

ARTÍCULO ORIGINAL

# Descripción de los hallazgos histopatológicos en la terapia inicial del cáncer de tiroides en un centro de referencia en Bucaramanga, Colombia

Juan Carlos Rojas Castillo<sup>1</sup>, Daniela Camila Niño<sup>2</sup>, Edwin Antonio Wandurraga Sánchez<sup>3</sup>, María Emma García<sup>4</sup>, Paul Anthony Camacho<sup>5</sup>, Jairo A. Roa<sup>6</sup>, Juan Guillermo Sarmiento<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Médico Interno. Universidad Autónoma de Bucaramanga.

<sup>2</sup> Médica Interna. Universidad Autónoma de Bucaramanga.

<sup>3</sup> Internista Endocrinólogo. Clínica Carlos Ardila Lülle. Profesor asociado Universidad Autónoma de Bucaramanga.

<sup>4</sup> Médica Patóloga. Laboratorio centro médico Carlos Ardila Lülle.

<sup>5</sup> Médico Epidemiólogo. Subdirector departamento de investigaciones clínicas FOSCAL.

<sup>6</sup> Médico Unidad de Urgencias Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá-Colombia.

<sup>7</sup> Médico Internista, Residente de Endocrinología. Pontificia Universidad Javeriana.

Autor para correspondencia: jrojas29@unab.edu.co

## Resumen

**Objetivo:** Establecer la frecuencia de las características histopatológicas de los pacientes llevados a tiroidectomía con diagnóstico definitivo de tumor maligno de tiroides.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, realizado en un laboratorio de patología de la clínica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL) en Bucaramanga, Colombia, donde se recopilaron los reportes de patología de los pacientes intervenidos por el servicio de cirugía, con diagnóstico de carcinoma de tiroides en el periodo comprendido entre 2001 y 2013.

**Resultados:** Del total de 268 piezas quirúrgicas evaluadas, se encontraron 247 casos de carcinoma papilar, seguido de 16 registros de carcinoma folicular, 5 de carcinoma medular, 5 de carcinoma anaplásico y un solo caso de linfoma de tiroides. Los pacientes mayores de 45 años presentaron mayor compromiso de la cápsula y del tejido peritiroideo. De acuerdo con la guía latinoamericana para el manejo del cáncer de tiroides, 79,4% de los pacientes tenían al menos una característica de alto riesgo de recurrencia.

**Conclusión:** La proporción del cáncer de tiroides en relación con el tipo de tumor, la variante histológica y la frecuencia de aparición por sexo en la población estudiada mantiene un comportamiento similar a la descrita en la literatura internacional. Sin embargo, es llamativo que la gran mayoría de los casos estudiados tienen riesgo alto de recurrencia luego de la terapia inicial.

**Palabras clave:** Carcinoma, tiroides, neoplasias tiroideas, patología.

## Abstract

**Objective:** To establish the frequency of the histopathological characteristics in patients undergoing thyroidectomy with a final diagnosis of malignant thyroid tumor.

**Materials and methods:** This was a retrospective, cross sectional, descriptive and observational study conducted at Clínica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL) in Bucaramanga, Colombia where pathology reports were collected from patients diagnosed with thyroid carcinoma between 2001 and 2013.

**Results:** Of the total 268 surgical specimens examined, 247 corresponded to papillary carcinoma, followed by 16 specimens of follicular carcinoma, 5 of medullary carcinoma, 5 of anaplastic carcinoma and only one thyroid lymphoma. Patients over 45 years of age showed a greater involvement of the thyroid capsule and perithyroid tissue. According to the Latin American guidelines for the management of thyroid cancer, 79.4% of patients had at least one feature for high risk of recurrence.

**Conclusions:** The incidence of thyroid cancer per type of tumor, histologic variant, and gender distribution in the studied population is consistent with the international literature. Nevertheless, the observation that the vast majority of the cases studied present with a high risk of recurrence after initial treatment is intriguing.

**Keywords:** Carcinoma, Thyroid, Thyroid Neoplasms, Pathology.

## Introducción

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente a nivel mundial. Se han publicado varias guías de manejo para la terapia inicial de esta patología<sup>(1,2,3)</sup>, donde la tiroidectomía sigue siendo la piedra angular del tratamiento.

