

**La mejora en la sobrevida y la recurrencia con el vaciamiento ganglionar profiláctico en pacientes con
cáncer papilar de tiroides es producto de la migración de estado.**

Jose Eduardo Agamez Fuentes, Alvaro Enrique Sanabria Quiroga.

Resumen: Aún no es claro el rol del vaciamiento ganglionar profiláctico en pacientes cN0 con cáncer papilar de tiroides. Es un hecho que un estudio prospectivo es en términos prácticos inabordable. Por tal razón, en el presente estudio llevamos a cabo simulaciones de poblaciones con cáncer papilar de tiroides cN0 y cN+, para determinar el impacto del fenómeno de migración de estado en los pacientes sometidos a vaciamiento ganglionar profiláctico. Con la simulación de las poblaciones y sus estadios nodales, se logra demostrar como la migración de estado nodal media una aparente mejoría en los desenlaces de recurrencia loco regional y sobrevida, sin cambiar los desenlaces de la población total ni de los individuos como tal, este fenómeno podría explicar los beneficios observados para el vaciamiento ganglionar profiláctico en algunos de los estudios agregativos publicados hasta el momento.

Palabras clave: Cáncer papilar de tiroides, vaciamiento ganglionar profiláctico, cN0, cN+, pN0, pN1a, pN1b, supervivencia libre de recaída loco regional, supervivencia general.

**Nodal stage migration in papillary thyroid carcinoma patients that undergo prophylactic central neck
dissection drives the improvement in survival and locoregional recurrence.**

Abstract: The role of prophylactic central lymph node dissection at the time of total thyroidectomy remains controversial in clinically node-negative (cN0) papillary thyroid carcinoma. Moreover, a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection in cN0 PTC is not readily feasible. For these reasons, in this study we simulated cN0 and clinically node-positive (cN+) populations, to evaluate impact of nodal stage migration in papillary thyroid carcinoma patients that undergo prophylactic central neck

dissection. We use simulations of population and nodal stages, and we demonstrate that nodal stage migration phenomenon had a spurious improvement effect in locoregional recurrence and overall survival of cN0 and cN+ populations, without changes in overall population and individual outcomes. This phenomenon could explain the improvements in these outcomes observed in meta-analysis and other studies.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, nodal stage migration, prophylactic central neck dissection, cN0, cN+, pN0, pN1a, pN1b, locoregional recurrence, overall survival.

Introducción

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común. Entre el 85 al 95% de los pacientes con neoplasias tiroideas tienen un cáncer papilar de tiroides (CPT), el cual tiene una supervivencia alta a largo plazo. La cirugía, el yodo radioactivo y la supresión de hormona tiroidea son los pilares de manejo actual del CPT. (1-3)

Debido a la carencia de estudios prospectivos controlados, muchas de las recomendaciones de las guías de manejo acerca de la extensión de la cirugía, el papel del yodo radioactivo en el tratamiento de pacientes de bajo riesgo, la temporalidad y la frecuencia de la vigilancia son controvertidas. (1)

En lo concerniente a la cirugía, existe consenso que el vaciamiento ganglionar debe ser realizado ante la existencia de compromiso linfático palpable o detectado por imágenes, lo que se ha denominado vaciamiento terapéutico y puede incluir el compartimiento central o lateral del cuello. Sin embargo, en los pacientes con estadio clínico N0 (cN0), no existe claridad acerca del papel del vaciamiento ganglionar central profiláctico. Se ha demostrado que las metástasis linfáticas regionales en pacientes con cáncer de tiroides impactan la recurrencia local y la mortalidad. No obstante, el efecto de las micrometastasis existentes en casos cN0 no es claro. Además, la realización rutinaria del vaciamiento ganglionar puede llevar a un incremento de las tasas de complicaciones, incluyendo el hipoparatiroidismo permanente y la lesión del nervio laríngeo recurrente. (1,2)

Es claro que la supervivencia es mucho peor en pacientes con enfermedad metastásica regional que con enfermedad localizada. Debido a la precisión de los nuevos métodos, los pacientes con micrometástasis que anteriormente se clasificaban en el grupo de tumores localizados, ahora son clasificados como pacientes con enfermedad metastásica regional. Estos pacientes con pequeña carga tumoral metastásica tienen mejores tasas de sobrevida que los pacientes con procesos metastásicos masivos, pero pueden tener peores tasas de sobrevida que los pacientes con cáncer no metastásico. Por tal razón, su transferencia del grupo de cáncer localizado al grupo de cáncer metastásico puede incrementar la sobrevida en ambos grupos, sin que cambie la sobrevida de cada individuo en particular, ni de la población total con cáncer. A esta paradoja epidemiológica se le conoce como fenómeno de migración de estado o fenómeno de Will Rogers. (4-6)

Se presume que el fenómeno de Will Rogers se encuentra mediando los aumentos aparentes en la sobrevida y la disminución en las tasas de recurrencia de los pacientes llevados a vaciamiento ganglionar central

profiláctico en cáncer de tiroides cN0, como ya se ha demostrado en otros tumores como cáncer gástrico y colorrectal (21-25). La solución a tal pregunta sería la realización de un ensayo clínico aleatorizado para comparar el uso del vaciamiento central profiláctico o no en pacientes con CPT en estadio cN0. Sin embargo, el tamaño de muestra sería cercano a 5840 pacientes y requerirá un tiempo de seguimiento demasiado largo, por lo que algunos autores lo han considerado inviable (1). Otra alternativa, es el diseño un modelo con parámetros poblacionales en donde sea posible realizar simulaciones de la distribución poblacional de estadios nodales tumorales y de esta manera evaluar de manera sistemática el efecto de la migración de estadio nodal en la supervivencia de pacientes con cáncer papilar de tiroides que son llevados a vaciamiento ganglionar central profiláctico y comparar las tasas de sobrevida con el grupo de pacientes a quien no se realizó tal procedimiento.

Pregunta de investigación

¿En pacientes adultos con cáncer papilar de tiroides sometidos a tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar central profiláctico en comparación con tiroidectomía total, el fenómeno de migración de estado explica el aumento en la sobrevida de los subgrupos de estadiaje?

