

DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE TIROGLOBULINA EN MATERIAL DE PUNCIÓN GANGLIONAR PARA DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

García-Molina, F.¹; Areense-Gonzalo, J.J.²; Andries, R.³; Alcaraz-Mateos, E.³; Navarro-Martínez, N.³; Delgado, B.⁴; Chaves-Benito, A.³

1. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Reina Sofía.
2. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia
3. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Morales Meseguer.
4. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Morales Meseguer.

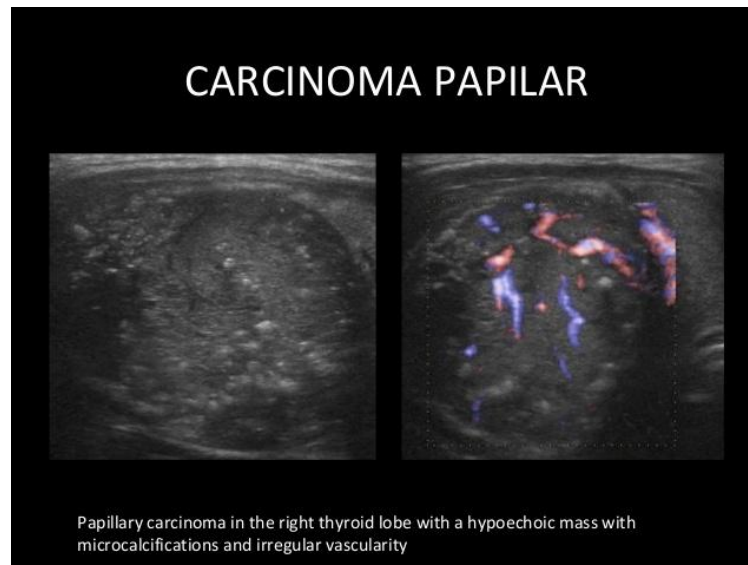
Carcinoma papilar de tiroides (CPT).

- CPT forma predominante de cáncer de tiroides
- Edad media diagnóstico 50 años
- Mujer: hombre 3:1
- Incidencia variable según lugar.
- Muerte por CPT es muy raro y disminuyendo, aunque la incidencia aumente
- Supervivencia a 5 años 97.9 %
- Factores riesgo: radiaciones ionizantes, obesidad, diabetes, fumar, alcohol, nitratos, factores genéticos
- Localización: en los lóbulos, istmo y cualquier tejido tiroideo ectópico



Carcinoma papilar de tiroides (CPT), pruebas de imagen.

- La ecografía es la técnica de elección para el CPT. Los rasgos ecográficos incluyen un nódulo sólido hipoecoico o isoecoico con márgenes pobremente definidos con microcalcificaciones y desorganización vascular internas
- Con la eco se conduce la aguja de aspiración.



Carcinoma papilar de tiroides (CPT), Diseminación tumoral.

Un 20 % de los casos son multifocales. Pero se cree que este porcentaje es mayor.

Pueden ser primarios distintos o diseminación linfática intratiroidea.

Tendencia a metástasis ganglionares en cuello lateral y ganglios de línea media (compartimentos centrales VI y VII). Via sanguínea es rara, sobre todo pulmones

Carcinoma papilar de tiroides (CPT), Microscopia.

Dos signos cardinales:

