

Grado en Medicina
Trabajo Fin de Grado

Curso Académico: 2018-2019



Universidad de Valladolid

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA ENTRE EL CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO Y LA PRESENCIA DE METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES

**Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario
Río Hortega, Valladolid**

Autora: Beatriz Barón Salvador

Tutor: Dr. Luis Ángel Vallejo Valdezate



ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
 - a. Etiopatogenia.
 - b. Clasificación y estadificación.
 - c. Manejo diagnóstico.
 - d. Tratamiento.
3. OBJETIVOS
4. MATERIAL Y MÉTODOS
 - a. Criterios de inclusión.
 - b. Criterios de exclusión.
 - c. Variables a estudio.
 - d. Aspectos éticos.
 - e. Análisis estadístico.
5. RESULTADOS
 - a. Análisis estadístico descriptivo de la muestra a estudio.
 - b. Análisis estadístico de contraste de hipótesis.
 - c. Análisis multivariante de regresión logística.
6. DISCUSIÓN
7. CONCLUSIONES
8. BIBLIOGRAFÍA
9. ANEXOS
 - a. Apéndice 1. Introducción.
 - b. Apéndice 2. Resultados.
10. POSTER EN MINIATURA

1. RESUMEN

Introducción. El carcinoma de tiroides constituye dentro del sistema endocrino la neoplasia maligna más frecuente, ocupando el noveno puesto de incidencia de cáncer a nivel global, de ahí su importancia para establecer su clasificación histopatológica, diagnóstico y tratamiento más adecuados. En nuestro estudio, nos hemos centrado únicamente en el carcinoma de tiroides bien diferenciado, incluyendo los tipos histológicos: papilar, folicular y de células de Hürthle. Aunque el manejo terapéutico conlleva un abordaje multidisciplinar, la tiroidectomía total junto a un vaciamiento ganglionar cervical, en función de la existencia clínica de metástasis ganglionares (cN1), constituyen el pilar fundamental del tratamiento del cáncer de tiroides.

El objetivo principal de este estudio es el análisis estadístico de una serie de variables, para posteriormente determinar la existencia de factores predictivos en el desarrollo de metástasis ganglionares cervicales en pacientes intervenidos y diagnosticados de cáncer de tiroides bien diferenciado.

Material y métodos. Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de base hospitalaria de un total de 213 pacientes diagnosticados de carcinoma tiroideo bien diferenciado entre los años 2.004 y 2.016. El trabajo se realizó durante el mes de Mayo de 2.019 en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Resultados. Las variables a estudio que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariante frente al evento metástasis ganglionar fueron: tipo histológico, localización tumoral, invasión capsular y vascular, la existencia de varios focos tumorales y los bordes de resección quirúrgica afectados. Estas variables se incluyeron en un análisis multivariante de regresión logística con el objetivo de establecer un modelo predictivo de la existencia de metástasis ganglionares cervicales en el carcinoma tiroideo bien diferenciado. Las únicas variables que mantuvieron la significación estadística fueron los bordes de resección quirúrgica ($p=0,0001$) y la localización tumoral bilateral ($p=0,0001$).

Conclusiones. Los resultados obtenidos en el análisis multivariante de regresión logística nos han permitido concluir que en nuestro estudio solamente existen dos variables que tienen la capacidad de predecir con una alta especificidad pero con una baja sensibilidad la presencia de metástasis ganglionares cervicales. Sin embargo, se requieren más estudios de investigación en este ámbito para poder aportar en un futuro un balance riesgo/beneficio a la hora de la toma de decisiones en la realización de un vaciamiento profiláctico selectivo o radical de los ganglios cervicales.

2. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides constituye dentro del sistema endocrino la neoplasia maligna más frecuente, de ahí su importancia para establecer su clasificación histopatológica, diagnóstico y tratamiento más adecuados. Sin embargo, aunque el número de casos de carcinoma de tiroides estimados por GLOBOCAN 2018 es de 567.000, ocupando el noveno puesto de incidencia de cáncer a nivel global (incidencia en mujeres: 10,2 por 100.000 habitantes; incidencia en hombres: 3,1 por 100.000 habitantes), el número de muertes estimadas es de 41.000 casos, por lo que la tasa de mortalidad oscila de 0,4 a 0,5 en hombres y mujeres respectivamente (1).

La incidencia del carcinoma de tiroides ha ido incrementándose a lo largo de los años desde el siglo pasado. Esto podría ser debido a la mejora en la utilización de las pruebas diagnósticas, tanto pruebas de imagen (ecografía) como histológicas (citología mediante PAAF), realizándose así un diagnóstico precoz en las fases iniciales de la enfermedad (1).

Etiopatogenia. La etiología del carcinoma de tiroides sigue siendo actualmente, en numerosas ocasiones, desconocida.

Por un lado podemos destacar que el factor de riesgo más importante establecido y demostrado para la aparición de una neoplasia maligna tiroidea es la exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo en el periodo infantil, con un largo periodo de latencia (mayor a 10 años). Sin embargo, se ha demostrado que cuando estas radiaciones alcanzan una dosis superior a 200 rad se produce la destrucción de la glándula, lo que supone un posible beneficio para el tratamiento del carcinoma tiroideo con la utilización de I131 (2).

Por otro lado la dieta (hipervitaminosis), la obesidad, el tabaco y algunos contaminantes medioambientales podrían contribuir al desarrollo de esta enfermedad (3).

Clasificación y estadificación. El carcinoma de tiroides se puede clasificar en varias variantes según su histopatología:

- Carcinoma tiroideo diferenciado, que incluye los tipos papilar (85% de los casos), folicular (5-15% de los casos) y de células de Hürthle (3-4% de los casos). Este último tipo de carcinoma es considerado por algunos autores como una variante del tipo folicular, sin embargo, hay estudios que

demuestran que el perfil molecular de este tipo de tumores es completamente diferente a la neoplasia folicular (4).

- Carcinoma anaplásico (menos del 5% de los casos). Tumor poco diferenciado o indiferenciado y de alto grado de malignidad, mortalidad cercana al 100%.
- Carcinoma medular (5% de los casos). Tumor de malignidad intermedia de estirpe neuroendocrino con capacidad para la secreción de calcitonina.

Tanto los carcinomas papilares como los foliculares y anaplásicos derivan de las células foliculares tiroideas; mientras que los carcinomas medulares derivan de otra estirpe celular, las células C o parafoliculares (5).

En nuestro trabajo, nos vamos a centrar únicamente en el cáncer de tiroides diferenciado.

En Octubre de 2016, el Comité Americano del Cáncer (AJCC: *American Joint Committee on Cancer*) publicó la octava edición del sistema de estadificación del cáncer (TNM) recogida en la *Tabla 1, 2, 3 y 4 (Anexos, Apéndice 1)* (6).

Manejo diagnóstico. Generalmente la primera manifestación clínica del carcinoma tiroideo diferenciado consiste en la aparición de un nódulo (palpable o no) en el tiroides. Sin embargo, es importante establecer que no todos los nódulos palpables forman parte de una neoplasia tiroidea subyacente, ya que pueden encontrarse en aproximadamente el 5% de la población adulta normal.

Esta situación nos plantea un problema diagnóstico ya que la importancia clínica de los nódulos tiroideos radica en la necesidad de excluir enfermedad tiroidea neoplásica maligna (7).

Con todo esto la valoración en primera instancia de un nódulo tiroideo conlleva la realización de una historia clínica y una exploración física apropiadas. Posteriormente, es importante seguir una estrategia diagnóstica mediante las pruebas complementarias necesarias, entre las que se podrían incluir: la cuantificación de los niveles de TSH y hormonas tiroideas; pruebas de imagen, como la gammagrafía con radionúclidos o la ecografía diagnóstica; y la citología del nódulo tiroideo mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) (*Anexos, Apéndice 1, Tabla 5*) (8).

Tratamiento. El carcinoma tiroideo diferenciado requiere un abordaje multidisciplinar consistente en cirugía (“gold standard”), tratamiento adyuvante con yodo radioactivo y tratamiento hormonal tiroideo.

