



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Utilidad del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides

Eduardo Delgado Oliver

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

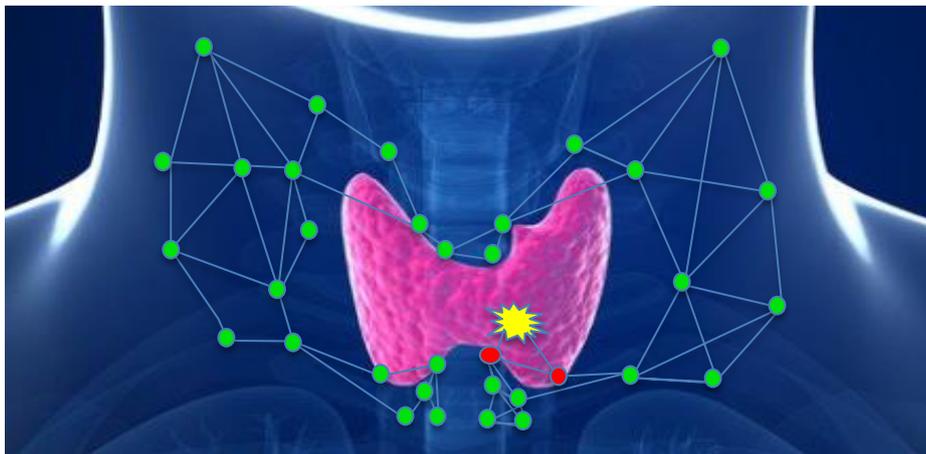
WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Memoria de tesis doctoral para aspirar al grado de
Doctor por la Universidad de Barcelona

Utilidad del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides



AUTOR:

Eduardo Delgado Oliver

DIRECTORES:

Dr. Óscar Vidal Pérez Dr. Sergi Vidal-Sicart

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional
Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques
Facultat de Medicina
Universitat de Barcelona

Barcelona, 2019

“La sabiduría es hija de la experiencia”

(Leonardo Da Vinci)

Agradecimientos

A mi mujer, por su incondicional apoyo, esfuerzo y renuncia personal.

A mis hijos: María, Santi y Francisco, por tanto cariño que me dan.

A la peque que viene de camino, estímulo constante para seguir adelante.

A mis directores, Óscar y Sergi, por su incesante dedicación y apoyo.

A toda mi familia, por sus ánimos incesantes durante este tiempo.

A todo el comité multidisciplinar de patología endocrina del Hospital Clínic.

A José Vicente, mi apoyo incondicional como amigo y tutor desde los inicios.

A Javier Álvarez-Cienfuegos, por sembrar en mí esa semilla de la cirugía.

Esta tesis doctoral ha sido desarrollada a partir del proyecto de investigación “Utilidad del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides” siendo el Investigador Principal del proyecto y autor de la tesis, Eduardo Delgado Oliver, con DNI 43184087T y identificación HCB 250373, del Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hepatobiliopancreática y Trasplante del Instituto Clínico de Enfermedades Digestivas y del Metabolismo del Hospital Clínic de Barcelona, galardonado y financiado con un Premio Fin de Residencia “Emili Letang”, del Hospital Clínic de Barcelona, Dirección de Investigación e Innovación y Dirección de Docencia en la convocatoria del año 2017. Con dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación (CEIm) del HCB, Reg. HCB/2017/0539.

En dicho proyecto han sido investigadores asociados:

- Dr. Óscar Vidal Pérez. Servicio de Cirugía General y Digestiva.
- Dr. Sergi Vidal-Sicart. Servicio de Medicina Nuclear.
- Dra. Irene Halperin Ravinovich. Servicio de Dietética y Endocrinología.
- Dr. Mattia Squarcia. Servicio de Radiodiagnóstico.
- Dr. Daniel Martínez Hernández. Servicio de Anatomía patológica.
- Dra. Olga Balague Ponz. Servicio de Anatomía patológica.
- Dr. Joan Berenguer. Servicio de Radiodiagnóstico.
- Dr. Francisco Juan Lomeña Caballero. Servicio de Medicina Nuclear.

Dicho proyecto se ha llevado a cabo en el Hospital Clínic de Barcelona, fundamentalmente en el Servicio de Cirugía General y Digestiva (encabezado por el Dr. Óscar Vidal) y en el Servicio de Medicina Nuclear (encabezado por el Dr. Sergi Vidal-Sicart). Así como, con la colaboración de los miembros del Comité Asistencial Médico-quirúrgico de Patología Endocrina del Hospital Clínic de Barcelona y, por tanto, con la colaboración activa de los diferentes departamentos a los que pertenecen los investigadores asociados.

A partir de este proyecto y durante la realización del estudio prospectivo, hemos podido presentar parte de los resultados preliminares obtenidos:

Publicaciones científicas:

1. Delgado-Oliver E, Vidal-Sicart S, Martínez D, Squarcia M, Mora M, Hanzu FA, et al. Applicability of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 2018 Jul 09. DOI: 10.23736/S1824-4785.18.03097-2.

Comunicaciones a congresos:

1. E Delgado; O Vidal; R Díaz del G; R Pena; P Guarner; R Rull; MA López-Boado; C Fondevila. Comunicación: Utilitat del gangli sentinella en el càncer papil·lar de tiroide. Hospital Clínic. XI Congrés de la Societat Catalana de Cirurgia celebrat a Barcelona, 5 i 6 d'octubre de 2017.

Índice

	Página
INTRODUCCIÓN	
1.- TIROIDES	15
1.1.- Embriología	17
1.2.- Anatomía	19
1.3.- Fisiología	30
2.- CÁNCER DE TIROIDES	33
2.1.- Generalidades	35
2.1.1 Historia	35
2.1.2 Epidemiología	37
2.1.3 Etiología	41
2.1.4 Genética	41
2.1.5 Clasificación histopatológica	43
2.2.- Diagnóstico	50
2.2.1 Anamnesis y exploración física	51
2.2.2 Pruebas diagnósticas	52
2.3.- Pronóstico	71
2.3.1 Sistema de estadificación TNM	71
2.3.2 Otras escalas pronósticas	76
2.4.- Tratamiento	77
3.- CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES	79
3.1.- Introducción sobre el CPT	81
3.2.- Etiología. Factores de riesgo	81
3.3.- Clínica asociada al CPT	83
3.4.- Diagnóstico del CPT	84
3.4.1 Presentación diagnóstica del CPT	84
3.4.2 Pruebas diagnósticas del CPT	85
3.4.3 Estudio de extensión del CPT	110

3.5.- Tratamiento del CPT	116
3.6.- Complicaciones del tratamiento quirúrgico del CPT	129
3.7.- Estadificación tumoral postoperatoria del CPT	140
3.8.- Pronóstico del CPT	142
3.9.- Seguimiento y persistencia-recurrencia-recidiva del CPT	146
4.- SISTEMA LINFÁTICO	149
4.1.- De los inicios al conocimiento actual del sistema linfático	152
4.2.- Estructuras del sistema linfático	156
4.3.- Mapa linfático tiroideo	161
4.4.- Diseminación ganglionar metastásica	174
5.- GANGLIO CENTINELA EN EL TIROIDES	179
5.1.- Concepto del GC	181
5.2.- Desarrollo histórico del GC	185
5.3.- Aplicación de la técnica del GC en el siglo XXI	191
5.4.- Concepto de GC basado en Linfogramagrafía + SPECT/TC	195
5.5.- Aplicación del GC en el CPT	200
5.6.- Metodología del GC en el CPT	205
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	235
1.- Hipótesis de trabajo	237
2.- Objetivos	237
MATERIAL Y MÉTODOS	239
1.- Diseño del estudio	241
2.- Cálculo del tamaño muestral	243
3.- Definición de caso elegible y selección de pacientes	244
4.- Metodología del estudio del GC	245
5.- Recogida de datos y análisis estadístico	268
6.- Limitaciones del estudio previstas a priori	273

RESULTADOS	275
1.- Resultados demográficos del estudio	277
2.- Resultados obtenidos por ecografía, según el TNM	279
3.- Resultados obtenidos por ecografía, según la localización del tumor	280
4.- Resultados obtenidos por PAAF, según el sistema de Bethesda	281
5.- Resultados sobre las complicaciones postoperatorias	282
6.- Resultados sobre el tiempo de ingreso hospitalario	284
7.- Resultados anatomopatológicos definitivos	284
8.- Cambios en el estadiaje TNM, según los resultados definitivos	287
9.- Resultados relacionados con la aplicabilidad del GC en el territorio VI	288
10.- Resultados sobre los potenciales GC, según las diferentes pruebas	291
11.- Resultados oncológicos	295
12.- Resultados sobre el seguimiento	296
DISCUSIÓN	297
1.- Controversias actuales en el manejo del CPT	299
2.- Nuestro estudio busca solución al problema actual	310
3.- ¿Qué beneficios aportan los resultados de nuestro estudio al problema?	316
4.- Ventajas y desventajas de la aplicación del GC en el territorio VI	319
5.- Las nuevas tecnologías en medicina nuclear para la técnica del GC	320
6.- Limitaciones del estudio	322
7.- Recomendaciones y futuras líneas de investigación	323
CONCLUSIÓN	325
1.- Objetivos cumplidos	327
2.- Beneficios y futuras líneas de investigación	228
BIBLIOGRAFÍA	329
ANEXOS	345
1.- Aceptación del comité de ética de investigación clínica	349
2.- Hoja de información para los pacientes	353
3.- Hoja de consentimiento informado	359
4.- Hoja de recogida de datos sobre el GC, caso por caso	361
5.- Publicación científica	363

TIROIDES

1.- TIROIDES

1.1 EMBRIOLOGÍA

La palabra “tiroides” para denominar a la glándula situada en la parte anterior del cuello fue acuñada por primera vez por el anatomista Thomas Whartonen en 1656. Dicha palabra procede del término griego *thyreoeides*, en relación a su forma bilobulada semejante al escudo formado por dos piezas unidas utilizado hace ya más de dos mil años por el ejército, como se puede observar en la ilustración.

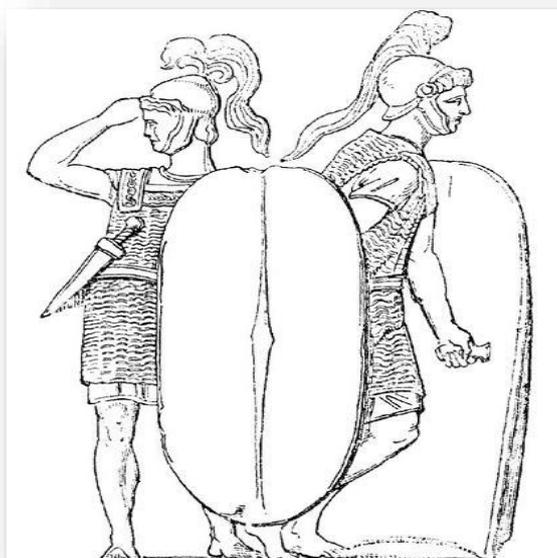


FIGURA 1: “THYREOEIDES”, ANTIGUO ESCUDO GRIEGO

<https://dicciomed.usal.es/palabra/tiroides>

Su función principal, como parte del sistema endocrino, es producir, almacenar y liberar las hormonas tiroideas al torrente sanguíneo. Es la primera glándula endocrina que se forma durante el desarrollo del embrión humano.

El proceso de ontogenia tiroidea se inicia a partir del engrosamiento proveniente del endodermo del suelo de la faringe primitiva en la base de la lengua, alrededor del día 22 después de la concepción.

En el transcurso de las semanas subsiguientes el esbozo tiroideo embrionario desciende caudalmente a lo largo de la región anterior del cuello por línea media hasta la base del cuello, conectado a la lengua por el conducto tirogloso, del que hablaremos detalladamente en el siguiente apartado. Dicha glándula se localizará en su posición anatómica a partir de la séptima semana de vida, situándose entre el tercer y sexto anillo traqueal. Por entonces ya presenta una forma bilobulada y es en este momento cuando se empiezan a formar los folículos(1)(2).

A nivel funcional, cabe destacar que las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo embrionario, concretamente son indispensables para el correcto crecimiento fetal y el desarrollo normal del cerebro humano(3), además de intervenir en la maduración de otros órganos. En este punto es necesario resaltar que es necesario un sensible y preciso equilibrio de estas hormonas para la adecuada transición a la vida extrauterina, siendo éste regulado en todo momento por circuitos de retroalimentación.

Todo este sistema hormonal empieza a partir de la cuarta semana de gestación con la Tiroglobulina (TG), dado que por entonces, el embrión ya es capaz de sintetizarla. Si bien, no es hasta la séptima semana cuando se inicia la síntesis de hormonas tiroideas mediadas por la incorporación de yodo.

Este crecimiento y desarrollo inicial de la glándula tiroidea parece ser independiente de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), ya que no se detecta TSH durante el primer trimestre de gestación. Al nacer se observa un aumento importante de TSH que durará hasta el tercer o cuarto día de vida, cuando será frenado por inhibición de la T4, iniciándose la regulación hormonal por retroalimentación que conocemos en el adulto(4) y de la que hablaremos más adelante.

1.2 ANATOMÍA

La glándula tiroidea se encuentra localizada en la cara anterior de la base del cuello, por debajo de la prominencia del cartílago tiroideo y anterior a la tráquea.

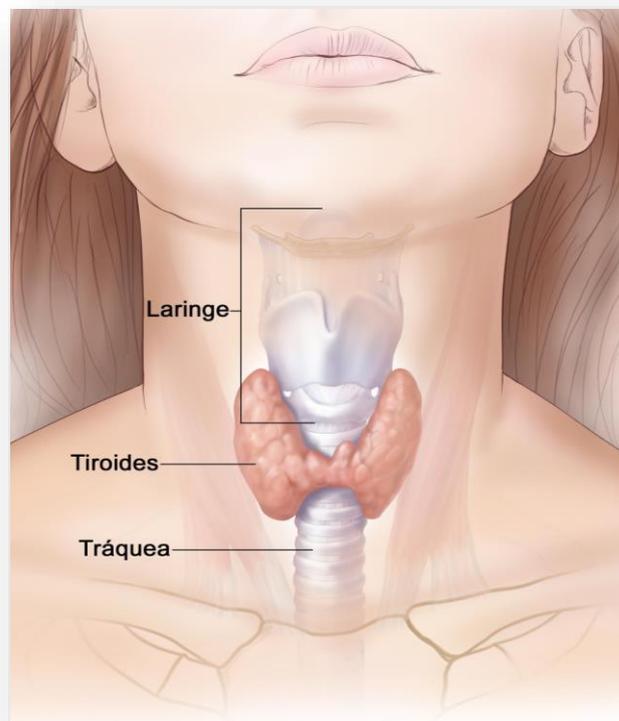


FIGURA 2: ANATOMÍA DEL TIROIDES

<https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR733910.jpg>

En una persona sana y en edad adulta pesa aproximadamente unos 25 gramos, (lo mismo que pesan tres monedas de 2 euros) y a la exploración física no debería ser visible a simple vista.



FIGURA 3: TRES MONEDAS DE 2 EUROS, SIMILAR AL PESO DEL TIROIDES

Su unidad básica es el folículo, que está constituido por células cuboidales, caracterizadas por tener un citoplasma rico en retículo endoplasmático rugoso y mitocondrias.

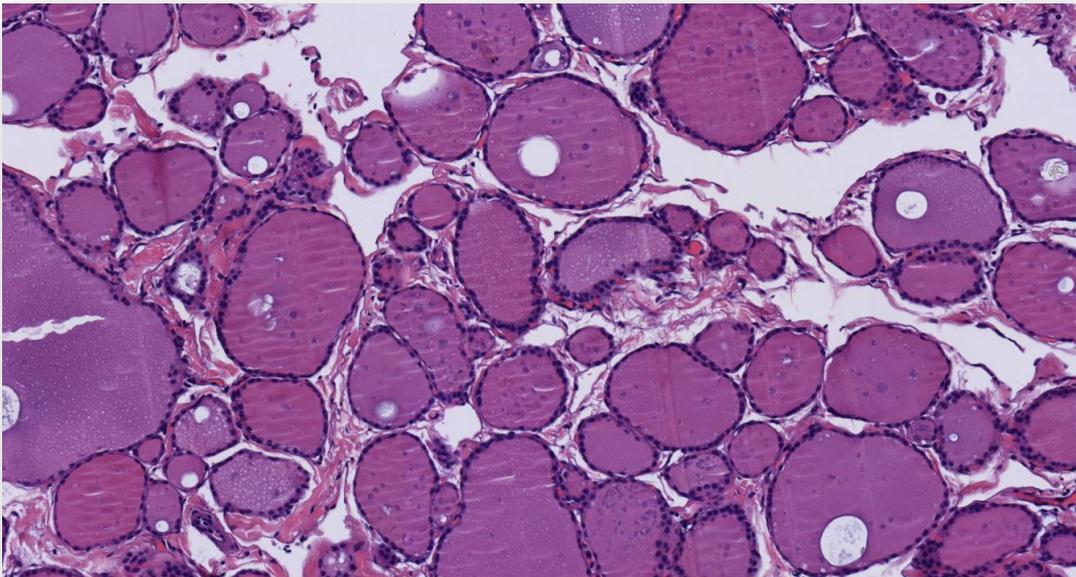


FIGURA 4: FOLÍCULOS TIROIDEOS (TEJIDO TIROIDEO SANO)

Las células foliculares producen y rodean el coloide, compuesto fundamentalmente por Tiroglobulina, una glicoproteína precursora de las hormonas tiroideas de vital importancia como veremos en apartados posteriores. Estas células tienen positividad inmunohistoquímica, entre otros, para la tiroglobulina (Tg), citoqueratina 7 (CK-7), citoqueratina 18 (CK-18), vimentina y para los factores de transcripción TTF-1, TTF-2 y PAX8.

En la glándula tiroidea también encontramos, aunque en menor proporción, células C o células parafoliculares, de las que hablaremos posteriormente.

Como el resto de glándulas endocrinas, el tiroides carece de conductos, por lo que vierte su secreción a una extensa red de capilares que distribuyen rápidamente las hormonas liberadas al torrente sanguíneo a todo el organismo, lo que implica una importante vascularización de toda la glándula, hecho muy presente a la hora de abordar dicha glándula quirúrgicamente, razón por la que la cirugía del tiroides implica un correcto control de la hemostasia desde el principio hasta el final de la intervención.

Estructuralmente se divide en dos lóbulos, uno derecho y otro izquierdo, cada uno localizado a cada lado de la tráquea, próximos al cartílago tiroides, el más grande de los nueve cartílagos que forman el esqueleto de la laringe. Habitualmente ambos lóbulos tiroideos están unidos por una tira de tejido tiroideo, más o menos grande, que cruza por encima de la tráquea y que se denomina istmo.



FIGURA 5: ISTMO TIROIDEO

Como variantes anatómicas características del tiroides destaca el lóbulo piramidal, considerado un remanente del conducto tirogloso que frecuentemente desaparece durante el descenso de la glándula tiroides durante el desarrollo del feto, aunque no en pocas ocasiones se observa durante la cirugía tiroidea y es necesario conocer, dado que de realizarse una tiroidectomía total por una neoplasia, es necesario extirpar por completo todo el tejido tiroideo, incluido este lóbulo.

Ahora bien, se puede encontrar remanente de tejido tiroideo en cualquier lugar a lo largo del conducto tirogloso, desde la base de la lengua hasta la posición de la glándula tiroidea en el adulto.

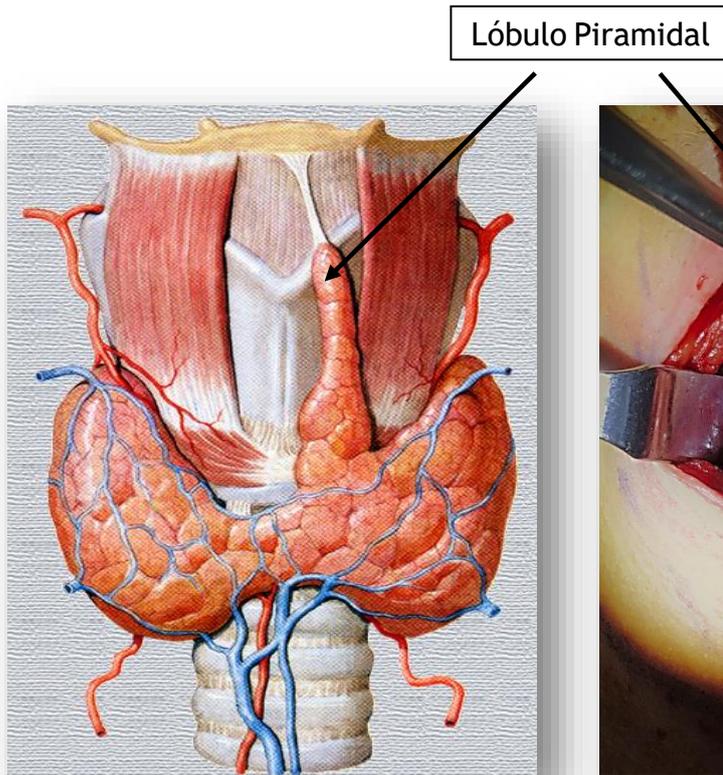


FIGURA 6: REPRESENTACIÓN DEL LÓBULO PIRAMIDAL

<http://www.igb.es/cbasicas/anatomia/tiroides.jpg>



FIGURA 7: LÓBULO PIRAMIDAL (MARCADO EN LÍNEA DISCONTINUA)

También es frecuente la presencia de un pequeño cuerno en la parte posterior de los lóbulos tiroideos conocido como tubérculo de Zuckerkandl, próximo al nervio laríngeo recurrente y la arteria tiroidea inferior.

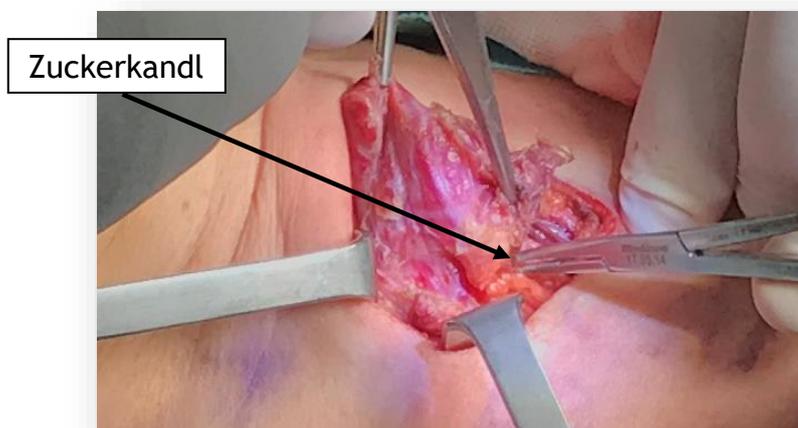


FIGURA 8: FOTO DEL TUBÉRCULO DE ZUCKERKANDL

Esta glándula se encuentra protegida por una cápsula formada por dos capas de tejido fibroso. La capa interna que forma septos internos dividiendo el tejido tiroideo en pequeños lóbulos y la capa externa que se continúa con la fascia pretraqueal sujetando la glándula a los cartílagos cricoides y tiroides. Este engrosamiento fascial que ancla el tiroides en su parte posterior es conocido como el ligamento suspensorio posterior de la glándula tiroides o ligamento de Berry(5).

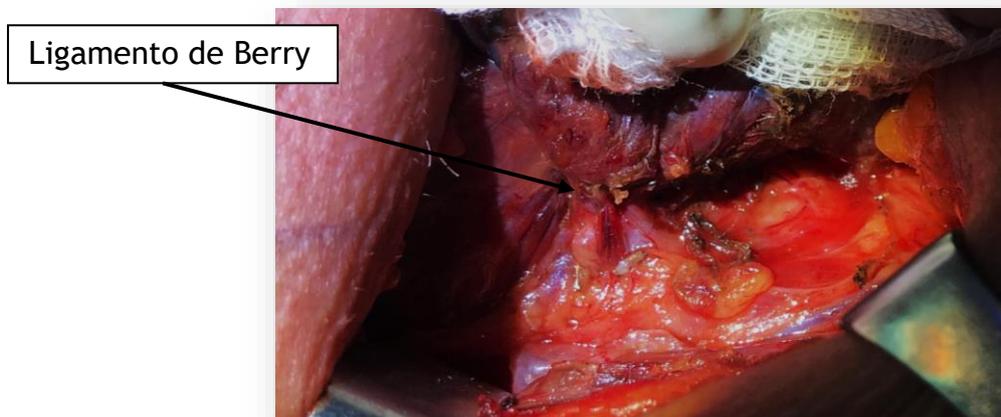


FIGURA 9: LIGAMENTO DE BERRY

Durante el procedimiento quirúrgico se pueden observar dicho tejido fibroso, cuyo aspecto puede recordar al de una telaraña.



FIGURA 10: TEJIDO FIBROSO, SIMILAR A UNA TELARAÑA

Debido a su importante vascularización, el tiroides se encuentra protegido en la cara anterior por los músculos infrahioideos y en la cara lateral por los músculos esternocleidomastoideos. En la cara posterior del tiroides se localiza la tráquea, la laringe, la faringe inferior y el esófago.

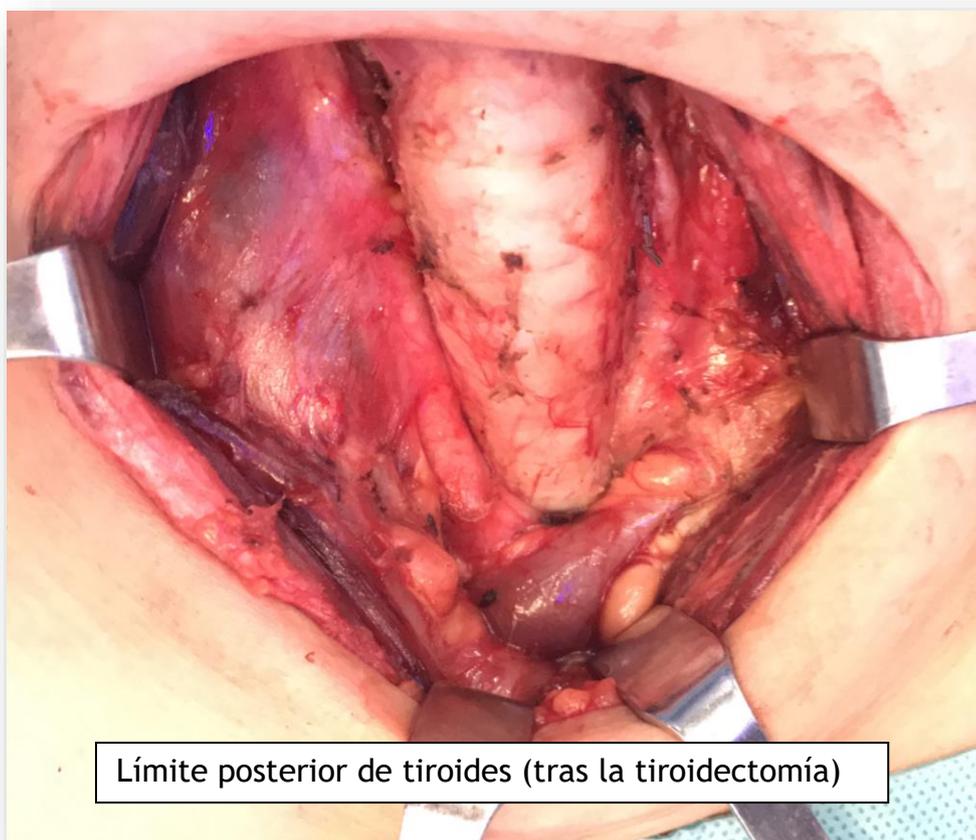


FIGURA 11: LECHO QUIRÚRGICO TRAS LA TIROIDECTOMIA

Otra estructura en íntima relación con el tiroides es el nervio laríngeo recurrente, del latín *nervus laryngeus recurrens*, que proviene del nervio vago y conduce impulsos motores a los músculos situados en la parte inferior de la laringe e impulsos sensitivos para la sensomotricidad de la laringe, siendo éstos los encargados de la función del habla y por ello, su elongación o lesión durante la cirugía puede producir, entre otras alteraciones, afonía en el postoperatorio.

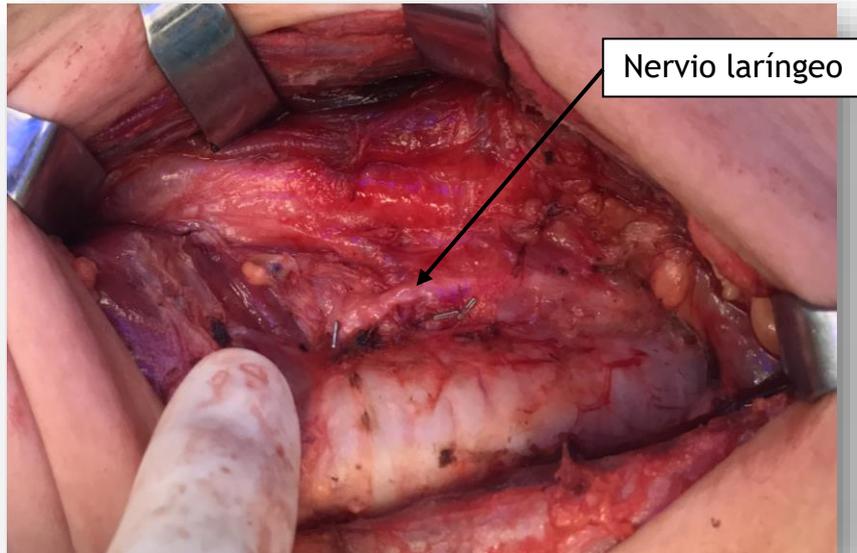


FIGURA 12: NERVIO LARÍNCEO EN SU LOCALIZACIÓN RETROTIROIDEA

Su trayecto y longitud es diferente en cada lado, siendo más largo el izquierdo que el derecho. El derecho se desprende del vago en la base del cuello, detrás de la glándula paratiroides y rodeando la arteria subclavia por delante en un giro anteroposterior.

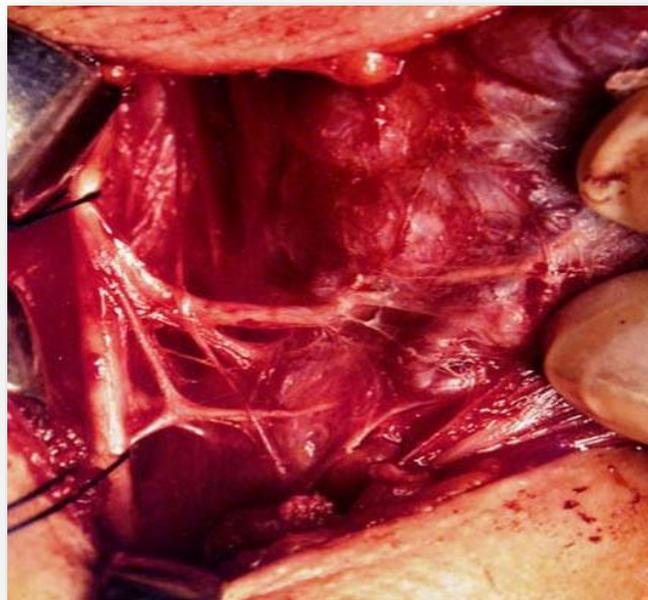


FIGURA 13: DISECCIÓN MINUCIOSA DE RAMAS DEL NERVIO LARÍNCEO

Y el nervio laríngeo izquierdo que en cambio, nace en el tórax y rodea el cayado aórtico en el mismo sentido. Ambos penetran en la laringe por la articulación cricoaritenoidea, en íntima relación con el tiroides y las paratiroides inferiores.

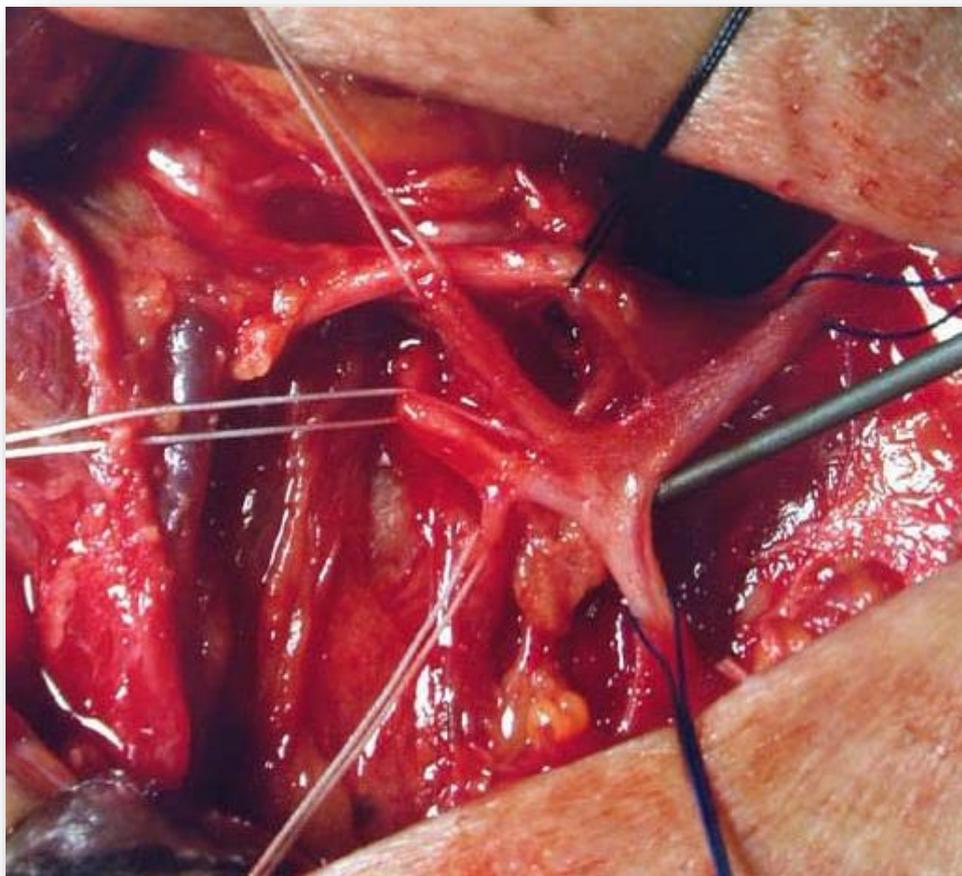


FIGURA 14: CASO QUE MUESTRA UNA POSIBLE “ESTRECHA”
RELACIÓN DEL NERVIO LARÍNGEO CON LOS VASOS
SANGUINEOS Y LAS PARATIROIDES

En la literatura se han publicado multitud de variantes anatómicas(6). El preciso conocimiento de dichas relaciones anatómicas será esencial tanto para el estudio como para la cirugía del cáncer de tiroides(7) como veremos en los siguientes apartados.

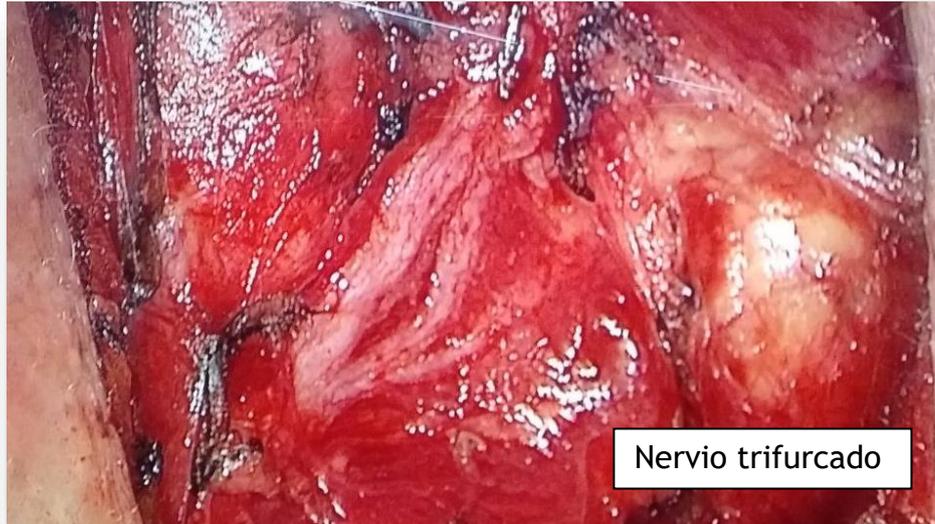


FIGURA 15: CASO DE UN NERVIO LARÍNGEO TRIFURCADO

La vascularización arterial del tiroides es independiente para cada lóbulo. Simétricamente hay dos arterias en cada lado, una superior, frecuentemente rama de la arteria carótida externa, y una inferior que nace unas veces directamente de la arteria subclavia y otras del tronco tirocervical(8).

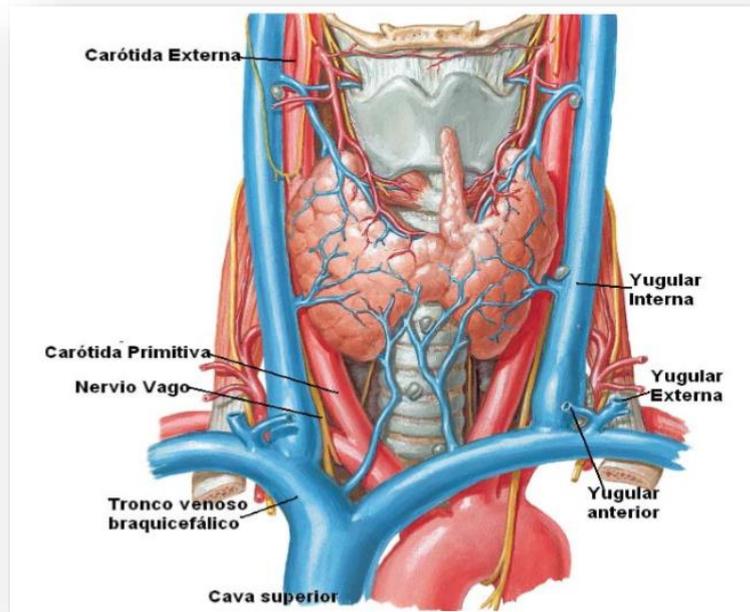


FIGURA 16: REPRESENTACIÓN DE LA VASCULARIZACIÓN TIROIDEA

<http://dea.unsj.edu.ar/biologia2/cuello.pdf>

La sangre venosa drena a las venas tiroideas superior y media, pasando a la vena yugular interna; y a través de las venas de la tiroides inferiores que forman una red vascular irregular hasta las venas braquiocefálicas. En ocasiones, podemos encontrar también una pequeña arteria tiroidea media.

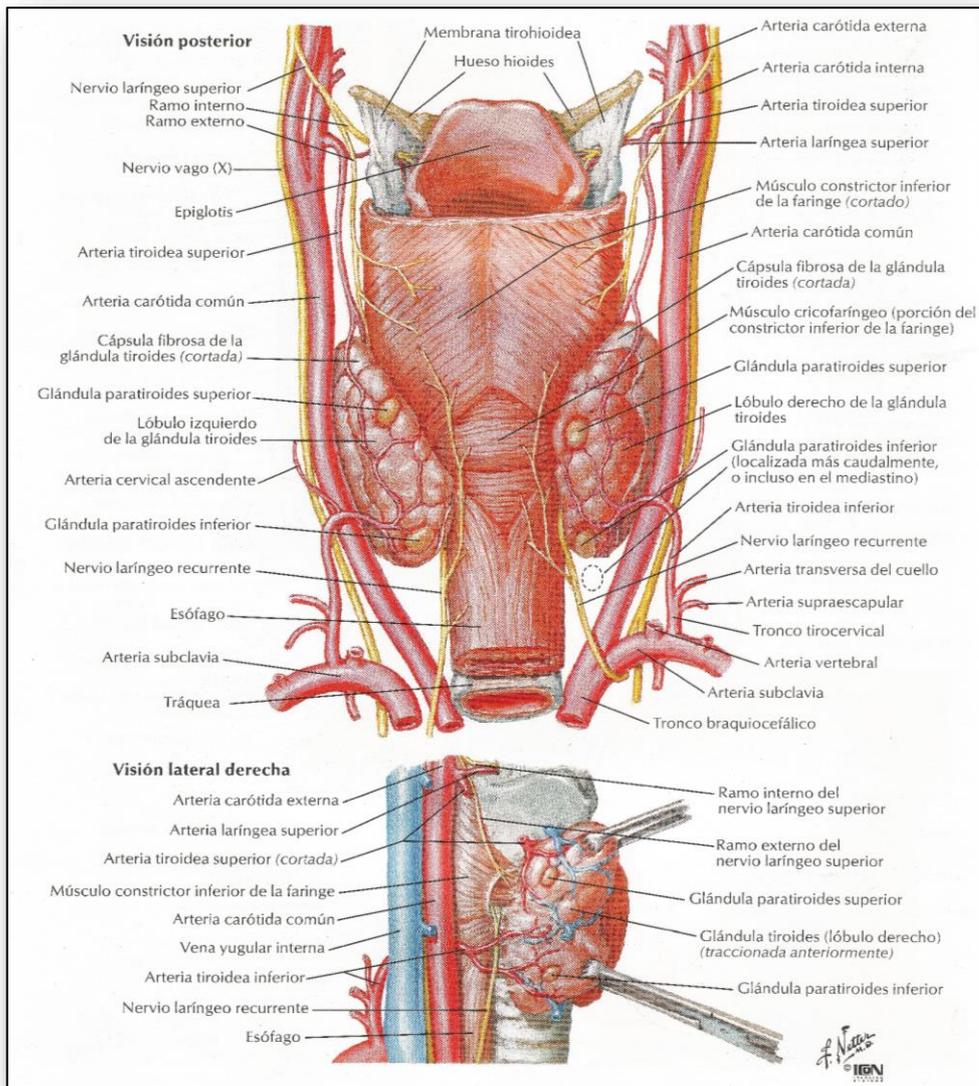


FIGURA 17: REPRESENTACIÓN DE LA ANATOMIA POSTERIOR Y LATERAL DEL TIROIDES

[Lámina 72, Atlas de Anatomía Humana \(3ªed\); Frank H. Netter, M.D.](#)

A los laterales de la tráquea y en intrínseca relación con el tiroides localizamos las glándulas paratiroides, habitualmente dos en cada lado. Éstas se encuentran situadas entre las dos capas de la cápsula tiroidea.

1.3 FISIOLOGÍA

La función principal del tiroides es la regulación del metabolismo basal y la síntesis de proteínas. Esto se lleva a cabo por medio de la liberación de las hormonas producidas y almacenadas en dicha glándula. Estos mensajeros químicos tienen efectos sobre prácticamente todos los tejidos del organismo. Aumentan la termogénesis y el consumo de oxígeno, además de ser necesarias para la síntesis de muchas proteínas. Por esto son esenciales en los períodos de crecimiento y en la organogénesis del sistema nervioso central(2).

Existen cuatro hormonas en el tiroides: la tiroxina (T4), triyodotironina (T3), la hormona conocida como T3 inversa (T3i) y la calcitonina, de la que hablaremos más adelante. Para la producción de la T3 y T4 se precisa de un oligoelemento esencial, el yodo, que se obtiene de la dieta en forma de yoduro. El yodo se almacena en el coloide y se une con fragmentos de TG para formarlas.

La producción de estas hormonas se regula desde el hipotálamo y la glándula pituitaria (o hipófisis) por medio de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), gracias a un mecanismo de retroalimentación negativa.

De tal modo que cuando descienden los niveles de T4 en sangre, se activa la producción de TSH, la cual se encarga de promover la endocitosis del coloide almacenado en el tiroides. Esto provoca la activación de enzimas lisosómicas intratiroides que desencadenarán la liberación de T4 y

T3 a la circulación. El aumento de T4 en sangre que se transforma en T3 en los tejidos periféricos, conlleva un aumento del metabolismo basal, imprescindible en momentos concretos de la vida, como por ejemplo, en la etapa de crecimiento que se da en la infancia.

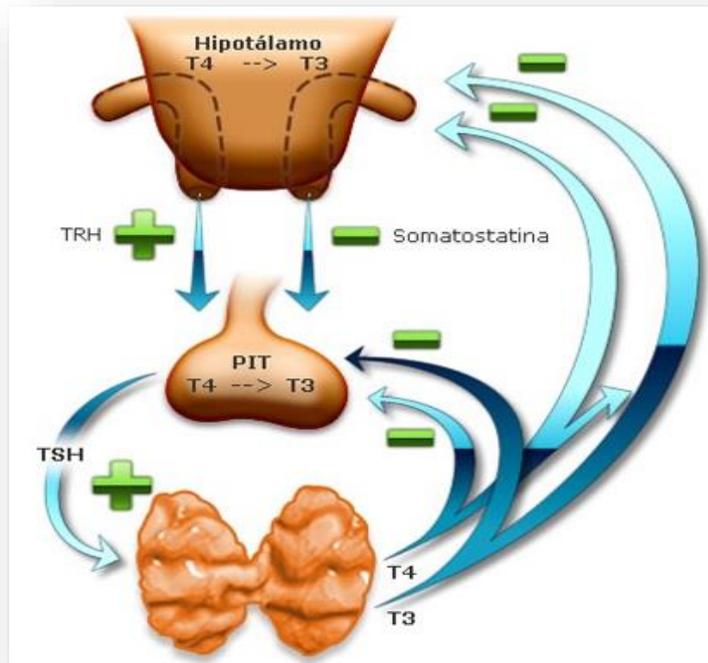


FIGURA 18: REPRESENTACIÓN SOBRE LA FISIOLOGÍA DEL TIROIDES

<http://endocrinologiaginecologica.blogspot.com/2012/07/tiroides-anatomia-embriologia-y.html>

La calcitonina, a diferencia de las otras hormonas tiroideas, se produce en las células parafoliculares (también llamadas células C) del tiroides(9) y su función consiste en la reducción de los niveles de calcio sanguíneo, oponiéndose a la acción de la parathormona (PTH). Esta otra hormona no sintetizada en el tiroides, se encuentra íntimamente ligada a este, dado que su producción se realiza en las glándulas paratiroides, ubicadas justo en la cara posterior del mismo tiroides. Su desvascularización durante la cirugía del tiroides provocará alteraciones importantes en la homeostasis del calcio.

CÁNCER DE TIROIDES

2.- CÁNCER DE TIROIDES

2.1 GENERALIDADES

2.1.1 HISTORIA

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino y está creciendo su interés en los últimos años. Esto se debe fundamentalmente al aumento en el número de casos nuevos diagnosticados cada año en nuestro país, que junto a los continuos avances terapéuticos, supone un tema frecuente de debate entre los profesionales médicos que tratan dicha patología, ya sean oncólogos, radiólogos, endocrinos, cirujanos o especialistas en medicina nuclear.

A principios del siglo XX, el cáncer de tiroides era poco conocido y su pronóstico ominoso. No es hasta a la aparición de la cirugía tiroidea realizada con éxito cuando cambia el paradigma de esta enfermedad. Esto se atribuye a Emile Theodor Kocher, autor de un libro donde se recogen las bases sobre el abordaje quirúrgico tiroideo y son sus avances científicos de tal relevancia que en 1909 le otorgan el premio Nobel de Medicina(10). Por ello es considerado el padre de la cirugía tiroidea moderna.



FIGURA 19: FOTOGRAFÍA DE EMILE THEODOR KOCHER

https://es.wikipedia.org/wiki/Emil_Theodor_Kocher#/media/File:Emil_Theodor_Kocher.jpg

Años más tarde, en la década de los años 1940, la aparición del tratamiento adyuvante con radioyodo (I^{131}) permite reducir drásticamente la mortalidad del cáncer de tiroides. De tal modo que los resultados quirúrgicos de esta patología en aquellos pacientes con metástasis, pasa de presentar una supervivencia a los 10 años del 25 al 75 %, hecho que cambia para siempre la temida evolución de la enfermedad conocida hasta entonces(11).

Desde hace décadas, gracias a estas dos armas terapéuticas (cirugía y I^{131}), es posible la curación en aproximadamente el 85-90 % de los casos de cáncer de tiroides(12).

2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de tiroides, como la mayoría de patología endocrina, afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los hombres y se suele presentar con más frecuencia en el rango de edad comprendido entre los 25 y los 65 años. La incidencia del cáncer de tiroides es la que más está aumentando de todos los tumores malignos conocidos, diagnosticándose un 5 % más de casos cada año, tanto en hombres como en mujeres con una estimación de 64.300 nuevos casos diagnosticados en los Estados Unidos en 2016, a diferencia de los 37.200 casos nuevos reportados en el año 2009 cuando se publicaron las directrices de Asociación Americana de Tiroides(13). De persistir dicha incidencia, que lleva aumentando desde hace décadas(14)(15), se estima que será el tercer tumor más frecuente en mujeres estadounidenses en dos años(16) generando un gasto sanitario de más de 20 millones de dólares. El mayor aumento se ha observado en Corea del Sur donde la incidencia aumentó de 12,2 casos por 100.000 personas en 1993-1997 a 59,9 casos por 100.000 personas en 2003-20071, convirtiendo la neoplasia tiroidea en el cáncer más diagnosticado entre las mujeres en ese país(17).

En nuestro país se diagnostican más de 3000 casos nuevos cada año, con un incremento en la incidencia en un 3,9 % anual. La distribución de la mortalidad por carcinoma tiroideo en España, nos muestra cómo esta es mayor en zonas del norte (Galicia, Cantabria, Aragón, Cataluña), algunas zonas de Andalucía occidental y las Islas Canarias(18). Por ello, la optimización en el diagnóstico y tratamiento de este tumor es de gran importancia en nuestra comunidad.

Type of cancer	Men				Women			
	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2015	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2015
Thyroid	1.8	2.1	2.5	3.2	6.1	6.1	8.2	8.8

All rates are expressed per 100,000 person-years

FIGURA 20: GRÁFICA SOBRE LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES EN LAS ÚLTIMAS DÉCADAS SEGÚN LA RED ESPAÑOLA DE REGISTROS DE CÁNCER

Adaptación de los datos obtenidos en: <http://redecana.org/es>

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de nódulos palpables en el tiroides es de aproximadamente el 5 % en mujeres y el 1 % en hombres que viven en zonas donde no hay déficit de yodo. En contraste, si realizamos un estudio por ecografía de alta resolución a individuos seleccionados al azar, podemos detectar nódulos tiroideos más de la mitad de las personas, siendo más frecuente en mujeres y ancianos(19). La importancia clínica de los nódulos tiroideos se basa en la necesidad de excluir el cáncer de tiroides, que según las series puede oscilar entre el 0.3 %-15 % de los casos(20) y es en este contexto, en el que cobra importancia un correcto manejo en el diagnóstico de estos nódulos, para ofrecer el tratamiento adecuado, dado que la mayoría de nódulos son benignos y no hay que actuar sobre ellos.

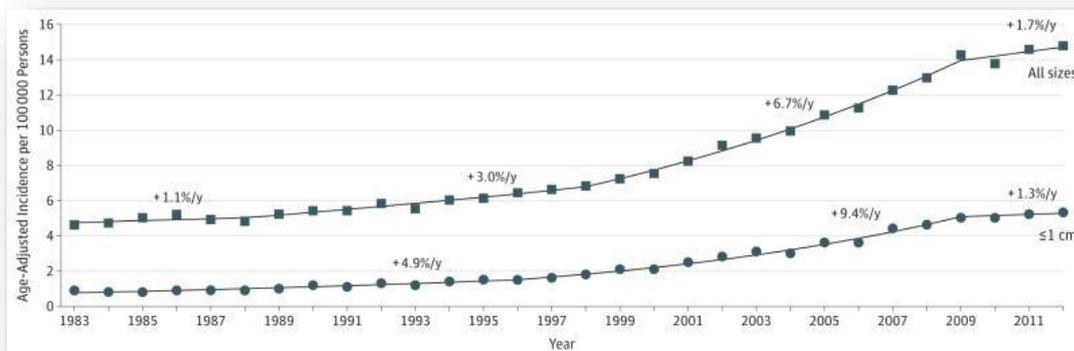


FIGURA 21: GRÁFICA SOBRE LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL, DURANTE LAS ÚLTIMAS DÉCADAS EN ESTADOS UNIDOS(21)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956490/>

Por lo tanto, ¿hay más cáncer de tiroides que hace una década? O por el contrario estamos diagnosticando lesiones tiroideas que antes pasaban desapercibidas(21).