PAPILAS Y CAMBIOS NUCLEARES

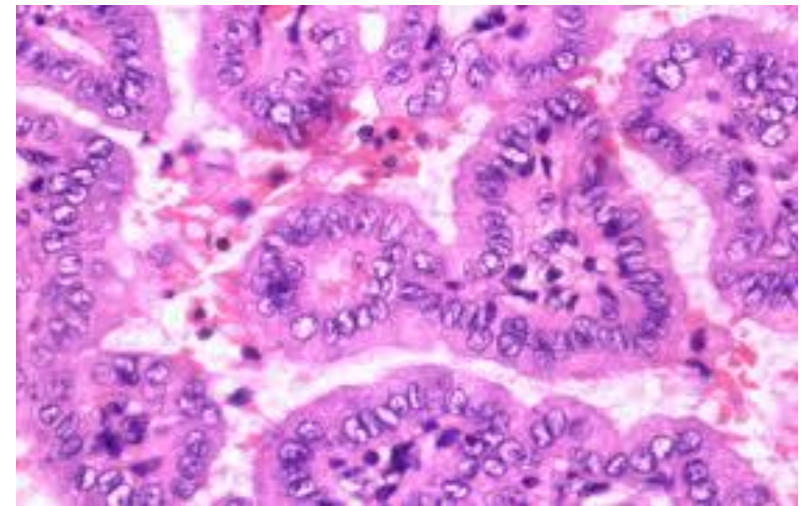
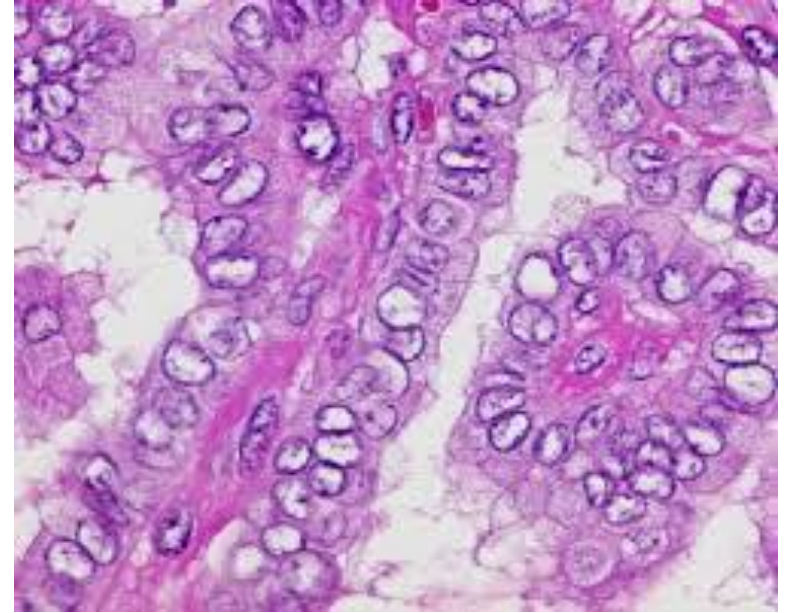
Papilas con eje fibrovascular recubierto con epitelio neoplásico

Núcleos con alteraciones a 3 categorías

(tamaño y forma)

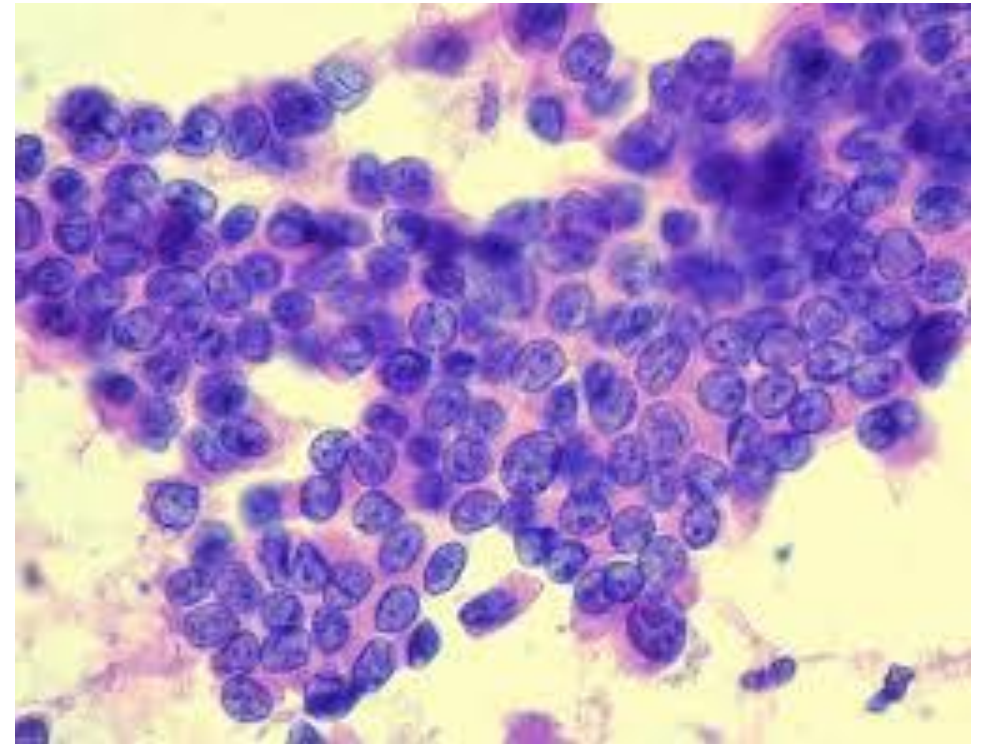
(irregularidades de membrana)

(características cromatínicas).



Carcinoma papilar de tiroides (CPT), Citología

- Estructuras papilares en sábana monocapa y grupos 3D.
- Células tumorales individuales son alargadas o elongadas o ovals con citoplasma eosinofilo.
- Cromatina clara, pseudoinclusiones. Nucléolo usualmente pequeño y excéntrico.