Materiales y métodos

Diseño: Este es un estudio secundario de modelación matemática basado en parámetros extraídos de la literatura.

1 Búsqueda de las fuentes primarias.

La población de estudio fueron pacientes adultos con cáncer papilar de tiroides bien diferenciado sin evidencia de compromiso metastásico ganglionar clínico o por imágenes (cN0).

Se realizó una búsqueda de los estudios publicados en los últimos 10 años respecto al vaciamiento ganglionar central profiláctico en cáncer papilar de tiroides en la base de datos MEDLINE. Se incluyeron artículos publicados en inglés donde evaluarán el vaciamiento ganglionar central profiláctico en cáncer papilar de tiroides, la tasa de recurrencia loco regional y la sobrevida en los distintos grupos de estadiaje. Se excluyeron los artículos que no mencionarán los desenlaces propuestos (tasa de recurrencia locoregional y la sobrevida en los distintos grupos de estadiaje). En el anexo 1, puede revisarse la estrategia de búsqueda usada en

Pubmed para la revisión de los artículos potencialmente relevantes. En la figura 1. Se encuentra el diagrama de flujo de la búsqueda.

2 Generación de población cN0 y de la distribución de pacientes con micrometastasis.

A partir de los datos obtenidos se procedió a generar una población hipotética de pacientes cN0, que poseyeran la distribución de los factores de riesgo identificados en la literatura (sexo, edad, multifocalidad, tamaño del tumor, localización, invasión linfovascular, extensión extratiroidea, invasión capsular). (4, 5). Para adjudicar estos factores de riesgo, se utilizaron distribuciones de probabilidad binomial con los parámetros definidos por los estudios seleccionados.

Una vez definida dicha población, se determinó la posibilidad de micrometastasis. Para este paso se utilizó el método de “*standard gamble*”, con un experto cirujano de cabeza y cuello donde se definió un punto de corte en 3 factores de riesgo. Todo paciente con más de tres factores de riesgo presentes se consideraba positivo para micrometastasis. Anexo 2.

Como prueba de la exactitud del modelo, se determinó la prevalencia de los factores de riesgo y de la presencia de micrometastasis y se comparó con los resultados de la literatura.

3 Generación de la población cN+.

La población con ganglios clínicamente positivos se generó a partir del estudio de Kim y col. (7) que reportaran la frecuencia de ganglios sospechosos por ecografía, ajustando por la proporción de falsos positivos. Anexo 3.

4 Proporción entre las poblaciones cN0 y cN+

La distribución de las poblaciones cN0 y cN+ se obtuvo a partir del estudio de, Wada y col. (6)

Finalmente, la población se segmentó en función de sus estadios ganglionares como se muestra en la figura 2

5 Simulación de desenlaces

La distribución de los desenlaces (recurrencia loco regional y sobrevivencia) se realizó en función de la variable metástasis ganglionar, usando los porcentajes de riesgo de acuerdo al estadio nodal reportados en la literatura. Estas distribuciones fueron binomiales.

En la figura 3 se observa un diagrama de proceso de la generación de poblaciones, desenlaces y comparación de los escenarios propuestos.

Análisis

Con estas poblaciones generadas se procedió a realizar las comparaciones en escenarios de migración y no migración de estado para comparar los desenlaces de RLL y sobrevida, entre poblaciones llevadas a vaciamiento ganglionar y poblaciones sin vaciamiento. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para variables categóricas y la prueba de t de student para variables continuas. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Para todas las simulaciones y análisis se utilizó el software Stata 14.

Resultados

En la tabla 1 se describen los parámetros extraídos para el modelo de simulación con su fuente.

Desenlace recurrencia loco regional

Según Ryu y col, (8), el riesgo de RLR en pacientes cN0 con pN1a fue de 5.7% a 6.5 años de seguimiento. Según Hwangbo y col, (9) el riesgo de recurrencia total a 5 años y 10 años fue de 1.4% y 2.9% en pacientes pN0, 6.0% y 12.2% en pacientes pN1a y 11.4% y 19.3% en pacientes pN1b. Nixon y col, (10) reportaron una supervivencia libre de recurrencia loco regional a los 5 y 10 años así: 99% y 96% para pacientes pN0; 93% y 88% en pacientes pN1a y 90% y 85% en pacientes pN1b. Nixon y col, (11) reportaron pacientes en estadios pN1 con una sobrevida libre de recurrencia ganglionar central a 5 años de 96.4%, y una tasa de sobrevida libre de recurrencia a 5 años del 91%. Los resultados de Ryu y col, (8), Hwangbo y col, (9) y Nixon y col (10), reportaron frecuencias de RLR muy similares en los grupos cN0 y cN+ a 5 años, cuando el estadio patológico es pN1a (5.7%, 6% y 7%), por lo que se consideró que la tasa de recurrencia será la misma para el mismo estadio patológico.

La comparación entre los estudios de Wada y col, (6), Kim y col (7), Nixon y col, (10) y Hartl y col. (13), demostró que las proporciones de los estadios nodales son diferentes entre los pacientes cN0 y cN+. En pacientes cN0 los porcentajes de pN0 se encuentran entre el 40-60%, mientras que los porcentajes de pN0 en pacientes cN+ es cercano al 14%. De acuerdo a Nixon y col, (10) la proporción de estadios en pacientes cN+ es cercano al 42% para estadios pN1a y 58% para estadios pN1b. Finalmente, según Hartl y col, (13), la

proporción de estadios en pacientes cN0 con positividad nodal al estudio histopatológico, es cercano al 45% para estadios pN1a y 55% para estadios pN1b.

Desenlace sobrevida global

Vrachimis y col (14), reportó una sobrevida global a los 10 años según el estadio nodal así: 98% para N0, 92% para N1a y 94% para N1b.

Población cN+, cN0 a partir de factores de riesgo y población total

La prevalencia de compromiso micro metastásico fue del 55%, lo cual es compatible con los distintos reportes de la literatura (4, 5, 6). La distribución poblacional fue la siguiente: 9.27% de los pacientes son cN+ y 90.73% de los pacientes son cN0.

