

# Factores pronósticos de recurrencia y muerte en 202 pacientes seleccionados con carcinoma papilar de tiroides

*Recurrence and death prognostic factors among 202 selected patients with thyroid papillary carcinoma*

José Luis Novelli<sup>1</sup>  
Marta Alarcón<sup>2</sup>

## RESUMIO

**Introducción:** el carcinoma papilar de tiroides (CPT) es una enfermedad indolente y de buen pronóstico; sin embargo, algunos pacientes recidivan y otros fallecen a causa del CPT. **Objetivo:** identificar factores de riesgo de recurrencia y muerte a causa del CPT en pacientes con un tratamiento homogéneo. **Método:** Lugar de aplicación: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli", Rosario, Argentina. Diseño: estudio analítico de cohorte. Población: Pacientes con diagnóstico de CPT tratados en forma inicial con tiroidectomía total con criterio curativo. No cirugías previas. No metástasis a distancia al momento de la consulta. Seguimiento mínimo: 5 años. N = 202 CPT. Análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Factores de riesgo evaluados: edad (< y 45 años), sexo, tamaño tumoral (20, 20-40 y >40mm), multifocalidad, invasión capsular y compromiso ganglionar (ganglios negativos (-), ganglios positivos (+) en compartimiento central y/o laterales). Medidas de evaluación: Recurrencia y muerte a causa del CPT, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total. **Resultados:** del análisis multivariado, los factores de riesgo de recurrencia del CPT fueron: edad y el compromiso ganglionar. Los factores de riesgo de muerte por CPT fueron: el tamaño tumoral y la edad (débilmente asociada). **Conclusiones:** la edad adulta así como las metástasis ganglionares condicionan significativamente la aparición de recurrencias. El tamaño tumoral condiciona la muerte por CPT; la edad adulta la afecta débilmente.

**Descriptor:** carcinoma papilar de tiroides; factores pronósticos; recurrencia; muerte.

## ABSTRACT

**Introduction:** the thyroid papillary carcinoma (TPC) is an indolent illness and has well prognosis. However, some patients have recurrences and others die due to TPC. **Objective:** to identify risk factors of recurrence and death due to TPC in patients with an homogeneous treatment. **Patients and methods:** Setting. Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli", Rosario, Argentina. Design: analytical cohort design. Population: patients with TPC diagnosis treated initially with total thyroidectomy with curative criteria. No previous surgeries. No distant metastases at diagnosis. Minimal follow-up: 5 years. N = 202 TPC. Cox proportional hazards regression model. Risk factors evaluated: age (< y 45 years), gender, tumor size (20, 20-40 y >40 mm), multifocality, extrathyroidal extension and lymph node involvement - negative nodes, (+) central compartment, (+) lateral compartment. Outcome measures: recurrence of TPC, death due to TPC, free disease survival, total survival. **Results:** from the multivariate analysis, the recurrence risk factors were age and lymph node involvement. Death risk factors were: tumor size and age (weakly associated). **Conclusions:** adult age and node metastasis have a significant effect on TPC recurrences. The tumor size has significant influence on TPC death; adult age weakly affect it.

**Key words:** Thyroid papillary carcinoma; prognostic factors; recurrence; death.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) representa aproximadamente el 85% de los carcinomas diferenciados de tiroides<sup>1,2</sup>. El pronóstico de este carcinoma es muy favorable, pero hay un porcentaje de pacientes que recurren y mueren a causa de esta neoplasia.

Los factores que influyen en la recurrencia y en la muerte incluyen las características del paciente, del tumor y la extensión de la cirugía inicial; la identificación de tales factores permite la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo y en consecuencia, se puede ser más o menos agresivo en el tratamiento.

Distintos centros mundiales de referencia en el tratamiento del

cáncer de tiroides<sup>3-13</sup> estudiaron factores pronósticos y crearon grupos de riesgo, pero no todos contienen las mismas variables, aún usando similar metodología; esto se debe a que varían las características de los pacientes que conformaron el análisis.

El objetivo de este trabajo fue identificar cuáles fueron los factores pronósticos de recurrencia y muerte en los pacientes tratados en el Centro de Tiroides de Rosario, Argentina.