La cirugía es el pilar fundamental del tratamiento del carcinoma tiroideo. Podemos distinguir dos procedimientos: tiroidectomía total, resección de toda la glándula con preservación del nervio laríngeo recurrente y del nervio laríngeo superior; y lobectomía, resección unilateral del lóbulo de la glándula afectado junto con el istmo y preservación del lóbulo contralateral (9).

Las indicaciones de un tipo u otro de intervención dependen según la ATA (American Thyroid Association) del tamaño tumoral, de la extensión extratiroidea o intratiroidea de la enfermedad, de la aparición clínica de metástasis tanto ganglionares como a distancia y de la focalidad tumoral (7).

Así mismo podría realizarse una lobectomía tiroidea a todos aquellos pacientes con carcinomas bien diferenciados de pequeño tamaño (< 1cm), unifocales, con enfermedad restringida a la glándula (intratiroidea) y sin presencia clínica de metástasis ganglionares y a distancia (10).

Según un estudio retrospectivo de 97 pacientes (11), la variable más importante a la hora de decidir la realización de una tiroidectomía completa en lugar de la lobectomía es la multifocalidad tumoral ya que es la única característica estadísticamente significativa asociada a enfermedad bilateral [OR 2,74 (IC 95% = 1,11 – 6,79)], incrementándose así la incidencia de malignidad en el lóbulo contralateral hasta el 60%.

Por otro lado, junto a la tiroidectomía puede asociarse la resección ganglionar cervical terapéutica en función de la existencia clínica de metástasis ganglionares (cN1). Para poder establecer una sospecha diagnóstica de afectación ganglionar cervical neoplásica a priori; es decir, antes de la realización de la intervención quirúrgica, se recomienda realizar una ecografía de los ganglios del cuello, puesto que esta técnica de imagen permite detectar adenopatías sospechosas en el 20-30% de los casos, y en algunas ocasiones complementarla con una citología mediante PAAF (punción-aspiración con aguja fina) (7).

En este punto es importante distinguir los carcinomas papilares de los foliculares ya que estos últimos suelen diseminarse principalmente por vía hematógena, por lo que las metástasis ganglionares son infrecuentes (<5% de los casos). En cambio la principal vía de propagación de los carcinomas papilares es la vía linfática (12).

Existen varias técnicas quirúrgicas para el vaciamiento de los ganglios cervicales: la resección ganglionar cervical radical (incluye ganglios de los niveles I a V, además de la disección del músculo esternocleidomastoideo, el nervio accesorio espinal y la vena

yugular interna), la resección ganglionar cervical radical modificada (incluye ganglios de los niveles I a V preservando las estructuras anteriores) y la resección ganglionar cervical selectiva (central, ganglios del nivel VI → primer sitio de propagación regional; y lateral, ganglios de los niveles II a V) (12) (13).

La técnica quirúrgica utilizada para el vaciamiento cervical terapéutico de las metástasis ganglionares del carcinoma tiroideo diferenciado dependerá de los niveles ganglionares del cuello afectados.

La linfadenectomía profiláctica cervical (tanto de los ganglios centrales como laterales) actualmente está en controversia.

La ATA (American Thyroid Association) recomienda de manera débil y con un bajo nivel de evidencia la linfadenectomía profiláctica del compartimento ganglionar central (nivel VI) en pacientes con carcinoma papilar de tiroides sin afectación ganglionar central pero con un tamaño tumoral > 4 cm (T3 o T4) o con metástasis en los ganglios cervicales laterales (7).

Por otra parte, una revisión sistemática de 17 estudios (14) sugiere que la disección profiláctica de los ganglios cervicales centrales reduce el riesgo de recidiva locorregional en pacientes con carcinoma papilar de tiroides [RR 0,66; IC 95% = 0,49-0,9; P = 0,008].

Esto supone la importancia de la realización de más estudios para conocer los beneficios o riesgos de una linfadenectomía selectiva profiláctica en el carcinoma diferenciado de tiroides.

La terapia con yodo radiactivo (^{131}I) consiste en la administración de yodo junto a un isótopo radioactivo que se incorpora a las células tiroideas mediante el transportador Na/I.

La cantidad de dosis absorbida por la glándula depende fundamentalmente de tres situaciones: concentración sérica de TSH (a mayor concentración, mayor estimulación para la captación del radioisótopo), expresión del transportador Na/I y la depleción de los depósitos de yodo.

El objetivo de la administración de este tipo de terapia en el carcinoma tiroideo diferenciado radica en la eliminación completa de tejido tumoral microscópico remanente en el organismo, como terapia adyuvante después de la realización de una tiroidectomía, además de formar parte del tratamiento activo de la enfermedad metastásica a distancia (15).

La terapia hormonal tiroidea tiene una doble función en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. Por un lado, es necesaria la administración de levotiroxina para suplir el déficit hormonal (hipotiroidismo) que conlleva de manera inherente el tratamiento quirúrgico, y por otro lado la supresión del crecimiento de las células tumorales, puesto que estas continúan siendo sensibles a la TSH (16).

3. OBJETIVOS

- 1) Analizar si existe una correlación estadísticamente significativa entre una serie de variables (edad y género; tamaño tumoral; tipo histológico; localización; invasión capsular; invasión vascular; multifocalidad; y afectación de los márgenes de resección quirúrgica) y la presencia de metástasis ganglionares cervicales en pacientes intervenidos por carcinoma diferenciado de tiroides.
- 2) Determinar la existencia de factores predictivos en el desarrollo de metástasis ganglionares cervicales en pacientes intervenidos y diagnosticados de carcinoma de tiroides bien diferenciado.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se realizó durante el mes de Mayo de 2019. Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de carcinoma tiroideo bien diferenciado entre los años 2004 y 2016. Se revisaron las historias clínicas de Anatomía Patológica, mediante el programa informático del Hospital Universitario Río Hortega, de un total de 324 pacientes intervenidos por enfermedad tiroidea (benigna o maligna); y de los cuales se seleccionaron, para la realización de la base de datos, 213 pacientes cuyo informe de Anatomía Patológica revelaba el diagnóstico de carcinoma de tiroides bien diferenciado, incluyéndose así los subtipos histológicos de carcinoma papilar, folicular y de células de Hürthle.

La técnica quirúrgica empleada en los pacientes seleccionados consistió en la realización de una tiroidectomía asociada o no a una linfadenectomía cervical, unilateral o bilateral, en función de la sospecha, tanto clínica como por pruebas de imagen, de metástasis ganglionares cervicales. En otros casos se pudo aislar junto con la pieza tiroidea el análisis de algún ganglio peritiroideo.

Criterios de inclusión. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados de carcinoma tiroideo bien diferenciado entre los años 2004- 2016 tras el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

Criterios de exclusión. Se excluyeron del estudio a todos aquellos pacientes diagnosticados de otro tipo histológico de carcinomas, como el medular o el anaplásico, además de aquellos cuya información clínica o patológica no fue completa.

VARIABLES A ESTUDIO. Se llevó a cabo el análisis de una serie de variables para valorar la relación existente entre éstas y el evento metástasis ganglionar cervical (variable dependiente).

- Variables epidemiológicas: edad (años) y sexo (hombre/mujer).
- Variables histológicas: tamaño tumoral (mm), tipo histológico (papilar/folicular/células de Hürthle), localización tumoral (lóbulo derecho/izquierdo/istmo/bilateral), invasión capsular tiroidea (si/no), invasión vascular (si/no), multifocalidad (si/no) y bordes de resección libres (si/no).

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud Oeste de Valladolid.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa informático IBM® SPSS® Statistics (versión 25).

La distribución normal de las variables se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis estadístico descriptivo, aquellas variables cuantitativas con distribución normal se han expresado con la media y la desviación estándar, mientras que para las variables cuantitativas que no siguen la normalidad se han utilizado como estadísticos descriptivos la mediana, los percentiles 25 y 75, los valores mínimos y máximos, el coeficiente de asimetría y la curtosis. Las variables cualitativas se han expresado en forma de porcentajes.