En la tabla 2 se observan las características de la población total cN0 simulada de acuerdo a sus factores de riesgo. El número de observaciones de la población cN0 fue de 907.300 y el de la población cN+ fue de 93.700 observaciones, para un universo total de población de 1.000.000 de observaciones.

El compromiso ganglionar de ambas poblaciones (cN0 y cN+) puede observarse en la tabla 3.

Análisis de la migración.

El escenario inicial en el cual no se realiza vaciamiento central profiláctico a ningún paciente, se muestra en la tabla 4.

En el escenario donde se realiza vaciamiento ganglionar profiláctico y se redistribuye la población de acuerdo a su estadio nodal, los pacientes con positividad nodal (micro y macrometastasis) son asignados al grupo de cN+ y se observa la paradoja epidemiológica de Will Rogers, con un aumento aparente de la sobrevida libre de RLR y de la sobrevida general a 10 años en el grupo cN0, mientras los desenlaces del segmento poblacional cN+ varían de manera mínima y en la población general permanecen sin cambios, al tiempo que el conteo de individuos que sufren un desenlace determinado permanece sin cambio alguno. Lo anterior se evidencia claramente en la tabla 5. La figura 4 demuestra la distribución poblacional en ambos escenarios.

Discusión

El fenómeno de Will Rogers es reconocido como uno de los sesgos más importantes que limitan el uso de grupos históricos de control en ensayos de tratamiento experimental. Esto debido a que el uso de diferentes

criterios o herramientas diagnósticas puede generar falsas mejoras en los desenlaces de los grupos de pacientes los cuales pueden ser interpretados erróneamente como efectos de tratamiento (15,16).

La observación de un incremento en la proporción de pacientes con positividad nodal sobre el tiempo es conocido como migración de estadio nodal, si este fenómeno es acompañado por una distribución de estadios T constante, existe el potencial de una mejoría paradójica en la supervivencia de los grupos con ganglios positivos y negativos, sin un incremento en la supervivencia global ni para los pacientes individuales (17).

Esta paradoja contrasta con la percepción generalmente aceptada que las nuevas tecnologías de estadiaje generalmente resultan en una detección más temprana y una mejoría de los tratamientos, por ejemplo, de las metástasis nodales, llevando a una mejoría de la supervivencia general. Esta forma de reclasificación es bien conocida en la literatura oncológica, y generalmente ocurre después de la introducción de nuevos métodos de imagen, pero nunca ha sido evaluada para el vaciamiento ganglionar profiláctico en cáncer papilar de tiroides, el cual puede jugar un rol al reclasificar pacientes, haciendo evidente la positividad nodal antes ignorada.

En este documento se ha simulado una población de pacientes con Ca papilar de tiroides y de acuerdo con la literatura en función de sus factores de riesgo se han definido unas prevalencias de compromiso micro metastásico para los pacientes cN0, así como se ha definido una población de pacientes cN+. De acuerdo a datos de la literatura pudo asignarse también una distribución de estadios nodales, en donde se evidenció que las relaciones entre los estadios pN1a y pN1b eran similares tanto para el segmento poblacional cN0 como para el los pacientes cN+, 45:55 y 42:58 respectivamente (10, 13). En cambio, la gran diferencia en la distribución de estadio nodal se encuentra en la proporción de pacientes pN0 en las poblaciones cN0 y cN+, que correspondía al 45.8 y 13.8% respectivamente (tabla 3).

Resulta interesante también, notar que a la luz de la literatura no existe evidencia suficiente para afirmar que los desenlaces de los pacientes con compromiso nodal micro metastásico (pNm), sean diferentes de los pacientes con compromiso nodal clínicamente evidente (cN+) en términos de supervivencia libre de recurrencia loco regional (8,9,10).

Cuando se simulan ambos escenarios, llevando la población a vaciamiento ganglionar profiláctico, lo cual implica su re-estadificación, o sin realizarlo, se observa el impacto de la migración del estado nodal sobre los desenlaces de sobrevida libre de RLR y sobrevida global.

En el primer escenario, sin realización de vaciamiento ganglionar profiláctico, la sobrevida libre de RLR a 5 años, a 10 años y sobrevida global a 10 años del grupo N0 (que incluye los cN0 y los pacientes cN+ pero sin metástasis en el estudio patológico: pN0) son de 94.9%, 90.9% y 95.4% respectivamente, mientras estos mismos desenlaces para el segmento poblacional cN+ son de 91.16%, 86.1% y 93.2% respectivamente. Las diferencias entre todos los desenlaces de ambos grupos alcanzan la significancia estadística al comparar las proporciones con la prueba de chi cuadrado con un valor $p < 0.05$.

En el segundo escenario, usando la misma población y adicionando el vaciamiento ganglionar profiláctico y la consecuente re-estadificación, observamos que todo el grupo cN0 pN+ pasa al grupo de cN+, configurando así una sobrevida libre de RLR a 5 años, a 10 años y sobrevida global a 10 años del grupo pN0 de 99.0%, 96.0% y 98.0% respectivamente, mientras estos mismos desenlaces para el segmento poblacional pN+ al cual se incluye ahora el grupo cN0pN+ es de 91.6%, 86.6% y 93.2% respectivamente. Las diferencias entre todos los desenlaces de ambos grupos alcanzan la significancia estadística al comparar las proporciones con la prueba de chi cuadrado con un valor $p < 0.05$.

Cuando se realizan los cálculos de sobrevida libre de RLR a 5 años, a 10 años y sobrevida global a 10 años para la población total en el segundo escenario, no hay variaciones en absoluto, y los conteos de observaciones tampoco varían para ninguno de los desenlaces, tal como se evidencia en la tabla 5.

Con este segundo escenario, se hace evidente una mejoría en los desenlaces del grupo N0 (pN0 en el segundo escenario) después del vaciamiento y la re-estadificación de la población: de 94.9%, 90.9% y 95.4% a 99.0%, 96.0% y 98.0% para la sobrevida libre de RLR a 5 años, a 10 años y sobrevida global a 10 años, estas diferencias también son significativas al comparar las proporciones con la prueba de chi cuadrado con un valor $p < 0.05$.