## MATERIAL Y METODOS

Entre Enero de 1980 y Enero de 2007 se registraron en el Centro de Tiroides 3491 nuevos pacientes que consultaron por patología tiroidea; 1614 derivaron en una cirugía, todas realizadas por un mismo cirujano (JLN), en las cuales se

1) Director del Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli", Rosario, Argentina. Profesor Adjunto de Metodología de la Investigación Científica, Universidad Nacional de Rosario.  
2) Bioestadística del Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli", Rosario, Argentina.

**Institución:** Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli", Rosario, Argentina

**Correspondencia:** Dr. José Luis Novelli, Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli", Av. C. Pellegrini 1085 (S2000BTK) Rosario. Site : [www.centrodetiroides.com](http://www.centrodetiroides.com); e-mail: [novelli@novelli.com.ar](mailto:novelli@novelli.com.ar)  
e mail: [marta\\_alarcon@yahoo.com.ar](mailto:marta_alarcon@yahoo.com.ar)

**Recibido em:** 28/06/2007; **aceito para publicação em:** 31/07/2007; **publicado on line em:** 18/08/2007.

identificaron 432 carcinomas tiroideos (378 fueron CPT). Se incluyeron los pacientes con CPT tratados en forma primaria con tiroidectomía total, operados con criterio curativo y tratados entre Enero de 1980 y Enero de 2002, a los efectos de que contasen con un seguimiento mínimo de 5 años. Se excluyeron los casos operados previamente en otros servicios y a los pacientes que presentaban metástasis a distancia al momento de la consulta inicial.

El grupo en estudio quedó conformado por 202 CPT (Tabla 1), excluyendo 176 casos de CPT que no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

**Tabla 1** - Criterios de selección de pacientes.

Período: Enero 2006 - Enero 2007
432 carcinomas tiroideos diagnosticados (378 papilares)
Criterios de selección:
Tratamiento inicial con criterio curativo
Sin metástasis sistémica al momento de la cirugía
Pacientes tratados con tiroidectomía total
Todas las cirugías fueron realizadas por un mismo cirujano (JLN)
Diagnóstico de carcinoma papilar confirmado histológicamente
> 5 años de seguimiento posquirúrgico (cirugías anteriores a Enero 2002)
Total de casos incluidos:
202 carcinomas papilares de tiroides

Los factores pronósticos de recurrencia y muerte en los CPT que se estudiaron fueron: edad (< y ≥ 45 años), sexo, tamaño del tumor (20, 20-40 y >40mm), multifocalidad, invasión capsular y compromiso ganglionar del cuello (compromiso central -N<sub>1a</sub>- y lateral -N<sub>1b</sub>-; los ganglios no evaluados -N<sub>x</sub>- fueron asumidos como negativos -N<sub>0</sub>-)<sup>14-17</sup>.

Todos los pacientes recibieron una dosis ablativa de I<sup>131</sup> postquirúrgica y tratamiento supresivo con hormona tiroidea. El seguimiento – de por vida- incluyó un barrido con I<sup>131</sup> y dosajes de tiroglobulina plasmática, anticuerpos antitiroideos y tirotrófina (TSH) bajo suspensión de hormona tiroidea o con TSH recombinante (Thyrogen®).

Los casos en quienes se confirmó la presencia del CPT antes de los 6 meses posquirúrgicos fueron considerados "persistencia" del CPT, y los casos con presencia *a posteriori* de esa fecha fueron considerados "recurrencia" del CPT<sup>18</sup>.

Previo al análisis de los datos, se realizó una actualización del seguimiento de los pacientes incluidos. Para conocer el estado de los pacientes con más de un año sin control en el Centro, se contactaron al mismo paciente y/o al médico endocrinólogo vinculado a su seguimiento.

Se definió sobrevida total (ST) al período (expresado en meses) comprendido entre el procedimiento quirúrgico y el último control (en el caso de fallecimientos, la fecha de defunción). Se definió sobrevida libre de enfermedad (SLE) al período (expresado en meses) comprendido entre el procedimiento quirúrgico y la primera recurrencia del CPT. En los casos sin recurrencia, la SLE coincidió con la St<sup>19</sup>.

