de metástasis ocurría en el momento del diagnóstico y no en el seguimiento posterior. Los tumores mínimamente invasivos fueron aquellos que presentaban menos de 4 focos de invasión capsular sin extensión extratiroidea o menos de 4 focos de invasión vascular. Por el contrario, los tumores ampliamente invasivos presentaban más de 4 focos de invasión vascular y/o invasión capsular o extensión extratiroidea. El estadio tumoral fue evaluado en función de la clasificación TNM de la Comisión mixta americana para el cáncer (AJCC) (15). No se disponía de estadio TNM de 3 pacientes y subtipo histológico de 2 pacientes

Todos los pacientes fueron seguidos en nuestro centro al menos una vez al año. El seguimiento se realizó mediante una historia clínica, exploración física, la determinación de tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina. Además, se realizó una ecografía cervical periódica y se solicitaron otras pruebas de imagen (radiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones) en función de la sospecha clínica. Cuando se consideró y tal y como indicaban las guías en cada momento se realizó una determinación de tiroglobulina estimulada con rastreo corporal para detectar persistencia/recurrencia. La ausencia de enfermedad se definió cuando la tiroglobulina era inferior a 1 ng/ml en ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina, rastreo corporal negativo y ausencia de adenopatías sospechosas en la ecografía cervical.

Análisis estadístico

Las variables continuas están expresadas como media±desviación estándar y se utilizó el test de la t de *student* para comparar estas variables. Las variables categóricas se expresan como números y porcentajes y se comparan con el test de la chi-cuadrado. La comparación de la supervivencia libre de enfermedad entre los distintos grupos se realiza con las curvas de Kaplan-Meier y el test de Log-Rank. Se utilizó el modelo de regresión de Cox para analizar los factores pronósticos asociados con la persistencia/recurrencia del tumor. Los valores p inferiores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 20.0.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 230 pacientes, de los cuales 77 presentaban un CCH. El seguimiento medio fue de 14,2 años. Las características basales de todos los pacientes de la muestra quedan reflejadas en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue de $48,8 \pm 15,9$ años con una mayor prevalencia de mujeres (76,5%). El tamaño tumoral medio fue de casi 4 cm ($37,6 \pm 17,9$ mm). Únicamente el 0,9% (n=2) de los pacientes presentaban adenopatías en el momento del diagnóstico y el 4,4% (n=10) enfermedad metastásica a distancia.

En la tabla 2 se comparan las características de los pacientes con CFT y con CCH. Los pacientes con CCH tienen una edad media superior de forma estadísticamente significativa ($57,3 \pm 13,8$ años vs. $44,6 \pm 15,2$ años, valor $p < 0,001$). También observamos estadíos TNM más avanzados en los CCH con una tendencia a presentar metástasis a distancia mayor (7,8% vs. 2,7%, valor $p = 0,078$). Además, los 2 únicos pacientes que presentan adenopatías en cadenas ganglionares cervicales, son pacientes con CCH. Aunque en los CCH encontramos una mayor frecuencia de hombres, un tamaño tumoral mayor y más frecuencia de tumores ampliamente invasivos, las diferencias no son estadísticamente significativas. Sin embargo, el porcentaje de persistencia/recurrencia una vez concluido el estudio es mayor entre los pacientes con CCH (13% vs. 3,9%, valor $p = 0,011$).

En la tabla 3 se observa el análisis de regresión realizado para conocer qué factores son los que determinan un peor pronóstico en estos pacientes. En el análisis univariante la edad, el tamaño, el estadío TNM, el subtipo histológico y el CCH se asociaron con un peor pronóstico. Sin embargo en el análisis multivariante, al ajustar por los distintos factores sólo la edad (HR 1,10, IC 1,04-1,17, $p = 0,001$), el tamaño (HR 1,43, IC 1,05-1,94, $p = 0,021$) y el subtipo histológico (HR 9,79, IC 2,35-40,81, $p = 0,002$) se asociaron de forma estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

El CCH representa el 3% de todos los cánceres de tiroides y actualmente se clasifica como un subtipo de CFT según la OMS (5). Sin embargo, recientes estudios han puesto en entredicho si el CCH es una variante del CFT o es una entidad distinta con un perfil mutacional distinto y un comportamiento clínico diferente al CFT (7).