Al comparar la disminución del riesgo en ambos grupos de pacientes N0 en los escenarios descritos, se encuentra una disminución absoluta del riesgo de RLR a 5 años y a 10 años de 4.1 y 5.2% respectivamente, el cual es un valor similar al reportado en la literatura de 3.9 y 6.9% (18, 19).

Además, la incidencia de RLR en pacientes CNO a los 5 años es cercana al 1%, lo cual se corrobora en otros estudios retrospectivos de vaciamiento ganglionar profiláctico en pacientes cNO (20)

Al analizar el grupo N+ en ambos escenarios, se encuentra que los cambios son mínimos: de 91.2%, 86.1% y 93.2% a 91.6%, 86.6% y 93.2% respectivamente para cada una de los desenlaces evaluados, y al realizar la prueba de significancia estadística de chi cuadrado con un valor $p < 0.05$, solo hay mejoría estadísticamente significativa en el desenlace sobrevida libre de recurrencia locorregional a 10 años, por su parte la sobrevida libre de recurrencia locorregional a 5 años y la sobrevida total no presentan cambios estadísticamente significativos.

Por último, al revisar el número de observaciones en cada escenario y los porcentajes totales de la población completa en ambos escenarios, estos no cambian en absoluto y se mantienen en: 946,542 (94.65%) sujetos sin RLR a 5 años, 904,933 (90.49%) sujetos sin RLR a 10 años y 951,904 (95.19%) sujetos vivos a los 10 años.

Los hallazgos acá presentados a partir de los métodos de simulación usados para representar las poblaciones descritas de pacientes con cáncer papilar de tiroides, han sido observados desde 1985, cuando Alvan Feinstein, propuso el nombre “fenómeno Will Rogers” para describir la migración de estado que se observa en pacientes con cáncer de pulmón. En su trabajo original describió los cambios observados en las tasas aparentes de sobrevida de los grupos de estadiaje de los pacientes con cáncer pulmonar debido a la mejoría en la sensibilidad de las herramientas diagnósticas y por tanto la migración de pacientes entre distintos grupos de estadiaje. En este estudio se demostró como el incremento en la proporción de pacientes con positividad nodal en el tiempo, acompañado de una distribución de estadios T constante produce una aparente pero espuria mejoría en el pronóstico específico de cada grupo de estadiaje, mientras el pronóstico individual y total de la población de pacientes no cambia (26).

Después de los hallazgos de Feinstein, múltiples estudios en oncología han demostrado que las nuevas herramientas de imagen permiten la detección de metástasis cancerosas antes de que éstas sean clínicamente evidentes, como consecuencia, más pacientes serán clasificados en estadios más avanzados de enfermedad metastásica a partir de un estadio de menor gravedad, tal migración de estado resulta una mejoría aparente de la supervivencia de los pacientes en ambos grupos de estadiaje y ha sido demostrado en múltiples

patologías como el cáncer de pulmón, próstata, mama y anal (22-26). Inclusive dicha paradoja epidemiológica se ha demostrado en escenarios no oncológicos como la esclerosis múltiple (21).

De esta manera usando herramientas y modelos de simulación, logramos un acercamiento a la determinación del impacto del fenómeno de migración de estado en la sobrevida de pacientes con cáncer papilar de tiroides llevados a vaciamiento ganglionar profiláctico y como la mejoría de los desenlaces documentada en varios metaanálisis puede ser atribuida a un fenómeno de migración de estado.

Bibliografía.

1. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22(3):237-244.
2. Chen L, Wu YH, Lee CH, Chen HA, Loh EW, Tam KW. Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2018.
3. Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, Dai WY, Zhu JQ. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(11):1989-2000.
4. Chunhao Liu, Yuewu Liu, Lei Zhang, Yunwei Dong, Shenbao Hu, Yu Xia, Bo Zhang, Yue Cao, Ziwen Liu, Ge Chen, Zhonghua Shang, Jinbao Yang, Qinghe Sun, Xiaoyi Li. Risk factors for high-volume lymph node metastases in cN0 papillary thyroid microcarcinoma. *Gland Surg* 2019;8(5):550-556.
5. Wei Sun, Xiabin Lan, Hao Zhang, Wenwu Dong, Zhihong Wang, Liang He, Ting Zhang, Siming Liu. Risk Factors for Central Lymph Node Metastasis in CN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Plos One*. 2015, vol. 10, issue 10, 1-17.
6. Nobuyuki Wada, Quan-Yang Duh, Kiminori Sugino, Hiroyuki Iwasaki, Kaori Kameyama, Takashi Mimura, Koichi Ito, Hiroshi Takami, and Yoshinori Takanashi. Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas. *Annals of Surgery*, 2003, Vol. 237, No. 3, 399–407.
7. Eunhee Kim, Jeong Seon Park, Kyu-Ri Son, Ji-hoon Kim, Se Jeong Jeon and Dong Gyu Na. Preoperative Diagnosis of Cervical Metastatic Lymph Nodes in Papillary Thyroid Carcinoma: Comparison of Ultrasound, Computed Tomography, and Combined Ultrasound with Computed Tomography. *THYROID* (2008). Volume 18, Number 4, 411-418.
8. Young Jae Ryu, Jin Seong Cho, Min Ho Park and Jung Han Yoon. Identifying risk factors of recurrence for clinically node negative papillary thyroid carcinoma with pathologic N1a. *BMC Surgery* (2019). 19:78.

