

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Valor predictivo de cáncer de los exámenes preoperatorios en el nódulo tiroideo

## Segunda parte: desarrollo de un modelo predictivo

Dres. Oscar Cluzet<sup>1</sup>, Bolívar Delgado<sup>2</sup>, Luis Yametti<sup>2</sup>, Fernando Botta<sup>2</sup>

### Resumen

Habiendo identificado previamente por análisis de 231 pacientes operados tres factores de riesgo significativos en la predicción de hallazgo de un carcinoma diferenciado de tiroides: nódulo único, crecimiento rápido y citología por punción positiva o de sospecha, se logró determinar: diferencias significativas en la incidencia de carcinoma diferenciado de tiroides según estuviera ausente (6,66%) o presente por lo menos un factor de riesgo (25,37%;  $\chi^2$ :5,16,  $p$  0,0125).

A su vez aumento significativo de incidencia de carcinoma tiroideo de acuerdo al número de factores de riesgo presentes (1:13,97% vs. 2:31,57%;  $\chi^2$ : 8,25,  $p$  <0,005) y 2 vs. 3:61,54%;  $\chi^2$ :4,5,  $p$  <0,05 —en ambos casos luego de corrección de Bonferroni.

Desarrollo de un modelo matemático predictivo de riesgo de ocurrencia de carcinoma diferenciado de tiroides, de acuerdo al número de factores de riesgo y mediante análisis de regresión logística, por el momento sujeto a ulterior validación prospectiva.

**Palabras clave:** Neoplasmas de tiroides  
Glándula tiroides

### Summary

Having previously identified in the analysis of 231 operated patients three risk factors which are significant for the prediction of finding of differentiated carcinoma of the thyroid: solitary nodule, rapid growth, and positive or suspicious puncture cytology, the authors were able to determine the following data.

Significant differences in the incidence of differentiated carcinoma of the thyroid depending on the absence (6,66%) or presence of at least one risk factor.

There is also a significant rise in the incidence for thyroid carcinoma according to the number of risk factors (1:13,97% vs. 2:31,57%;  $\chi^2$ : 8,25,  $p$  <0,005) and 2 vs. 3:61,54%;  $\chi^2$ :4,5,  $p$  <0,05 in both cases after Bonferroni correction.

Development of a mathematical model predictive for risk of occurrence of differentiated carcinoma of the thyroid according to the number of risk factors by means of analysis of logistic regression, subject to ulterior prospective validation for the moment.

### Introducción

Es indudable que el problema más importante y al mismo tiempo más difícil frente a un nódulo tiroideo —excluyendo situaciones obvias— consiste en determinar la posible ocurrencia de un carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)<sup>(1)</sup>. Históricamente en este sentido se ha ido evolucionando desde conductas sistemáticas a la búsqueda de criterios de selección operatoria<sup>(2)</sup>.

En el momento actual el encare algorítmico resulta la base fundamental sobre la cual sustentar una selectividad quirúrgica que optimiza la relación costo—efectividad<sup>(3,4)</sup>.

Pero tal abordaje algorítmico supone concomitantemente el ejercicio de un alto nivel crítico referido a los métodos de estudio empleados en patología tiroidea.

De esta manera dichos métodos han demostrado gran incertidumbre, tal cual se ha puesto de manifiesto en nuestro medio en sucesivos trabajos<sup>(5-7)</sup>. Por lo tanto el problema básico subsiste incambiado. En un intento de avance hemos buscado identificar factores de riesgo (FR), que permitan manejarse con criterio probabilístico en relación al hallazgo de un CDT<sup>(8)</sup>.

El objetivo general del presente estudio con-

1. Prof. Adj. de Clínica Quirúrgica

2. Prof. de Clínica Quirúrgica

Presentado como Tema Libre en el 43° Congreso Uruguayo de Cirugía. Montevideo, 6 al 10 de diciembre de 1992

Correspondencia: Dr. O. Cluzet. Rivera 1047, Pando. CP 91000

**Tabla 1.** Limitaciones metodológicas

1. Serie retrospectiva
2. Tamaño muestral
3. Sesgo de selección
4. Error tipo I
5. Calidad del documento clínico

**Tabla 3.** FR: incidencia CDT

	Nº pacientes	Neoplasma	
		Nº	%
0 FR	30	2	6,66
Al menos 1 FR	201	51	25,37

**Tabla 2.** Factores de riesgo (FR) – Incidencia CDT

0 FR	Nº pacientes (% serie)	Nº (%) CDT
	30	2
	(12,98%)	(6,66%)

**Tabla 4.** FR – Incidencia CDT

1 FR	Nº pacientes (% serie)	Nº(%) CDT
	93	13
	(40,26%)	(13,97%)

**Tabla 5.** 1 FR: grupos comparativos

	Nº pacientes	Neoplasma		
		Nº	%	
Nódulo único	85	11	12,94	} $\chi^2$ : 0,01 no significativo
Citología positiva	7	1	14,29	
Crecimiento rápido	1	1	100,00	
	93	13	13,97	