Hay muchos autores que defienden la idea de que este crecimiento tan importante en el número de casos nuevos de cáncer de tiroides se atribuye al sobrediagnóstico. Este término hace referencia a la detección incidental de tumoraciones por pruebas de imagen en ciertos casos. Sucede esta situación cuando se descubre un nódulo tiroideo gracias a un estudio solicitado por otro motivo, originando la necesidad de examinar más detalladamente la glándula y finalmente resulta ser un cáncer. El problema de esta manera de detectar este tipo de tumores es que de no hacer nada, no supondrían la causa de muerte del paciente y en muchos casos su tumor pasaría desapercibido el resto de su vida.

Por ejemplo, a un paciente varón de 85 años con cáncer de colon en remisión al que se le detecta un nódulo tiroideo en un escáner torácico de control solicitado durante el seguimiento de su neoplasia intestinal, y tras estudiarlo, resulta ser un cáncer de tiroides. Este cáncer, en ocasiones resulta ser de crecimiento lento y en un paciente de estas características en muchas ocasiones no suele ser la causa de la muerte del paciente, por lo que de no detectarse “incidentalmente”, pasaría sin dar síntomas el resto de su vida. Este caso es un ejemplo típico de paciente asintomático al que se le ha detectado de manera incidental el cáncer de tiroides y de no conocerlo, sería detectado como hallazgo casual en la autopsia.

Apoyándose en esta razón, hay autores que defienden que actualmente la mayoría de casos (hasta en el 90 %) a los que se les diagnostica un cáncer de tiroides en estadios iniciales, en los que la lesión tiroidea mide menos de 2 centímetros, quizás por desconocimiento o por falta de una sintomatología asociada, no se les daba importancia y ahora si que se les está tratando, sin que la mortalidad asociada al cáncer de tiroides haya cambiado desde 1970(22).

Por el contrario el aumento de la incidencia también puede estar debido a otras causas(23). Destacar como razón importante que este crecimiento en el número de casos diagnosticados se da en gente joven expuesta a unas dosis de radiación mucho mayor de la que estuvieron expuestas las generaciones anteriores.

Esta discusión persiste hoy en día y parece que es cierto que hay más cáncer de tiroides(16), aunque la causa de dicho aumento siga siendo motivo de discusión.

Lo que está claro es que si la causa es el sobrediagnóstico, será difícil disminuirlo, dado que aunque sea de manera incidental, ningún médico debería dejar de estudiar un nódulo tiroideo descubierto de manera incidental, dado que puede tratarse de un cáncer.

A modo de conclusión, en los próximos años se prevé que siga aumentando la incidencia del cáncer de tiroides y sean cuales sean las razones, lo que se tendrá que estudiar es como conseguir conocer si hay que tratarlos a todos, o si es posible personalizar el tratamiento en función de cada caso.

2.1.3 ETIOLOGÍA

Hasta la fecha se desconoce una causa capaz de provocar los cambios necesarios para pasar de una célula tiroidea sana a una célula neoplásica. Al cáncer de tiroides, como sucede en la mayoría de tumores, se le atribuye un origen multifactorial. Los factores predisponentes más importantes son la exposición a radiación, la historia familiar de cáncer de tiroides y algunas enfermedades hereditarias.

2.1.4 GENÉTICA

La genética y biología del cáncer de tiroides es poco conocida en la actualidad. La identificación de los pasos clave para la transformación maligna de las células tiroideas esta poco descrita debido, en gran parte, a no tener un precursor maligno identificado en el cáncer de tiroides.

Un paso inicial para descubrir las vías por las que se desarrollan las células tumorales ha sido la identificación de mutaciones genéticas, como sucede en el reordenamiento cromosómico del oncogén RET, dando lugar a una activación no regulada de las tiroxinasas o las mutaciones de K-ras o BRAF que también se encuentran en otras neoplasias(24). Se conoce una fuerte asociación entre la mutación BRAF y tener un tumor agresivo que presenta metástasis de ganglios linfáticos al diagnóstico, extensión extratiroidea, enfermedad avanzada e incluso mayor tasa de recidiva de la enfermedad(25).

Se han descrito varias vías de señalización mitogénicas en la célula tiroidea. Son rutas enzimáticas complejas influenciadas por hormonas estimuladoras e inhibitoras, factores de crecimiento y neurotransmisores. La activación de las vías MAPK y PI3K a través de mutaciones o reordenamientos de genes parecen desempeñar un papel fundamental en la patogénesis de los tumores derivados de células foliculares(26).

El cáncer medular de tiroides derivado de células C evoluciona a través de la mutación del oncogén RET. En la reciente revisión de las guías de la ATA, se introdujo el perfil genético (BRAF +/-) para ayudar a estratificar el riesgo entre los pacientes clasificados como de bajo riesgo a partir de un estudio del grupo de Elisei(27).

No hay duda sobre el papel de las vías de señalización, oncogenes y genes supresores de tumores en la patogénesis molecular y la progresión del cáncer de tiroides, si bien se están utilizando diversos fármacos para frenar las dichas vías moleculares. Los estudios hasta el momento están limitados a ensayos clínicos o como rescate en casos muy avanzados sin posibilidad de otros tratamientos. También se está investigando posibles marcadores de respuesta molecular para conocer la respuesta a inhibidores de tirosina quinasa(28). Es probable que los nuevos tratamientos dirigidos a dianas moleculares se conviertan en parte importante del tratamiento para pacientes con cáncer de tiroides en un futuro cercano(29). También se están estudiando otras alteraciones con fin pronóstico como es la mutación TERT, sin utilizarse actualmente en la clínica diaria.

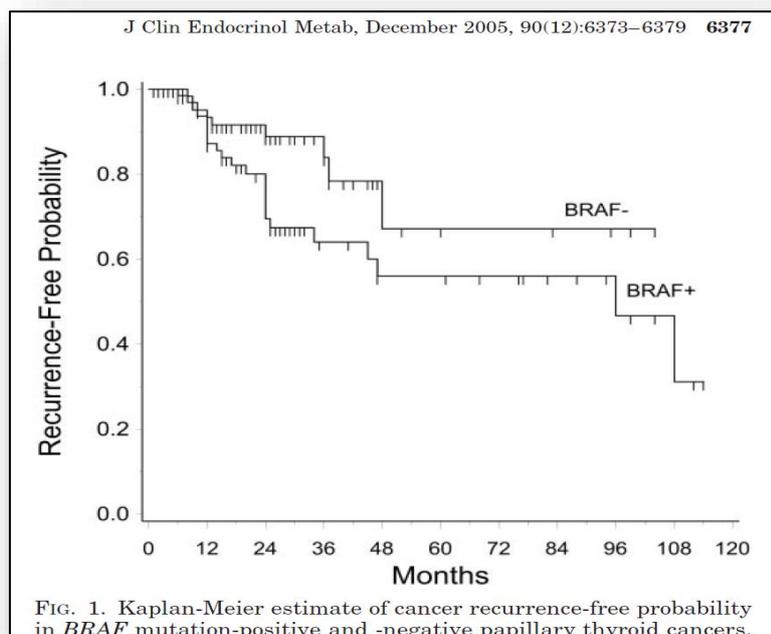


FIGURA 22: GRÁFICA SOBRE COMO LA MUTACIÓN DE BRAF PREDICE DE FORMA INDEPENDIENTE LA RECURRENCIA EN EL CPT(25)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174717>

2.1.5 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La evolución del cáncer de tiroides dependerá principalmente, no de la terapéutica disponible, sino de las características de tumor que presente el paciente. Por esto es importante conocer que se clasifican cuatro tipos de neoplasias en el tiroides(30).

Tipo histológico	Frecuencia	Pronóstico
PAPILAR	>90%	Bueno
FOLICULAR	5-10%	Bueno
MEDULAR	1-2%	Malo
ANAPLÁSICO	<1%	Muy malo

FIGURA 23: TABLA SOBRE LOS TIPOS DE CÁNCER DE TIROIDES

El **cáncer papilar de tiroides (CPT)** supone aproximadamente entre el 85-95 % de los casos, seguido del cáncer folicular que supone aproximadamente el 10 % de los pacientes. El siguiente en incidencia es el cáncer medular de tiroides, presentándose en el 1-2 % de los casos y se asocia a alteraciones genéticas frecuentemente hereditarias. Y por último el cáncer anaplásico de tiroides, más agresivo y con peor pronóstico, pero afortunadamente es el más raro y supone menos del 1 % de los carcinomas tiroideos(31).

Los carcinomas bien diferenciados conservan la apariencia de células foliculares que pueden atrapar yodo y secretar tiroglobulina (TG), dentro de este grupo se encuentran el papilar y el folicular, dos tipos tumorales con patogenia, biología y clínica bien distintas(32).

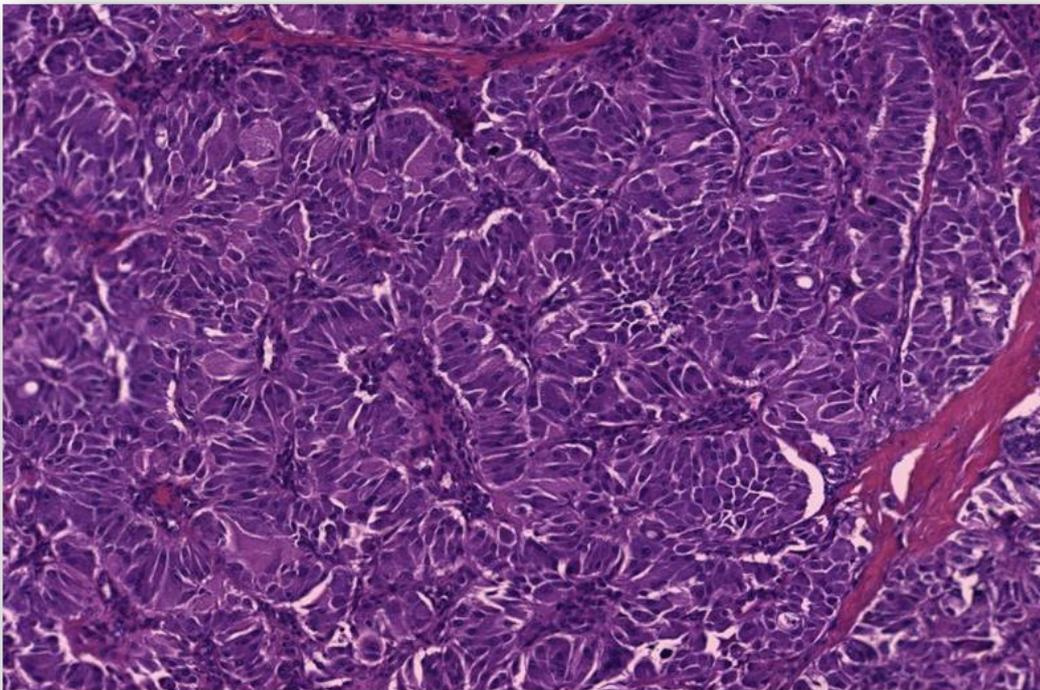


FIGURA 24: CÁNCER MEDULAR (HEMATOXILINA-EOSINA)

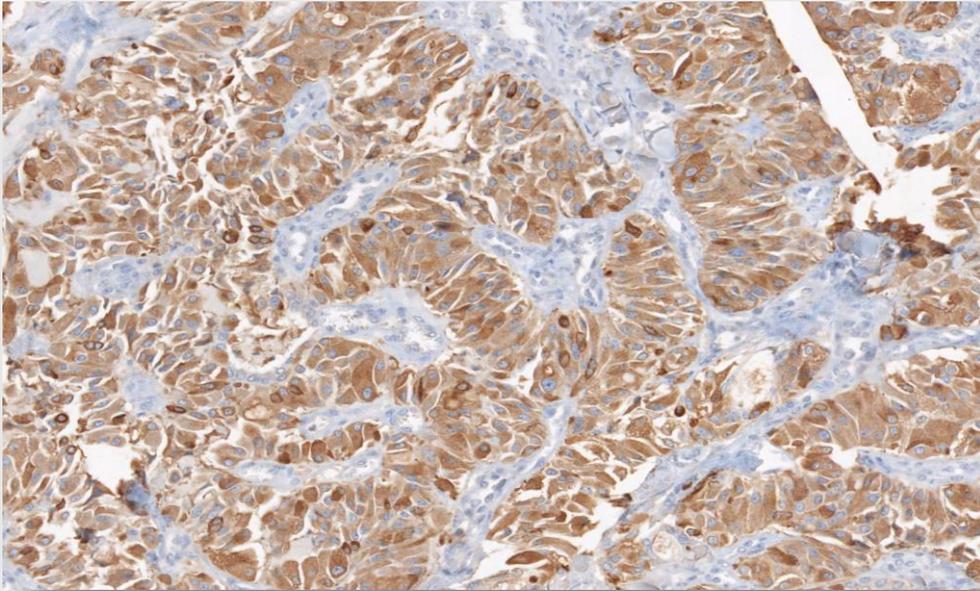


FIGURA 25: CÁNCER MEDULAR (CALCITONINA)

En cambio los anaplásicos son indiferenciados. El conocimiento de la morfología tumoral es de especial interés ya que el tratamiento y el pronóstico son determinados en gran parte por el tipo histológico al que pertenecen.

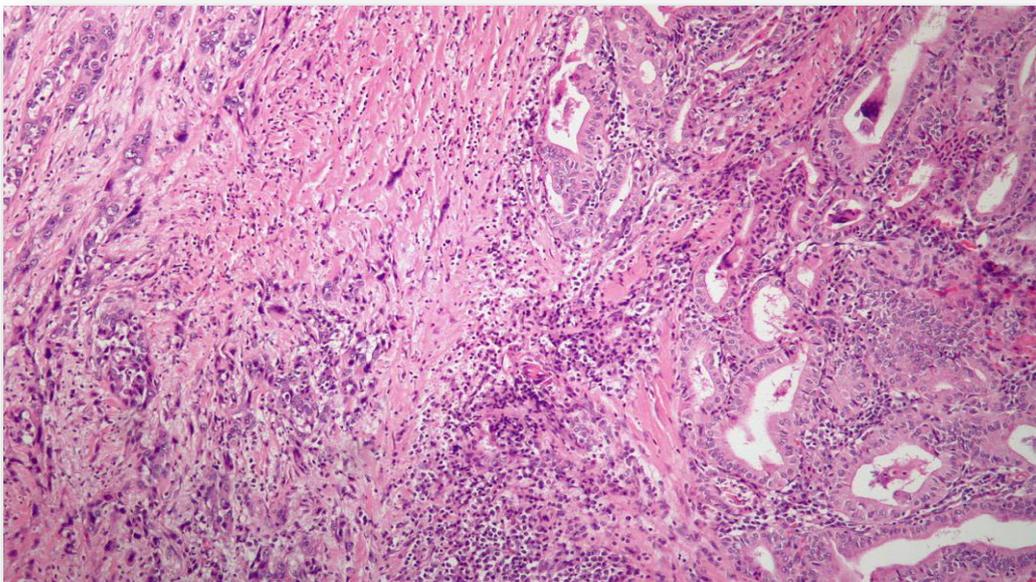


FIGURA 26: CÁNCER ANAPLÁSICO

https://en.wikipedia.org/wiki/Anaplastic_thyroid_cancer

➤ NUEVA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE TIROIDES (OMS 2017)(33)

- ❖ Adenoma folicular
- ❖ Tumor trabecular hialinizante
- ❖ Otros tumores encapsulados con patrón folicular:
 - a. Tumores folicular de potencial maligno incierto
 - b. Neoplasia folicular no invasiva con características nucleares similares al papilar (NIFTP)

- ❖ **Carcinoma papilar de tiroides**
- ❖ **Carcinoma folicular de tiroides**
 - a. **Tumores de células de Hürthle (oncocíticos)**
- ❖ **Carcinoma medular de tiroides**
- ❖ **Carcinoma anaplásico de tiroides**
- ❖ **Carcinoma pobremente diferenciado de tiroides**

- ❖ Carcinoma escamoso de tiroides
- ❖ Carcinoma mixto de tiroides (medular y folicular)
- ❖ Carcinoma mucoepidermoide
- ❖ Carcinoma mucoepidermoide esclerosante eosinofílico
- ❖ Carcinoma mucinoso
- ❖ Timoma ectópico
- ❖ Tumor epitelial con diferenciación tímica
- ❖ Carcinoma tímico intratiroideo
- ❖ Paragangliomas y tumores estromales
- ❖ Tumores hematolinfoides
- ❖ Tumores de células germinales
- ❖ Tumores secundarios

➤ ACTUALIZACIONES IMPORTANTES(34)

❖ Se introducen por primera vez nuevos grupos de tumores “*borderline*”:

1. Tumor folicular de potencial maligno incierto. (TF-PMI). Está encapsulado, presenta células foliculares sin carcinoma papilar y dudosa invasión capsular o vascular. Localizado entre el adenoma folicular y carcinoma folicular.
2. Los tumores bien diferenciados de potencial maligno incierto. Localizados entre el carcinoma folicular o la variante folicular del carcinoma papilar. Neoplasia folicular con características nucleares dudosas del carcinoma papilar de tiroides y con dudosa invasión capsular o vascular.
3. Neoplasia folicular no invasiva con características nucleares similares al papilar. Conocido por sus siglas en ingles: “NIFTP”. Previamente dentro del CPT como “variante folicular encapsulada no invasiva”. Se realiza el cambio en base a un estudio multicéntrico internacional de consenso que muestra un comportamiento biológico indolente (si prácticamente capacidad de metástasis o recurrencia)(35). Además se establecen criterios para estandarizar y separar los NIFTP de los nódulos hiperplásicos benignos y de los adenomas foliculares(36). Así pues, este nuevo grupo representa aproximadamente el 25 % de todos los CPT o el 20 % de todos los cánceres de tiroides y debe considerarse un grupo de tumores benignos(37).

❖ **Las variantes del carcinoma papilar se resumen en estas(33):**

1. Variante papilar clásica
2. Variante papilar encapsulada
3. Variante folicular
4. Variante de células altas
5. Variante micropapilar o células en “clavo” o “tachuela” (“hobnail”).
6. Variante de células columnares
7. Variante de células claras
8. Variante esclerosante difusa
9. Variante Cribriforme-Morular
10. Variante papilar con fibromatosis o estroma tipo fascitis
11. Variante oncocítica o de células de Hürthle
12. Variante sólida o trabecular
13. Variante de células fusiformes
14. Variante “*Warthin like*”
15. Microcarcinoma papilar

❖ **Las variantes del carcinoma folicular se resumen en:**

1. Folicular mínimamente invasivo (solamente invasión capsular)
2. Folicular angioinvasivo
3. Folicular ampliamente invasivo (extremadamente invasivo)

- ❖ Los tumores de células de Hürthle (oncocíticos) se consideran prácticamente como una entidad aparte, e incluyen los adenomas de células de Hürthle y los carcinomas de células de Hürthle.

- ❖ Carcinoma tiroideo poco diferenciado (Criterios de Turín)(38)

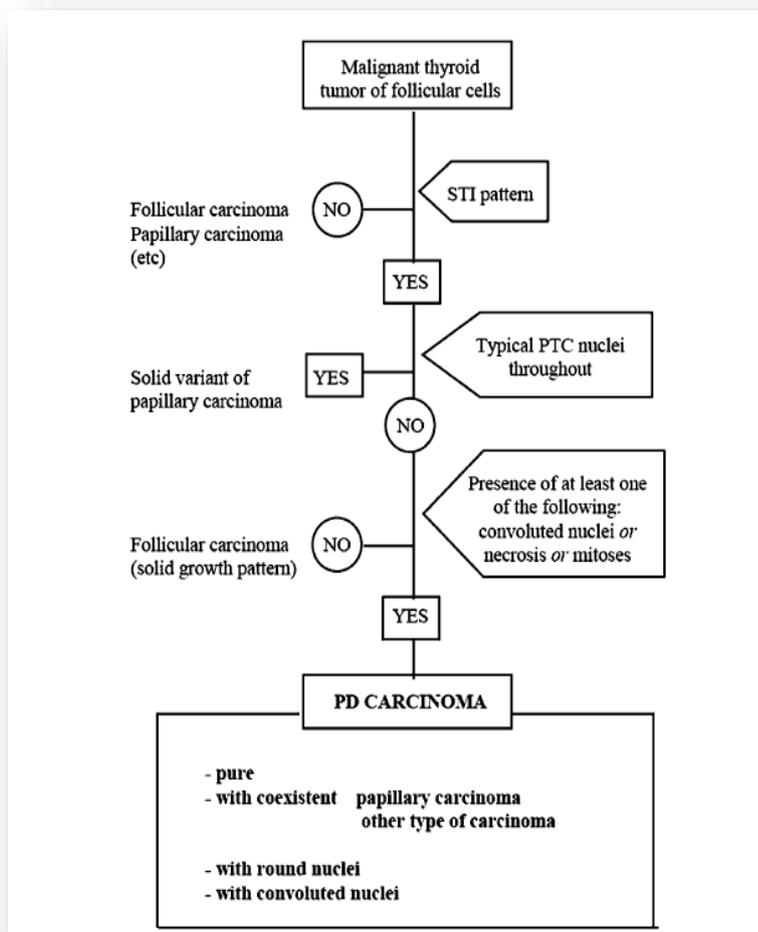


FIGURA 27: GRÁFICA SOBRE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA CARCINOMA TIROIDEO POCO DIFERENCIADO(38)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667551>

- ❖ Carcinoma anaplásico de tiroides (engloba los tumores "indiferenciados")

2.2 DIAGNÓSTICO

El signo principal del cáncer de tiroides es un bulto (nódulo) en el tiroides, aunque la mayoría de los cánceres no producen ningún síntoma. Los nódulos no palpables tienen el mismo riesgo de malignidad que los nódulos palpables confirmados por la anatomía del mismo tamaño(39), por lo tanto es necesario evaluar detalladamente a cualquier paciente que consulte por un nódulo o masa tiroidea, así como cambios en la voz o síntomas de disnea o disfagia.

En general, la mayoría de los nódulos tiroideos son de bajo riesgo y muchos cánceres de tiroides suponen un riesgo mínimo para la supervivencia del paciente, por lo cual es importante definir unas pautas de actuación valorando el riesgo/beneficio de las pruebas a realizar y teniendo siempre en cuenta uno de los principios básicos de la medicina: “*primum non nocere*”.

Se pueden distinguir dos maneras comunes de diagnosticar el cáncer de tiroides:

- “El bultoma”. Se trata de un diagnóstico por síntomas que lleva a consultar al paciente e iniciar el estudio del tiroides.
- “El incidentaloma”. En este segundo grupo se encuentran todos aquellos pacientes a los que se les ha iniciado el estudio del tiroides a partir de un hallazgo casual de un posible nódulo, tras una prueba de imagen por otro motivo, como hemos explicado previamente al hablar del sobrediagnóstico.

2.2.1 ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis debe ir dirigida a valorar la existencia de síntomas que puedan asociarse al cáncer de tiroides, como pueden ser la disfunción tiroidea o de datos que sugieran sintomatología compresiva como la disnea, la disfagia o afectación neoplásica de los nervios cervicales que en ocasiones produce alteraciones de la voz.

Mediante la palpación tiroidea se pueden analizar los datos referentes al tamaño, situación, consistencia y movilidad tiroidea de un nódulo, y la posible presencia de adenopatías. Así, la aparición de un nódulo palpable junto con la presencia de adenopatías sugiere malignidad.

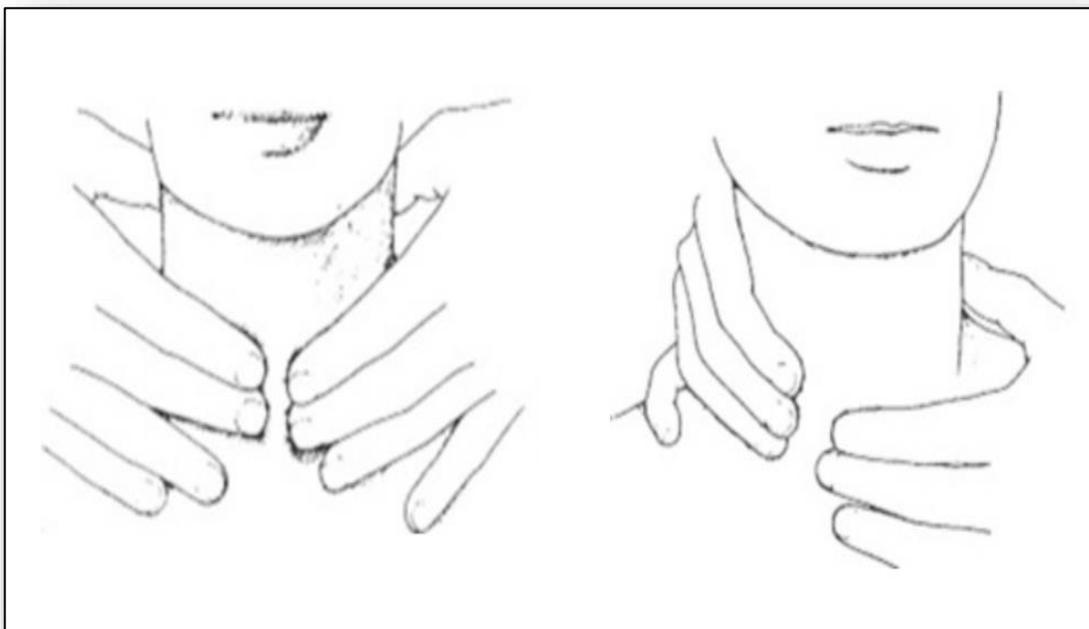


FIGURA 28: PALPACIÓN CERVICAL DURANTE LA EXPLORACIÓN FÍSICA

<https://basicmedicalkey.com/the-thyroid/>

2.2.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

A la hora de decidir que pruebas son las necesarias para el estudio de un nódulo son muchas las pruebas de las que disponemos. Por ello, durante los últimos años se han hecho grandes esfuerzos en definir y protocolizar en guías clínicas, los pasos a seguir ante el estudio del nódulo tiroideo.

Destacar el trabajo tanto de la *American Thyroid Association (ATA)* y la *European Thyroid Association (ETA)* después, impulsando la guía y el consenso a seguir en el nódulo y cáncer de tiroides después de reunir gran cantidad de experiencias científicas y debatirlas durante meses. El instrumento de referencia que está siendo utilizado por la mayoría de centros de referencia, tanto en Europa como en la mayoría de países desarrollados desde hace más de una década, es la guía norteamericana.

Su última actualización sobre el manejo de los nódulos tiroideos y el cáncer diferenciado de tiroides ha sido publicada en 2016 y es conocida como la guía ATA 2015, en base a nuevos datos y consideraciones, como se muestra en la figura 29.

Como veremos en el apartado del CPT, los datos de los últimos años han supuesto un cambio importante en el manejo de dicha neoplasia y sobretodo se prevé que cambie el manejo, siendo cada vez menos agresivo. Por esto, estas recomendaciones se deben actualizan al menos cada cinco años(40).

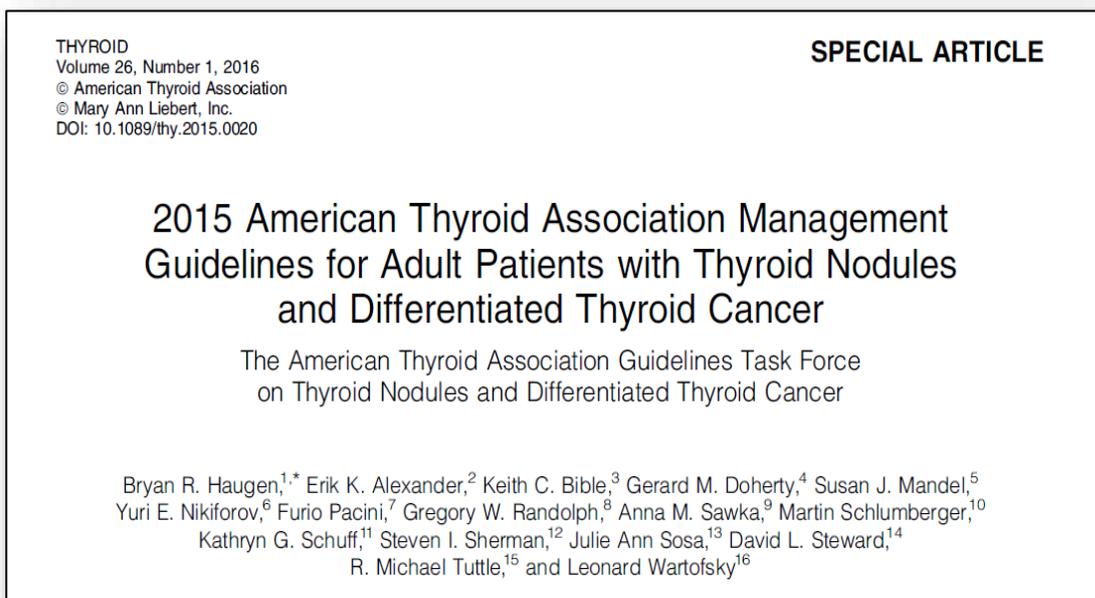


FIGURA 29: GUIA ACTUALIZADA DE LA ATA EN 2015 SOBRE EL MANEJO DEL NÓDULO TIROIDEO Y EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES(42)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462967>

La guía recoge en un documento de consenso las cuestiones más importantes sobre el manejo del nódulo tiroideo y el cáncer de tiroides en adultos. En la última actualización de la ATA se exponen más de cien respuestas a la mayoría de las preguntas que pueden surgir a los especialistas sobre el manejo de esta patología.

Las primeras treinta y un recomendaciones están relacionadas con el estudio inicial del nódulo tiroideo, las siguientes treinta sobre el manejo inicial del cáncer de tiroides y el tercer apartado recoge en cuarenta cuestiones, el manejo del cáncer avanzado y el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Así por ejemplo encontramos especificaciones como las siguientes:

- RECOMENDACIÓN N°2 DE LA ATA: Si el nódulo tiroideo es > 1 cm en cualquiera de sus dimensiones, se debe obtener un nivel sérico de TSH.
 - Si la TSH sérica es baja, se debe realizar una gammagrafía. Esta prueba permite diferenciar si el nódulo es hiperfuncionante ("caliente", es decir, la absorción del trazador es mayor que la tiroides normal circundante), normofuncionante ("cálido", La captación del trazador es igual a la tiroides circundante), o no es funcionante ("frío", es decir, tiene captación menor que el tejido tiroideo circundante)(41). Dado que los nódulos hiperfuncionantes rara vez se asocian a una neoplasia maligna, habitualmente no es necesario un estudio citológico de estos.
 - Si presenta un nivel de TSH elevado, incluso cercano al límite alto de la normalidad, dado que se asocia con un mayor riesgo de malignidad, se debe descartar la presencia de cáncer por medio de una punción del nódulo.

- RECOMENDACIÓN N°5 DE LA ATA: Si el nódulo es positivo en el PET (realizado por otro motivo dado que no está indicado para estudio de nódulos tiroideos) y mide más de un centímetro es recomendable realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) debido a que aproximadamente uno de cada tres nódulos tiroideos positivos en el PET son cáncer(42).

Ecografía

La técnica esencial para el diagnóstico del cáncer de tiroides es la ecografía cervical(43). Nos permite el estudio del tiroides y los posibles nódulos intratiroides, así como la presencia de adenopatías cervicales. Además nos permite realizar punción eco-guiada de los nódulos sospechosos y obtener el estudio anatomopatológico de los mismos, que será la única prueba que puede confirmar la presencia de una neoplasia tiroidea.

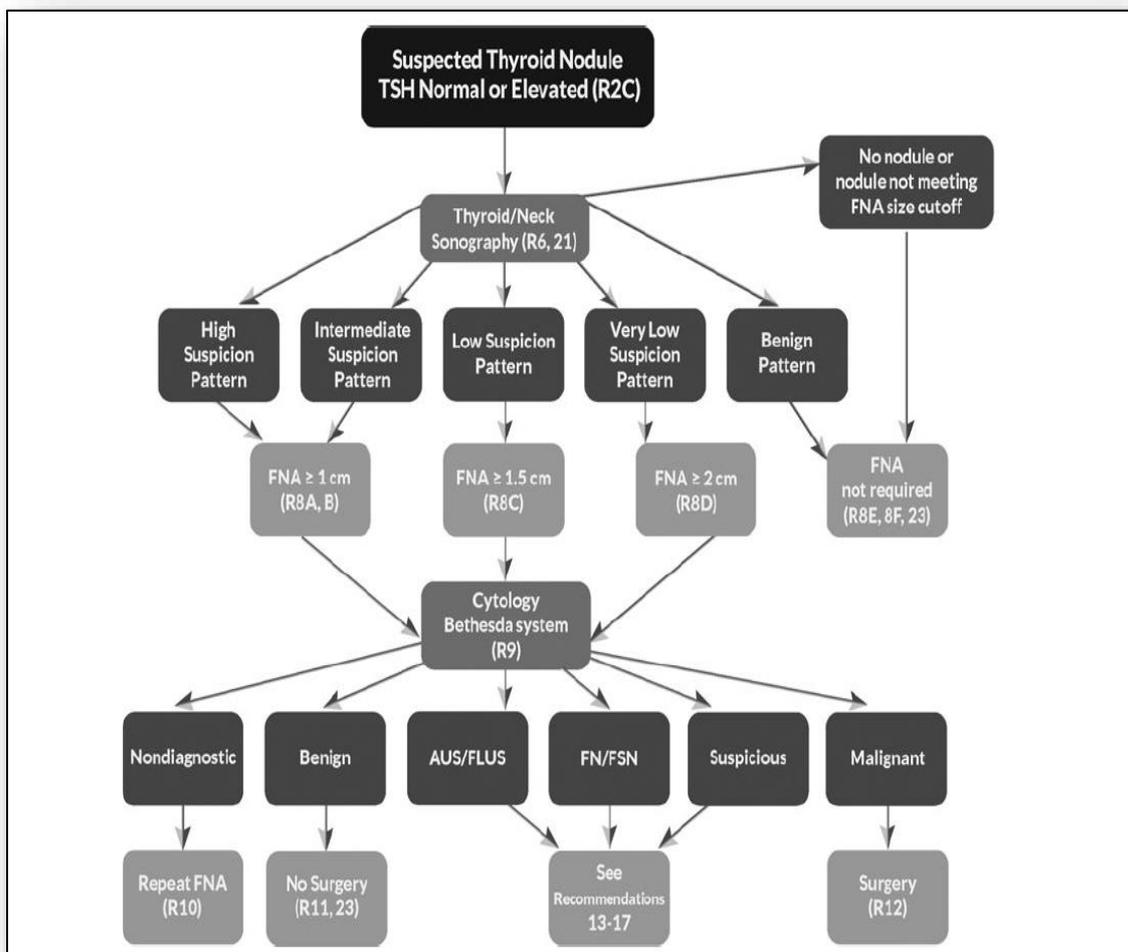


FIGURA 30: ALGORITMO PARA LA EVALUACIÓN Y MANEJO INICIAL DEL NÓDULO TIROIDEO SEGÚN LA GUIA ACTUALIZADA DE LA ATA EN 2015(42)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462967>

El estudio ultrasonográfico debe responder a las siguientes preguntas:

- ¿Existe realmente un nódulo identificable?
- ¿Qué tamaño tiene el nódulo?
- ¿Cuál es el patrón del nódulo por ultrasonidos?
- ¿Existen adenopatías cervicales sospechosas?
- ¿Está localizado intratiroideo o es externo al tiroides?

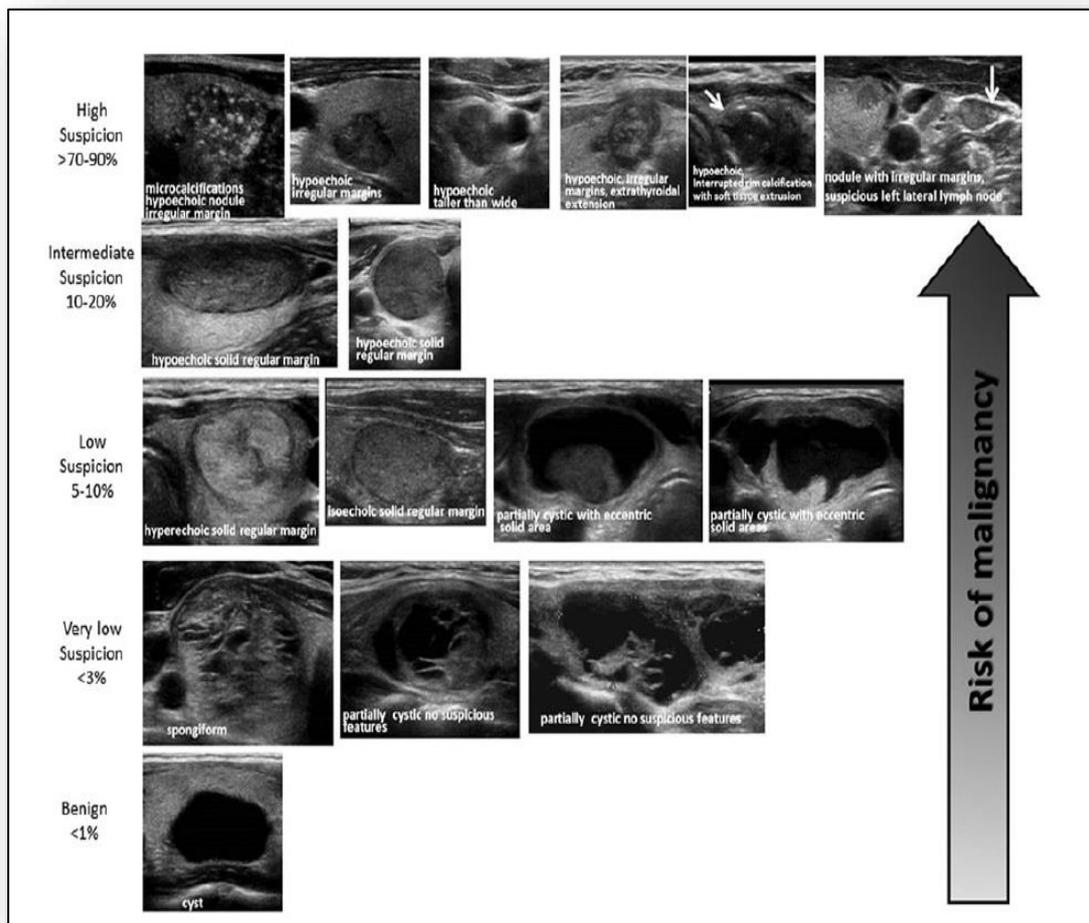


FIGURA 31: RIESGO DE MALIGNIDAD EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS DEL NÓDULO TIROIDEO SEGÚN LA GUIA ACTUALIZADA DE LA ATA EN 2015(42)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462967>

Por ello, el informe radiológico debe recoger la evaluación detallada de todo lo siguiente: parénquima tiroideo (homogéneo o heterogéneo) y tamaño de la glándula; tamaño, localización, características ecográficas de cualquier nódulo y la presencia o ausencia de cualquier ganglio linfático cervical sospechoso en los compartimentos centrales o laterales.

Debe especificar tamaño del nódulo en tres dimensiones y la ubicación (por ejemplo, el lóbulo superior derecho) y una descripción de las características ecográficas del nódulo incluyendo la composición (sólida, la proporción quística, esponjiforme...), ecogenicidad, márgenes, presencia y tipo de calcificaciones, si es más alto que ancho y su vascularización.

El patrón de características ecográficas asociadas a un mayor riesgo de malignidad combinado con el tamaño del nódulo nos orientará hacia la necesidad de realizar una PAAF guiada por ecografía. El problema surge al transmitir y aclarar al resto de profesionales (endocrinos, cirujanos, etc...), los múltiples datos que nos aporta la ecografía y durante muchos años han existido diferentes interpretaciones según las escuelas.

En 2009 surge una manera de homogeneizar los datos ultrasonográficos por medio de un sistema que será conocido como *Thyroid Imaging Reporting And Data System (TI-RADS)*. Este método es publicado inicialmente por dos equipos independientes, uno liderado por Horvath en Chile(44) y otro por Park en Corea del Sur(45).

Extrapolado del ampliamente conocido sistema BIRADS desarrollado por el Colegio Americano de Radiología en 1993 para estimar el riesgo de malignidad por imagen de las lesiones focales en la mama y según este, decidir el manejo de las mismas(46).

Desde su descripción inicial hace más de una década, se han publicado numerosos estudios aportando modificaciones sobre dicho sistema aplicado al nódulo tiroideo.

Destacan cuatro variantes extensamente reconocidas de la clasificación TIRADS, las dos iniciales de Horvath y Park, previamente nombradas; y las posteriormente publicadas, la propuesta por Kwak(47), también de Corea del Sur como compatriota Park, y la propuesta por el grupo francés de Russ(48), que lidera la nueva guía clínica de la European Thyroid Association (ETA) publicada en 2017(49).

Este sistema asigna una puntuación determinada para cada lesión valorada por ecografía. De este modo, se clasifican en función de las características del nódulo tiroideo observado al paso de los ultrasonidos, como ejemplo la clasificación publicada en 2010 por el grupo francés de Dr. Russ y que más se utiliza en la mayoría de centros(48):

- **TIRADS 1**: glándula tiroidea normal. Con dimensiones y ecogenicidad conservadas, sin nódulos, quistes ni calcificaciones.

- **TIRADS 2:** lesiones coloideas (0 % de riesgo de cáncer):
 - **Tipo 1:** lesión anecoica simple o quiste coloideo con imagen ecorrefringente en su interior.
 - **Tipo 2:** nódulo complejo menores de 2 cm. con calcificación periférica o nódulo totalmente calcificado.
 - **Tipo 3:** de aspecto esponjiforme con imágenes puntiformes.

- **TIRADS 3:** probablemente benigno (menos de 5 % de malignidad). Se debe recomendar seguimiento periódico. Se incluyen lesiones pseudonodulares en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto o nódulos mixtos de hasta 4 cm.

- **TIRADS 4:** lesiones sospechosas (varía ente un 5-80 % de malignidad):
 - **A:** con baja sospecha de malignidad (5 a 10 %). Todo nódulo sólido hipoecogénico palpable y todo nódulo sólido o mixto mayor de 4 cm.
 - **B:** con sospecha de malignidad (10 a 80 %). Nódulo sólido con patrón neoplásico.

- **TIRADS 5:** nódulos probablemente malignos (> 80 %). Nódulo con patrón de malignidad, nódulo más adenopatías ipsilaterales con sospecha de metástasis y aparición de nódulo hipoecogénico en el lecho operatorio post tiroidectomía por cáncer.

- **TIRADS 6:** nódulos con biopsia previa con diagnóstico de cáncer.

De tal manera esta clasificación ha demostrado una alta sensibilidad y un elevado valor predictivo negativo en el diagnóstico del carcinoma de tiroides(50).

Por lo tanto, TIRADS permite una mejor selección sobre que nódulos deben ser sometidos a punción-aspiración, evitando procedimientos innecesarios. Las lesiones clasificadas como TIRADS 3 deben ser seguidas. Los pacientes con TIRADS 4 y 5, se debe realizar una biopsia del nódulo. Los paciente con TIRADS 6 ya poseen el diagnóstico confirmado de malignidad por un estudio anatomopatológico previo.

En algunos pacientes se debe valorar la punción, independientemente de los hallazgos ecográficos, como son los siguientes casos: si el nódulo crece durante el seguimiento, no hay posibilidad de seguimiento, hay antecedentes de radiación cervical, antecedentes familiares de cáncer de tiroides, etc.

Esta clasificación sigue siendo hoy en día una herramienta eficaz para seleccionar el manejo de los nódulos tiroideos estudiados por ecografía.

Recientemente el Colegio Americano de Radiólogos, conocido por su acrónimo “ACR” ha publicado una versión actualizada de la clasificación de las lesiones por ecografía y sus recomendaciones a seguir, centradas en si realizar PAAF o seguimiento de las lesiones, según unos criterios concretos(51):

ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee

Franklin N. Tessler, MD, CM^a, William D. Middleton, MD^b, Edward G. Grant, MD^c, Jenny K. Hoang, MBBS^d, Lincoln L. Berland, MD^a, Sharlene A. Teefey, MD^b, John J. Cronan, MD^e, Michael D. Beland, MD^e, Terry S. Desser, MD^f, Mary C. Frates, MD^g, Lynwood W. Hammers, DO^{h,i}, Ulrike M. Hamper, MD^j, Jill E. Langer, MD^k, Carl C. Reading, MD^l, Leslie M. Scoutt, MD^m, A. Thomas Stavros, MDⁿ

FIGURA 32: CLASIFICACIÓN TI-RADS, PARA EL MANEJO DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS(51)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372962>

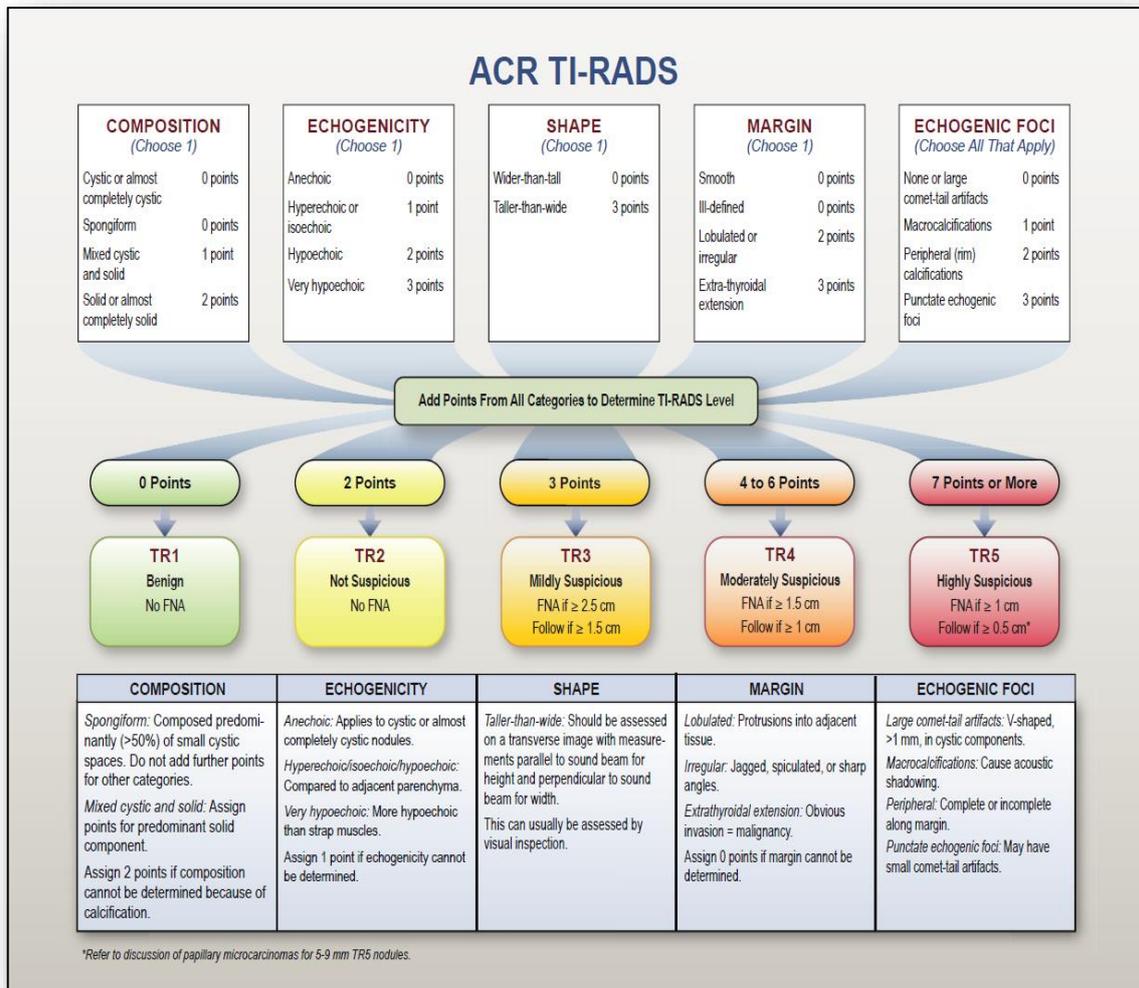


FIGURA 33: TABLA QUE DETALLA COMO APLICAR LA CLASIFICACIÓN DE TI-RADS (51)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372962>

Punción-aspiración con aguja fina (PAAF)

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es en la actualidad el *gold standard* para el diagnóstico diferencial entre el nódulo benigno y el cáncer tiroideo(52). Sin embargo, el principal problema de esta técnica es que en la mayoría de los casos, a diferencia de otros tumores malignos, el estudio citológico no confirma la presencia o ausencia de cáncer.

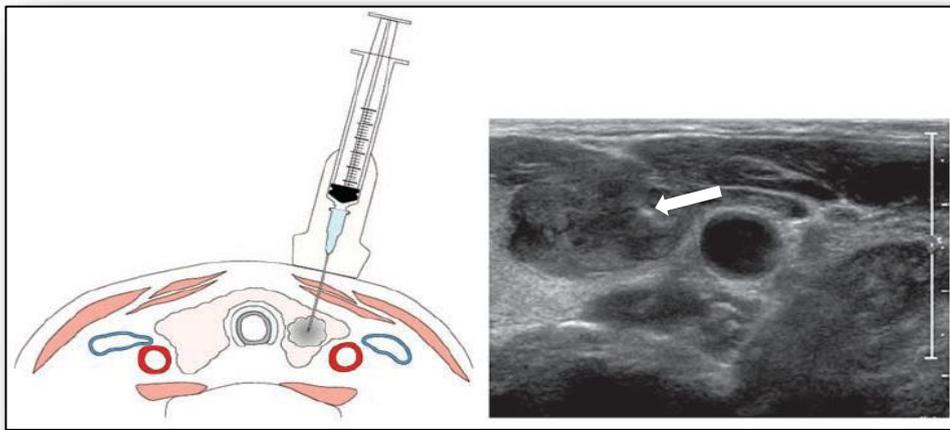


FIGURA 34: TÉCNICA DE LOCALIZACIÓN PARA PUNCIÓN CON AGUJA FINA(52)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001645>

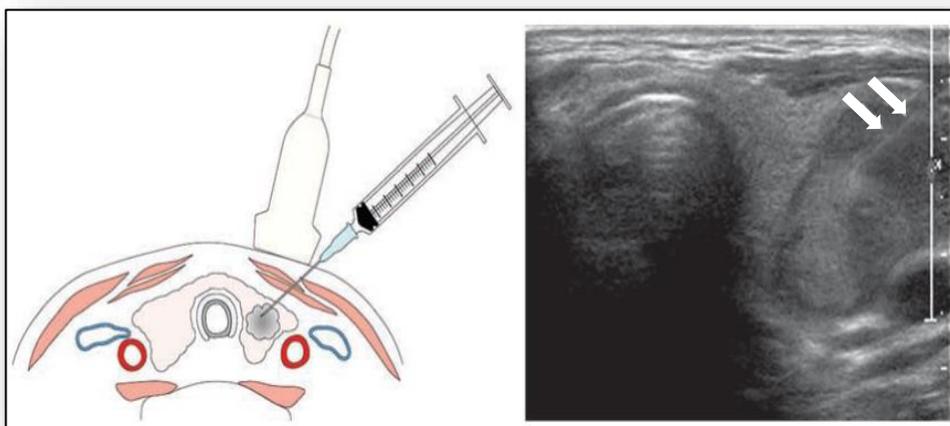


FIGURA 35: TÉCNICA DE PUNCIÓN PARA ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA(52)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001645>

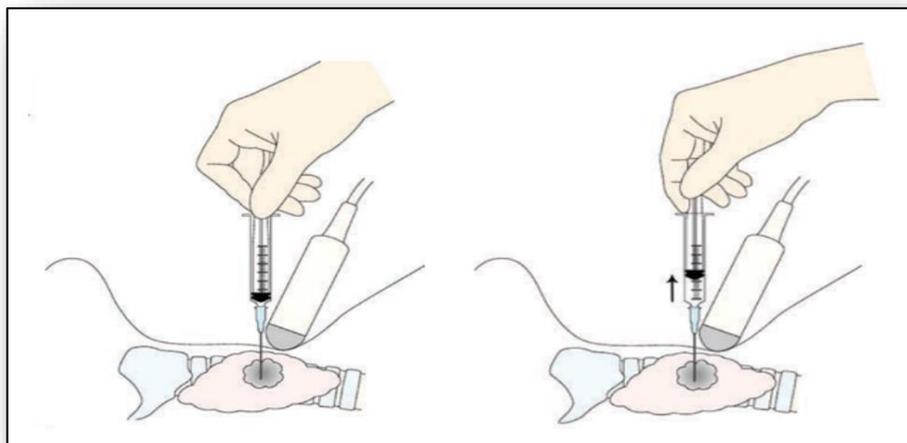


FIGURA 36: TÉCNICA DE PUNCIÓN Y ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA(52)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001645>

Durante décadas no ha existido consenso sobre qué criterios determinan si el nódulo es catalogado como benigno o maligno, por lo que según la interpretación del patólogo se realizaba uno u otro tratamiento del nódulo, pese disponer de amplios conocimientos en este campo(53)(54).