CONTEXTO

En el manejo del paciente con carcinoma papilar de tiroides es importante el estudio de la afectación de los ganglios linfáticos cervicales, tanto preoperatoriamente, para la estadificación como en la detección de recurrencias.

Se ha usado la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada con ecografía como complemento a las pruebas de imagen, mejorando su especificidad, pero persistiendo un 5-10% de casos no-diagnósticos y un 6-8% falsos negativos.

Existen situaciones tales como poca celularidad y discordancia entre las pruebas ecográficas y la PAAF en las que la determinación de tiroglobulina (TG) en el líquido de lavado de la jeringuilla con suero fisiológico puede resultar de utilidad.

Se ha demostrado que la medida de **tiroglobulina en el material obtenido por punción potencia la sensibilidad de la PAAF en identificar las metástasis del ganglio linfático del cáncer papilar de tiroides.**

MATERIAL Y METODOS

El estudio es de tipo retrospectivo.

Se han incluido casos que cumplan los dos ítems siguientes:

- 1) presencia de carcinoma papilar de tiroides,
- 2) sospecha de metástasis ganglionar del carcinoma.

Se considera la punción como el gold-standard

La punción puede ser antes o después de la cirugía.

Se obtuvieron sensibilidad, especificidad y los valores predictivos para diversos puntos de corte de concentración de tiroglobulina.

Para el estudio de la relación de la tiroglobulina con otras variables, se usaron métodos no parámétricos (Spearman, Mann-Whitney), tras comprobar la no normalidad de la misma.

El método de medida de tiroglobulina es el ensayo INMUNLITE 2000, ensayo inmunométrico quimioluminescente en fase sólida.

RESULTADOS (Recordatorio de conceptos)

Sensibilidad

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

Siendo VP= Verdaderos positivos y FN= Falsos negativos

De ahí que también la sensibilidad se conozca como “fracción de verdaderos positivos (FVP)”.

Especificidad

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos.

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

Siendo VN= Verdaderos negativos y FP= Falsos positivos

RESULTADOS (Recordatorio de conceptos)

Valor predictivo positivo:

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Valor predictivo negativo:

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba:

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

RESULTADOS

La muestra estuvo compuesta por 29 pacientes (17 mujeres y 12 hombres) con edad media de 47,6 años (D.T.: 17.0) de las cuales un 41,4% fueron positivos con PAAF.

Punto de corte TG	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
TG $\geq$ 1	91,67%	88.24%	84.62%	93.75%
TG $\geq$ 0.8	100.00%	88.24%	85.71%	100.00%
TG $\geq$ 2	91.67%	100.00%	100.00%	94.44%

Positivo >=1

	T+	T-	
+	11	1	12
-	2	15	17
	13	16	29

91,67% Sensibilidad

88,24% Especificidad

84,62% Valor predictivo positivo

93,75% Valor predictivo negativo

Positivo >=0,8

	T+	T-	
+	12	0	12
-	2	15	17
	14	15	29

100,00% Sensibilidad

88,24% Especificidad

85,71% Valor predictivo positivo

100,00% Valor predictivo negativo

Positivo >=2 (> 1,3)

	T+	T-	
+	11	1	12
-	0	17	17
	11	18	29

91,67% Sensibilidad

100,00% Especificidad

100,00% Valor predictivo positivo

94,44% Valor predictivo negativo

TG variable CUANTITATIVA

EDAD

Rho de Spearman.....Edad/TG.....Coeficiente de correlación 0.038 (n=26)

Estadísticas de grupo (sexo)

	Sexo	N	Media	Desviación estándar	p-valor
TG(ng/ml)	Hombre	11	24,60	52,12	0,416
	Mujer	15	698,92	1842,34	

Tg cualitativa; edad, sexo

EDAD

						p-valor
Edad	TG (positivo $\geq 0,8$)	N	Media	Desviación estándar		
	Negativo	15	48,00	14,64		
	Positivo	14	47,21	19,71		
						0,903

SEXO

No hay relación ($p=0,550$, Chi-cuadrado)

Tabla cruzada					
			TG (positivo >=0,8)		Total
			Negativo	Positivo	
Sexo	Hombre	Recuento	7	5	12
		% dentro de Sexo	58,3%	41,7%	100,0%
		% dentro de TG (positivo >=0,8)	46,7%	35,7%	41,4%
		Residuo corregido	,6	-,6	
	Mujer	Recuento	8	9	17
		% dentro de Sexo	47,1%	52,9%	100,0%
		% dentro de TG (positivo >=0,8)	53,3%	64,3%	58,6%
		Residuo corregido	-,6	,6	

