

Modelo predictivo para la recidiva en pacientes con cáncer de tiroides

Predictive model for recurrence in patients with thyroid cancer

René Santiago Borges Sandrino^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4658-1475>

Dioslan Moreno Ruiz¹ <https://orcid.org/0000-0003-4212-1188>

Enia Ramón Musibay¹ <https://orcid.org/0000-0003-1170-3441>

Jacinto Navas Igarza¹ <https://orcid.org/0000-0002-9796-1427>

Wilfredo Ernesto Santiesteban Pupo¹ <https://orcid.org/0000-0003-2503-8550>

¹Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: rborges@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de tiroides es el tumor maligno más común originado en órganos endocrinos (más del 92 %) y comprende un grupo de tumores que son diferentes clínicamente y epidemiológicamente. En los últimos años se ha incrementado el uso de los modelos predictivos en la práctica médica para determinar la mejor conducta en pacientes con tumores de la glándula tiroides.

Objetivo: Desarrollar un modelo probabilístico de predicción de la recidiva en pacientes con cáncer de tiroides.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo longitudinal, en el Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”, desde enero de 2015 hasta febrero del 2020. Se incluyeron 63 pacientes que ingresaron al estudio por muestreo aleatorio simple con remplazo, se confeccionó un modelo predictivo utilizando una regresión logística binaria en el programa R.

Resultados: El grupo de edad más afectado estuvo entre los 40 y 59 años, predominó el sexo femenino y el carcinoma papilar, la vascularización y la irregularidad fueron los elementos ultrasonográficos más detectados. El estadístico de Wald fue significativo con una distribución normal en todas las variables analizadas lo cual indica que sus coeficientes son diferentes de 0 y deben ser incluidos en el modelo La

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

variable con mayor influencia en el índice de recidiva resultó ser la diferenciación celular

Conclusiones: Los factores con mayor influencia en la recidiva en la serie estudiada resultaron el grado de diferenciación, la presencia de vascularización e irregularidad en la ecografía y el tamaño tumoral con cifras similares a las reportadas nacional e internacionalmente.

Palabras clave: tumor de tiroides; modelo predictivo; regresión logística.

ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancer is the most common malignant tumor originating in endocrine organs (more than 92%) and comprises a group of tumors that are clinically and epidemiologically different. In recent years, the use of predictive models has increased in medical practice to determine the best behavior in patients with tumors of the thyroid gland.

Objective: To develop a probabilistic model for predicting recurrence in patients with thyroid cancer.

Methods: A longitudinal prospective study was carried out at the "Dr. Carlos J Finlay" Central Military Hospital, from January 2015 to February 2020. 63 patients who entered the study by simple random sampling with replacement were included; a predictive model was made using a binary logistic regression in program R.

Results: The most affected age group was between 40 and 59 years old, female sex predominated and papillary carcinoma, vascularization and irregularity were the most detected ultrasound elements. The Wald statistic was significant with a normal distribution in all variables analyzed, which indicates that their coefficients are different from 0 and should be included in the model. The variable with the greatest influence on the recurrence rate turned out to be cell differentiation.

Conclusions: The final binary logistic regression model had an adequate goodness of fit and discrimination was very good, with an acceptable receiving operator area under the curve.

Keywords: thyroid tumor; predictive model; logistic regression.