En nuestro trabajo, observamos que el CCH se presenta en sujetos de más edad que el CFT, en estadíos más avanzados y presenta una mayor probabilidad de persistencia o recurrencia en el seguimiento. El tamaño tumoral, la frecuencia de sexo masculino y la frecuencia de tumores ampliamente invasivos también es superior pero las diferencias no son estadísticamente significativas. Encontramos resultados similares en otros estudios con un diseño parecido al nuestro. En el trabajo de Goffredo et al. (13) se compararon 3311 pacientes con CCH con 59.585 sujetos con otro tipo de carcinoma diferenciado de tiroides (incluyendo el CPT y el CFT) extrayendo los datos de un gran registro de cáncer. Al igual que en nuestro estudio, se objetivaron diferencias importantes en cuanto a la edad. La edad media de los pacientes con CCH el estudio de Goffredo et al. fue de $57,6 \pm 0,3$ años mientras que en el grupo de otros carcinomas diferenciados fue de $48,9 \pm 0,1$ años. Sí encontraron diferencias en cuanto al tamaño tumoral ($36,1 \pm 22,1$ mm en los CCH y $20,1 \pm 17,8$ en el resto de carcinomas diferenciados de tiroides, $p < 0,001$). En nuestro trabajo los CCH tenían un tamaño mayor pero las diferencias no fueron significativas ($41,1 \pm 17,8$ mm los CCH y $36,3 \pm 17,8$ mm los CFT). Esto puede ser debido a que en el estudio de Goffredo et al. se incluyen los CPT que son más frecuentes y en general más pequeños al diagnóstico, que los CFT.

En el trabajo de Haigh et al. (10) se analizaron las diferencias entre 172 pacientes con CCH y 673 pacientes con CFT. Entre los CCH existía una mayor proporción de pacientes mayores de 50 años (61% en los CCH y 55% en los CFT, $p < 0,001$) y mayor frecuencia de sexo masculino (39% en los CCH y 28% en los CFT, $P = 0,005$) pero no encontraron diferencias significativas en cuanto al tamaño, infiltración ganglionar y metástasis a distancia. La frecuencia de infiltración ganglionar y metástasis a distancia de los CCH y los CFT fue mayor que la que encontramos en nuestra muestra (15% de metástasis a distancia y 5% de infiltración ganglionar para los CCH y 10% de metástasis y 3% de infiltración ganglionar para los CFT).

Un estudio reciente realizado por Kim et al. (16) también ha intentado analizar las diferencias entre estos 2 tipos de tumores. En este trabajo se incluyeron 80 pacientes con CCH y 483 con CFT y encontraron diferencias en cuanto a la edad media entre ambos grupos, aunque eran pacientes más jóvenes que los de nuestro estudio (49 ± 14 años los CCH y 43 ± 14 los CFT, $P < 0,001$). Al igual que en nuestro trabajo la frecuencia de hombres en el grupo de CCH era mayor que en el de CFT, pero las diferencias tampoco fueron significativas (22,5% en los CCH y 15,5% en los CFT). El tamaño tumoral era muy similar entre los dos grupos (35 ± 19 mm en los CFT y 34 ± 18 mm en los CCH), sólo encontraron infiltración ganglionar en 15 CFT y al contrario que en nuestro estudio, las metástasis a distancia fueron más frecuentes entre los pacientes con CFT (8% vs. 3% en los CCH, $P = 0,07$). Este es uno de los pocos estudios que analiza también la frecuencia de tumores ampliamente y mínimamente invasivos en los dos grupos, al igual que en nuestro trabajo. Los autores encuentran una frecuencia similar de tumores ampliamente invasivos en los dos grupos (30% en los CCH y 28% en los CFT, $p = 0,79$). Nosotros también objetivamos una frecuencia similar, aunque menor de lo que se observa en este trabajo (19,5% en los CCH y 15,6% en los CFT, $p = 0,342$).

En nuestro estudio la supervivencia libre de enfermedad de los CCH fue del 92,9% a los 5 años, 86,1% a los 10 años y 78,7% a los 20 años. Los CFT presentaron una supervivencia libre de enfermedad más elevada, siendo las diferencias estadísticamente significativas (97,3% a los 5 años, 96,4% a los 10 años y 95,2% a los 20 años).

