



ORIGINAL

Factores pronósticos del carcinoma folicular de tiroides



Antonio Ríos^{a,*}, José M. Rodríguez^a, Belén Ferri^b, Enrique Martínez-Barba^b,
Núria M. Torregrosa^a y Pascual Parrilla^a

^a Unidad de Cirugía Endocrina. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

Recibido el 2 de marzo de 2014; aceptado el 11 de junio de 2014

Disponible en Internet el 22 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Carcinoma folicular;
Invasión;
Diferenciación;
Mínimamente
invasivo;
Ampliamente
invasivo;
Factores pronósticos;
Tiroides

Resumen

Introducción: La mayoría de los estudios pronósticos en el carcinoma diferenciado incluyen un alto número de carcinomas papilares y pocos foliculares, por lo que no todas sus conclusiones son aplicables a este último.

Objetivo: Analizar los factores pronósticos, tanto clínicos, histológicos como terapéuticos, del carcinoma folicular de tiroides.

Pacientes y métodos: Criterios de selección: pacientes con el diagnóstico histológico de carcinoma folicular, sin enfermedad diseminada al diagnóstico, con cirugía potencialmente curativa, y con un seguimiento mínimo de 5 años. Variables de estudio: se consideró recidiva del tumor: a) lesiones tumorales con citología sospechosa de malignidad; y/o b) el aumento de los niveles de tiroglobulina mayor de 2 ng/ml en pacientes con tiroidectomía total. Para valorar los factores pronósticos se analizan variables clínicas, terapéuticas e histológicas. Estadística: curvas de supervivencia aplicando el test de Breslow. Modelo de regresión de Cox.

Resultados: Se han presentado 25 recidivas (38%) en los 66 pacientes estudiados. La mayoría eran recidivas anatómicas (n=20) que fueron tratadas con I-131. En los casos restantes (n=5) se realizó exéresis de la lesión localizada y posteriormente se aplicó I131. Actualmente, dos casos (3%) presentan metástasis a distancia, y otros dos (3%) han sido éxitos por evolución de la enfermedad. El tiempo medio libre de enfermedad fue de 154 ± 14 meses, siendo las tasas de pacientes libres de enfermedad a los 5, 10, 15 y 20 años del 71, 58, 58 y 58% respectivamente. Los factores que influyen en la recidiva son: 1) la edad ($p=0,0035$); 2) el sexo ($p=0,0114$); 3) la clínica local ($p=0,0026$); 4) la infiltración de estructuras vecinas ($p=0,0000$); 5) el tipo de carcinoma ($p=0,0000$); 6) el tamaño ($p=0,0162$); 7) la invasión vascular ($p=0,0085$); y 8) las adenopatías ($p=0,046$). En el estudio multivariante persisten la clínica local ($p=0,018$) y la infiltración de estructuras ($p=0,045$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arzrios@um.es (A. Ríos).

KEYWORDS

Follicular carcinoma;
Invasion;
Differentiation;
Minimally invasive;
Invasive;
Prognostic factors;
Thyroid gland

Conclusiones: En el carcinoma folicular los principales factores predictivos son la presencia de clínica local al diagnóstico y la infiltración de estructuras vecinas.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic factors of follicular thyroid carcinoma**Abstract**

Introduction: Most prognostic studies in differentiated carcinoma have included a high number of papillary carcinomas and few follicular carcinomas, and not all of their conclusions therefore apply to the latter.

Objective: To analyze the prognostic factors of follicular thyroid carcinoma.

Patients and methods: Selection criteria: Patients with histological diagnosis of follicular carcinoma who had undergone potentially curative surgery, had no disseminated disease at diagnosis, and had been followed up for at least 5 years. Study Variables: Tumor recurrence was defined as: 1) tumor lesions with cytological analysis suggesting malignancy and/or 2) patients with total thyroidectomy with thyroglobulin levels >2 ng/mL. Clinical, therapeutic, and histological parameters were analyzed to assess prognostic factors.