Para evaluar el grado de asociación de cada factor pronóstico con la incidencia de recurrencia y de muerte por CPT se utilizaron las pruebas <sup>2</sup> o Fisher, según correspondiera. Para estudiar el efecto simultáneo de todos estos factores sobre la sobrevida (ST y SLE) se aplicó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox<sup>20</sup>. En todos los casos, un valor

de p<0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Los 202 pacientes con CPT que conformaron el grupo en estudio fueron seleccionados de un grupo casi dos veces mayor de CPT operados en el Centro. El rigor de la selección permitió la obtención de un grupo homogéneo en términos de tratamiento.

En el período evaluado, se identificaron 8 recurrencias (4.0%) y 3 de ellos fallecieron a causa del CPT (1.5%). Además, se registró 1 caso de persistencia del CDT (0.5%). El único caso de persistencia, se trató de una mujer de 40 años que inicialmente presentó un bocio nodular derecho, con ganglios espinales y yugulares medios homolaterales compatibles con CPT, confirmados por punción citológica. Fue tratada con una tiroidectomía total y un vaciamiento ganglionar cervical lateral modificado derecho. El CPT, variedad usual, midió 20mm, multifocal y con invasión de la cápsula tiroidea, con 32/52 ganglios disecados metastásicos. A los 60 días postquirúrgicos se detectaron ganglios yugulares bajos contralaterales, se realizó una punción citológica que informó metástasis de CPT y se realizó un vaciamiento ganglionar cervical modificado izquierdo: 11/21 ganglios fueron positivos para CPT. Al momento de este análisis (Mayo 2007), la paciente se encuentra viva y sin evidencias del CPT, contabilizando 244 meses de sobrevida total.

**Recurrencia.** Recurrieron 8 casos. Las recurrencias fueron sistémicas (2 pacientes) y ganglionares (6 pacientes); no se registraron casos de recurrencia local. Todas las recurrencias acontecieron dentro de los 5 años posquirúrgicos (Tabla 2).

**Tabla 2** - Casos de recurrencia del carcinoma papilar de tiroides.

#	Edad	Sex	Tamaño	Multifocal	Extra Tiroideo	Ganglios	SLE	ST	Estado
1	48	?	45mm	No	Sí	N <sub>1b</sub>	12	26	†
2	87	?	45mm	Sí	Sí	N <sub>1b</sub>	19	24	†
3	34	?	36mm	Sí	No	N <sub>x</sub>	28	48	†
4	74	?	31mm	No	Sí	N <sub>0</sub>	35	125	SEE
5	47	?	10mm	Sí	No	N <sub>1a</sub>	28	125	SEE
6	14	?	25mm	Sí	No	N <sub>1b</sub>	26	118	SEE
7	69	?	15mm	Sí	No	N <sub>1b</sub>	52	92	SEE
8	32	?	15mm	No	Sí	N <sub>1b</sub>	9	68	SEE

SLE: meses desde cirugía hasta primer recurrencia (sobrevida libre de enfermedad); ST: meses desde cirugía hasta Mayo 2007 (sobrevida total); †: fallecido a causa del carcinoma papilar de tiroides; SEE: sin evidencias del carcinoma papilar de tiroides.

La SLE del grupo en estudio al momento del estudio promedió los 143.9 ± 4.7 meses; mediana: 129 meses.

En el análisis univariado, el sexo, el tamaño tumoral, la invasión extratiroidea y el compromiso ganglionar se asociaron a las recurrencias de CPT en forma estadísticamente significativa (Tabla 3).

En el análisis multivariado, tomando como variable respuesta el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la primera metástasis (la sobrevida libre de enfermedad) y considerando como evento la recurrencia, el análisis estadístico aplicado identificó sólo a la edad y al compromiso ganglionar como variables independientes con un impacto pronóstico de recurrencias estadísticamente significativo (Tabla 4).

