

Volumen plaquetario medio e índice de plaquetas-linfocitos como factores de pronóstico en cáncer papilar de tiroides

Medium platelet volume and lymphocyte-platelet index as prognosis factors in papillary thyroid cancer

Jesús E. Mendoza-Hernández*, Luis M. Hurtado-López, Erich O.P. Basurto-Kuba, Edgar R. Montes de Oca-Durán, Felipe R. Zaldívar-Ramírez y Abraham Pulido-Cejudo

Clinica de Tiroides, Servicio de Cirugía General, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El cáncer papilar de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Existen factores pronósticos que establecen el riesgo de recurrencia y mortalidad; sin embargo, los pacientes considerados de bajo riesgo pueden llegar a presentar una evolución menos favorable, y de ahí la importancia de encontrar nuevos marcadores. **Objetivo:** Evaluar si el volumen plaquetario medio (VPM) y el índice plaquetas-linfocitos (IPL) presentan una relación con la etapificación clínica en el cáncer papilar de tiroides. **Método:** Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se registraron el VPM y el IPL preoperatorios, y se buscó su relación con los sistemas TNM y MACIS, así como con la invasión localmente avanzada y la focalidad del tumor. **Resultados:** Se trataron 107 casos de noviembre de 2017 a febrero de 2020. No se observó diferencia estadísticamente significativa en estos dos parámetros preoperatorios o en estadios avanzados e iniciales, grupos de riesgo ni focalidad del tumor. El análisis estadístico utilizado fue ANOVA de una vía, con SPSS 25, con intervalo de confianza del 95% y $p < 0.05$. **Conclusiones:** Pese al razonamiento lógico de la fisiopatología tumoral, en nuestro estudio no se encontró relación entre el carcinoma papilar de tiroides, el VPM y el IPL, y debiera complementarse con estudios más extensos.

Palabras clave: Cáncer papilar de tiroides. Índice plaquetas-linfocitos. Volumen plaquetario medio.

Abstract

Background: Papillary thyroid cancer is the most common endocrine neoplasia. There are prognostic factors that establish risk of recurrence and mortality; however, patients considered low risk may have a less favorable evolution and hence the importance of finding new markers. **Objective:** To assess whether the mean platelet volume (MPV) and the platelet-lymphocyte index (PLI) show a relationship with the clinical staging in papillary thyroid cancer. **Method:** Retrospective, observational and analytical study. Preoperative MPV and PLI were recorded, its relationship with TNM and MACIS systems was sought, as well as locally advanced invasion and tumor focality. **Results:** 107 cases treated from November 2017 to February 2020. No statistically significant difference was observed in these two preoperative parameters with advanced and initial stages, risk groups or tumor focality. The statistical analysis used was one-way ANOVA with SPSS 25, a 95% confidence interval and $p < 0.05$. **Conclusions:** Despite the logical reasoning of tumor pathophysiology, our study did not find a relationship between papillary thyroid carcinoma with MPV and PLI, and should be complemented with more extensive studies.

Keywords: Papillary thyroid cancer. Lymphocyte platelet index. Mean platelet volume.

*Correspondencia:

Jesús E. Mendoza-Hernández

E-mail: jesus.mendoza.hd@gmail.com

Fecha de recepción: 19-05-2021

Fecha de aceptación: 04-05-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000470

Cir Cir. 2023;91(1):79-86

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La relación funcional entre inflamación y cáncer siempre ha existido. El hecho de que los tumores a menudo crezcan en sitios de inflamación crónica llevó a Rudolf Virchow, en 1863, a proponer un vínculo entre el sistema inmunitario y el cáncer^{1,2}. Al principio, puede parecer contradictorio que el sistema inmunitario y la función plaquetaria puedan promover el desarrollo de células tumorales en sitios de inflamación crónica y, por otro lado, contribuir a la eliminación de este³.

Los principales mediadores celulares de la respuesta inmunitaria antitumoral son las células T CD8 + y los linfocitos Th 1 CD4 + activados. Los primeros están a cargo de la eliminación de células tumorales a través de la producción de moléculas inductoras de apoptosis o gránulos citotóxicos (p. ej., granzimas, perforina y granulosisina), mientras que los segundos fomentan la producción de citocinas antitumorales, como el interferón gamma⁴. Por otro lado, los mecanismos que dirigen la génesis tumoral por inflamación son tan diversos como un daño en el ADN por mediadores inflamatorios (radicales libres de oxígeno y metaloproteinasas de matriz extracelular), así como por citocinas, tales como las interleucinas 1B y 8, que promueven el riesgo neoplásico. Del mismo modo, una vez que ha surgido un tumor, las células malignas en crecimiento promueven la neoangiogénesis, la adquisición de nuevas mutaciones, la disrupción de la matriz extracelular, la migración de células tumorales y, finalmente, las metástasis; de este modo, el cáncer puede regular la producción de plaquetas circulantes^{5,6}.