Results: Recurrence was found in 25 (38%) of the 66 study patients during a follow-up period of 99 ± 38 months. Most patients with recurrence ($n = 20$) had increased Tg levels without anatomical location, and were initially treated with radioactive I131. In the remaining 5 cases, surgical excision of the lesion was performed, and three patients required surgery during the follow-up period. Two patients died due to the disease (3%), and two other patients (3%) currently have distant metastases. Mean disease-free interval was 154 ± 14 months, and rates of disease-free patients at 5, 10, 15, and 20 years were 71, 58, 58, and 58% respectively. Clinical factors influencing recurrence included 1) age ($p = 0.0035$); 2) sex ($p = 0.0114$); and 3) cervical pain ($p = 0.0026$). Histological/surgical factors associated with recurrence included 1) infiltration into neighboring structures ($p = 0.0000$); 2) type of carcinoma ($p = 0.0000$); 3) size ($p = 0.0162$); 4) vascular invasion ($p = 0.0085$); and 5) adenopathies ($p = 0.046$). In the multivariate study, cervical pain ($p = 0.018$) and extrathyroid invasion ($p = 0.045$) continued to be significant factors.

Conclusions: In follicular carcinoma, rates of disease-free patients are 71% at 5 years and 58% at 10 years, and the main predictive factors are presence of local clinical symptoms and infiltration into neighboring structures.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma diferenciado es el tumor tiroideo maligno más frecuente a nivel tiroideo¹. La mayoría de las series analizan en conjunto los diferentes subtipos de dicho carcinoma. Sin embargo, el pronóstico del carcinoma papilar es diferente al del carcinoma folicular^{1,2}. Así, este último es más agresivo, si bien es más infrecuente (10-25% de los carcinomas diferenciados) y su incidencia está muy relacionada con el déficit de yodo poblacional³⁻⁵.

El análisis conjunto con el carcinoma papilar, por las razones que hemos comentado de infrecuencia y heterogeneidad, dificulta conocer la verdadera realidad de este tumor^{3,6}. Además, los factores pronósticos obtenidos de estos estudios son más predictivos para el carcinoma papilar que para el folicular⁵.

Pocos estudios tienen el número suficiente de pacientes con carcinoma folicular para afrontar su estudio independientemente del mismo⁷⁻⁹, lo cual dificulta el detectar

predictores pronósticos o dar recomendaciones para su tratamiento.

El objetivo de este estudio es analizar los factores pronósticos, tanto clínicos, histológicos como terapéuticos, del carcinoma folicular de tiroides.

Pacientes y métodos**Criterios de selección**

Se analizan retrospectivamente todos los pacientes intervenidos entre 1980 y el año 2006 en una Unidad de Cirugía Endocrina. Su situación clínica fue evaluada hasta diciembre de 2011.

Criterios de inclusión

Se seleccionaron los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- 1 Diagnóstico histológico de carcinoma folicular de tiroides.
- 2 Cirugía tiroidea exérecica potencialmente curativa según el tipo de carcinoma folicular:
 - a) Carcinoma ampliamente invasivo: tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar de las zonas que estén afectas
 - b) Carcinoma mínimamente invasivo:
 - Tiroidectomía total
 - Técnicas parciales (hemitiroidectomía o técnica de Dunhill [hemitiroidectomía total del lado del carcinoma y subtotal del lado no afectado]) en microcarcinomas
- 3 Sin enfermedad diseminada al diagnóstico (sin metástasis a distancia).
- 4 Seguimiento completo al menos 5 años, excepto en los pacientes que fueron éxitus por la enfermedad antes de los 5 años.

Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio los pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- 1 Diagnóstico histológico de:
 - a) Variante folicular del carcinoma papilar
 - b) Carcinoma de células de Hürtle
- 2 Metástasis a distancia al diagnóstico
- 3 Seguimiento incompleto los 5 primeros años

Revisión del estudio histológico

La serie incluye pacientes a lo largo de 31 años, durante los cuales han cambiado los criterios anatómo-patológicos, y en los años 80-90 había confusión entre el carcinoma folicular y el carcinoma papilar de variante folicular. Por ello en todos los casos susceptibles de ser incluidos en este estudio se han revisado las preparaciones histológicas por dos patólogos aplicando los criterios anatómopatológicos actualizados.

VARIABLES A ESTUDIO

Se consideró recidiva del carcinoma folicular cuando se cumplía uno de los siguientes criterios:

- 1 Lesiones localizadas mediante exploración cervical y/o técnicas de imagen, independientemente de las cifras de tiroglobulina en sangre, identificadas en el estudio citológico como sospechas de malignidad.
- 2 Pacientes con tiroidectomía total, con niveles de tiroglobulina en sangre >2 n/ml, con o sin detección de lesión a la exploración física o en las exploraciones complementarias de imagen.