9. Yul Hwangbo, Jung Min Kim, Young Joo Park, Eun Kyung Lee, You Jin Lee, Do Joon Park, Young Sik Choi, et. al. Long-Term Recurrence of Small Papillary Thyroid Cancer and Its Risk Factors in a Korean Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* (2017). 102(2):625–633.
10. Iain J. Nixon, Laura Y. Wang, Frank L. Palmer, R. Michael Tuttle, Ashok R. Shaha, Jatin P. Shah, Snehal G. Patel, and Ian Ganly. The impact of nodal status on outcome in older patients with papillary thyroid cancer. *Surgery*. (2014);156(1):137-46.
11. I. J. Nixon, L. Y. Wang, I. Ganly, S. G. Patel, L. G. Morris, J. C. Migliacci, R. M. Tuttle, J. P. Shah and A. R. Shaha. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection. *BJS* 2016; 103: 218–225.
12. Iain J. Nixon, Ian Ganly, Snehal G. Patel, Luc G. Morris, Frank L. Palmer, Dorothy Thomas, R. Michael Tuttle, Jatin P. Shah, and Ashok R. Shaha. Observation of clinically negative central compartment lymph nodes in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* (2013). 154; 6: 1166-1173.
13. Dana M. Hartl, Sophie Leboulleux, Abir Al Ghuzlan, Eric Baudin, Linda Chami, Martin Schlumberger, and Jean-Paul Travagli. Optimization of Staging of the Neck With Prophylactic Central and Lateral Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma (2012). *Annals of Surgery* Volume 255, Number 4, 777-783.¶
14. Alexis Vrachimis, Christian Wenning, Joachim Ger, Henning Dralle, Mohammad Vaez Tabassi, Otmar Schober, Burkhard Riemann, And On Behalf Of The Msds Study Group. Not all DTC Patients With N Positive Disease Deserve the Attribution “High Risk”. Contribution of the MSDS Trial. *Journal of Surgical Oncology* 2015;112:9–14.
15. Tan GH, Bhoo-Pathy N, Taib NA, See MH, Jamaris S, Yip CH. The Will Rogers phenomenon in the staging of breast cancer - does it matter? *Cancer Epidemiol*. 2015;39(1):115-117.
16. Sormani MP. The Will Rogers phenomenon: the effect of different diagnostic criteria. *J Neurol Sci*. 2009;287 Suppl 1:S46-49.
17. Sekhar H, Zwahlen M, Trelle S, et al. Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1348-1359.

18. Lang BH1, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy (2013). *Thyroid*. Sep;23(9):1087-98.
19. M. Barczynski, A. Konturek, M. Stopa and W. Nowak. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer (2013). *British Journal of Surgery*; 100: 410–418.
20. Xue S, Wang P, Liu J, Li R, Zhang L, Chen G. Prophylactic central lymph node dissection in cN0 patients with papillary thyroid carcinoma: A retrospective study in China (2016). *Asian J Surg*. Jul;39(3):131-6.
21. Sormani MP. The Will Rogers phenomenon: the effect of different diagnostic criteria. *J Neurol Sci*. 2009;287 Suppl 1:S46-49.
22. Chee KG, Nguyen DV, Brown M, Gandara DR, Wun T, Lara PN. Positron emission tomography and improved survival in patients with lung cancer: the Will Rogers phenomenon revisited. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1541-1549.
23. Gofrit ON, Zorn KC, Steinberg GD, Zagaja GP, Shalhav AL. The Will Rogers phenomenon in urological oncology. *J Urol*. 2008;179(1):28-33.
24. Tan GH, Bhoo-Pathy N, Taib NA, See MH, Jamaris S, Yip CH. The Will Rogers phenomenon in the staging of breast cancer - does it matter? *Cancer Epidemiol*. 2015;39(1):115-117.
25. Sekhar H, Zwahlen M, Trelle S, et al. Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1348-1359.
26. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. 1985;312(25):1604-1608.

Tabla 1. Parámetros extraídos para la generación del modelo.

Parámetro	Valor	Fuente	Observaciones
Sexo: a: Masculino b: Femenino rda: compromiso nodal para a rdb: compromiso nodal para b	pa=0.149, rda=0.5892, rdb=0.4711	Sun et al, 2015 (5).	14.9% masculinos, con el 58.92% de micrometastasis.
Edad: c: Edad < 45 años d: Edad > 45 años	pc=0.474, rdc=0.4616, rdd=0.3448	Sun et al, 2015 (5).	
Multifocalidad: e: Tumor Multifocal f: Tumor Unifocal	pe=0.259, rde=0.5358, rdf=0.4703	Sun et al, 2015 (5).	
Tamaño del tumor: g > 2 cm h < 2 cm	pg=0.369, rdg=0.7212, rdh=0.4790	Sun et al, 2015 (5).	
Localización del tumor: i: Área central y polo inferior j: Polo superior	pi=0.722, rdi=0.4672, rdj=0.3181	Sun et al, 2015 (5).	
Invasión linfovascular: k: Positiva l: Negativa	pk=0.238, rdk=0.5771, rdl=0.3378	Sun et al, 2015 (5).	
Extensión extratiroidea: m: Positiva, n: Negativa	pm=0.231, rdm=0.5138, rdn=0.4852	Sun et al, 2015 (5).	
Invasión Capsular: o: Positiva, p: Negativa	po=0.206, rdo=0.5419, rdp=0.3714	Sun et al, 2015 (5).	
VPP de la ecografía en la detección de ganglios positivos	VPP 86%	Kim et al, 2008 (7)	Con este dato se obtiene que proporción de pacientes cN+ que son pNO.

Relación de proporción entre las poblaciones cN0 y cN+.	- cN+: 9.27% de la población - cN0: 90.73% de la población	Wada et al, 2003 (6)	
Proporción de estadios en cN+ con pN+	pN1a: $99 / (99 + 130) = 42\%$ pN1b: $130 / (99 + 130) = 58\%$	Nixon et al 2014 (10)	Con este dato se pondera la sobrevida libre de RLR global de los pacientes cN+ con pN+
Proporción de estadios en cN0 con pN+	pN1a: $60 / (60 + 73) = 45\%$ pN1b: $73 / (60 + 73) = 55\%$	Hartl et al 2012 (13)	
Supervivencia libre de RLR a 5 años	pN0: 99% pN1a: 93% pN1b: 90% Global cN+ pN+ = 0.9126 Global cN0 pN+ = 0.9135	Nixon et al 2014 (10)	
Supervivencia libre de RLR a 10 años	pN0: 96% pN1a: 88% pN1b: 85% Global cN+ pN+ = 0.8626 Global cN0 pN+ = 0.8635	Nixon et al 2014 (10)	
Sobrevida global a 10 años	N0: 98% N1a: 92% N1b: 94% Global cN+ pN+ = 0.9316 Global cN0 pN+ = 0.9310	Vrachimis et al 2015 (14)	

Tabla 2. Características de la población total simulada cN0 (907.300 observaciones).

