

Carcinoma de células de Hürthle. Análisis cooperativo de los dos hospitales oncológicos de la Ciudad de Buenos Aires

Hürthle cell carcinoma. Cooperative analysis of 2 oncologic hospitals of Buenos Aires city

Lucía Adamo¹, Inés Califano¹, Emiliano Garayalde¹, Osvaldo González Aguilar², Alejandro Rubino², María V. Santa², Mariano Sorrentino², Santiago Zund¹

1. Instituto de Oncología
Ángel H. Roffo
2. Hospital de Oncología
María Curie.
Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:
e-mail:
hcuriess@intramed.net

RESUMEN

Antecedentes: dada su baja incidencia, diferencia citológica con el CFT, mayor diseminación linfática, escasa avidéz por el I131 y menor sobrevida que el CFT, el carcinoma de células de Hürthle (CCH) es una entidad polémica y controvertida.

Objetivo: informar la experiencia de dos centros oncológicos en el manejo de pacientes con diagnóstico histológico de CCH.

Material y métodos: el tratamiento quirúrgico preferido fue tiroidectomía total en 89,4%; en el 42% se agregó linfadenectomía laterocervical, II-IV en 6 casos y II-V con resección del músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio recurrente en 2. En 1 de estos se realizó resección de pared traqueal y traqueostomía. La congelación intraquirúrgica confirmó el diagnóstico en el 23%. El 31,5% de los pacientes no recibió tratamiento ablativo con yodo radiactivo.

Resultados: tres pacientes fueron reintervenidos por recurrencias locorregionales. Dos evolucionaron con metástasis (mts) a distancia. En 3 se efectuó radioterapia externa ante enfermedad irreseccable y 1 recibió inhibidores de tirosina quinasa.

Conclusiones: el manejo de los pacientes con CCH, por su baja frecuencia y falta de evidencia de alta calidad, continúa presentando aspectos controvertidos. Se requieren estudios clínicos multicéntricos que incluyan mayor número de pacientes y prolongado tiempo de seguimiento para evaluar el impacto de las diferentes terapéuticas, así como profundizar en el conocimiento de la biología molecular de esta patología.

■ **Palabras clave:** cáncer de tiroides, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma diferenciado de tiroides.

ABSTRACT

Background: in view of its low incidence, cytological difference with follicular cells carcinoma (FCC), higher lymphatic spread, little 131I avidity and less specific survival than FCC, Hürthle Cells Carcinoma (HCC) is a polemic and controversial issue.

Objective: to report experience of two oncologic Hospitals in the management of patients with histologic diagnosis of CCH.

Material and methods: treatment of choice was total thyroidectomy in 89.4%. In 42% lateral neck dissection was done, II-IV in 6 patients and II-V in 2 patients with resection esternocleidomatoid muscle, internal yugular vein and recurrent nerve. In 1 of these, resection of tracheal wall and tracheostomy was done. Intraoperative frozen sections confirmed diagnosis in 23%. 31.5% did not received therapeutic ablativo dosis of I 131.

Results: 3 patients were surgically treated for local regional disease. 2 of them developed distant metastases. 3 received radiotherapy and 1 tirosin kinase inhibitors.

Conclusions: given its low incidence and absence of high quality evidence, management of HCC is controversial. Other multicentric trials with more patients and follow up are required for evaluation of different therapies, as well as better study about molecular biology of this pathology.

■ **Keywords:** thyroid cancer, Hürthle cells carcinoma, differentiated thyroid carcinoma.

Recibido el
29 de marzo de 2017
Aceptado el
17 de julio de 2017

Presentado en la Academia Argentina de Cirugía, sesión del 07 de junio de 2017.

Introducción

Las células de Hürthle (u oxifílicas) son células grandes, poligonales, que derivan de las células foliculares. Su citoplasma es granular debido al abundante contenido en mitocondrias, lo que representa un cambio metaplásico secundario a la lesión^{1,2}. Pueden hallarse en numerosas patologías tiroideas no neoplásicas, como la tiroiditis y el bocio³, así como pueden originar adenomas y carcinomas.