Recibido: 16/09/2020

Aprobado: 15/01/2021

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides (CT) es el tumor maligno más común originado en órganos endocrinos (más del 92 %) y comprende un grupo de tumores que son diferentes clínicamente y epidemiológicamente.⁽¹⁾ El CT supone del 1 al 2 % del total de nuevos cánceres diagnosticados cada año (3 % del total de cánceres en mujeres, 1 % en varones y 1,4 % en niños), según los datos de la Organización Mundial de la Salud. Es el decimoctavo tumor más frecuente en ambos sexos (un total de 213 179 casos, con tasas de 3,1/100 00 personas).⁽²⁾ La Unión Europea y otros estados reportan un aumento en la supervivencia pero también de la recidiva del tumor, sin estar definidos los factores o variable que rondan este aspecto.⁽²⁾ A pesar de que el Anuario estadístico en Cuba señala, que el 4 % de los pacientes con cáncer de tiroides (CT) son diagnosticados en estadio I y el 2,6 % concurre en estadio IV, son escasos los estudio realizados con el objetivo de predecir la recidiva en estos pacientes. Un estudio realizado por *Bustillo* y otros, en la ciudad de Jatibonico, encontró que el 36,8 % de la población adulta tenía enfermedad nodular tiroidea.^(1,3) En los últimos años se ha incrementado el uso de los modelos predictivos en la práctica médica. Son de utilidad en estimar la probabilidad de que ocurra un evento de interés entre los pacientes, teniendo en cuenta múltiples predictores, que ayuden a la toma de decisiones diagnósticas, terapéuticas o pronósticas.⁽⁴⁾

En el Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”, donde existe una consulta especializada en la atención a pacientes con este tipo de afección, las investigaciones realizadas han sido de carácter general, pero ninguna de tipo predictivo, centrado en la recidiva de la enfermedad a través de variables clínicas, imagenológicas y quirúrgicas.

Este estudio tiene como objetivo construir un modelo probabilístico de predicción de la recidiva en pacientes con cáncer de tiroides.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal, en el Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”, desde enero de 2015 hasta febrero del 2020. Se incluyeron 63 pacientes que ingresaron al estudio por muestreo aleatorio simple con remplazo.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Los datos fueron obtenidos de una planilla de recolección, en la cual se incluyeron las variables sexo, edad, tipo de tumor, características ecográficas, tamaño del tumor, grado de infiltración y técnica quirúrgica aplicada.

Se realizó primero un análisis exploratorio de datos que permitió caracterizar la muestra, posteriormente se confeccionó un modelo predictivo a través de una regresión logística binaria (RLB) con el programa estadístico R versión 4.0, la técnica se corrió a través de un procedimiento automático que permitió escoger el modelo de mejor ajuste. En cada paso se eliminaron aquellas variables cuyo coeficiente β_i no fue significativamente diferente de cero, para esto se utilizó como criterio de selección la prueba de *Wald*. La calibración del modelo se evaluó a través de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (H-L). Se tomó como referencia una significación de 0,05 para decidir sobre su utilidad (si $p > 0,05$ es adecuado) lo cual quiere decir que no hay diferencias significativas entre los resultados observados y los predichos por el modelo. Luego, mediante un gráfico ROC (*Receiver Operating Characteristic*), se analizaron los valores de las áreas bajo la curva, con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. Desde el punto de vista ético, los datos tomados de los registros de los pacientes, fueron tratados con confidencialidad y solo utilizados para el análisis que se presenta.

RESULTADOS

En la tabla 1 se aprecia predominio del sexo femenino con 53 pacientes (84,13 %) y de los comprendidos entre 40 y 59 años de edad, con 28 pacientes (44,44 %). En cuanto al tipo de tumor, predominó el papilar en 51 pacientes (81 %). La ecografía mostró aumento de la vascularización en 57 (9,5 %) seguido de la irregularidad en el 69,8 % (44 pacientes); 54 enfermos se presentaron con tumores de menos de 2 centímetros (85,7 %) y el 96,8 % era de tipo diferenciado (61 pacientes). En 41 pacientes se realizó tiroidectomía total (65,07 %).

Tabla 1 - Pacientes según variables sociodemográficas, tipo de tumor, características ecográficas, tamaño, diferenciación y técnica quirúrgica

Variables	Clasificación	Pacientes	Porcentaje
Edad	19-39	23	36,50
	40-59	28	44,44
	Más de 60	12	19,06
Sexo	Masculino	10	15,87
	Femenino	53	84,13
Tipo de tumor	Papilar	51	81
	Folicular	10	15,9
	Anaplásico	2	3,2
Ecografía	Vascularización	57	9,5
	Halo	4	34,9
	Microcalcificaciones	40	63,5
	Irregularidad	44	69,8
Tamaño del tumor	menor de 2 cm	54	85,7
	entre 2,1 y 4 cm	5	7,9
	mayor de 4,1 cm	4	6,3
Diferenciación	Diferenciado	61	96,8
	Indiferenciado	2	3,2
Técnica quirúrgica	Lobectomía	19	30,15
	Tiroidectomía subtotal	3	4,78
	Tiroidectomía total	41	65,07
Recidivados	No (y = 0)	59	97,48
	Si (y = 1)	4	2,52