Las variables que se analizan como factores pronósticos son la edad, el sexo, la sintomatología del paciente (síndromes compresivos, hipertiroidismo y dolor - molestias cervicales), la consistencia del nódulo a realizar la exploración (dura o elástica), la presencia de adenopatías en la exploración cervical, la técnica quirúrgica (tiroidectomía

total o técnica parcial), tipo histológico según el grado de invasión capsular (carcinoma mínimamente invasivo: tumor encapsulado que muestra invasión capsular y/o vascular solo en la evaluación microscópica; carcinoma ampliamente invasivo: tumor que muestra falta de encapsulación completa, extensas áreas de invasión de tejido tiroideo adyacente y/o infiltración extensa de vasos sanguíneos)^{10,11}, el tamaño tumoral (<1 cm, de 1-4 cm, y >4 cm), la multicentricidad tumoral, la presencia de necrosis en alguna zona del tumor, la invasión vascular tumoral, la invasión capsular del tumor, la diferenciación tumoral (bien, moderado o pobremente diferenciado), y las adenopatías positivas en el estudio histológico.

El seguimiento de los pacientes con carcinoma folicular se realiza con tiroglobulina basal en supresión y determinación de anticuerpos antitiroglobulina, tiroglobulina estimulada, ecografía cervical, y rastreo. A lo largo del periodo de estudio ha ido cambiando la periodicidad con que se ha realizado cada una de las exploraciones, según las recomendaciones de nuestras sociedades científicas en cada momento.

Estadística

Se realiza estadística descriptiva de las características del carcinoma. Para el análisis bivariante se realiza un estudio de curvas de supervivencia, aplicándose el test de Breslow. Para el cálculo de la proporción de variación explicado por cada variable se utilizó el modelo de regresión de Cox donde se incluyó cada variable significativa en el estudio bivariante como un factor pronóstico. En todos los casos las diferencias se consideraron significativas para unos niveles de $p < 0,05$.

Resultados

Descripción de la serie

Datos clínicos

El total de pacientes seleccionados fue de 66, siendo su edad media de 41 ± 17 años, y la mayoría mujeres (85%; $n = 56$). El motivo de consulta más frecuente fue la aparición de un nódulo cervical (44%; $n = 29$) seguido de un aumento de tamaño progresivo de un nódulo previo (20%; $n = 13$). Al realizar la exploración cervical, en el 94% ($n = 62$) se palpaba un nódulo tiroideo, en 24 de ellos (36%) de consistencia dura, y además, en tres se palpaban adenopatías y en dos un bocio multinodular asociado. En cuanto a la sintomatología el 5% ($n = 3$) tenían hipertiroidismo, el 6% ($n = 4$) referían dolor local, el 6% ($n = 4$) clínica compresiva y el 3% ($n = 2$) disfonía.

En todos se realizó una radiología simple cervicotorácica, que fue normal excepto en 5 pacientes (8%) donde se objetivaba compresión - desviación de la columna de aire traqueal. También se realizó en todos los casos una ecografía que confirmó la existencia de un nódulo no quístico en todos los casos, varios de ellos en el contexto de un bocio multinodular. A nivel laterocervical, la ecografía confirmó la presencia de adenopatías en 12 de ellos. En el estudio hormonal, los 66 pacientes excepto los 3 con hipertiroidismo estaban eutiroideos, y la tiroglobulina se encontraba elevada (57 ± 17 ug/l) en 61 de ellos (92%). Se realizó una tomografía axial com-

puterizada en uno de los bocios intratorácicos con clínica compresiva dado el gran componente intratorácico detectado en la radiología cervicotorácica. La laringoscopia se realizó en los dos pacientes con disfonía, confirmando la afectación unilateral de una cuerda vocal. La punción aspiración con aguja fina se realizó en 29 casos (44%) informando en 4 de Bethesda tipo II, en 19 de Bethesda tipo III-IV y en 6 de Bethesda V.

Datos quirúrgicos

La cirugía se indicó por sospecha de malignidad en el 88% de los casos (n=58), en el 11% (n=7) por bocio, y en un caso por hipertiroidismo. En 40 casos (61%) se realizó una tiroidectomía total de inicio (por alta sospecha de malignidad [Bethesda V o VI] o por patología tiroidea bilateral [bocio multinodular]), en 24 (36%) una hemitiroidectomía y en los dos restantes una técnica de Dunhill. Se realizó vaciamiento ganglionar en los 12 pacientes con adenopatías laterocervicales. En todos los casos las adenopatías eran ipsilaterales al tumor.