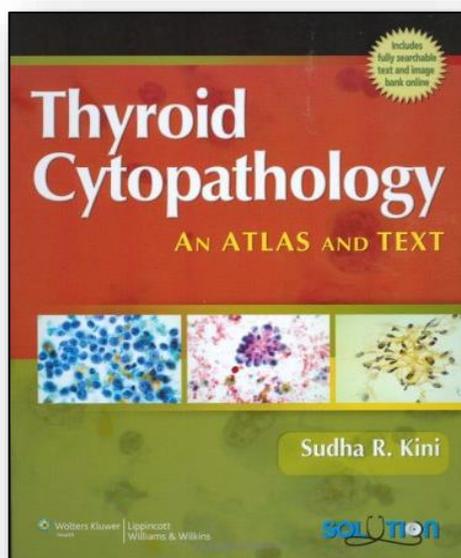


FIGURA 37: LIBRO DESTACADO SOBRE CITOPATOLOGÍA TIROIDEA CONOCIDA EN 2008(53)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2669680>

En 2008, tras una conferencia promovida por el Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU, se publica el acuerdo alcanzado unos meses antes en la ciudad de Bethesda, en el estado de Maryland(55). En dicha reunión se logra definir una terminología común sobre la citología tiroidea obtenida y estandarizar los resultados, tras un trabajo consensuado entre patólogos, endocrinólogos, cirujanos y radiólogos. Todo ello queda estructurado en un libro escrito por los autores Edmund Cibas y Syed Ali en 2010(56). Desde entonces, el **Sistema Bethesda** ha sido ampliamente adoptado por la comunidad científica(57).

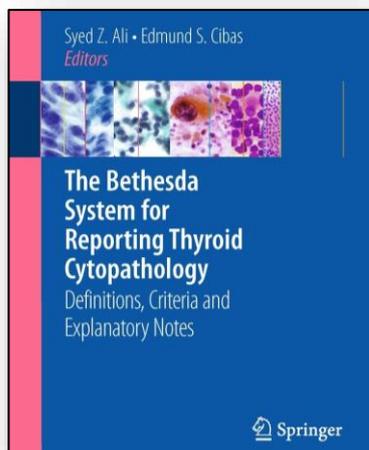


FIGURA 38: 1ª EDICIÓN DEL LIBRO SOBRE EL SISTEMA BETHESDA EN CITOPATOLOGÍA TIROIDEA(56)

<https://www.springer.com/gp/book/9780387876665>

Actualmente podemos encontrar actualizados todos los detalles recogidos en la segunda edición del libro, por los mismos autores Edmund Cibas y Syed Ali(58).

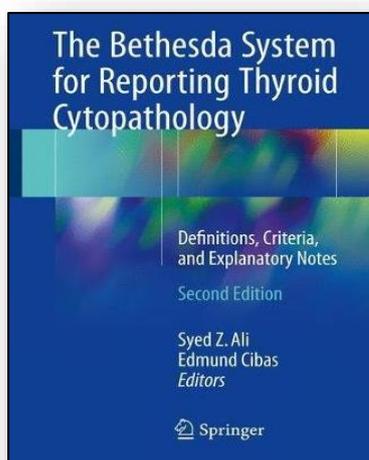


FIGURA 39: 2ª EDICIÓN DEL LIBRO SOBRE EL SISTEMA BETHESDA EN CITOPATOLOGÍA TIROIDEA(58)

<https://www.springer.com/gp/book/9783319605692>

Este método permite clasificar según el aspecto de las células en una de las seis categorías. A cada una se le atribuye un riesgo de malignidad(59) y en función de éste, unas recomendaciones sobre el manejo clínico de la lesión, gestión, basado en la evidencia disponible.

TABLE 1. THE 2017 BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING THYROID CYTOPATHOLOGY: RECOMMENDED DIAGNOSTIC CATEGORIES

I. NONDIAGNOSTIC OR UNSATISFACTORY	
	Cyst fluid only
	Virtually acellular specimen
	Other (obscuring blood, clotting artifact, etc.)
II. BENIGN	
	Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc.)
	Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
	Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
	Other
III. ATYPYA OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE or FOLLICULAR LESION OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE	
IV. FOLLICULAR NEOPLASM or SUSPICIOUS FOR A FOLLICULAR NEOPLASM	
	Specify if Hürthle cell (oncocytic) type
V. SUSPICIOUS FOR MALIGNANCY	
	Suspicious for papillary carcinoma
	Suspicious for medullary carcinoma
	Suspicious for metastatic carcinoma
	Suspicious for lymphoma
	Other
VI. MALIGNANT	
	Papillary thyroid carcinoma
	Poorly differentiated carcinoma
	Medullary thyroid carcinoma
	Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
	Squamous-cell carcinoma
	Carcinoma with mixed features (specify)
	Metastatic carcinoma
	Non-Hodgkin lymphoma
	Other

Adapted with permission from Ali and Cibas (7).

FIGURA 40: CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE MALIGNIDAD SEGÚN EL SISTEMA BETHESDA EN CITOPATOLOGÍA TIROIDEA(59)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091573>

Además, tras años utilizando este sistema se ha observado que también puede aportar información sobre la agresividad y la recurrencia de dicho tumor(60).

TABLE 3. ASSOCIATION OF INITIAL BETHESDA CLASSIFICATION WITH LOWER-, INTERMEDIATE-, AND HIGHER-RISK THYROID CANCERS AND ADVERSE HISTOPATHOLOGIC FINDINGS

	All nodules	Primary Bethesda classification:			
		AUS	SUSP	M	FN
<i>Risk stratification:</i>					
Lower-risk cancer	548 (43%)	92 (71%)	259 (63%)	104 (21%) ^a	93 (39%)
Intermediate-risk cancer	528 (41%)	33 (25%)	116 (28%)	264 (52%) ^a	115 (48%)
Higher-risk cancer	209 (16%)	5 (4%)	35 (9%)	136 (27%) ^a	33 (14%)
<i>Histologic features:</i>					
Lymph node metastasis	201 (16%)	4 (3%)	33 (8%)	158 (31%) ^a	6 (3%)
Lymphovascular invasion	266 (21%)	8 (6%)	45 (11%)	162 (32%) ^a	51 (21%)
+ Microscopic margin	166 (13%)	9 (7%)	40 (10%)	92 (18%) ^a	25 (10%)
Extrathyroidal extension	227 (18%)	10 (8%)	36 (9%)	145 (29%) ^a	36 (15%)
Multifocality ≥1 cm	152 (12%)	16 (12%)	44 (11%)	78 (15%)	14 (6%)
Composite endpoint ^b	54 (4%)	1 (1%)	11 (3%)	36 (7%) ^a	6 (3%)

AUS, SUSP, and M cohorts demonstrate a continuum of increasing risk, while FN imparts unique attributes.
^ap < 0.01 for differences and trend among AUS, SUSP, and M cohorts.
^bComposite endpoint inclusive of local recurrence, distant metastases, or death.
AUS, atypia of undetermined significance; FN, follicular neoplasm; SUSP, suspicious for malignancy; M, malignant.

FIGURA 41: TABLA QUE MUESTRA LA ASOCIACIÓN ENTRE EL SISTEMA DE BETHESDA Y LA AGRESIVIDAD DEL TUMOR(60)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563459>

Tras la nueva clasificación anatomopatológica de los tumores endocrinos, publicada por la OMS en 2017(33), se ha modificado el riesgo de malignidad en cada uno de los grados de Bethesda(61). Esto sucede debido a que más del 80 % de los NIFTP, lesiones con características nucleares similares al carcinoma papilar y que actualmente se excluyen del grupo de neoplasias malignas, se encontraban incluidos en las categorías III-IV, aunque también se daban casos catalogados por la imagen citopatológica como categorías V-VI.

De este modo, una vez se puede realizar el análisis histopatológico de la lesión completa (ya sea extraída por hemitiroidectomía o tiroidectomía total) y distinguir los NIFTP del resto de lesiones, el riesgo de malignidad que nos aportaba el sistema de Bethesda se ha visto alterado.

Table 2 The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: implied risk of malignancy and recommended clinical management.

Diagnostic category	Risk of malignancy if NIFTP ≠ CA (%)	Risk of malignancy if NIFTP = CA (%)	Usual management ^a
Nondiagnostic or Unsatisfactory	5-10	5-10	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0-3	0-3	Clinical and sonographic follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	6-18	~10-30	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm	10-40	25-40	Molecular testing, lobectomy
Suspicious for Malignancy	45-60	50-75	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^{b,c}
Malignant	94-96	97-99	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^c

Abbreviations: NIFTP, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; CA, carcinoma; FNA, fine-needle aspiration.
^aActual management may depend on other factors (eg, clinical, sonographic) besides the FNA interpretation.
^bSome studies have recommended molecular analysis to assess the type of surgical procedure (lobectomy versus total thyroidectomy).
^cIn the case of "Suspicious for metastatic tumor" or a "Malignant" interpretation indicating metastatic tumor rather than a primary thyroid malignancy, surgery may not be indicated.
 Adapted from Ali and Cibas⁷ with permission of Springer.

FIGURA 42: TABLA SOBRE LA MODIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL SISTEMA BETHESDA AL INTRODUCIR LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE TUMORES ENDOCRINOS EN 2017

<https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.09.002>

El principal problema es que, con los medios actuales, no disponemos de ningún método aplicable “a priori”; durante la valoración del aspecto de las células obtenidas por punción aspiración con aguja fina (estudio citopatológico de la PAAF); que nos pueda distinguir de manera fiable entre un NIFTP y una neoplasia maligna, por lo que el sistema Bethesda sigue siendo de elección para recomendar el manejo clínico de cada caso.

Aunque persisten las 6 categorías originales, se han introducido varias mejoras con el sistema de Bethesda en 2017. Se han recalculado los riesgos de malignidad teniendo en cuenta el NIFTP, de tal modo que las categorías III-IV, en proporción con el resto de categorías, han sufrido una modificación más significativa en el riesgo de malignidad y en concreto, la categoría IV es la que más ha cambiado, una vez se excluyen los NIFTP(61).

Parece que la presencia de macrocalcificaciones en una lesión Bethesda IV puede ser motivo suficiente para predecir malignidad y por tanto, asociar la información entre el informe anatomopatológico y el informe ecográfico puede ayudar a decidir el manejo de estos casos de riesgo intermedio(62).

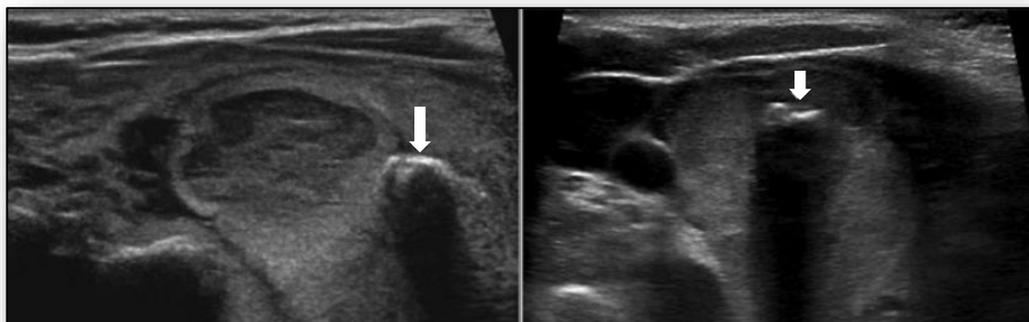


FIGURA 43: MACROCALCIFICACIONES EN UNA LESIÓN BETHESDA IV(62)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29596039>

Incluso hay autores que recomiendan valorar incorporar la opción de pruebas moleculares en esta categoría (IV), para poder determinar mejor que manejo clínico se debe dar en estos casos.

Del mismo modo, se recomienda incluir solo las lesiones con características citopatológicas “clásicas” en las categorías V-VI, y así excluir aquellos posibles NIFTP que pudiesen ser manejados como casos de elevado riesgo de malignidad.

Por lo tanto y a modo de conclusión, tras aplicar esta modificación de 2017 en el sistema de Bethesda para informar las muestras citológicas de tiroides obtenidas por PAAF, aquellos nódulos clasificados como Bethesda V y VI con características “clásicas” tienen que seguir siendo manejados como lesiones con altas probabilidades de ser malignas.

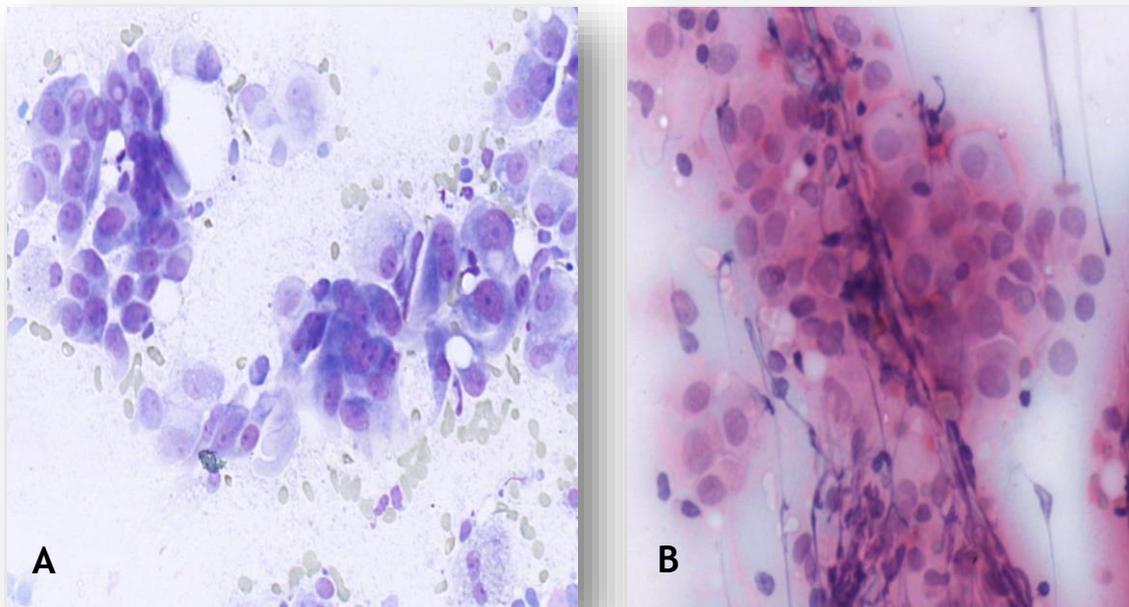


FIGURA 44: (A) TINCIÓN CON DIFF-QUICK y (B) TINCIÓN CON PAPANICOLAOU SOBRE MUESTRA CITOLÓGICA OBTENIDA POR PAAF DE UN NÓDULO TIROIDEO CLASIFICADO COMO CATEGORÍA VI SEGÚN EL SISTEMA DE BETHESDA

Diagnóstico molecular

Otro apartado dentro del diagnóstico del cáncer de tiroides es la información que podemos obtener a nivel molecular. Está se prevé como la gran promesa para la evaluación de nódulos tiroideos citológicamente indeterminados. Se han desarrollado numerosas pruebas moleculares e inmunohistoquímicas en muestras tiroideas obtenidas durante la aspiración estándar con aguja fina, con el fin de mejorar en gran medida el rendimiento diagnóstico de la punción.

En este sentido, varias moléculas han sido involucradas en el proceso carcinogénico(63) y propuestas como marcadores de malignidad tiroidea para aumentar la seguridad diagnóstica de la PAAF, como son la telomerasa, galectina 3 (GAL3), el antígeno mesotelial de superficie celular (HBME-1), la citoqueratina 19 (CK-19), la tiroperoxidasa o el queratán-sulfato (64).

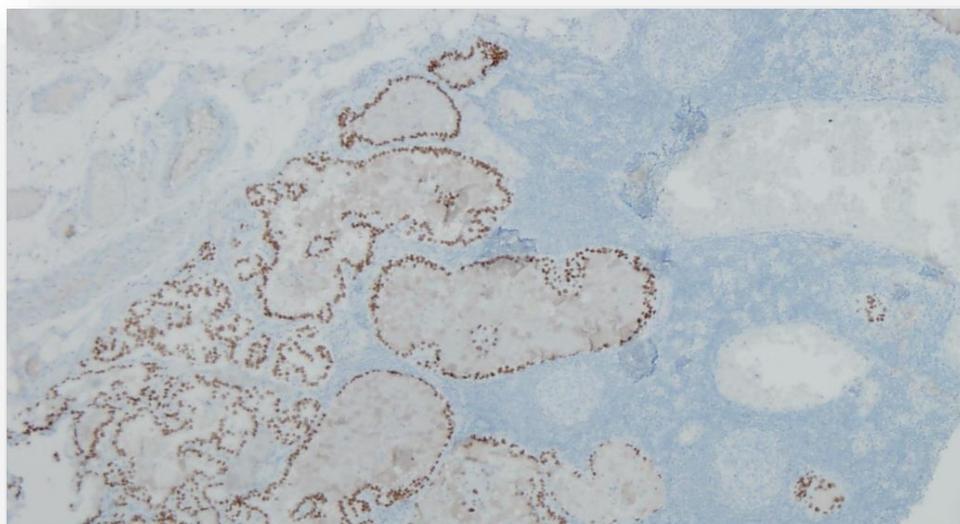


FIGURA 45: INMUNOHISTOQUÍMICA QUE DEMUESTRA LA PRESENCIA DE CITOQUERATINA 19 EN UN GANGLIO LINFÁTICO, PRUEBA DE LA EXISTENCIA DE CÉLULAS METÁSTICAS DE CÁNCER DE TIROIDES

Concretamente la presencia de GAL3 y el HBME-1 se han examinado en múltiples estudios siendo de gran utilidad en muestras de citología indeterminadas, dado que su presencia permite confirmar con tasas relativamente altas de especificidad la detección del cáncer. El problema es que dicha prueba tiene una sensibilidad muy baja, lo que hace que no sea asumible en términos de coste/beneficio de manera habitual para la mayoría de centros(65).

También se está analizando la expresión genética del cáncer de tiroides, habiéndose encontrado la sobreexpresión de más de 100 genes. Son prácticamente innumerables los estudios que se han realizado y se siguen realizando en esta línea, pero a pesar de lo mucho que se sabe al respecto, aun es poco.

Sería ideal disponer de marcadores que nos indicaran qué nódulos presentan o presentarán desdiferenciación a carcinoma. La aplicabilidad de los marcadores que definen el mayor crecimiento del nódulo y la desdiferenciación celular aun es ciencia ficción.

Una vez se clarifiquen las vías moleculares y que alteraciones se producen, se esperan diseñar estudios sobre estrategia terapéutica determinando cuál es el tratamiento más adecuado para cada paciente. Hoy por hoy, la utilidad clínica real y la relación coste/beneficio de los hallazgos de estos estudios está por determinar.

2.3 PRONÓSTICO

2.3.1 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM

El cáncer de tiroides se estadifica según el tamaño, la afectación ganglionar y la extensión a distancia por medio de la clasificación “TNM” de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, de las siglas en inglés:

- T (“tumour”), indica la extensión del tumor primario.
- N (“nodes”), representa la presencia de adenopatías metastásicas.
- M (“metástasis”) sobre la presencia de metástasis a distancia.

Dicha clasificación ha sido actualizada recientemente, recogiendo los nuevos parámetros en la 8º edición del Manual de estadiaje tumoral(66).

Eighth Edition Cancer Staging Manual American Joint Committee on Cancer (AJCC)				
DIFFERENTIATED THYROID CANCER				
WHEN AGE AT DIAGNOSIS IS...	AND T IS...	AND N IS...	AND M IS...	THEN THE STAGE GROUP IS...
<55 y	Any T	Any N	M0	I
	Any T	Any N	M1	II
≥55 y	T1	N0/NX	M0	I
	T1 →	N1	M0 →	II
	T2	N0/NX	M0	I
	T2 →	N1	M0 →	II
	T3a/T3b	Any N	M0	II
	T4a	Any N	M0	III
	T4b	Any N	M0	IVA
	Any T	Any N	M1	IVB

FIGURA 46: DIFERENCIAS DE ESTADIAJE SEGÚN LA “N” EN 8ª EDICIÓN(67)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29092098>

Ésta tiene aplicación médica desde el 1 de enero de 2018 y recoge cambios importantes sobre los pacientes con CPT en comparación con las ediciones previas(67). Destacan diversos puntos que iremos comentando a continuación. En ellos se puede observar como se clasifican actualmente los pacientes en estadios (lo que predecirá su supervivencia a largo plazo):

- Todos los pacientes de 55 años o más que presentan tumores limitados al tiroides de ≤ 4 cm se clasifican como T1-T2 y si no presentan ganglios afectados (N0, NX) se catalogan como **estadio I**.
- En cambio, todos los pacientes de 55 años o más que presentan tumores con afectación ganglionar (N1) se catalogan como **estadio II**.
- Todos los pacientes de 55 años o más que tienen tumores de más de 4 cm limitados al tiroides se clasifican como T3a y se catalogan como **estadio II** independientemente del estado de los ganglios linfáticos.
- En pacientes de 55 años o más que muestran macroscópicamente extensión extratiroidea si infiltra los músculos pretiroideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo o omohioideo) se clasifican como T3b y se catalogan en el **estadio II**.
- En cambio, en pacientes de 55 años o más que muestran invasión macroscópica del tejido subcutáneo, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente se consideran T4a y se catalogan como **estadio III**.

- Por último, se consideran **estadio IVA** si hay invasión macroscópica de la fascia prevertebral o afectación carotidea o de la vena yugular interna, clasificándose como T4b.

Destacar también como en la edición previa (7^o edición) los pacientes con cáncer que no presentaban afectación ganglionar se clasificaban como N0. La octava edición proporciona más detalles con respecto a la categoría N0 mediante la introducción de dos subgrupos:

- N0a: uno o más ganglios linfáticos confirmados como libres de enfermedad mediante examen citológico o histológico.
- N0b: sin evidencia radiológica o clínica de metástasis ganglionares locorreionales, **equiparando el NX al N0 clínico (cN0)**.

También han cambiado las categorías N1a y N1b. En la octava edición, los ganglios linfáticos mediastínicos superiores (nivel cervical VII) se han reasignado a la categoría N1a (cuello central), mientras que en la séptima edición, éstos se clasificaban como parte de los territorios cervicales laterales.

De esta forma se elimina la gran diferencia de valor que se le daban a los ganglios entre estos dos niveles ganglionares. Por tanto, en la actual clasificación, el subtipo N1b incluirá la afectación cervical lateral, indiscutible y anatómicamente definida como lateral o posterior a la arteria carótida interna.

La nueva clasificación por tamaño (T), afectación ganglionar (N) y metástasis (M) se recoge en la siguiente tabla(67):

TABLE 2. TNM Definitions for Papillary, Follicular, Poorly Differentiated, Hurthle Cell, and Anaplastic Thyroid Carcinomas

DEFINITION OF PRIMARY TUMOR (T)	
T CATEGORY	T CRITERIA
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1a	Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1b	Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T2	Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T3 ^a	Tumor > 4 cm limited to the thyroid or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles
T3a ^a	Tumor > 4 cm limited to the thyroid
T3b ^a	Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size
T4	Includes gross extrathyroidal extension into major neck structures
T4a	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size
T4b	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size
DEFINITION OF REGIONAL LYMPH NODE (N)	
N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No evidence of regional lymph nodes metastasis
N0a ^a	One or more cytologic or histologically confirmed benign lymph node
N0b ^a	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
N1 ^a	Metastasis to regional nodes
N1a ^a	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian, or upper mediastinal) lymph nodes; this can be unilateral or bilateral disease
N1b ^a	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes
DEFINITION OF DISTANT METASTASIS (M)	
M CATEGORY	M CRITERIA
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

^aAll categories may be subdivided: (s) solitary tumor and (m) multifocal tumor (the largest tumor determines the classification).

FIGURA 47: TABLA COMPLETA SOBRE LA NUEVA EDICIÓN DE LA AJCC(67)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29092098>

Esta nueva actualización implica un cambio en la supervivencia de los pacientes según el estadio. De tal modo que a 10 años, disminuye considerablemente la supervivencia global (SG) si comparamos los del grupo de pacientes catalogados como estadio I y los del estadio II, pasando de una SG de aproximadamente el 90 % hasta un 70 % al cambiar de estadio.

Ya existen estudios que comparan de manera retrospectiva la SG. Así lo publica Pontius(68) en 2017, tras analizar los datos de pacientes con CPT recogidos en las bases: *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* y *National Cancer Database (NCDB)*. Este mismo autor concluye que la 8ª edición parece ser superior a la 7ª edición para predecir la supervivencia del paciente.

Stage	SEER ^a				NCDB			
	5-year DSS rate [CI]		5-year OS rate [CI]		5-year OS rate [CI]		10-year OS rate [CI]	
	7th edition	8th edition	7th edition	8th edition	7th edition	8th edition	7th edition	8th edition
I	99.8 [99.7–99.9]	99.7 [99.6–99.8]	98.1 [97.9–98.2]	97.8 [97.7–98.0]	96.9 [96.7–97.0]	96.6 [96.5–96.7]	91.5 [90.9–91.9]	90.6 [90.1–91.0]
II	99.1 [98.7–99.4]	96.7 [95.9–97.3]	95.1 [94.2–95.8]	90.7 [98.7–91.6]	94.1 [93.6–94.5]	88.0 [87.4–88.7]	82.3 [80.0–84.3]	70.9 [68.5–73.2]
III	98.8 [98.4–99.1]	85.2 [81.7–87.9]	94.9 [94.3–95.6]	72.9 [68.9–76.4]	92.7 [92.3–93.1]	74.3 [72.2–76.2]	79.9 [78.1–81.7]	52.8 [48.9, 56.5]
IV	88.2 [86.9–89.3]	66.9 [62.7–70.8]	79.9 [78.4–81.3]	55.3 [51.2–59.1]	80.1 [79.2–81.1]	49.5 [45.8–52.9]	64.9 [62.7–67.2]	23.3 [15.8–31.5]

^a10-year DSS in SEER could not be calculated due to insufficient patient follow-up.
DSS, disease-specific survival; OS, overall survival; CI, confidence interval.

FIGURA 48: DIFERENCIAS EN LA SUPERVIVENCIA ENTRE LA 7ª Y LA 8ª EDICIÓN(67)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29092098>

Otro cambio importante de esta nueva clasificación es un menor número de pacientes asignados a estadios avanzados con un consecuente aumento de pacientes en estadios iniciales, como se muestra en la figura 49.

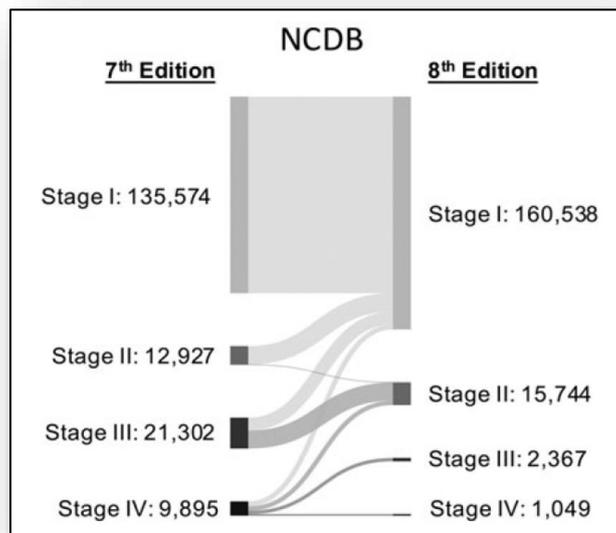


FIGURA 49: RE-ESTADIAJE DE PACIENTES SEGÚN LOS DATOS DE LA NCDB(67)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29092098>

También se reduce el número total de pacientes con CPT debido a que la nueva clasificación de tumores endocrinos excluye los tumores “*borderline*”, con un pronóstico mucho mejor que el carcinoma papilar y hasta entonces formaba parte de los tumores malignos del tiroides, como se ha detallado en el apartado del estudio anatomopatológico del cáncer de tiroides.

2.3.2 OTRAS ESCALAS PRONÓSTICAS

La letalidad y la agresividad del cáncer de tiroides se correlacionan inversamente con el grado de diferenciación, aunque también hay otros factores a tener en cuenta. Se han descrito varios índices para clasificar a los pacientes en grupos de alto o bajo riesgo:

- **AGES**. Atendiendo a edad, grado histológico, extensión y tamaño tumoral.
- **AMES**. Considerando edad, existencia de metástasis, extensión extratiroidea y tamaño tumoral.
- **MACIS**. Ponderando metástasis iniciales, edad en el momento del diagnóstico, resección quirúrgica completa, invasión extratiroidea y tamaño tumoral.
- **RAPE**. Hace una clasificación tumoral según captación de I¹³¹, aumento de la adenilatoclasa como respuesta a la TSH, ploidía o ADN del tumor y la presencia de receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGF).

2.4 TRATAMIENTO

Cambio de paradigma. Hace años el tratamiento del cáncer de tiroides era el mismo para todos los pacientes, primero cirugía (tiroidectomía total) y después radioyodo a todos. Actualmente se clasifican a los pacientes según diferentes grados de riesgo y en función de esto se les ofrece un tratamiento u otro. Esta estratificación del riesgo permite decidir una cirugía más individualizada, dar o no radioyodo, incluso valorar el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa.

En la actualidad el tratamiento del cáncer de tiroides se establece en función de la extensión tumoral. Así, los pacientes con mayor extensión o riesgo más elevado de recurrencia son tratados de manera más agresiva y con un seguimiento más estrecho. Sin embargo, en tumores localizados y con bajo riesgo, un tratamiento más conservador es igualmente efectivo. Lo más importante es tener en cuenta los diferentes tipos de cáncer existentes, que tienen influencia directa en el abordaje y posterior supervivencia del paciente.

Cada vez el tratamiento será menos agresivo, como apoyan las guías de ATA de 2015. A medida que se adopten estas nuevas recomendaciones, se necesitarán menos biopsias por aspiración con aguja fina, las cirugías menos extensas se volverán más comunes, se utilizará menos yodo radioactivo y se realizará menos estimulación de la (TG)(26). En general, salvo que la enfermedad presente extensión extracervical, el tratamiento es quirúrgico.

CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

3.- CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

3.1 INTRODUCCIÓN SOBRE EL CPT

El CPT es la neoplasia tiroidea más frecuente, suponiendo más del 85 % de todas las lesiones malignas del tiroides. Característicamente predomina en el sexo femenino (dos de cada tres pacientes con CPT son mujeres). Puede ocurrir a cualquier edad, siendo más frecuente en la 2^o y 3^o década de la vida.

3.2 ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO DEL CPT

La etiología es desconocida en la mayoría de los casos. Uno de los factores predisponentes es haber recibido irradiación cervical, especialmente en la infancia. El riesgo máximo se produce a partir de los 3-5 años de la irradiación, apareciendo el pico de incidencia máximo en la tercera década tras la irradiación. Cuanto más joven es el paciente en el momento de la irradiación, mayor posibilidad de desarrollar un CPT. Además, de aparecer dicho tumor en un tiroides previamente irradiado, probablemente sea multicéntrico y más agresivo.

El CPT se ha asociado a múltiples síndromes familiares. Dentro del grupo de las neoplasias endocrinas múltiples, lo encontramos ligado al Complejo de Carney (CNC), un síndrome hereditario de tipo autosómico dominante que se caracteriza principalmente por la hiperpigmentación cutánea, mixomas cardiacos y cutáneos, adenomas mamarios e hipofisarios.

También existe predisposición al CPT, con pronóstico similar al del esporádico, en pacientes que padecen el Síndrome de Gardner (fibromas, lipomas, osteomas y pólipos intestinales), el Síndrome de Cowden (múltiples hamartomas, pólipos gastrointestinales, lesiones mamarias y ováricas...), la poliposis adenomatosa familiar (PAF) o el Síndrome de Werner, una muy extraña patología genética autosómica recesiva caracterizada por un envejecimiento acelerado(69).

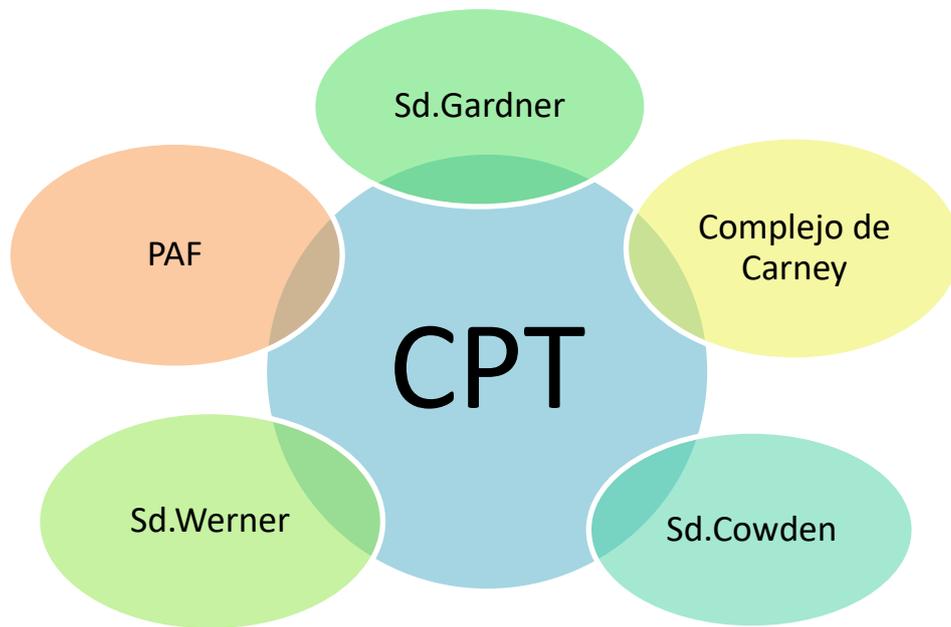


FIGURA 50: ENFERMEDADES ASOCIADAS AL CPT

Cuando el carcinoma papilar es descrito en al menos dos familiares de primer grado en una misma familia, y no se asocia a otras neoplasias, se denomina **carcinoma familiar no medular**(70). Se encuentra en el 5 % de los pacientes con CPT y se le atribuye un curso más agresivo. Tiende a ser multifocal y bilateral, con invasión vascular y linfática, y con tendencia a la recurrencia y a la aparición de metástasis a distancia(71).

Sobre el pronóstico del CPT, como comentaremos más extensamente en apartados posteriores, los pacientes presentan tasas de supervivencia superiores al 90 % a 10 años, por esto se atribuye tan baja mortalidad global al cáncer de tiroides(72). A diferencia del cáncer anaplásico de tiroides, siendo afortunadamente de muy baja incidencia, donde la supervivencia es prácticamente nula a los 6 meses del diagnóstico.

3.3 CLÍNICA ASOCIADA AL CPT

Habitualmente el CPT suele ser asintomático en los estadios iniciales. Cuando aparecen síntomas más allá del “bultoma” suele tratarse de un tumor que se extiende fuera de la glándula tiroidea.

A la exploración física, los hallazgos que sugieren malignidad incluyen la dureza del nódulo o la fijación del mismo al tejido circundante, la afonía o el cambio de voz producido por parálisis de una cuerda vocal y la presencia de adenopatías cervicales a la palpación.

Es propio del nódulo tiroideo maligno que muestre tendencia a crecer, aunque el CPT pueda permanecer estable durante años. El típico crecimiento rápido o la invasión frecuente de estructuras vecinas que aparece en muchas neoplasias del cuerpo es poco frecuente en el papilar, a diferencia de los más agresivos, como son el medular y el anaplásico. Ahora bien, si encontramos dicha clínica, sugiere la naturaleza maligna, independientemente del subtipo de cáncer.

3.4 DIAGNÓSTICO DEL CPT

3.4.1 PRESENTACIÓN DIAGNÓSTICA DEL CPT

Como se ha explicado más detalladamente en apartados anteriores, el diagnóstico del cáncer de tiroides en general se puede dividir en dos grupos: el “bultoma” y el “incidentaloma”. Lo mismo se aplica para el CPT, si bien de pertenecer a la segunda forma de presentación, se denomina carcinoma oculto. Su incidencia en autopsias varía entre el 4 y el 36 %, lo que refleja la elevada incidencia de este tumor y la baja agresividad del mismo, por lo que el pronóstico habitual para esta variante clínica es excelente.

Otra de las presentaciones del CPT es la palpación de adenopatías cervicales metastásicas sin tumor palpable, que sucede en hasta el 10 % de los casos.

Una presentación no anecdótica es el hallazgo casual de un microcarcinoma papilar (< 1 cm) al analizar la pieza quirúrgica tras la realización de una tiroidectomía por patología benigna(73). Esto es hoy en día algo relativamente frecuente (5-15 %) y está en controversia su manejo posterior a dicho hallazgos dado que presentan metástasis en más del 30 % de los casos(74). Como se comentará más extensamente en el apartado de tratamiento, en la actualidad no hay consenso sobre cuál es el mejor manejo del microcarcinoma incidental tras diagnosticarse al realizar una hemitiroidectomía por patología benigna, y si se debe completar la tiroidectomía total y la linfadenectomía(75).

Por último, la presentación del CPT en contexto de síndromes hereditarios es muy poco frecuente y hasta el momento no existen programas de cribado establecidos. En estos casos lo recomendado es una historia cuidadosa y un examen cervical dirigido como parte del seguimiento rutinario por sus médicos habituales(76).

3.4.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DEL CPT

Inicialmente ante la sospecha de un CPT, como en todo nódulo tiroideo, se estudio de manera sistemática la función tiroidea del paciente por medio de una determinación sanguínea de T4 libre y tirotropina (TSH), hallándose habitualmente en valores dentro de la normalidad, dado que esta neoplasia no suele alterar la función endocrina de la glándula.

Igual que sucede para el resto de tumoraciones malignas del tiroides, las pruebas diagnosticas imprescindibles son:

- La ecografía cervical, que aporta datos que sugieran la malignidad, como son la presencia de hipervascularización central, microcalcificaciones o la existencia de bordes irregulares.

- El examen citológico del aspirado obtenido por medio de punción con aguja fina del tiroides que nos informará de que riesgo existe de presentar dicho cáncer según la clasificación de Bethesda.

Todo ello ha sido detalladamente explicado en los apartados previos sobre el cáncer de tiroides. Lo más frecuente es que se trate de un papilar, por lo que es importante en este punto precisar que matices son propios de esta variante oncológica.

La **ecografía cervical** en un paciente con CPT debe hacerse por un radiólogo con experiencia dado que es la prueba que permite estudiar la presencia o ausencia de adenopatías metastásicas a nivel cervical.

Particularmente el CPT tiene facilidad para migrar a los vasos linfáticos, y como veremos en los apartados siguientes es posible hallar metástasis ganglionares incluso en los microcarcinomas.

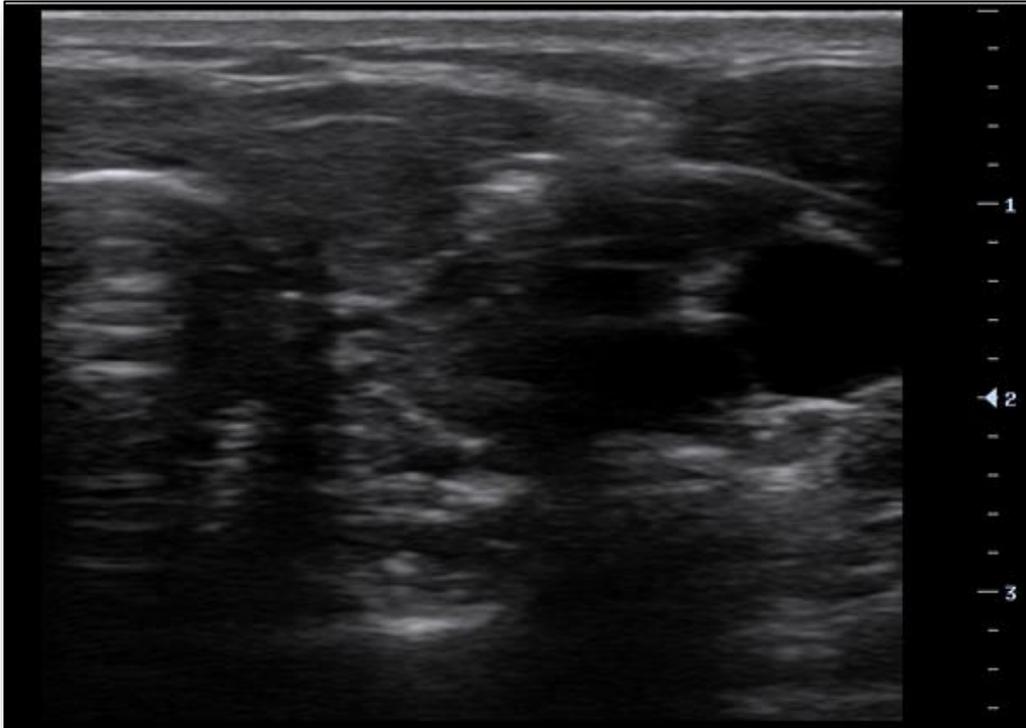


FIGURA 51: ECOGRAFÍA CERVICAL, PRUEBA DIAGNÓSTICA HABITUAL PARA LA DETECCIÓN DEL CPT

Ante la presencia de unos criterios específicos por ecografía se realiza una **punción-aspiración con aguja fina (PAAF)** y un estudio citológico. Como se ha comentado previamente, está extendido el uso de la clasificación de Bethesda para catalogar el tipo de lesión tiroidea.

Hay dos subgrupos dentro de esta clasificación que presentan una alta probabilidad de malignidad, la **categoría VI de Bethesda** en la que el riesgo de tratarse de un cáncer es $> 97 \%$, por lo que lo esperable en estos casos es que se trate de una neoplasia de tiroides, concretamente de un CPT. Si bien, también se puede suceder que la lesión catalogada como maligna sea debida a tumores metastásicos, linfomas no Hodgkin, y carcinomas indiferenciados(77).

En cambio, la categoría V de Bethesda en la que está presente una neoplasia en el 60-75 % de los pacientes. Esto sucede debido a que los cambios nucleares y arquitectónicos de algunos CPT son sutiles y focales. Es particularmente cierto en la variante folicular del CPT, que puede ser difícil de distinguir de un “nódulo folicular benigno” (NFB)(78). En algunos casos el CPT puede ser multifocal y presentar sólo pequeños grupos de células anormales(79). Si sólo están presentes uno o dos rasgos característicos del carcinoma papilar, o si la muestra es escasamente celular, no se puede establecer un diagnóstico con certeza.

En ambos (Bethesda V y VI), la orientación diagnóstica es de cáncer de tiroides por lo que el tratamiento recomendado es la cirugía oncológica como se especifica más adelante.

La necesidad de pruebas de imagen complementarias a la ecografía solo está indicada en ciertos casos. La realización de una Tomografía Axial Computarizada (TAC) o una Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cervicotorácica está recomendada si el tumor está en íntimo contacto con estructuras como es el esófago o la carótida para valorar su posible infiltración. También son útiles para definir el borde inferior del tumor en algunos casos. Se han propuesto diversas clasificaciones sobre el grado de invasión laringotraqueal. La afectación inicialmente es una adherencia del tiroides a la vía aérea sin una franca invasión. A medida que la enfermedad progresa, se afecta el pericondrio, el cartílago y, finalmente, la submucosa y la mucosa. Esta información permite al cirujano plantear si fuese necesario un abordaje quirúrgico de la vía aérea en estos casos(80).

El uso del contraste intravenoso es importante para delinear la relación anatómica entre el tumor primario o la enfermedad metastásica y las estructuras colindantes. La preocupación sobre la utilización del yodo cause un retraso clínicamente significativo en las exploraciones posteriores sobre el rastreo de todo el cuerpo o tratamiento con RAI postquirúrgico esta generalmente infundada(43). El beneficio obtenido sobre la imagen anatómica del tumor y sus límites generalmente supera el riesgo potencial de un leve retraso, si llega a darse, en el rastreo con yodo o la utilización de la terapia con radioyodo dado que el yodo se aclara a las 4-8 semanas de la prueba en la mayoría de los pacientes(81) y en caso de ser necesario es posible medir la concentración del mismo en orina y confirmar así su completa eliminación.

En los casos de extensión local de la enfermedad es recomendable un estudio preoperatorio más exhaustivo. Este debe incluir una evaluación dinámica de la función laríngea por laringoscopia (82). La ecoendoscopia puede ser de utilidad en casos con dificultad para precisar el grado de afectación de la tráquea o el esófago. Toda esta información ayudará a una correcta planificación quirúrgica de pacientes con CPT localmente avanzado(83).

1. Estudio histológico. Introducción sobre las variantes del CPT.

Es un tumor de consistencia firme que presenta bordes mal definidos o pseudoencapsulados por su carácter invasivo aunque tiene un crecimiento lento.

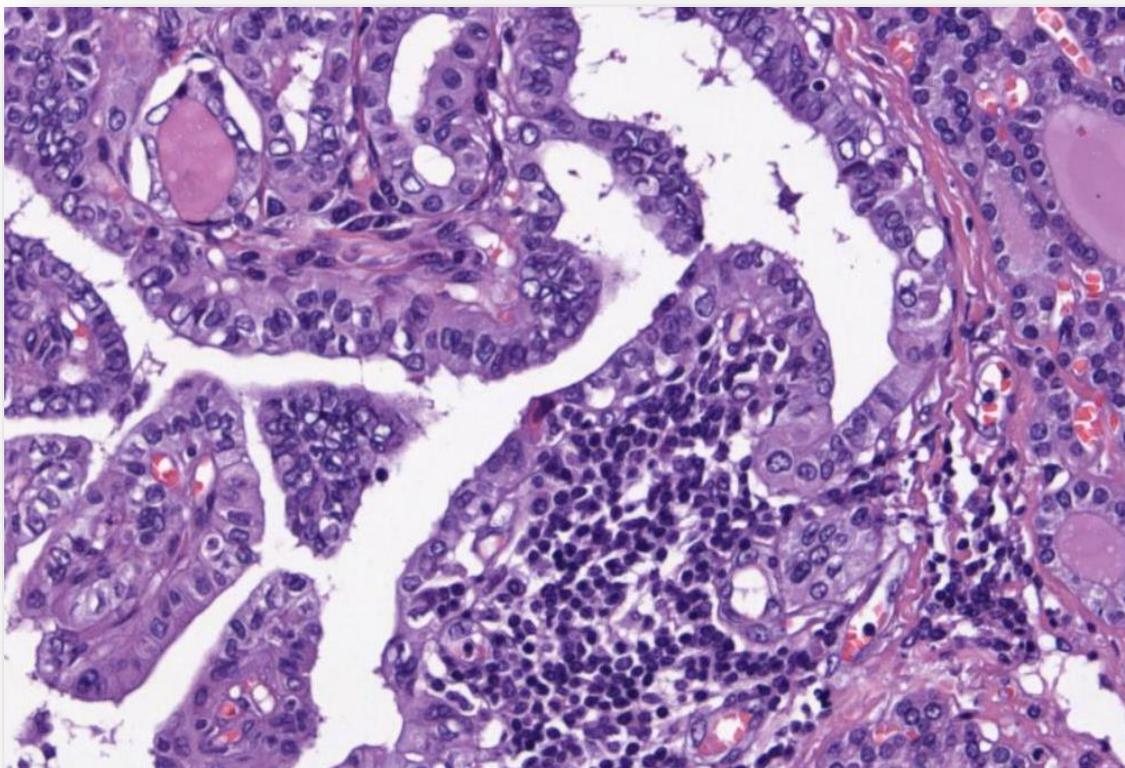


FIGURA 52: HISTOLOGÍA DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

En la histología de este cáncer destacar la presencia de papilas ramificadas con núcleo fibrovascular revestidas por una sola capa de células de coloración pálida que forma el epitelio neoplásico alrededor de las mismas. Un rasgo característico de éstas es su núcleo redondo u ovalado de contornos irregulares y ranurado nuclear a modo de impronta que recuerda la imagen en “grano de café”.

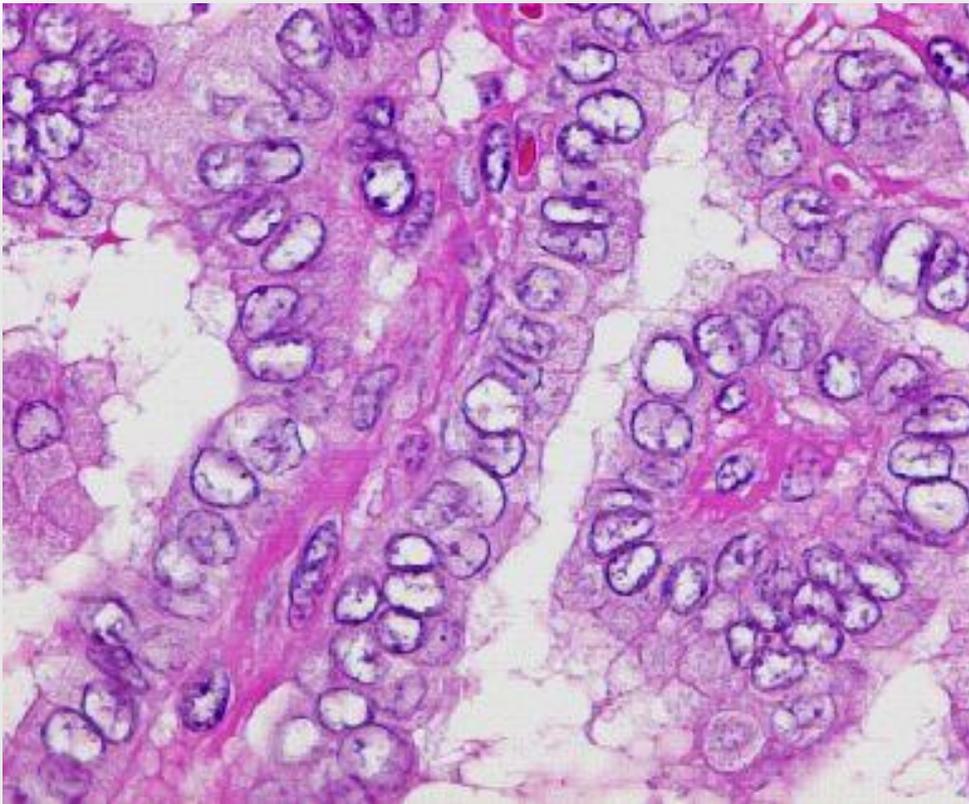


FIGURA 53: MORFOLOGÍA CELULAR DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

Otra estructura clásicamente asociada al CPT son los llamados **cuerpos de psamoma**, anillos concéntricos calcificados visualizados al microscopio. Estos son poco frecuentes dado que solo se encuentran en el 40-50 % de los casos, pero de hallarse se consideran patognomónicos de esta estirpe tumoral.