Cada año en los Estados Unidos se reportan 32.700 nuevos casos de cáncer de tiroides, alrededor de 29.000 corresponden a carcinoma diferenciado de tiroides; de los cuales 40 a

89% (11.700 a 26.000 casos) son considerados con bajo riesgo de recurrencia. La relación mujer/hombre es de 4 a 1, con una mayor prevalencia entre los 25 y 65 años de edad. El cáncer de tiroides global explica aproximadamente 1,5% del número total de casos nuevos de cáncer para todos los sitios anatómicos, y 0,4% del número total de muertes relacionadas con cáncer por año<sup>(4,5)</sup>. Según datos presentados por el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, Colombia, la tasa ajustada de incidencia de cáncer de tiroides para el año 2002 fue de 1,8 por cada 100.000 hombres y de 6,9 por cada 100.000 mujeres<sup>(6)</sup>. En el año 2006, se diagnosticaron 221 casos nuevos de cáncer de tiroides en el INC, lo que representó 4% de todos los tipos de cáncer nuevos diagnosticados en esta institución, cifra que correspondió al séptimo lugar en frecuencia dentro de todos los tipos de cáncer, con una distribución de cinco mujeres por cada hombre<sup>(6)</sup>.

Con el fin de establecer la frecuencia y características histopatológicas que pueden influir en el pronóstico y recurrencia de la enfermedad en los pacientes de nuestra institución, decidimos realizar un estudio descriptivo para establecer la frecuencia de los hallazgos de patología tiroidea con evidencia de neoplasia maligna en el periodo comprendido entre 2001 y 2013.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. La información fue recolectada a partir de los reportes brindados por uno de los dos laboratorios de patología de nuestra institución. Se tomaron los informes de los pacientes intervenidos por el servicio de cirugía general con diagnóstico de carcinoma de tiroides dentro del periodo de 2001 a 2013. Éstos son usualmente revisados por dos patólogos del laboratorio antes del informe definitivo.

Las variables recopiladas de cada registro fueron: edad, sexo, tipo de cáncer, variante histológica del carcinoma papilar, tamaño tumoral, presencia de tumores multifocales, lóbulo afectado por el tumor de mayor tamaño, compromiso bilateral, invasión linfocelular; realización de vaciamiento central y/o lateral, compromiso tumoral de la cápsula y del tejido peritiroideo. Además, se evaluó la presencia de paratiroides y de tiroiditis linfocítica asociada. Para nuestro estudio, consideramos vaciamiento central a la presencia de ganglios reportados en el material extraído y enviado al laboratorio, producto de una tiroidectomía lo cual incluye los ganglios peritiroideos y además, aquellos rotulados como "vaciamiento central". De igual manera, llamamos vaciamiento central y lateral completo a los casos que tuvieran la presencia de al menos 4 y 20 ganglios, respectivamente.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante el software STATA VE 12.0 y se consideró un nivel de significancia del 5%. Las variables categóricas se resumieron con proporciones. Se realizó una comparación con la prueba de Chi cuadrado y exacta

de Fisher por sexo y edad, categorizada en menores de 45 años y mayores de 45 años para establecer la posible asociación de éstas con el comportamiento histológico del cáncer de tiroides.

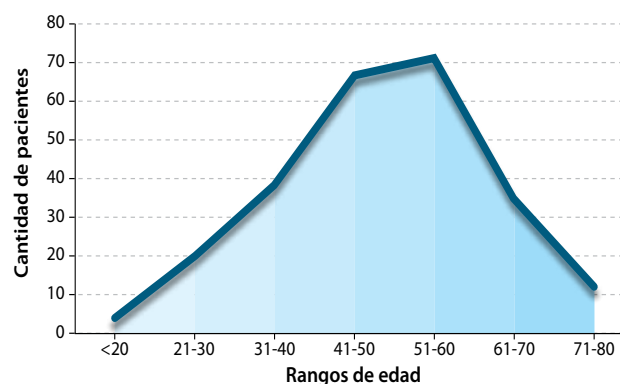
## Resultados

En el estudio se incluyeron 268 registros de pacientes con cáncer de tiroides; 223 (83,21%) de los casos correspondían a mujeres, lo que representó una relación mujer/hombre de 4 a 1. La media de edad de los participantes fue  $48,9 \pm 13,20$  años (rango: 17 a 80 años; **figura 1**). El tipo de cáncer más frecuente fue el carcinoma papilar con 90,29%, seguido por el folicular con 4,10% (**figura 2**). El tipo de cáncer por sexo mostró una frecuencia para el carcinoma papilar y folicular de 93,27% y 2,24% respectivamente, en las mujeres, y de 75,55% y 13,33% en los hombres, respectivamente. ( $p=0,003$ ).