**Tabla 6.** FR: incidencia CDT

2 FR	Nº pacientes (% serie)	Nº (%) CDT
	95	30
	(41,12%)	(31,57%)

siste en establecer diferencias significativas de incidencia de CDT, según la presencia y número de FR. Al mismo tiempo el objetivo específico es tratar de desarrollar un modelo predictivo de riesgo de CDT (estudio clínico de fase II).

## Material y métodos

Tomando como punto de partida los parámetros seleccionados en nuestro trabajo anterior ya citado<sup>(8)</sup>, el análisis actual se dividió en dos etapas bien definidas. En la primera de ellas se intentó verificar dos hipótesis:

- 1) si la ausencia o presencia de factores de riesgo produciría diferencias significativas en la incidencia de carcinoma diferenciado de tiroides.
- 2) Si la sumatoria de factores de riesgo delimitaría subgrupos de incidencia creciente de carcinoma diferenciado de tiroides.

La segunda etapa pretendía desarrollar un modelo predictivo de CDT, con aceptable concordancia respecto a los datos de la presente serie.

Fueron definidos previamente los criterios de inclusión y exclusión de pacientes<sup>(8)</sup>.

Se utilizó la prueba estadística de chi cuadrado y para el cálculo del modelo predictivo se realizó un análisis de regresión logística.

El nivel de significación estadística se estipuló en 0,05. En el cálculo de comparación de subgrupos se utilizó la corrección de Bonferroni<sup>(9)</sup>, esto es se multiplicó el valor de p por el número de subgrupos analizados, aceptándose dicho valor de p corregido como de significación si el mismo resultaba igual o inferior a 0,05.

En la tabla 1 señalamos las limitaciones metodológicas de este trabajo.

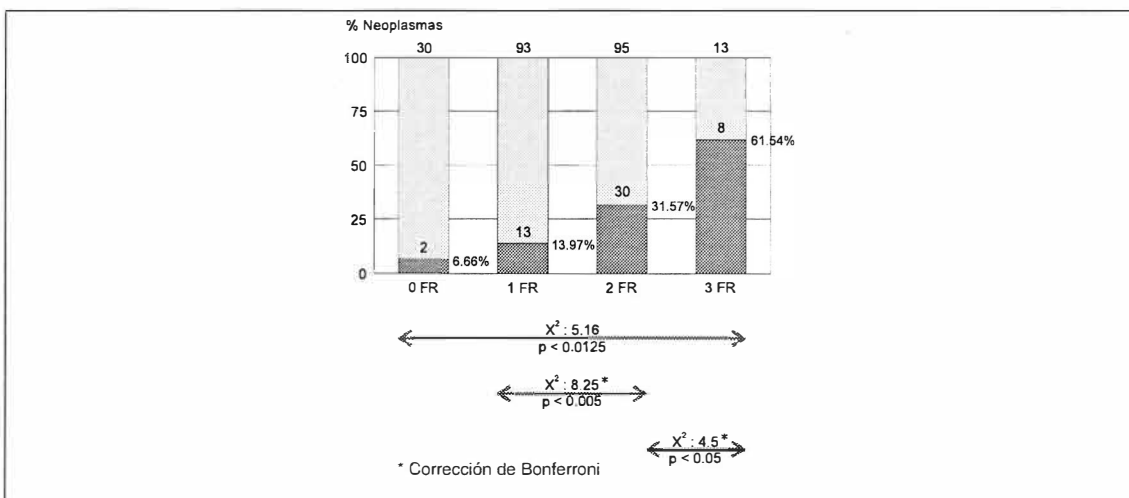
## Resultados

En 30 pacientes sin FR (13% de la serie) se detectaron 2 CDT (tabla 2), mientras que en los 201 restantes enfermos con al menos 1 FR, existieron 51 CDT (25,4%), siendo esta diferencia de significación (tabla 3).