La biología plaquetaria es esencial para la hemostasia, la integridad vascular, la angiogénesis, la inflamación, la inmunidad innata, la curación de heridas y la biología del cáncer; además, las plaquetas son las primeras células en activarse durante el proceso de hemostasia^{7,8}. El crecimiento de masas tumorales depende de la generación de nuevos vasos sanguíneos, lo que se conoce como angiogénesis tumoral^{9,10}. Esta se produce durante el crecimiento del tumor, que requiere mayor aporte de oxígeno, y por la activación de oncogenes Ras y Raf^{11,12}, los cuales estimulan la liberación de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas y las angiopoyetinas 1 y 2¹³⁻¹⁵. De hecho, existen estudios en los que se ha evidenciado la presencia de un receptor específico, llamado receptor alfa para el factor de

crecimiento endotelial derivado de plaquetas, el cual, si es expresado por células tumorales de cáncer papilar de tiroides, confiere mayor agresividad asociada con metástasis ganglionares que en aquellos pacientes que no lo expresan de manera constitutiva¹⁶.

Los recubrimientos de plaquetas también protegen a las células tumorales circulantes de las fuerzas de cizallamiento de alto flujo en la pared vascular, además de evadir el sistema inmunitario y la citotoxicidad mediada por el factor de necrosis tumoral alfa¹⁷⁻¹⁹. Una variedad de parámetros de la biometría hemática preoperatoria, tales como el recuento de plaquetas, el tamaño de la plaqueta evaluado por el volumen plaquetario medio, la relación neutrófilos-linfocitos y la relación plaquetas-linfocitos, se han asociado en muchos tipos de cáncer con características clínicas, patológicas y de supervivencia; sin embargo, es poco conocido el papel de estos índices en el cáncer papilar de tiroides²⁰⁻²³.

El cáncer papilar de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y en general presenta una buena respuesta al tratamiento^{24,25}. La extensión quirúrgica y la adyuvancia para este tipo de neoplasia maligna se han definido en función de factores pronósticos bien conocidos y que establecen el riesgo de recurrencia y de mortalidad a largo plazo, tales como la edad avanzada, el sexo, el tamaño del tumor, la invasión a la cápsula tiroidea y a tejidos extratiroideos, la invasión linfovascular o la extirpación incompleta del tumor; algunos de ellos son de mayor relevancia que otros^{26,27}. Por ello, existen pacientes que presentan una evolución menos favorable, con recurrencias a largo plazo, aun siendo considerados inicialmente como pacientes de bajo riesgo²⁸. Así pues, es muy necesario poder conocer de manera temprana qué pacientes podrán tener una evolución desfavorable pese a pertenecer a un grupo de bajo riesgo clínico.

Observamos entonces que tumores de la misma estirpe histológica presentan diferente comportamiento biológico, tal vez por genes que evadan mejor la respuesta inmunitaria o porque tengan mecanismos de metástasis más efectivos, y que por el momento no se conocen claramente²⁹, pero que finalmente les confieren mayor agresividad. Sin embargo, específicamente en el carcinoma papilar de tiroides, esto aún no puede detectarse en periodos tempranos del tratamiento.

El volumen plaquetario medio (VPM) y el ancho de distribución plaquetaria son índices tempranos en la activación plaquetaria^{30,31}. Su valor, junto con el índice plaquetas-linfocitos (IPL) ha sido relevante al comparar

patología tiroidea maligna contra benigna³². Por lo tanto, si el VPM y el IPL tuvieran una relación con estos mecanismos que confieren mayor agresividad tumoral, generarían la posibilidad de plantear la terapéutica correcta a pacientes clasificados en bajo riesgo, evitando tratamientos incompletos, y por tanto estas características plaquetarias y de linfocitos pudieran representar una herramienta adicional, accesible y de fácil aplicabilidad.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar si el VPM y el IPL son diferentes en pacientes que presentan un cáncer papilar de tiroides según la asignación de grupo de riesgo inicial o etapificación.