Variables	Valores	Observaciones	Porcentaje
Sexo	0. Femenino	772,503	85.14
	1. Masculino	134,797	14.86
Edad	0. Edad > 45 años	476,774	52.55
	1. Edad < 45 años	430,526	47.45
Multifocalidad	0. Tumor Unifocal	671,613	74.02
	1. Tumor Multifocal	235,687	25.98
Tamaño del tumor	0. < 2 cm	573,014	63.16
	1. > 2 cm	334,286	36.84
Localización del tumor	0. Polo superior	251,895	27.76
	1. Área central y polo inferior	655,405	72.24
Invasión linfovascular	0. Negativa	690,526	76.11
	1. Positiva	216,774	23.89
Extensión extratiroidea	0. Negativa	698,152	76.95
	1. Positiva	209,148	23.05
Invasión Capsular	0. Negativa	719,828	79.34
	1. Positiva	187,472	20.66

Tabla 3. Segmentos poblacionales y sus estadios nodales.

Segmento poblacional	Compromiso ganglionar	Observaciones	Porcentaje
cN0	0. pN0	415,871	45.84
	1. pN1	491,429	54.16
cN+	0. pN0	12,876	13.89
	1. pN1	79,824	86.11
Totales		1.000.000	100

Tabla 4. Desenlaces para ambos segmentos poblacionales en el escenario de no realización de vaciamiento ganglionar profiláctico.

Segmento poblacional	Compromiso ganglionar	Sobrevida libre de RLR a 5 años	Sobrevida libre de RLR a 10 años	Sobrevida global a 10 años	Población total
cN0	NA	860,521 (94.84%)	824,071 (90.83%)	864,906 (95.33%)	907.300
cN+	0. pN0	12,766 (99.15%)	12,367 (96.05%)	12,634 (98.12%)	12,876
	1. pN+	72,767 (91.16%)	68,731 (86.10%)	74,364 (93.16%)	79,824
Total: cN0 y cN+pN0		873,287 (94.90%)	836,438 (90.90%)	877,540 (95.37%)	920,176
Población total		946,054 (94.61%)	905,169 90.52%	951,904 95.19%	1.000.000

Nota: el segmento poblacional cN+ que no demostró compromiso metastásico en la patología se reasigna al segmento cN0. No hay datos de compromiso ganglionar en el grupo cN0, puesto que no se realizó vaciamiento ganglionar profiláctico en este escenario de simulación.

Tabla 5. Desenlaces para ambos segmentos poblacionales con realización de vaciamiento ganglionar profiláctico y migración de estado de los pN1 del grupo cN0 al grupo cN+.

Segmento poblacional	Compromiso ganglionar	Sobrevida libre de RLR a 5 años	Sobrevida libre de RLR a 10 años	Sobrevida global a 10 años	Total de observaciones
cN0	0. pN0	411,771 (99.01%)	399,301 (96.02%)	407,490 (97.98%)	415,871
	1. pN+	448,750 (91.32%)	424,770 (86.44%)	457,416 (93.08%)	491,429
cN+	0. pN0	12,766 (99.15%)	12,367 (96.05%)	12,634 (98.12%)	12,876
	1. pN+	72,767 (91.16%)	68,731 (86.10%)	74,364 (93.16%)	79,824
Total pN0		424,537 (99.02%)	411,668 (96.02%)	420,124 (97.99%)	428,747
Total pN+		521,517 (91.29%)	493,501 (86.39%)	531,780 (93.09%)	571,253
Totales		946,054 (94.61%)	905,169 (90.52%)	951,904 (95.19%)	1,000,000

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda de fuentes primarias para la extracción de parámetros para el modelo.

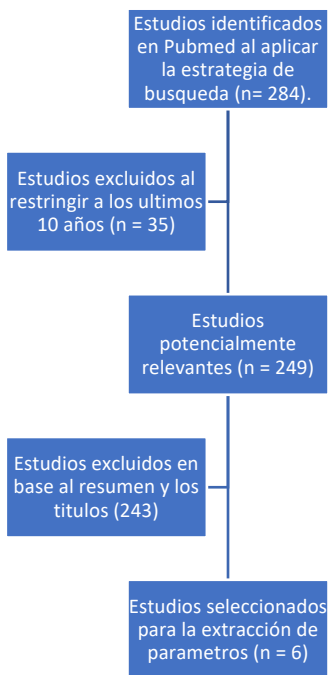


Figura 2. Distribución final de la población hipotética en el escenario de vaciamiento ganglionar. En el escenario de no vaciamiento, la población cN0 no se discrimina dado que no se realiza estudio histopatológico ganglionar.