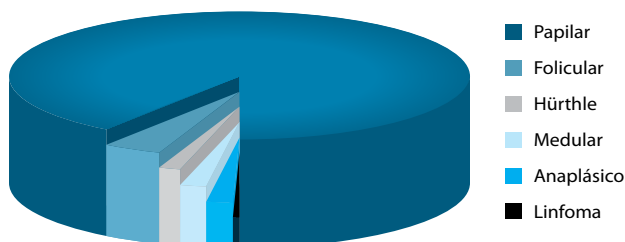
Respecto a la variedad histológica del cáncer papilar se reportó a la variante clásica en 64,7% de los informes, seguido por la variante folicular en 30,67%. La media del tamaño tumoral fue de  $2,59 \text{ cm} \pm 2,02$  (rango entre 0,1 cm y 12 cm). Las demás características histopatológicas de importancia se presentan en la **tabla 1**.

Respecto a la clasificación TNM, 118 reportes correspondían a T1, 67 fueron considerados T2, 71 registros T3 y 7 casos T4. En cinco informes no se pudo determinar la clasificación del tamaño tumoral. Respecto al compromiso nodal, 185 de 268 casos fueron clasificados como N0, y 38 y 45 como N1a y N1b, respectivamente.

**Figura 1. Distribución de los casos de cáncer de tiroides según edad**



**Figura 2. Distribución de los casos de cáncer de tiroides según el tipo histológico**



**Tabla 1. Frecuencia de los hallazgos histopatológicos en 268 reportes de patología con diagnóstico de cáncer de tiroides**

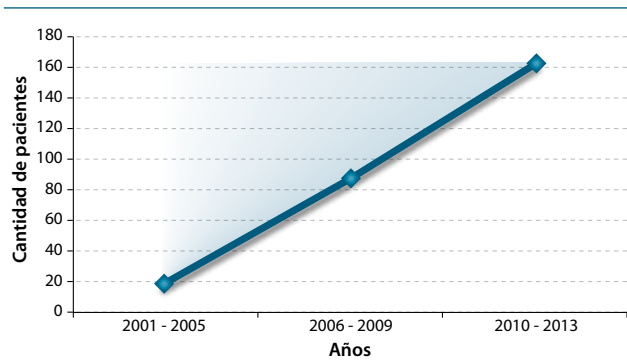
Característica	Muestras evaluadas con variable registrada (n)	Casos (%)
Edad		
• <45 años	247	92 (37,24)
• >45 años		155 (62,75)
Sexo		
• Mujeres	268	223 (83,21)
• Hombres		45 (16,79)
Variante histológica Ca Papilar		
• Clásica	238	154 (64,70)
• Folicular		73 (30,67)
• Célula alta		4 (1,68)
• Encapsulado		4 (1,68)
• Esclerosante		1 (0,42)
• Difusa		1 (0,42)
• Paraganglioma like		1 (0,42)
Tamaño		
• ≤1 cm	263	52 (19,77)
• 1-2 cm		86 (32,69)
• 2-4 cm		82 (31,17)
• ≥4 cm		43 (16,34)
Multifocalidad global	265	56 (21,13)
Multifocalidad en el mismo lóbulo tiroideo	265	34 (12,83)
Compromiso tumoral en ambos lóbulos tiroideos	265	48 (18,11)
Compromiso de la cápsula tiroidea	257	87 (33,85)
Compromiso de tejidos peritiroideos	248	48 (19,35)
Invasión linfovascular	247	58 (23,48)
Realización de vaciamiento central	268	111 (41,41)
Vaciamiento central completo (al menos cuatro ganglios)	111	85 (76,57)
Compromiso tumoral de los ganglios del compartimento central	111	66 (59,45)
Realización de vaciamiento lateral	268	56 (20,89)
Vaciamiento lateral completo (al menos 20 ganglios)	56	39 (69,64)
Compromiso tumoral de los ganglios del compartimento lateral	56	45 (80,35)
Tiroiditis linfocítica	268	47 (17,53)
Tejido paratiroideo	268	16 (5,97)

En el análisis bivariado se encontró que los pacientes mayores de 45 años presentaron mayor compromiso capsular con una razón de prevalencia (RP) de 1,55 [IC95%: 1,03 - 2,33] y mayor invasión del tejido peritiroideo con una RP de 2,15 [IC95%: 1,09 - 4,22] respecto a los pacientes menores de 45 años. Por otro lado, las mujeres mostraron asociación con la presencia de invasión de tejido peritiroideo con un RP de 0,56 [IC95%: 0,33 - 0,97] en comparación con los hombres.