Método

Estudio retrospectivo, observacional, analítico y transversal, en 107 pacientes tratados por cáncer papilar de tiroides en la clínica de tiroides del servicio de cirugía general del Hospital General de México en el período del 1 de noviembre de 2017 al 28 de febrero de 2020.

Las variables a evaluar fueron el VPM preoperatorio, el conteo absoluto de linfocitos preoperatorio y el conteo absoluto de plaquetas preoperatorio, todos ellos reportados de manera sistemática en una biometría hemática y obtenidos con método MAPPs por impedancia y visión óptica, usando como anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético.

El IPL se calculó obteniendo el cociente entre el conteo absoluto de plaquetas y el conteo absoluto de linfocitos.

Con el fin de corroborar la clasificación en grupos de riesgo de los pacientes, se realizó una búsqueda en el sistema electrónico del hospital de los dictados quirúrgicos de todos los pacientes para recabar hallazgos transoperatorios, y del mismo modo se recabaron los resultados de los estudios histopatológicos. A todos los pacientes se les clasificó por estadios de acuerdo con el sistema TNM (*Tumour, Node, Metastasis*) del American Joint Committee on Cancer (etapas I, II, III y IV), y por gravedad según el sistema MACIS (*Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size*) (muy bajo riesgo < 6, bajo riesgo 6-6.99, riesgo intermedio 7-7.99 y riesgo alto > 8).

Se realizó la comparación intergrupala de acuerdo con las clasificaciones MACIS y TNM, y se tomó como análisis estadístico la prueba de ANOVA de 4 × 1 de una vía, complementando con pruebas *post hoc* con el estadístico de Tukey en caso de haber alguna diferencia entre grupos y tamaño del efecto. Se consideró

un bajo tamaño del efecto cuando $f \leq 0.24$, mediano si $f = 0.25-0.39$ y grande si $f \geq 0.40$. Se analizaron interacciones de focalidad y edad con VPM e IPL mediante ANOVA factorial con $p < 0.05$ para que se considerara estadísticamente significativa. Se realizaron gráficos de dispersión de variables mostrando promedios e intervalos de confianza, y se consideraron los tamaños del efecto (bajo con $\eta^2 = 0.01-0.05$, mediano con $\eta^2 = 0.06-0.13$ y grande con $\eta^2 \geq 0.14$). Para realizar los cálculos estadísticos se utilizó el *software* SPSS 25.0 para Windows.

Resultados

De los 107 pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides, 90 eran mujeres (84.11%) y 17 eran hombres (15.88%). La edad promedio general fue de 48.45 años; para las mujeres, 48.27 años (24-85 años) y para los hombres 50.05 años (26-76 años).

La media general del VPM fue de 8.76 fl (8.57-8.96) y la del IPL fue de 138.77 (126.8-150.74).

De acuerdo con la puntuación MACIS, se obtuvieron cuatro grupos:

- Grupo 1: compuesto por 64 pacientes, 10 de ellos hombres y 54 mujeres, con una media de VPM de 8.64 y de IPL de 145.
- Grupo 2: compuesto por 20 pacientes, 3 de ellos hombres y 17 mujeres, con una media de VPM de 8.72 y de IPL de 137.55.
- Grupo 3: compuesto por 13 pacientes, 4 de ellos hombres y 9 mujeres, con una media de VPM de 9.16 y de IPL de 131.63.
- Grupo 4: compuesto por 10 pacientes, todos ellos mujeres, con una media de VPM de 9.13 y de IPL de 110.35.

Se realizó la comparación de los cuatro grupos usando dos variables, el VPM y el IPL, mediante el análisis estadístico ANOVA 4 × 1 de una vía como prueba paramétrica. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de gravedad del cáncer y el VPM de acuerdo con la puntuación MACIS, presentando un tamaño del efecto bajo ($F_{(3,103)} = 1.456$, $p = 0.231$, $f = 0.203$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar estos grupos y el IPL, también con un tamaño del efecto bajo ($F_{(3,103)} = 0.963$, $p = 0.413$, $f = 0.164$) (Tabla 1).