También se encuentran dentro de las peculiares de esta neoplasia la presencia de nucléolos llamados “*Orphan Annie eyes*” por su aspecto “vacío” o “en vidrio esmerilado”(24).

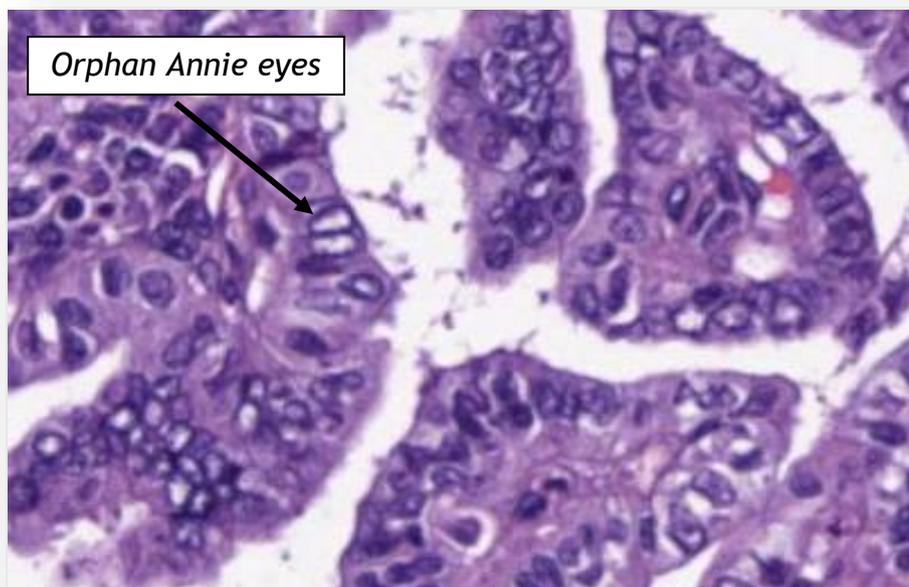


FIGURA 54: “*ORPHAN ANNIE EYES*” EN EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

Durante décadas se han apreciado comportamientos biológicos distintos pese a encontrarse dentro del mismo diagnóstico de CPT. Gracias a los avances en los últimos años, se han descrito variantes histológicas que pueden explicar en parte dicha observación clínica.

Estas variantes se caracterizan por una combinación de patrones específicos de crecimiento, tipo de célula y forma, y características estromales, algunas de las cuales pueden ser reconocidas citológicamente. Esto permite clasificar en subgrupos a los pacientes y en función de dicha categorización predecir qué grado de agresividad se le puede atribuir en cada caso(84).

No hay consenso sobre si la agresividad tumoral es inherente de las variantes específicas o está más relacionada con su estadiaje tumoral en el momento del diagnóstico.

Además, un problema importante en dicha clasificación es que los criterios utilizados para definir estos subtipos no están rigurosamente definidos, lo que dificulta al patólogo dar un diagnóstico definitivo. Existe el acuerdo general de que la clasificación de subtipos que se utiliza hace referencia al patrón predominante en la pieza anatomopatológica estudiada.

Las variantes actuales del carcinoma papilar se resumen en estas(34):

1. Variante papilar clásica
2. Variante papilar encapsulada
3. Variante folicular
4. Variante de células altas
5. Variante micropapilar o células en “clavo” o “tachuela” (“hobnail”)
6. Variante de células columnares
7. Variante de células claras
8. Variante esclerosante difusa
9. Variante Cribriforme-Morular
10. Variante papilar con fibromatosis o estroma tipo fascitis
11. Variante oncocítica o de células de Hürthle
12. Variante sólida o trabecular
13. Variante de células fusiformes
14. Variante “*Warthin like*”
15. Microcarcinoma papilar

FIGURA 55: VARIANTES HISTOLÓGICAS DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

La **clásica**, se basa en un conjunto de características citológicas típicas, ninguna por sí misma patognomónica de CPT, ni particular de otra de las variantes.

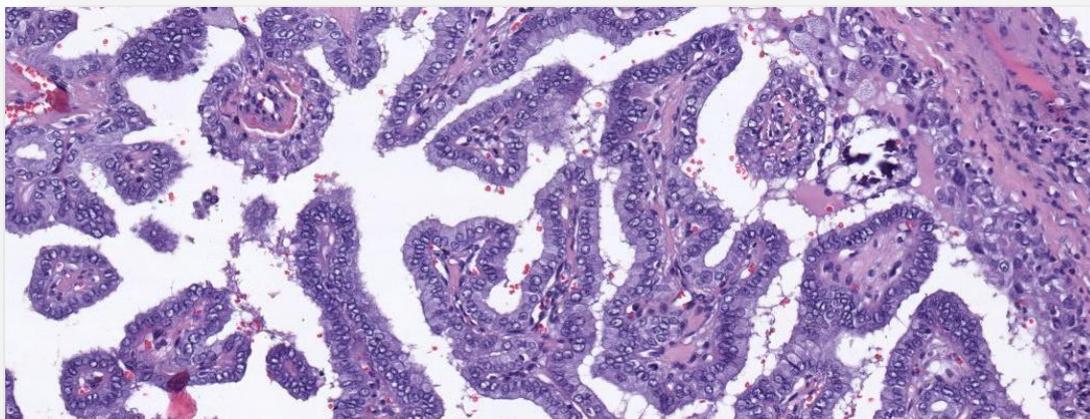


FIGURA 56: CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES VARIANTE CLÁSICA

La **folicular**, subtipo muy común (15-20 %), se caracteriza por presentar aumento del tamaño celular y núcleos pequeños con membrana nuclear irregular. Son raros o están ausentes las papilas, el ranurado nuclear y las pseudoinclusiones.

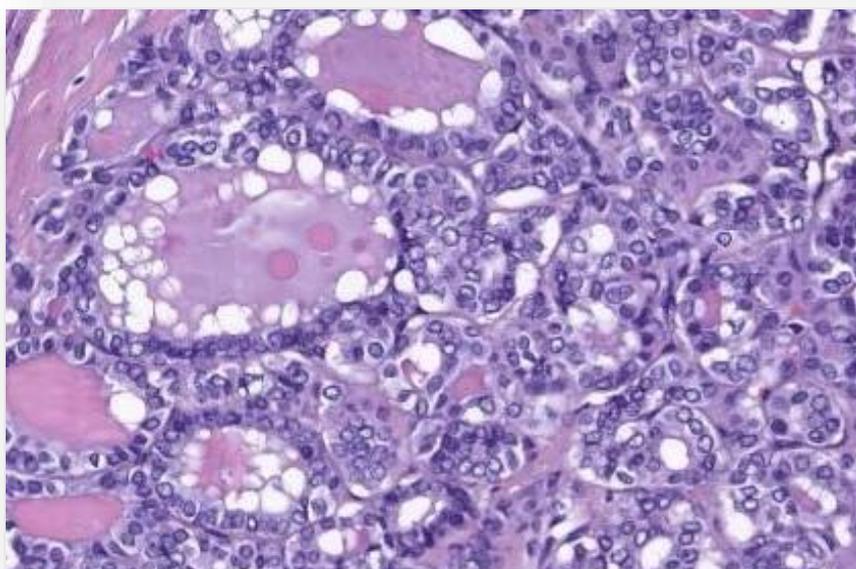


FIGURA 57: CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES VARIANTE FOLICULAR

Esta variante engloba un grupo heterogéneo de pacientes, en los que se pueden diferenciar varios subtipos, tanto clínica como genéticamente(85):

- Uno de los subtipos de la variante folicular es la conocida como **folicular encapsulada**, si bien, es importante destacar que este grupo de tumores tiene potencial maligno y capacidad de invadir la cápsula. El principal problema es que el estudio citológico por PAAF pocas veces permite identificar dicha estirpe tumoral y frecuentemente este diagnóstico se consigue solo tras la evaluación completa de la cápsula lesional o borde tumoral una vez se ha completado la tiroidectomía.

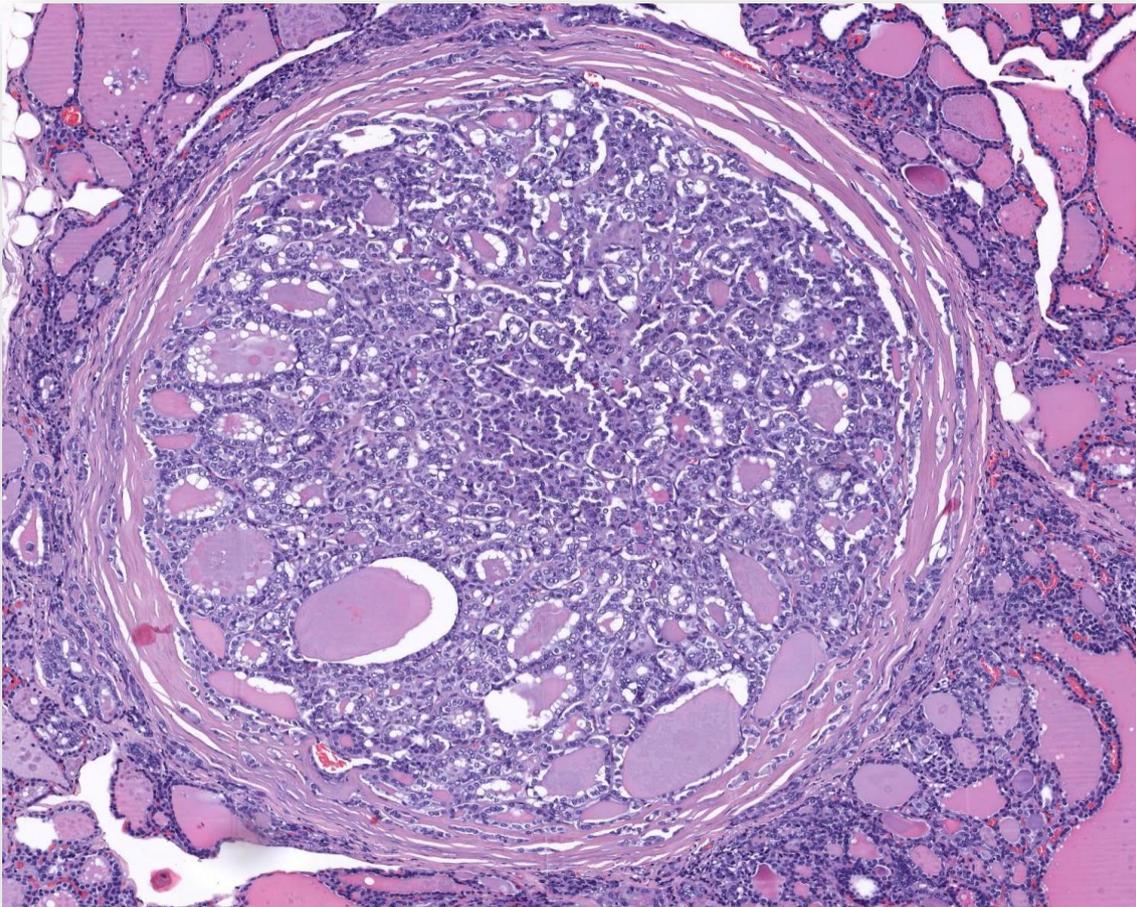


FIGURA 58: CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES VARIANTE FOLICULAR
ENCAPSULADA (INVASIVA)

Previamente englobada dentro de la variante folicular encapsulada, existía un tipo de tumor de aspecto encapsulado, pero prácticamente indolente, sin potencial metastásico o de recurrencia, y que solo se pueden diagnosticar una vez se ha extirpado por completo la lesión y se ha confirmado su carácter no invasivo.

Esta variante recientemente ha sido reclasificada como "neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares similares al papilar", de sus siglas en inglés, se conoce como NIFTP(86). En la actualidad se ha excluido como variante del CPT.

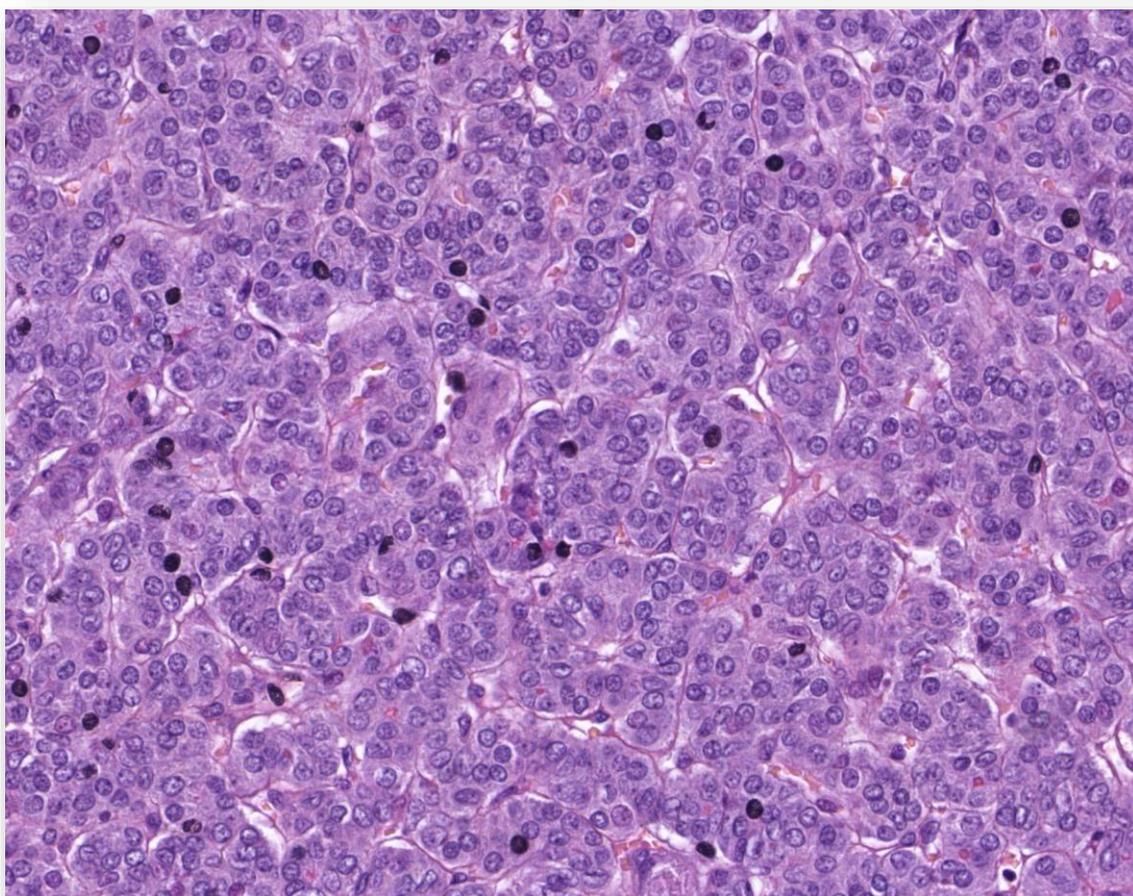


FIGURA 59: NEOPLASIA FOLICULAR NO INVASIVA CON CARACTERÍSTICAS NUCLEARES SIMILARES AL PAPILAR (NIFTP A GRAN AUMENTO)

Este subgrupo comprende hasta una cuarta parte de todos los tumores previamente clasificados como CPT, y una de sus principales características es su excelente pronóstico, debido a su baja agresividad biológica, dado que no presenta invasión capsular o vascular. Por ello, hay autores que defienden que debe ser considerado un tumor benigno(87).

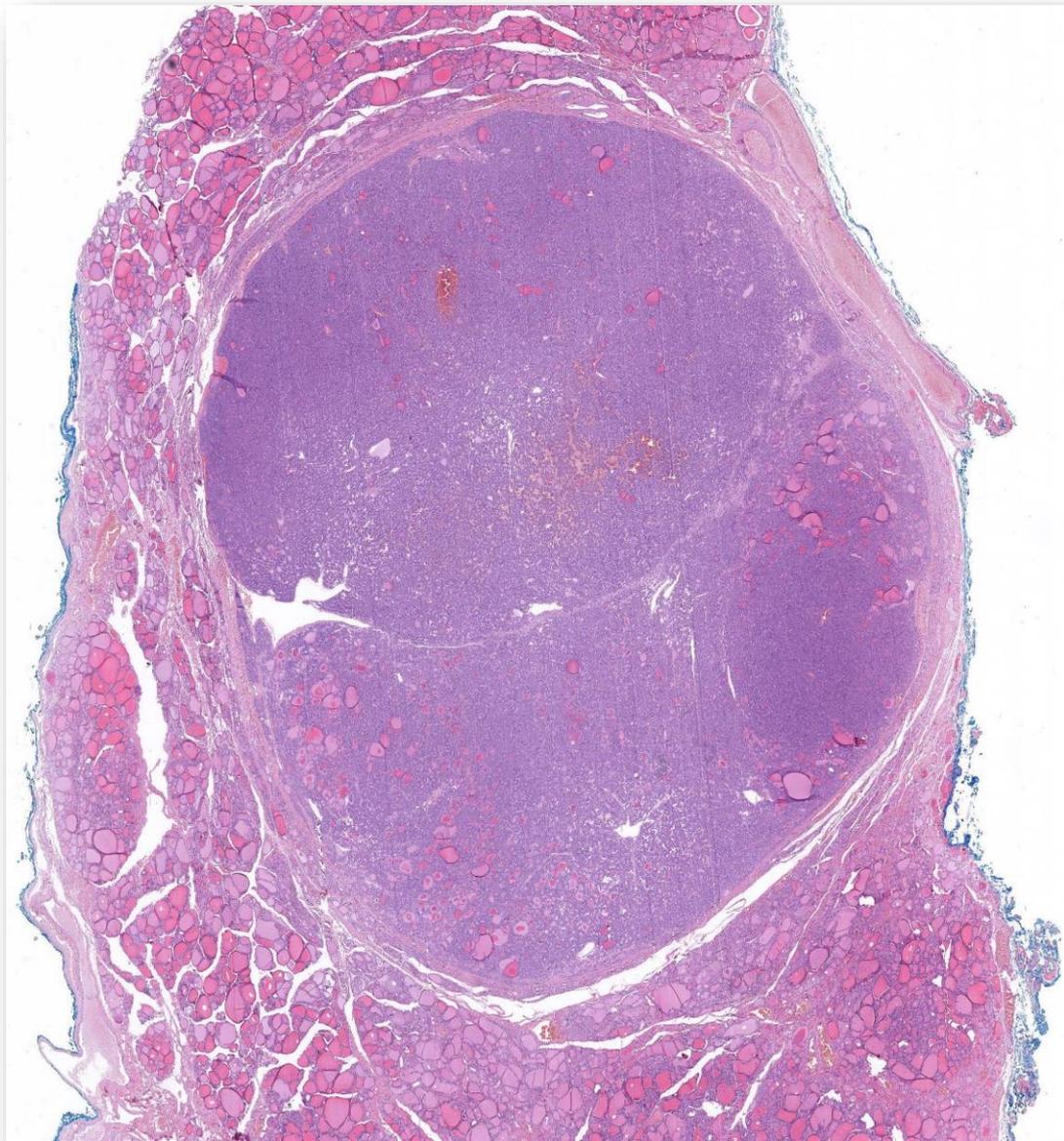


FIGURA 60: NEOPLASIA FOLICULAR NO INVASIVA CON CARACTERÍSTICAS NUCLEARES SIMILARES AL PAPILAR ENCAPSULADO (PEQUEÑO AUMENTO)

- El **folicular difuso o multinodular** es un subtipo agresivo y muy infrecuente. Es característico encontrarlo en mujeres jóvenes, con patrón de crecimiento multicéntrico, extensión extratiroidea, metástasis ganglionares e invasión vascular(88).

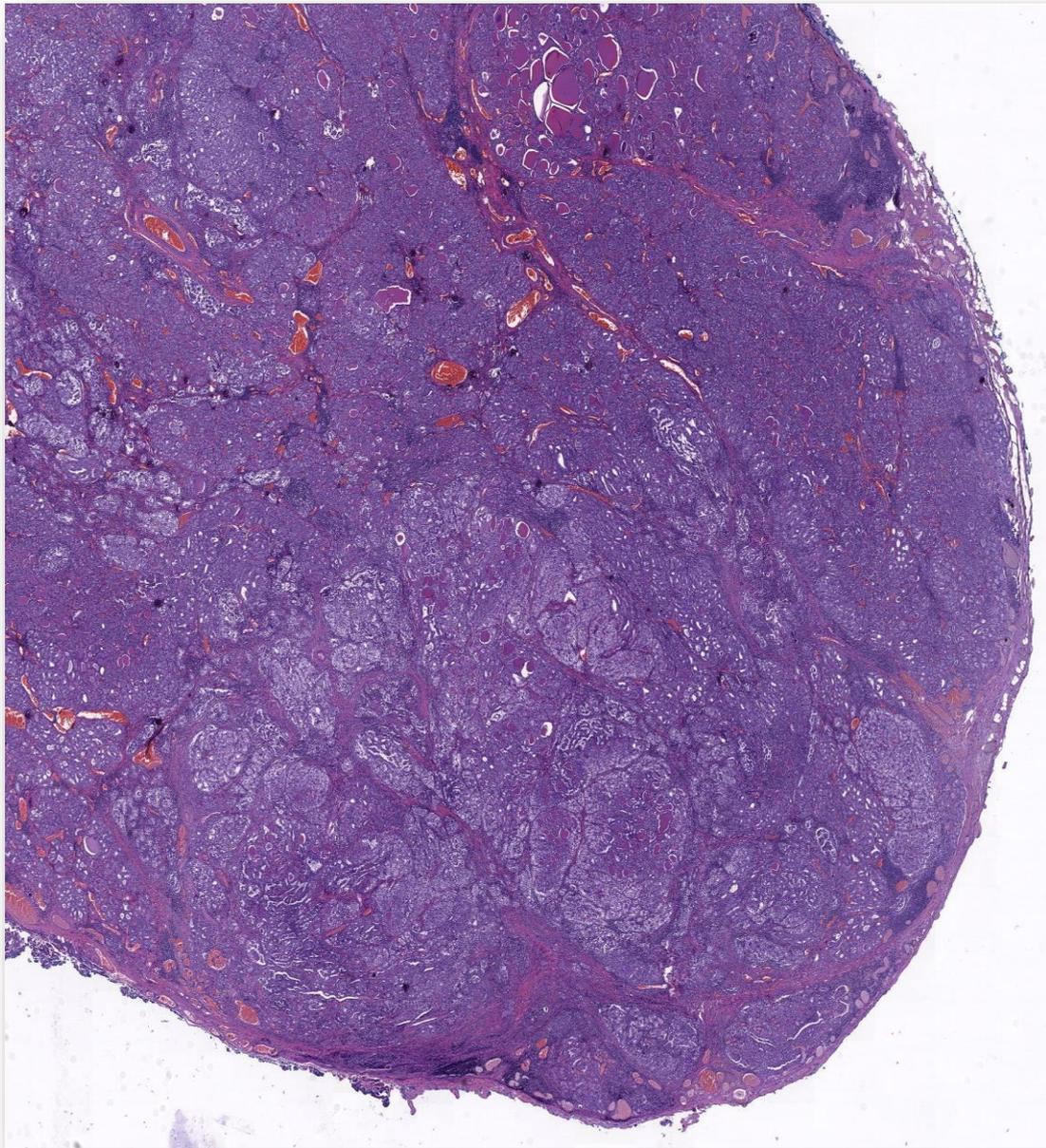


FIGURA 61: CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES VARIANTE FOLICULAR DIFUSA

- El **folicular invasivo o infiltrante**, que se asocia con frecuencia a metástasis ganglionares, mayor riesgo de recurrencia y mutaciones en el oncogén BRAF (BRAFFV600E) y RET.

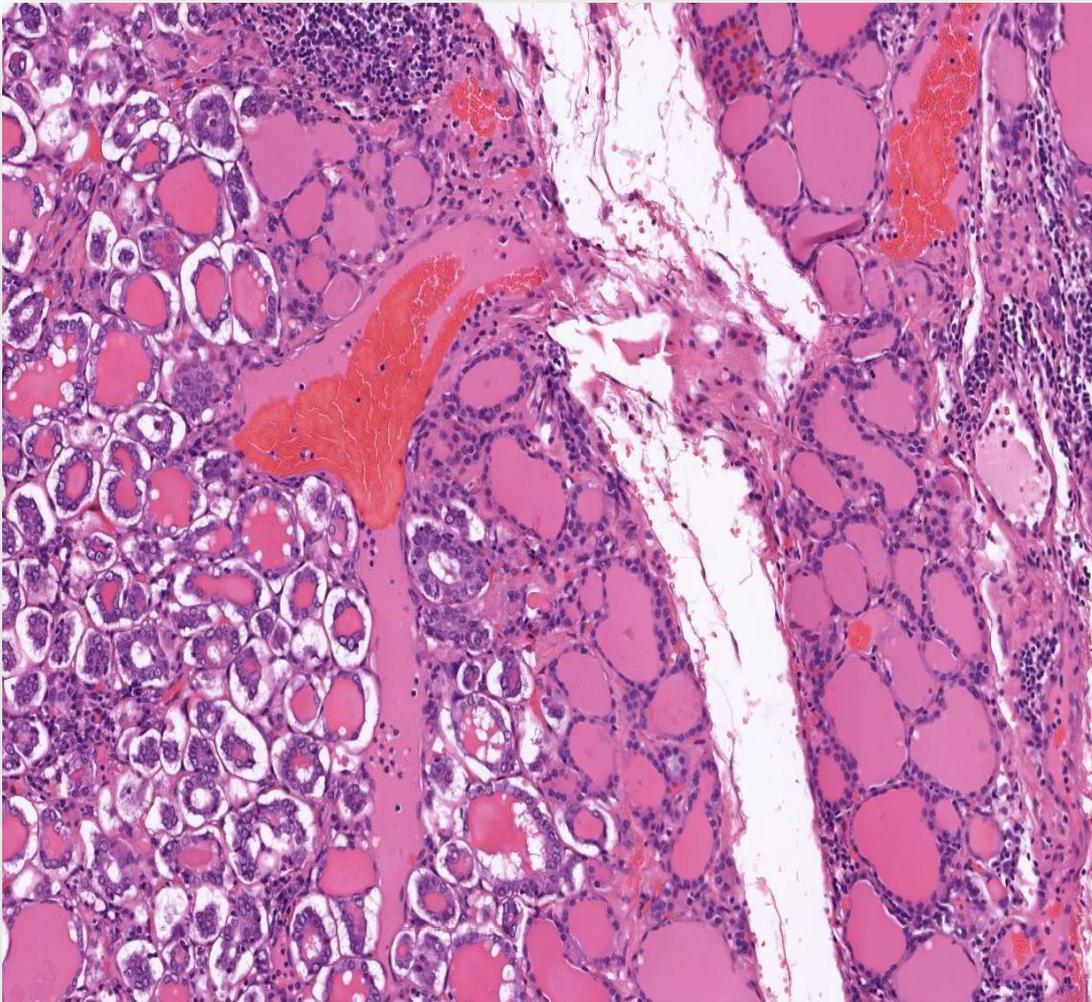


FIGURA 62: CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES VARIANTE FOLICULAR INVASIVO

- El **macrofollicular** es el subtipo más infrecuente. Se caracteriza por folículos de gran tamaño. Característicamente forma neoplasias grandes y encapsuladas.

2. Las variantes agresivas del CPT

El subgrupo “**células altas**” es la variante agresiva más común de CPT (1-13 %). Su histología se caracteriza por el predominio de células tumorales alargadas, citoplasma granular y los cambios nucleares típicos del CPT. Una imagen típica, visible en ciertas ocasiones, es la de “células de renacuajos” por su similitud con estos anfibios debido a su núcleo excéntricamente colocado (foto). Tiene una prevalencia relativamente mayor en varones y de edad avanzada. Es frecuente su diagnóstico en estadios avanzados y tiene mayor incidencia de recidiva local y metástasis a distancia. Todo ello hace que sea conocida como una variante con mal pronóstico. En la mayoría de ocasiones presenta la mutación BRAFV600E(89).

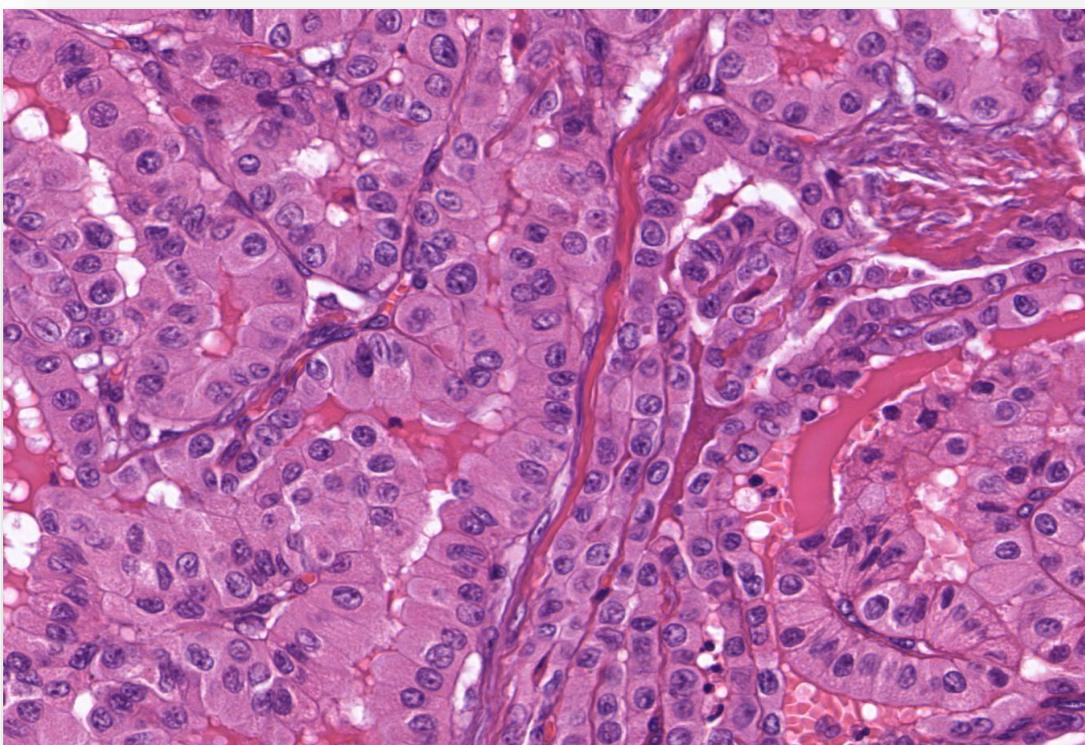


FIGURA 63: CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES VARIANTE CÉLULAS ALTAS

Otra variante agresiva es la de “**células columnares**”. Su diagnóstico citológico es difícil debido a la ausencia de rasgos nucleares característicos del patrón clásico del carcinoma papilar(90). Como dice su nombre presenta células columnares. Estas tienen núcleos ovalados hipercromáticos y pseudoestratificados, lo que se asemeja a los adenocarcinomas intestinales, endometriales o pulmonares, por lo que si existiesen dudas sobre el origen tumoral, la medición de Tg citoplasmática resuelve el problema(91). En este subgrupo, catalogado como agresivo, hay heterogeneidad con respecto a la capacidad de metastatizar, por lo que su pronóstico es variable.

Una variante más recientemente descrita es la **micropapilar o células en “clavo” o “tachuela” (“hobnail”)**. Se caracteriza por pérdida de cohesividad celular y micropapilas carentes de núcleos. Este subgrupo presenta múltiples pseudoinclusiones típicas del CPT. Son positivas para Tg, TTF-1 y HBME-1. Suele asociar metástasis, ya sean ganglionares o a distancia (típicamente pulmonares) y peor supervivencia(92).

La variante de “**células claras**” se reconoce por sus células de citoplasma claro (> 50 %) y se ha sugerido que dicho aspecto puede deberse a la acumulación de glucógeno, mucina, lípidos, mitocondrias distendidas o acumulación de tiroglobulina. Si no fuese por los núcleos característicos de CPT presentes en esta variante, podría ser confundido con el carcinoma medular de células claras, una metástasis de carcinoma renal y tumores de paratiroides, todos ellos con pronóstico muy diferente. En estos casos la inmunotinción para tiroglobulina y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) puede ser útil(33).

La variante **esclerosante difusa** es rara y clínicamente muy agresiva. Típicamente ocurre en mujeres jóvenes(93), con extensa afectación multinodular de uno o ambos lóbulos, fibrosis densa, amplia infiltración linfocítica que recuerda a una tiroiditis linfocítica crónica, numerosos cuerpos de psamoma y metaplasia escamosa. Se asocia con metástasis ganglionar y a distancia ya sean pulmonares y/u óseas.

Las variantes agresivas del CPT son: células altas, células columnares, micropapilar o células en “clavo”, células claras y esclerosante difusa.

En resumen, las variantes agresivas del carcinoma papilar son(34)

1. Variante de células altas
2. Variante de células columnares
3. Variante micropapilar o células en “clavo” o “tachuela” (“hobnail”).
4. Variante de células claras
5. Variante esclerosante difusa

FIGURA 64: TABLA SOBRE LAS VARIANTES AGRESIVAS DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES(34)

3. Otras variantes del CPT

Existen otras variantes fuera del grupo de las conocidas como agresivas. Entre ellas encontramos la oncocítica, la cribiforme-morular o la de estroma de tipo fascitis/fibromatosis.

La variante **oncocítica o de células de Hürthle** es rara y catalogada como poco agresiva, si bien hay autores que le atribuyen un comportamiento más agresivo(94). Sus células tumorales singularmente contienen un número excesivo de mitocondrias con abundante citoplasma granular eosinófilo de tipo oncocítico (de Hürthle). Se ha encontrado una mutación en el gen GRIM-19 en estos casos(95). Se da con frecuencia en pacientes que presentan a la vez tiroiditis de Hashimoto.

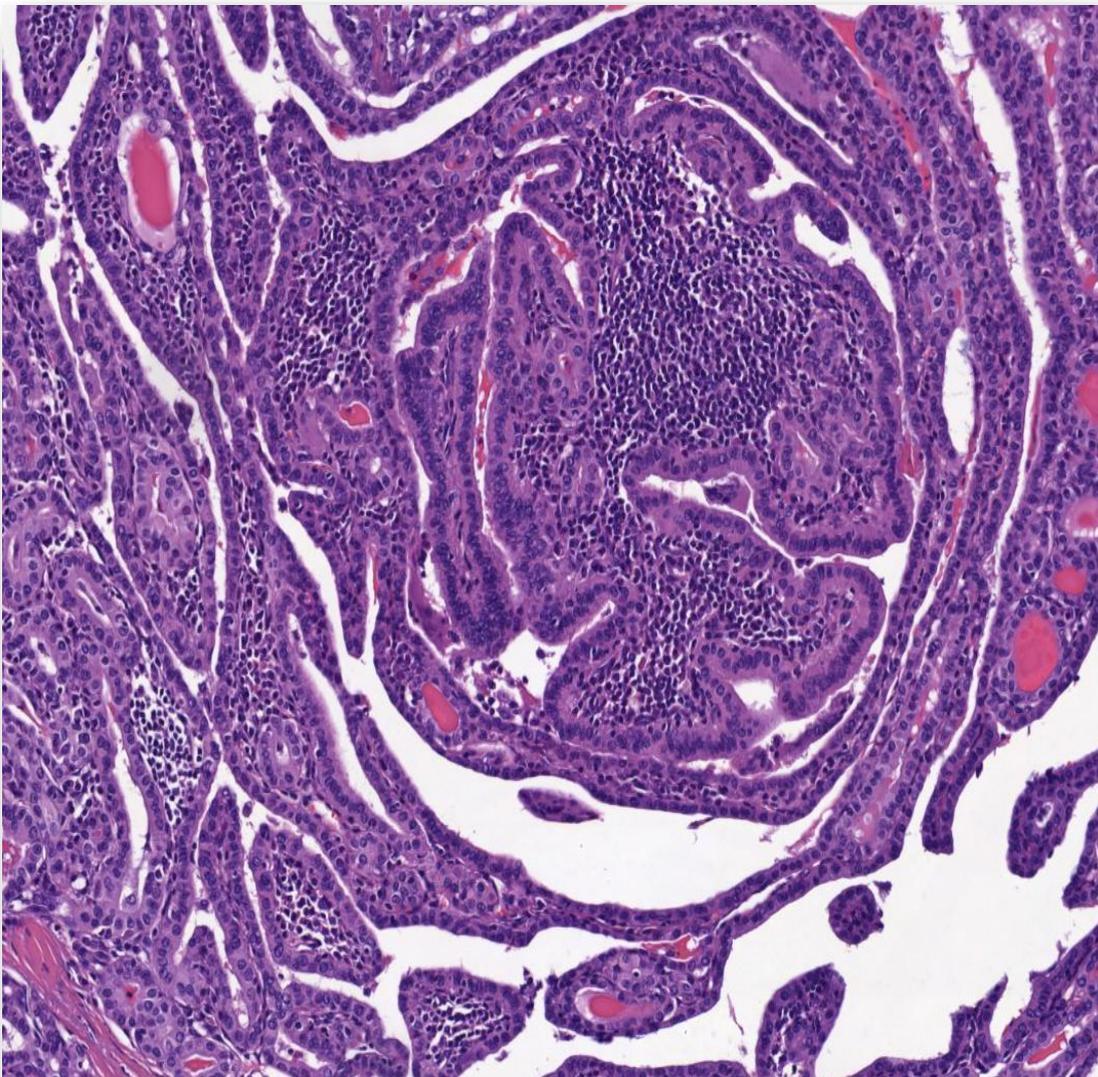


FIGURA 65: CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES
VARIANTE ONCOCÍTICA (WARTHIN)

La variante **cribiforme-morular** es excepcional. Es una neoplasia bien delimitada o encapsulada que se caracteriza por mórulas escamoides en combinación de patrones de crecimiento cribiforme, folicular, papilar, trabecular, sólido y fusocelular(96). Es el único tumor tiroideo con positividad nuclear y citoplasmática para β -catenina. Habitualmente se presenta en mujeres jóvenes y se asocia con la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Gardner. En los casos familiares hay mutación germinal del gen APC, mientras que en los esporádicos suele haber una mutación somática de APC o del gen que codifica la β -catenina. Por ello, ante el diagnóstico de esta variante, se debe estudiar una posible poliposis adenomatosa familiar asociada.

La variante con **estroma de tipo fascitis/fibromatosis** es muy infrecuente. Lo más importante de este subgrupo es no confundirlo con un carcinoma anaplásico secundario a la desdiferenciación de un PTC convencional(97). Se observan, junto a las células características del CPT, fibroblastos y miofibroblastos (positivos para vimentina y actina de músculo liso) además de gran cantidad de estroma fusocelular reactivo de tipo fascitis o fibromatoso(98).

Una tumoración tiroidea conocida hace décadas como **neoplasia trabecular hialinizante** se reconoce ahora como un mimo capaz de semejarse al CPT. Inicialmente fue clasificada como una variante del CPT “*per se*”, pero dado su comportamiento benigno y su prácticamente inexistente capacidad de metastatizar, actualmente se recomienda denominarla *adenoma trabecular hialinizante*, dejando de clasificarse como una de las variantes del CPT(99).

En la literatura se pueden encontrar descritos otros patrones morfológicos del CPT como son el fusocelular, con estroma adiposo o mucinoso; casos que coexisten el CPT con carcinoma escamoso, o con carcinoma indiferenciado y carcinomas mixtos medular-papilar. Todos ellos de muy baja incidencia y con pronóstico incierto.

En conclusión, la clasificación histológica de las variantes histológicas del CPT es muy compleja y tiene poca aplicabilidad en la actualidad. Esto puede deberse a diversas razones, entre las cuales destacar:

1. No tiene utilidad para la planificación prequirúrgica. Inicialmente se orientó como herramienta para predecir la agresividad tumoral preoperatoria, de tal modo que ayudase al cirujano a ser más o menos agresivo en la intervención.

El problema surge cuando el patólogo no puede dar dicha información a partir de la muestra citológica obtenida por PAAF. Para la clasificación en variantes es de gran importancia el patrón arquitectónico o de crecimiento tumoral y este habitualmente solo es visible en la pieza quirúrgica definitiva, una vez completada la tiroidectomía.

2. La rareza de algunas variantes del CPT hace que sea muy difícil para el patólogo familiarizarse con sus características.

3. Errores diagnósticos graves, catalogando como carcinoma a un tumor benigno con Características histológicas de una variante concreta.

Por ello, hay autores recomiendan que para emitir un diagnóstico definitivo de CPT (maligno) deben estar presentes, además de otros rasgos característicos de cada variante, al menos uno de los siguientes: arquitectura papilar, cuerpos de psamoma o pseudoinclusiones nucleares(100), y así evitar tratamientos inadecuados.

4. Confundir estirpes neoplásicas. La valoración histológica puede plantear particulares dificultades debido a la superposición morfológica del CPT con otros orígenes neoplásicos(101).

Por lo tanto, no es sorprendente que se hayan realizado muchos estudios para evaluar la utilidad de marcadores inmunohistoquímicos y moleculares que ayuden a diferenciar las diversas variantes del carcinoma papilar y no confundirlas del resto de lesiones tiroideas, como veremos en los próximos apartados.

En resumen, la importancia del espectro citomorfológico es una tarea pendiente en el CPT, en la que se está avanzando cada vez más y de la que se espera que tenga mayor repercusión en los próximos años, siendo una solución prometedora, sobre todo para aquellos pacientes con dificultad para filiar el tipo de lesión tiroidea.

4. Microcarcinoma papilar

Un subgrupo diferente, pero no por ello menos importante dentro del CPT es el **microcarcinoma papilar** (mCPT). Aunque a menudo se le clasifica como una variante más del CPT, la catalogación de este tumor no es morfológica o por patrón de crecimiento, sino que se puede encontrar en cualquiera de las variantes previamente descritas.

Se encuentran dentro de este conjunto todos aquellos casos de CPT que tengan un tamaño menor a 1 centímetro, independientemente del aspecto histológico del tumor, por lo que no debería considerarse una variante “per se”.

El incremento en el diagnóstico de microcarcinomas es el principal responsable del aumento global de casos de cáncer de tiroides, hasta llegar a considerarse la forma más común de carcinoma papilar hoy en día. Pese su pequeño tamaño puede diseminarse a ganglios linfáticos cervicales y a distancia, si bien esto no sucede con frecuencia.

En muchos casos el diagnóstico de un microcarcinoma es incidental y no es necesario ningún tipo de tratamiento complementario o seguimiento especial, por lo que hay autores que, apoyándose en su pequeño tamaño y su probable bajo potencial agresivo, han propuesto sacarlo de la clasificación de tumores malignos, siempre que cumpla unos requisitos concretos, aún por estandarizar(102).

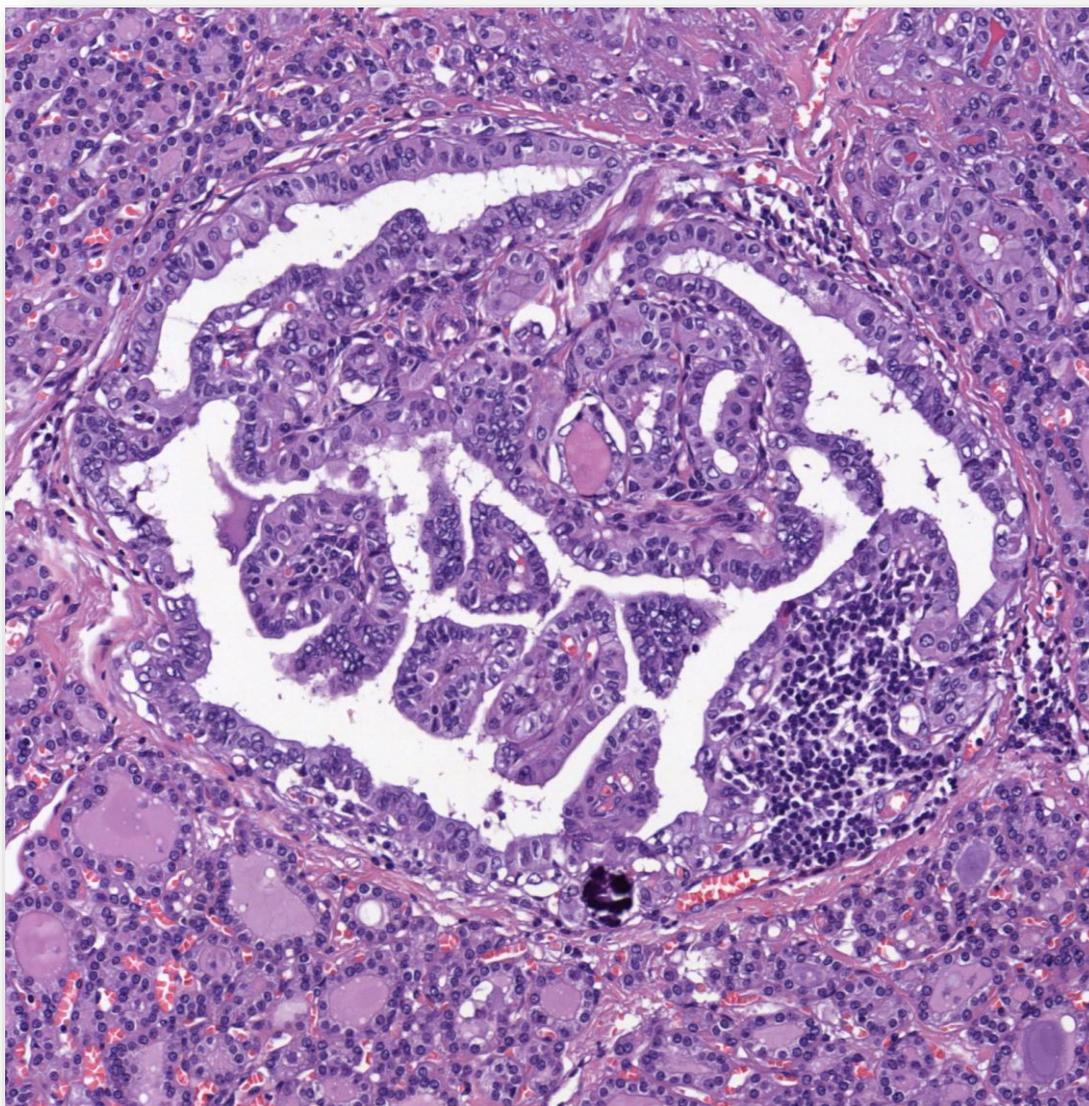


FIGURA 66: MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

5. Marcadores inmunohistoquímicos en el CPT.

Durante la última década se han publicado numerosos artículos en este campo. De entre los hallazgos en tinciones inmunohistoquímicas destacar la alta sensibilidad y especificidad del antígeno mesotelial de superficie celular (HBME-1) y la citoqueratina 19 (CK-19) para CPT (103).

Si el tumor es extratiroideo, marcadores inmunohistoquímicos tales como el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y la tiroglobulina (Tg) son muy útiles para confirmar el origen tiroideo. Hay que tener en cuenta que el TTF-1 también se expresa en carcinomas de pulmón y carcinomas de células pequeñas de otras estirpes, por lo que es más útil cuando se combina con la Tg.

Otra utilidad de la tinción inmunohistoquímica es distinguir algunas variantes foliculares del CPT de los adenomas benignos. La positividad de los marcadores HBME-1 y CITED-1 son muy útiles en tales situaciones, orientando hacia una lesión maligna(104). Otros marcadores descritos como la telomerasa, galectina 3 (GAL3), la tiroperoxidasa o el queratán-sulfato presentan una menor sensibilidad y especificidad para el CPT, por lo que no son de tanta utilidad.

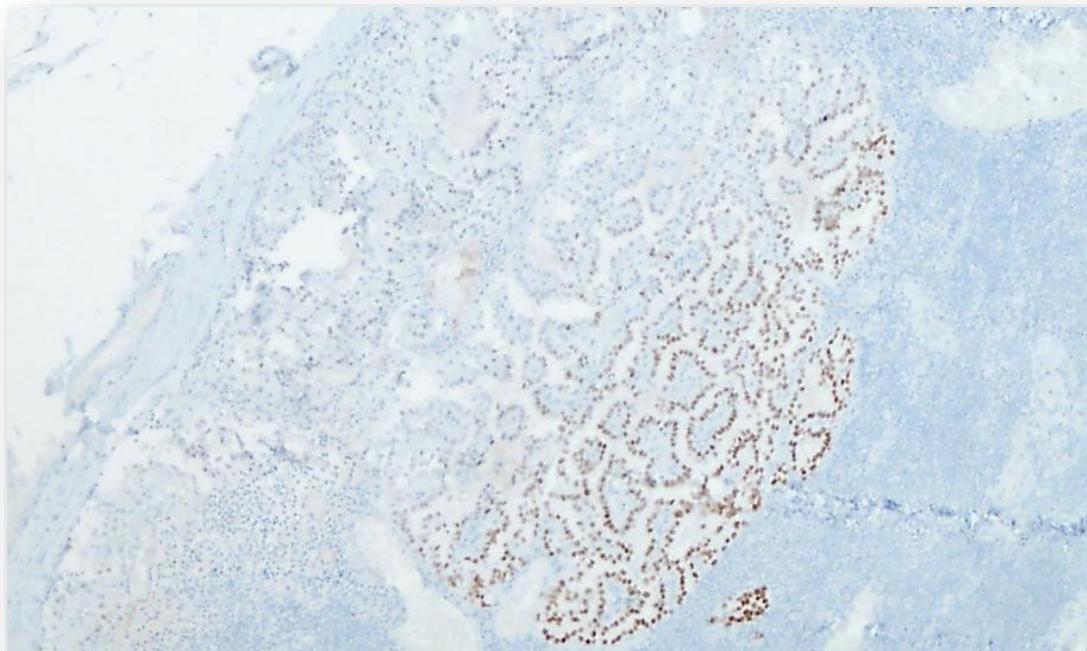


FIGURA 67: TINCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA POSITIVA PARA CITOQUERATINA 19 EN UN GANGLIO LINFÁTICO CERVICAL, INDICATIVO DE METÁSTASIS DE CPT

6. Mutaciones genéticas en el CPT.

En los últimos años, el descubrimiento de alteraciones genéticas presentes exclusivamente en células tumorales está permitiendo el desarrollo de fármacos quimioterápicos dirigidos, con muy buenos resultados iniciales.

En nuestro campo, la mutación BRAF (V600E) ha demostrado ser relativamente limitada al CPT y al carcinoma anaplásico de tiroides, por ello es muy útil en el diagnóstico diferencial de tumores tiroideos de difícil catalogación. También se ha reportado que BRAF mutado puede predecir el comportamiento tumoral y la respuesta al radioyodo, pero se necesitan más estudios que lo confirmen(105).

Otro marcador molecular estudiado en el tiroides es el oncogén RET. Su mutación es muy variable (5-80 %) en el CPT y varía según los estudios. Si es frecuente su presencia en el desarrollo del carcinoma medular de tiroides(106). Recientes estudios moleculares sugieren que HMGA2 e IMP3 pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas(107).

A partir de los recientes estudios de secuenciación genética del CPT parecen diferenciarse dos tipos de CPT: aquellos con mutaciones de BRAF y reordenamientos de RET, con un patrón de expresión muy similar y distintos de los carcinomas tipo "RAS" con un perfil genómico, epigenómico y proteómico diferente(108) y asociado a la variante folicular del CPT. Estos nuevos enfoques podrían ser de gran utilidad para el patólogo a la hora de diferenciar las lesiones malignas y de las benignas, así como su agresividad y por tanto, su manejo.