Dieciocho pacientes fueron reintervenidos para completar la tiroidectomía, tras la confirmación histológica de carcinoma folicular. En los dos casos de la técnica de Dunhill y en 6 hemitiroidectomías no se completó la tiroidectomía por ser el tumor mínimamente invasivo pequeño. Durante el postoperatorio se presentaron 4 hipoparatiroidismos transitorios, persistiendo uno de ellos como definitivo, y 4 lesiones recurrenciales, persistiendo otra como definitiva.

Datos histológicos

La histología confirmó la presencia del carcinoma folicular, en 13 casos (20%) asociado a un bocio multinodular. El tumor era multicéntrico en 4 casos (6%), existían adenopatías positivas en 2 (3%), y afectación vascular en 35 (53%). El tumor era mínimamente invasivo (limitado a la invasión de la cápsula y/o vascular) en 39 casos (59%) y ampliamente invasivo en los 27 restantes (41%).

En cuanto al estadiaje TNM¹² el 56% (n=37) eran un estadio I, el 36% (n=24) un estadio II, un 3% (n=2) un estadio III, y un 5% (n=3) un estadio IV.

Resultados globales

En 31 pacientes (47%) se administró terapia adyuvante con I131. En 27 de estos casos eran tumores ampliamente invasivos, y en los 4 casos restantes eran carcinomas mínimamente invasivos con un tamaño tumoral mayor de 4 cm (tabla 1).

En todos los casos los anticuerpos antitiroglobulina fueron negativos, por lo que la tiroglobulina fue utilizada en todos ellos como el primer marcador tumoral. Con un seguimiento medio de 99 ± 38 meses se han presentado 25 casos de recidiva tumoral (38%). En todos los casos la sospecha inicial de la recidiva fue por un aumento progresivo de las cifras de tiroglobulina en los controles periódicos (37 ± 29 ug/l).

Los casos de recidivas analíticas fueron evaluados mediante rastreo y ecografía cervical (según protocolo) para valorar el tratamiento a recibir. En la mayoría de los casos (n=20) las recidivas fueron localizadas por el rastreo como captación pequeña a nivel cervical, sin confirmarse lesión orgánica en la ecografía. En el resto de los casos (n=5) se localizó una lesión a nivel cervical por ambas exploraciones.

Las recidivas fueron tratadas en función de la localización y del tamaño de la recidiva. Así, las 20 lesiones sin lesión localizada fueron tratadas con I131 radiactivo. En los otros 5 casos se realizó cirugía de exéresis de la lesión recidivada o masas adenopáticas y posteriormente se aplicó I131. La dosis de I131 oscila entre 100 y 200 mCi en función de la extensión de la enfermedad y el riesgo (se personaliza en cada caso). En tres pacientes fueron necesarias dos cirugías a lo largo de su evolución.

Actualmente, dos casos (3%) presentan metástasis a distancia, y otros dos (3%) han sido éxitus por evolución de la enfermedad. En los cuatro casos se trataba de carcinomas ampliamente invasivos, con afectación linfática al inicio de la enfermedad, y que por lo tanto fueron de los que precisaron cirugía más agresiva al inicio del tratamiento (tiroidectomía total más vaciamiento laterocervical) y dosis iniciales de I131 más altas (entre 150 y 200 mCi).

El tiempo medio libre de enfermedad es de 154 ± 14 meses, siendo el intervalo libre de enfermedad a los 5 años del 71%, a los 10 años del 58%, a los 15 de 58% y a los 20 años del 58%. No se detecta ningún caso de recidiva tumoral a partir de los 9 años de evolución desde la cirugía.

La clasificación TNM tiene buena correlación pronóstica con una tasa libre de enfermedad. Así, a los 5 años la tasa libre de enfermedad es del 81% en el estadio I, del 71% en el II, del 50% en el III, y del 0% en el IV, siendo dichas tasas a los 10 años del 69, 54, 50 y 0% respectivamente ($p=0,009$).