Sin embargo, pretendíamos conocer si el CCH tiene un peor pronóstico que el CFT *per se*, o esto es debido a que la frecuencia de otros factores de riesgo es mayor en los CCH ya que muy pocos estudios lo han hecho. Otros trabajos han encontrado mayor frecuencia de diversos factores en los CCH y algunos de ellos se ha asociado con un peor pronóstico en el cáncer de tiroides. Para ello, en nuestro trabajo realizamos un análisis de regresión de Cox para conocer qué factores se asocian con una peor supervivencia libre de enfermedad. Tal y como se observa en los resultados de nuestro estudio, los factores que se asocian con una menor supervivencia libre de enfermedad es la edad, el tamaño y el subtipo histológico ampliamente invasivo.

De esta forma, podemos señalar que, aunque los pacientes con CCH tienen una peor supervivencia libre de enfermedad, ésto no es por el tumor sino por otros factores. Los pacientes con CCH son de más edad de forma estadísticamente significativa, y además suelen ser de mayor tamaño y ampliamente invasivos de forma más frecuente, aunque

estas diferencias no son estadísticamente significativas en nuestro trabajo. Por lo tanto la supervivencia de 2 pacientes con CCH y CFT de la misma edad, con el mismo tamaño y el mismo subtipo histológico es similar.

Este resultado es similar a lo que objetivaron Haigh et al. (10) en su estudio. En el análisis univariante, la edad mayor de 50 años, el sexo, el tamaño tumoral la extensión extratiroidea, las adenopatías, las metástasis a distancia y el tener un CCH se asociaban con peor supervivencia libre de enfermedad de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, tras ajustar por los distintos factores en el análisis multivariante, únicamente la edad mayor de 50 años, el tamaño tumoral, la presencia de adenopatías y las metástasis se asociaron con un peor pronóstico. Las curvas de supervivencia de los pacientes con CCH y CFT tras ajustar por los distintos factores son muy similares. Por lo tanto, los autores concluyen que el pronóstico de ambos tumores tras ajustar por otros factores es similar y por tanto, deben ser tratados de la misma forma.

CONCLUSIÓN

Basándonos en los resultados de nuestro estudio podemos concluir que el CFT y el CCH son tumores distintos en cuanto a edad de los pacientes y estadio TNM, ya que el CCH se diagnostica en pacientes de más edad que el CFT. Esto hace que el CCH presente una mayor probabilidad de persistencia/recurrencia comparado con el CFT. Sin embargo, si consideramos en conjunto a estos dos tipos de tumores, los factores que se relacionan con el pronóstico son la edad, el tamaño y el grado de invasión histológica, pero no el hecho de ser CCH. Por lo tanto, un paciente de una misma edad, con un tumor del mismo tamaño y misma invasión histológica presenta una supervivencia libre de enfermedad similar tanto si tiene un CFT como un CCH.

CONFLICTO DE INTERESES

Conflictos de intereses: ninguno

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los componentes del servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario de Navarra por su colaboración

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización del artículo

BIBLIOGRAFÍA

1. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361(9356):501-11.
2. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer*. 1995;75(1):338-352.
3. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(3):184-199.
4. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *Journal of Clinical Pathology*. 2007;60(3):244-50.
5. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989;63(5):908-11.
6. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma - The role of histology and staging systems in predicting survival. *Annals of Surgery*. 2005;242(5):708-15.
7. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, Ghossein R, Morris LGT, Liang Y, et al. Genomic Dissection of Hurthle Cell Carcinoma Reveals a Unique Class of Thyroid Malignancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(5):E962-E72.
8. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53,856 Cases of Thyroid Carcinoma Treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48.