Para la confección del modelo, se escogió el método de selección automática de variables “paso a paso” para simplificar su complejidad. En la tabla 2 se observa el modelo final, después de 3 iteraciones por el software con la permanencia de las siguientes variables: tipo de tumor, ecografía, tamaño, diferenciación y técnica quirúrgica. El estadístico de Wald fue significativo con una distribución normal en todas las variables analizadas, lo cual indica que sus coeficientes son diferentes de 0 y deben ser incluidos en el modelo (tabla 2).

La variable con mayor influencia en el índice de recidiva resultó la diferenciación, con un *odds ratio* (OR) de 17,52 ($p < 0,0001$). En términos de predicción para la serie, los pacientes con un tumor

indiferenciado tienen 17 veces más posibilidades de recidiva del tumor y 15 veces más los que presenten irregularidad y vascularización. En el análisis de otras variables, como el tamaño tumoral (más de 2 cm) se incrementa la probabilidad en un 7,51 mientras que para el tipo de tumor en un 5,87.

Tabla 2 - Modelo final de regresión logística binaria

Variable	β	ES	Wald	gl	p	OR
Tipo de tumor	1,442	0,437	10,87	1	0,001	5,870
Ecografía (vascularización e irregularidad)	3,781	0,477	88,654	1	0,003	15,140
Tamaño del tumor	2,682	0,324	74,531	1	0,000	7,513
Diferenciación	2,864	0,312	84,002	1	0,000	17,523
Técnica quirúrgica	3,786	0,459	91,001	1	0,001	2,670
Constante	-4,977	0,654	57,982	1	0,000	007

B: coeficientes, ES: error estándar, gl: grado de libertad, OR: odds ratio

El modelo final de RLB tuvo una adecuada bondad de ajuste (prueba de H – L; $X^2= 6,550$; $p = 0,477$) y la discriminación (recidivados o no) fue muy buena, con un área bajo la curva de ROC de 0,962 (Fig. 1).

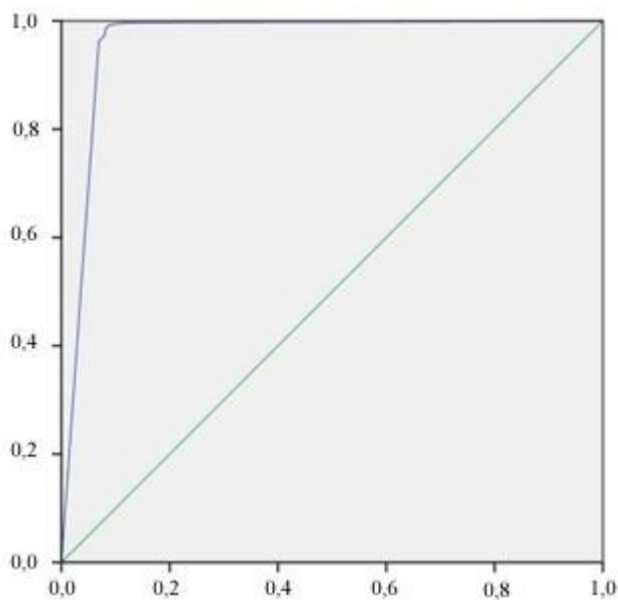


Fig. 1 - Curva ROC.

DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común y suele tener una evolución benévola, pero también puede manifestarse como una neoplasia consistentemente letal.^(1,2) Seleccionar la conducta más adecuada desde el diagnóstico, resulta esencial para obtener los mejores resultados en términos de nulas complicaciones y sobrevida, con calidad de vida, sin recidivas. Se hace necesario el desarrollo de investigaciones que aporten diferentes estrategias relacionadas con la selección de la mejor opción.