## Discusión

Se presenta de esta manera la experiencia de 12 años de uno de los dos laboratorios de patología de nuestra institución

**Figura 3. Número de casos según el año del procedimiento (2001-2013)**



respecto a los hallazgos histopatológicos de la neoplasia maligna tiroidea. El cáncer de tiroides es una condición médica que ha presentado un gran aumento en su incidencia a nivel mundial y Colombia no es la excepción<sup>(7,8)</sup>. En nuestro trabajo observamos una tendencia ascendente y rápida de la frecuencia de esta enfermedad en los últimos años (**figura 3**), lo cual puede corresponder a la mayor referencia de pacientes a nuestra institución a través del tiempo evaluado, o como se describe a nivel mundial, un fenómeno secundario al mayor uso de imágenes diagnósticas como la ecografía que permite encontrar lesiones de forma incidental y de tamaño muy pequeño<sup>(9)</sup>. En nuestra serie, uno de cada cinco casos se trataba de un microcarcinoma (hasta 10 mm).

En cuanto al tipo de tumor, la variante histológica del carcinoma papilar y el compromiso capsular, se mantiene la proporción similar a la descrita en la literatura<sup>(8)</sup> y por el INC<sup>(8)</sup>, siendo el carcinoma papilar con sus variantes clásica y folicular el más frecuente. Con base en nuestros hallazgos es más probable encontrar un carcinoma folicular en la población masculina.

Encontramos que el compromiso ganglionar por tumor fue evidente en 60% de los vaciamentos centrales; sin embargo, no sabemos si dicho vaciamiento era profiláctico o terapéutico. Consideramos esta cifra muy significativa ya que aporta un ingrediente importante a la discusión sobre el papel del vaciamiento central de rutina<sup>(10,11,12)</sup>. Por otro lado, observamos una baja realización de vaciamentos ganglionares centrales completos (la aparición de al menos 4 ganglios). Se cree que puede estar en relación con un sesgo de información, ya que consideramos como vaciamiento central a la aparición de ganglios en la patología, independiente de que se hubiese tratado de vaciamiento formal o de resección de ganglios peritiroideos.

Tener 45 años o más al momento de la cirugía se asoció en nuestro estudio a mayor compromiso de la cápsula y del tejido peritiroideo, los cuales son factores reconocidos de recaída tumoral<sup>(8,13,14)</sup>. Un estudio colombiano demostró previamente hasta 2,79 y 4,52 veces más riesgo de recaída cuando se comprometía la cápsula y el tejido peritiroideo, respectivamente<sup>(8)</sup>. El sexo femenino se comportó como factor protector para invasión peritiroidea. De acuerdo con la guía latinoamericana para el manejo

del cáncer de tiroides<sup>(2)</sup>, 79,4% de los pacientes tenían al menos una característica de alto riesgo de recurrencia. Esta cifra pudo haber sido mayor, ya que no contábamos con la información de metástasis a distancia. Lo anterior sugiere un seguimiento riguroso en nuestra población.

Una debilidad de nuestro estudio consiste en que no se dispuso de la información clínica, por ejemplo, de la presencia de enfermedad metastásica a distancia, el estadio, el tratamiento

recibido o la presencia de recurrencia tumoral durante el seguimiento.

## Conclusiones

Los hallazgos histopatológicos en nuestros pacientes con cáncer de tiroides muestran una distribución similar a la reportada en la literatura. Es altamente relevante que la mayoría de sujetos tienen un riesgo alto de recurrencia luego de la terapia inicial.