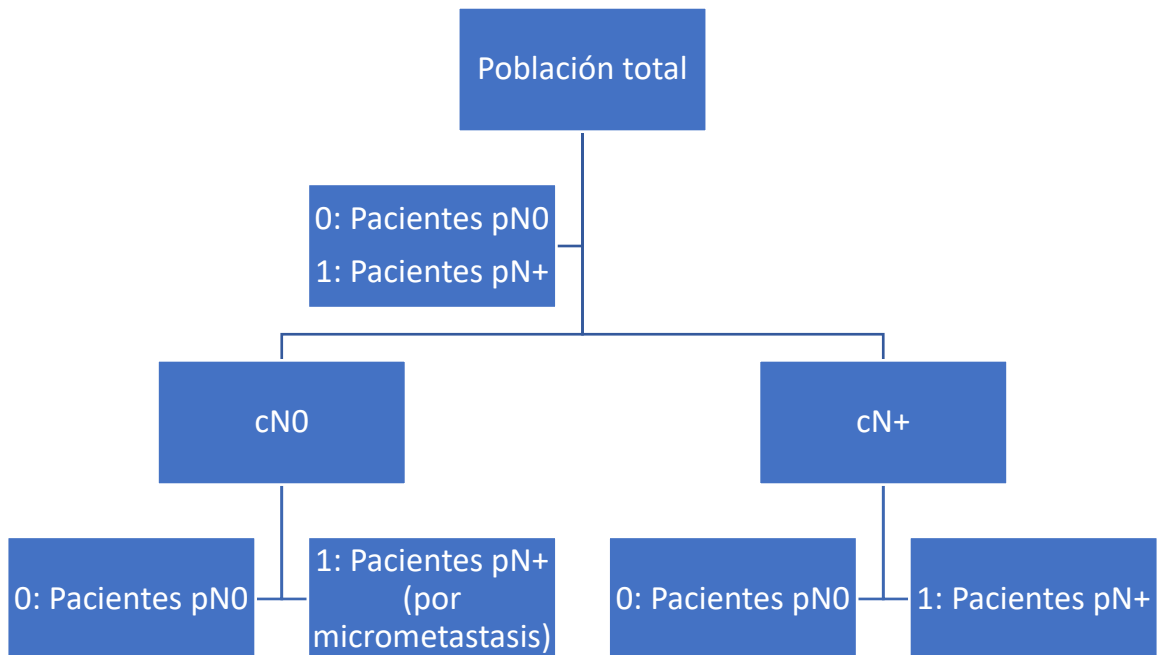
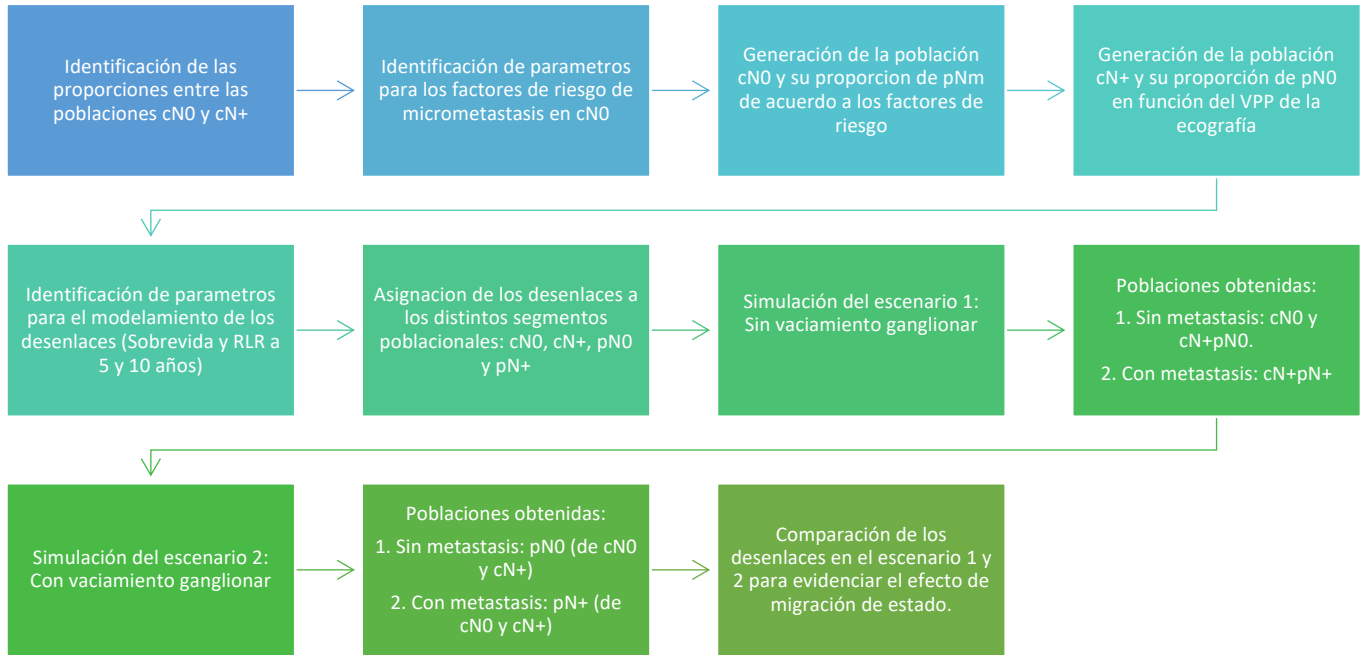


Figura 3. Diagrama de proceso de la generación de poblaciones, desenlaces y comparación de los escenarios propuestos.



cN0: pacientes sin compromiso ganglionar clínicamente evidente

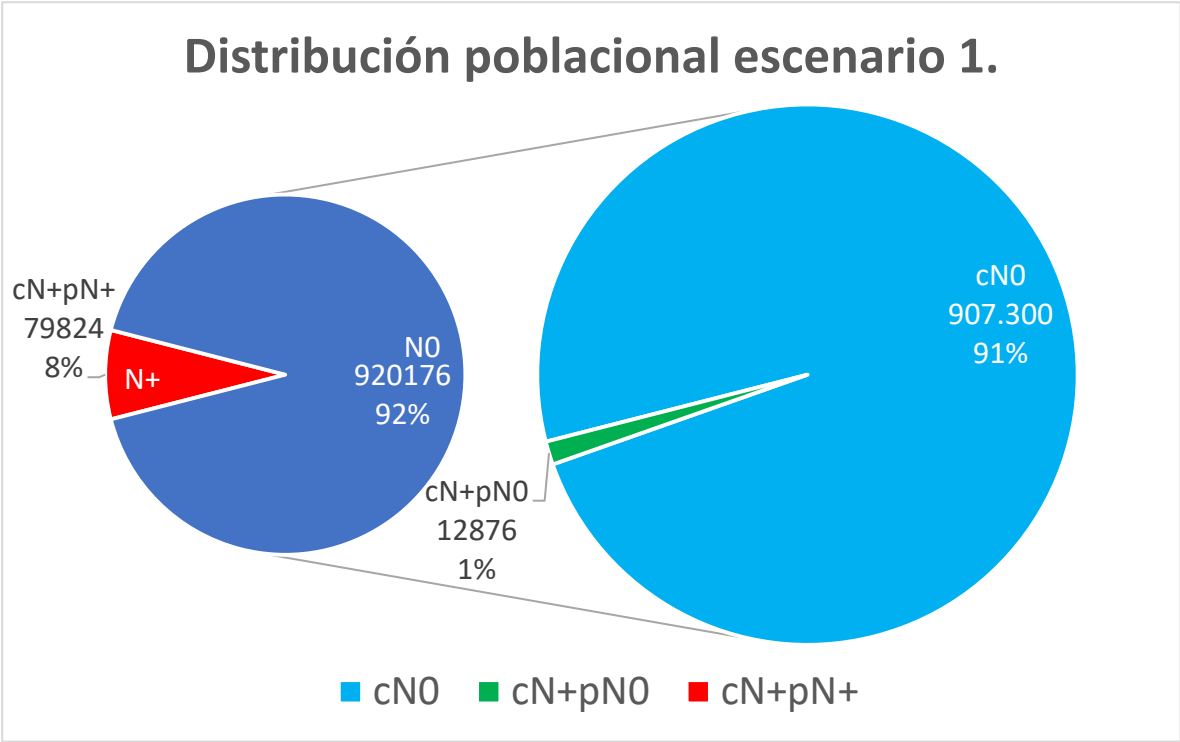
cN+: pacientes con compromiso ganglionar clínicamente evidente