De acuerdo con el estadio TNM se obtuvieron cuatro grupos: 80 pacientes en estadio I, 14 pacientes mayores de 55 años en estadio II, 5 pacientes en estadio III y 8 pacientes en estadio IV. Se realizó prueba de ANOVA y no hubo diferencias estadísticamente significativas

Tabla 1. Comparación del volumen plaquetario medio y el índice plaquetas-linfocitos por grupos de acuerdo con la puntuación MACIS

	Muy bajo riesgo (< 6)	Riesgo bajo (6-6.99)	Riesgo intermedio (7-7.99)	Riesgo alto (> 8)	p	f
VPM						
Media (DE)	8.64 (0.84)	8.72 (1.08)	9.16 (1.03)	9.13 (1.56)	0.23	0.20
IPL						
Media (DE)	145.0443 (68.93)	137.5544 (56.08)	131.6349 (55.89)	110.3584 (25.23)	0.41	0.16

DE: desviación estándar; IPL: índice plaquetas-linfocitos; VPM: volumen plaquetario medio.

Tabla 2. Comparación de grupos según la clasificación TNM

	n (total = 107)	VPM (fl)	IPL (miles/ μ l)
Estadio I, media (DE)	n = 80	8.73 (0.876)	143.50 (62.62)
Estadio II, media (DE)	n = 14	8.87 (1.48)	146.52 (70.67)
Estadio III, media (DE)	n = 5	8.90 (1.12)	89 (29.43)
Estadio IV, media (DE)	n = 8	8.82 (1.25)	108.97 (43.59)

DE: desviación estándar; IPL: índice plaquetas-linfocitos; VPM: volumen plaquetario medio.

p = 0.94 para VPM y p = 0.12 para grupos de IPL.

entre los grupos de gravedad del cáncer y el VPM de acuerdo con el sistema por estadios TNM ($F_{(3,103)} = 0.119$, $p = 0.949$, $f = 0.006$). Del mismo modo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la gravedad del cáncer y el IPL ($F_{(3,103)} = 1.940$, $p = 0.128$, $f = 0.103$). Ambos análisis presentaron un tamaño del efecto bajo (Tabla 2).

Como tercer aspecto, usando ANOVA factorial se analizó la interacción de focalidad y edad (tomando como referencia la edad menor o mayor de 55 años de acuerdo con la clasificación TNM en su octava edición) con el VPM, obteniendo $F = 0.891$, $p = 0.348$ y $\eta^2 = 0.009$, por lo que no fue estadísticamente significativo. Por otro lado, también se buscó el efecto de estas dos variables con el IPL, obteniendo $F = 1.816$, $p = 0.181$ y $\eta^2 = 0.017$, sin ser estadísticamente significativo. Por último, se buscó la interacción de la puntuación MACIS y la edad con el VPM, encontrando $F = 0.82$, $p = 0.48$ y $\eta^2 = 0.024$, así como estas dos variables con el IPL, encontrando $F = 1.13$, $p = 0.34$ y $\eta^2 = 0.033$; todos ellos sin mostrar interacción estadísticamente significativa y con bajos tamaños del efecto.

Se usaron gráficas de dispersión de datos para la puntuación MACIS con VPM e IPL considerando dos grupos de edad, usando como punto de corte 55 años. Las gráficas mostraron los valores del promedio y los intervalos de confianza. En la figura 1 puede

verse que, a menor categoría del MACIS, los valores de VPM tienden a estar más agrupados u homogéneos en comparación a cuando el cáncer se encuentra con una categoría MACIS más alta, con dispersiones más amplias. Se observa también que existe una línea de tendencia positiva con un modelo de regresión $y = 8.45 + 0.19 * x$, $r^2 = 0.036$ para VPM, lo que implica que a mayor categoría del MACIS mayor puntuación del VPM. Por su parte, para el IPL la línea de tendencia es negativa con un modelo de regresión de $y = 1.56e^2 - 9.84 * x$, $r^2 = 0.025$. También se puede ver que la distribución de los valores de IPL tienden a estar menos dispersos a medida en que aumenta la categoría del MACIS, de tal manera que a mayor categoría del MACIS menor valor del IPL (Figs. 1 y 2).