40% de la serie tenía un solo FR y aquí la incidencia de CDT se duplicaba en relación al subgrupo carente de FR (tabla 4). Sin embargo

**Tabla 7. 2 FR: Grupos comparativos**

	Nº pacientes	Neoplasma	
		Nº	%
Citología positiva + nódulo único	81	27	33,33
Crecimiento rápido + nódulo único	14	3	21,43
	95	30	31,57



**Figura 1.** Relación FR-CDT

**Tabla 8.** FR – Incidencia CDT

3 FR	Nº pacientes (% serie)	Nº (%) CDT
	13 (5,63%)	8 (61,54%)

**Tabla 9.** Relación FR – CDT

FR (Nº)	R (%)
4	74,96
5	88,42
6	95,12
7	98,03

no existieron diferencias en la frecuencia de cáncer, cualquiera fuera el particular FR presente (tabla 5).

En otro 41% de los pacientes se identificaron 2 FR, llegando aquí la incidencia de CDT al 32% (tabla 6). Nuevamente no existieron diferencias entre las combinaciones de 2 FR encontradas en cuanto a la frecuencia de CDT (tabla 7).

Por último casi 6% de la serie tiene presente los 3 FR y en ellos la ocurrencia de CDT supera 60% (tabla 8).

En una visión de conjunto se aprecia claramente cómo la adición de FR —desde 0 a 3— produce escalones significativos en la incidencia de CDT (figura 1).

$$\ln \frac{R}{1-R} = -2,65 + (FR \cdot 0,9367)$$

Intentaremos a continuación el desarrollo de un modelo predictivo.

Si definimos:

$$x = N^{\circ} \text{ de FR}$$

$y = R/1-R$ , siendo R=riesgo de CDT y, por lo tanto, menor o igual a 1, la fórmula general de regresión logística adoptaría la forma:

$$\ln (R/1-R) = a + (b \cdot FR) \quad 1$$

Para FR=0 en la serie R=0,066, R/1-R=0,07 y por lo tanto a=-2,65.

Para valores de FR entre 1 y 3 el valor corregido de  $b$  es 0,9367.

En consecuencia la ecuación de regresión tendría la siguiente formulación:

$$\ln(R/1-R) = 2,65 + (0,9367 \cdot FR) \quad 2;$$

cuyo ajuste a los valores empíricos de la serie es de 0,05.

En el tabla 9 se muestran los resultados de determinación de  $R$  que se obtendrían entre 4 y 7 FR de hipotético hallazgo futuro. Con el aumento de FR es evidente la tendencia del riesgo de CDT al valor límite 1.

## Discusión

En un análisis previo de 231 pacientes operados y con diagnóstico histopatológico se identificaron como FR de significación estadística en cuanto a predecir la presencia de CDT<sup>(8)</sup>.

- nódulo único
- crecimiento rápido
- citología positiva o de sospecha

Existen pocas referencias bibliográficas de búsqueda de elementos predictores de CDT en un nódulo problema y de ellas hemos efectuado anteriormente un detallado resumen<sup>(9)</sup>. Esquemáticamente, son seguidos dos tipos de criterios para estratificación de riesgo: epidemiológico<sup>(10-12)</sup>, o clínico-paraclínico<sup>(13)</sup>.

Sin embargo y como rasgo común, los elementos constitutivos de los factores predictores surgen de una extrapolación bibliográfica, es decir que asumen carácter apriorístico.

Nuestro punto de partida es diferente en la medida que los grupos de riesgo son configurados utilizando parámetros seleccionados sobre resultados empíricos de significación estadística, válidos para nuestro medio.

Habiendo verificado que cada grupo así conformado se asocia con diferente incidencia de CDT, se poseen las bases mínimas sobre las que establecer un modelo predictivo.

Para ello nos valemos de una metodología que como el análisis de regresión logística es inherente a los procesos de variable acotada, esto es que tienden asintóticamente a un valor límite —en este caso 1.

Ejemplos de esta metodología lo constituyen la vinculación entre APACHE II y mortalidad para el paciente crítico<sup>(14)</sup> o la puntuación fisiológica-gravedad operatoria para morbilidad quirúrgica del sistema POSSUM<sup>(15)</sup>.

Por otra parte es evidente que nuestro modelo predictivo, es provisorio, necesitando una validación prospectiva (estudio de fase III), que lo rechace o ratifique.

En esta última situación estaríamos confir-

mando la hipótesis de que —independientemente del sesgo en la selección muestral— la incidencia de CDT en la patología nodular tiroidea está determinada por los FR presentes, estableciéndose así un nexo de causalidad entre ambos elementos.

Por último: ¿el desarrollo de un modelo predictivo modifica en algún aspecto el manejo del nódulo tiroideo problema?

Si bien responder a tal interrogante excede los límites de nuestro trabajo, creemos que en el plano especulativo podría adelantarse una respuesta afirmativa.