3.4.3 ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL CPT

1. Estudio de las posibles metástasis ganglionares

La piedra angular del estudio de extensión en el paciente con un CPT es la detección o no de metástasis ganglionares durante el preoperatorio. Esto se debe a que la frecuencia de las micrometástasis (< 2 mm) puede aproximarse al 90 % (109) y la identificación preoperatoria de las mismas implicará un abordaje quirúrgico distinto del que se realiza si no se identifican dichas metástasis ganglionares.

Este diagnóstico de extensión inicial se basa siempre en la exploración física y la ecografía cervical (110). A la exploración física se deben palpar ambos lados del cuello y explorar todos los territorios cervicales. Haya o no adenopatías palpables, se debe realizar una ecografía cervical completa.

A ser posible, la ecografía para el estudio de extensión en el CPT debe realizarla un radiólogo acostumbrado a este tipo de estudios, debido a que como se comentará más adelante, la ecografía será imprescindible para localizar y diagnosticar aquellos ganglios afectados, y como se ha comentado previamente, esto cambia el manejo terapéutico del paciente.

Un punto a destacar en dicha valoración ecográfica, es que el tamaño ganglionar normal no descarta la presencia de afectación tumoral (111).

Carcóforo et al, describen una baja sensibilidad de la ecografía y publican que la especificidad de los ultrasonidos para la afectación linfática es solo de aproximadamente un 60 %(112).

Esta sospecha aparece en todo ganglio cervical aumentado de tamaño, si bien otras características ultrasonográficas sugestivas de metástasis incluyen la pérdida del hilio graso, el aspecto redondeado en vez de forma oval habitual, la hiperecogenicidad, cambios quísticos, microcalcificaciones y la vascularización periférica(113).

En este punto cabe destacar dos particularidades del CPT:

- La primera es que, mientras la ecografía es una prueba sensible y específica para detectar ganglios afectados en la región cervical lateral, el diagnóstico de metástasis en ganglios linfáticos centrales es mucho más difícil, como se ha comentado en capítulos anteriores, dado que dichos ganglios centrales se sitúan sobre la tráquea y se encuentran muy próximos al tiroides dificultando su identificación por ecografía.

- La segunda es que, en el CPT la localización más frecuente de metástasis linfáticas es el compartimento central del cuello (nivel VI).

La mayoría de guías clínicas recomiendan que ante cualquier ganglio de más de 8 mm sospechoso de metástasis ganglionar cervical se debe realizar la punción y estudio citológico del mismo(43).

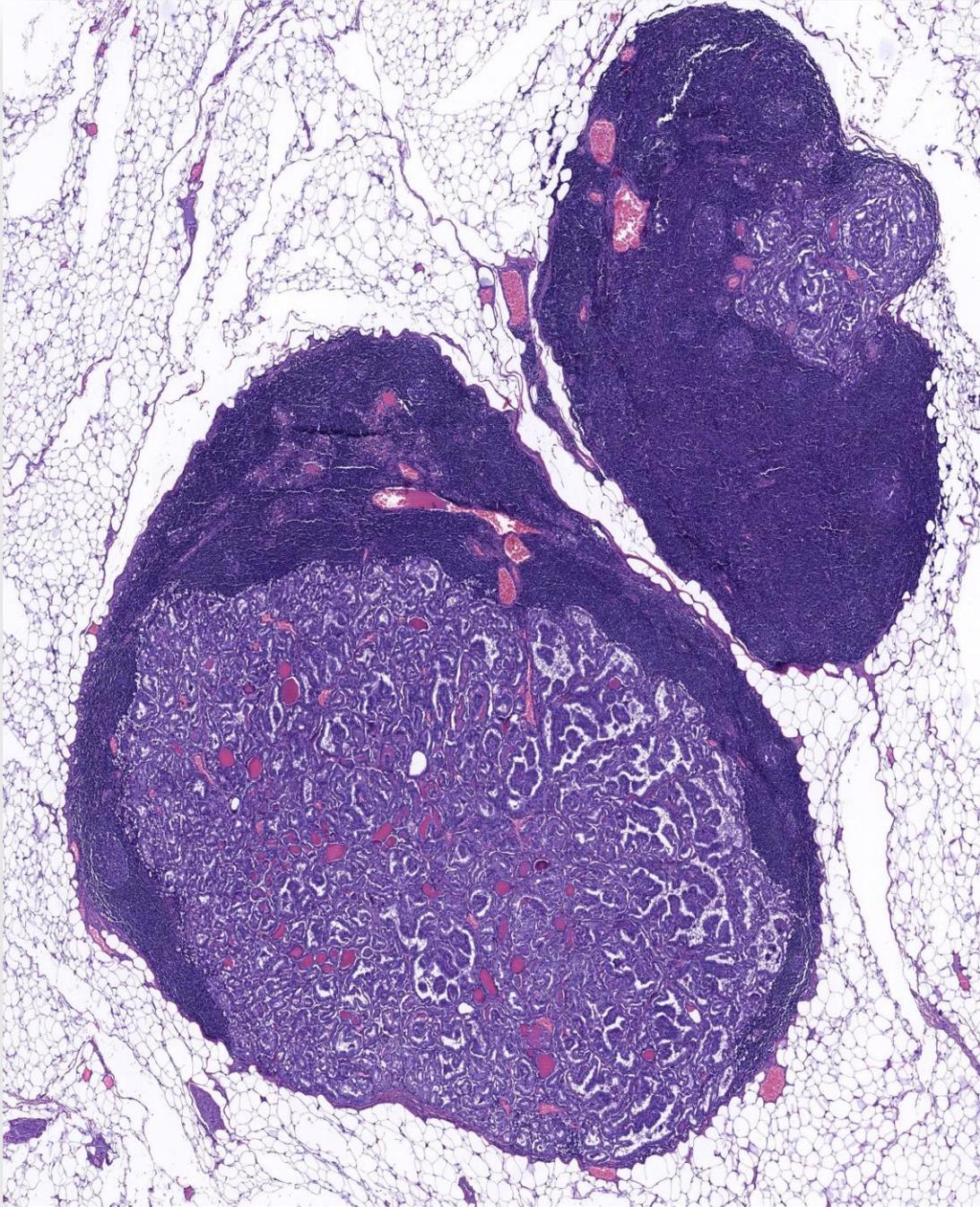


FIGURA 68: METÁSTASIS DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN UN GANGLIO

El análisis citológico de la muestra obtenida por PAAF de la adenopatía no es tarea fácil para el patólogo. Para detectar la migración de células de origen tiroideo en los ganglios se utiliza la medición de Tg en el lavado citológico(114).

Una concentración de Tg < 1 ng/mL es tranquilizadora(115), salvo en los casos de tumores muy indiferenciados, en los que se produce un falso negativo. También se han demostrado falsos positivos en aquellos casos en los que la punción se realiza sobre ganglios linfáticos localizados en el compartimiento central cuando está todavía presente el tiroides(116). Para estos casos, se ha sugerido poner el corte de Tg de 32 ng/mL, con buena sensibilidad y especificidad(117). Otros han sugerido la interpretación de la Tg en función de la Tg sérica y la TSH en estos pacientes(118). No existe una normalización de los niveles de Tg hasta la fecha, lo que hace que esta herramienta a veces sea difícil de interpretar. Dicho lavado puede ser especialmente útil en los casos en que los ganglios linfáticos son quísticos, la evaluación citológica es dudosa o el informe ecográfico es muy sugestivo de metástasis y la citología no.

También ofrece buenos resultados cuando la punción se realiza en el contexto de una recidiva ganglionar tras una tiroidectomía previa, dado que la presencia de Tg es muy sugestiva de permanencia/recurrencia de células tiroideas donde no deberían estar presentes. Hay estudios que defienden la validez de esta medición de Tg incluso en pacientes con autoanticuerpos anti-Tg circulantes(119).

Por lo tanto, hoy en día la ecografía sigue siendo la única prueba preoperatoria necesaria para el diagnóstico de metástasis ganglionares. Esto implica un dato muy llamativo: sólo se diagnostican las metástasis ganglionares de forma preoperatoria en un 20-30 % de los pacientes(110).

2. Diagnóstico de metástasis a distancia

El CPT presenta metástasis a distancia en pocas ocasiones. La localización más frecuente es a nivel pulmonar. Estas lesiones se pueden presentar como nódulos o como un infiltrado difuso. Pueden dar clínica hipertiroidea si son muy extensas y producen hormona tiroidea, así como llegar a desarrollar una enfermedad obstructiva pulmonar.

Otra localización de las metástasis son los huesos, frecuentemente en la columna vertebral y en la mayoría de los casos las lesiones óseas son múltiples. Para su diagnóstico, son visibles en una radiografía simple, donde se pueden observar habitualmente como áreas osteolíticas. El diagnóstico en estos casos suele determinarse por medio de una gammagrafía ósea. Estas lesiones no suelen dar clínica, por lo que en casos avanzados pueden detectarse a partir de una fractura ósea. Si estas lesiones provocan dolor, este suele ser muy limitante y empeorar severamente la calidad de vida del paciente.

Con menor frecuencia se pueden hallar metástasis a nivel cerebral, hepático o en otros órganos. La confirmación del origen metastásico suele darse por medio de una biopsia.

Sea cual sea la localización de las metástasis, al microscopio suele observarse un patrón papilar-folicular atípico con tinción positiva para la tiroglobulina, siendo fundamental para ratificar el origen tiroideo de las lesiones estudiadas.

Ante la sospecha clínica de enfermedad avanzada, para el diagnóstico de metástasis a distancia se recomienda el uso del TAC o la RMN como estudios complementarios a la ecografía.

En aquellos casos que la ecografía observe una afectación ganglionar importante en los territorios cervicales habituales, se recomiendan dichas pruebas de imagen para valorar la posible afectación de cadenas ganglionares a distancia, asiduamente de localización mediastínica, infraclavicular, retrofaríngea y/o parafaríngea. Incluso se ha propuesto el uso del TAC como estudio de extensión necesario en todos los casos de CPT. El argumento principal es conseguir un diagnóstico preoperatorio más exacto sobre la extensión de la enfermedad, dada la baja sensibilidad de la ecografía cervical para la afectación ganglionar(120).

No se recomienda la realización rutinaria del PET para el estudio de extensión, si bien, esta prueba puede ser de utilidad en ciertos casos. Destacar la indicación del mismo en pacientes que presentan resistencia al tratamiento con radioyodo. Esta falta de respuesta al tratamiento se debe a una desdiferenciación tumoral que asocia una pérdida de expresión del transportador de yodo y consecuentemente la pérdida de avidéz por el radioyodo. Este hecho, comporta inversamente una mayor avidéz por el trazador *Fluorodesoxiglucosa* (18FDG), lo que aumenta considerablemente la sensibilidad del PET en la detección de metástasis en estos casos y orienta hacia una biología tumoral más agresiva(121).

3.5 TRATAMIENTO DEL CPT

1. Enfoque inicial

Los objetivos básicos del tratamiento inicial para pacientes con CPT son mejorar la **supervivencia** global y específica de la enfermedad, reducir la **morbilidad** asociada a dicho tratamiento y permitir la **estadificación exacta** de la enfermedad y del riesgo oncológico de cada neoplasia, teniendo en cuenta no solo las características anatomopatológicas, sino que también el contexto clínico (edad, sexo, historia familiar...) con el fin de reducir la **persistencia/recurrencia de enfermedad**.

Para cumplir dichos objetivos, como se recoge en la guía americana de tiroides(43), hay una serie de puntos específicos que marcan el correcto tratamiento:

1. La exéresis tumoral completa bien realizada, tanto del tumor primario como de las metástasis ganglionares, es un determinante importante para la supervivencia. La existencia de ganglios linfáticos metastásicos residuales determinaran la persistencia/recurrencia de la enfermedad y no tanto la supervivencia(122)(123).

2. El tratamiento con radioyodo, la supresión de la TSH y otros tratamientos adyuvantes son terapias complementarias.

3. Minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento. La extensión de la cirugía y la experiencia del cirujano papel importante en la determinación del riesgo de complicaciones(124).

4. Obtener la estadificación exacta y la estratificación del riesgo en cada caso marcará las estrategias de tratamiento y seguimiento postoperatorias, con el fin de minimizar la recurrencia/persistencia de la enfermedad.

El tratamiento inicial óptimo suele ser la tiroidectomía total y la extirpación quirúrgica del tumor extratiroideo, cuando es posible. Para la ablación completa del tejido tiroideo residual, suele ser necesaria la terapia con yodo radioactivo. Posteriormente se recomienda la supresión de la tirotropina. Y se programa un seguimiento de por vida.

Gracias a este enfoque terapéutico agresivo se consigue que el 90 % de los pacientes estén permanentemente libres de enfermedad(125). Otros tratamientos como la radioterapia y quimioterapia no son de uso habitual en el CPT quedando restringidas a otras neoplasias tiroideas.

2. Tratamiento quirúrgico

Se recomienda el tratamiento quirúrgico en centros con un equipo de cirujanos expertos en el manejo de esta patología, ya que tanto la indicación cirugía como la experiencia del cirujano tienen un impacto significativo en los resultados clínicos y las tasas de complicaciones(126).

También se recomienda la existencia de comités multidisciplinares formados por endocrinólogos, radiólogos, anatomopatólogos y especialistas en medicina nuclear donde se pueda valorar conjuntamente cada caso de CPT, recordando que la cirugía debe ir siempre en la misma dirección que la estrategia general de tratamiento y el plan de seguimiento recomendados.

La decisión quirúrgica inicial se basa en una evaluación de riesgo preoperatorio que incluye datos clínicos, de imágenes y citológicos. Una de las principales herramientas para el manejo del paciente es el sistema de Bethesda, desarrollado en profundidad en capítulos anteriores. Una vez tomada la decisión quirúrgica, la siguiente cuestión a resolver será la extensión de la cirugía.

Hay dos enfoques terapéuticos: la cirugía llamada “terapéutica” (valorando exclusivamente la enfermedad conocida) y la cirugía llamada “profiláctica” (valorando el riesgo de que también haya focos de enfermedades no identificables).

➤ Hemitiroidectomía:

Es una opción actualmente recomendada para tumores unifocales menores de 4 cm sin evidencia de extensión extratiroidea o metástasis ganglionar. En estos casos no se ha hallado una supervivencia a largo plazo peor que la presentada tras realizar la tiroidectomía total(127). De esta manera se pretende evitar la terapia hormonal sustitutiva y reducir las complicaciones de la cirugía.

En la última actualización de la ATA(43) ya se recomienda valorar la tiroidectomía total considerando para ello las características de la enfermedad y/o las preferencias del paciente, en vez de una hemitiroidectomía, y poder realizar RAI y mejorar el seguimiento por medio de Tg como marcador de persistencia o recurrencia de la enfermedad. Aunque también advierte que la hemitiroidectomía puede ser suficiente para carcinomas papilares de bajo riesgo (RECOMENDACIÓN 38-A).

En conclusión, se puede decir que la hemitiroidectomía puede estar indicada en casos seleccionados(128), una vez sean ponderados los pros y contras en cada caso.

Incluso si disponemos de información veraz sobre la afectación ganglionar se podría realizar una hemitiroidectomía segura, o al contrario de confirmarse la afectación ganglionar intraoperatoriamente se cambiaría la indicación quirúrgica, completándose la exéresis total de la glándula(31).

➤ Tiroidectomía total:

Se recomienda la tiroidectomía total o casi total a pacientes con CPT > 4 cm, o con extensión extratiroidea macroscópica (T4 clínica), o enfermedad metastásica clínicamente aparente a los ganglios (N1 clínico) o sitios distantes (M1 clínico). También se recomienda en pacientes con edad avanzada (> 45 años), los nódulos tiroideos contralaterales, antecedente de radioterapia en la cabeza y el cuello o historia familiar de CPT(129).

➤ Linfadenectomía:

En los casos diagnosticados de forma preoperatoria, la actitud terapéutica es clara, linfadenectomía del compartimento cervical afecto y en el caso de que el compartimento enfermo sea lateral, la ATA(43) recomienda asociar el vaciamiento profiláctico del territorio central.

En la actualidad, la linfadenectomía en paciente con CPT si no hay evidencia preoperatoria de afectación ganglionar es controvertida (130). Pese disponer de grandes guías de consenso, siguen sin respuesta cuestiones importantes que debe tomar el cirujano ante un paciente con CPT: ¿en pacientes con tumores pequeños se debe hacer linfadenectomía?, ¿Aporta claros beneficios la linfadenectomía profiláctica del compartimento central del cuello? ¿qué extensión debe abarca dicho vaciamiento ganglionar del compartimento central del cuello (unilateral o bilateral)?(131).

Sobre lo que sí parece haber evidencia es que este procedimiento quirúrgico aumenta la morbilidad asociada a la intervención. La linfadenectomía central conlleva un mayor riesgo de lesionar las glándulas paratiroides y por lo tanto mayor tasa de hipocalcemia postoperatoria llegando a presentar hipoparatiroidismo permanente hasta en el 5 % de los casos, así como elevar el riesgo de presentar parálisis del nervio laríngeo recurrente, ocasionado por la manipulación del mismo a menudo necesaria para completar una correcta linfadenectomía a dicho nivel.

Además este procedimiento asocia un aumento del tiempo de cirugía, anestesia y hospitalización. Por estos motivos y teniendo en cuenta que no hay ningún estudio que demuestre que la linfadenectomía profiláctica mejore la supervivencia, hay grupos que no recomiendan el vaciamiento ganglionar central de manera profiláctica y lo reservan exclusivamente para casos con evidente afectación extratiroidea del CPT(122).

Otros grupos defienden una linfadenectomía profiláctica apoyándose en una alta probabilidad de diseminación a los ganglios linfáticos regionales, considerando este factor de riesgo como el más importante como marcador de la recidiva local. Por una parte, se pueden hallar micrometástasis ganglionares hasta en un 90 % de los pacientes con CPT (109) y por otra parte solo se diagnostican un 20-30 % de estas metástasis en la ecografía preoperatoria(132). Estos son los dos principales argumentos que justificarían la linfadenectomía profiláctica en todos los pacientes con CPT.

La guía de la asociación americana propone la linfadenectomía profiláctica del territorio central (ipsilateral o bilateral) en pacientes con ganglios linfáticos centrales del cuello clínicamente no comprometidos (cNO) en tumores primarios avanzados (T3 o T4). También la recomienda en aquellos casos en los que la información sea de utilidad en la planificación terapéutica posterior (RECOMENDACIÓN 36-B de la ATA), siempre y cuando los pacientes sean operados en centros de excelencia, con unidades multidisciplinares y por cirujanos especializados. La razón de esta última indicación es más frecuente de lo que puede parecer inicialmente. La mayoría de tumores T1 o T2 a los que no se les realiza una linfadenectomía (Nx) no recibirán radioyodo.

En cambio, si al realizarse la linfadenectomía profiláctica se detectan ganglios positivos (N1) si que podría estar indicado el tratamiento adyuvante. Por lo tanto la realización del vaciamiento profiláctico tiene implicaciones terapéuticas evidentes, modificando la indicación de ablación con radioyodo en aproximadamente un 30 % de los pacientes(133).

Por todo ello, se buscan nuevas técnicas que permitan detectar la afectación linfática en el CPT. Además, esto será crucial a la hora de valorar la extensión tumoral, y por ello la extensión correcta de la cirugía en cada caso(134).

En aquellos pacientes a los que se les realiza un vaciamiento central profiláctico no hay consenso sobre si dicha linfadenectomía debe ser ipsilateral o bilateral. Hay autores que publican haber hallado metástasis bilaterales hasta en un 25 % de estos casos, por lo que la resección bilateral también podría estar

indicada(135). Sin embargo, este procedimiento no se realiza de forma rutinaria porque asocia una morbilidad significativa.

➤ Resección de enfermedad a distancia:

La detección de una metástasis tumoral de tamaño detectable por técnicas de imagen debe conducir al tratamiento quirúrgico inicial(136). Si la lesión no es accesible a la cirugía y siempre que la captación tumoral sea suficiente, se podrá dar radioyodo. Con fin curativo y por tanto esperando lograr una resección completa del tumor, se pueden realizar resecciones pulmonares, óseas y de otras localizaciones, consiguiendo mejoría de la supervivencia en estos casos.

3. Tratamiento con Radioyodo

La terapia con yodo radioactivo (RAI, I^{131}) permite eliminar cualquier resto tiroideo que pueda haber quedado tras la cirugía y tenga capacidad de captarlo. Este tratamiento se utiliza habitualmente una vez completada la tiroidectomía, para la ablación completa del tejido tiroideo residual. No se indica la como primera línea de tratamiento salvo que sea con intención paliativa.

Las actuales guías clínicas no lo recomiendan de forma universal, ya que no se ha demostrado que aumente la supervivencia libre de enfermedad o reduzca la mortalidad en pacientes de bajo riesgo(137).

Sí se recomienda el uso de RAI como tratamiento **adyuvante** en tumores de más de 4 cm, si hay una extensión extratiroidea macroscópica, si se ha realizado una resección incompleta del tumor (R1) o si hay metástasis ganglionares o a distancia(43). Si no existe contraindicación, se repiten varias dosis de I¹³¹ hasta conseguir la obtención de un rastreo corporal total (RCT) con gammagrafía negativo y una Tg prácticamente indetectable. En el tratamiento de las **metástasis**, alrededor del 50 % de los pacientes responden a la terapia, ya sea con remisión completa o estabilización de la enfermedad en un período a largo plazo. Esta prueba, aparte de tener fines terapéuticos, tiene un beneficio diagnóstico muy importante. A los pocos días de la administración del I¹³¹ se realiza un RCT, que permite visualizar la presencia de tejido tiroideo remanente y posibles metástasis del CPT o por el contrario, descartar tejido con capacidad de captar yodo como son las células del carcinoma papilar. Hay que tener en cuenta que el trazador puede localizarse fisiológicamente en las glándulas salivales y nasofaringe, estómago, intestino, riñones y vejiga urinaria, que podrían conducir a falsos positivos.

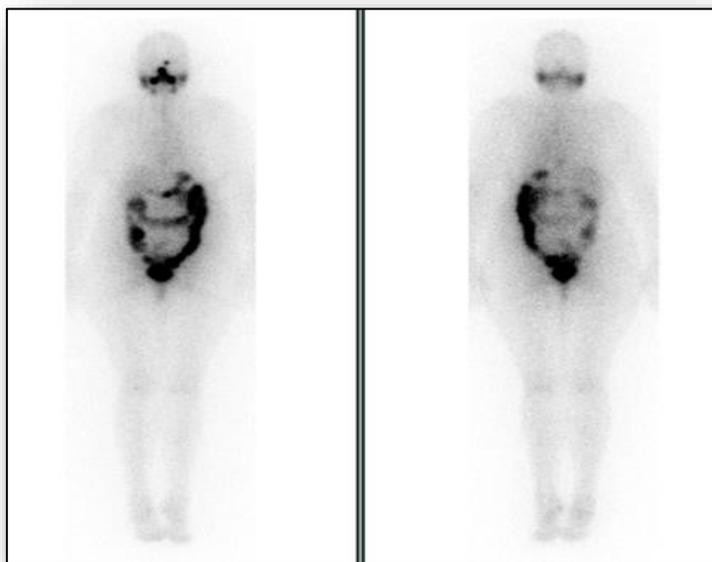


FIGURA 69: FOTO RASTREO RADIOYODO FISIOLÓGICO
TRAS REALIZARSE UNA TIROIDECTOMÍA TOTAL

Dicho tratamiento también tiene gran utilidad en el seguimiento. Lo esperable en un paciente que lo ha completado correctamente es no detectar Tg libre en sangre. Por tanto, la reaparición de niveles elevados o significativos de Tg durante los meses posteriores servirá de marcador de una muy probable recaída tumoral. Esto se debe a que las células neoplásicas del CPT, que crecen en forma de recurrencia, son productoras de Tg(138). Además, como se comentará en el apartado de seguimiento, para una mayor sensibilidad de la prueba durante el seguimiento se estimulará la Tg antes de su medición en sangre.

Uno de los efectos secundarios asociado al RAI que se puede observar con más frecuencia es una sialoadenitis leve, en ocasiones asociada a sequedad de boca. Se ha descrito una afectación de la médula ósea en el 2 % de los pacientes o incluso fibrosis pulmonar al tratar metástasis intratorácicas a altas dosis. También se ha reportado que el radioyodo en pacientes operados correctamente puede no ser tan eficaz como una cirugía curativa(112)(139). Además, se ha encontrado asociación entre el tratamiento con radioyodo y la aparición de tumores(140)(141). Por tanto, se deben evaluar todos los factores de riesgo para decidir en que casos es beneficioso (137)(142).

En el tratamiento de las **metástasis**, alrededor del 50 % de los casos responden a la terapia, ya sea con remisión completa o estabilización de la enfermedad a largo plazo, con una morbilidad razonable que queda compensada por una mayor supervivencia, por ejemplo en metástasis pulmonares del 60 vs. 30 % a los 5 años de seguimiento, y 30 vs. 7 % a los 10 años(74).

4. Terapia de supresión hormonal

Es el tratamiento de elección para todos los pacientes sometidos a una tiroidectomía total por un CPT. Estos pacientes requieren terapia de sustitución, es decir tienen la necesidad de aportar de forma exógena hormona tiroidea al organismo. En cambio la terapia de supresión consiste en aportar suficiente dosis de hormona tiroidea como para mantener en niveles muy bajos o indetectables la TSH, interrumpiendo la estimulación y el crecimiento de células tiroideas que haya en el organismo. Esto ha demostrado menor índice de recidiva y mejor supervivencia de los pacientes.

5. Radioterapia externa

Cuando la extirpación quirúrgica no es completa o la lesión no capta yodo, se plantea el tratamiento con radioterapia externa. En ciertos casos como tratamiento paliativo para control del dolor de las metástasis óseas.

6. Quimioterapia

El tratamiento del CPT con fármacos quimioterápicos está reservado para los casos en los que se descarta cirugía, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada. También se debe considerar en tumores que no captan el yodo (RAI refractario) y presentan progresión de la enfermedad, debido a que su esperanza de vida es limitada, rondando aproximadamente 3-5 años si no se les da tratamiento(143).

La mortalidad por CPT se produce habitualmente en el grupo de pacientes con enfermedad metastásica a distancia y de estos un tercio desarrolla refractariedad al yodo radioactivo. Por lo que de tener una quimioterapia eficaz, mejoraría de manera importante la mortalidad de este tumor.

La quimioterapia clásica de este tumor ha sido durante décadas la Doxorubicina, fármaco con importantes efectos secundarios entre los que destaca la toxicidad cardiaca. Sus efectos sobre la mejoría en la supervivencia de los pacientes con CPT son escasos.

Recientemente han surgido nuevos tratamientos dirigidos a dianas moleculares capaces de frenar la enfermedad(144). Resaltan los Inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) que se han introducido en la práctica clínica en los últimos años. Los dos medicamentos más estudiados para el CPT son el sorafenib y lenvatinib. Ambos, han demostrado tasas de respuesta objetiva mejorando la supervivencia libre de progresión, pero aún no ha demostrado beneficio alguno en la supervivencia general(145). Una importante ventaja de estos fármacos es su alto beneficio clínico con un perfil de toxicidad aceptable.

7. Situaciones especiales

Hay situaciones en las que, en la actualidad, no existe un consenso unánime sobre cuál es el mejor tratamiento a realizar. Vamos a revisar diversas situaciones:

1. Microcarcinoma

Como se ha definido previamente, el microcarcinoma papilar de tiroides hace referencia a todo CPT de ≤ 10 mm en la anatomía patológica definitiva, independientemente de su variante. Este grupo constituye el 30 % de todos los papilares en el tiroides.

En el caso de hallar un microcarcinoma papilar incidental, si presenta factores de riesgo se valorará el completar la tiroidectomía total. En el caso de realizar una tiroidectomía total por sospecha de CPT y el informe de anatomía patológica informarnos de un microcarcinoma papilar, se valorará la necesidad de tratamiento adyuvante en cada caso.

Las guías de la ATA y de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* establecen que en pacientes con MPT de bajo riesgo es suficiente realizar lobectomía.

La ATA recomienda, también la realización de tiroidectomía total o casi total en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides < 1 cm, cuando esté confirmado el diagnóstico preoperatorio de carcinoma, especialmente si es de una variedad histológica agresiva o con historia de radiación en cabeza y cuello. Así mismo la alta prevalencia de afección en el lóbulo contralateral tanto de forma sincrónica como en forma de recurrencia, apoya el hecho de realizar una tiroidectomía total.

Factores de riesgo que marcarán la decisión terapéutica:

1. Existencia de antecedentes de irradiación cervical.
2. Variedad histológica agresiva.
3. CPT de tipo familiar.
4. Multifocalidad.
5. Tumor extratiroideo.
6. Presencia de afectación ganglionar.

Para pacientes cuidadosamente seleccionados que se presentan con microcarcinomas papilares (≤ 1 cm) sin evidencia de metástasis ganglionares cervicales, se ha sugerido el tratamiento no quirúrgico como una opción.

Este manejo conservador solo se ha aplicado en población japonesa y se han publicado dos estudios que demuestran beneficio de un seguimiento estrecho y realizar la intervención en cuanto se detecte crecimiento tumoral(146)(147).

3.6 COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CPT

Uno de los principales motivos por los que existe controversia sobre la extensión de la cirugía en el CPT es debido a que dicha intervención no está exenta de complicaciones y en algunas de ellas supone un importante impacto en la calidad de vida del paciente.

En la actualidad la cirugía oncológica se intenta protocolizar y perfeccionar para reducir al máximo las complicaciones y realizar abordajes lo menos invasivos posibles. En esta línea para muchos tumores como son el cáncer de mama y el melanoma, se han desarrollado protocolos de vaciamientos ganglionares selectivos, evitando dicha cirugía y su morbilidad asociada en ciertos casos.

De este modo tras la cirugía tiroidea por el CPT algunas de las complicaciones mayores que aparecen son: el hipoparatiroidismo permanente la lesión del nervio recurrente, la hemorragia postoperatoria y lesión del nervio laríngeo superior. Cuando se realiza además una disección lateral modificada podemos añadir otras lesiones nerviosas.

Como complicaciones menores más frecuentes se encuentran la hipocalcemia transitoria, el seroma y la infección de la herida quirúrgica. Vamos a desarrollar cada una de las complicaciones que aparecen con frecuencia:

1. Hipocalcemia postoperatoria

La hipocalcemia es la complicación más frecuente de la cirugía del CPT. Ésta se debe principalmente a la disminución de la PTH (< 15 pg/ml) por desvascularización y/o exéresis inadvertida de las glándulas paratiroides durante la intervención, sobretodo al requerir estos pacientes de un vaciamiento ganglionar(148).

Por ello se ha propuesto una solución en los casos de exéresis durante el vaciamiento: el autotrasplante de las paratiroides no viables in situ o claramente desvascularizadas. Esta técnica es discutible y no se ha podido demostrar que el reduzca el hipoparatiroidismo postoperatorio o tenga beneficio alguno.

En la mayoría de los casos es asintomática debido a que esta se detecta antes de que la calcemia descienda por debajo de niveles que puedan causar síntomas agudos. El síntoma típico de la hipocalcemia postoperatoria es la tetania que suele ir precedida de parestesias en brazos y piernas. Esto se debe al descenso del calcio ionizado que es la fracción activa del calcio sérico y produce descargas espontáneas de los nervios tanto sensitivos como motores. Esta sensación produce en el paciente síntomas de ansiedad como la hiperventilación que agrava con la alcalosis respiratoria el descenso del calcio ionizado.

La tetania latente puede ponerse de manifiesto con el signo de Trousseau que se evoca provocando una isquemia del nervio cubital mediante un esfingomanómetro inflado por encima de la tensión arterial sistólica, lo que produce un espasmo carpopedal. Por ello, en los pacientes con un CPT sometidos habitualmente a una tiroidectomía total con vaciamiento central se les debe realizar un control postoperatorio de la calcemia.

En general no existe consenso sobre cómo debe ser el manejo de la hipocalcemia postoperatoria. Son múltiples los protocolos y no hay estudios

prospectivos que avalen una estrategia u otra. En cualquier caso, se debe detectar precozmente para evitar que aparezcan los síntomas graves como espasmo carpopedal o arritmias cardíacas. Para ello se da suplementación rutinaria con calcio después de la cirugía y esta se modifica en base a la calcemia postoperatoria (generalmente a las 24 horas)(149).

En la literatura hay datos muy heterogéneos, si bien podemos considerar que entre el 25-50 % de los pacientes sometidos a tiroidectomía total desarrollará hipocalcemia postoperatoria transitoria($\text{Ca} < 8 \text{ mg/dl}$)(150)(151)(152).

En la mayoría de casos este hipoparatiroidismo es transitorio, mejorando a los 3-6 meses tras la intervención, aunque de forma excepcional, puede prolongarse(153). Si el paciente persiste más de un año con necesidad de tratamiento sustitutivo con calcio además de PTH muy bajas ($< 12\text{-}15 \text{ pg/ml}$) se puede considerar un hipoparatiroidismo permanente.

En hospitales con experiencia la tasa de hipoparatiroidismo permanente es muy baja, incluso menor al 5 % (154)(155). Encontramos autores que publican una incidencia superior al 15 %(152)(156), que justifican el vaciamiento ganglionar central, dado que los ganglios a extirpar se encuentran próximos a las glándulas paratiroides y pueden presentar un tamaño y en ocasiones un aspecto similar que puede confundir al cirujano. O simplemente al realizar la disección alrededor de las paratiroides, dañar su vascularización y consecuentemente afectar a su función hormonal(157).

Es importante recordar que la hipomagnesemia y el déficit previo de vitamina D pueden contribuir a la hipocalcemia postoperatoria y por tanto deben descartarse en todos los pacientes con hipoparatiroidismo postoperatorio.

Por último es necesario comentar que para el manejo del hipoparatiroidismo postoperatorio se debe evitar la hipercalcemia ya que esta inhibe la función paratiroidea residual y podría retrasar e incluso impedir la recuperación de las posibles glándulas desvascularizadas durante la cirugía.

Además, la hipercalcemia y los niveles suprafisiológicos de calcitriol (> 80 pg/ml) deterioran la función renal. Por todo ello es recomendable mantener la calcemia por debajo o igual a 9 mg/dl (2,25 mmol/l).

Si la PTH es dosificable, suele ser suficiente un suplemento de calcio (2-3 g Ca⁺⁺/d) para mantener una calcemia normal. En caso de PTH indosificable es imprescindible administrar vitamina D para regular la calcemia.

Inicialmente, puede administrarse calcitriol (0,5-1 mcg/d) con controles trimestrales de la calcemia, PTH y función renal, y si pasados 12 meses no se recupera la función paratiroidea se cambia a 25-OH-D3 (Hidroferol®) 2-3 amp/semana.

2. Parálisis recurrencial

Una de las complicaciones más temidas de la cirugía tiroidea es la parálisis del nervio recurrente. Ésta oscila entre el 0,5 y el 5 % de las tiroidectomías sin vaciamiento ganglionar asociado según las series, y puede ser transitoria o permanente. Ambas aumentan en el caso del cáncer y sobretodo en los casos de vaciamiento ganglionar central dificultoso(158)(159).

La incidencia de lesiones transitorias tras el vaciamiento central oscila entre el 5 y el 10 %(152)(151). En cambio, la lesión permanente según los datos publicados es menor al 1 %(154)(155). Aún así, hay autores que reportan más de un 5 % de permanente(151), uno de los motivos por los que se ha extendido cada vez más el uso de la monitorización nerviosa intraoperatoria(160). En nuestro hospital es de uso habitual en todas las tiroidectomías totales, siendo de gran ayuda al cirujano en los casos donde sea difícil la localización del recurrente. También permite descartar la lesión nerviosa al terminar el procedimiento comprobando que transmite señal en ambos lados y así se debe registrar en el informe quirúrgico.

La lesión del nervio recurrente durante la cirugía también puede deberse a un traumatismo, el estiramiento excesivo, el uso del bisturí eléctrico próximo al nervio o inclusión a la desvascularización del mismo. La lesión unilateral provoca parálisis de la cuerda vocal ipsilateral con la consecuente disfonía, manifestada por voz bitonal.

También hay mayor incidencia de lesión recurrencial en las reintervenciones por recidiva del cáncer debido principalmente a las adherencias o fibrosis que distorsionan la anatomía habitual de la región cervical durante la disección.

La lesión bilateral puede llegar a producir la obstrucción completa de la vía respiratoria debido a la parálisis y por tanto cierre de ambas cuerdas vocales. Por ello, si se produce la lesión de un nervio recurrencial es de vital importancia extremar las precauciones en el lado contralateral o incluso completar la cirugía tiroidea en un segundo tiempo(161). Y si se lesionan ambos nervios y se confirma durante el procedimiento quirúrgico, para garantizar una vía aérea permeable será preciso mantener la intubación o realizar una traqueostomía.

Sobre la parálisis de las cuerdas vocales es importante diferenciar la temporal de la permanente. La temporal se resuelve en el curso de 6 a 8 semanas, mientras que en la lesión permanente, la calidad de voz queda deteriorada, pudiendo mejorar gradualmente por compensación laríngea. En general, la lesión recurrencial permanente es poco frecuente si se realiza por cirujanos con experiencia(162). En la mayoría de casos la alteración nerviosa es temporal provocando una disfonía leve secundaria a la manipulación o esqueletización del nervio durante el acto quirúrgico.

El caso del nervio laríngeo no recurrente es una variante “rara” derivada de la fase embriológica, muy relevante desde el punto de vista quirúrgico dado que se asocia con un mayor riesgo de lesión iatrogénica.

Otra variante es la presencia de un nervio laríngeo recurrente bifurcado tanto en el lado derecho como en el izquierdo. La bifurcación del tronco propiamente laríngeo se da hasta en el 30-35 % de los pacientes y es un factor a tener en cuenta durante la intervención, extremando las medidas de precaución para evitar su manipulación excesiva. Las ramas anteriores son, además, especialmente susceptibles de una sección accidental dada su disposición.

En resumen, nos podemos encontrar que la lesión recurrencial puede ser leve, provocando una disfonía menor, resultante de una parálisis temporal de un lado compensado por el funcionamiento de la cuerda contralateral y produciéndose habitualmente una pérdida en la potencia de la voz.

También podemos encontrarnos ante una secuela mayor como es la disfonía grave y ronquera, debido a que hay escasa compensación contralateral y provoca una voz bitonal acompañada de accesos de tos.

Un grado de complicación mayor es el estridor laríngeo que es debido a la parálisis de una cuerda sin apertura compensatoria contralateral que pese a ser una lesión unilateral puede asociar complicaciones respiratorias.

Y por último la lesión bilateral, considerada la complicación más temida, provoca afonía total, estridor y asfixia requiriendo una traqueotomía inmediata.

3. Hemorragia postoperatoria. Hematoma cervical asfixiante.

Se ha descrito una incidencia aproximada hasta un 5 % de hemorragia post-tiroidectomía, siendo mucho menor en centro con experiencia y alta incidencia de cáncer de tiroides. Esta complicación habitualmente leve, puede ocasionar un hematoma que provoque compresión de la tráquea, obstrucción aguda de la vía respiratoria y asfixia, debido al escaso espacio y poca distensibilidad de la región cervical. Esta complicación suele producirse de forma inmediata poco después de la extubación o durante las primeras horas postoperatorias, siendo excepcional pasadas 24 horas de la cirugía. Su gravedad obliga al cirujano a abrir la incisión cervical y evacuar el hematoma sin demora, incluso en la propia sala de hospitalización para evitar la asfixia del paciente. La intubación orotraqueal en plena crisis asfíctica puede ser dificultosa e incluso imposible debido al edema laríngeo que se produce por la dificultad del retorno venoso(163).

En ciertos casos se puede dejar un drenaje sobre el lecho de la tiroidectomía para evitar dicha complicación, si bien no hay evidencia sobre cuando hacerlo(164) y su colocación no ofrece garantías contra un hematoma asfíctico.

La mejor forma de evitar que aparezca una hemorragia tras la tiroidectomía es una correcta hemostasia durante el acto quirúrgico(165). También se deben evitar o minimizar los vómitos y la tos postoperatoria con tratamiento farmacológico adecuado esfuerzos durante el postoperatorio inmediato.

4. Lesión del nervio laríngeo superior

Es una complicación habitualmente infravalorada, pero que va cobrando mayor importancia a medida que van disminuyendo las complicaciones mayores de la tiroidectomía en manos de cirujanos especializados.

La consecuencia clínica de la lesión del nervio laríngeo superior no supone una complicación seria para la mayoría de pacientes, si en cambio para aquellos con determinadas profesiones como son los profesores, los radiolocutores y los cantantes entre otros, dado que se manifiesta por un cambio de la voz, debilidad y fatiga vocal.

Ésta alteración vocal es debida a que la rama externa de este nervio, inerva al músculo cricotiroideo, cuya función es la aducción de las cuerdas vocales. Es importante conocer que con el tiempo y la reeducación de la voz se consigue paliar sensiblemente las secuelas de esta complicación.

Para minimizar el riesgo de lesión es indispensable conocer sus variantes anatómicas y su relación con el pedículo superior y el espacio cricotiroideo.

Durante el procedimiento quirúrgico se suele traccionar el polo superior del tiroides lateralmente, abrir el espacio entre el polo superior y la vía aérea y disecar lo más próximos a la glándula tiroidea, ligando las ramas de la arteria tiroidea superior y no su tronco principal.

5. Infección de herida quirúrgica

La infección cervical tras la tiroidectomía es infrecuente por tratarse de una cirugía limpia. Su incidencia varía según las series pero nunca debería ser mayor al 1-2 % de los casos.

Ésta puede ser superficial en forma de celulitis (eritema, calor y rubor) o profunda, dando lugar a un absceso cervical que en ciertas ocasiones puede llegar a implicar una segunda cirugía.

En los casos leves se valorará la necesidad de antibioterapia oral y en casos mayores se tratará drenando la infección en la consulta, tomando muestras del contenido purulento para enviar cultivo del mismo al servicio de microbiología, curas ambulatorias frecuentes y, según sea el caso, añadiendo antibióticos de amplio espectro, a espera de los resultados del cultivo.

Sobre la necesidad de profilaxis antibiótica, actualmente no hay evidencia sobre su utilización de rutina, salvo en determinados pacientes con comorbilidades importantes(166).

También se valora la antibioterapia profiláctica en casos de cirugías prolongadas o en varones con importante vello a nivel de la incisión cervical, situaciones que parece que pudiesen facilitar la aparición de una infección a nivel local(167).



FIGURA 70: INFECCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA CERVICAL



FIGURA 71: ABCESO DE LA HERIDA QUIRÚRGICA CERVICAL

3.7 ESTADIFICACIÓN TUMORAL POSTOPERATORIA DEL CPT

Particularmente la clasificación TNM recomendada para el cáncer de tiroides no tiene en cuenta las diversas variables pronosticas adicionales e independientes para el CPT que conocemos hoy en día, por lo que desde hace años se han propuesto otros métodos de estadificación.

Las clasificaciones inicialmente no tenían en cuenta el riesgo de recidiva o persistencia de enfermedad, por lo que la *British Thyroid Association* en 2014 publicó unas directrices(168) que pueden utilizarse para asignar el riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad, dividiendo a los pacientes en tres niveles de riesgo, basándose en lo publicado por la ATA en 2009.

TABLE 11. ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

ATA low risk	<p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> • No local or distant metastases; • All macroscopic tumor has been resected • No tumor invasion of loco-regional tissues or structures • The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • If ¹³¹I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan • No vascular invasion • Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)^a <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer^a Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion^a Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a</p>
ATA intermediate risk	<p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion</p> <p>Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension^a</p> <p>Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a</p>
ATA high risk	<p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases</p> <p>Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension^a Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)^a</p>

^aProposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system. See sections [B19]–[B23] and Recommendation 48B.

FIGURA 72: TABLA SOBRE EL RIESGO DE MALIGNIDAD SEGÚN LA ATA EN 2009

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860577>

Como se observa en la figura 72, la estratificación del riesgo tumoral está marcada por el resultado positivo o negativo de los ganglios. Por tanto, no es posible estratificar adecuadamente cada CPT sin una linfadenectomía asociada.

La utilidad de esta clasificación sería determinar si los pacientes precisan de tratamiento postoperatorio con yodo radiactivo y el tipo de seguimiento que deberían llevar, en función del riesgo. Además se recomienda la utilización de la misma para poder elaborar registros sobre la incidencia y el manejo de los pacientes con CPT(43) (RECOMENDACIÓN 47).

3.8 PRONÓSTICO DEL CPT

En general, el pronóstico del CPT es excelente, especialmente en pacientes menores de 45 años y en aquellos con tumores pequeños. Pacientes con un tumor primario que está confinado dentro de la propia glándula tiroides tienen un futuro excelente. La supervivencia a los 10 años de dichos pacientes es superior al 95 % y la muerte por cáncer de tiroides es extremadamente rara.

Para pacientes mayores de 45 años de edad, aún con tumores grandes o agresivos, el pronóstico sigue siendo muy bueno, pero el riesgo de recurrencia del cáncer es mayor.

El pronóstico no es tan bueno en pacientes cuyo cáncer está más avanzado o no puede ser extirpado completamente o destruido con yodo radiactivo. Sin embargo, estos pacientes suelen vivir muchos años a pesar del tumor. Será necesario el seguimiento de por vida a todo paciente diagnosticado de cáncer de tiroides, aun después de un tratamiento curativo.

➤ **FACTORES PRONÓSTICOS(169):**

- Subgrupo histopatológico
- Estadificación TNM incluyendo metástasis linfáticas y a distancia
- Complejidad para la extirpación quirúrgica.

Aunque muchos factores influyen en el resultado a largo plazo con el carcinoma papilar y folicular de la tiroides, la edad del paciente en el momento del diagnóstico, la etapa del tumor y el tratamiento inicial son los más importantes(125).

El riesgo de muerte por cáncer de tiroides se hace sustancialmente mayor después de los 40 años de edad y aumenta dramáticamente después de los 60 años de edad. La recurrencia del tumor es más frecuente antes de los 20 años y después de los 60 años de edad.

También se ha demostrado que el retraso en la terapia durante más de un año después de la manifestación inicial tiene un efecto adverso en el resultado a largo plazo.

Durante décadas se ha infravalorado la relevancia que tiene la afectación ganglionar en este tipo de tumor. Por ello, a pesar del excelente pronóstico, el CPT asocia una alta tasa de recurrencia, reapareciendo en uno de cada cuatro pacientes operados(170).

Además característicamente esta neoplasia puede mantenerse quiescente durante muchos años en los ganglios linfáticos y reaparecer en forma de metástasis ganglionares incluso más de 15 años después de la cirugía(171).

En estudios como el Yasuhiro Ito con seguimiento de más de 10 años, encuentran como factor independiente para supervivencia libre de enfermedad las metástasis linfáticas en territorio central, presentando mayor tasa de recidiva en aquellos pacientes con carcinoma papilar que presentan extensión ganglionar central en la cirugía inicial(172).

Los metanálisis más recientes confirman que el hallazgo de metástasis en ganglios linfáticos se asocian con una mayor tasa de recurrencia locorregional (LRR)(173).

Incluso en los últimos años se han publicado estudios como el del equipo de Lundgren que demuestran la asociación entre presencia de micrometástasis ganglionares y una peor supervivencia del paciente a largo plazo(174), en particular en aquellos pacientes mayores de 45 años de edad(OR = 2.5; 95 % CI, 1.6-4.1)(169).

La última clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, que entra en vigor a partir de 2018, considera a los pacientes > 55 años con tumores T1-T2 en diferentes estadios, dependiendo de la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos(66).

Si bien la ausencia de compromiso de los ganglios linfáticos (N0, NX) se considera como estadio I, la presencia de afectación ganglionar (N1) se considera como estadio II, con una diferencia significativa en la supervivencia a los 10 años entre ambos (90 % y 70 %, respectivamente) (67).

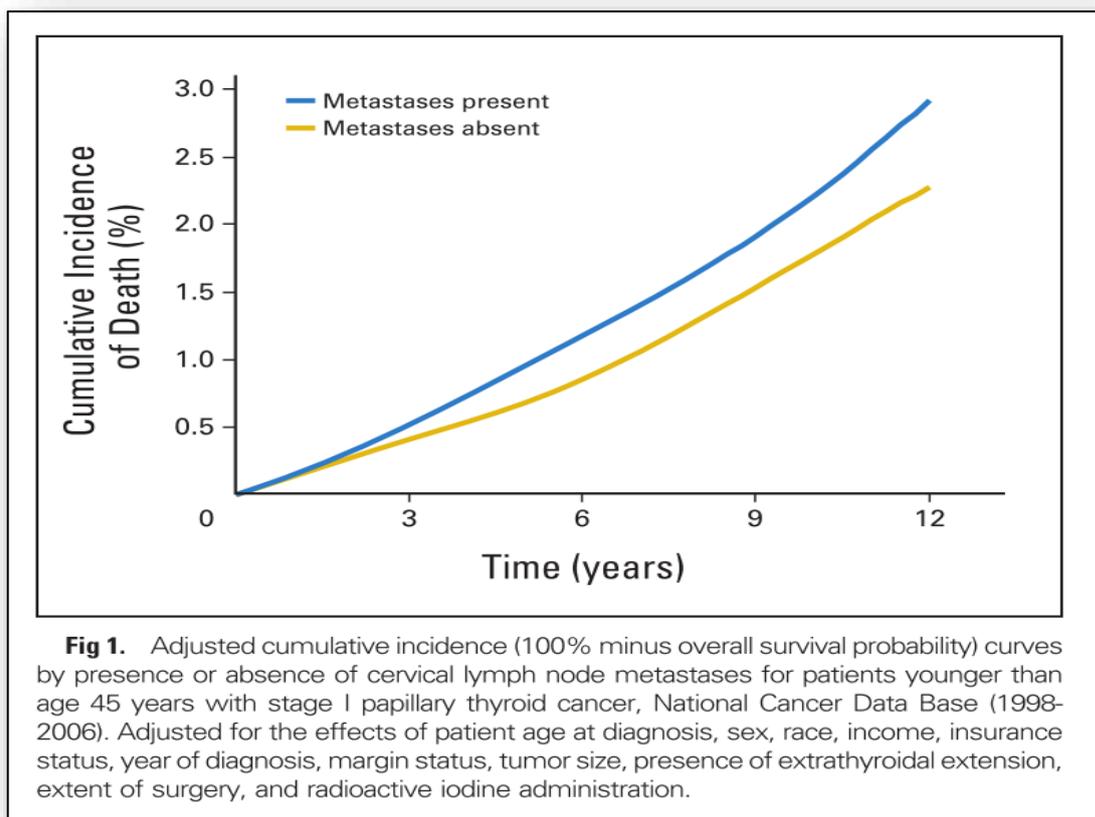


FIGURA 73: GRÁFICA SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE METÁSTASIS GANGLIONARES EN EL CPT(174)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077238>

Además, en esta última clasificación TNM de la AJCC, los estadios parece tener un mayor valor predictivo de supervivencia, es decir, parecen predecir mejor que probabilidad tiene el paciente de morir por culpa de su cáncer, en función del estadio; y esto es un cambio sustancial, en comparación con cualquiera de las recomendaciones incluidas en las versiones anteriores de la AJCC en CPT(68).

3.9 SEGUIMIENTO Y PERSISTENCIA-RECURRENCIA-RECIDIVA DEL CPT

Los objetivos del seguimiento son mantener un adecuado control de los niveles de hormona tiroidea y detectar tempranamente la existencia de enfermedad persistente o recidiva. Se recomienda un calendario de intervalos de seguimiento de 6 meses, hasta que la tiroglobulina sérica sea indetectable y el escaneo de ^{131}I en todo el cuerpo no muestre absorción en el cuello ni en los sitios extratiroideos (175).

Los métodos de seguimiento utilizados habitualmente son la exploración física, la ecografía cervical y la determinación de Tg sérica. Si existe sospecha de recidiva se valorará repetir la determinación de Tg sérica o directamente se realizará el rastreo con radioyodo o el PET, en función de cada caso.