Factores pronósticos clínicos

En el análisis de las curvas de intervalo libre de enfermedad, como puede verse en la tabla 2, objetivamos que los factores clínicos que influyen en la recidiva de la enfermedad son: 1)

Tabla 1 Tratamiento de los pacientes con carcinoma folicular

Invasión	Cirugía tiroidea definitiva	Vaciamiento cervical linfático	Terapia con I131
Ampliamente invasivo (n=27)	Tiroidectomía total (n=27)	No (n=15) Sí (n=12 Vaciamientos laterocervicales)	Sí (100 mCi) Sí (≥ 100 mCi)
	Tiroidectomía total (n=31)	No	Sí (n=4; 100 mCi)* No (n=27)
Mínimamente invasivo (n=39)	Hemitiroidectomía (n=6)	No	No
	Técnica de Dunhill (n=2)	No	No

* Tumor >4cm.

Tabla 2 Análisis de la influencia de los factores clínicos en las tasas de pacientes libres de enfermedad en el carcinoma folicular de tiroides

Variables	5 años	10 años	15 años	20 años	Significación
<i>Edad:</i>					
≤ 45 años	83%*	72%	72%	72%	0,0035
> 45 años	50%	35%	35%	35%	
<i>Sexo:</i>					
Varón	50%	19%	19%	19%	0,0114
Mujer	75%	64%	64%	64%	
<i>Sintomatología compresiva:</i>					
Sí	50%	50%	50%	50%	0,5277
No	73%	58%	58%	58%	
<i>Dolor - molestias cervicales:</i>					
Sí	50%	50%	50%	50%	0,0026
No	76%	61%	61%	61%	
<i>Hipertiroidismo:</i>					
Sí	67%	67%	67%	67%	0,9413
No	71%	57%	57%	57%	
<i>Consistencia a la exploración</i>					
Dura	71%	56%	56%	56%	0,3577
Elástica	90%	44%	44%	44%	
<i>Adenopatías a la exploración</i>					
Sí	66%	0%	0%	0%	0,3468
No	71%	60%	60%	60%	

* Tasa de pacientes libres de enfermedad.

la edad ($p=0,0035$); 2) el sexo ($p=0,0114$); y 3) la presencia de dolor o molestias a nivel cervical ($p=0,0026$).

Factores pronósticos quirúrgicos e histológicos

En cuanto a los factores quirúrgicos - histológicos, como puede verse en la [tabla 3](#), objetivamos que los factores que influyen en la recidiva de la enfermedad son: 1) la infiltración de estructuras vecinas al diagnóstico ($p=0,0000$); 2) el tipo de carcinoma folicular ($p=0,0000$); 3) el tamaño tumoral ($p=0,0162$); 4) la invasión vascular ($p=0,0085$); y 5) la presencia de adenopatías positivas ($p=0,046$).

Modelo de regresión de Cox: estudio multivariante

En el estudio de regresión de Cox, resultan ser factores independientes de riesgo solo la presencia de dolor o molestias cervicales ($p=0,018$) y la infiltración de estructuras vecinas ($p=0,045$), estando el sexo al límite de la significación estadística ($p=0,053$).

Discusión

El carcinoma folicular es un carcinoma más agresivo que el papilar^{3,4}. Así, en distintas series^{6,13}, como la nuestra, con un seguimiento medio sobre los 5-10 años, el índice de recidiva es bastante alto (15-40%). Si bien, con el seguimiento adecuado y el tratamiento precoz de las recidivas la

supervivencia a largo plazo es bastante alta, con solo un 3-6% de mortalidad relacionada con la enfermedad⁶.

La cirugía es el tratamiento de elección, y aunque existe controversia sobre la extensión de la misma, la tendencia más aceptada es la tiroidectomía total. Puesto que es más radical (con frecuencia son tumores bilaterales y multifocales), facilita la posterior ablación con I131, y permite utilizar la tiroglobulina y la gammagrafía con yodo para detectar recidivas⁴. Así, tras la tiroidectomía total las cifras séricas de Tg son un excelente indicador pronóstico de recidiva o enfermedad residual, en muchos casos es el primer signo de recurrencia de la enfermedad, facilitando un tratamiento precoz y exitoso^{4,14}. El único argumento en contra es la morbilidad asociada a la tiroidectomía total¹⁵, aunque en unidades con experiencia en cirugía endocrina esta puede ser realizada con baja morbilidad¹⁶. Sin embargo, el principal problema es que en la mayoría de los casos carecemos de un diagnóstico preoperatorio de malignidad, y por ello suele realizarse una hemitiroidectomía^{17,18}. En estos casos, tras el diagnóstico histológico definitivo, excepto que el tumor sea mínimamente invasivo o un microcarcinoma, el completar la tiroidectomía mejora los resultados^{6,13,14}, como se objetiva en nuestra serie.