**Tabla 3.** Factores de riesgo asociados a la recurrencia del CPT. Análisis univariado\*

#	Edad	Sex	Tamaño	Multifocal	Extra Tiroideo	Ganglios	SLE	ST	Estado
1	48	?	45mm	No	Sí	N <sub>1b</sub>	12	26	†
2	87	?	45mm	Sí	Sí	N <sub>1b</sub>	19	24	†
3	34	?	36mm	Sí	No	N <sub>x</sub>	28	48	†
4	74	?	31mm	No	Sí	N <sub>0</sub>	35	125	SEE
5	47	?	10mm	Sí	No	N <sub>1a</sub>	28	125	SEE
6	14	?	25mm	Sí	No	N <sub>1b</sub>	26	118	SEE
7	69	?	15mm	Sí	No	N <sub>1b</sub>	52	92	SEE
8	32	?	15mm	No	Sí	N <sub>1b</sub>	9	68	SEE

\*Se excluyó el caso de persistencia

**Tabla 4 -** Factores de riesgo asociados a la recurrencia del CPT. Análisis multivariado

Variable	Estimador	Error Standard	P
Compromiso ganglionar	1.4304	0.4078	0.0005
Edad	0.0512	0.0199	0.009

Corresponde indicar que el compromiso ganglionar estuvo relacionado con la multifocalidad tumoral (P=0.01) y con la invasión extratiroidea (P=0.002), pero solamente en los pacientes que no recurrieron.

**Muerte.** Se registraron 3 muertes en el período evaluado. Previamente, habían recurrido en forma ganglionar en el cuello (1 paciente) y sistémica (2 pacientes). Las muertes acontecieron antes de los 4 años postquirúrgicos (Tabla2).

La ST del grupo en estudio al momento del análisis promedio los 146.1 ± 4.6 meses, mediana: 129 meses.

En el análisis univariado, el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar se asociaron a la muerte por CPT en forma estadísticamente significativa (Tabla 5).

**Tabla 5 -** Factores de riesgo asociados a la muerte por CPT. Análisis univariado\*

Variable	Muertes (n=3)	P
<b>Edad (años)</b>		
< 45	1/128	NS
45	2/73	
<b>Sexo</b>		
Femenino	2/168	NS
Masculino	1/33	
<b>Diámetro Tumoral (mm)</b>		
20	0/126	0.0000
20 - 40	1/64	1
> 40	2/11	
<b>Compromiso ganglionar.</b>		
Ganglios negativos	1/151	0.04
(+) Comp. Central	0/20	
(+) Laterales	2/30	
<b>Compromiso extratiroideo</b>		
Sí	2/41	NS
No	1/160	
<b>Multifocalidad tumoral</b>		
Sí	2/62	NS
No	1/139	

\* Se excluyó el caso de persistencia

En el análisis multivariado, tomando como respuesta el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el fallecimiento debido al CPT (sobrevivencia total) y considerando como evento la muerte del paciente, el análisis multivariado identificó al tamaño tumoral como la única variable independiente con un impacto pronóstico de muerte por CPT estadísticamente significativo; la edad estuvo débilmente asociada (Tabla 6). Es importante destacar que todos los tumores >40mm tenían invasión extratiroidea; esta dependencia entre ambos factores impidió que se considerara a la extensión a los tejidos peritiroideos como un factor pronóstico independiente.

**Tabla 6 -** Factores de riesgo asociados a la muerte por CPT. Análisis multivariado.

Variable	Estimador	Error Standard	P
Diámetro tumoral	3.0822	1.1694	0.008
Edad	0.0652	0.0355	0.066

## DISCUSIÓN

La singularidad de este trabajo se fundamentó en la exquisita selección de los pacientes, que fue posible gracias a la disposición de un número importante de casos de CPT que permitieron establecer estrictos criterios de inclusión y lograr un grupo homogéneo para el estudio. En este sentido, se descartaron casi la mitad de los casos de CPT tratados. También, el hecho que todos los pacientes fuesen operados por un mismo cirujano adicionó homogeneidad de criterio quirúrgico y evitó variabilidad adicional.

Desde hace ya algunas décadas, en nuestra institución, el tratamiento de rutina es la tiroidectomía total y todos los pacientes reciben a posteriori una dosis ablativa de Iodo<sup>131</sup>. Con este criterio terapéutico, el Centro registra tasas de recidivas de CPT similares a la de centros mundiales de referencia (4%)<sup>9-13</sup>.