El CCH es una variante infrecuente de carcinoma tiroideo que representa un 3 a 7% de los carcinomas diferenciados de tiroides (CDT)⁴. Si bien la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasifica como una variante del carcinoma folicular⁵, algunos autores interpretan que se trata de una entidad única dentro de los CDT, basándose en hallazgos genéticos². Se considera que el CCH es una enfermedad más agresiva y de peor pronóstico que el resto de los CDT, dada su propensión a originar metástasis ganglionares, diseminación a distancia y recaídas tardías^{2,4,6}.

El objetivo es comunicar la experiencia de dos centros oncológicos en el manejo de pacientes con diagnóstico histológico de CCH, el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo y el Hospital de Oncología María Curie.

Material y métodos

Se revisaron retrospectivamente las bases de datos de los centros participantes. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de CCH tratados entre 2003 y 2013. La confidencialidad de los datos de los pacientes se aseguró según los criterios vigentes en cada institución.

Se consignaron datos demográficos y anatómopatológicos, incluyendo resultado de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y de biopsia intraoperatoria cuando fueron realizadas.

Se efectuó estadificación inicial mediante TNM⁷ y se estableció el riesgo de recurrencia según la clasificación de la American Thyroid Association (ATA) 2015⁸.

Se evaluaron los tratamientos efectuados (cirugía, yodo radiactivo [I-131]), radioterapia externa y necesidad de tratamientos sucesivos. El seguimiento se efectuó utilizando determinación de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina, bajo tratamiento con levotiroxina y estimulada. Se realizó ecografía cervical sistemáticamente. Otros estudios –rastreo con (I-131), centellograma óseo, PET/TC, tomografía computarizada y/o resonancia magnética– se solicitaron en forma selectiva, según criterio del médico tratante. Se consignó el estado en la última consulta de seguimiento.

Resultados

De un total de 671 CDT evaluados en ambas instituciones, se encontraron 19 pacientes con diagnóstico de CCH (2,8%). Las características generales de la población se muestran en la tabla 1.

El estadio inicial se conoció en 17 casos (89,4%). El tamaño tumoral primario se muestra en la tabla 2. En 8 de los 19 casos (42%), los pacientes tuvieron compromiso ganglionar laterocervical (N1b). No hubo pacientes que al momento del diagnóstico presentaran metástasis a distancia. El estadio inicial se muestra en la tabla 3. El riesgo de recurrencia se muestra en la tabla 4.

Los datos de la PAAF se obtuvieron en 18 casos (94,7%). Se muestran en la tabla 5. De las 12 PAAF que fueron clasificadas como Bethesda IV, 10 (83,3%) se comunicaron como proliferación de células de Hürthle.

Dos de los 19 pacientes habían recibido tratamiento quirúrgico previo. El tratamiento quirúrgico inicial fue tiroidectomía total en 17 casos (89,4%); en los dos restantes la cirugía se completó en un segundo tiempo. En 8 pacientes (42%) se agregó linfadenectomía laterocervical, que incluyó niveles II-IV en 6 casos, y II-V con resección del músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio recurrente en los 2 restantes. En 1 de esos pacientes se realizó resección de pared traqueal y traqueostomía.

La biopsia por congelación intraquirúrgica se efectuó en 13 casos (68,4%). En 3 –23%– de ellos se confirmó el diagnóstico de carcinoma; el diagnóstico fue adenoma en 6 casos y en los 4 restantes no pudo definirse.

Seis de los 19 (31,5%) pacientes no recibieron tratamiento ablativo con yodo radiactivo.

Tres pacientes (15,7%) fueron reintervenidos quirúrgicamente por recurrencias locorregionales. En 3 casos (15,7%) se efectuó radioterapia externa ante enfermedad irreseccable, y 1 recibió inhibidores de tirosina quinasa.

El promedio de seguimiento fue de 73 meses. En 2 casos no se cuenta con datos de seguimiento. De los restantes, uno falleció por causas relacionadas con la enfermedad y otro por patología ajena. Dos pacientes presentan persistencia estructural de enfermedad.