No está indicado de rutina el vaciamiento ganglionar si no se objetivan adenopatías¹⁹. El tratamiento ablativo adyuvante con I131 es efectivo y aumenta la supervivencia, ya que destruye el tejido tiroideo remanente, destruye metástasis no detectadas y disminuye el riesgo de recurrencia a largo plazo^{15,20}. Todo esto junto con la reintervención precoz en casos de recidiva aumenta la supervivencia. La

Tabla 3 Análisis de la influencia de los factores quirúrgicos e histológicos en las tasas de pacientes libres de enfermedad en el carcinoma folicular de tiroides

Variables	5 años	10 años	15 años	20 años	Significación
<i>Técnica quirúrgica:</i>					
Tiroidectomía parcial	77%*	51%	51%	51%	0,7822
Tiroidectomía total	71%	61%	61%	61%	
<i>Infiltración de estructuras vecinas:</i>					
Sí	0%	0%	0%	0%	0,0000
No	75%	61%	61%	61%	
<i>Tipo de carcinoma folicular:</i>					
Mínimamente invasivo	92%	75%	75%	75%	0,0000
Invasivo	41%	32%	32%	32%	
<i>Tamaño tumoral:</i>					
<1 cm	100%	89%	89%	89%	0,0162
1-4 cm	67%	55%	55%	55%	
>4 cm	63%	25%	25%	25%	
<i>Multicentricidad tumoral:</i>					
Sí	75%	75%	75%	75%	0,6234
No	71%	56%	56%	56%	
<i>Necrosis tumoral:</i>					
Sí	50%	50%	50%	50%	0,6919
No	72%	58%	58%	58%	
<i>Invasión vascular del tumor:</i>					
Sí	57%	51%	51%	51%	0,0085
No	87%	67%	67%	67%	
<i>Invasión capsular del tumor:</i>					
Sí	68%	55%	55%	55%	0,1051
No	100%	80%	80%	80%	
<i>Diferenciación tumoral:</i>					
Bien diferenciado	78%	64%	64%	64%	0,098
Moderadamente diferenciado	76%	58%	58%	58%	
Pobremente diferenciado	33%	33%	33%	33%	
<i>Adenopatías positivas:</i>					
Sí	0%	0%	0%	0%	0,046
No	73%	59%	59%	59%	

* Tasa de pacientes libres de enfermedad.

radioterapia externa solo se indica en pacientes irsecables o con cirugía paliativa, no captantes de I131¹⁹. Por último, los pacientes deben llevar la suficiente dosis de hormona tiroidea para suprimir la producción de TSH, pues dicha supresión parece disminuir el índice de recurrencias¹⁹. En los últimos años, en casos avanzados, la utilización de los inhibidores de la tirosin-quinasa parece que aporta resultados alentadores, al menos en la ralentización de la evolución de la enfermedad, si bien son escasos los datos de los que se disponen^{21,22}.

Algunos estudios han examinado los factores de riesgo que influyen en el pronóstico de los pacientes con carcinoma folicular^{6,13,15,23,24}. El principal problema es que suelen ser series pequeñas y por lo tanto existe mucha variabilidad en las características de los casos y entre los factores detectados. De entrada los factores más frecuentes encontrados como predictivos pronósticos independientes de recurrencia postoperatoria y de tiempo de supervivencia son el grado

de invasión vascular y capsular⁶. Otros factores citados frecuentemente son la edad (peor a mayor edad), el sexo masculino, la extensión extratiroidea, la presencia de adenopatías, la multifocalidad tumoral, y un patrón de ADN aneuploideo^{4,19}. Otros factores que pueden ser útiles para predecir la agresividad del tumor son el grado de captación de yodo radiactivo, la respuesta de la adenilato ciclasa a la TSH y la expresión de los receptores del factor de crecimiento epidérmico^{19,25}.