Para los métodos de contraste de hipótesis, las variables se analizaron mediante el test T de Student bilateral (variables cuantitativas con distribución normal), la prueba U de Mann-Whitney (prueba no paramétrica para variables cuantitativas que no tienen una distribución normal) y la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher cuando fue necesario (variables cualitativas).

La fuerza de asociación de las variables estadísticamente significativas se estimó mediante la razón de ventajas u odds ratio (OR) cuando fue necesario.

Las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado asociadas con la existencia de metástasis ganglionares se incluyeron en un análisis de regresión logística multivariante con el fin de detectar aquellas variables predictoras o

explicativas de la existencia de metástasis ganglionares cervicales en el carcinoma tiroideo bien diferenciado.

Un p-valor menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

5. RESULTADOS

Análisis estadístico descriptivo de la muestra a estudio. La muestra de este trabajo la constituyen 213 pacientes diagnosticados de carcinoma tiroideo bien diferenciado, de ellos el 82,6% fueron mujeres (176) y el 17,4% fueron hombres (37).

La edad promedio de la muestra es de 50,71 (DE 13,865) (IC 95%: 48,84- 52,59) con rango entre los 16 y 88 años (*Anexos, Apéndice 2, Tabla 5 y Figura 2*).

Por otro lado, respecto al tamaño tumoral la mediana se sitúa en los 8,00 mm con un valor del percentil 25 (P_{25}) de 4,00 y del percentil 75 (P_{75}) de 20,00. El valor mínimo del tamaño tumoral es de 0,3 mm y el máximo de 130 mm con un rango de 129,70. El coeficiente de asimetría es de 2,671 y la curtosis de 11,578 con un error estándar de 0,332 (*Anexos, Apéndice 2, Figura 3*).

El tipo histológico más frecuente en nuestro análisis de los datos fue el carcinoma papilar, que supuso el 90,6% de casos, seguido del carcinoma folicular (7%) y del carcinoma de células de Hürthle (2,3%). La localización tumoral estuvo presente en un 51,6% de los casos en el lóbulo derecho, en un 34,3% en el lóbulo izquierdo y un 7% tanto en el istmo tiroideo como en ambos lóbulos (bilateral). La invasión capsular tiroidea se encontró en un 33,8% de los casos y la invasión vascular en un 9,9%. Existió multifocalidad tumoral en el 28,2% y se registraron metástasis ganglionares cervicales en el 15% de los pacientes. Los bordes de resección quirúrgica estuvieron libres de afectación tumoral en el 88,3% de los pacientes.

VARIABLES CUANTITATIVAS Y CUALITATIVAS	Media ± DE o Mediana o %
Edad (años)	50,71 ± 13,865
Sexo (hombre/mujer)	37 (17,4%) / 176 (82,6%)
Tamaño tumoral (mm)	8,00
Tipo histológico	
• Papilar	193 (90,6%)
• Folicular	15 (7%)
• Células de Hürthle	5 (2,3%)
Localización tumoral	
• Lóbulo derecho	110 (51,6%)
• Lóbulo izquierdo	73 (34,3%)
• Istmo	15 (7%)
• Bilateral	15 (7%)

Variables cuantitativas y cualitativas	Media ± DE o Mediana o %
Invasión capsular tiroidea (si/no)	72 (33,8%) / 141 (66,2%)
Invasión vascular (si/no)	21 (9,9%) / 192 (90,1%)
Multifocalidad (si/no)	60 (28,2%) / 153 (71,8%)
Bordes de resección libres (si/no)	188 (88,3%) / 25(11,7%)
Metástasis Ganglionares (si/no)	32 (15%) / 181 (85%)

Tabla 6. Tabla resumen del análisis descriptivo de las variables de la muestra.

Análisis estadístico de contraste de hipótesis.

Se segmentó la muestra y se comparó cada una de las diferentes variables a estudio en función del evento metástasis ganglionar, para establecer la existencia o no de diferencias y asociaciones estadísticamente significativas.

- Edad/Metástasis ganglionares.

Como se observa en la *Tabla 7 (Anexos, Apéndice 2)*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,881$) entre las edades medias de los pacientes que presentan metástasis ganglionares cervicales (50,38) y los que no las presentan (50,77).

- Sexo/Metástasis ganglionares.

Se ha observado que en nuestra muestra el 13,1 % de las mujeres y el 24,3 % de los hombres diagnosticados de carcinoma tiroideo bien diferenciado presentaban metástasis ganglionares (*Anexos, Apéndice 2, Tabla 8*). Sin embargo, mediante la Prueba Chi-cuadrado no se demuestra que esta diferencia encontrada sea estadísticamente significativa ($p=0,082$), por lo que no podemos afirmar que las variables sexo y metástasis ganglionar estén relacionadas.

- Tamaño tumoral/metástasis ganglionares.

Mediante la realización del Test de Mann-Whitney, recogido en la *Tabla 9 (Anexos, Apéndice 2)*, no podemos asumir que existan diferencias estadísticamente significativas entre la distribución del tamaño tumoral y la existencia de metástasis ganglionares cervicales ($p=0,094$).

- Tipo histológico/Metástasis ganglionares.

Para el análisis del tipo histológico, se decidió agrupar los casos de carcinoma de células de Hürthle y de carcinoma folicular.

Como vemos en la *Tabla 10 (Anexos, Apéndice 2)*, el 100% de las metástasis ganglionares cervicales encontradas en nuestra muestra se corresponden con pacientes diagnosticados de carcinoma papilar. Sin embargo, solamente en el 16,6% de los carcinomas papilares se encontraron metástasis ganglionares.

Al analizar estas variables mediante el Test exacto de Fisher, podemos observar que existe una asociación estadísticamente significativa ($p=0,049$) entre la presencia de metástasis ganglionares cervicales y el carcinoma de tipo papilar.

- Localización tumoral/Metástasis ganglionares.

La *Tabla 11 (Anexos, Apéndice 2)* nos muestra que existieron metástasis en el 10,9% de tumores localizados en el lóbulo derecho, en el 11% de los localizados en el lóbulo izquierdo y en el 20% de los localizados en el istmo tiroideo. Sin embargo, se encontró una gran diferencia cuando el tumor asienta en ambos lóbulos, es decir, es bilateral, ya que el 60% de los mismos presentaba metástasis en los ganglios cervicales, tras el análisis anatomopatológico.

Esta diferencia encontrada y analizada mediante el Test de Chi-cuadrado nos permite aceptar que existe una asociación estadísticamente significativa ($p=0,0001$) entre la presencia de metástasis ganglionares cervicales y la localización del tumor en ambos lóbulos tiroideos (bilateral).

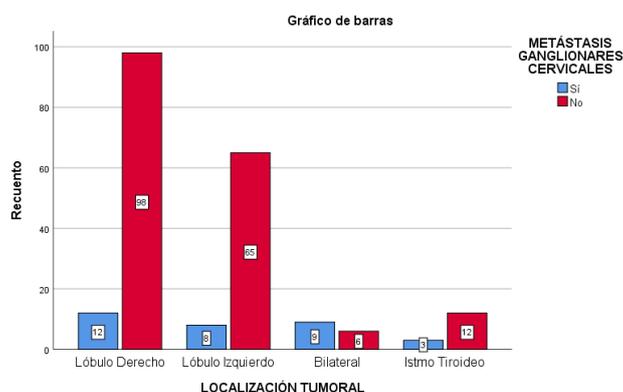


Figura 4. Gráfico de barras que compara la localización tumoral con la presencia y ausencia de metástasis ganglionar.

- Invasión capsular tiroidea/metástasis ganglionares.

En la *Tabla 12 (Anexos, Apéndice 2)* podemos observar que en el 27,8% de los carcinomas que habían invadido la cápsula tiroidea existían, al diagnóstico, metástasis

ganglionares. Por otro lado, el 91,5% de los tumores que no habían sobrepasado la cápsula, no presentaban metástasis.

Al analizar estas diferencias halladas mediante el Test de Chi-cuadrado se puede afirmar que existe una asociación estadísticamente significativa ($p= 0,0001$) entre la presencia de invasión capsular y las metástasis ganglionares cervicales con una OR= 4,135 (IC 95%: 1,886-9,063).

- Invasión vascular/Metástasis ganglionares.