pNm: pacientes con compromiso patológico ganglionar por micrometastasis

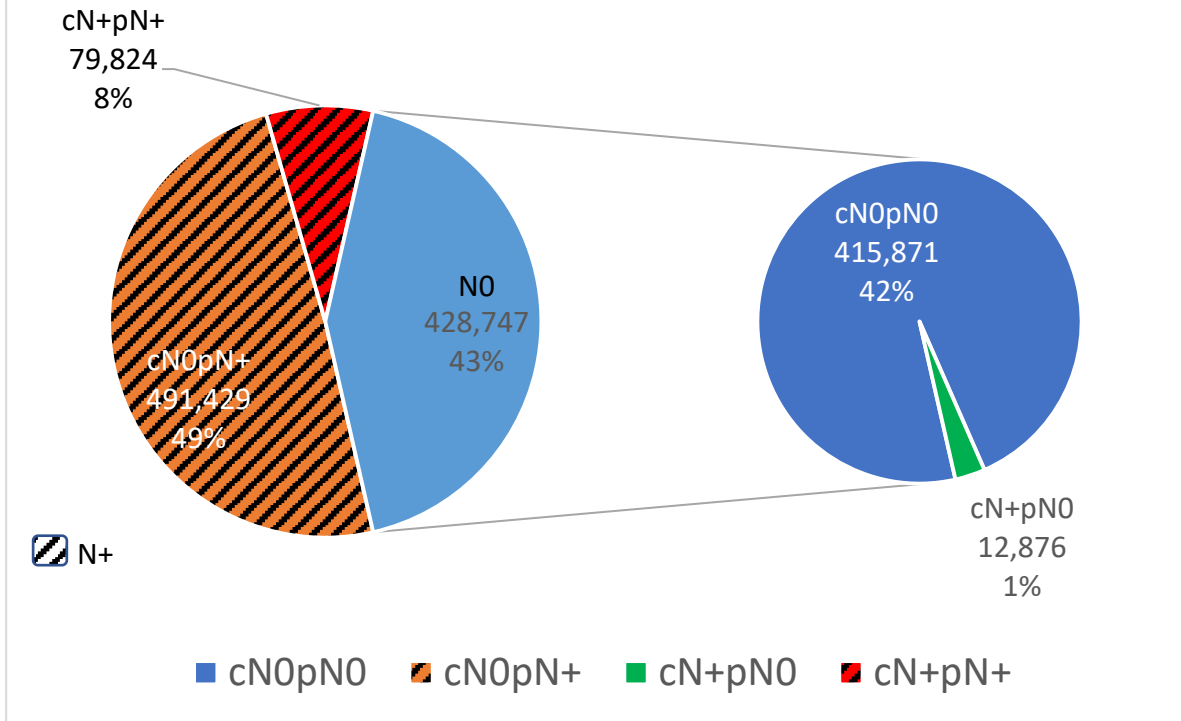
pN+: pacientes con compromiso patológico ganglionar metastásico

pN0: pacientes sin compromiso patológico ganglionar metastásico

Figura 4. Poblaciones simuladas en el escenario de no vaciamiento (escenario 1) y vaciamiento ganglionar profiláctico (escenario 2) respectivamente.



Distribución poblacional escenario 2.



Anexo 1. Estrategia de búsqueda en pubmed.

"thyroid"[All Fields] AND ("cancer"[All Fields] OR "carcinoma"[All Fields]) AND "papillary"[All Fields]
AND "prophylactic"[All Fields] AND central[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "dissection"[All
Fields] AND ("2010/04/18"[PDat] : "2020/04/14"[PDat])

Anexo 2. Salida de las simulaciones para población cN0 y micrometastasis

clear

** Simularemos una población de 1 000 000 de pacientes:

set obs 100000

** Fijamos la semilla:

set seed 2345

** Riesgo de muerte o desenlace que se desee estudiar del estado dicotómico "b" de la variable estudiada:
por ejemplo aca rdb puede ser el riesgo de muerte de los pacientes con nodulos negativos:

scalar rdb=0.15

** Riesgo de muerte o desenlace que se desee estudiar del estado dicotómico "a", la cual es la complementaria en el desenlace dicotómico "b", por ejemplo aca seria el riesgo de muerte de los pacientes con nodulos positivos:

scalar rda=0.65

** Ahora definimos la prevalencia del estado "a", por ejemplo a continuacion se define una prevalencia del 25% de nodulos positivos:

scalar pa=0.25

** Ahora definimos el n=1 para la distribución binomial, convirtiendola así en un bernoulli:

generate n=1

** A continuacion definimos la funcion de masa de probabilidad (distribución de bernoulli) del estado "a" de la variable a estudiar, por ejemplo compromiso ganglionar:

generate a=rbinomial(n, pa)

** Tabulamos la funcion masa de probabilidad para ver los eventos:

tab a

*Generamos la función masa de probabilidad del desenlace a estudiar para la población de acuerdo los estados de la variable, en este caso muertes

generate m=(1-a)*rbinomial(n,rdb)+a*rbinomial(n,rda)

Anexo 3. Salida de las simulaciones para población cN+

```
clear
```

```
set obs 1000000
```

```
set seed 2345
```

```
scalar pnodpos=0.86
```

```
generate n=1
```

```
generate nodpos=rbinomial(n, pnodpos)
```

```
tab nodpos
```