9. Mills SC, Haq M, Smellie WJB, Harmer C. Hurthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Ejso*. 2009;35(3):230-4.
10. Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hurthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hurthle cell counterpart. *Surgery*. 2005;138(6):1152-7.
11. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordonez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer*. 2003;97(5):1186-94.
12. Kushchayeva Y, Duh Q-Y, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *American Journal of Surgery*. 2008;195(4):457-62.
13. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle Cell Carcinoma A Population-Level Analysis of 3311 Patients. *Cancer*. 2013;119(3):504-11.
14. Jillard CL, Youngwirth L, Scheri RP, Roman S, Sosa JA. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hurthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(7):959-64.
15. Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2006;15(3):603-623.
16. Kim WG, Kim TY, Kim TH, Jang HW, Jo YS, Park YJ, et al. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid in iodine-sufficient area: retrospective analysis of Korean multicenter data. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2014;29(3):325-33.

TABLAS

Tabla 1. Características basales de la muestra. Las variables cuantitativas se describen con media±desviación estándar y las cuantitativas con número y porcentaje.

Edad (años)	48,8±15,9
Sexo	
Varón	54 (23,5%)
Mujer	176 (76,5%)
Tamaño tumoral (mm)	37,6±17,9
T	
1	42 (18,5%)
2	106 (46,7%)
3	77 (33,9%)
4	2 (0,9%)
N	
0	225 (99,1%)
1	2 (0,9%)
M	
0	217 (95,6%)
1	10 (4,4%)
Estadio TNM	
I	113 (49,8%)
II	64 (28,2%)
III	42 (18,5%)
IV	8 (3,5%)
Subtipo histológico	
Mínimamente invasivo	191 (83,8%)
Ampliamente invasivo	37 (16,2%)
CCH	77 (33,5%)
CFT	153 (66,5%)
Persistencia/recurrencia	
No	214 (93%)
Sí	16 (7%)

Tabla 2. Comparación de los pacientes con CFT y CCH. Las variables cuantitativas se describen con media±desviación estándar y las cuantitativas con número y porcentaje. No se disponía de estadio TNM de 3 pacientes y subtipo histológico de 2 pacientes

	CFT (n=153)	CCH (n=77)	Valor p
Edad (años)	44,6±15,2	57,3±13,8	<0,001
Sexo			0,196
Varón	32 (20,9%)	22 (28,6%)	
Mujer	121 (79,1%)	55 (71,4%)	
Tamaño tumoral (mm)	36,3±17,8	40,1±17,8	0,124
T			0,042
1	32 (21,3%)	10 (13%)	
2	73 (48,7%)	33 (42,9%)	
3	45 (30%)	32 (41,6%)	
4	0 (0%)	2 (2,6%)	
N			0,114
0	150 (100%)	75 (97,4%)	
1	0 (0%)	2 (2,6%)	
M			0,078
0	146 (97,3%)	71 (92,2%)	
1	4 (2,7%)	6 (7,8%)	
Estadio TNM			<0,001
I	93 (62%)	20 (26%)	
II	36 (24%)	28 (36,4%)	
III	18 (12%)	24 (31,2%)	
IV	3 (2%)	5 (6,5%)	
Subtipo histológico			0,342
Mínimamente invasivo	129 (85,4%)	62 (80,5%)	
Ampliamente invasivo	22 (15,6%)	15 (19,5%)	
Persistencia/recurrencia			0,011
No	147 (96,1%)	67 (87%)	
Sí	6 (3,9%)	10 (13%)	

Tabla 3. Factores asociados con peor pronóstico en la población

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza

	Univariante			Multivariante		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Sexo						
Mujer	1,00					
Varón	1,49	0,52-4,30	0,457			
Edad (por año)	1,09	1,05-1,13	<0,001	1,10	1,04-1,17	0,001
Tamaño (por cm)	1,39	1,12-1,71	0,002	1,43	1,05-1,94	0,024
Estadío						
I	1,00			1,00		
II	1,91	0,27-13,52	0,520	0,34	0,04-3,23	0,351
III	7,33	1,42-37,82	0,017	0,13	0,11-1,59	0,112
IV	88,35	17,80-438,65	<0,001	1,27	0,14-11,95	0,832
Subtipo						
Mínimamente invasivo	1,00			1,00		
Ampliamente invasivo	16,14	5,57-46,74	<0,001	9,79	2,35-40,81	0,002
Tumor						
CFT	1,00			1,00		
CCH	4,10	1,48-11,31	0,007	2,28	0,77-6,77	0,139