La caracterización de los enfermos y el desarrollo de modelos predictivos, puede constituir un arma de gran utilidad si se quieren obtener los mejores indicadores, pues permiten adelantarse a la aparición de una recidiva u otra complicación, y actúan sobre sus factores desencadenantes.⁽²⁾ Esto resulta más relevante aún en el caso de los pacientes con cáncer al considerar su elevada morbilidad y mortalidad. En los países desarrollados, el cáncer de tiroides (CT) aportó del 70 % al 80 % de los CT en mujeres y el 45 % en hombres, entre 2003 y 2007.⁽³⁾ Estos datos apoyan la necesidad de desarrollo de modelos de probabilidad en las lesiones de tiroides.

Existen múltiples esquemas o clasificaciones que tratan de predecir el desarrollo de esta enfermedad en la población general, en Cuba uno de los más utilizados es el *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TIRADS) el cual la mayoría de las oportunidades solo describe las características de la lesión pero sin aprovechar la posibilidad de reportar si la lesión es maligna.^(5,6,7)

Solo se basa en la ultrasonografía por lo que resulta difícil emitir criterio pronóstico en un inicio de recidiva solo con esta variable. El tipo de tumor se ha señalado como un factor importante para la recidiva, pues solo el papilar pudiera tener una recurrencia local del 3 % incluso en pacientes con lesiones consideradas microcarcinomas, que son aquellas de menos un centímetro.^(8,9,10)

El carcinoma papilar, según algunas investigaciones, es uno de los de más baja recurrencia, hecho que pudiera haber influido en el número de recidivas del presente estudio, al ser el de mayor presentación.⁽¹¹⁾

La cirugía, a pesar de ser uno de los métodos de tratamiento iniciales hoy en día, mantiene controversias en cuanto a la técnica a utilizar en las diferentes guías a nivel mundial, sobre todo en lo referente a la extensión y hacer o no disección de los diferentes compartimentos del cuello. La investigación, coincide con la mayoría de los autores consultados, en que la tiroidectomía total es el mejor recurso para evitar las recidivas.^(11,12,13) Mención aparte merece la disección indiscriminada de los compartimentos del cuello, debido al aumento de lesiones de ramas nerviosas que pudieran producirse.⁽¹¹⁾

La ultrasonografía es uno de los aspectos más importantes en la predicción de la recidiva tumoral o de otras metástasis. Con esta es detectable la hipervascularización, irregularidad, calcificaciones, presencia de hilio, cambios quísticos o hipoecoicos, sin embargo está en dependencia del imagenólogo y su habilidad para reconocer otras glándulas, huesos y gas.^(13,14) A pesar de ello, *Hwang*⁽¹⁴⁾ y otros han planteado que de manera predictiva, el 30 % de las lesiones recidivadas pudieran ser diagnosticadas por el ultrasonido.

Kwak⁽¹⁵⁾ reporta en su serie una sensibilidad y especificidad del ultrasonido, que alcanzó el 12,5 % y 95,2 % respectivamente en la evaluación de las metástasis, cifras similares a las encontradas por *Lee*⁽¹⁶⁾ en 184 enfermos. En cuanto al grado de diferenciación, la investigación coincide totalmente con autores como *Wang*⁽¹³⁾ quien encontró el grado de diferenciación como el factor más importante para definir la evolución y consecuentemente la probabilidad de recidiva. Debe recordarse la agresividad de los tumores indiferenciados, de los cuales es sabido que llegan a constituir del 5 % al 10 % de todas las neoplasias del tiroides, con alta recurrencia y sobrevida inferior a los 6 meses. La recurrencia es un factor a considerar en los tumores indiferenciados, debido a su radio y quimio resistencia.⁽¹⁷⁾

El modelo probabilístico aplicado tuvo una adecuada bondad de ajuste y la discriminación fue muy buena, con un área bajo la curva de operador receptor aceptable.