## Referencias

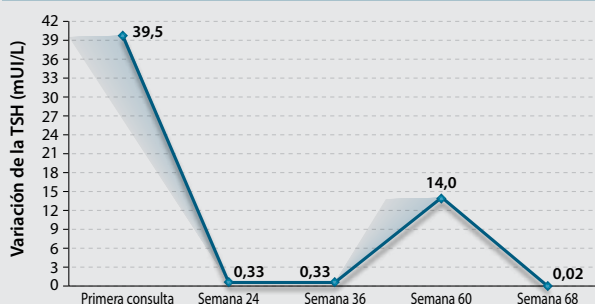
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*; 2009 Nov;19(11):1167-214.
- Pitoia F, Ward L, Wohllk N, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Oct;53(7):884-7.
- Pacini F, Castagna MG, Brillì L, et al. ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii110-9.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
- Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 261-283.
- Garavito G, Fierro LF, Rojas L et al. Protocolo de manejo de cáncer diferenciado de tiroides 2009 – 2010. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá- Colombia.
- Ross DS1, Tuttle RM. Observing micropapillary thyroid cancers. *Thyroid*. 2014 Jan;24(1):3-6.
- Garavito G. Factores pronósticos para la recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Rev Colomb Cancerol* 2005;9 (2): 21-30.
- Hall SF, Irish J, Groome P et al. Access, excess, and overdiagnosis: the case for thyroid cancer. *Cancer Med*. 2014 Feb;3(1):154-61.
- White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2007 May;31(5):895-904.
- So YK1, Seo MY, Son YI. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery*. 2012 Feb;151(2):192-8.
- Moo TA, McGill J, Allendorf J et al. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2010 Jun;34(6):1187-91.
- Arora N, Turbendian HK, Scognamiglio T, et al. Extrathyroidal extension is not all equal: implications of macroscopic versus microscopic extent in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2008;144:942-947.

## CARTA AL EDITOR

### Interferencia en la absorción de levotiroxina asociada al uso de orlistat

Una mujer de 45 años con antecedentes de hipotiroidismo primario autoinmune y obesidad consulta por primera vez al servicio de endocrinología por síntomas compatibles con hipotiroidismo a pesar de encontrarse en tratamiento con levotiroxina (Tirogal®) 200 µg al día. Se cambia la marca del medicamento a Eutirox® conservando la dosis y la paciente acude nuevamente a consulta 5 meses después con síntomas de tirotoxicosis (figura 1); en esta consulta se decide iniciar orlistat 120 mg tres veces al día como tratamiento para su obesidad, así mismo se disminuye la dosis de levotiroxina. Diez meses después refiere nuevamente síntomas de hipotiroidismo y se encuentra nuevamente TSH elevada, para esta fecha la dosis de levotiroxina había sido incrementada por su médico de atención primaria. Se decide suspender el orlistat sospechando una interferencia en la absorción inducida por el medicamento y disminuir la dosis de levotiroxina a la cantidad usual que tomaba la paciente. Seis semanas después la paciente se encontraba nuevamente con una TSH baja y requirió un nuevo

Figura 1. Variación de la TSH de acuerdo a la administración de orlistat



ajuste de la dosis. Posteriormente fue sometida a cirugía bariátrica (sleeve gástrico) para el manejo de su obesidad.

El orlistat interfiere con la absorción de múltiples medicamentos<sup>(1)</sup> pero su interacción con la levotiroxina es escasamente reportada. El primer paciente descrito en la literatura presentó síntomas de hipotiroidismo e incremento en la TSH sérica dos semanas después de iniciar el medicamento y sus síntomas y niveles de TSH mejoraron 2 semanas después de la supresión del medicamento<sup>(2)</sup>. El segundo caso reportado en la literatura mostró como una paciente en tratamiento con orlistat requirió incrementos graduales en la dosis de levotiroxina con el uso del medicamento y al suspenderlo nuevamente requirió disminución en la dosis.

Debido a los pocos casos reportados la forma de interacción no es muy clara, se propone que el orlistat puede unirse a la levotiroxina limitando su absorción o que éste sea sólo un efecto de la esteatorrea y malabsorción producida por el orlistat o que la disminución en la absorción de sales de yodo pudieran causar un hipotiroidismo y esto se tradujera en la necesidad de incrementar la dosis de levotiroxina, no se han documentado vías metabólicas comunes en la cuales pudiera existir interferencia de dichos medicamentos. Por el momento no existe ninguna recomendación de no administrar ambos medicamentos de manera concomitante, la sugerencia es que estos se administren con 4 horas de diferencia.

**Carlos Esteban Builes Montaña**

Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

**Carlos Alfonso Builes Barrera**

Hospital San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

## Referencias

- Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. diciembre de 2009;23(6):781-92.
- Madhava K, Hartley A. Hypothyroidism in thyroid carcinoma follow-up: orlistat may inhibit the absorption of thyroxine. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. septiembre de 2005;17(6):492.