Igualmente se usaron gráficas de dispersión de datos para la puntuación TNM con el VPM y el IPL considerando dos grupos de edad, usando como punto de corte 55 años. Las gráficas mostraron los valores del promedio y los intervalos de confianza. En la figura 3 se observa que, a menor categoría del TNM, los valores de VPM tienden a estar más agrupados u homogéneos en comparación a cuando el cáncer se encuentra con una categoría TNM más alta, con dispersiones más amplias. Se observa también que existe una línea de tendencia lineal con un modelo de regresión $y = 8.0.7 + 0.05 * x$, $r^2 = 0.002$ para VPM; por su parte, para el IPL la línea de tendencia es negativa con un modelo de regresión de $y = 1.58e^2 - 13.08 * x$, $r^2 = 0.035$, de tal forma que a mayor categoría del TNM menor valor del IPL (Fig. 4).

Algo a destacar es que en todos los gráficos se puede ver que los pacientes menores de 55 años suelen ubicarse en las categorías menores del MACIS tanto para el VPM como para el IPL, y del mismo modo para el TNM.

De acuerdo con lo mostrado en las figuras 1 a 4, para los niveles de MACIS y TNM en sus últimas categorías aparentemente se pierde la linealidad, por lo que se decidió realizar una transformación de dichas

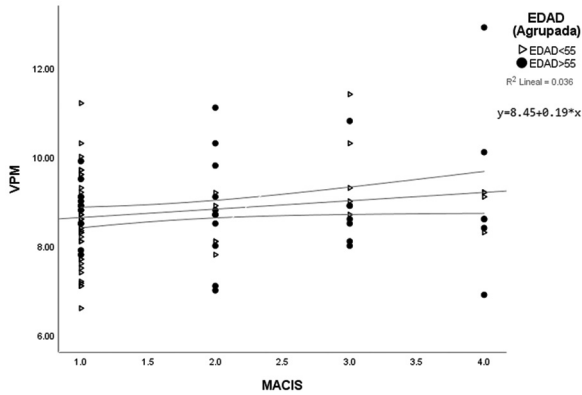


Figura 1. Gráfica de dispersión puntuación MACIS-VPM.

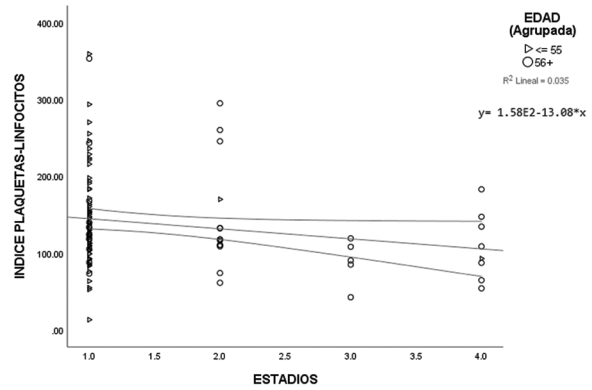


Figura 4. Gráfica de dispersión estadios TNM-IPL.

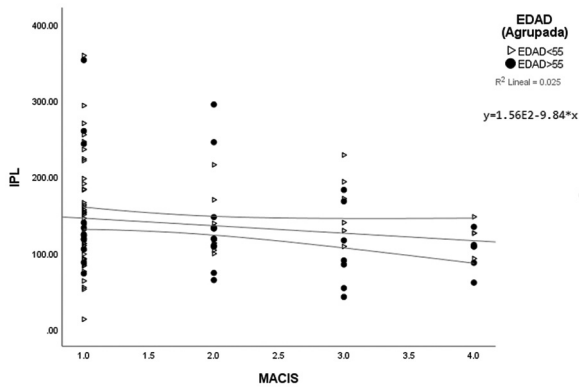


Figura 2. Gráfica de dispersión puntuación MACIS-IPL.

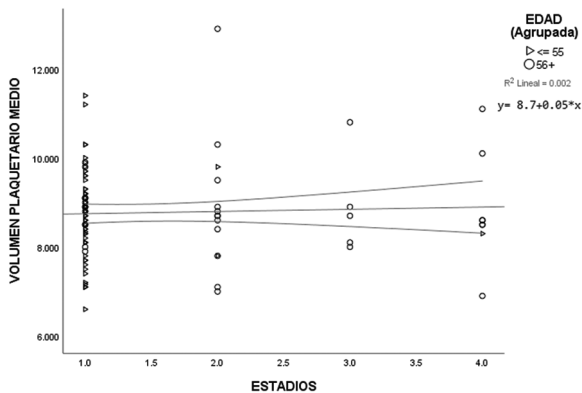


Figura 3. Gráfica de dispersión estadios TNM-VPM.