■ TABLA 1

Características de los pacientes con CCH

Característica	
Sexo mujer/varón n (%)	11/8 (58/42)
Edad promedio (±SD)	53 años (±12,8)
Edad mediana (rango)	52 años (28-81)
Tamaño tumoral promedio (±SD)	3,49 cm (±1,6)

■ TABLA 2

Tamaño del tumor primario (n=17)	
Tamaño tumoral	Pacientes (%)
T1b	12
T2	62
T3	19
T4a	7

■ TABLA 3

Estadio inicial (n=17)	
Estadio inicial	Pacientes (%)
I	36
II	44
III	9
IVa	11

■ TABLA 4

Riesgo de recurrencia según ATA 2015 (n=17)	
Riesgo de recurrencia	Pacientes (%)
Bajo	7
Intermedio	86
Alto	7

■ TABLA 5

Resultado de la punción aspiración con aguja fina (n=18)	
Clasificación de Bethesda	Pacientes (%)
II	6
IV	70
V	6
VI	18

Discusión

Las células de Hürthle pueden observarse en múltiples patologías tiroideas (tiroiditis, bocio)⁹. No obstante, el diagnóstico de CCH se obtiene cuando la lesión presenta al menos 75% de esta población celular, unido a invasión capsular o vascular o a ambas. Estos tumores comprenden aproximadamente el 3% de los CDT. En coincidencia con la literatura, en la presente serie el CCH se diagnosticó en el 2,8% de los casos tratados en las dos instituciones. La edad promedio (53 años) al diagnóstico fue mayor que la de la población general de CDT, lo que concuerda con lo referido en la bibliografía^{4,6,10-13}.

El promedio de tamaño tumoral, cercano a los 4 cm, es habitual en esta patología^{4,13}; sin embargo, la frecuencia de extensión extratiroidea fue baja, similar a lo descrito por Lei y col.¹⁴ (7%). El compromiso ganglionar en la literatura oscila entre 7 y 30%^{4,6}. En la serie propia, la frecuencia de afección ganglionar laterocervical fue mayor del 40%. Es probable que esto se deba al uso sistemático de ecografía cervical en la evaluación prequirúrgica de los pacientes, lo que identifica ganglios comprometidos de menor tamaño.

Debido a que el diagnóstico de CCH implica confirmar la presencia de invasión vascular o capsular o de ambas, la PAAF evidencia limitaciones en esta patología^{9,15}. En la serie analizada, como es esperable, el 70% de las PAAF correspondieron a la categoría IV del sistema de Bethesda. En más del 80% de estas se confirmó la presencia mayoritaria de células de Hürthle. La falta de diagnóstico de certeza prequirúrgico puede llevar a un tratamiento subóptimo. El uso de marcadores moleculares en el material de PAAF parece tener limitaciones en el caso del CCH¹⁶, debido al menor conocimiento de los eventos involucrados en la carcinogénesis de estos tumores. Los eventos tumorogénicos más frecuentes en carcinoma papilar de tiroides (mutaciones de BRAF y rearrreglos de RET/PTC) no se refirieron en CCH. Las mutaciones de RAS se observan en el 11% de los casos de CCH, comparado con el 45% del carcinoma folicular².

La congelación intraoperatoria, en la práctica, no suele contribuir a confirmar el diagnóstico, ya que requiere entre 15 y 20 cortes para discriminar benigno y maligno^{15,17}. De modo similar, en el presente trabajo se diagnosticó CCH por biopsia intraoperatoria en menos de la cuarta parte de los casos, en los que se pudo confirmar ruptura capsular y extensión extratiroidea.

La recomendación 35 de la ATA 2015⁸ propone en CDT < 1 cm, sin ganglios afectados, unifocales, intratiroideos, sin radioterapia previa efectuar tiroidectomía menos que total. En tumores > 4 cm, con extensión extratiroidea, ganglios comprometidos o metástasis a distancia se recomienda tiroidectomía total. En tumores de entre 1 y 4 cm, sin ganglios comprometidos ni extensión extratiroidea, puede optarse entre la tiroidectomía total y la lobectomía. Las guías de la ATA y el Consenso Intersocietario Argentino^{8,18} no recomiendan modificar este enfoque para CCH. Algunos autores, no obstante, aconsejan efectuar en todos los casos la tiroidectomía total¹⁹ o igual tratamiento en CCH que en CFT²⁰. En la presente serie, la tiroidectomía total se efectuó inicialmente en el 90% de los casos. Es probable que por tratarse de tumores de tamaño cercano a los 4 cm, la conducta favorecida haya sido la tiroidectomía total, aun en ausencia de confirmación de CCH intraoperatoria.