En efecto, si lo esencial en la indicación operatoria es la posibilidad de cáncer diferenciado y, por lo tanto, de presencia o no de FR —lo cual se determina por la clínica y la punción citodiagnóstica— luego de establecido ello podrían plantearse dos opciones, con sus correlativas conductas posibles:

- 1) no existen FR: hormonoterapia y control evolutivo, o
- 2) existe al menos 1 FR: intervención quirúrgica, con ineludible consulta intraoperatoria al patólogo.

Tal esquema constituiría un perfecto ejemplo de la influencia del desarrollo de FR en las etapas de elaboración algorítmica<sup>(16)</sup>, con las siguientes consecuencias favorables:

- simplificación de manejo diagnóstico, excluyendo el uso de exámenes complementarios inútiles;
- bajo costo;
- control evolutivo sencillo;
- alta dependencia diagnóstica y táctica respecto al informe del patólogo (Delgado).<sup>(17)</sup>

No obstante conservaría algunos rasgos negativos:

- escasa selectividad: se operarían 87% del total de pacientes.
- patología ignorada: uno de cada 16–17 casos sometidos a control pero eventualmente rescatables durante el seguimiento y, por último
- porcentaje elevado de cirugía innecesaria 75% (en el sentido de hallazgo efectivo de CDT).

## Bibliografía

1. Delgado B, Yametti I, Iraola MI. Nódulo tiroideo. Su planteo quirúrgico. Actualizaciones en cirugía. Montevideo: Librería Médica, 1986: (Vol. 1): 117-70.
2. Delgado, B. Carcinoma diferenciado de tiroides. 1° Parte Actualizaciones en Cirugía. Montevideo: Librería Médica 1992:1-76.
3. Perrier JP, Cluzet O, Delgado B. Nódulo tiroideo. Algoritmo de estudio. Curso de Actualización en Cirugía Tiroidea. Clínica Quirúrgica 1. Montevideo, Oficina del Libro 1989: 94-9.
4. Delgado B. Carcinoma diferenciado del tiroides. 2a. parte.

- Actualización en Cirugía. Montevideo: Librería Médica, 1992: 77-158.
5. **Delgado B.** Errores de los métodos diagnósticos en patología tiroidea. *Cir Uruguay* 1992; 62 (1-3): 13-6
  6. **Delgado B, Yametti I, Berzategui R.** Valor del estudio citológico en los nódulos tiroideos. *Cir Uruguay* 1982; 52:512-6.
  7. **Delgado B, Cluzet O, Yametti I.** Estudio comparativo de la gammagrafía y la ecografía en la determinación del riesgo de cáncer en un nódulo tiroideo. *Cir Uruguay* 1984; 54 (1): 5-7.
  8. **Delgado B, Yametti I, Cluzet O, Botta F.** Valor predictivo de cáncer en los exámenes preoperatorios en el nódulo tiroideo. 1a. parte (inédito). *Cir Uruguay* 1996, 66 (1): 16-22.
  9. **Murray GD.** Aspectos estadísticos de la metodología de la investigación. *Br J Surg* (en español) 1991; 6 (4): 363-8.
  10. **Belzarena MC, Copello ME, Bonifazio JI et al.** Nódulo tiroideo: Elementos clínicos y de laboratorio predictivos de cáncer. *Clinica Endocrinol* (inédito).
  11. **Perinetti HA.** Cáncer de tiroides. Relato al Congreso Cuyano de Cirugía 33<sup>ra</sup>, Mendoza 1991.
  12. **Ricabonna G.** *Thyroid Cancer*. Berlin: Springer Verlag, 1987.
  13. **Simonin R, Barnoin M, Heim W.** Le nodule thyroïdien: Indications de la Chirurgie. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1988; 28: 177-82.
  14. **Enaus WA, Draper E et al.** Apache II: Final form and national validation result of a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1984; 12: 213.
  15. **Copeland ST, Jones D, Walters M.** POSSUM: Un sistema de puntuación para la auditoría quirúrgica. *Br J Surg* (en español) 1991; 5 (6): 511-6.
  16. **Cluzet O.** Algoritmos en Cirugía. Mesa redonda Congreso Uruguayo de Cirugía 42. Punta del Este 1991 (inédito).
  17. **Delgado B.** La extensión de la resección glandular en el carcinoma diferenciado del tiroides. *Cir Uruguay* 1990; 60:7-14.



**MEETINGS**

organización e convenciones

## SERIEDAD Y PROFESIONALISMO SIETE AÑOS JUNTO A LA CIRUGÍA URUGUAYA

Cerro Largo 1582  
Tel.: 48 22 99 - 423287  
Fax: 48 23 98 - C.P. 11.200  
Montevideo - Uruguay