La edad mayor de 45 años es un factor de mal pronóstico^{6,25,26}. En este sentido Hundahl et al.²⁶ en el análisis de 53.856 pacientes tratados por carcinoma tiroideo en USA, no solo carcinomas foliculares, indica que la edad joven es un factor pronóstico favorable para todos los tipos de neoplasias tiroideas. En estudios específicos sobre carcinomas foliculares la edad suele persistir como un factor pronóstico^{6,7,27,28}. Así, Lo et al.⁷ lo confirman como un factor independiente de riesgo, al igual que Rao et al.²⁷ y Shaha

et al.²⁸. En nuestra serie el sexo varón también es un factor de mal pronóstico, que en el análisis de Cox se sitúa al límite de la significación estadística.

La clínica asociada suele indicar enfermedad avanzada⁴. Así, en nuestra serie la presencia de dolor o molestias a nivel cervical es un signo de mal pronóstico, que persiste como factor de riesgo independiente en el estudio multivariante de Cox. Sin embargo, los signos compresivos no han sido pronósticos, en parte porque dependen de la presencia de un gran bocio multinodular asociado. Recordar que el bocio multinodular se asocia con frecuencia al carcinoma folicular^{3,19,28}.

Un factor de riesgo independiente es la afectación de estructuras vecinas cervicales al diagnóstico, pues también indica extensión local de la enfermedad tumoral. Así, Chow et al.²⁹ muestra que la extensión extratiroidea es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico, aumentando el riesgo de recidiva en casi 4 veces

Además, es importante distinguir dos formas en base al patrón de invasión^{4,6} como son los mínimamente invasivos y los altamente invasivos, que como se ve en nuestra serie tienen importancia pronóstica. Varios autores^{6,29-31} muestran que los tumores mínimamente invasivos presentan un mejor pronóstico comparados con los ampliamente invasivos. Así, Collini et al.³² revisan el carcinoma folicular y observan que el mínimamente invasivo presenta un pronóstico mejor respecto al invasivo que además se presenta en edades mayores, con mayor tamaño, un crecimiento mayor y más rápido en el tejido tiroideo, y presenta con más frecuencia metástasis a distancia. También se diferencian en función de los patrones de crecimiento en bien, moderada o pobremente diferenciados, que en nuestra serie aunque muestran un mejor pronóstico no llega a la significación estadística. Aunque, otros autores^{24,33} sí objetivan que los tumores pobremente diferenciados presentan tasas de recurrencia mayores y menor supervivencia. Por otro lado la multicentricidad y la afectación ganglionar es menos frecuente que en el carcinoma papilar⁴.

El tamaño tumoral es uno de los factores pronósticos más importantes³⁴. En nuestra serie es un factor predictivo, si bien no persiste en el estudio multivariante. Rao et al.²⁷ analizan de forma retrospectiva 198 carcinomas foliculares, y concluyen que son de bajo riesgo los tumores menores de 5 cm, y Shaha et al.²⁸ al analizar 228 carcinomas foliculares indican que entre los principales factores pronósticos se encuentra el tamaño tumoral mayor de 4 cm.

La invasión vascular es un factor de mal pronóstico^{4,6}, de tal forma que la extensión vascular (afectación de más de 4 vasos) es un factor de riesgo de recidiva³². Por último, la presencia de adenopatías positivas también se ha descrito como factor de mal pronóstico, si bien en la mayoría de los estudios no se objetiva dicho mal pronóstico³⁵ y en el nuestro no persiste en el análisis multivariante.

En el carcinoma folicular aún se conoce poco sobre mutaciones que puedan tener implicación pronóstica, y nos pudieran permitir aplicar un tratamiento más agresivo desde el diagnóstico. En el carcinoma papilar la mutación en B-RAF para tener importancia pronóstica, sin embargo, los datos a nivel del carcinoma folicular son escasos^{36,37}.

En conclusión, podemos decir que los principales factores predictivos de recidiva en el carcinoma folicular son la edad mayor de 45 años, el sexo varón, el presentar clínica local

al diagnóstico, la infiltración de estructuras vecinas, el tipo de carcinoma, el tamaño, la invasión capsular o vascular, y la presencia de adenopatías. Persistiendo como factores independientes la presencia de clínica local y la infiltración de estructuras vecinas.