Tabla 3. Variables *dummy* para las clasificaciones MACIS y TNM

MACIS	Bajo Media (DE)	Alto Media (DE)	p	d
VPM	0.86 (0.89)	9.14 (1.25)	0.040	0.49
IPL	143.26 (65.85)	122.38 (45.61)	0.157	0.33
TNM	Etapas I y II Media (DE)	Etapas III y IV Media (DE)		
VPM	8.72 (0.87)	8.9 (1.32)	0.419	0.18
IPL	143.83 (62.3)	123 (61.51)	0.140	0.33

DE: desviación estándar; IPL: índice plaquetas-linfocitos; VPM: volumen plaquetario medio.

variables a *dummy* y se dejaron dos categorías: riesgo bajo y riesgo alto. Posteriormente se realizó una comparación de las variables VPM e IPL con estos nuevos niveles, cuyos resultados se muestran en la tabla 3.

Como se puede observar, se presentaron diferencias estadísticamente significativas para la variable de MACIS, pues los que estaban en categoría alto presentaban mayores VPM que los que estaban en la categoría inferior; sin embargo, en estos resultados el tamaño del efecto fue bajo. Por su parte, para el TNM no hubo diferencias.

Discusión

Actualmente existe la llamada «vigilancia activa» para los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides y clasificados en grupos de bajo riesgo^{33,34}. Como todo en medicina, esta vigilancia activa tampoco es perfecta y a lo largo del tiempo algunos pacientes deberán ser tratados de manera convencional. Hasta ahora, la respuesta a por qué unos pacientes con clasificación de bajo riesgo finalmente evolucionan con persistencia o recurrencia de la enfermedad no está claramente dilucidada, ni siquiera con los factores genéticos identificados de agresividad^{35,36}. Por ello, mientras se dilucida e identifica con claridad

la causa de este comportamiento agresivo, es deseable disponer de herramientas diagnósticas que sean de fácil accesibilidad para una correcta toma de decisión terapéutica^{37,38}.

El VPM se ha investigado en muchos tipos de cáncer y se ha demostrado que sus valores son significativamente mayores en los pacientes con cánceres de endometrio, de ovario, colorrectal y gástrico, en comparación con controles sanos. Sin embargo, en el cáncer de tiroides los estudios son poco concluyentes. Baldane et al.³⁹ informaron unos valores de VPM significativamente más altos en comparación con bocios benignos y con sujetos sanos, y una disminución significativa tras la extirpación del tumor³⁹, mientras que en un estudio realizado por Dincel y Bayraktar⁴⁰ no se pudo encontrar tal diferencia. Ambos estudios incluyeron un pequeño número de pacientes y no descartaron la influencia de la comorbilidad y el uso de medicamentos. En otro estudio se encontró que los índices de células sanguíneas, específicamente el IPL y el VPM, pueden proporcionar información sobre la multifocalidad tumoral, la extensión extratiroidea y la presencia de un tumor T3, y pueden usarse como un medio para excluir estas características⁴¹. En nuestro estudio se buscó la interacción de la edad con la focalidad del tumor, sin encontrar tal asociación. Del mismo modo, tampoco se encontró relación del VPM y el IPL para detectar estadios más avanzados de acuerdo con las clasificaciones MACIS y TNM. Para ambos análisis, tanto los valores de p como el tamaño del efecto no mostraron diferencias ni interacción, ya que este último fue siempre bajo. Hay que recordar que bajos tamaños del efecto indican, en este caso, que los niveles del MACIS y del TNM no pueden explicar las diferencias o la interacción que haya en las variables dependientes de VPM e IPL.

En un estudio realizado por Yu et al.⁴² no se encontró una correlación significativa entre el VPM y el ancho de distribución plaquetaria con la clasificación TNM, las metástasis a ganglios linfáticos y las metástasis a distancia en grupos de pacientes con cáncer papilar y medular de tiroides, pero sí se halló utilidad en el cáncer folicular en etapas T3 y T4, observándose un VPM más bajo cuando había metástasis a ganglios linfáticos. Dicho efecto no se observa en pacientes en etapas T1 y T2, lo que sugiere que las plaquetas pueden ejercer un efecto diferente según los diferentes subtipos de cáncer de tiroides. Esto nos

hace pensar que nuestro estudio fue de cáncer papilar, sin incluir pacientes con cáncer folicular, medular o anaplásico. Se decidió estudiar este grupo de población debido a que, por frecuencia, es la estirpe que más predomina en todo el mundo y es más prevalente en nuestra población mexicana; sin embargo, valdría la pena determinar si estos marcadores plaquetarios muestran utilidad en otros subtipos de cáncer de tiroides, que fue algo no analizado en nuestro estudio y que podría valer la pena no descartar su utilidad clínica.