La *Tabla 13 (Anexos, Apéndice 2)* nos muestra que el 33,3% de los tumores en los que se demostró permeación vascular presentaban metástasis, mientras que el 87% de los tumores en los que no se detectó invasión de los vasos tampoco se detectaron metástasis ganglionares.

Al analizar la relación entre estas dos variables mediante el Test exacto de Fisher se pudo concluir que existe una asociación estadísticamente significativa ($p=0,022$) entre la presencia de invasión vascular y las metástasis ganglionares cervicales con una OR= 3,34 (IC95%:1,229-9,078).

- Multifocalidad/Metástasis ganglionares.

Se ha objetivado que en nuestra muestra seleccionada, de los 60 pacientes que presentaban varios focos tumorales tiroideos se han registrado 15 casos con metástasis ganglionares cervicales (25%) y 45 casos sin ellas (75%), mientras que de los 153 pacientes que solo presentaban un único tumor se han encontrado 17 casos con metástasis ganglionares (11,1%) y 136 casos sin ellas (88,9%) (*Anexos, Apéndice 2, Tabla 14*).

El análisis entre estas dos variables mediante el Test de Chi-cuadrado nos permite aseverar que existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,011$) entre la presencia de varios focos tumorales tiroideos y la presencia de metástasis ganglionares cervicales con una OR=2,667 (IC95%: 1,232-5,770).

- Bordes de resección libres/Metástasis ganglionares.

Del total de nuestra muestra a estudio los bordes de resección quirúrgica estuvieron libres de enfermedad tumoral en 188 casos y, de ellos, solamente se confirmó la presencia de metástasis ganglionares en 19 casos (10,1%). Por otra parte se

detectaron metástasis ganglionares en 13 de los 25 casos (52%) que no presentaron márgenes libres de resección (*Anexos, Apéndice 2, Tabla 15*).

Posteriormente mediante el análisis de ambas variables mediante el Test de Chi-cuadrado se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa ($p=0,0001$) entre la existencia de afectación tumoral de los bordes de resección quirúrgica y la presencia de metástasis ganglionares con una OR= 9,636 (IC95%:3,852- 24,102).

Variables	n	Mx G (SI)	Mx G (NO)	p	OR
Edad	M=50,71± 13,86	M=50,38 ± 16,108	M= 50,77 ± 13,48	0,881	
Sexo					
• Mujer	176 (82,6%)	23 (13,1%)	153 (86,9%)	0,082	
• Hombre	37 (17,4%)	9 (24,3%)	28 (75,7%)		
Tamaño tumoral	m= 8,00	Rango promedio = 123,8	Rango promedio = 104,03	0,094	
Tipo histológico					
• Folicular/Hürthle	20 (9,4%)	0 (0%)	20 (100%)	0,049	
• Papilar	193 (90,6%)	32 (16,6%)	161 (83,4%)		
Localización tumoral					
• Lob. Derecho	110 (51,6%)	12 (10,9%)	98 (89,1%)	0,0001	
• Lob. Izquierdo	73 (34,3%)	8 (11%)	65 (89%)		
• Istmo	15 (7%)	9 (60%)	6 (40%)		
• Bilateral	15 (7%)	3 (20%)	12 (80%)		
Invasión capsular	72 (33,8%)	20 (27,8%)	52 (72,2%)	0,0001	4,135 (1,886-9,063)
Invasión vascular	21 (9,9%)	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0,022	3,34 (1,229-9,078)
Multifocalidad	60 (28,2%)	15 (25%)	45 (75%)	0,011	2,667 (1,232-5,770)
Bordes de resección	25(11,7%)	13 (52%)	12 (48%)	0,0001	9,636 (3,85-24,1)

Tabla 16. Tabla que recoge el análisis bivariante de cada variable enfrentada al evento metástasis ganglionar (Si/No).

*NOTA **: n: número de casos; M: media; m: mediana; Mx G: metástasis ganglionares; p: p-valor; OR: odds ratio.*

Por tanto las variables que obtuvieron significación estadística fueron: tipo histológico, localización tumoral, invasión capsular y vascular, la existencia de varios focos tumorales y los bordes de resección quirúrgica afectados.

Análisis multivariante de regresión logística.

Las seis variables descritas anteriormente, que alcanzaron la significación estadística, se incluyeron en un análisis multivariante de regresión logística con el objetivo de

establecer un modelo predictivo de la existencia de metástasis ganglionares cervicales en el carcinoma tiroideo bien diferenciado.

Se fueron eliminando en siete pasos sucesivos las variables no estadísticamente significativas (p- valor > 0,05):

- Tipo histológico: p= 0,998.
- Multifocalidad: p=0,847.
- Localización en el lóbulo izquierdo: p=0,760.
- Invasión capsular tiroidea: p=0,266.
- Invasión vascular: p=0,170.
- Localización en el istmo tiroideo: p= 0,062.

Las únicas variables que mantuvieron la significación estadística fueron los bordes de resección quirúrgica (p=0,0001) con un Exp (B)= 11,112 (IC95%: 4,141-29,820) y la localización tumoral bilateral (p=0,0001) con una un Exp (B)= 13,806 (IC95%: 4,090-46,599).

Variables en la ecuación									
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
BORDES LIBRES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA(1)	2,408	,504	22,859	1	,000	11,112	4,141	29,820	
Bilat(1)	2,625	,621	17,888	1	,000	13,806	4,090	46,599	
Constante	-2,548	,288	78,141	1	,000	,078			

Tabla 17. Variables estadísticamente significativas en el análisis multivariante de regresión logística.

El modelo final mostró una capacidad predictiva de 30% (R cuadrado de Nagelkerke) con un área bajo la curva ROC de 0,753 (IC95%: 0,645-0,861).

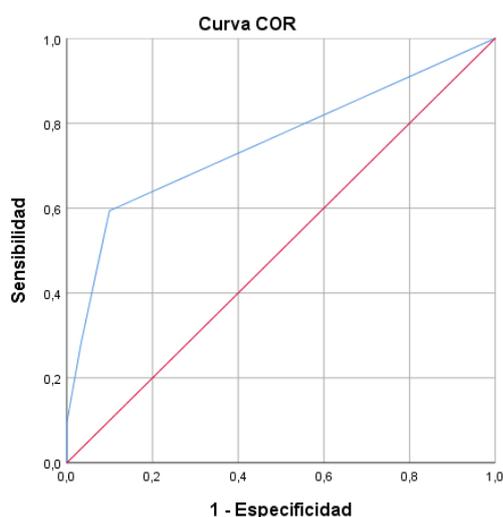


Figura 5. Curva ROC resultado del análisis de regresión multivariante logística binaria de la probabilidad pronosticada de las variables estadísticamente significativas (bordes de resección quirúrgica y localización tumoral bilateral).

Al confrontar el valor pronosticado del conjunto de estas dos variables (bordes de resección quirúrgica y localización bilateral del tumor) con el valor observado en nuestra muestra a estudio, se encontró que se permite predecir la ausencia de metástasis ganglionares cervicales en el 96,7% de los casos y la presencia de las mismas solamente en el 28,1% de los casos por lo que el porcentaje global de la prueba es del 86,4%.

Tabla de clasificación^a

Observado		Pronosticado		Porcentaje correcto
		METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES		
		No	Sí	
METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES	No	175	6	96,7
	Sí	23	9	28,1
Porcentaje global				86,4

Tabla 18. Comparación entre el número pronosticado y el observado de metástasis ganglionares cervicales en nuestra muestra a estudio.

6. DISCUSIÓN.

En conclusión, según los resultados obtenidos en el análisis de regresión multivariante de nuestro estudio, podemos establecer que las únicas variables que mantuvieron la significación estadística con la presencia de metástasis ganglionares cervicales al diagnóstico fueron:

- 1 La afectación de los bordes quirúrgicos de resección de la pieza.
- 2 La localización bilateral del tumor.