Sin trabajos prospectivos, que lógicamente son prohibitivos por el pequeño número de pacientes y la heterogeneidad del carcinoma folicular, es difícil sacar conclusiones sobre el mejor tratamiento. Por ello, si queremos realmente tener datos concluyentes sobre este tumor deberíamos realizar estudios multicéntricos para obtener un volumen prospectivo de pacientes que nos permita sacar resultados válidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ríos A, Rodríguez JM, Acosta JM, Balsalobre MD, Torregrosa N, Sola J, et al. Prognostic value of histological and immunohistochemical characteristics for predicting the recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2444-51.
- Ríos A, Rodríguez JM, Illana J, Torregrosa NM, Parrilla P. Familial papillary carcinoma of the thyroid: report of three families. *Eur J Surg*. 2001;167:339-43.
- Haigh PI. Follicular thyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3:349-54.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338:297-306.
- Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106:524-31.
- O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:181-5.
- Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg*. 2005;242:708-15.
- Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S. Is patient's age a prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system? *Thyroid*. 2005;15:439-48.
- D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid*. 2004;14:453-8.
- Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus SY, De Wailly P, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)-a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399:165-84.
- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989;63:908-11.
- Hermanek P, Sobin LH. TNM classification of malignant tumours. Berlin: Springer-Verlag; 1992.
- Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993;72:3287-95.
- Pelttari H, Välimäki MJ, Löytyniemi E, Schalin-Jääntti C. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of

- recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:757–63.
15. Zidan J, Kassem S, Kuten A. Follicular carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors, treatment, and survival. *Am J Clin Oncol.* 2000;23:1–5.
 16. Zambudio AR, Rodríguez JM, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goitres by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg.* 2004;240:18–25.
 17. Ríos A, Rodríguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Balsalobre MD, Parrilla P. Risk factors for malignancy in multinodular goitres. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:58–62.
 18. Ríos A, Torres J, Galindo PJ, Roca MJ, Rodríguez JM, Sola J, et al. Prognostic factors in thymic epithelial neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:307–13.
 19. Ríos A, Rodríguez JM, Navas D, Ferri B, Parrilla P. Controversies in therapeutic and Diagnostic Manayement of Follicular Thyroid Carcinoma. *Curr Res in Cancer.* 2008;2: 63–103.
 20. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. Radioactive iodine offers survival improvement in patients with follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery.* 2005;138:1072–7.
 21. Dadu R, Waguespack SG, Sherman SI, Hu MI, Busaidy NL, Jimenez C, et al. Efficacy and tolerability of different starting doses of sorafenib in patients with differentiated thyroid cancer. *Oncologist.* 2014;19:477–82.
 22. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet AL, et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:575–82.
 23. Huang CC, Hsueh C, Liu FH, Chao TC, Lin JD. Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas. *Surg Oncol.* 2011;20:1–6.
 24. Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: Importance of postoperative pathological examination. *World J Surg.* 2007;31:1417–24.
 25. Besic N, Auersperg M, Golouh R. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid – a multivariate survival analysis. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:599–605.
 26. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S 1985-1995. *Cancer.* 1998;83:2638–48.
 27. Rao RS, Parikh HK, Deshmane VH, Parikh DM, Shrikhande SS, Havaladar R. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid: a study of 198 cases. *Head Neck.* 1996;18:124–6.
 28. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery.* 1995;118:1131–8.
 29. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Yuen KT, et al. Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer.* 2002;95:488–98.
 30. Ríos A, Rodríguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Tebar FJ, Parrilla P. Surgical management of multinodular goitre with compression symptoms. *Arch Surg.* 2005;140:49–53.
 31. Asari R, Koperek O, Scheuba C, Riss P, Kaserer K, Hoffmann M, et al. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg.* 2009;249:1023–31.
 32. Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinico-pathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. *Histopathology.* 2004;44:35–9.
 33. Kakudo K, Bai Y, Katayama S, Hirokawa M, Ito Y, Miyauchi A, et al. Classification of follicular cell tumors of the thyroid gland: analysis involving Japanese patients from one institute. *Pathol Int.* 2009;59:359–67.
 34. Machens A, Holzhausen, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 2005;103:2269–73.
 35. Witte J, Goretzki PE, Dieken J, Simon D, Röher HD. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J Surg.* 2002;26:1017–22.
 36. Danilovic DL, Lima EU, Domingues RB, Brandão LG, Hoff AO, Marui S. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:619–25.
 37. Barollo S, Pezzani R, Cristiani A, Redaelli M, Zambonin L, Rubin B, et al. Prevalence, tumorigenic role, and biochemical implications of rare BRAF alterations. *Thyroid.* 2014;24: 809–19.