Durante el seguimiento, el 5-20 % de los pacientes desarrolla recidivas locales o regionales y el 5-10 % metástasis a distancia, preferentemente en los primeros 5 años, pero también a más largo plazo, por ello el control de estos pacientes debe de realizarse durante toda su vida.

La guía americana recomienda estratificar según el riesgo tras el tratamiento (cirugía con/sin radioyodo adyuvante), y en función de éste indicar el seguimiento. Además, la estimación inicial del riesgo de recurrencia puede variar durante el seguimiento, en función del curso clínico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

El RAI es el tratamiento de elección en la **recidiva** del CPT, dado que la mayoría de pacientes presentan captación del I^{131} . La aparición de una metástasis tumoral de tamaño “razonable” debe conducir al tratamiento quirúrgico. Al igual que en el tratamiento inicial del CPT, si la lesión que se detecta no es accesible quirúrgicamente, estará indicado radioyodo, siempre y cuando la captación tumoral en el rastreo corporal total sea suficiente.

SISTEMA LINFÁTICO

4. SISTEMA LINFÁTICO.

El sistema linfático es una red de órganos, ganglios, conductos y vasos que producen y transportan un líquido transparente llamado linfa desde los tejidos de todo el cuerpo hasta el torrente sanguíneo, constituyendo junto al sistema venoso, la segunda red de transporte de líquidos corporales(176).

Como veremos a continuación este sistema está formado con capilares linfáticos que se unen formando vasos linfáticos de mayor tamaño llamados colectores. Posteriormente drenan la linfa a los conductos linfáticos que conectan dicha red al sistema venoso por medio del conducto torácico a nivel de la unión de la vena yugular interna y la vena subclavia de cada lado.

El circuito se localiza muchas veces rodeando a los grandes troncos arteriales y venosos. Particularmente en el cuello se pueden observar abundante tejido linfático en torno a las yugulares. Esta red de vasos y ganglios tiene diversas funciones entre las que se encuentran:

1. La regulación de líquidos tisulares y el mantenimiento osmolar, a partir de la concentración de las proteínas y los líquidos del intersticio.
2. EL inicio de la respuesta inmune específica, por medio de macrófagos y células presentadoras de antígenos, ambos localizados en los ganglios.
3. El transporte de proteínas intersticiales y absorción de grasas en forma de quilo.

4.1 DE LOS INICIOS AL CONOCIMIENTO ACTUAL DEL SISTEMA LINFÁTICO

El descubrimiento del sistema linfático tiene una historia larga y fascinante. La primera referencia sobre el sistema linfático se le atribuye a Hipócrates aproximadamente hacia el año 460 a.C. En sus escritos hay referencias a la existencia de sangre blanca y de vasos que transportan líquidos incoloros tanto en hombres como en animales.

Años más tarde Aristóteles (384-322 a.C.) describe “fibras” llenas de líquido claro, que denominó “sanies”, cuya estructura quedaba localizada entre los nervios y las venas(177).

Posteriormente Claudio Galeno (131-201 a.C.) ratifica los postulados de Hipócrates y Aristóteles explicando un circuito de venas localizadas en el mesenterio con capacidad de absorber las materias nutritivas y transportarlas hacia el hígado. A él podemos atribuir la primera referencia a los ganglios, a los que señaló como pequeñas glándulas por las que pasaba la sangre, si bien, durante aproximadamente 15 siglos, la aceptación dogmática de sus nociones no permitió un progreso significativo en la medicina.

No es hasta muchos siglos después donde volvemos a localizar referencias al sistema linfático. En concreto se le atribuye a Gaspar Aselli (1581-1626) el descubrimiento de los vasos del sistema linfático intestinal a los que denominó “venas lácteas”(177).

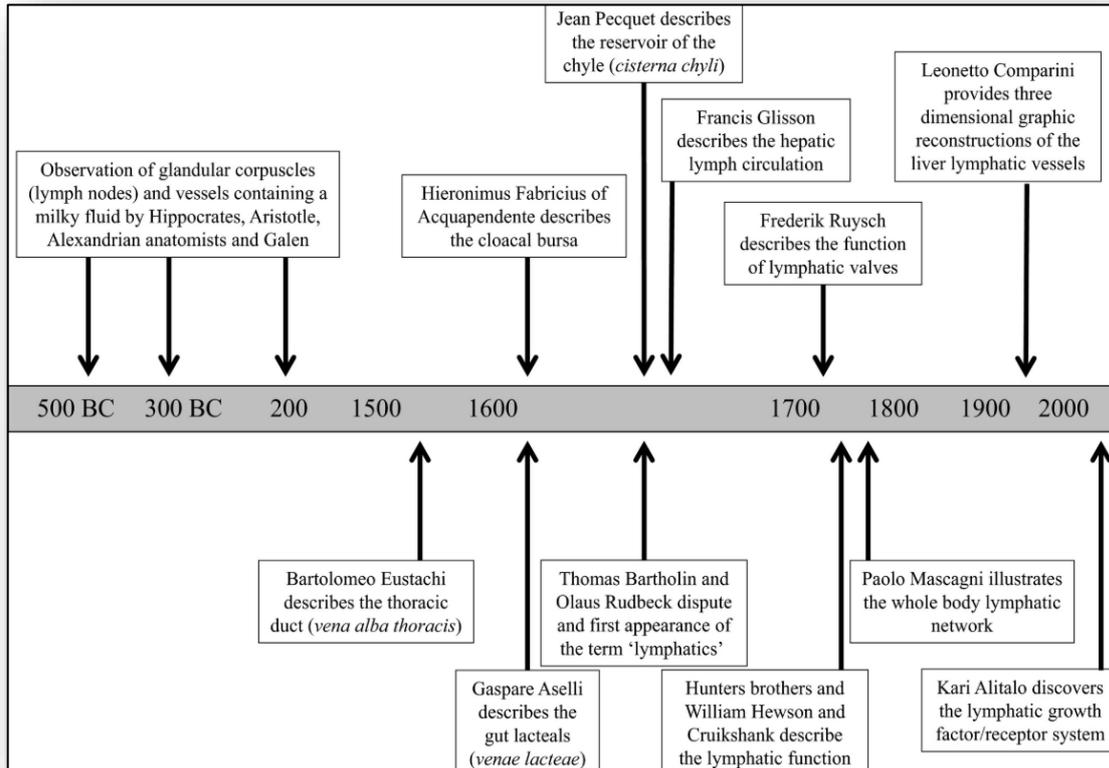


FIGURA 74: GRÁFICA SOBRE LOS HITOS MÁS IMPORTANTES EN EL CONOCIMIENTO DEL SISTEMA LINFÁTICO(177)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614587>

Un siglo más tarde, Jean Pecquet (1622-1674) recoge en sus escritos nuevas aportaciones sobre el sistema linfático, destacando un cambio sustancial, demostrando que dichos conductos no convergen en el hígado como había descrito Galeno, sino que están unidos al sistema venoso por un reservorio sin pasar por el hígado.

En 1652 Thomas Bartholin, médico, matemático y teólogo danés describe el sistema linfático en el hombre, aunque por las mismas fechas es descrito de forma similar por Olaus Rudbeck. Así, a ambos se les atribuye el descubrimiento de los vasos linfáticos extraintestinales en el humano(178).

Dos décadas más tarde Francis Glisson, físico, anatomista y médico británico describe la circulación hepática de la linfa. Por todos estos descubrimientos, el siglo XVII es considerado la edad de oro para la investigación del sistema linfático.

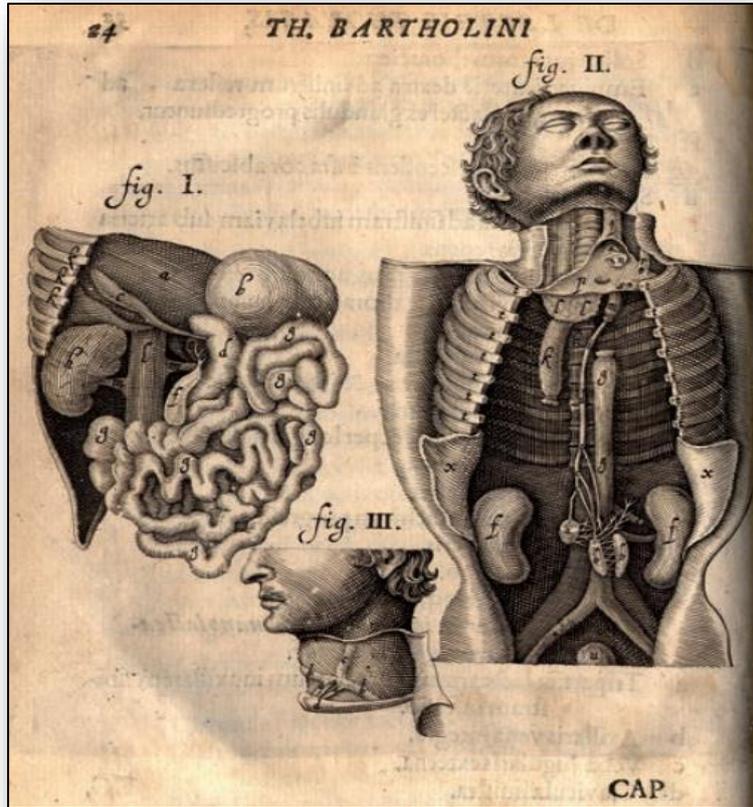


FIGURA 75: LÁMINA SOBRE LOS PRINCIPALES VASOS LINFÁTICOS DESCRITOS POR BARTHOLIN EN 1652(178).

[Bartholinus, T. De lacteis thoracis in homine brutisque nuperrime observatis.](#)

[Copenhagen. Martzan M, 1652.](#)

En el Siglo de las Luces destacar algunos autores como Alexandre Monro y Frederik Ruysch que describen las válvulas del sistema linfático. Paolo Mascagni (1752-1815), que realiza una magnífica iconografía de la red linfática en los humanos y el descubrimiento de von Recklinghausen en 1863, revelando la unión entre el sistema linfático y sanguíneo.

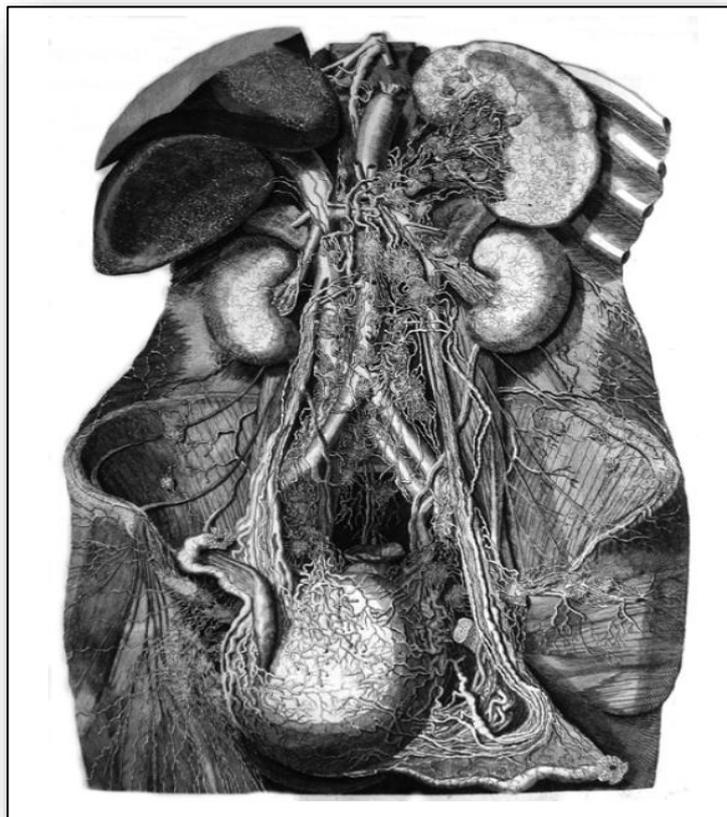


FIGURA 76: LÁMINA ORIGINAL XIV: “VASORUM LYMPHATICORUM CORPORIS HUMANI HISTORIA ET ICHNOGRAPHIA” DE MASCAGNI EN 1787.

BIBLIOTECA DE ROMITI, UNIVERSIDAD DE PISA(177).

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joa.12644/epdf>

Ya en el siglo XX empiezan los estudios sobre su función inmunológica. Los doctores Cecil Drinker y Madeleine Field en 1930 evidencian la capacidad de captar y eliminar cuerpos extraños por el sistema linfático. En la década de los sesenta se publica “*Lymphatics and lymph circulation*”, libro considerado un pilar básico sobre todo lo que conocemos hoy en día. En los últimos tiempos, Leonetto Comparini realiza reconstrucciones tridimensionales de los vasos linfáticos del hígado, y Kari Alitalo descubre el sistema de factor de crecimiento linfático.

4.2 ESTRUCTURAS DEL SISTEMA LINFÁTICO:

1. LINFA

Estos conductos transportan un fluido compuesto por líquido intersticial junto a partículas de alto peso molecular, proteínas e incluso algunas células. Representa aproximadamente el 10 % del flujo de los capilares sanguíneos y éste varía en respuesta al aumento o disminución del volumen corporal total.

2. CAPILARES LINFÁTICOS

La red linfática se inicia a nivel de los tejidos de todo el cuerpo por medio de pequeños conductos unidireccionales de unas 10-60 micras llamados capilares linfáticos. La estructura de cada uno de estos vasos está formada por una membrana basal incompleta y una pared constituida por una única fila de células superpuestas que actúa como filtro, permitiendo el paso exclusivamente de los componentes que formaran la linfa.

Además sus células endoteliales se adhieren al colágeno intersticial por filamentos de anclaje, constituidos por fibras elásticas. El incremento de la presión intersticial condiciona la apertura de las uniones intercelulares y facilitando la entrada del líquido intersticial (linfa) al vaso(179). Estos conductos no disponen de tejido muscular ni elástico por lo que el movimiento corporal facilita el desplazamiento de la linfa.

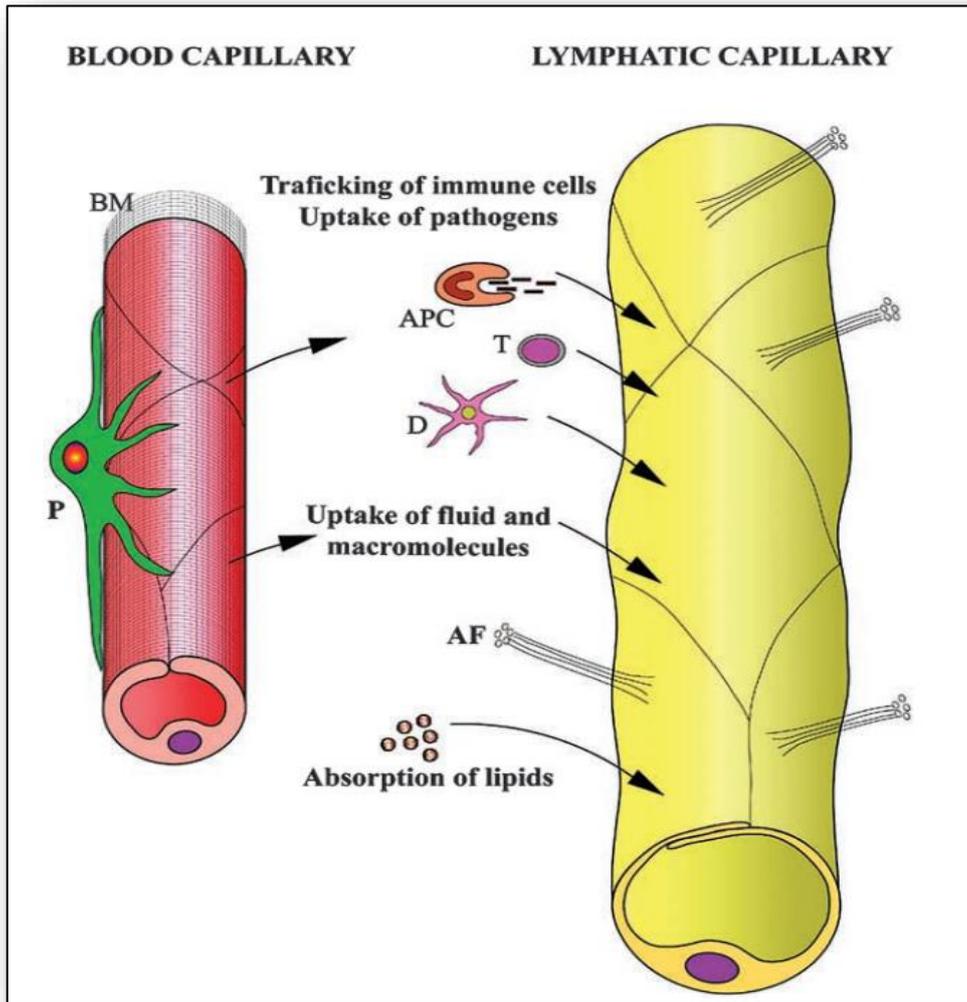


FIGURA 77: REPRESENTACIÓN SOBRE LA CONEXIÓN ENTRE EL SISTEMA SANGUINEO Y EL SISTEMA LINFÁTICO(179)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2173536>

3. COLECTORES LINFÁTICOS

Una vez que los capilares penetran en el tejido subcutáneo, su arquitectura se vuelve más compleja, de tal forma que aparecen las células de músculo liso, su pared se hace más gruesa y adquieren una membrana basal continua.

También encontramos pequeñas válvulas que facilitan el desplazamiento anterógrado y unidireccional de la linfa. Estos conductos son los llamados “tubos colectores” que transportan la linfa desde los capilares hacia los troncos linfáticos. Es a este nivel donde se localizan los ganglios linfáticos.

Los conductos aferentes de los ganglios linfáticos se dividen en sinusoides corticales, antes de pasar por debajo de la cápsula del ganglio. Posteriormente la linfa transportada en ellos, pasa a través de un filtro celular reticuloendotelial. Es en este momento cuando los antígenos son procesados por las células presentadoras de antígenos y mostrados a los linfocitos que se encuentran en estos órganos, disparándose de esta manera la respuesta inmunológica.

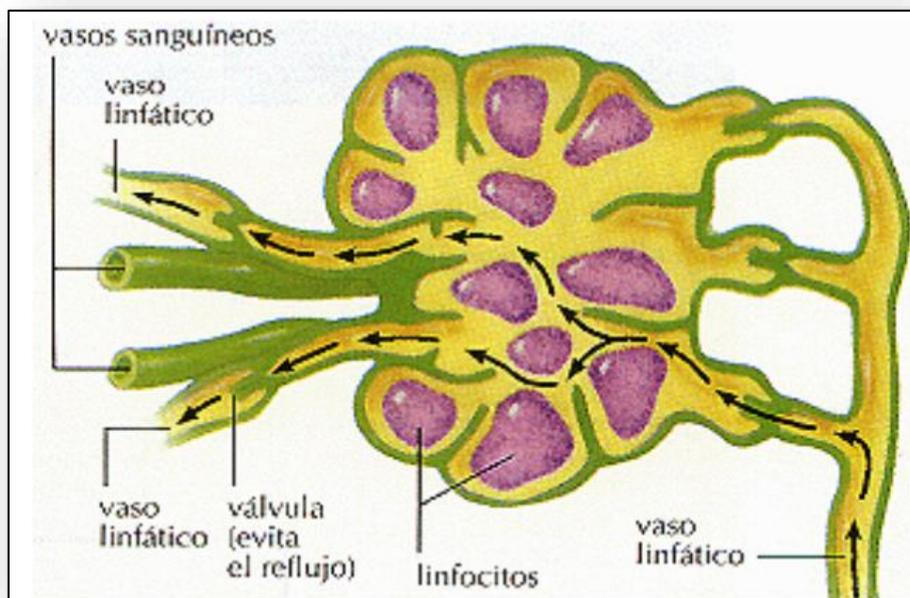


FIGURA 78: REPRESENTACIÓN SOBRE LA FUNCIONALIDAD DE UN GANGLIO LINFÁTICO

http://www.clinicazurbano.com/vascular/images/stories/articulos/linfedema/ganglio_linfatico_linfedema.png

Posteriormente la linfa continúa a través de sinusoides medulares a la región hilar del ganglio linfático, para pasar a los conductos eferentes y finalmente a través del conducto torácico, vertida a la circulación venosa.

4. TRONCOS Y CONDUCTOS LINFÁTICOS

Los troncos linfáticos se forman de la confluencia de los pequeños vasos linfáticos recogiendo la linfa hasta transportarla al sistema venoso(179).

La unión de los troncos intestinales, intercostales descendentes y lumbares ascendentes, que se juntan en la llamada cisterna del quilo, también llamada cisterna de Pecquet, dará lugar al conducto torácico que finaliza en el ángulo venoso yugulo-subclavio izquierdo.

5. GANGLIOS

Esta red se encuentra repleta de ganglios, unas estructuras nodulares llenas de linfocitos con capacidad inmunológica y células del sistema reticuloendotelial, principalmente macrófagos, que hacen de barrera reconociendo y combatiendo gérmenes y otras sustancias extrañas entre las que se encuentran las células tumorales o las partículas inorgánicas que penetran en el espacio intercelular como puede ser el radiofármaco, habitualmente coloidal, utilizado para la localización del GC(180).

Los ganglios se ubican a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos formando una red muy extensa por todo el cuerpo. Tienen forma de riñón y su tamaño es variable pero habitualmente milimétrico. Su composición está formada por una cápsula de tejido conectivo, folículos linfoides y cordones medulares.

Los vasos linfáticos entran al ganglio (aferentes o colectores prenodales) perforando la cápsula por su curvatura mayor y desembocando en el seno subcapsular, para penetrar a los senos radiales de la corteza y llegar a través de sus trabéculas hasta la médula. En cambio, en su curvatura menor encontramos los vasos sanguíneos que irrigan el ganglio y los vasos linfáticos salen de él (eferentes o colectores linfáticos postnodales)(181).



FIGURA 79: REPRESENTACIÓN DE JP TANIS SOBRE LOS DIFERENTES RECORRIDOS DE LOS VASOS LINFÁTICOS A TRAVÉS DEL GANGLIO LINFÁTICO(181)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11245383>

6. ADENOPATIAS

Aquellos ganglios que presentan un tamaño mayor al habitual se les denomina adenopatías. Dicho término científico hace referencia al estado patológico de inflamación que a menudo produce una hipertrofia del ganglio.

Esto puede tener varios orígenes etiológicos. Por ejemplo, si encontramos adenopatías parafaríngeas durante un proceso catarral, lo más probable es que estas sean reactivas al virus que lo está generando y lo esperable es que estas desaparezcan a las pocas semanas.

En cambio, si el paciente padece un melanoma en la mano derecha y se palpan adenopatías axilares derechas, se debe sospechar afectación ganglionar de origen tumoral. Lo mismo sucede en el cáncer de tiroides, si hay presencia de adenopatías cervicales, se debe sospechar afectación metastásica de dichos ganglios.

4.3 MAPA LINFÁTICO TIROIDEO

El mapa linfático del tiroides a diferencia de otros órganos, tiene una distribución peculiar debido a múltiples razones entre las que se encuentra su localización cervical (paso de estructuras vasculares, nerviosas, vía aérea y vía digestiva...), es un órgano endocrino muy vascularizado, anatomía inconstante de estructuras (migración embriológica del 3º y 4º arco braquiales) entre otras.

Ciertamente destaca la presencia de una red perifolicular de vasos linfáticos con múltiples anastomosis, lo que lo diferencia del drenaje linfático convencional de otros órganos.

Esta situación condiciona que el circuito que recorre la linfa de la glándula tiroidea pueda ser muy variable así como afectar a diferentes territorios ganglionares en el cuello de un paciente sano.

Además, si tenemos en cuenta que la migración de células tumorales por los vasos linfáticos puede ocasionar una obstrucción de los mismos y hacer que el drenaje sufra modificaciones en su dirección habitual y alcanzar regiones cervicales diferentes de las esperables.

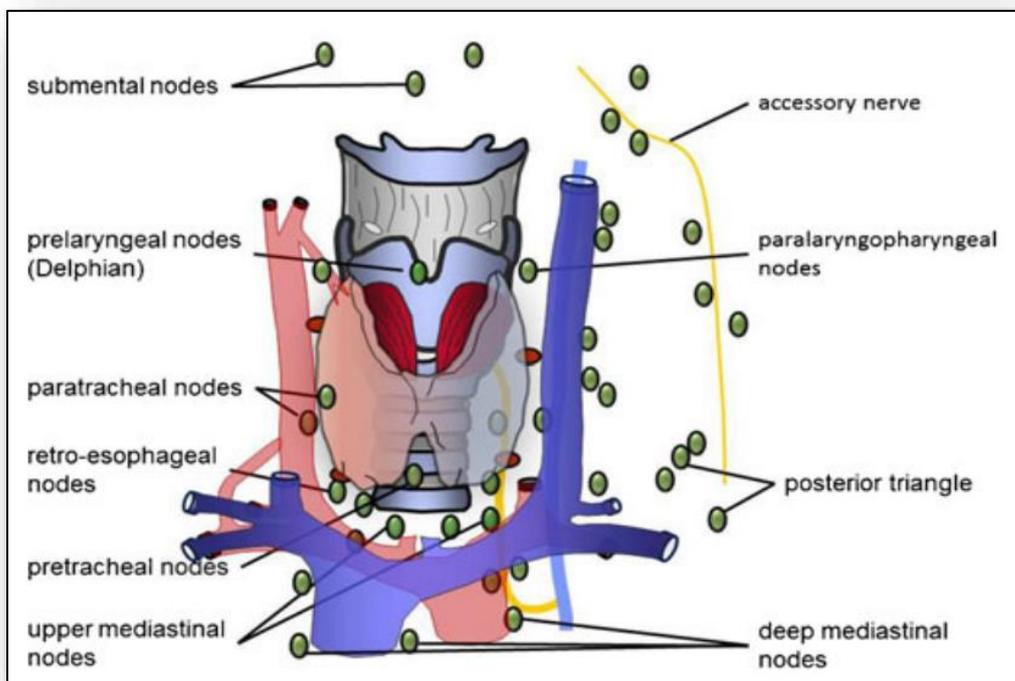


FIGURA 80: ESQUEMA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS RELEVANTES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO LOCAL DEL CPT(193)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306103>

Descripción anatómica

La región de cabeza y cuello contiene el 30 % de todos los ganglios linfáticos del cuerpo. La terminología utilizada para definir los territorios de estos ganglios cervicales ha sido muy variable, como veremos a continuación.

En 1938, Henri Rouviere publica el primer estudio sobre la distribución de los ganglios linfáticos en el cuello(182). Posteriormente Chevrel publica en 1965 una esquematización de las rutas linfáticas del tiroides y desde entonces no encontramos nuevos avances sobre su anatomía.

Dicha descripción clásica(183) conocida desde hace más de medio siglo se divide en cinco colectores de drenaje a cada lado:

1. MEDIANOS SUPRAÍSTMICOS
2. MEDIANOS INFRAÍSTMICOS
3. LATERALES
4. POSTEROINFERIORES
5. POSTEROSUPERIORES

FIGURA 81: TABLA SOBRE LOS TIPOS DE COLECTORES LINFÁTICOS A NIVEL CERVICAL(183)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5855696>

1. MEDIANOS SUPRAÍSTMICOS

Este grupo se divide en dos, los centrales, donde se localiza el **ganglio délfico**, y los laterales, que siguen un trayecto entre los músculos esternocleidohioideo y esternotiroideo. En ambos desemboca la linfa de la cadena yugular interna.

2. MEDIANOS INFRAÍSTMICOS

Localizados a partir del borde inferior del istmo tiroideo, entorno a las venas tiroideas medianas y desembocan en los ganglios pretraqueales.

3. LATERALES

Encontramos dos subtipos de colectores laterales, los que proceden junto a la vena tiroidea media y los que se localizan entorno a la arteria tiroidea inferior.

4. POSTEROINFERIORES

Prácticamente siempre presentes, desembocan en los ganglios laterotraqueales y forman la clásica cadena recurrential que se continúa hacia la profundidad del mediastino con los ganglios paratraqueales.

5. POSTEROSUPERIORES

De las partes laterales de los polos superiores se originan colectores linfáticos que se dirigen hacia el espacio retrofaríngeo y desembocan en ganglios linfáticos prevertebrales. Aparecen con una frecuencia del 20 %.

Descripción quirúrgica

La primera referencia quirúrgica sobre un vaciamiento cervical para tumores de cabeza y cuello fue reportada en 1906 por George Crile(184). Este cirujano, inspirado en los conceptos oncológicos de la época (mastectomía de Halstead), recomienda realizar una **disección radical de cuello** que incluya en bloque todos los compartimentos laterales (niveles I-V) junto al nervio espinal accesorio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo. De esta manera se reseca el tumor y la posible diseminación cervical, aceptando una importante morbilidad asociada.

Cuarenta años después, el grupo del doctor Hayes Martin describe la linfadenectomía cervical como un procedimiento necesario para tratar las metástasis de los ganglios en cáncer de cabeza y cuello(185). Debido a la alta morbilidad que conllevaba dicha linfadenectomía radical, en pocos años surgieron autores proponiendo una **extirpación ganglionar terapéutica** sin sacrificar en bloque estructuras venosas, musculares o nerviosas.

Destacan, en los años sesenta, los trabajos de O Suárez y E Bocca(186) en los que se defiende una técnica más conservadora, **el vaciamiento cervical funcional**. No es una modificación a la técnica de vaciamiento radical, sino que aporta un nuevo concepto: **la división anatómica por compartimientos fasciales**. De este modo, la disección por los espacios fasciales permite extirpar todo el tejido linfático respetando las estructuras nobles(187).



FIGURA 82: FOTOGRAFÍA DE OSVALDO SUÁREZ, DEFENSOR DE LA DIVISIÓN ANATÓMICA POR COMPARTIMENTOS FASCIALES(186)

<http://blog.diagnostrum.com/2016/11/03/cancer-de-cabeza-y-cuello/>

Durante estos años, de manera paralela, se efectúan modificaciones a la técnica inicial de *Crile*, mediante las cuales no se realiza un vaciamiento completo de los ganglios del cuello, sino que sólo se resecan algunos grupos ganglionares. De esta manera surge otro concepto importante, **el vaciamiento ganglionar selectivo**.

En conclusión, la mayoría de tumores presentan diseminación por vía linfática y cada órgano presenta un drenaje linfático determinado. Esto permite predecir los probables lugares de diseminación que tendrían que ser abordados en la cirugía oncológica. En esta línea se han definido mapas linfáticos con fines curativos en muchas estirpes neoplásicas con el fin de conseguir resecciones tumorales completas (lesión primaria + territorio linfático afecto).

En el tiroides, la aplicación de un mapa linfático, al igual que sucede en otras localizaciones del cuerpo, ha sido muy controvertida. Este hecho puede deberse, en gran parte, a que sistema linfático de la glándula es complejo y poco conocido.

Se trata de un órgano muy vascularizado y rodeado de muchas estructuras arteriales, venosas, musculares y nerviosas lo que genera un árbol linfático irregular con una distribución bilateral y tridimensional, a diferencia de otros órganos donde la distribución linfática es generalmente lineal y bidimensional, como sucede en el cáncer de mama.

Por ello y con el fin de predecir el lugar de la metástasis, de acuerdo al drenaje linfático, surgen varias clasificaciones sobre la ubicación de los ganglios linfáticos cervicales. Para ello se utilizan puntos quirúrgicos de referencia y criterios de evaluación radiológica que facilitan un lenguaje común. Destacamos cuatro clasificaciones reconocidas internacionalmente:

- A. **La Clasificación de la Disección Quirúrgica de Cabeza y Cuello** revisada por la *American Academy of Otolaryngology* y la *American Head and Neck Society*. Es la clasificación aprobada por el *American Joint Committee of Cancer* (AJCC). Surge a principios de la década de 1990 como consenso respecto a la terminología y basándose en la distribución propuesta por el grupo del doctor Robbins(188).

Inicialmente se definieron seis niveles cervicales (numerados del I a VI) según unos límites anatómicos muy concretos y cada nivel describe un grupo ganglionar determinado, de tal modo que la afectación de un ganglio de dicho territorio implica la necesidad de realizar un vaciamiento completo de dicho nivel (189).

Posteriormente se define el “nivel VII” como territorio linfático del cuello, que incluye los ganglios linfáticos situados detrás del manubrio esternal, a pesar de su posición anatómica en el mediastino superior. Esta recomendado incluir en el vaciamiento central a estos ganglios linfáticos cuando se sospechan metástasis de carcinoma de la glándula tiroides, laringe subglótica o hipofaringe(190).

En la actualidad esta clasificación es la más extendida y utilizada para los tumores del tiroides en general, por lo que veamos que límites anatómicos tiene cada nivel:

- **Nivel I (submentoniano y submandibular):** Este grupo se divide en dos (Ia y Ib). El nivel Ia está limitado por el vientre anterior del músculo digástrico y el hioides e incluye a los ganglios submentonianos. El nivel Ib se localiza entre el vientre anterior y posterior del músculo digástrico. Sus áreas de drenaje son el labio, la cavidad bucal y la pirámide nasal.

- **Nivel II (yugular interno superior):** Localizado por encima del hueso hioides y hasta la base del cráneo como límite superior. El límite anterior lo forma el borde posterior de la glándula submandibular y el límite posterior el ECM. Incluye los ganglios periespinales, los yugulo-digástricos y los situados en el tercio superior de la yugular interna.
- **Nivel III (yugular interno medio):** Se extiende desde el hioides hasta la unión del músculo omohioideo con la vena yugular interna. A un lado se localiza el ECM y a otro lado el esternohioideo. Incluye los ganglios yugulares medios. Es un área de drenaje para la laringe, la faringe, el tiroides y la cavidad oral.
- **Nivel IV (yugular interno inferior):** Desde el músculo omohioideo hasta la clavícula y desde ECM hasta el músculo esternohioideo. Es importante definir que incluye solo los ganglios laterales a la carótida. Su territorio de drenaje abarca: laringe, orofaringe e hipofaringe, tiroides, órganos torácicos y abdominopélvicos.
- **Nivel V (triángulo posterior):** Como límite posterior encontramos el músculo trapecio, como inferior la clavícula, como anterior el borde posterior del ECM y se extiende desde la base del cráneo hasta la clavícula. Incluye los ganglios situados a lo largo de la mitad inferior del nervio espinal accesorio y los ganglios supraclaviculares.

- **Nivel VI (compartimento central):** Los ganglios que ocupan este compartimento se denominan también ganglios viscerales superiores, dado que corresponde al área ocupada por las vísceras cervicales: el tiroides y las paratiroides. Incluye, además, la zona de tránsito de las vísceras cefálicas hacia el interior del mediastino. Precisamente esta continuidad entre la zona cefálica y mediastínica, condiciona las técnicas quirúrgicas que sobre él se realizan ya que, las zonas de drenaje linfático son compartidas por las vísceras cervicales y presentan puntos de confluencia en el drenaje de las vísceras cefálicas y las mediastínicas.

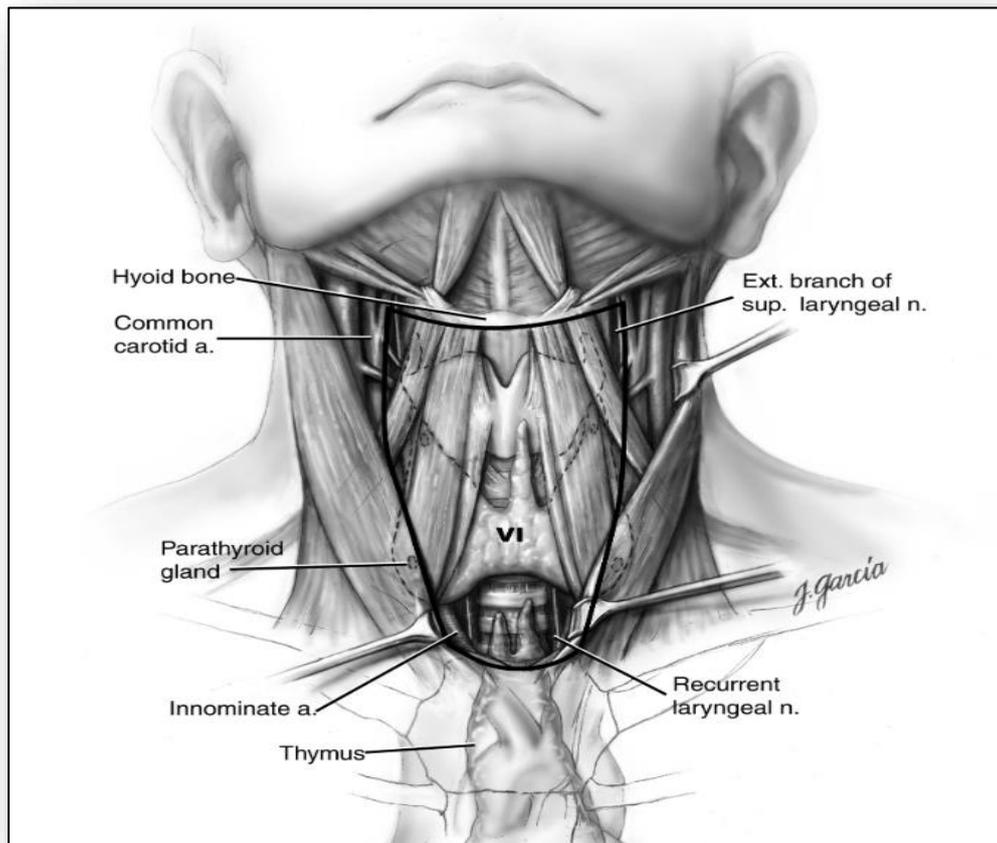


FIGURA 83: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA QUE INDICA LOS LÍMITES DEL COMPARTIMENTO CENTRAL DEL CUELLO(131)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860578>

Los límites que definen el compartimento cervical central (VI) son: por arriba el hueso hioides, por debajo el tronco venoso innominado, lateralmente los paquetes vasculonerviosos del cuello, por delante el plano anterior de los músculos infrahioides y por detrás la aponeurosis prevertebral. Por tanto, el vaciamiento cervical central completo en la cirugía del cáncer de tiroides, si tenemos en cuenta el drenaje linfático, debería incluir el tejido linfoadiposo, incluyendo el timo y el plano profundo de la musculatura infrahiodea.

- **Nivel VII (mediastínico superior):** Hace referencia a los ganglios situados por debajo del manubrio esternal y por encima de la vena innominada. Este tejido linfático no pertenece a la región cervical.

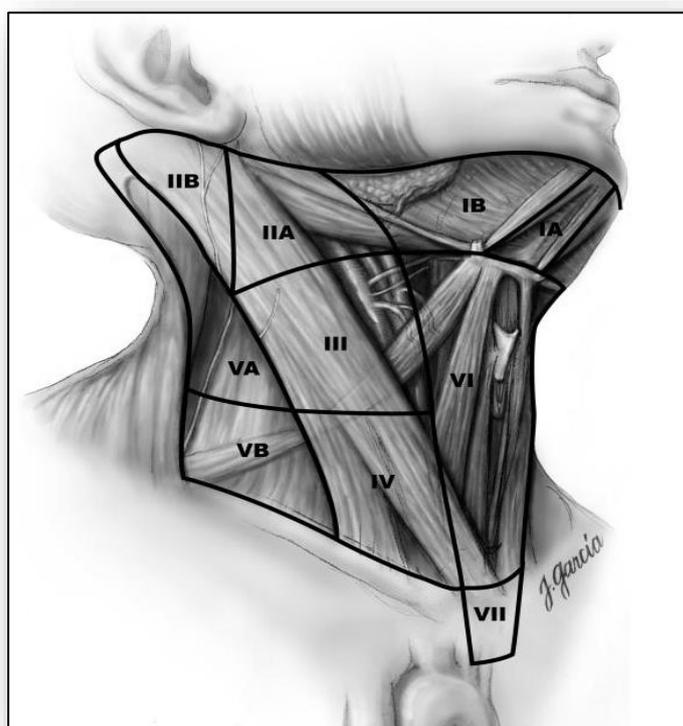


FIGURA 84: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA PARA LA DISECCIÓN DE LOS DIFERENTES COMPARTIMENTOS DEL CUELLO (131)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860578>

B. La Clasificación de la Sociedad Japonesa de Cirugía Tiroidea(191). Esta clasificación pese dividir la región cervical en el mismo número de territorios que la clasificación americana, utiliza unos límites y localización completamente diferentes.

En este caso divide en siete grupos de ganglios linfáticos situando cuatro compartimentos en el cuello central (I-IV), y tres en el lateral (V-VII).

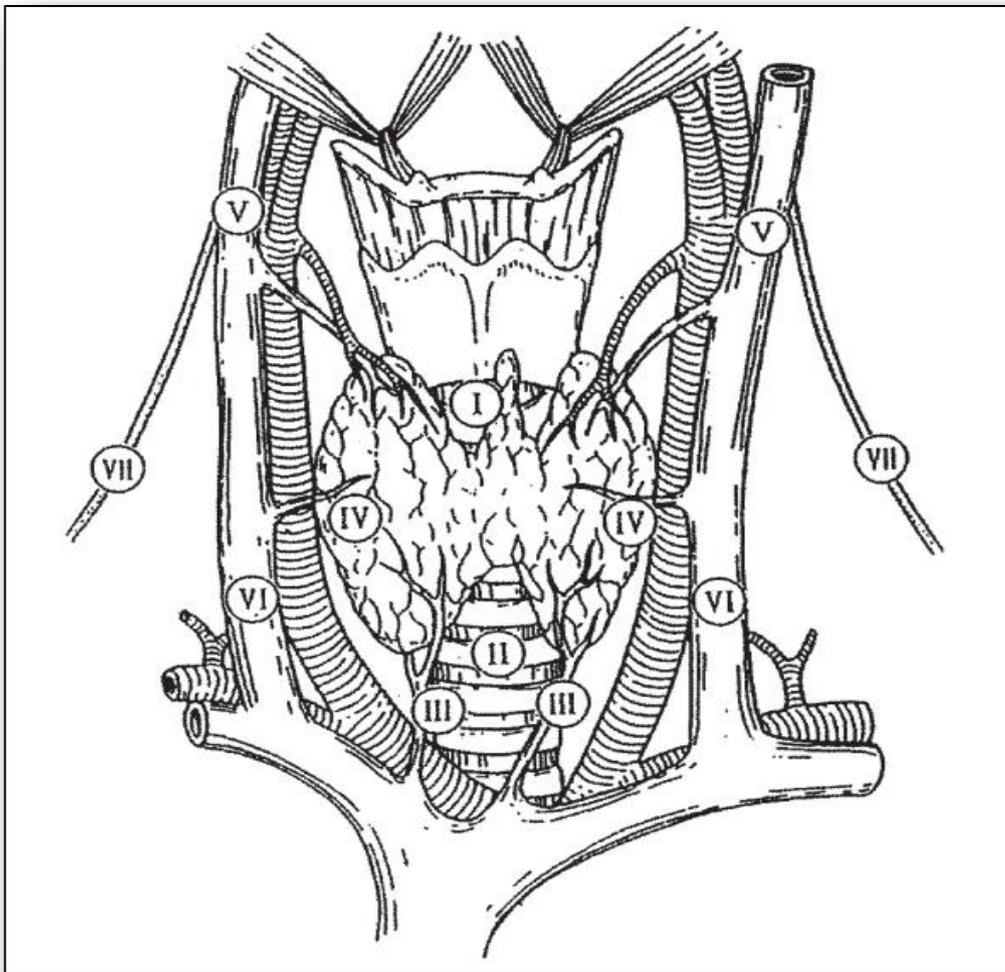


FIGURA 85: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS COMPARTIMENTOS CERVICALES SEGÚN LA SOCIEDAD JAPONESA DE CIRUGÍA TIROIDEA(191)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894028>

C. La **Clasificación Compartimental**(192) más utilizada para el cáncer medular de tiroides, con cuatro compartimentos linfáticos en el cuello: Central, que se extiende desde el hueso hioides hasta el tronco braquiocefálico y entre ambas carótidas comunes (C1a: central derecho y C1b: central izquierdo); C2: cervicolateral derecho, C3: cervicolateral izquierdo) y el compartimento infrabraquiocefálico o de mediastino superior (C4a: mediastino superior derecho, C4b: mediastino superior izquierda). Este sistema esta aceptado en la mayoría de países europeos y especialmente útil para los carcinomas medulares(193).

No hay que olvidar que existen diferentes patrones de diseminación de los cánceres desde las diversas localizaciones primarias de cabeza y cuello hacia los ganglios cervicales por lo que a cada tipo tumoral se le puede adaptar mejor una clasificación u otra.

Compartment classification [6]	American Head and Neck Society classification [24, 25]	UICC classification [36]	Japanese Society for Thyroid Diseases classification [22]
Lateral compartments II (right) and III (left)	Level Ia	1 submental	
	Level Ib	2 submandibular	
	Level II (a, b)	3 upper jugular	Group V
	Level III	4 mid-jugular	Group VI
	Level IV	5 lower jugular	Group VII
Central compartments Ia (right) and Ib (left)	Level V (a, b)	6 dorsal cervical	
		7 supraclavicular	
	Level VI	8 prelaryngeal/pretracheal	Groups I-IV
Mediastinal IV a + b	Level VII		
	—	—	—

FIGURA 86: TABLA COMPARATIVA SOBRE LOS DIFERENTES SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN PARA DIVIDIR EN COMPARTIMENTOS LINFÁTICOS(193)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306103>

En la actualidad en el caso del carcinoma papilar de tiroides se suele optar por dividir los compartimentos cervicales en dos grupos: central y mediastino superior (correspondiente a los niveles VI-VII de la AJCC) y dos laterales (correspondientes a los niveles I-V de la AJCC de ambos lados). Así se siguen teniendo en cuenta las referencias anatómicas y se unifica el lenguaje entre los diferentes profesionales.

4.4 DISEMINACIÓN GANGLIONAR METASTÁSICA

La proliferación tumoral, ya sea primaria (linfoma o leucemia) o secundaria (metastásica), rediseña por completo la arquitectura del ganglio y habitualmente genera hipertrofia. Este aumento en el tamaño de los ganglios ya se conocía hace siglos y gracias a esto se descubrió la diseminación de las células tumorales por los vasos linfáticos(194).

La metástasis ganglionar del cáncer de mama a la axila y su implicación en la supervivencia ya fue descrita por el cirujano francés Le Dran en el siglo XVI. Posteriormente Récaimer y Von Helmsbach-Meckel explican la migración del cáncer a través del sistema linfático. Por todo ello, Halsted en 1889 es el primer cirujano en proponer una linfadenectomía extensa a las pacientes con cáncer de mama para mejorar su supervivencia(195).

El siguiente desarrollo clínico importante con respecto a las metástasis linfáticas ocurre en la década de 1950 cuando se comienzan a utilizar inyecciones de radioisótopos para comprender mejor qué grupos de ganglios

linfáticos regionales drenan diferentes partes del cuerpo(196) y aparecen los mapas linfáticos de cada estirpe tumoral con diseminación linfática.

Años más tarde se da especial importancia al estudio de qué factores están implicados en la diseminación linfática de los tumores, como una etapa clave en el proceso metastásico. Así se reconocen para el cáncer de mama factores de crecimiento, quimioquinas, moléculas de la matriz extracelular y moléculas de adhesión secretados por las células tumorales capaces de promover la entrada de las células tumorales a los vasos linfáticos(197).

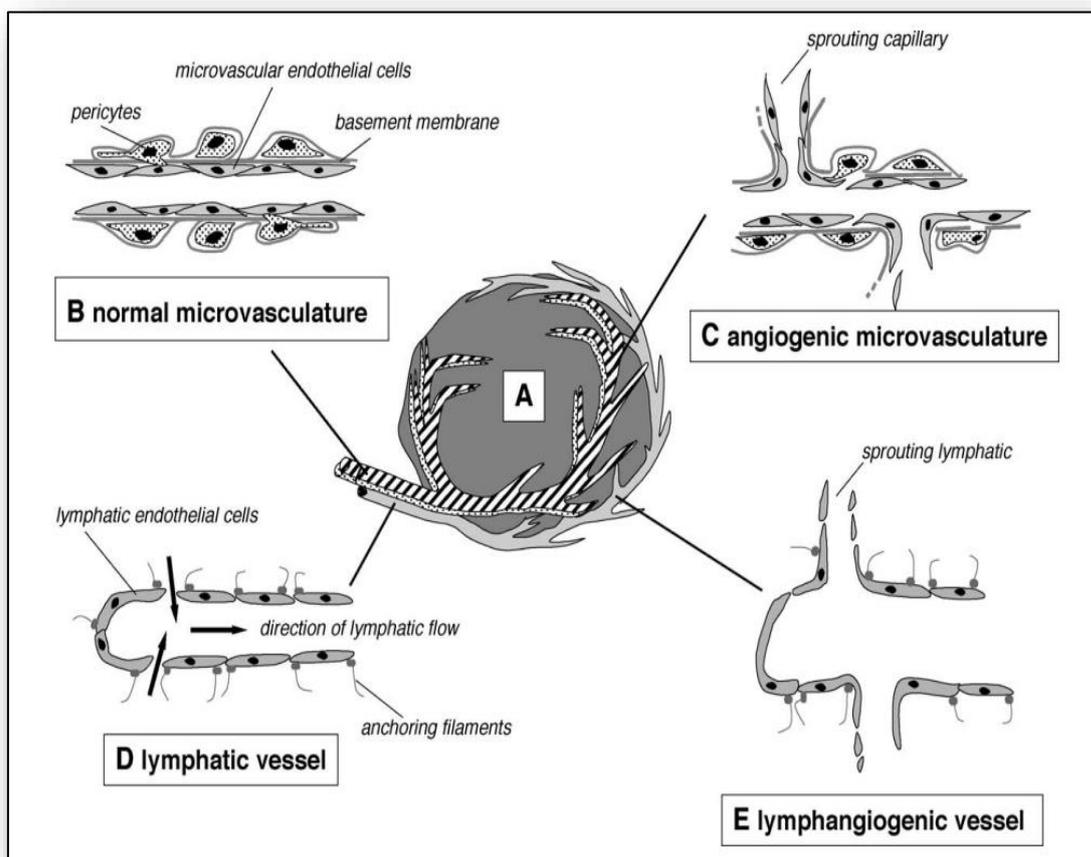


FIGURA 87: REPRESENTACIÓN DE LOS POSIBLES FACTORES IMPLICADOS EN LA DISEMINACIÓN LINFOVASCULAR DE LOS TUMORES(197)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055299>

En las últimas décadas encontramos modelos tumorales experimentales como los datos clinicopatológicos en humanos que demuestran el crecimiento de vasos linfáticos (linfangiogénesis) cerca de tumores sólidos y la presencia de estos a menudo se asocia con metástasis a ganglios linfáticos(198).

Se han identificado múltiples factores de crecimiento linfangiogénicos entre los que destacan la glicoproteína-C, la glicoproteína-D, el receptor 1 del endotelio vascular linfático y el receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-C, VEGF-D, LYVE-1 y VEGFR-3). Estos promueven la formación de vasos linfáticos tumorales y por medio de éstos, la diseminación metastásica de las células tumorales a los ganglios linfáticos.