El uso de radioyodo es controvertido en pacientes con CCH. La necesidad de efectuar ablación

en los CCH se determina, tanto para la ATA⁸ como para el Consenso Intersocietario Argentino¹⁸, según la categoría de riesgo de recurrencia, de modo similar que en los demás CDT. Si bien se ha referido que los CCH tienen una capacidad reducida para concentrar yodo²¹, Jillard y col.¹² refirieron que su uso en pacientes con enfermedad metastásica reduce en un 30% la mortalidad. Este hallazgo no fue confirmado por otros autores^{4, 6}.

La radioterapia externa tiene utilidad solo en el tratamiento de metástasis sintomáticas, recidivas y en la prevención de recurrencias en pacientes avanzados^{6,8,22}.

Los estudios DECISION²³ y SELECT²⁴ evaluaron el impacto de sorafenib y lenvatinib, respectivamente, en pacientes con CDT yodorrrefractario progresivo y sintomático. En ambos trabajos se incluyeron pacientes con CCH; el tratamiento en esta población mostró beneficios no inferiores a los evidenciados en los demás tipos histológicos.

Si bien algunas series muestran sobrevida a 20 años similar para CCH y carcinoma folicular de tiroides²⁵⁻²⁷ cuando el grado de invasión tumoral, vascular y capsular son similares, otros^{28, 29} refieren mayor mortalidad en CCH. En un estudio que incluyó 3311 pacientes, utilizando como fuente la base SEER, Goffredo y col.⁴ refieren que la mortalidad específica de pacientes con CCH fue mayor que para el resto de los CDT (5,9% vs. 2,7%) y no varió en las últimas dos décadas. Por el contrario, el análisis de Nagar y col.³⁰ mostró que la sobrevida específica en los últimos 35 años mejoró, lo que se explica

por el mayor tiempo de seguimiento evaluado y probablemente por conductas terapéuticas más enérgicas en épocas más recientes.

En la casuística presentada, hubo 3 pacientes (15,7%) que requirieron reintervención quirúrgica; de estos, 2 evolucionaron con metástasis a distancia. Los índices de recurrencia concuerdan con los que corresponden a la categoría intermedia de riesgo de la ATA, que fue la más frecuente en la serie analizada. En 6 años de seguimiento, la mortalidad fue baja (5%); no obstante, dada la biología habitualmente indolente del CDT, se requieren controles a mayor plazo.

Entre los factores pronósticos adversos, la edad y el tamaño tumoral son los más universalmente reconocidos^{4, 6, 13, 31, 32}. También se mencionan el estadio inicial^{6,26,33}, la extensión extratiroidea^{31,33}, el grado de invasión vascular³⁴, capsular³³ y el sexo masculino¹³. Debido al reducido número de casos y el bajo número de eventos adversos, no es posible relacionar el impacto de estos factores en la serie propia.

El manejo de los pacientes con CCH, por su baja frecuencia y falta de evidencia de alta calidad, continúa presentando aspectos controvertidos. Se requieren un metanálisis y estudios multicéntricos que incluyan mayor número de pacientes y prolongado tiempo de seguimiento, para evaluar el impacto de las diferentes terapéuticas, así como profundizar en el conocimiento de la biología molecular de esta patología.