En el caso de la primera variable estudiada, es importante destacar que si tras el análisis anatomopatológico de la pieza extirpada existe afectación neoplásica de los márgenes quirúrgicos, lo más probable es que el tumor no se encuentre limitado al tiroides y haya invadido una serie de tejidos peritiroideos adyacentes, considerándose, según la clasificación del comité americano del cáncer (AJCC) (6), un tumor pT3b como mínimo. En este sentido, una revisión sistemática y meta-análisis de 20 estudios (17) ha concluido que la extensión extratiroidea del carcinoma papilar presenta una alta tendencia a la propagación y diseminación hacia los ganglios linfáticos centrales del cuello (nivel VI) en los pacientes cN0 (OR = 2.27; IC95%: 1.76–2.94; p<0.00001).

Por otro lado, la localización tumoral en ambos lóbulos (bilateral) se dio en 15 pacientes y solamente en un caso se trató de un único tumor que ocupaba en tamaño ambos lóbulos. Los 14 pacientes restantes se clasificaron dentro de la categoría de

localización bilateral porque presentaban afectación neoplásica parcheada del tiroides, es decir, múltiples focos tumorales tanto en el lóbulo derecho como en el izquierdo. En este aspecto, una revisión sistemática y meta-análisis de 31 estudios (18) afirma que existe una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de metástasis ganglionares y, la bilateralidad del tumor (OR = 1.52; IC95%:1.31-1.77; $p < 0.001$) y la existencia de múltiples focos tumorales (OR = 1.46; IC95%:1.31-1.77, $p < 0.001$).

En el resto de variables estudiadas, tras haber realizado un análisis de los datos, no podemos afirmar que exista una asociación estadísticamente significativa para establecer un modelo predictivo en el desarrollo de metástasis ganglionares cervicales en el carcinoma bien diferenciado de tiroides, pero tampoco que no exista, ya que un mayor tamaño muestral podría haber mejorado la significación estadística y los resultados obtenidos. Además, otra de las limitaciones que hemos tenido en nuestro estudio radica en la ausencia de vaciamientos ganglionares profilácticos en la muestra por lo que no es posible comprobar histopatológicamente la ausencia de metástasis ganglionares en aquellos pacientes que solamente han sido tiroidectomizados.

Pese a esto, en nuestro trabajo, hemos podido extraer otra serie de conclusiones con respecto a las otras variables no significativas.

En nuestro estudio, el carcinoma de tiroides afecta en mayor proporción al sexo femenino (4-5:1), proporción más alta que la que está descrita en la literatura (2-3:1), y su incidencia aumenta con la edad. En el caso del carcinoma folicular el pico de incidencia máxima oscila entre los 40 y 60 años (se manifiesta en pacientes de edades más avanzadas que el carcinoma papilar típico) (5) (8).

Sobre los tipos histológicos estudiados (carcinoma papilar, folicular y de células de Hürthle), solamente en el carcinoma papilar se han observado metástasis ganglionares cervicales, ya que su propagación se realiza principalmente a nivel linfático. Sin embargo, los carcinomas de tipo folicular, en comparación con los papilares, presentan típicamente un único nódulo y utilizan la vía hematogena para su diseminación, siendo la afectación linfática ganglionar bastante infrecuente, ocurriendo solamente en el 8-13% de los casos. No obstante la participación ganglionar es más común en el carcinoma de células de Hürthle (19).

Actualmente el manejo de los ganglios linfáticos cervicales en el carcinoma tiroideo diferenciado está en controversia. La ATA (American Thyroid Association) recomienda de manera fuerte y con un moderado nivel de evidencia la linfadenectomía terapéutica del compartimento central del cuello (nivel VI) junto con la tiroidectomía total cuando

existe evidencia clínica de afectación ganglionar. Sin embargo, en cuanto a la linfadenectomía profiláctica del compartimento ganglionar central se recomienda de manera débil y con un bajo nivel de evidencia en pacientes con carcinoma papilar de tiroides sin afectación ganglionar central pero con un tamaño tumoral > 4 cm (T3 o T4) o con metástasis en los ganglios cervicales laterales. En caso de tratarse de un carcinoma folicular o un carcinoma papilar de pequeño tamaño (T1 o T2), no invasivo, con ganglios clínicamente negativos se recomienda de manera fuerte y con un moderado nivel de evidencia la realización de una tiroidectomía sin disección ganglionar profiláctica (7).

En cambio, un estudio multicéntrico de cohortes (20) establece que la realización rutinaria de un vaciamiento profiláctico del compartimento central en el mismo acto quirúrgico de la tiroidectomía en el carcinoma papilar tiroideo está asociado a la eliminación de la enfermedad metastásica subclínica, a una disminución de las tasas de recurrencia locorregional de la enfermedad y por tanto de reintervención y a una disminución de los niveles séricos postoperatorios de tiroglobulina. Sin embargo, en este estudio la tasa de hipocalcemia transitoria es mayor en el grupo en el que se ha llevado a cabo, además de la tiroidectomía, un vaciamiento ganglionar del compartimento central (9,7% vs. 4,1%; $p=0,03$).

Por lo tanto sería interesante buscar otra serie de alternativas que nos ayudaran a valorar la afectación ganglionar sin tener que recurrir a la linfadenectomía cervical en todos los enfermos.

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos establecer que las dos variables predictivas estadísticamente significativas tienen una especificidad elevada, puesto que nos permiten estimar la ausencia de metástasis ganglionares en un alto porcentaje de casos (96,7%), pero una sensibilidad muy baja (28,1%), ya que no nos permiten confirmarlas.

Finalmente, considero que es necesaria la realización de más estudios de investigación que permitan la creación de modelos predictivos con el objetivo de estimar lo mejor posible la existencia de metástasis ganglionares cervicales en el carcinoma de tiroides bien diferenciado sin la necesidad de realizar vaciamientos electivos.

7. CONCLUSIONES.

Se ha comprobado mediante un análisis estadístico bivariado la existencia de asociaciones estadísticamente significativas entre una serie de variables (tipo histológico, localización tumoral, invasión capsular tiroidea y vascular, multifocalidad y bordes de resección quirúrgica) y la presencia de metástasis ganglionares

Sin embargo, los resultados obtenidos en el análisis multivariante de regresión logística nos han permitido concluir que solamente la afectación de los bordes quirúrgicos de resección y la localización tumoral bilateral tienen la capacidad de predecir con una alta especificidad pero con una baja sensibilidad la presencia de metástasis ganglionares cervicales.

Por último, nuestros datos pueden formar parte de un modelo predictivo básico pero es necesario el desarrollo de más trabajos de investigación para poder aportar en un futuro un balance riesgo/beneficio a la hora de la toma de decisiones en la realización de un vaciamiento profiláctico selectivo o radical de los ganglios cervicales en el cáncer tiroideo diferenciado.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 1 de noviembre de 2018;68(6):394-424.
2. Rozman C, Cardellach F. *Medicina Interna.* 16.^a ed. Elsevier; 2008. 3128 p.
3. Ashorobi D, Lopez PP. *Cancer, Thyroid Follicular.* StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539775/>
4. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, Ghossein R, Morris LGT, Liang Y, et al. Genomic Dissection of Hurthle Cell Carcinoma Reveals a Unique Class of Thyroid Malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2013;98(5):E962-72.
5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins. Patología Humana.* 9^a. Elsevier; 2013.
6. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid.* junio de 2017;27(6):751-6.