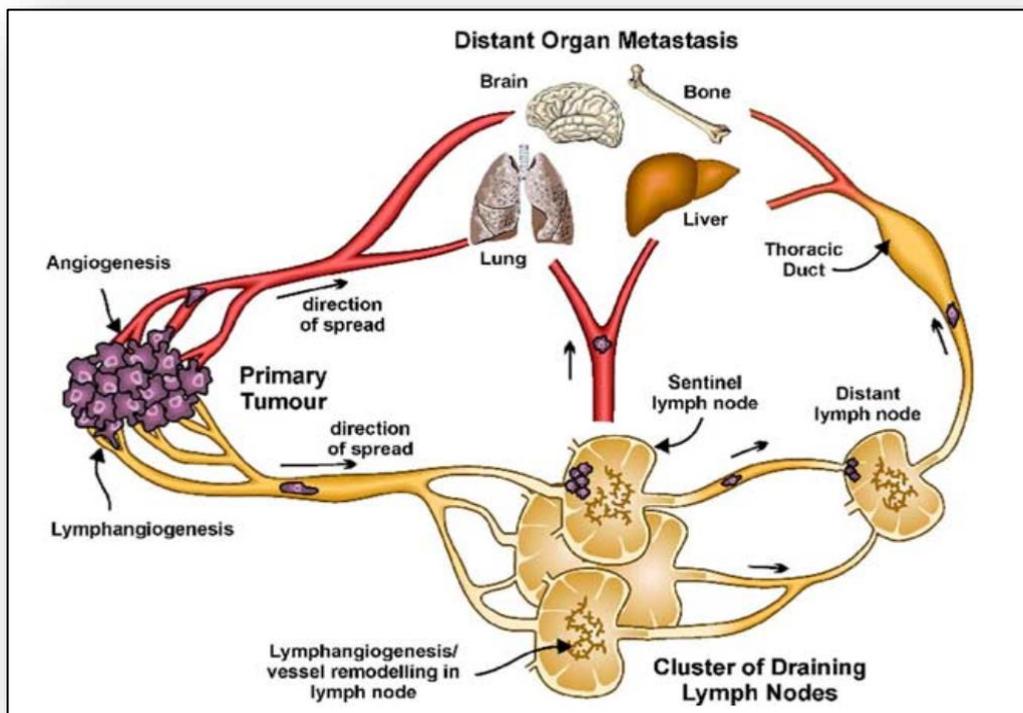


FIGURA 88: REPRESENTACIÓN DE LA DISEMINACIÓN METASTÁSICA DE LAS CÉLULAS TUMORALES A LOS GANGLIOS LINFÁTICOS(198)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519975>

Además, se ha demostrado que los factores de crecimiento linfangiogénicos secretados por el tumor primario pueden inducir linfangiogenesis en los ganglios linfáticos cercanos, incluso antes de la llegada de las células tumorales, lo que podría facilitar las metástasis.

El microambiente tumoral, en el que están presentes células del sistema inmune, fibroblastos, células sanguíneas, progenitores de células endoteliales y otros componentes, juega un papel crítico en la progresión de las células neoplásicas, mientras que un microambiente normal puede suprimir un proceso tumoral(199).

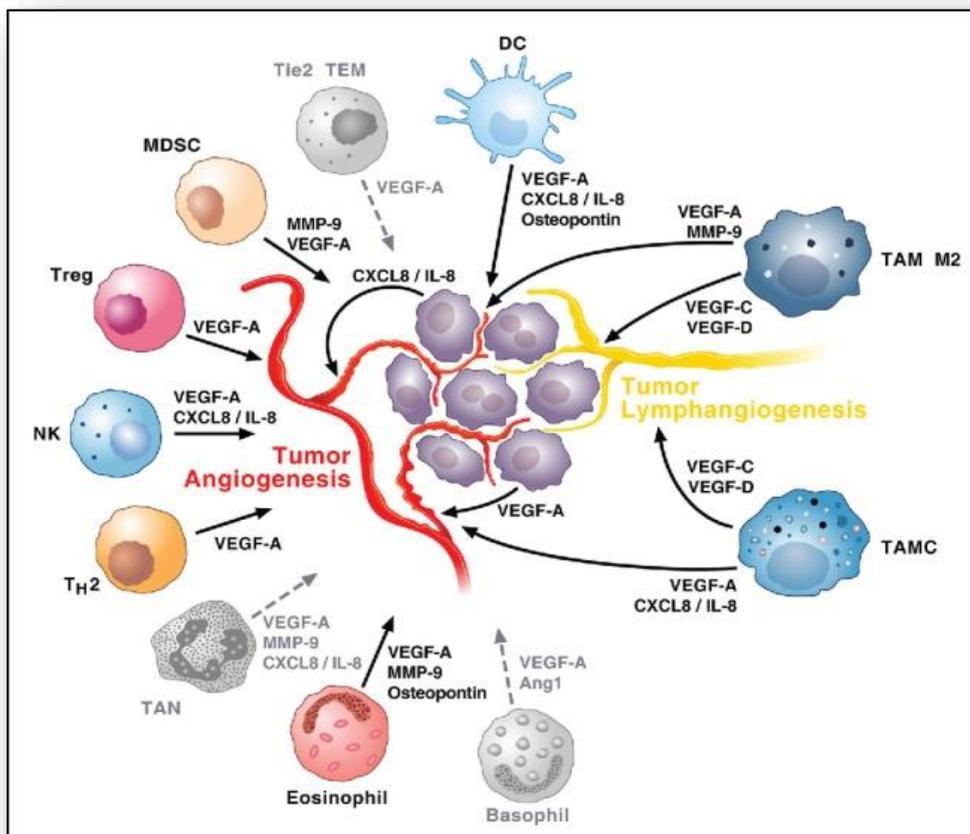


FIGURA 89: REPRESENTACIÓN DEL MICROAMBIENTE TUMORAL Y SU PAPEL EN LA PROGRESIÓN DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS(200)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471646>

Al revisar estudios sobre el microambiente tumoral y la diseminación metastásica a nivel molecular del CPT, encontramos hallazgos recientes sobre cómo las diferentes células inmunitarias y los mediadores pueden contribuir al desarrollo y progresión tumoral(200).

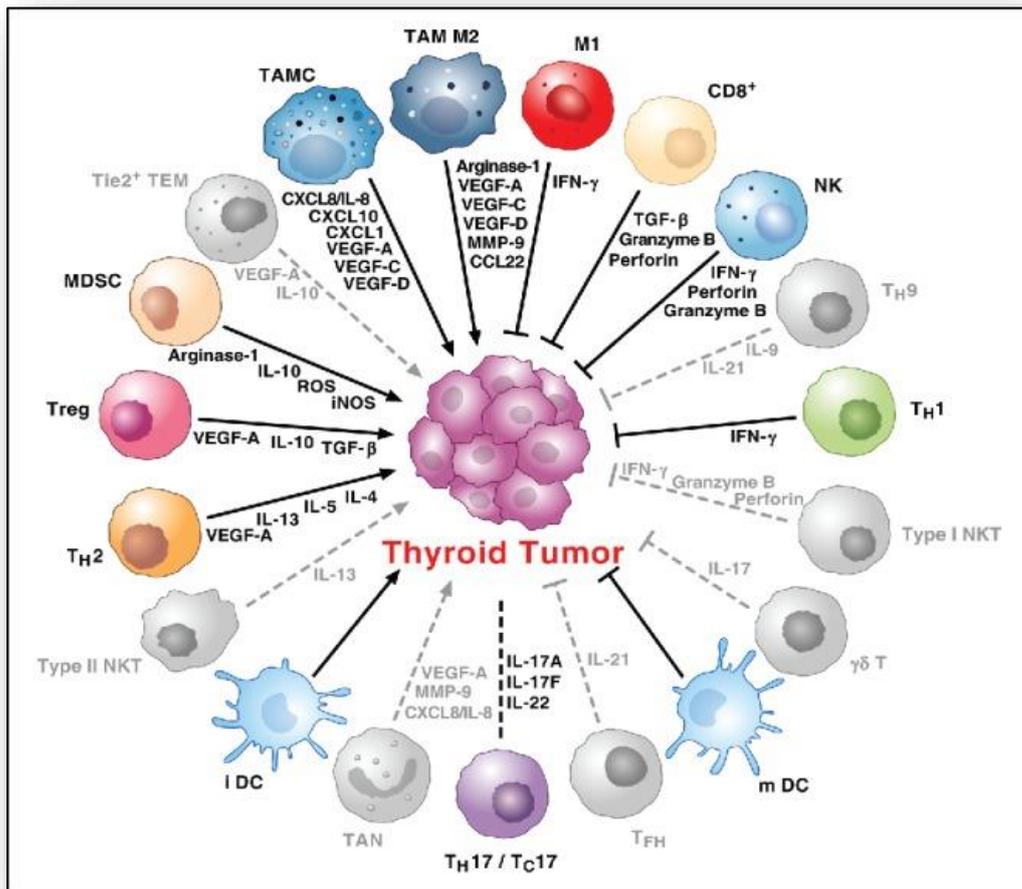


FIGURA 90: REPRESENTACIÓN DEL MICROAMBIENTE TUMORAL Y SU IMPLICACION A NIVEL MOLECULAR EN EL CPT(200)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471646>

El futuro va en la dirección de conocer mejor como se desarrolla el microambiente inmunológico e inflamatorio que se desarrolla entorno al tumor y buscar terapias inmunodirigidas para detener el crecimiento y la migración de las células neoplásicas(201).

GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE TIROIDES

5. GANGLIO CENTINELA.

5.1 CONCEPTO DEL GC

La técnica del ganglio centinela (GC) se conoce desde hace 26 años, cuando fue descrita por Donald Morton en pacientes con melanoma. Se fundamenta en dos principios básicos de presunción. El primero de ellos tiene relación con la diseminación metastásica de un tumor primario, que debe producirse por vía linfática. El segundo se basa en la hipótesis de la existencia de un patrón ordenado de la posible diseminación metastásica por las vías linfáticas hacia la región ganglionar.

Por lo tanto, el flujo linfático de dicho tumor no se distribuye de forma aleatoria, sino que se produce una progresión secuencial y predecible, gracias al funcionamiento de los ganglios linfáticos como filtros eficaces de las células tumorales.

Se denomina GC al primer ganglio al que drena por vía linfática un tumor, no siendo necesariamente el ganglio más activo o el que se encuentra más cerca de la lesión primaria, aunque habitualmente así ocurra. Y si dicho GC no muestra metástasis, se asume, con gran fiabilidad (> 95 %) que el resto de los ganglios de la región linfática tampoco las presentarán.

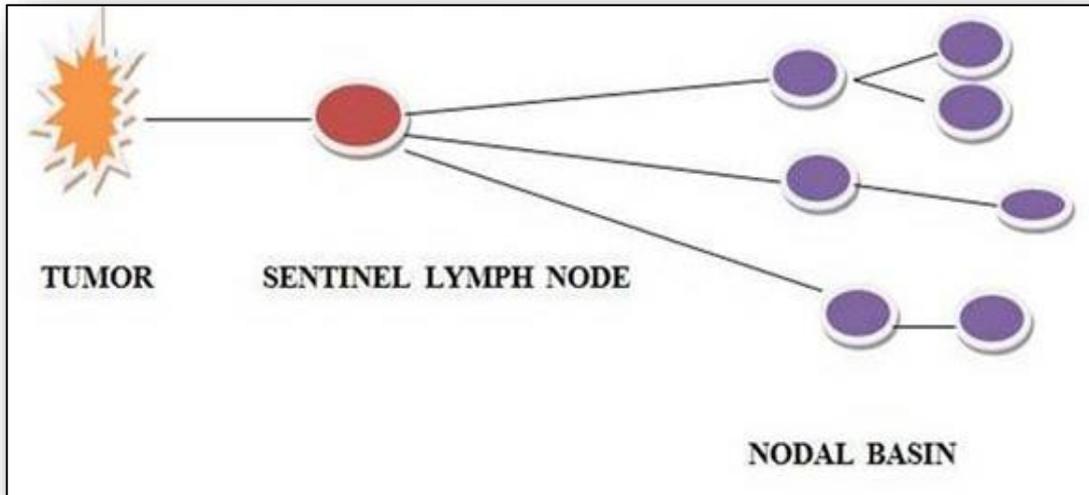


FIGURA 91: REPRESENTACIÓN GRÁFICA SOBRE EL CONCEPTO BÁSICO DEL GC

Una vez establecido el concepto del GC y asumiendo que se cumplen los principios sobre los que se sustenta esta técnica, la localización de dicho GC tiene una importante relevancia a nivel práctico.

Si el estudio anatomopatológico del GC descarta la existencia de células tumorales, es muy poco probable que el resto de ganglios de la cadena linfática se encuentren infiltrados por células tumorales. O viceversa, la afectación del GC orienta a una probable infiltración del resto de ganglios del mismo territorio.

Esto nos permite discernir que pacientes tienen presencia de metástasis linfática y, por lo tanto, se benefician de una linfadenectomía o por el contrario, aquellos pacientes que al no tener diseminación ganglionar, se puede evitar la linfadenectomía.

La expresión “una imagen vale más que mil palabras” pone en evidencia la fuerza que poseen las técnicas de diagnóstico por la imagen para explicar o mostrar determinados aspectos funcionales y morfológicos. De este modo, la realización de una linfogammagrafía prequirúrgica nos permite exponer, de modo muy visual, el concepto del GC.

En ésta prueba, realizada en el Departamento de Medicina Nuclear, inicialmente se inyecta un radiotrazador en el tumor y, con el fin de observar como migra por el tejido linfático, se obtienen múltiples imágenes de manera secuencial durante minutos o incluso dejando pasar varias horas. Así se puede observar, de manera dinámica, como el trazador se va acumulando en los ganglios que recogen el drenaje linfático procedente del tumor y que catalogaremos como GC.

Los radiotrazadores más utilizados en Europa son los nanocoloides de albúmina marcados con Tecnecio (^{99m}Tc). Una vez el radiotrazador entra en el flujo linfático, viaja por los capilares linfáticos hasta llegar al ganglio o ganglios conectados con el tumor y allí es fagocitado por la acción de los macrófagos que residen en los ganglios linfáticos.

Esta propiedad permite que, al estar marcados radioactivamente, podamos obtener una imagen gammagráfica y detectar la radiación durante el mismo acto quirúrgico utilizando sondas detectoras de rayos gamma portátiles, diseñadas para este fin.

Un ejemplo de ello es la imagen que sigue a continuación, correspondiente a una paciente con neoplasia de mama, donde se pretende ilustrar este concepto. En ella se muestra como el trazador, inyectado en el tumor situado en la mama izquierda de la paciente, se va desplazando hasta el ganglio axilar que acumula dicha substancia. Asimismo, aunque no se observa en todos los casos, en la imagen linfogammagráfica se puede observar el canal linfático (flechas) que conecta la zona de inyección (tumor) con el primer ganglio linfático de drenaje (GC)(202).

En ésta se observa como el trazador, inyectado en el tumor situado en la mama izquierda de la paciente, se va desplazando hasta el ganglio axilar que acumula dicha substancia. Además la linfogammagrafía nos permite observar una línea entre dos puntos, que corresponde al vaso linfático que conecta el tumor con el primer ganglio linfático de drenaje.

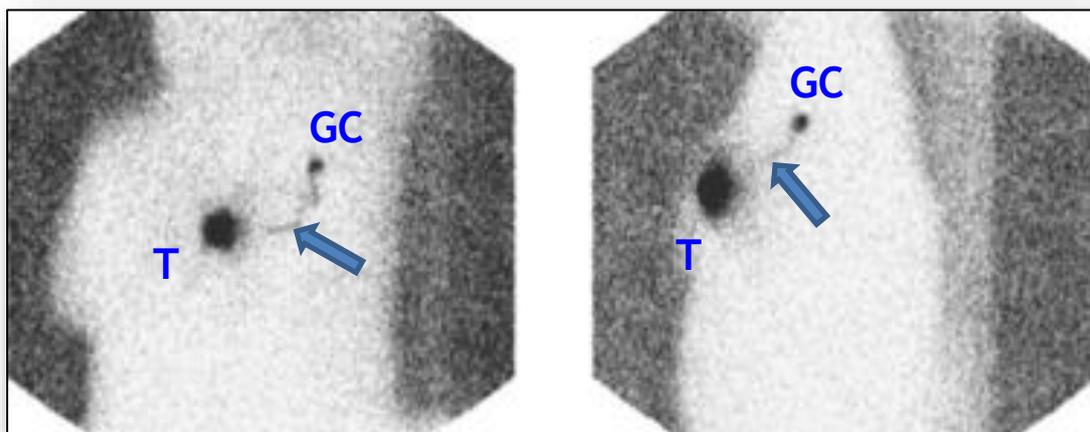


FIGURA 92: IMÁGENES LINFOGAMMAGRÁFICAS QUE MUESTRAN EL CANAL LINFÁTICO (FLECHA) QUE CONECTA LA ZONA DE INYECCIÓN PERITUMORAL (T) CON EL PRIMER GANGLIO LINFÁTICO DE DRENAJE (GC)(202)

<https://clinicalgate.com/local-staging-imaging-options-and-core-biopsy-strategies/>

5.2 DESARROLLO HISTORICO DEL GC

Para conocer las bases en las que se fundamenta el GC debemos retroceder tres siglos. El patólogo alemán Rudolf Virchow observó, en 1863, durante una autopsia que la tinta de un pequeño tatuaje localizado en el brazo de un marinero había migrado única y exclusivamente a un ganglio linfático.

Gracias a este hecho, encontramos en sus escritos la primera descripción sobre la distribución de la linfa a través de conductos linfáticos de un área corporal determinada y como ésta es recogida por un ganglio linfático específico. Por hallazgos como éste, Virchow es considerado uno de los fundadores de la medicina moderna.

Años más tarde los progresos avanzan gracias al estudio y tratamiento del melanoma. Destacar el trabajo realizado por el anatomista francés Marie Philibert Constant Sappey que publica en 1874 una nueva visión del mapa linfático, por medio de la utilización del mercurio, consigue delinear los vasos linfáticos cutáneos(203).

Las “líneas de Sappey”, como se les denominó, dividían la anatomía linfática del torso verticalmente en dos mitades y horizontalmente a través de la región umbilical en otras dos zonas -superior e inferior-, marcando los límites que no podía atravesar el drenaje de cualquier lesión situada en el área correspondiente de la piel.

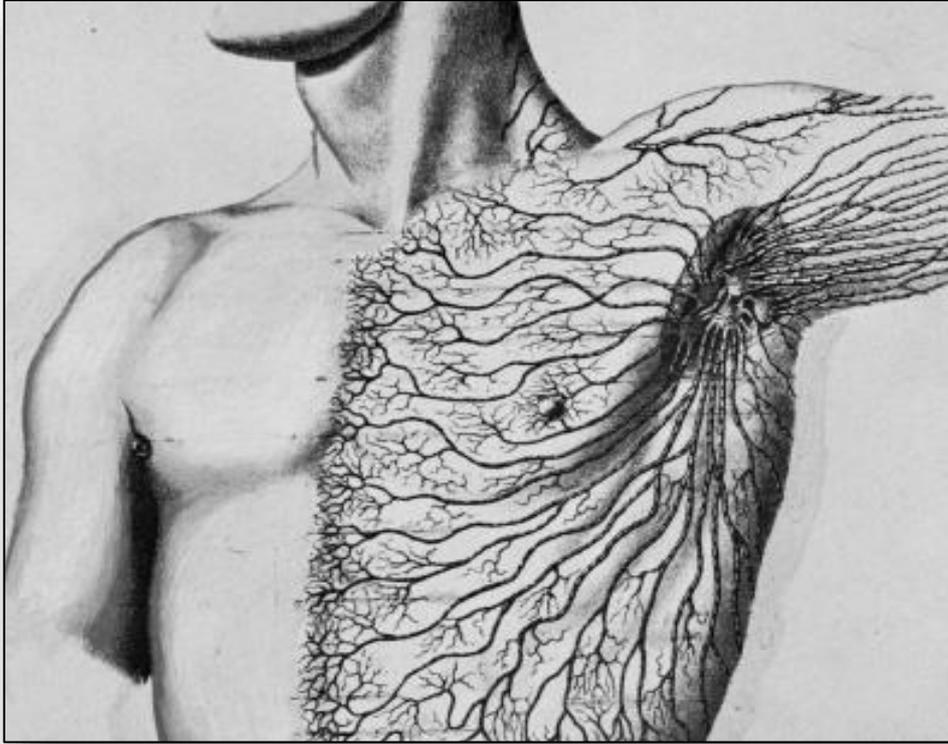


FIGURA 93: REPRESENTACIÓN DE LAS DENOMINADAS “LÍNEAS DE SAPPEY”
DESCRITAS POR EL ANATOMISTA FRANCÉS SAPPEY EN 1874(206)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25611772>

Tras estos hitos, en 1948 Raymond H. Randal, un estudiante de medicina de cuarto año de la Universidad de Harvard, observa la existencia de una potencial relación entre la presencia de un nódulo prelaríngeo y el comportamiento clínico de los tumores de laringe. Creativamente a dicho nódulo lo denomina “nódulo délfico” en relación a su similitud con el Oráculo de Delfos y su capacidad de profetizar el futuro.

Pocos años después aparecen escritos de Sherman sobre el drenaje linfático y la distribución ordenada y predecible de la linfa, confirmados tras aplicar un radioisótopo y observar su comportamiento por linfogammagrafía(204).

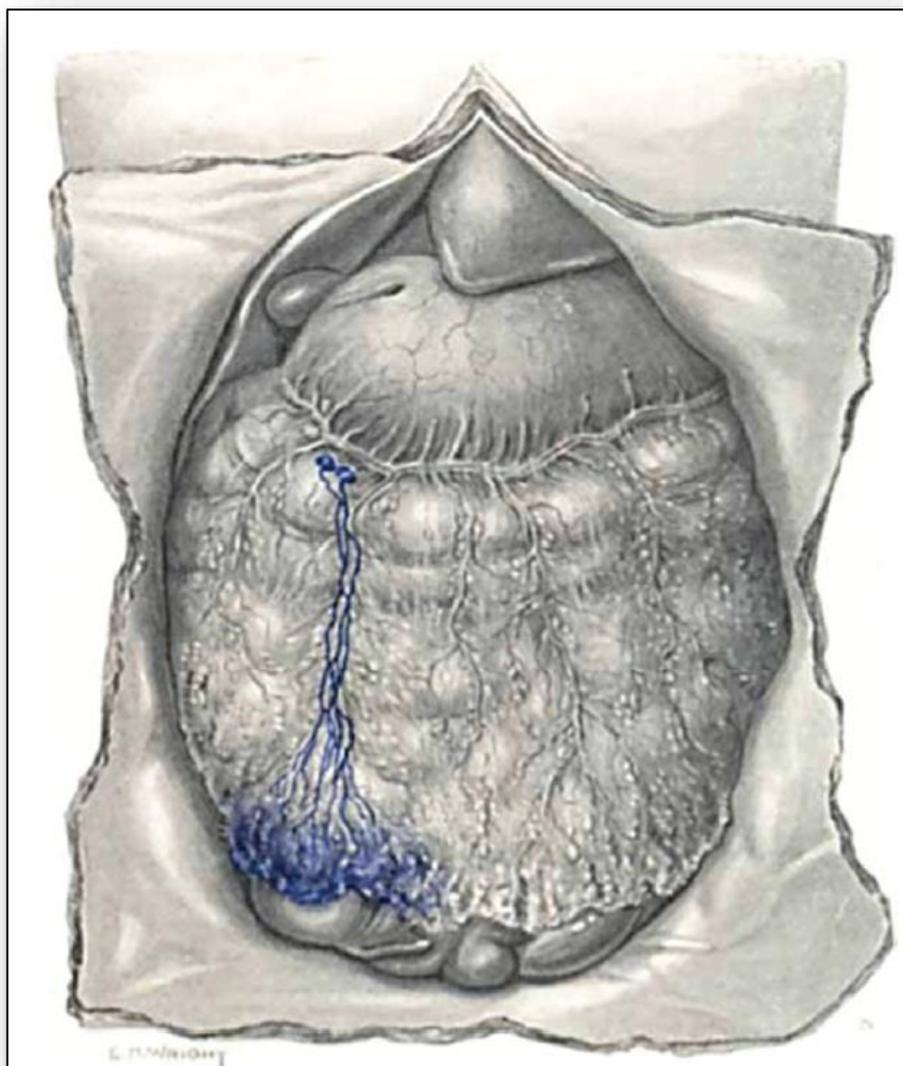


FIGURA 94: REPRESENTACIÓN QUE MUESTRA COMO BRAITHWAITE A PARTIR DE UN TINTE AZUL SOBRE EL OMENTO SE PUEDE ESTUDIAR LA MIGRACIÓN DEL COLORANTE POR EL SISTEMA LINFÁTICO(205)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25611772>

Ahora bien, si realizamos un examen cuidadoso de la literatura sobre el término "nódulo centinela", nos encontramos con los escritos del británico Leonard R. Braithwaite en 1923(205). Dicho cirujano es reconocido por sus estudios sobre el drenaje linfático del epiplón por medio de un tinte azul, primero en gatos y posteriormente en humanos(206).

Si bien, no es hasta finales de la década de 1960 cuando observamos por primera vez la denominación de “centinela” a un ganglio linfático con afectación tumoral. Este término es utilizado por Ernest Gould para describir el ganglio linfático localizado en la unión de las venas faciales anterior y posterior y su relación con las metástasis del cáncer de parótida(207).

Una década más tarde, pero con mayor reconocimiento en el tiempo, surgirá el concepto del “nodo centinela” descrito por el doctor Cabañas, un urólogo paraguayo, en el cáncer de pene(208). Este hacía referencia a un ganglio linfático localizado cerca del tubérculo púbico que recoge el drenaje linfático directo desde el pene hacia el resto de los ganglios y su relación con las metástasis de dicho tumor.

El concepto definitivo de GC, tal y como lo conocemos en la actualidad, no aparece hasta finales del siglo XX, con la descripción realizada por Morton y Cochran tras aplicar la idea de la diseminación metastásica ganglionar en el melanoma cutáneo y su estudio por medio de colorantes(209). Dichos autores definen este fundamento de la técnica, la conexión directa desde el tumor, por los canales linfáticos hasta los GCs.

Los estudios conjuntos de Cochran y Morton(210) cristalizan en la publicación datada en 1992 los resultados de la técnica, destacando la localización del GC en el 82 % de los pacientes con melanoma cutáneo en estadio I, con una tasa de falsos negativos menor al 1 % y sin falsos positivos(211).



Donald Morton



Alistair Cochran

FIGURA 95: FOTOGRAFÍAS DE DONAL MORTON (IZQUIERDA) Y ALISTAIR COCHRAN (DERECHA)(206)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25611772>

Este concepto se aplica, a día de hoy, en diversos tumores sólidos (cáncer de mama, melanoma, cáncer de pene, cáncer de vulva y cérvix, tumores gastrointestinales, de cavidad oral etc...)(212)

En 1993, Krag introduce el uso de trazadores radiactivos y una sonda detectora que permite la radiolocalización intraoperatoria del GC en el cáncer de mama(213). Al año siguiente Giuliano modifica la técnica usando un tinte, concretamente azul de isosulfán, sin necesidad de la sonda de detección intraoperatoria(214).

Posteriormente, Miner introduce la utilización de un radiofármaco inyectado alrededor del tumor guiado por ecografía, publicando, en 1998, unos resultados mucho mejores que los conocidos hasta la fecha. Reporta un valor predictivo positivo próximo al 98 % de la técnica aplicada en su estudio(215).

Por último, el equipo de Veronesi, en Milán, publica con buenos resultados la utilización de una gammasonda intraoperatoria para la detección del GC tras la inyección peritumoral del radiotrazador(216).



FIGURA 96: FOTOGRAFÍA DE LA GAMMASONDA INTRAOPERATORIA

5.3 APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DEL GC EN EL SIGLO XXI

Desde su introducción en 1992, la técnica del GC se ha difundido por el mundo entero, haciéndose de rutina para muchos cirujanos y siendo introducida en numerosas guías clínicas. Aunque el procedimiento ha evolucionado en los últimos años y sus indicaciones han ido asentándose en muchas estirpes neoplásicas, especialmente en el melanoma y en el cáncer de mama, todavía existen aspectos controvertidos en cada uno de estos tumores en los que se ha aplicado. Diversos factores técnicos, como el tipo de radiotrazador, el lugar de la punción y el procesado anatomopatológico presentan un impacto real sobre el rendimiento de la biopsia del GC.

Clásicamente, la localización del GC se ha basado en tres aspectos fundamentales: la realización de una linfogammagrafía previa al abordaje quirúrgico, la utilización de sondas detectoras y colorantes durante el acto operatorio y el posterior análisis histológico (por parte del anatomopatólogo) de los ganglios extirpados. Por tanto, la aplicación de la biopsia del GC en cualquier tumor es un procedimiento multidisciplinar que precisa una estrecha cooperación entre médicos nucleares, cirujanos y patólogos. Fruto de este buen trabajo en equipo es posible lograr una precisa inyección del trazador, un mapeo linfático exacto que permita determinar qué ganglios linfáticos deben ser considerados como GC, tanto en el estudio preoperatorio, como durante el acto quirúrgico(217), una adecuada escisión quirúrgica y un correcto estudio histopatológico posterior.

Desde el punto de vista del médico nuclear, el trabajo a realizar previo a la detección intraoperatoria se basa en la inyección del radiotrazador y la capacidad para generar imágenes prequirúrgicas demostrativas del drenaje linfático exacto de la lesión y la identificación correcta de los GC. Estos hechos deben extrapolarse posteriormente a la discusión con el cirujano para que éste tenga un «mapa de carreteras» preciso para localizar y extirpar el/los GC correcto/s.

Hace más de 25 años que se ha introducido esta técnica en el melanoma y en el cáncer de mama, convirtiéndose en la actualidad en la técnica de elección en la mayoría de casos. Posteriormente se está extendiendo su aplicación a otros tumores malignos: cabeza y cuello, urológicos, ginecológicos o incluso colorrectales, si bien, aún no se ha generalizado su uso.

Como se ha descrito brevemente en un apartado anterior, para la obtención de la imagen preoperatoria se utilizan actualmente partículas coloidales marcadas con ^{99m}Tc . Las partículas coloidales radiactivas se incorporan a los macrófagos ganglionares mediante un proceso de fagocitosis proporcionando una retención prolongada en los ganglios linfáticos.

Este proceso fisiológico (funcional) otorga un período de tiempo adecuado no solo para la detección del GC con las imágenes gammagráficas, sino también para su localización intraoperatoria mediante la utilización de dispositivos portátiles basados en la detección de radiación gamma(218).

En el cáncer de mama y el melanoma, el drenaje se caracteriza en su mayor parte por seguir vías linfáticas superficiales, las cuales pueden ser visualizadas y localizadas con la técnica descrita (linfogammagrafía y sonda detectora), así como con la combinación con colorantes vitales. Sin embargo, con la utilización de la linfogammagrafía se han observado diversidad de ganglios aberrantes, profundos o inesperados.

Todo ello supone un cambio real en los aspectos oncológicos de la estadificación (ganglios intramamarios, cadena mamaria interna, niveles II y III de Berg, ganglios en tránsito, paraaórticos). La presencia de ganglios profundos o fuera de los territorios de drenaje habitual constituye un reto durante el acto quirúrgico, y en ocasiones, no pueden ser extirpados.

La captación débil, el tamaño reducido del ganglio y una elevada radiactividad de fondo, así como factores como la obesidad, pueden ser explicaciones para esta dificultad en la visualización y la resección de los GCs. En los años 90, la incorporación de las imágenes de transmisión utilizando fuentes radioactivas planas hizo mejorar el trasfondo anatómico de las imágenes planares. Sin embargo, aunque la linfogammagrafía convencional sigue desempeñando un papel fundamental para discernir qué áreas linfáticas acogen el drenaje del tumor y que GCs deben extirparse, difícilmente proporcionará una información detallada de la localización anatómica y de la profundidad real del GC. Esta información es importante no solo para la extirpación del ganglio, sino también para una mejor planificación de las opciones quirúrgicas.

Durante las primeras décadas de empleo de la técnica, se ha utilizado este procedimiento basado en la realización de la linfogammagrafía con imágenes planares, adición o no de colorantes y utilización de sondas detectoras. En aras de conseguir y mantener la excelencia en los resultados de esta metodología se han aplicado controles de calidad exhaustivos y poder de este modo, valorar cada aspecto de este procedimiento. Esto ha sucedido especialmente en el cáncer de mama, a pesar de que las técnicas utilizadas para localizar el GC pueden variar según la tecnología que se utilice(219)(220).

Recientemente, nuevos desarrollos tecnológicos han aparecido en este campo y han revolucionado los conceptos clásicos. La simbiosis entre lo visual (linfogammagrafía, colorantes) y lo auditivo (sonda detectora), se ha refinado con la llegada de nuevas posibilidades que aumentan la capacidad visual, tanto en el marco prequirúrgico (SPECT/TC) como intraoperatorio (gammacámaras portátiles). En el transcurso de la pasada década, una generación inicial de gammacámaras híbridas posibilitó la fusión de la información funcional (SPECT) con la información morfológica (TC) en una sola sesión. Las imágenes resultantes (multimodalidad) fueron mostrando el o los GC en un entorno anatómico de gran utilidad para el cirujano.

En los últimos años, el componente TC de las cámaras híbridas ha sido mejorado ostensiblemente, permitiendo, en esta segunda generación de sistemas SPECT/TC, no solo la localización anatómica, sino también la identificación real del ganglio linfático considerado como centinela.

La SPECT/TC se ha utilizado en el melanoma y el cáncer de mama preferentemente en aquellos pacientes con drenajes no habituales o complejos. Este es el caso de los melanomas situados en la región de la cabeza, cuello o en la parte superior del tronco y en los drenajes extraaxilares en el caso del cáncer de mama. La SPECT/TC puede visualizar también ganglios linfáticos que no han sido identificados en las imágenes planares.

Además, la adición del estudio SPECT/TC está siendo esencial para localizar GCs en localizaciones profundas, por ejemplo en pelvis, retroperitoneo y abdomen en los tumores gastrointestinales, urológicos y ginecológicos(221).

5.4 CONCEPTO DE GC BASADO EN LINFOGAMMAGRAFÍA + SPECT/TC

Es muy importante poder llegar a una clasificación práctica de las imágenes preoperatorias (tanto planares como las generadas con SPECT/TC). Ello puede llevar a una mayor sinergia entre los médicos nucleares y al mismo tiempo a una mejor comunicación entre éstos y los cirujanos que permitirá una toma de decisiones adecuada para la cirugía.

La SPECT/TC no sustituye a la linfogammagrafía, sino que debe considerarse como una modalidad complementaria. La SPECT/TC se dirige en primer lugar hacia la localización anatómica de los GC visualizados ya en las imágenes planares. En algunos casos la SPECT/TC puede detectar también GCs adicionales lo que implica discutir la utilización combinada de ambas modalidades.

En los protocolos actuales la SPECT/TC se realiza posteriormente a las imágenes tardías (mayoritariamente después de 2h de la administración del radiotrazador). Esta adquisición secuencial de las imágenes es de gran utilidad, pero requiere especificar los criterios para la identificación de los GCs en las imágenes prequirúrgicas.

Habitualmente los GC se definen desde el punto de vista gammagráfico como:

1. Los primeros ganglios en aparecer en el estudio dinámico o en las imágenes secuenciales en una región ganglionar concreta.
2. Los conectados directamente con la zona de inyección por un canal linfático.
3. Cuando se da una combinación de estos dos criterios. Los ganglios que aparecían posteriormente en la misma región linfática se consideraban ganglios secundarios.

Teniendo en cuenta estos aspectos se ha propuesto una clasificación desde el punto de vista de la linfogammagrafía, incorporando tanto la imagen planar, como la imagen por SPECT/TC. En base a estos hallazgos se propone un diagnóstico de probabilidad (mayor o menor) de que los ganglios observados sean o no GC.

Los criterios principales para la identificación de los GC son la visualización de los canales linfáticos, el momento de aparición en las imágenes gammagráficas, el área de drenaje linfático y la intensidad de la captación de los ganglios linfáticos.

En base a estas variables podemos clasificar los ganglios linfáticos en tres categorías:

1. Definitivamente ganglio centinela:

- a) Ganglios con vía linfática propia directa: cada GC tiene su propio canal linfático procedente del tumor primario.
- b) Ganglio único de aparición precoz-tardía en una región linfática concreta.

2. Alta probabilidad de ser GC (pese no visualizarse el canal linfático propio):

- a) Ganglio no único que aparece entre el sitio inyección y el primer GC de la región linfática de drenaje.
- b) Ganglio no único de aparición temprana y captación creciente en las imágenes tardías visualizado en otras estaciones linfáticas.

3. Baja probabilidad de ser GC:

- a) Ganglios siguientes a los criterios 2 y 3 (habitualmente segundo y tercer escalón en la progresión linfática y de menor captación).

Las imágenes planares precoces (y el estudio dinámico inicial en caso de drenajes muy rápidos) son esenciales para identificar como GCs a los primeros ganglios linfáticos de drenaje mediante la visualización de los canales linfáticos. Estos ganglios (categoría 1) pueden distinguirse de los ganglios linfáticos secundarios (categoría 3), que aparecen principalmente en las imágenes tardías. En otros casos, se observa un solo ganglio linfático en las imágenes precoces y/o tardías. Este ganglio se considera también como definitivamente GC.

Sin embargo, en ciertos casos la SPECT/TC puede detectar ganglios adicionales en otras regiones linfáticas. Estos ganglios pueden ser considerados como definitivamente GC o con alta probabilidad de ser GC.

Con menor frecuencia puede aparecer un ganglio linfático radioactivo entre el lugar de la inyección y el primer ganglio linfático de drenaje; su aumento de captación del radiotrazador puede confirmar que este ganglio presenta una probabilidad elevada de ser un GC y ayuda a diferenciar este ganglio de una retención del radiotrazador en el canal linfático, que tiende a disminuir en las imágenes tardías.

La utilización de esta clasificación en la gammagrafía para caracterizar los ganglios linfáticos es también de utilidad para la toma de decisiones quirúrgicas.

Los ganglios linfáticos de las dos primeras categorías (definitivamente GC y alta probabilidad de GC) son ganglios linfáticos determinados por el médico nuclear y que deben ser extirpados en el quirófano por parte del cirujano.

Los ganglios con baja probabilidad de ser GC pueden ser extirpados en algunas ocasiones dependiendo del grado de radiactividad remanente determinada por la sonda detectora o por la gammacámara portátil si se utiliza ésta durante el control de la resección.

Otro aspecto importante es la necesidad de correlacionar los hallazgos de las imágenes fusionadas de la SPECT/TC con las de la TC. En la mayoría de los casos los GC con captación de radiotrazador corresponden a ganglios linfáticos aislados. Sin embargo, en algunas circunstancias la actividad observada en el SPECT/TC puede corresponder a un grupo de ganglios (imagen en racimo o «cluster»). Esta información obliga a un control exhaustivo tras extirpar el primer GC, especialmente en áreas de drenaje complejo, como el cuello(222).

En el acto quirúrgico, se consideran como GCs a aquellos que tengan una captación del radiotrazador representativa. De tal manera que se aceptan como ganglios aquellos que tengan una captación mayor al 10 % de la captación ganglionar máxima y con un límite de tres ganglios, seleccionando siempre los de mayor captación y en concordancia con los hallazgos gammagráficos previos. Se considera ganglios secundarios a aquellos que tengan una captación menos del 10% del ganglio de máxima actividad(223).

5.5 APLICACIÓN DEL GC EN EL CPT

Multitud de estudios han intentado definir factores de riesgo preoperatorios que ayuden a seleccionar en que pacientes se debe realizar la linfadenectomía y en que territorios. Gracias a la aplicación de técnica del GC en el cáncer de mama y en el melanoma, se ha conseguido disminuir, de forma muy significativa, el número de procedimientos de linfadenectomías regionales.

Desde el desarrollo inicial de la técnica a mediados de los años noventa, los cirujanos han intentado aplicar los beneficios de la misma a todo tipo de tumores. Para ello, es imprescindible que las metástasis se produzcan, de forma ordenada, por vía linfática.

Los primeros resultados publicados sobre el GC en el tiroides fueron reportados por Keleman y cols. en 1998. Estos autores, utilizando azul de isosulfán intratumoral, fueron capaces de localizar el GC en 14 de los 16 pacientes a los que les inyectó el colorante, aunque solo 5 de los casos presentaban un cáncer de tiroides(224). En 2001 Pelizzo publica una serie de 29 pacientes con diagnóstico preoperatorio de CPT a la que le aplica la técnica utilizando el colorante azul intratumoral. Detecta el GC en 22 pacientes (75 %) y solo en 4 casos hay afectación metastásica. Un dato importante, como veremos más adelante, es que localiza el GC en el compartimento central en 19 de 22 casos a los 3-4 minutos de inyectar el trazador y, en cambio, en 3 casos lo detecta en el compartimento lateral después de 15 minutos(225).

En 2003 encontramos una serie más extensa publicada por Takami y cols., en la que se analizan 68 pacientes con CPT utilizando también el colorante azul. En este caso se detecta el GC en la mayoría de pacientes (> 90 %) y en más de la mitad de ellos se detectan metástasis ganglionar (55 %), con una concordancia del 92% entre el resultado obtenido al analizar el GC y el vaciamiento cervical(226).

En este contexto, el estudio del GC en el tiroides empieza a ganar interés desde sus inicios a finales del siglo XX. Inicialmente se utilizaron en la mayoría de estudios, colorantes intraoperatorios, publicándose resultados muy heterogéneos en el cáncer de tiroides, lo cual frenó su aplicabilidad en este campo(112).

Accuracy and false negative rate of sentinel node localization in the published studies						
Author	Year	Number of patients	Type of tracer	Localization method	Number of SLN localized (%)	False negative (%)
Kelemen ¹⁴	1998	17	Blue dye	Visual	10 (83.0)	1/10 (10)
Dixon ¹⁵	2000	40	Blue dye	Visual	26 (65)	2/12 (16.6)
Rettenbacher ¹⁸	2000	9	Radiocolloid	Scintigraphy/gamma-probe	7 (77.7)	0/9 (0)
Pelizzo ³	2001	29	Blue dye	Visual	22 (75.8)	0/18 (0)
Catarci ¹⁹	2001	6	Blue dye/radiocolloid	Scintigraphy/gamma-probe/visual	6/6 (100) ^a	2/6 (33)
Chow ¹⁷	2004	15	Blue dye	Visual	10 (66.6)	1/10 (10)
Arch-Ferrer ¹³	2001	22	Blue dye	Visual	20 (90.9)	2/20 (10)
Fukui ¹⁶	2001	22	Blue dye	Visual	19 (86.3)	2/22 (9.1)
Carcoforo ³⁰	2006	41	Radiocolloid	Scintigraphy/gamma-probe	39 (97.5)	6/40 (15)
Dzodic ²¹	2006	40	Blue dye	Visual	37 (92.5)	2/40 (5)
Pelizzo ²²	2006	40	Radiocolloid	Scintigraphy/gamma-probe	40 (100)	10/40 (25)
Present series	2006	64	Radiocolloid	Scintigraphy/gamma-probe	62 (96.8)	7/62 (11.2)

^a All three methods together, 66, 50, and 83% for preoperative lymphoscintigraphy, vital dye, and probe scanning.

FIGURA 97: TABLA SOBRE LOS DIFERENTES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CON CPT Y LOS RESULTADOS OBTENIDOS AL APLICAR DIFERENTES TÉCNICAS PARA LOCALIZAR EL CG(112)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344018>

Ante la creciente preocupación de muchos autores por el estudio de las metástasis ganglionares y por su implicación en la supervivencia y la recurrencia del CPT, en 2007 Carcóforo y cols. aplicaron la linfogammagrafía preoperatoria y la de detección intraoperatoria mediante sonda detectora portátil con el fin de perfeccionar la técnica del GC en el tiroides. Así, publicaron sus resultados en un total de 64 pacientes, detectando el GC en el 96,8 % de los pacientes, pero con una tasa de falsos negativos superior al 10 % (112).

Durante la primera década del siglo XXI la técnica del GC ya ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad y una baja tasa de falsos negativos en la predicción del estado de los ganglios linfáticos regionales en el cáncer de mama, melanoma, pene y vulva (donde está ampliamente establecida como técnica estándar de estadificación) y se utiliza en la mayoría de centros a nivel mundial.

En cambio, su aplicación en el tiroides sigue siendo difícil y costosa de introducir en la práctica clínica y, para muchos autores, controvertida.

En 2011 Balasubramanian(130) publicó un metaanálisis donde incluyó los 24 estudios de mayor relevancia y tras la revisión sistemática concluyó que se trata de una técnica prometedora con potencial de evitar la cirugía profiláctica de ganglios linfáticos cervicales en hasta el 57 % de los pacientes con cáncer de tiroides y con afectación ganglionar clínicamente negativa antes de la cirugía. No obstante, la media de falsos negativos fue del 7 %.

Actualmente en el área de cabeza y cuello, las neoplasias que más se benefician de esta técnica son los melanomas y los carcinomas de cavidad bucal y de orofaringe, con resultados muy buenos, con una sensibilidad superior al 90 % y una especificidad entorno al 100 %.

En esta localización se requiere de una importante curva de aprendizaje para muchos cirujanos, por lo que se recomienda que la implementación de la técnica se realice por expertos en GC y así conseguir tasas de éxito significativamente mayor en la identificación, localización y escisión del GC (227).

La implementación clínica de la técnica en el cáncer de tiroides dista aún de ser una realidad. Son pocos los grupos que la realizan, aunque con resultados muy prometedores. González y cols. publicaron, tras el estudio de 43 pacientes, como dicha técnica estadifica al alza (de cN0 a pN1) a más del 50 % de pacientes, confirmando la necesidad de vaciamiento ganglionar en los tumores T3 y T4, pero pone al descubierto la presencia de metástasis linfáticas en el 40 % de los T1-T2(228).

En cambio otros grupos reportan resultados menos prometedores, obteniendo tasas de falsos negativos por encima del 15 %, al combinar la técnica con radiotrazador con el azul de metileno, dato que de ser cierto apoyaría la no aplicación del GC en esta patología (229).

Portinari y Carcóforo (230), en una revisión bibliográfica concluyeron que en todos los pacientes con CPT, también los de estadio T1y T2, debido a la elevada tasa de falsos negativos (en torno al 25 %), el estudio selectivo del GC debe abandonarse y convertirse en una técnica para guiar a la linfadenectomía selectiva de un compartimento específico del cuello (es decir, central o lateral) según donde se localice la captación del trazador, independientemente del estado del GC, con el fin de obtener una mejor estadificación de los ganglios linfáticos y poder seleccionar aquellos pacientes candidatos a la ablación con yodo radioactivo postoperatorio.

Como muestra la reciente revisión de Garau(231), publicada en febrero de 2019, se puede observar como en los últimos años se están llevando a cabo múltiples estudios científicos sobre la aplicabilidad del GC utilizando la combinación de la linfogammagrafía y el SPECT/TC, junto con el uso de radiotrazadores, que a diferencia de los estudios con colorantes, parecen obtener mejor tasa de detección del GC en CPT y una tasa de falsos negativos aceptable, no reportadas hasta entonces.

En resumen, la suma de técnicas de medicina nuclear suponen el avance hacia convertir en realidad la técnica del GC en CPT, como reporta el último meta-análisis, que analiza los recientes estudios en este campo(231).

5.6 METODOLOGÍA DEL GC EN EL CPT

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre médicos especialistas en medicina nuclear, radiólogos, cirujanos y patólogos. En la actualidad, el estudio del GC en el CPT está todavía en fase de evaluación.

Como veremos a continuación, han aparecido diferentes técnicas para la localización del GC. Inicialmente se empleó el uso de colorantes vitales, posteriormente se ha extendido la utilización de un marcador isotópico, e incluso podemos encontrar autores que defienden el uso de ambas técnicas combinadas.

1. TÉCNICAS DE MARCAJE GANGLIONAR:

a. Marcaje ganglionar con colorantes

Inicialmente la localización del GC fue descrita utilizando la inyección de un colorante en el tumor primario y visualizar, de este modo, directamente la migración del mismo a través de los vasos linfáticos hasta observar la tinción del primer ganglio conectado directamente con el tumor (zona de inyección).

Siguiendo los pasos de Morton y cols., en pacientes con melanoma, esta técnica se popularizó gracias a los trabajos de Giuliano et al. en pacientes con cáncer de mama, siendo posible localizar el GC en el 65 %-90 % de los pacientes (232).

En la práctica clínica, se pueden encontrar tres colorantes (azules) distintos:

1. En Europa se extiende el uso de un colorante denominado azul patente (Patent Blue V Dye. 2,5 % solution. Laboratoire Guerbet. Aulnay-sous-Bois. France).
2. También en Europa, se utiliza el **azul de metileno** (*formulación magistral*).
3. En cambio, en los Estados Unidos se utiliza con mayor frecuencia el **azul de isosulfán** (*Isosulfan Blue Vital Dye. Lymphazurin 1 %. Hirsch Industries. Richmond. VA. EEUU*).

Estos colorantes son poco hidrosolubles lo que permite su correcta distribución por los vasos linfáticos. Al llegar a los ganglios se distribuyen por el espacio subcapsular, haciendo visible al ojo humano su característico color azul.

En el CPT este método se desarrolló de dos formas distintas; la primera consistía en la inyección del colorante peritumoral, unos 5-20 minutos antes de realizar la intervención quirúrgica, y durante la disección se localizaba “a ojo desnudo” el ganglio teñido por el colorante. Su principal limitación era que el cirujano podía encontrarse ante un ganglio teñido (situación ideal) o ante muchos ganglios con presencia de colorante, lo que impedía saber con certeza qué ganglio había sido el primero en teñirse.

La segunda opción consistía en inyectar intraoperatoriamente el colorante y observar “in vivo” su migración. La principal limitación era que, al haber disecado la región peritumoral, se habían cortado capilares linfáticos, lo que suponía que, al inyectar el colorante, éste se distribuía por todo el campo quirúrgico y en ocasiones imposibilitaba la distinción exclusiva de los ganglios.

Como puntos en contra de la utilización exclusiva de los colorantes como medio para la localización del GC, podemos destacar:

1. La identificación visual del GC puede resultar difícil en determinadas áreas anatómicas como es la región cervical.
2. A menudo requiere de una disección amplia de los tejidos para localizar hacia donde ha migrado el colorante, accediendo a territorios ganglionares que no tienen relación con el ganglio buscado.
3. En ocasiones el colorante no se queda fijado en el ganglio, por lo que no se visualiza hasta inyectarlo repetidamente durante el procedimiento.
4. Otro inconveniente de los colorantes es la aparición de reacciones alérgicas que pueden aparecer hasta en el 1 % de los casos, si bien se suelen controlar con antihistamínicos y corticoides.
5. Quizás el punto más limitante en el uso de la tinta es su capacidad de dispersión en el lecho quirúrgico, complicando seriamente la disección de dicho campo, todo teñido de azul.

Respecto a las **reacciones adversas** con el uso de colorantes destacar el estudio publicado por Montgomery que refiere un total de 39 reacciones alérgicas tras el marcaje del GC con azul de isosulfán(233). Esto supone una incidencia del 1,6% en su extensa serie de más de 2.500 casos durante el mapeo en cáncer de mama. Aunque la anafilaxis después de la inyección de colorante azul de isosulfán es rara, dicho artículo resalta la necesidad de sospechar anafilaxia cuando ocurre inestabilidad hemodinámica después de la inyección del colorante.

Resalta la presencia de estas reacciones adversas no desdeñables producidas por este colorante que se debe asumir y explicar a todo paciente al que se le aplique dicha técnica.

También se debe saber que la mayoría de estas reacciones adversas fueron a nivel cutáneo, aproximadamente el 70 % de los eventos adversos, entre urticarias, prurito o incluso rash generalizado.

Otros efectos a tener en cuenta son la aparición de episodios de desaturación durante la cirugía, aunque estos suelen ser autolimitados; la aparición de lesiones cutáneas por la tinción de la piel, que también suelen desaparecer a las pocas semanas; la linfangitis química que no se extiende más de 24-48 horas o la orina teñida de colorante durante las primeras 24 horas. Aunque parecen ser pocos los incidentes en este sentido, se han descrito casos de necrosis cutánea tras la inyección de azul de metileno(234).