En nuestra experiencia, se ha podido comprobar que el compromiso ganglionar al momento del diagnóstico y la edad son factores pronósticos de recurrencia. Por esta razón, nuestra estrategia terapéutica es realizar un vaciamiento lateral modificado de cuello en aquellos pacientes que presentan ganglios metastáticos al momento del diagnóstico, y realizar vaciamientos del compartimiento central cuando se diagnostican metástasis en la biopsia por congelación o en pacientes con ganglios negativos peritiroideos pero que presenten factores de riesgo de metástasis (hombres, pacientes mayores de 45 años, tumores mayores de 40mm, con invasión de la cápsula tiroidea y/o multifocales)<sup>21,22</sup>. Es destacable que todas las recurrencias del CPT ocurrieron en los primeros 5 años posquirúrgicos; este fenómeno ya lo habíamos advertido en experiencias anteriores, de allí que para este trabajo nos exigimos que todos los pacientes incluidos en el estudio contasen con un mínimo de seguimiento de un quinquenio.

En términos de mortalidad, el escaso número de eventos (3 muertes en 202 pacientes) impide hacer inferencias a poblaciones más grandes. Corresponde señalar que el tamaño del tumor es la única variable que influye significativamente en la probabilidad de morir por CPT; este concepto incluye a la invasión extratiroidea como un factor de riesgo de mortalidad, puesto que todos los tumores grandes (>40mm) mostraron, además, rotura de la cápsula tiroidea e invasión a tejidos vecinos. La edad se asoció débilmente a las muertes por CPT, tal vez por el mínimo número de casos; no debemos olvidar que es un factor considerado en los agrupamientos de riesgo en varios centros mundiales de referencia<sup>3-13</sup>.

El CPT es una enfermedad indolente y en general tiene buen pronóstico. Sin embargo, el conocimiento de los factores que puedan alterarlo permite realizar una descripción del curso probable de la enfermedad de un paciente en particular.

## CONCLUSIÓN

La edad adulta así como las metástasis ganglionares condicionan significativamente la aparición de recurrencias de CPT. El tamaño tumoral condiciona la muerte por CPT; la edad adulta la afecta débilmente.

## REFERENCIAS

1. Mazzaferri E. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *Oncology*. 1999;13 (suppl 11A, NCCN Proceedings): 390-442.
2. Brierley J, Asa S. Thyroid Cancer. In: Gospodarowicz, Henson, Hutter y cols (eds) *Prognostic Factors in Cancer*. 2° ed. International Union Against Cancer. New York: Wiley-Liss; 2001. pp.219-234.
3. Novelli JL. Cáncer diferenciado de tiroides: Factores pronósticos. In: Novelli, Piazza y Sánchez (eds) *Patología quirúrgica de la glándula tiroides*. Rosario: UNR Editora; 1997. pp.145-56.
4. Novelli JL, Sanchez A, Parma R. Factores pronósticos de recurrencia y muerte en el carcinoma diferenciado de tiroides. In: Novelli, Sánchez (eds) *Seguimiento en el Cáncer de Tiroides*. Rosario: UNR Editora; 2005. pp.51-63.
5. Cushing SL, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2110-5.
6. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979;15(8):1033-41.
7. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19(3):545-76.
8. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104(6):947-53.
9. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(2):414-24.
10. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114(6):1050-7.
11. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418-28.
12. International Union Against Cancer. Sobin & Wittekind Ch (eds). *TNM Classification of malignant tumors*. 5° ed. New York: Wiley-Liss; 1997.
13. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery*. 1994;116(6):1036-40; discussion 1040-1.
14. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid*. 2003;13(10):949-58.
15. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(7):819-24.
16. Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Ferrante A, Raffaelli M, Rubino F, Bossola M, Crucitti F. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients. *J Surg Oncol*. 1998;68(4):237-41.
17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-42.
18. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5723-9.
19. Kaplan E, Meyer P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assn*. 1958;53:457-81.
20. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc*. 1972;B34:187-220.
21. Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(6):650-4.
22. Montesani C, Gentili V, Pronio A. [Lymphadenectomy in the differentiated thyroid carcinoma] Linfectomia nei carcinomi differenziati della tiroide. *Ann Ital Chir*. 2004;75(3):299-303.