7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. enero de 2016;26(1):1-133.
8. Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. *Principios de Medicina Interna*. 19.^a ed. Vol. 2. McGrawHill Education; 2015.
9. Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer. Surgical treatment. 2018. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-surgical-treatment/print?search=cancer%20de%20tiroides%20&topicRef=7838&source=see_link
10. Lucchini R, Monacelli M, Santoprete S, Triola R, Conti C, Pecoriello R, et al. Differentiated thyroid tumors: surgical indications. *Il G Chir*. 10 de julio de 2013;34(5-6):153-7.
11. Ibrahim B, Forest V-I, Hier M, Mlynarek AM, Caglar D, Payne RJ. Completion thyroidectomy: predicting bilateral disease. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 16 de junio de 2015;44(1):23.
12. Sippel R. Neck dissection for differentiated thyroid cancer - UpToDate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/neck-dissection-for-differentiated-thyroid-cancer?search=cancer%20de%20tiroides%20&source=search_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=13
13. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1 de julio de 2002;128(7):751-8.
14. Zhao W, You L, Hou X, Chen S, Ren X, Chen G, et al. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection on Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 1 de agosto de 2017;24(8):2189-98.
15. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer—Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 17 de junio de 2017;18(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486113/>

16. Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Overview of management - UpToDate. 2018;37.
17. Sun W, Lan X, Zhang H, Dong W, Wang Z, He L, et al. Risk Factors for Central Lymph Node Metastasis in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2 de octubre de 2015;10(10):e0139021.
18. Ma B, Wang Y, Yang S, Ji Q. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 1 de abril de 2016;28:153-61.
19. Tuttle RM. Follicular thyroid cancer (including Hürthle cell cancer). 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/follicular-thyroid-cancer-including-hurthle-cell-cancer/print?search=cancer%20de%20tiroides%20&topicRef=7860&source=see_link
20. Popadich A, Levin O, Lee JC, Smooke-Praw S, Ro K, Fazel M, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. Surgery. 1 de diciembre de 2011;150(6):1048-57.
21. Giordano D, Frasoldati A, Gabrielli E, Pernice C, Zini M, Castellucci A, et al. Long-term outcomes of central neck dissection for cN0 papillary thyroid carcinoma. American Journal of Otolaryngology. 1 de septiembre de 2017;38(5):576-81. 1.
22. Lozano Olivares J, Capdevila Castellón J, Aller Pardo J. Cáncer diferenciado de tiroides. Madrid: IM&C; 2014
23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(1):7-30.
24. Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 1996;46(5):261-83.
25. Gambardella C, Tartaglia E, Nunziata A, Izzo G, Siciliano G, Cavallo F, et al. Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients. World J

Surg Oncol. 19 de septiembre de 2016;14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028971/>

26. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh Q-Y, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus Statement on the Terminology and Classification of Central Neck Dissection for Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Surgery Working Group with Participation from the American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery, and American Head and Neck Society. *Thyroid*. noviembre de 2009;19(11):1153-8.
27. Gonçalves Filho J, Zafereo ME, Ahmad FI, Nixon IJ, Shaha AR, Vander Poorten V, et al. Decision making for the central compartment in differentiated thyroid cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. noviembre de 2018;44(11):1671-8.
28. Lima ARLR, Medeiros KMM de, Parente C de MRV, Caldas A de S, Faria M dos S, Magalhães M, et al. Does the Bethesda category predict aggressive features in differentiated thyroid cancer? *Archives of Endocrinology and Metabolism*. enero de 2019;63(1):12-5.
29. Zhao W, Luo H, Zhou Y, Dai W, Zhu J. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 1 de noviembre de 2017;43(11):1989-2000.
30. Conzo G, Docimo G, Pasquali D, Mauriello C, Gambardella C, Esposito D, et al. Predictive value of nodal metastases on local recurrence in the management of differentiated thyroid cancer. Retrospective clinical study. *BMC Surg*. 2013;13(Suppl 2):S3.
31. Dobrinja C, Troian M, Cipolat Mis T, Rebez G, Bernardi S, Fabris B, et al. Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node-negative (cN0) papillary thyroid carcinoma: Is there anything more to say? A decade experience in a single-center. *International Journal of Surgery*. 1 de mayo de 2017;41:S40-7.

9. ANEXOS

Apéndice 1. Introducción

T Category	T Criteria
Tx	Primary tumor cannot be assessed.
T0	No evidence of primary tumor.
T1	Tumor \leq 2 cm in greatest dimensión, limited to the thyroid.
T1a	Tumor $<$ 1 cm in greatest dimensión, limited to the thyroid.
T1b	Tumor $>$ 1 cm but \leq 2 cm in greatest dimensión, limited to the thyroid.
T2	Tumor $>$ 2 cm but \leq 4 cm in greatest dimensión, limited to the thyroid.
T3*	Tumor $>$ 4 cm limited to the thyroid, or gross extrathyroidal extensión invading only strap muscles.
T3a*	Tumor $>$ 4 cm limited to the thyroid.
T3b*	Gross extrathyroidal extensión invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size.
T4	Includes gross extrathyroidal extensión into major neck structures.
T4a	Gross extrathyroidal extensión invading subcutaneous soft tisúes, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size.
T4b	Gross extrathyroidal extensión invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size.

Note: All categories may be subdivided: (s) solitary tumor and (m) multifocal tumor (the largest tumor determines the classification).

Tabla 1. Definition of Primary Tumor (T): Papillary, Follicular, Poorly differentiated, Huthle cell and Anaplastic Thyroid Carcinoma.

N Category	N Criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed.
N0	No evidence of regional lymph nodes metástasis.
N0a*	One or more cytological or histologically confirmed benign lymph nodes.
N0b*	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metástasis.
N1*	Metastasis to regional nodes.
N1a*	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal) lymph nodes. This can be unilateral or bilateral disease.
N1b*	Metastasis to unilateral, bilateral or contralateral lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV or V) or retropharyngeal lymph nodes.

Tabla 2. Definition of Regional Lymph Node (N).

M Category	M Criteria
M0	No distant metástasis
M1	Distant metástasis

Tabla 3. Definition of Distant Metastasis (M).

< 55 años			Survival
I	Any T or N	M0	98-100%
II	Any T or N	M1	85-95%

≥ 55 años			Survival
I	T1 o T2 N0	M0	98-100%
II	T1 o T2 N1a/b T3a o T3b any N	M0	85-95%
III	T4a any N	M0	60-70%
IVA	T4b any N	M0	< 50%
IVB	Any T or N	M1	

Tabla 4. Differentiated Thyroid Cancer.

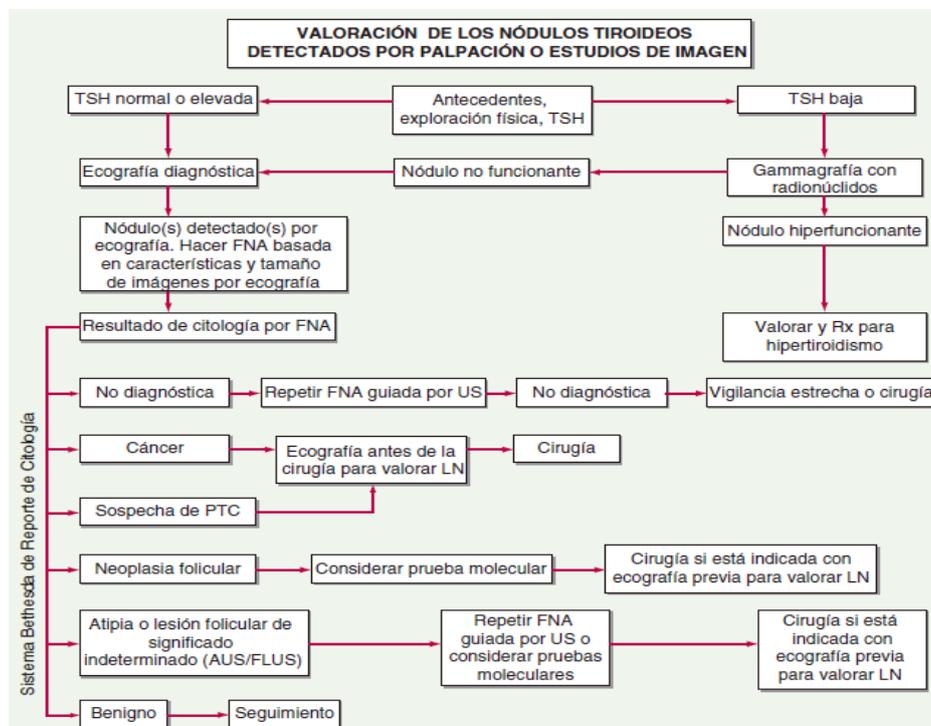


Figura 1. Estrategia diagnóstica del paciente con nódulo tiroideo.

NOTA **: FNA, aspiración con aguja fina (fine-needle aspiration); LN, ganglio linfático; PTC, cáncer papilar de tiroides; TSH, hormona estimulante de tiroides; US, ecografía (ultrasound).