Nuestro estudio, dado su diseño, presenta algunas limitaciones. La naturaleza observacional, al ser transversal, afecta las conclusiones de causalidad y resulta imposible excluir confusores no medidos, como por ejemplo que no se consideró la comorbilidad de los pacientes que podría alterar el conteo de los índices plaquetarios (diabetes, hipertensión, obesidad, antecedente de cardiopatías o tabaquismo), así como el uso de determinados medicamentos. Dentro de las fortalezas de nuestro estudio, el número de pacientes de la muestra no es tan bajo como en otros estudios, y el hecho de que sea en un único centro contribuye a un proceso más uniforme en la obtención de la información, principalmente en la medición de los índices plaquetarios preoperatorios, evitando sesgos en la obtención de información de datos si se hubiesen obtenido de laboratorios u hospitales externos. Tal vez este trabajo sea una ventana que no debemos cerrar, sobre todo por la heterogeneidad en cuanto a resultados sobre el tema y que aún no se dilucidan por completo los mecanismos por los cuales el cáncer papilar de tiroides evade mejor o no la respuesta inmunitaria y su grado de invasión y recidiva.

Un hallazgo incidental del estudio fue que, al tratar de resolver el problema de linealidad en MACIS y TNM, y pasar de cuatro categorías (muy bajo, bajo, intermedio y alto) a dos (bajo riesgo y alto riesgo), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en VPM para el MACIS, aunque el tamaño del efecto fue bajo, mientras que en el TNM, que de cuatro categorías se llevaron a dos de acuerdo a la ausencia o la presencia de invasión linfovascular, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones

En nuestro estudio, el VPM y el IPL no mostraron una relación para distinguir entre estadios iniciales y

estadios avanzados del cáncer papilar de tiroides, y tampoco se encontró relación alguna entre invasión localmente avanzada o multifocalidad, motivo por el cual no podrían predecir un comportamiento más agresivo del cáncer clasificado inicialmente en un estadio más temprano, pese al razonamiento lógico de la fisiopatología tumoral. Este trabajo solo debe ser parte del inicio de la búsqueda continua para obtener nuevos marcadores que nos ayuden en la toma de decisiones para el manejo de los pacientes con cáncer papilar de tiroides; identificando estos en el preoperatorio, podríamos entender mejor el comportamiento biológico del tumor.

Agradecimientos

Los autores agradecen a sus maestros y compañeros del servicio de cirugía general, y a todo el personal de médicos residentes, que día con día hacen del Hospital General de México una gran institución.

Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento para la elaboración de esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357:539-45.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-44.
- Giraldo NA, Becht E, Vano Y, Sautès-Fridman C, Fridman WH. The immune response in cancer: from immunology to pathology to immunotherapy. *Virchows Arch*. 2015;467:127-35.
- Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:269-81.
- Hung K, Hayashi R, Lafond-Walker A, Lowenstein C, Pardoll D, Levitsky H. The central role of CD4(+) T cells in the antitumor immune response. *J Exp Med*. 1998;188:2357-68.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860-7.
- Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, Honn KV. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33:231-69.
- Bidard FC, Pierga JY, Soria JC, Thiery JP. Translating metastasis-related biomarkers to the clinic progress and pitfalls. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:169-79.
- Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol*. 1992;3:65-71.
- Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011;9:237-49.
- Rak J, Yu JL. Oncogenes and tumor angiogenesis: the question of vascular "supply" and vascular "demand". *Semin Cancer Biol*. 2004;14:93-104.
- Kranenburg O, Gebbink MF, Voest EE. Stimulation of angiogenesis by Ras proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1654:23-37.
- Martin V, Liu D, Fueyo J, Gomez-Manzano C. Tie2: a journey from normal angiogenesis to cancer and beyond. *Histol Histopathol*. 2008;23:773-80.
- Hato T, Tabata M, Oike Y. The role of angiopoietin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18:6-14.
- Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev*. 2008;22:1276-312.
- Ekpe-Adewuyi E, Lopez-Campistrous A, Tang X, Brindley DN, McMullen TPW. Platelet derived growth factor receptor alpha mediates nodal metastases in papillary thyroid cancer by driving the epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget*. 2016;7:83684-700.
- Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol*. 2018;11:25.
- Goubran HA, Stakiw J, Radosevic M, Burnouf T. Platelet-cancer interactions. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:296-305.
- Lee JJ, Yu JY, Lee JH, Zhang WY, Kim TJ, Myung CS, et al. The protective effects of paclitaxel on platelet aggregation through the inhibition of thromboxane A2 synthase. *Arch Pharmacol Res*. 2010;33:387-94.
- Yokota M, Katoh H, Nishimiyama H, Kikuchi M, Kosaka Y, Sengoku N, et al. Lymphocyte-monocyte ratio significantly predicts recurrence in papillary thyroid cancer. *J Surg Res*. 2020;246:535-43.
- Kutluturk F, Gul SS, Sahin S, Tasliyurt T. Comparison of mean platelet volume, platelet count, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in the euthyroid, overt hypothyroid and subclinical hyperthyroid phases of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19:859-65.
- Ekpe-Adewuyi E, Lopez-Campistrous A, Tang X, Brindley DN, McMullen TPW. Platelet derived growth factor receptor alpha mediates nodal metastases in papillary thyroid cancer by driving the epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget*. 2016;7:83684-700.
- Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med*. 1993;13:937-50.
- Mangalpally KK, Siqueiros-García A, Vaduganathan M, Dong JF, Kleiman NS, Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size subpopulations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:251-62.
- Carrillo Esper R, Carrillo-Córdova DM, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova LD. Volumen plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2013;20:17-20.
- Yu YJ, Li N, Yun ZY, Niu Y, Xu JJ, Liu ZP, et al. Preoperative mean platelet volume and platelet distribution associated with thyroid cancer. *Neoplasma*. 2017;64:594-8.
- 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. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
- McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381:1046-57.
- Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, Rossi R, et al. 8th edition of AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect. *Endocr Relat Cancer*. 2017;25:7-11.
- Kim SJ, Myong JP, Suh H, Lee KE, Youn YK. Optimal cutoff age for predicting mortality associated with differentiated thyroid cancer. *PLoS One*. 2015;10:e0130848.
- Nixon IJ, Kuk D, Wreesmann V, Morris L, Palmer FL, Ganly I, et al. Defining a valid age cutoff in staging of well-differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:410-5.
- Yildiz S, Eker E, Ozturk M, Alay M. A comparison of haemogram parameters of patients with thyroid papillary cancer and nodular goiter in Van, Turkey. *JPMA*. 2019;69:1642.
- Davies L, Roman BR, Fukushima M, Ito Y, Miyauchi A. Patient experience of thyroid cancer active surveillance in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145:363-70.

34. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid*. 2021;31:183-92.
35. Valvo V, Nucera C. Coding molecular determinants of thyroid cancer development and progression. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48:37-59.
36. Zou M, Baitei EY, Alzahrani AS, Bin Humaid FS, Alkhafaji D, Al-Rijjal RA, et al. Concomitant RAS, RET/PTC, or BRAF mutations in advanced stage of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014;24:1256-66.
37. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg*. 2007;245:366-78.
38. Hurtado-López LM, Melchor-Ruan J, Basurto-Kuba E, Montes de Oca-Durán ER, Pulido-Cejudo A, Athié-Gutiérrez C. Recurrencia del cáncer papilar de tiroides con tiroidectomía total y terapia adyuvante o con cirugía limitada en grupos de bajo riesgo. *Cir Cir*. 2011;79:118-25.
39. Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, Kebapçilar L. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:2671-4.
40. Dincel O, Bayraktar C. Evaluation of platelet indices as a useful marker in papillary thyroid carcinoma. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118:153-5.
41. Machairas N, Kostakis ID, Prodromidou A, Stamopoulos P, Feretis T, Zoe Garoufalia, et al. Trends in white blood cell and platelet indices in a comparison of patients with papillary thyroid carcinoma and multinodular goiter do not permit differentiation between the conditions. *Endocr Res*. 2017;42:311-7.
42. Yu YJ, Li N, Yun ZY, Niu Y, Xu JJ, Liu ZP, et al. Preoperative mean platelet volume and platelet distribution associated with thyroid cancer. *Neoplasma*. 2017;64:594-8.