Hay relación entrel TG y el/los lóbulo/s resecados (mayor TG en más de un lóbulo)

	lobulo_agrup	N	Media	Desviación estándar	p-valor*
TG(ng/ml) (sustituyendo <0,2 por valor perdido)	Un lóbulo	10	36,79	97,27	0,023
	Más de un lóbulo	9	1038,11	2345,29	

* Mann-Whitney

			lobulo_agrup		
			Un lobulo	Más de un lóbulo	Total
TG (positivo ≥0,8)	Negativo	Recuento	10	2	12
		% dentro de lobulo_agrup	76,9%	22,2%	54,5%
		Residuo corregido	2,5	-2,5	
	Positivo	Recuento	3	7	10
		% dentro de lobulo_agrup	23,1%	77,8%	45,5%
		Residuo corregido	-2,5	2,5	
Total	Recuento		13	9	22
	% dentro de lobulo_agrup		100,0%	100,0%	100,0 %

Hay relación entre el TG (≥8) y el lóbulo agrupado (p=0,027: Prueba exacta de Fisher) en el sentido siguiente: Mayor a ≥0,8 y más de un lóbulo

Si tomamos el resto de puntos de corte (1 y 1,3 ocurre lo mismo).

Tamaño del carcinoma PAAF

Estadísticas de grupo					
	Ganglio/paaf	N	Media	Desviación estándar	p-valor*
tamaño del carcinoma	Negativo	10	2,1400	1,35335	0,806
	Positivo	9	2,4444	1,49759	

Mann-Whitney

TG vs Antes/después de quitar el tiroides (todos)

Estadísticas de grupo					
	Paaf ant(1) jpost (2)	N	Media	Desviación estándar	p-valor*
TG(ng/ml) (sustituyendo <0,2 por valor perdido)	Antes de quitar el tiroides	11	871,66	2131,57	0,270
	Despues de quitar el tiroides	14	83,28	275,87	

TG vs Antes/después de quitar el tiroides (PAAF+/PAAF-)

Estadísticas de grupo					
Ganglio/paaf		Paaf ant(1) jpost (2)	N	Media	Desviación estándar
Negativo	TG(ng/ml) (sustituyendo <0,2 por valor perdido)	Antes de quitar el tiroides	5	,42	,49
		Despues de quitar el tiroides	8	,32	,28
Positivo	TG(ng/ml) (sustituyendo <0,2 por valor perdido)	Antes de quitar el tiroides	6	1597,70	2774,09
		Después de quitar el tiroides	6	193,90	414,95

Mann-Whitney

EN RESUMEN

- Se ha hecho un breve repaso del carcinoma papilar de tiroides
- Se han planteado el contexto, los objetivos y los materiales y métodos del estudio
- Se han repasado los conceptos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN
- Se ha calculado los parámetros descritos anteriormente para distintos puntos de corte de TG
 - No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre TG y edad y sexo ni considerando la tiroglobulina una variable cuantitativa ni cualitativa
- Hay relación significativa estadísticamente entre los niveles de TG y los lóbulos de tiroides que se extirpan. Esto se explica porque los lóbulos de tiroides extirpado guardan relación con la presencia de metástasis
- No hay relación estadísticamente significativa pero si existe una tendencia a que las punciones realizadas después de extirpar el tiroides tengan niveles de TG más bajos, bien sean punciones en ganglios metastásicos o no metastásicos

CONCLUSIONES

- El método de medir la TG en material de punción ganglionar, descrito en la literatura, presenta alta sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis ganglionares de CPT.
- Al igual que los estudios mutacionales de BRAF, RAS, reordenamiento de PAX8/PPAR-Y y de RET/PTC, paneles mutacionales, NGS, análisis de MicroRNA sirven para discriminar en una punción de tiroides si es un nódulo benigno o maligno, TG nos identifica tejido tiroideo (metástasis en los ganglios).
- Hay un gran debate sobre los puntos de corte adecuados, si deben ser distintos si se pincha antes o después de la cirugía del tiroides.
- Aportamos nuestra serie de casos, haciendo un estudio de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para distintos puntos de corte.

CONCLUSIONES

- Este método puede ser crucial en casos en los que la PAAF (considerada por nosotros como gold standard) sea poco celular o haya discordancia entre pruebas de imagen y PAAF.
- Como los datos de los estudios son tan heterogéneos nuestra recomendación es que cada centro que use esta técnica haga su propio análisis de sensibilidad especificidad, con ayuda de un estadístico y decida el punto de corte más óptimo para sus condiciones concretas.

GRACIAS