Los factores con mayor influencia en la recidiva en la serie estudiada, resultaron el grado de diferenciación, la presencia de vascularización e irregularidad en la ecografía y el tamaño tumoral, con cifras similares a las reportadas nacional e internacionalmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bustillo Madrigal E, Bustillo Solano E, Denis Cancio H. Prevalencia y caracterización de la enfermedad tiroidea nodular y del bocio difuso en un área urbana . Rev Cubana Endocrinol.

2014[acceso: 31/08/2019]; 25(2):87-103. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000200006

2. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. Lancet. 2016[acceso: 01/02/2019];

388:2783–2795. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240885/>

3. González Tabares R. Necesidad de un sistema ecográfico de estratificación del riesgo de malignidad en lesiones nodulares del tiroides. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2020 [acceso: 31/07/2020];49(2):352-63. Disponible en:
<http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/433/440>
4. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2007[acceso: 03/08/2020]; 13:498–512. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17872353/>
5. Horvath E, Niedmann JP, Dominguez M, Rossi R, Majlis S, Franco C, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009[acceso: 02/04/2020]; 94(5):1748-51. Disponible en:
<https://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1724>
6. Ceballos Díaz ME, Malpica Mederos AJ, Guerra González A, Machado del Risco E. Nódulo de Tiroides: estudio ecográfico. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2009[acceso: 4/07/2020]; 13(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000300006
7. Manso García S, Velasco Marcos MJ. Valor actual de la ecografía en la caracterización de los nódulos tiroideos: Revisión de las últimas guías clínicas de actuación. *Radiología*. 2015 [acceso:14/05/2018];57(3): [aprox. 11 p.]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833814000587>
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, 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*. 2016[acceso: 31/08/2019];26(1):1–133. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739132/>
9. Gao M, Ge M, Ji Q, Cheng R, Lu H, Guan H, et al. Chinese Association Of Thyroid Oncology Cato Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus and guidelines for the diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Biol Med*. 2017[acceso: 11/06/2019];14(3):203–211. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570598/>

10. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016[acceso: 11/06/2019]; 130(S2): S150-S160. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841128/>
11. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2014[acceso: 11/06/2019]; 399(2):155-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352594/>
12. Huang XP, Ye TT, Zhang L, Liu RF, Lai XJ, Wang L, et al. Predictive factors for central lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *World J Clin Cases.* 2020 [acceso: 17/09/2020]26;8(8):1350–1360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190943/>
13. Wang Y, Guan Q, Xiang J. Nomogram for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective cohort study of 8668 patients. *Int J Surg.* 2018[acceso: 13/09/2020];55(7):98–102. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919118307714>
14. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2011[acceso: 13/09/2020]; 121(3):487-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21344423/>
15. Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Chung WY, Park CS. Papillary microcarcinoma of the thyroid: predicting factors of lateral neck node metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2009[acceso: 03/07/2020];16(5):1348-55. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-009-0384-x>
16. Lee YJ, Kim DW, Park HK, Kim DH, Jung SJ, Oh M, et al. Pre-operative ultrasound diagnosis of nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma patients according to nodal compartment. *Ultrasound Med Biol* 2015[acceso: 3/07/2020]; 41(5):1294-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703430/>
17. Mota JD, García J. Carcinoma indiferenciado de la glándula tiroides. Estudio histológico e inmunohistoquímico en cinco casos. *Rev Facul Med.* 2017[acceso: 03/04/2019]; 25(2):87-103. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0798-04692002000100030&script=sci_arttext

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés en relación con el trabajo.

Contribuciones de los autores

René Santiago Borges Sandrino: diseño y redactó el trabajo, realizó el análisis e interpretación de los resultados.

Dioslan Moreno Ruiz: diseño y redacción del trabajo.

Enia Ramón Musibay: diseño y redacción del trabajo.

Jacinto Navas Igarza: Confección de base de datos.

Wilfredo Ernesto Santiesteban Pupo: diseño y redacción del trabajo.

Los autores se hacen individualmente responsables de la totalidad del trabajo presentado.