Referencias bibliográficas

- Ahmed M, Bin Yousef H, Greer W, Faraz H, Al Sobhi S, Al Zahran A, et al. Hürthle cell neoplasm of the thyroid gland. ANZ Journal of Surgery. 2008; 78 (3): 139-43.
- Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, Ghossein R, Morris L, Liang Y, et al. Genomic dissection of Hürthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (5): E962-E972.
- Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions. Surgical Pathology and Cytopathology Review. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132: 1241-50.
- Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hürthle cell carcinoma- A population-level analysis of 3311 patients. Cancer. 2013; 119(3): 504-11.
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz Pu, Eng C. 2004 World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press.
- Petric R, Gazic B, Besic N. Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. BMC Cancer. 2014; (14):777.
- Edge SB, Byrd D, Compton CC, et al. (eds). AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. pp. 87-96.
- Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26 (1):1-133.
- Faquin W, Michael C, Renshaw A, Vielh P. Follicular neoplasm, Hürthle cell type/suspicious for a follicular neoplasm, Hürthle cell type. In: Ali S, Cibas E (eds). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2010.
- Besic N, Schwartzbartl-Pevce A, Virdegar-Kralj B, Crnic T, Gazic B, Music M. Treatment and outcome of 32 patients with distant metastases of Hürthle cell carcinoma: a single-institution experience. BMC Cancer. 2016; 16 (162).
- Vogrin A, Besic H, Besic N, Music M. Recurrence Rates in Regional Lymph Nodes in 737 Patients with follicular or Hürthle cell neoplasms. Radiol Oncol. 2016; 50(3): 269-73.
- Jillard C, Youngwirth L, Scheri R, Roman S, Sosa J. Radioactive iodine treatment is associated with improved survival for patients with Hürthle cell carcinoma. Thyroid. 2016; 26(7): 959-64.
- Bhattacharyya N. Survival and prognosis in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 129(2): 2017-210.
- Lei S, Ding Z, Ge J, Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: a retrospective 10-year follow-up Study. Oncology Letters. 2015; 10: 1749-54.
- Pu RT, Yang J, Wasserman P, Bhuiya T, Griffith K, Michael C. Does Hürthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? Diagn Cytopathol. 2006; 34: 330-34.
- Ahmadi S, Stang M, Jiang X, Sosa J. Hürthle cell carcinoma: current perspectives. Onco Targets and Therapy. 2016; 9: 6873-84.
- Shawky M, Sakr M. Hürthle cell lesions: controversies, challenges and debates. Indian J Surg. 2016; 78(1): 41-8.
- Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A y col. Consenso Intersocietario sobre Tratamiento y Seguimiento de Pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides. Rev Arg Endocrinol Metab. 2014; 51(2): 85-118.
- Chao TC, Lin JD, Chen MF. Surgical treatment of Hürthle cell tumors of the thyroid. World J Surg. 2005; 29(2): 164-8.
- Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. Surgery. 2005; 138: 1152-58.
- Pacini F. Thyroid cancer. En: www.thyroidmanager.org
- Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hürthle cell carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56(4): 1067-72.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Basholt L, et al. Sorafenib in Radioactive iodine-refractory locally advanced or me-

- tastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double blind phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9940): 319-28.
24. Schlumberger M, Tahara M, Wirth L, Robinson B, Brose M, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 621-30.
 25. Barnabei A, Ferretti E, Baldelli R, Procaccini A, Spriano G, Appetecchia M. Hürthle Cell Tumours of the Thyroid. Personal Experience and Review of the Literature. *Acta Otorinolaryngologica Italica*. 2009; 29: 305-11.
 26. Shaha A, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk groups analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery*. 1995; 118:1131-8.
 27. Sanders L E, Silverman M. Follicular and Hürthle cell carcinoma: prediction outcome and directing therapy. *Surgery*. 1998; 124(6): 967-74.
 28. Mills SC, Haq M, Smellie WJB, Harmer C. Hürthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35(3): 230-4.
 29. Kushchayeva Y, Quan-Yang Duh, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hürthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg*. 2008; 195(4): 457-62.
 30. Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan E L, Angelus P, Grogan RH. Hürthle cell carcinoma: An update on survival over the last 35 years SEER 1975-2009. *Surgery*. 2013; 154(6):1263-71.
 31. Kim WG, Kim TY, Kim TH, Jang HW, Jo YS, Park YJ, et al. Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid in iodine-sufficient area: retrospective analysis of Korean multicenter data. *Korean J Intern Med*. 2014; 29: 325-33.
 32. López-Penabad L, Chiu AC, Hoff A, Schultz P, Gaztambide S, Ordóñez NG, Sherman SI. Prognostic Factors in Patients with Hürthle Cell Neoplasms of the Thyroid. *Cancer*. 2003; 97:1186 -94.
 33. Stojadinovic A, Hoos A, Ghossein R, Urist MJ, Leung DH, Spiro RH, et al. Hürthle cell carcinoma: a 60-year experience. *Surg Oncol*. 2002; 9(2): 197-203.
 34. Xu B, Wang L, Tuttle RM, Ganly I, Ghossein R. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low grade encapsulated follicular-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol*. 2015; 46(12): 1789-98.