Apéndice 2. Resultados.

Prueba T

Estadísticas para una muestra

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EDAD	213	50,71	13,865	,950

Prueba para una muestra

Valor de prueba = 0

	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
EDAD	53,383	212	,000	50,714	48,84	52,59

Tabla 5. Prueba T de Student para una muestra (Edad).

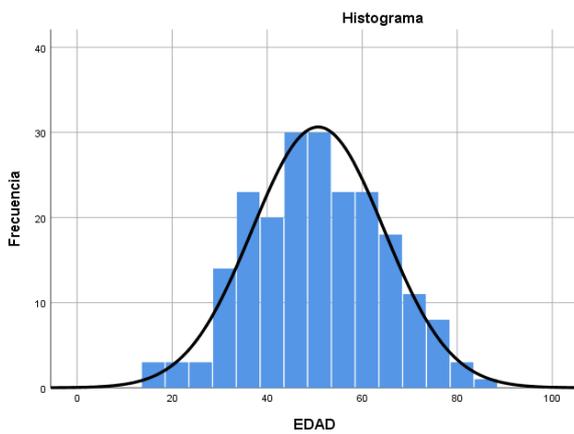


Figura 2. Histograma edad de la muestra.

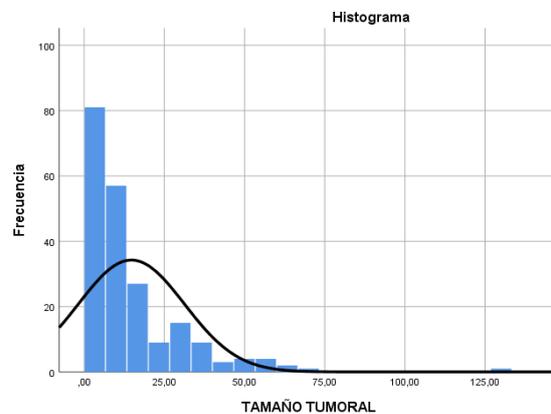


Figura 3. Histograma tamaño tumoral de la muestra.

Prueba T

Estadísticas de grupo

EDAD	METÁSTASIS GANGLIONARES	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
	Sí		32	50,38	16,108
No		181	50,77	13,480	1,002

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

EDAD		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
							Inferior	Superior
EDAD	Se asumen varianzas iguales	-,150	211	,881	-,398	2,665	-5,652	4,855
	No se asumen varianzas iguales	-,132	39,048	,896	-,398	3,019	-6,504	5,707

Tabla 7. Prueba T de Student para dos muestras independientes (Edad y Metástasis ganglionares cervicales).

Tabla cruzada Sexo*METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES

		METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES		Total	
		Sí	No		
Sexo	Mujer	Recuento	23	153	176
		Recuento esperado	26,4	149,6	176,0
		% dentro de Sexo	13,1%	86,9%	100,0%
Sexo	Hombre	Recuento	9	28	37
		Recuento esperado	5,6	31,4	37,0
		% dentro de Sexo	24,3%	75,7%	100,0%
Total		Recuento	32	181	213
		Recuento esperado	32,0	181,0	213,0
		% dentro de Sexo	15,0%	85,0%	100,0%

Tabla 8. Tabla de contingencia 2 x 2 para las variables Sexo y Metástasis ganglionar cervical.

Prueba de Mann-Whitney

		Rangos			Estadísticos de prueba ^a	
TAMAÑO TUMORAL	METÁSTASIS GANGLIONARES	N	Rango promedio	Suma de rangos	TAMAÑO TUMORAL	
		Sí	32	123,80	3961,50	U de Mann-Whitney
	No	181	104,03	18829,50	W de Wilcoxon	18829,500
	Total	213			Z	-1,675
					Sig. asintótica(bilateral)	,094

Tabla 9. Prueba de Mann-Whitney para 2 muestras independientes (Tamaño tumoral y Metástasis ganglionares cervicales).

Tabla cruzada TIPO HISTOLÓGICO*METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES

		METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES		Total	
		Sí	No		
TIPO HISTOLÓGICO	Carcinoma Folicular/Células de Hürthle	Recuento	0	20	20
		Recuento esperado	3,0	17,0	20,0
		% dentro de TIPO HISTOLÓGICO	0,0%	100,0%	100,0%
TIPO HISTOLÓGICO	Carcinoma Papilar	Recuento	32	161	193
		Recuento esperado	29,0	164,0	193,0
		% dentro de TIPO HISTOLÓGICO	16,6%	83,4%	100,0%
Total		Recuento	32	181	213
		Recuento esperado	32,0	181,0	213,0
		% dentro de TIPO HISTOLÓGICO	15,0%	85,0%	100,0%

Tabla 10. Tabla de contingencia 2 x 2 para las variables Tipo histológico y Metástasis ganglionar cervical.

Tabla cruzada LOCALIZACIÓN TUMORAL*METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES

			METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES		Total
			Sí	No	
LOCALIZACIÓN TUMORAL	Lóbulo Derecho	Recuento	12	98	110
		Recuento esperado	16,5	93,5	110,0
		% dentro de LOCALIZACIÓN TUMORAL	10,9%	89,1%	100,0%
	Lóbulo Izquierdo	Recuento	8	65	73
		Recuento esperado	11,0	62,0	73,0
		% dentro de LOCALIZACIÓN TUMORAL	11,0%	89,0%	100,0%
	Bilateral	Recuento	9	6	15
		Recuento esperado	2,3	12,7	15,0
		% dentro de LOCALIZACIÓN TUMORAL	60,0%	40,0%	100,0%
Istmo Tiroideo	Recuento	3	12	15	
	Recuento esperado	2,3	12,7	15,0	
	% dentro de LOCALIZACIÓN TUMORAL	20,0%	80,0%	100,0%	
Total	Recuento	32	181	213	
	Recuento esperado	32,0	181,0	213,0	
	% dentro de LOCALIZACIÓN	15,0%	85,0%	100,0%	

Tabla 11. Tabla de contingencia 2 x 4 para las variables Localización tumoral y Metástasis ganglionar cervical.

Tabla cruzada INVASIÓN CAPSULAR TIROIDEA*METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES

			METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES		Total
			Sí	No	
INVASIÓN CAPSULAR TIROIDEA	Sí	Recuento	20	52	72
		Recuento esperado	10,8	61,2	72,0
		% dentro de INVASIÓN CAPSULAR TIROIDEA	27,8%	72,2%	100,0%
	No	Recuento	12	129	141
		Recuento esperado	21,2	119,8	141,0
		% dentro de INVASIÓN CAPSULAR TIROIDEA	8,5%	91,5%	100,0%
Total	Recuento	32	181	213	
	Recuento esperado	32,0	181,0	213,0	
	% dentro de INVASIÓN CAPSULAR TIROIDEA	15,0%	85,0%	100,0%	

Tabla 12. Tabla de contingencia 2 x 2 para las variables Invasión capsular tiroidea y Metástasis ganglionar cervical.

Tabla cruzada INVASIÓN VASCULAR*METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES

			METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES		Total
			Sí	No	
INVASIÓN VASCULAR	Sí	Recuento	7	14	21
		Recuento esperado	3,2	17,8	21,0
		% dentro de INVASIÓN VASCULAR	33,3%	66,7%	100,0%
	No	Recuento	25	167	192
		Recuento esperado	28,8	163,2	192,0
		% dentro de INVASIÓN VASCULAR	13,0%	87,0%	100,0%
Total	Recuento	32	181	213	
	Recuento esperado	32,0	181,0	213,0	
	% dentro de INVASIÓN VASCULAR	15,0%	85,0%	100,0%	

Tabla 13. Tabla de contingencia 2 x 2 para las variables Invasión vascular y Metástasis ganglionar cervical.

Tabla cruzada MULTIFOCALIDAD*METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES

		METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES		Total	
		Sí	No		
MULTIFOCALIDAD	Sí	Recuento	15	45	60
		Recuento esperado	9,0	51,0	60,0
		% dentro de MULTIFOCALIDAD	25,0%	75,0%	100,0%
	No	Recuento	17	136	153
		Recuento esperado	23,0	130,0	153,0
		% dentro de MULTIFOCALIDAD	11,1%	88,9%	100,0%
Total	Recuento	32	181	213	
	Recuento esperado	32,0	181,0	213,0	
	% dentro de MULTIFOCALIDAD	15,0%	85,0%	100,0%	

Tabla 14. Tabla de contingencia 2 x 2 para las variables Multifocalidad tumoral y Metástasis ganglionar cervical.

Tabla cruzada BORDES LIBRES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA*METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES

		METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES		Total	
		Sí	No		
BORDES LIBRES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA	Sí	Recuento	19	169	188
		Recuento esperado	28,2	159,8	188,0
		% dentro de BORDES LIBRES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA	10,1%	89,9%	100,0%
	No	Recuento	13	12	25
		Recuento esperado	3,8	21,2	25,0
		% dentro de BORDES LIBRES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA	52,0%	48,0%	100,0%
	Total	Recuento	32	181	213
		Recuento esperado	32,0	181,0	213,0
		% dentro de BORDES LIBRES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA	15,0%	85,0%	100,0%

Tabla 15. Tabla de contingencia 2 x 2 para las variables Bordes libres de resección quirúrgica y Metástasis ganglionar cervical.

10. PÓSTER EN MINIATURA

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA ENTRE EL CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO Y LA PRESENCIA DE METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES



Autor: Beatriz Barón Salvador
Tutor: Luis Ángel Vallejo Valdezate

Grado en Medicina. Universidad de Valladolid. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides constituye dentro del sistema endocrino la neoplasia maligna más frecuente, ocupando el noveno puesto de incidencia de cáncer a nivel global, de ahí su importancia para establecer su clasificación histopatológica, diagnóstico y tratamiento más adecuados. En nuestro estudio, nos hemos centrado únicamente en el carcinoma de tiroides bien diferenciado, incluyendo los tipos histológicos: papilar (85%), folicular (5-15%) y de células de Hürthle (3-4%). Aunque el manejo terapéutico conlleva un abordaje multidisciplinar, la tiroidectomía total junto a un vaciamiento ganglionar cervical, en función de la existencia clínica de metástasis ganglionares (cN1), constituyen el pilar fundamental del tratamiento del cáncer de tiroides.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es el análisis estadístico de una serie de variables, para posteriormente determinar la existencia de factores predictivos en el desarrollo de metástasis ganglionares cervicales en pacientes intervenidos y diagnosticados de cáncer de tiroides bien diferenciado.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha diseñado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de base hospitalaria en el que se incluyeron un total de 213 pacientes diagnosticados, durante los años 2.004 y 2.016, de carcinoma tiroideo bien diferenciado, tras el análisis de la pieza quirúrgica por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Río Hortega.

Mediante el programa SPSS-IBM Statistics 25 se creó una base de datos para llevar a cabo el análisis estadístico tanto de variables epidemiológicas (edad y sexo) como histológicas (tamaño tumoral, tipo histológico, localización tumoral, invasión capsular tiroidea, invasión vascular, multifocalidad y bordes de resección quirúrgicos) para confrontarlas al evento metástasis ganglionar.

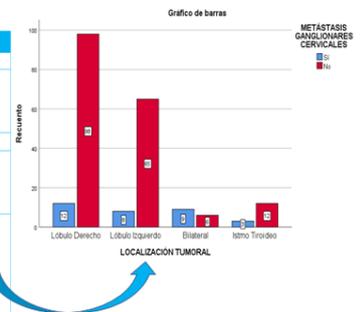
4. RESULTADOS

1. Análisis descriptivo de la muestra a estudio:

Variables cuantitativas y cualitativas	Media ± DE o Mediana o %
Edad (años)	50,71 ± 13,865
Sexo (hombre/mujer)	37 (17,4%) / 176 (82,6%)
Tamaño tumoral (mm)	8,00
Tipo histológico	
• Papilar	193 (90,6%)
• Folicular	15 (7%)
• Células de Hürthle	5 (2,3%)
Localización tumoral	
• Lóbulo derecho	110 (51,6%)
• Lóbulo izquierdo	73 (34,3%)
• Istmo	15 (7%)
• Bilateral	15 (7%)
Invasión capsular tiroidea (sí/no)	72 (33,8%) / 141 (66,2%)
Invasión vascular (sí/no)	21 (9,9%) / 192 (90,1%)
Multifocalidad (sí/no)	60 (28,2%) / 153 (71,8%)
Bordes de resección libres (sí/no)	188 (88,3%) / 25 (11,7%)
Metástasis Ganglionares (sí/no)	32 (15%) / 181 (85%)

2. Análisis estadístico de contraste de hipótesis:

Variables	n	Mx G (SI)	Mx G (NO)	p	OR
Edad	M=50,71 ± 13,86	M=50,38 ± 16,108	M=50,77 ± 13,48	0,881	
Sexo					
• Mujer	176 (82,6%)	23 (13,1%)	153 (86,9%)	0,082	
• Hombre	37 (17,4%)	9 (24,3%)	28 (75,7%)		
Tamaño tumoral	m= 8,00	Rango promedio = 123,8	Rango promedio = 104,03	0,094	
Tipo histológico					
• Folicular/Hürthle	20 (9,4%)	0 (0%)	20 (100%)	0,049	
• Papilar	193 (90,6%)	32 (16,6%)	161 (83,4%)		
Localización tumoral					
• Lob. Derecho	110 (51,6%)	12 (10,9%)	98 (89,1%)	0,0001	
• Lob. Izquierdo	73 (34,3%)	8 (11%)	65 (89%)		
• Istmo	15 (7%)	9 (60%)	6 (40%)		
• Bilateral	15 (7%)	3 (20%)	12 (80%)		
Invasión capsular	72 (33,8%)	20 (27,8%)	52 (72,2%)	0,0001	4,135 (1,886-9,063)
Invasión vascular	21 (9,9%)	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0,022	3,34 (1,229-9,078)
Multifocalidad	60 (28,2%)	15 (25%)	45 (75%)	0,011	2,667 (1,232-5,770)
Bordes de resección	25(11,7%)	13 (52%)	12 (48%)	0,0001	9,636 (3,85-24,1)



3. Análisis multivariante de regresión logística:

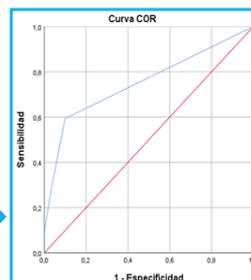
Las únicas variables que mantuvieron la significación estadística fueron:

○ Bordes de resección quirúrgica [p=0,0001; Exp (B)= 11,112 (IC95%: 4,141-29,820)].

○ Localización tumoral bilateral [p=0,0001; Exp (B)= 13,806 (IC95%: 4,090-46,599)].

El modelo final mostró una capacidad predictiva de 30% (R cuadrado de Nagelkerke)

Curva ROC resultado del análisis de regresión multivariante logística binaria de la probabilidad pronosticada de las variables estadísticamente significativas con un área bajo la curva de 0,753 (IC95%: 0,645-0,861)



		Pronosticado		Porcentaje correcto
		NO	SI	
Observado	NO	175	6	96,7
	SI	23	9	28,1
Porcentaje global				88,4

El modelo permite predecir la ausencia de metástasis ganglionares cervicales en el 96,7% de los casos y la presencia de las mismas solamente en el 28,1% de los casos.

5. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el análisis multivariante de regresión logística nos han permitido concluir que en nuestro estudio solamente existen dos variables que tienen la capacidad de predecir con una alta especificidad pero con una baja sensibilidad la presencia de metástasis ganglionares cervicales. Sin embargo, se requieren más estudios de investigación en este ámbito para poder aportar en un futuro un balance riesgo/beneficio a la hora de la toma de decisiones en la realización de un vaciamiento profiláctico selectivo o radical de los ganglios cervicales.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. enero de 2016;26(1):1-133.
- Ma B, Wang Y, Yang S, Ji Q. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 1 de abril de 2016;28:153-61.