En el cáncer de tiroides, esta técnica fue aplicada inicialmente en 1998 por Kelemen y cols. Este grupo, reportó la administración de azul de isosulfán al 1 %, por vía intratumoral, en su serie de 16 casos con sospecha de CPT. Destaca en este estudio, que aunque pudieron localizar en casi todos los casos un GC, solo 5 pacientes tenían una lesión maligna de tiroides en la anatomía definitiva(224).

Larrad y colaboradores(235) publicaron, en 2012, su serie de 23 pacientes utilizando azul de metileno, con una tasa de éxito de más del 90 % en la localización del GC cervical, inyectando el colorante una vez disecado el campo y siguiendo «de visu» la progresión del colorante hacia el primer ganglio teñido, considerándolo como GC. La coincidencia del GC fue positiva en 7 de los 9 pacientes de la serie con metástasis ganglionares en la anatomía definitiva (77 % de los casos) y de estos 7 pacientes, en 5 casos se hallaron múltiples ganglios infiltrados en todo el cuello.

b. Marcaje ganglionar con radiotrazadores

Para resolver los problemas relacionados con los colorantes, principalmente aquellos casos en los que el trazador tiñe gran parte del campo quirúrgico, así como aquellos en los que para localizar el ganglio teñido se requieren disecciones extensas del árbol linfático, dificultando mucho la aplicabilidad y aumentando mucho la morbilidad asociada a la técnica, por lo que, ya desde los años noventa se inicia el estudio del GC con radiotrazadores.

1) Trazadores radioactivos

Están formados por un compuesto en el que uno de sus átomos es un elemento radiactivo, el cual puede ser administrado con fines diagnósticos o terapéuticos. En el caso del GC los radiotrazadores deben, óptimamente, poseer unas características determinadas. Para que el procedimiento sea exitoso es conveniente que el radiotrazador tenga una rápida reabsorción linfática desde el lugar de inyección y la mayoría se acumule en el primer ganglio que encuentre y escasamente en el resto de los ganglios linfáticos. Para ello el tamaño de partícula requiere ser lo suficientemente pequeña para que permita su paso a la circulación linfática y lo suficientemente grande para ser atrapado y retenido en el ganglio linfático.

En 1993, Krag publicó los primeros resultados tras utilizar un radiotrazador para la localización del GC en el cáncer de mama(236). Desde entonces ha ido evolucionando el conocimiento sobre estos fármacos. Actualmente el isótopo radiactivo más utilizado para constituir un radiotrazador es el Tecnecio metaestable (^{99m}Tc), por ofrecer una facilidad de marcaje (unión del isótopo radiactivo a compuestos no radiactivos) con gran cantidad de moléculas y por su fácil obtención, mediante la elución de un generador de Molibdeno (^{99}Mo). Además, sus características (vida media corta de 6h; emisor gamma y baja energía de 140 keV), posibilita obtener imagen gammagráfica con una escasa exposición a la radiación del paciente y el personal sanitario.

Al igual que en el resto del mundo, el radiotrazador más empleado en Europa utiliza partículas nanocoloidales de albúmina marcadas con ^{99m}Tc . Una vez reconstituido e inyectado en la lesión, las partículas del radiotrazador migran del espacio intersticial al interior de los vasos linfáticos, y allí se mueven gracias a las contracciones y relajaciones rítmicas de la musculatura lisa de estos vasos y las válvulas que las propelen hacia los ganglios linfáticos. Una vez transportadas a los ganglios linfáticos son retenidas mediante atrapamiento o fagocitosis por los macrófagos que se localizan en el seno marginal del mismo. Se ha observado que algún tiempo después de su administración (minutos a horas), el trazador se localiza y permanece en el GC, lo que permitirá su detección hasta incluso 24 horas después de inyectado.

Los factores descritos que influyen en la migración del trazador radiactivo son: la actividad muscular y respiratoria, que aumenta la presión linfática y por lo tanto el flujo linfático, el tamaño de la partícula o coloide y el número de partículas inyectadas, así como características propias del paciente y posibilidad de bloqueo del flujo linfático por parte de células tumorales(237).

Metodológicamente no existe un consenso establecido en cuanto a la dosis a administrar, volumen total de inyección y la vía de administración, factores que pueden influir en la detectabilidad del GC. El volumen utilizado por la mayor parte de los autores, oscila entre 0,1-0,5mL en dosis que van desde los 5,5 hasta los 120MBq (en función del protocolo de cada centro y la realización de la cirugía el mismo día o el día después de la inyección del radiotrazador).

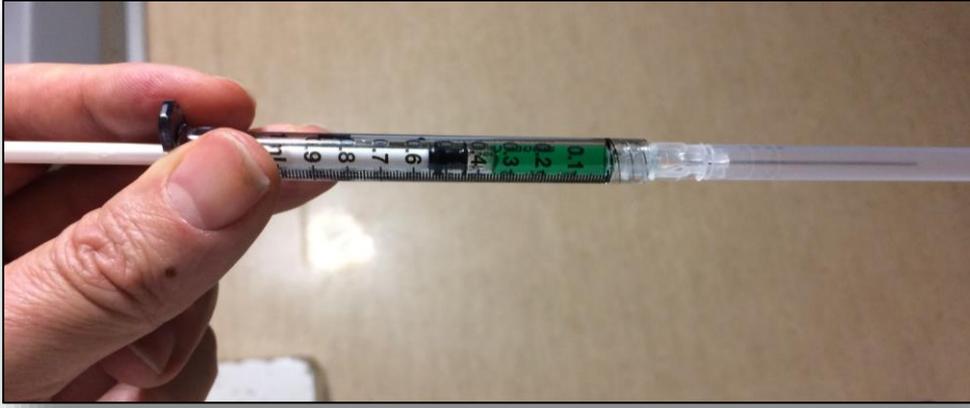


FIGURA 98: FOTOGRAFÍA DEL RADIOTRAZADOR CARGADO Y LISTO PARA SER ADMINISTRADO

2) Coloides

El elemento radioactivo se une a pequeñas sustancias formadas por partículas neutras e inertes, conocidas como coloides y cuyo tamaño de partícula va desde un nanómetro hasta cien nanómetros.

Es especialmente importante el tamaño de las partículas. Habitualmente, para este tipo de prueba se requiere tamaños de partículas que oscilan entre nanómetros y micras. El nanómetro (nm), que equivale a mil millonésimas partes de un metro ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). Para el uso en el GC es necesario que las partículas muestren un tamaño, del orden de decenas de nanómetros. Habitualmente, según la disponibilidad en los diversos países, se utilizan partículas coloidales entre 5 y 600 nm. Sin embargo, las partículas de tamaño superior a 500 nm quedan retenidas en el espacio intersticial del punto de inyección y muestran escasa o nula migración. Al analizarse los diversos coloides, los de menor diámetro (entre 2 y 30 nm) difunden con más facilidad

por los canales linfáticos distribuyéndose en múltiples ganglios de drenaje, mientras que los de mayor tamaño (> 100 nm) pueden quedar retenidos en el punto de inyección y por tanto localizar menos ganglios. Por ello, los coloides ideales para esta técnica deben ser de tamaño intermedio, entre 5 y 100 nm.

La comprensión del comportamiento biológico de los coloides es necesaria a la hora de elegir el coloide más apropiado para la realización de la gammagrafía linfática y la detección del GC. Para ello, el comportamiento biológico de los coloides radiactivos y su capacidad para ser fagocitados, está determinado por los factores físico-químicos del propio coloide, como son las características de superficie, el número y el tamaño de las partículas, factores biológicos dependientes del organismo al que son administrados (opsoninas, cambios in vivo de las partículas, activación de macrófagos) y por múltiples factores técnicos como la metodología empleada, lugar y vía de inyección, tiempo transcurrido desde la inyección del coloide y volumen inyectado.

El mecanismo de entrada de los coloides en los capilares linfáticos se cree que se realiza través de las uniones que existen entre las células endoteliales y que son transportados en vesículas mediante pinocitosis. Los coloides son aclarados por el drenaje linfático con una velocidad inversamente proporcional al tamaño de la partícula(238). Las partículas de menor tamaño son aclaradas del lugar de inyección con mayor velocidad, las de diámetro intermedio atraviesan los capilares linfáticos y quedan atrapadas en el ganglio, mientras que las partículas mayores, presentan un aclaramiento mucho más lento hacia los canales linfáticos.

Otro hecho relevante a la hora de aplicar el radiofármaco a la técnica del GC es conocer cuando y como se produce la fagocitosis por los macrófagos(239). Para que se produzca este proceso los receptores de los macrófagos deben detectar el coloide como un cuerpo extraño con el fin de fagocitarlo. Estos receptores macrofágicos, altamente específicos, reconocen las partículas mediante opsoninas o por la propia naturaleza de las partículas. La respuesta fagocitaria de la membrana celular es proporcional al tamaño y número de partículas presentadas. Si el número de lugares de unión está saturado, la tasa de aclaramiento desde la linfa vendrá determinada por la tasa de regeneración de los lugares de fijación. Esto implica la ingestión de los sitios ocupados seguida de la regeneración de la membrana plasmática.

Por ello, se ha observado que en etapas tumorales precoces la activación de los macrófagos es mayor y por tanto hay mayor fagocitosis y mayor retención del radiofármaco. En cambio, en estadios avanzados del tumor la activación de los macrófagos es menor y por tanto la captación del radioisótopo también es menor.

Una vez se conocen los factores a tener en cuenta, los *fantoma* disponibles para este procedimiento son la albúmina nanocoloidal, sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y el sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina. Todos ellos han demostrado una buena delimitación de los ganglios de drenaje tumoral. El coloide más utilizado en Europa es el nanocoloide de albúmina.



FIGURA 99: BOTES DE ^{99m}Tc -nanocolloid (Nanocoll $\text{\textcircled{R}}$, GE Healthcare, Saluggia, Italy)

No obstante, según la zona geográfica donde nos encontremos habrá una disponibilidad u otra de diferentes radiotrazadores(240).

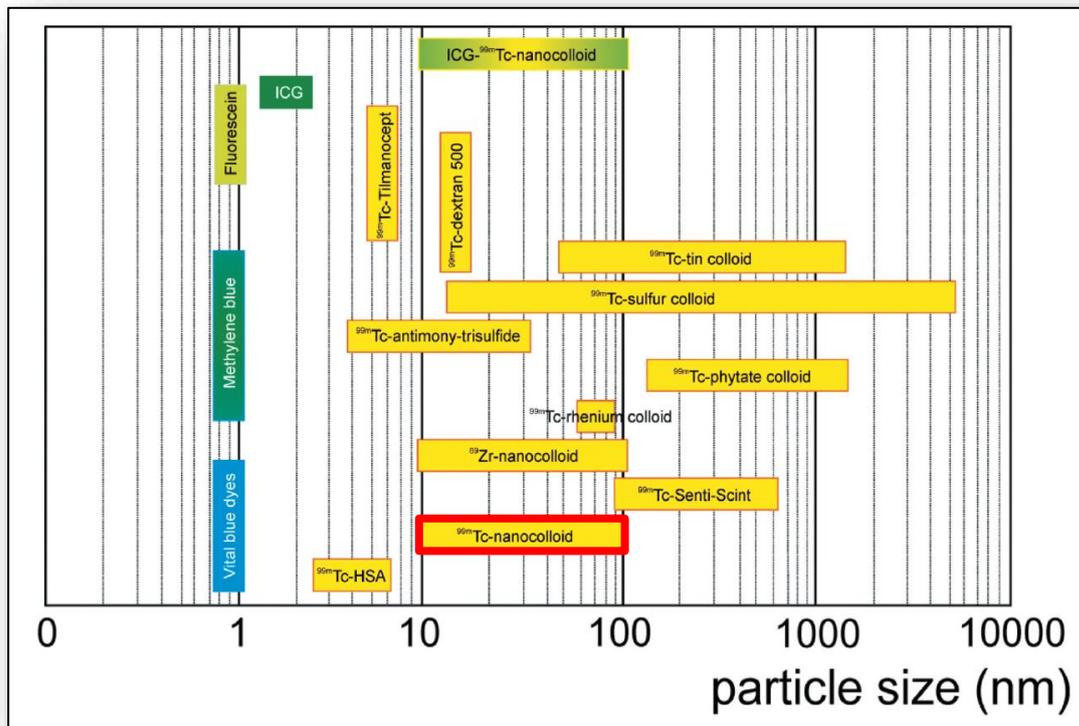


FIGURA 100: GRÁFICA SOBRE EL TAMAÑO DE LOS RADIOTRAZADORES, DESTACANDO EL ^{99m}Tc -nanocoloide (RECUADRO ROJO)(240)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835293>

Una vez conocidas las características de los radioisótopos y los coloides, a modo de resumen, la técnica del GC con un radioisótopo consiste en inyectar tan cerca del tumor como sea posible un volumen determinado de una suspensión coloidal marcada con un isótopo radiactivo, con un tamaño de partícula adecuado para una correcta migración desde el espacio intercelular hacia el sistema linfático y almacenamiento en los ganglios que atraviese a su paso. Tras este procedimiento este fármaco acumulado en los ganglios es detectado de manera externa, ya sea mediante imagen preoperatoria en gammacámara (linfogramagrafía) o intraoperatoriamente mediante sonda gamma detectora.

c. Marcaje ganglionar combinado

Este método consiste en una técnica combinada de colorante azul y el uso de un radiotrazador para la localización del GC. En este sentido, en la literatura encontramos la técnica descrita con un radiotrazador y además se administra intraoperatoriamente y de forma intratumoral el colorante vital (habitualmente azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno). Hay autores como que defienden su uso, con el simple argumento de que mejor dos herramientas que una para localizar los ganglios(232). Ante esta posibilidad se han de tener en cuenta los posibles datos discordantes entre las dos técnicas. Pero sobretodo hay que tener en cuenta la morbilidad que puede surgir al intentar buscar un ganglio guiados por la gammasonda portátil si el campo quirúrgico se encuentra teñido de azul. En nuestro centro no hemos realizado la técnica combinada, basándonos exclusivamente en la distribución del radiotrazador y, en la imagen y localización intraoperatoria con sonda detectora.

2. APLICACIÓN DE LA TÉCNICA POR MEDIO DE COLOIDES

A. ADMINISTRACIÓN INICIAL DEL COLOIDE

La vía de administración más utilizada en el cáncer de tiroides es la intratumoral guiada por ecografía. También se ha descrito la vía peritumoral, especialmente útil en tumores calcificados o de difícil acceso. El trazador se suele administrar el día previo a la intervención quirúrgica, aunque puede inyectarse el mismo día (según protocolo de cada centro) y permanece almacenado en el GC más de 24 horas después de administrarlo. En nuestro caso, se administran 111-148 MBq (4 mCi) en 0.2 ml del radiotrazador ^{99m}Tc -nanocoloide (Nanocoll®) para permitir la detección quirúrgica a las 24hs.



FIGURA 101: FOTOGRAFÍA DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATUMORAL DE ^{99m}Tc -NANOCOLOIDE (NANOCOLL®) GUIADO POR ECOGRAFÍA

B. ESTUDIO PREQUIRURGICO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL COLOIDE

El estudio preoperatorio por imagen del GC, cuando éste es marcado con radiotrazadores, consta de dos etapas: la primera se basa en la visualización del drenaje y localización del GC mediante una linfogammagrafía; y una segunda etapa que consiste en la detección y marcaje de la posición aproximada del GC en la piel.

1. Linfogammagrafía preoperatoria

El objetivo de la realización de la linfogammagrafía preoperatoria es mostrar una imagen funcional del drenaje linfático en condiciones fisiológicas (sin las variaciones que se producen durante la resección quirúrgica del tumor primario), valorar qué áreas linfáticas son tributarias del drenaje desde el tumor primario e identificar el GC en ellas.

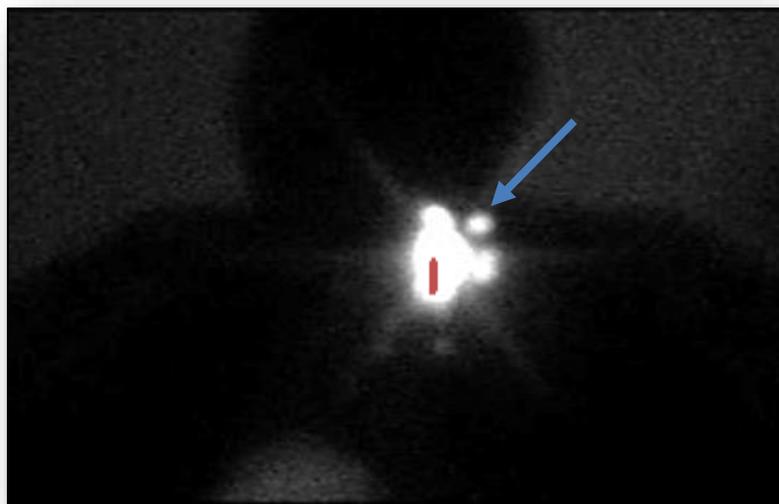


FIGURA 102: LINFOGAMMAGRAFÍA PREOPERATORIA.

GC (FLECHA AZUL) EN REGIÓN LATEROCERVICAL IZQUIERDA, CRANEAL A LA ZONA DE INYECCIÓN DEL RADIOTRAZADOR INTRATUMORAL (BARRA ROJA).

En general, el estudio linfogammagráfico se puede dividir en diversas fases según cuando se realice la toma de imágenes:

- **Fase inicial o dinámica:** Se adquieren imágenes de forma inmediata a la inyección del trazador y se registra una imagen cada 30-60 segundos, durante 10-20 minutos. Esta fase permite, en la mayoría de casos, especialmente aquellos tumores con drenaje superficial, visualizar los canales linfáticos y proporcionar información cronológica sobre el orden de llegada a los ganglios y definir así los GC. No obstante, esta fase, en el cáncer de tiroides, es de difícil valoración, dada la proximidad de la zona de inyección con las áreas de drenaje.
- **Imágenes precoces:** Realizadas inmediatamente después de la fase dinámica o directamente a los 20-30 minutos post inyección. Se realizan diversas proyecciones de la zona a estudiar (anterior, lateral, oblicuas, posteriores), según visualización del drenaje.
- **Imágenes tardías:** Se obtienen, habitualmente, a las 2-4 horas post-inyección, aunque pueden realizarse hasta momentos antes de la intervención quirúrgica. Se valoran comparándolas con las imágenes precoces y dinámicas para valorar, según los criterios descritos anteriormente, cuáles son los GC definitivos o de alta probabilidad. Esta fase mostrará la retención prolongada en el GC, que habitualmente será el que presente mayor actividad. En ocasiones se puede detectar el drenaje hacia otros territorios no visibles en la imagen dinámica inicial

debido a la presencia de un flujo linfático lento. Además, permitirá adquirir proyecciones adicionales (laterales, oblicuas) que orienten sobre la profundidad del mismo, realizándose un marcaje cutáneo con tinta indeleble.

En nuestro centro se obtienen, habitualmente, imágenes de la región cervical (anterior, oblicua y lateral) a los 30 minutos y a los 120 minutos tras la inyección realizada previamente por ecografía. Se utiliza una gammacámara de campo amplio, colimador de baja energía y alta resolución con ventana de adquisición centrada en 140 kEv (fotópico del ^{99m}Tc) y una ventana del 20 %.

Para la obtención de imágenes con cierto contorno anatómico, se utiliza un dispositivo (fantoma de metacrilato) relleno de agua con cierta actividad de ^{99m}Tc (2 mCi), lo que permite que el paciente frene la radiación procedente de este fantoma y quede representada su silueta en la imagen gammagráfica.

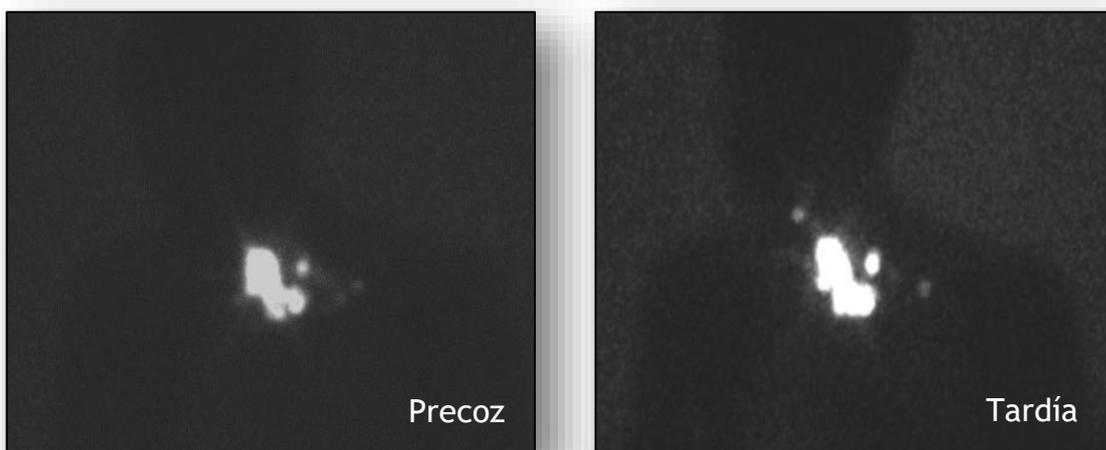


FIGURA 103: LINFOGAMMAGRAFÍA PREOPERATORIA, PRECOZ Y TARDÍA

2. Detección y marcaje del GC en la piel

Una vez se han obtenido las imágenes tardías, y si se ha identificado algún GC, se procede a su marcaje externo en piel mediante la utilización de una fuente puntual de ^{99m}Tc o incluso un lápiz con punta de ^{57}Co .

Es entonces cuando se puede proceder al siguiente paso, que consiste en mover esa fuente puntual (^{99m}Tc o ^{57}Co) sobre el paciente hasta hacerla coincidir con la captación del radiotrazador considerada como GC. Dado que se visualiza este desplazamiento en la pantalla de la gammacámara, en tiempo real (persistencia), podemos ver el punto exacto donde coinciden ambas actividades y marcar ese punto en la piel con un rotulador de tinta indeleble (Figura 104).



FIGURA 104: FOTOGRAFÍA DEL PUNTO EXACTO (MARCADO CON TINTA INDELEBLE) DONDE COINCIDEN AMBAS ACTIVIDADES.

También puede realizarse este marcaje utilizando una gammacámara portátil (disponible en nuestro centro, Sentinella, Oncovision, Valencia), que nos permite refinar este marcaje cutáneo y obtener una imagen prequirúrgica para compararla, posteriormente, con la obtenida en quirófano y valorar, de este modo si se ha marcado correctamente el potencial GC (Figura 105).

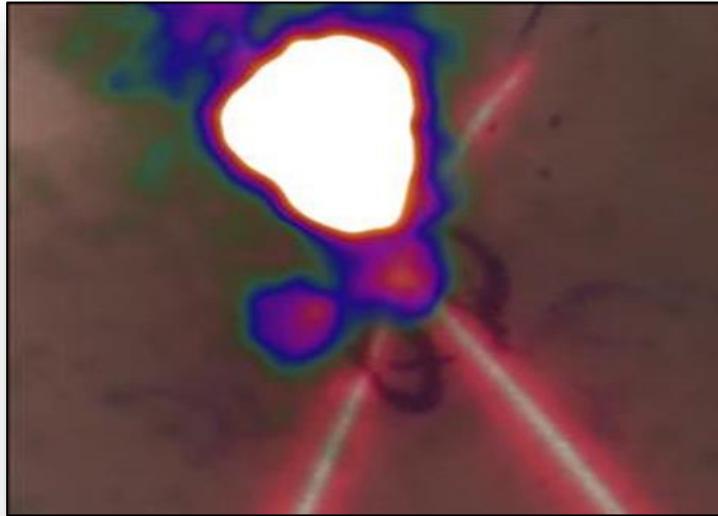


FIGURA 105: FOTOGRAFÍA DEL PUNTO EXACTO UTILIZANDO UNA GAMMACÁMARA PORTÁTIL.

Posteriormente a la obtención de las imágenes tardías (mínimo 2 h después de la inyección del radiotrazador) se realiza el estudio tomogammagráfico multimodalidad (SPECT-TC) con gammacámara híbrida. Dichas imágenes de SPECT-TC serán reconstruidas mediante software específico (Xeleris, GE), lo que permite fusionar las imágenes morfológicas (TC) y funcionales (SPECT) en los tres ejes del espacio y proporcionar un entorno anatómico a las imágenes obtenidas con la distribución del radiotrazador. Este hecho facilita la interpretación de la posible localización del GC por parte del médico nuclear y genera un entorno más “amigable” para la valoración por parte del cirujano.



FIGURA 106: RECONSTRUCCIÓN MEDIANTE FUSIÓN DE IMÁGENES DE LOS POSIBLES GC PARA UNA PERCEPCIÓN MÁS ANATÓMICA

Además, pueden generarse imágenes tridimensionales utilizando técnicas de “volume rendering” con software dedicado (p. ej., Osirix, Pixmeo, Geneva) siendo de gran utilidad para la visualización espacial de la distribución del radiotrazador en la zona anatómica en cuestión(241).



FIGURA 107: RECONSTRUCCIÓN TRIDIMENSIONAL LATERAL DE LOS POSIBLES GC UTILIZANDO TÉCNICAS DE “VOLUME RENDERING”.

C. ESTUDIO INTRAOPERATORIO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL COLOIDE

Es deseable que el procedimiento se realice siempre por el mismo equipo quirúrgico. En nuestro caso, este equipo está liderado por el Dr. Dr. Óscar Vidal y siempre se programa la intervención para el día posterior al marcaje con el radiotrazador. Para la localización intraoperatoria del GC se utiliza una sonda detectora de rayos gamma y/o una gammacámara portátil.

Los pasos a seguir están consensuados por todo el equipo y cronológicamente son los siguientes:

- Posteriormente a la inducción anestésica, se realiza una imagen del campo quirúrgico con la gammacámara portátil (si se encuentra disponible) y/o se estima actividad con la sonda detectora.



FIGURA 108: FOTOGRAFÍA DE LA GAMMACÁMARA PORTÁTIL DURANTE SU USO INTRAOPERATORIO

- Durante la primera parte de la cirugía, se realiza la tiroidectomía total prevista para estos, según la técnica habitual en nuestro centro.
- Tras completar la tiroidectomía se elimina la interferencia ocasionada por la mayor actividad acumulada en la lesión tiroidea y es entonces cuando se puede llevar a cabo, con mayor fiabilidad, el estudio por imagen con la gammacámara portátil.

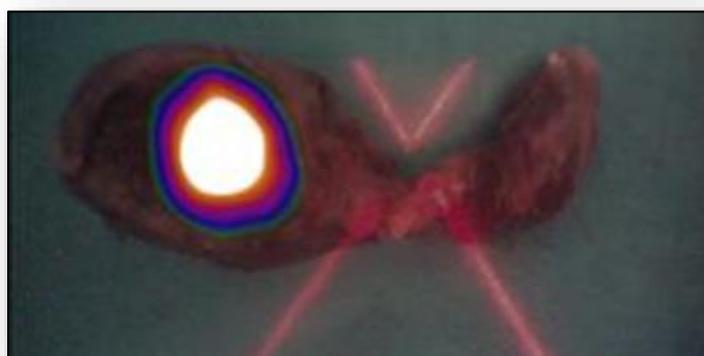


FIGURA 109: FOTOGRAFÍA DE LA LESIÓN TUMORAL VISUALIZADA POR MEDIO DE LA GAMMACÁMARA PORTÁTIL INTRAOPERATORIA

- Se obtiene la linfogammagrafía intraoperatoria que muestra la distribución de los potenciales GC.

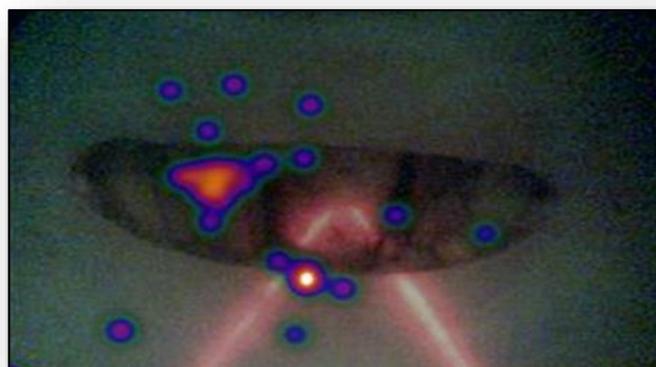


FIGURA 110: POTENCIALES GC VISUALIZADOS POR MEDIO DE LA GAMMACÁMARA PORTÁTIL INTRAOPERATORIA (SIN TIROIDES)

Una vez completado el estudio, mediante la sonda detectora de rayos gamma (Wprobe o Navigator en nuestro centro) se localizan aquellos ganglios de mayor actividad y que, habitualmente, coinciden con los GC.



FIGURA 111: POTENCIALES GC LOCALIZADOS POR MEDIO DE LA GAMMASONDA INTRAOPERATORIA

En nuestro estudio, se ha consensuado que se realiza la exéresis de como máximo 4 ganglios, el de mayor captación (GC) y los otros tres de mayor captación, siempre que estos presenten una actividad superior al 10 % del GC. La exéresis del GC se realiza siempre que el éste se encuentre localizado en el compartimento central del cuello (nivel VI), y no se realizará la exéresis del GC si este se localiza en territorios cervicales laterales.

Tras completar la exéresis de los GC se completa la linfadenectomía del compartimento central del cuello (nivel VI), como es habitual en pacientes con sospecha de CPT en nuestro centro, siguiendo recomendaciones de la American Thyroid Association (ATA)(43).

Por último, después de completar la linfadenectomía central, se obtiene una imagen intraoperatoria con gammacámara portátil en la que se observa la actividad remanente en el lecho quirúrgico. Esta última fotografía nos permite descartar cualquier captación significativa de radiotrazador subsidiaria de ser extirpada, según los criterios descritos en el párrafo anterior o valorar las captaciones residuales en otros territorios.

Una vez completada la intervención es de vital importancia la correcta identificación de las muestras y el envío de las mismas a anatomía patológica. Por ello los GC identificados son debidamente etiquetados (orden riguroso según captación, nivel cervical y lateralidad) y enviados cada uno por separado a anatomía patológica.

3. ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

En nuestro estudio, se realiza el procesamiento de todos los tejidos extirpados de manera diferida en anatomía patológica, de rutina, tanto del tiroides como de los ganglios, ya sean los GC como del resto de ganglios incluidos en la linfadenectomía central.

Este procedimiento lo podemos dividir en dos apartados, el primero hace referencia al estudio histológico con tinciones convencionales y el segundo al estudio inmunohistoquímico para detectar aquellas posibles micrometástasis que pasen desapercibidas en el primer estudio.

a. Estudio histológico

Inicialmente se realiza un análisis macroscópico y se hacen cortes para seleccionar de manera preliminar las regiones del tejido con sospecha de alteraciones histológicas.

Todo el material obtenido se fija en formol 24 horas, tras lo cual se somete a una deshidratación con soluciones alcohólicas en distintas concentraciones y por último se pasa el tejido a parafina previamente licuada en una estufa regulada a la temperatura apropiada.

El siguiente paso es realizar secciones de cada muestra. De cada bloque de parafina se obtienen cortes micrométricos, habitualmente una o dos secciones consecutivas a 3 micras, por medio del micrótopo.

Una vez obtenidas las laminillas de parafina, se deben desparafinar y se procede a su tinción con hematoxilina-eosina. Una vez completado todo este proceso, ya están listas las muestras para ser valoradas por el patólogo.

b. Estudio inmunohistoquímico (IHQ)

Con el fin de evitar en la medida de lo posible los falsos negativos, en aquellos pacientes en los que no se visualizan metástasis de CPT se aplican técnicas de inmunohistoquímica.

Para ello, se utilizan habitualmente dos marcadores (anticuerpos anti-citoqueratina de amplio espectro) que facilitan la detección de células tiroideas metastásicas en los ganglios analizados. De tal modo que, si no se muestra captación de dichos marcadores, podríamos decir, con mayor seguridad, que se confirma la negatividad para células neoplásicas en el tejido procesado con esta técnica.

4. ANÁLISIS MOLECULAR DEL GANGLIO CENTINELA

Ante las limitaciones que tiene el estudio histológico de una biopsia intraoperatoria, principalmente su alta tasa de falsos negativos para detectar de manera muy rápida (durante la cirugía) las metástasis ganglionares de los tumores, sobretodo en el caso del estudio del GC obtenido por la técnica previamente descrita, han aparecido nuevas técnicas diagnósticas basadas en el análisis molecular.

Una de las técnicas más actuales es el OSNA (Sysmex, Kobe, Japón) validado y de amplio uso en el cáncer de mama. OSNA es la abreviatura de “one-step nucleic acid amplification”, que se traduce también como “amplificación de ácidos nucleicos en un solo paso”. Consiste en un método rápido de amplificación de genes para detectar de manera intraoperatoria la existencia de metástasis de cáncer de mama en el GC. De tal modo que, permitía conocer durante la cirugía del tumor primario, la afectación linfática y por tanto, asociar en el mismo procedimiento un vaciamiento ganglionar terapéutico del territorio axilar afecto.

El fundamento del OSNA se basa en unificar las muestras linfáticas y posteriormente amplificar una diana molecular determinada, habitualmente el ARNm de CK-19 (citoqueratina 19) dado que es muy específico para las metástasis en la mayoría de los tumores.

Posteriormente, mediante un procedimiento de amplificación isotérmica y transcripción inversa, conocido por sus siglas en inglés, RT-LAMP (Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification) permite detectar la presencia de CK-19, lo que implica la existencia de células tumorales en el tejido ganglionar analizado.

El proceso que se lleva a cabo para el análisis molecular de dicho tejido linfático requiere aproximadamente de 20 minutos, de este modo, se introducen hasta 4 ganglios considerados GC en cuatro compartimentos separados y de esta manera, se realiza el análisis de todos ellos al mismo tiempo. De este modo, en cuestión de unos 30 minutos, se puede conocer la existencia de metástasis en cada uno de los GC procesados.

Así pues, el resultado positivo del OSNA, permite tomar la decisión de realizar el vaciamiento o no durante la cirugía del tumor primario en el cáncer de mama desde hace años. Incluso, en la actualidad se propone el análisis de dichos ganglios con fines terapéuticos del territorio axilar diferentes a la linfadenectomía, como puede ser la radioterapia de la axila en el caso de que el procedimiento OSNA de positivo para metástasis.

Sin embargo, la sistemática sobre el procedimiento intraoperatorio del OSNA aún no se ha estandarizado por completo(242). De hecho, hay estudios que reportan que aún no hay suficiente evidencia de la superioridad del OSNA sobre la evaluación anatomopatológica con IHQ, concluyendo que son necesarios estudios prospectivos multicéntricos que la confirmen o desmientan(243).

Lo que podemos encontrar en la literatura son varios ensayos comparando el estudio por IHQ y el estudio por OSNA, en los que se demuestra una capacidad de diagnóstico similar entre ambos para analizar las metástasis ganglionares de manera intraoperatoria. Todos ellos se han realizado en pacientes con cáncer de mama y la mayoría encuentran tasas de falsos negativos muy bajas, entorno al 2-3 % de los casos(244).

Si realizamos una búsqueda bibliográfica actual sobre la aplicación del OSNA para el cáncer de tiroides, son pocos los estudios publicados. En concreto, para el CPT destacar dos:

El primero del equipo de Kaczka en 2014, donde se incluyen de 32 pacientes con cáncer de tiroides papilar, en el que se aleatoriza el uso de OSNA o el estudio histológico por IHQ sin observar diferencias estadísticamente significativas entre la precisión diagnóstica del método molecular en comparación con el examen histopatológico, por lo que los consideran equivalentes(245).

El segundo estudio a destacar es el realizado por el grupo de la doctora Sofía del Carmen en el que tras analizar los ganglios de 37 pacientes con CPT se concluye que existe una buena correlación entre los métodos patológicos clásicos y el OSNA, con una mejor capacidad para detectar pequeñas metástasis con el nuevo método(246).

Por lo que podemos concluir que aún no existe evidencia suficiente para la aplicación del método OSNA en el tiroides, si bien los estudios publicados reflejan que puede ser una técnica muy útil para establecer el uso estándar del GC en el CPT en un futuro próximo.

5. PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN EL GANGLIO CENTINELA

En la utilización de radiotrazadores merece una especial mención la necesidad o no de utilizar medidas de radioprotección, debido al posible riesgo de irradiación para el equipo quirúrgico, personal de enfermería, patólogo y para los pacientes a los que se les aplique la técnica.

A los trabajadores no expuestos (cirujano, patólogo e instrumentista) se les puede aplicar el límite de dosis efectiva anual de 1 mSv (*RD 783/2001, Reglamento de Protección Sanitaria contra las Radiaciones Ionizantes*), pudiendo realizarse hasta 5000 procedimientos anuales, con dosis bajas, siendo las manos la zona con mayor dosis absorbida.

Para el patólogo la exposición viene principalmente determinada por el momento en que se realiza el estudio histológico de la tumoración primaria, que acumula el 95 % de la actividad inyectada, que en cualquier situación supone una exposición muy por debajo de la permitida.

Con respecto al paciente, los estudios dosimétricos han demostrado que esta técnica es perfectamente segura incluso en pacientes embarazadas. La dosis efectiva al feto (mSv) depende de la edad gestacional, en un feto de 3, 6 y 9 meses de gestación respectivamente, es de 0,0077; 0,012 y 0,014 mGy cuando se inyecta 0,1 mCi (3,7 MBq) y de 0,039; 0,06 y 0,07 mGy, si se inyectan 0,5 mCi (18,5 MBq), recomendándose realizar la intervención quirúrgica en menos de 24 horas desde la inyección del radiotrazador y emplear la menor dosis posible.

Habitualmente, para la aplicación de la técnica del GC en nuestros pacientes, se inyecta una dosis de 3 mCi (111 MBq), con lo que la dosis absorbida recibida por un feto de 3, 6 y 9 meses de gestación se estima que sea 0,233; 0,355 y 0,41 mGy. Incluso en los casos en los que se precise mayor dosis de radiotrazador, inyectando 4 mCi (148 MBq), la dosis absorbida en feto sería de 0,311; 0,474 y 0,547 mGy, respectivamente.

En resumen, la técnica de inyección debe cumplir con las normas de radioprotección. Se deben conocer la exposición del grupo de trabajo, de acuerdo al volumen de casos manejados, además de verificar si clasificar a

dicho personal como ocupacionalmente expuesto (POE), así como conocer las legislaciones respectivas (real Decreto 479/1993) y definir las dosis del POE.

De acuerdo con la legislación española actual sobre radioprotección, se considera al personal de quirófano y de laboratorio, como no profesionalmente expuesto a radiaciones ionizantes, estando limitadas sus dosis a la del público general (1 mSv/año). Por todo ello, no se precisan medidas de radioprotección tales como guantes o batas plomadas, ni siquiera un control dosimétrico personal.

A modo de conclusión, como hemos podido observar, es necesario que cada uno de los pasos descritos previamente sea realizado con especial esmero dado que un pequeño error conducirá al fracaso de la técnica.

Actualmente se intenta mejorar este procedimiento y aumentar la efectividad mediante la introducción de nuevos radiotrazadores, trazadores fluorescentes o híbridos, fusión de imagen con técnicas morfológicas (TC), gammacámaras portátiles intraoperatorias y la incorporación de técnicas complementarias en la determinación anatomopatológica, tanto intraoperatoria como definitiva.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

La hipótesis del proyecto es: “Los pacientes con CPT y ganglio centinela negativo no se benefician de una linfadenectomía profiláctica”

Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad del GC para la detección de metástasis ganglionares en pacientes con CPT a partir del estudio linfogammagráfico (con SPECT/TC) con un radiotrazador y posterior detección del GC con sonda y/o gammacámara portátil.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Demostrar la validez del método para identificar el GC.
2. Determinar la correlación entre la afectación del GC y los demás ganglios de territorio VI.
3. Calcular el porcentaje de pacientes que se benefician de la linfadenectomía central y cuáles no.
4. Analizar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la biopsia del GC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Metodología

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para investigar la utilidad del ganglio centinela en el CPT se ha llevado a cabo un estudio observacional y prospectivo de cohortes en pacientes con alta sospecha de CPT (Bethesda V y VI) y con estadios cT1N0 o cT2N0, propuestos para una tiroidectomía total en la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínic de Barcelona, con la colaboración de los Servicios de Medicina Nuclear, Radiología, Anatomía Patológica y Endocrinología del hospital.

El estudio se ha realizado, incluyendo pacientes en el **período comprendido entre enero de 2016 y enero de 2019**. En todos los pacientes estudiados se ha realizado la tiroidectomía total y la linfadenectomía profiláctica del compartimento central del cuello, como es habitual en nuestro centro.

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic (CEIm) (ANEXO I), cumpliendo con las normas BPC (CPMP/ICH/135/95) y así queda constancia en el Reg. HCB/2017/0539. El estudio no implica ningún cambio en la actitud terapéutica de los pacientes incluidos en él, realizándose en todos los casos la linfadenectomía profiláctica tras la tiroidectomía tal y como se recoge en el protocolo del Hospital Clínic para estos pacientes.

Dicho estudio se ha realizado en cumplimiento de la Declaración de Helsinki y de acuerdo con el protocolo y con los requisitos legales pertinentes, que en este caso son recogidos en la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Todos los pacientes incluidos en este estudio han sido informados oralmente y por escrito de las características de la investigación (ANEXO II), tanto de la técnica como de su finalidad. Toda la información sobre el proyecto y los detalles del estudio se le han explicado a cada uno de los pacientes antes de su inclusión en el estudio. Todos han aceptado participar en el estudio y firmado el consiguiente consentimiento informado (ANEXO III).

La metodología del estudio ha incluido, durante el estudio prequirúrgico, la realización de una ecografía para la inyección del radiotrazador que nos ha permitido localizar el drenaje linfático del tumor mediante estudio preoperatorio por medio de gammagrafía planar y SPECT-TC.

Durante el acto quirúrgico, una vez completada la tiroidectomía, por medio de una sonda detectora de rayos gamma y una gammacámara portátil, se ha localizado el o los GC marcados con el radiotrazador. Una vez extraído dicho ganglio o ganglios, se ha procedido a completar la linfadenectomía profiláctica del compartimento central, como es habitual en nuestro centro en todo paciente con alta sospecha de CPT (Bethesda V y VI). Todo lo relacionado a la técnica, se han recogido caso a caso en una hoja de datos (ANEXO IV).

Por último, en la fase postoperatoria, se han recogido los resultados en una base de datos en SPSS referentes a: las complicaciones asociadas al procedimiento; el estudio anatomopatológico diferido del tiroides, del GC y de la linfadenectomía del compartimento central del cuello; la necesidad de tratamiento adyuvante con RAI y se ha completado el seguimiento habitual, **actualizando todos los datos hasta el 4 de marzo de 2019.**

2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Al ser un estudio prospectivo, limitado en el tiempo (período comprendido entre enero del 2016 hasta enero del 2019), **no se ha realizado ningún análisis sobre el tamaño muestral.**

Sin embargo, y como se comenta de manera más detallada, tanto en las limitaciones del estudio como en el apartado de discusión, basándonos en publicaciones recientes, un tamaño muestral de entre 20 y 40 pacientes se podría considerar suficiente para valorar la aplicabilidad del GC en el CPT, como han recogido estudios similares.

No obstante, por medio del estudio de cohortes prospectivo realizado en pacientes con alta sospecha de CPT de nuestro centro, se ha utilizado la técnica del GC en 38 pacientes, de los cuales se han incluido en el análisis final sólo aquellos que cumplen los criterios que se especifican a continuación.

3. DEFINICIÓN DE CASO ELEGIBLE Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Paciente que acuda a nuestro centro con sospecha de CPT y sea candidato a tratamiento quirúrgico, cumpliendo los criterios que se describen a continuación:

Criterios de inclusión:

1. Alta sospecha por el patólogo de CPT a partir de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía y clasificado por el patólogo como categoría BETHESDA V o VI.
2. Candidato a tiroidectomía total y linfadenectomía central.
3. Ausencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.
4. Aceptación y firma del consentimiento informado (ANEXO II) por el paciente.

Criterios de exclusión:

1. Anatomía patológica definitiva con ausencia de malignidad en el tiroides.
2. Diagnóstico de metástasis a distancia durante el estudio preoperatorio.
3. Embarazo o lactancia.
4. Valoración preanestésica no apta para la cirugía propuesta.
5. Negativa del paciente a participar en el estudio.

4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DEL GC

Una vez seleccionados los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y retirados del estudio aquellos que presentan algún criterio de exclusión, los **aceptados para el análisis son 30 pacientes (88 %) de los 34 estudiados**. Cada uno de estos ha sido valorado individualmente y aprobado en el Comité multidisciplinar de patología endocrina del Hospital Clínic.

Con la intención de evitar sesgos de variabilidad, los procedimientos de mayor relevancia fueron realizados por el mismo médico de medicina nuclear y el mismo radiólogo, así como el estudio definitivo de los GC, revisado por el mismo anatomopatólogo.

Del mismo modo, en todos los pacientes fue el mismo cirujano quien localizó y procedió a la extirpación en quirófano de los GC, conjuntamente con la presencia del médico de medicina nuclear. Y todos los datos han sido recogidos, caso por caso de manera prospectiva por el mismo investigador principal de este estudio.

Lista de datos a recoger:

En todos los casos se ha utilizado la misma metodología, recogiendo de manera prospectiva, de cada uno de los pacientes, sin excepción, los datos que se exponen a continuación, **actualizados hasta el 4 de marzo de 2019**.

Para ello, una vez el paciente cumplía los criterios para ser incluido en el estudio, se recogían los datos obtenidos en cada una de las diferentes fases del estudio. Todos estos datos han sido almacenados en riguroso orden, en una base de datos en SPSS (IBM SPSS Statistics 25) para ser posteriormente analizados:

1. Datos del paciente

- Datos de filiación (edad, sexo, fecha de nacimiento, peso y talla, iniciales del paciente con su correspondiente número asignado como caso del estudio).
- Antecedentes personales (Alergias, factores de riesgo, antecedentes médico-quirúrgicos, destacando enfermedad tiroidea concomitante).

2. Datos preoperatorios sobre el tumor

- Exploración física (palpación del tumor o de adenopatías cervicales).
- Pruebas diagnósticas (Ecografía, PAAF y otras).
- Características tumorales preoperatorias (tamaño y ubicación en el tiroides).
- Categoría Bethesda (V o VI)

3. Datos preoperatorios sobre el GC

- Inyección del radiotrazador por ecografía (fecha y hora, incidencias)
- Realización de estudio por imagen linfogammagráfica (número y localización)
- Realización del SPECT-TC con gammacámara híbrida (número y localización)

4. Datos intraoperatorios

- Intervención quirúrgica (fecha, duración, incidencias intraoperatorias)
- GC (nº GC localizados, nº GC extraídos, localización, captación isotópica)
- GC laterales (nº GC olvidados, localización, captación isotópica)
- Pruebas de imagen con gammacámara (inicial y final)

5. Resultados postoperatorios

- Estudio anatomopatológico definitivo del tiroides (nº tumores; variante histológica; tamaño; multicentricidad; invasión vascular, perineural, capsular y extratiroidea; márgenes libres)
- Estudio anatomopatológico definitivo de GC y ganglios en la linfadenectomía (nº ganglios analizados; nº ganglios afectados; tamaño de las metástasis (macro o micrometástasis, si < 2 mm), IHQ positiva; extensión extraganglionar)
- Complicaciones postquirúrgicas (disfonía, lesión del nervio laríngeo, niveles de calcio postoperatorio, presencia de hipocalcemia transitoria o permanente, complicaciones locales como hematoma, infección o seroma)
- Fecha de último seguimiento (recidiva, incidencias postoperatorias, otros)

Procedimiento:

El estudio lo podemos dividir principalmente en tres fases: una preoperatoria, una intraoperatoria y una postoperatoria. En cada una de estas etapas, se detallan a continuación los puntos clave a destacar en cada una:

Puntos clave en la fase preoperatoria:

1. Administración del radiotrazador guiada por ecografía cervical

Dicho procedimiento se lleva a cabo el día antes de la cirugía en el Servicio de Medicina Nuclear. Este primer paso consiste en la inyección intratumoral de ^{99m}Tc -nanocoloide (Nanocoll®, GE Healthcare). Con la ayuda del médico nuclear, se administra una dosis de 111-148 MBq (3-4 mCi) en 0.2ml para nódulos de menos de 15 mm y 0,3 ml de volumen en nódulos mayores a 15 mm.

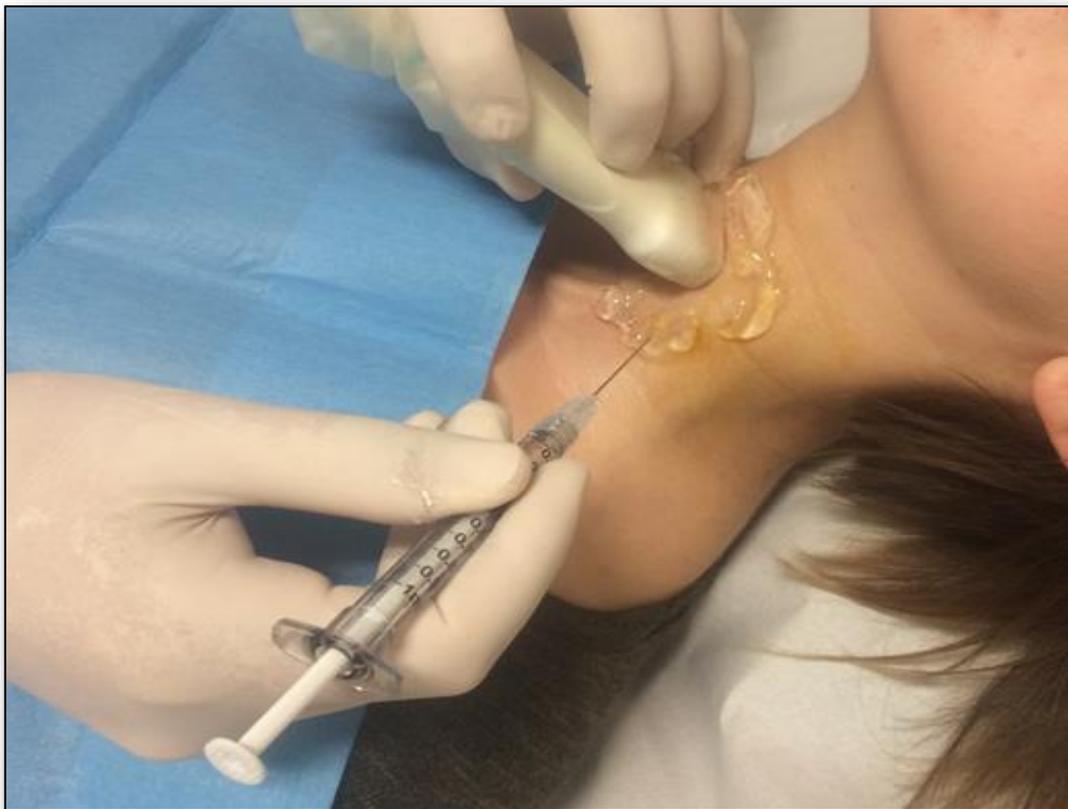


FIGURA 112: ADMINISTRACIÓN INTRATUMORAL DE
DE ^{99m}Tc -NANOCOLOIDE POR MEDIO DE
CONTROL ECOGRÁFICO

Este procedimiento es realizado siempre por el mismo ecografista especializado en tiroides, dado que es de suma importancia tanto la localización del nódulo orientado como CPT, así como, la correcta introducción del radiotrazador dentro de la lesión para que éste migre a los posibles GC.



FIGURA 113: FOTOGRAFÍA DEL ECOGRAFISTA DURANTE LA INYECCIÓN DEL RADIOTRAZADOR INTRATUMORAL

Para la administración del radiofármaco se usa una aguja fina con un calibre de 23G, sin necesidad de anestésico local. Este radiotrazador garantiza una correcta detección intraoperatoria habiendo migrado a los ganglios de drenaje tumoral 24 horas más tarde de su administración y sin absorción fisiológica en la paratiroides (vida media del ^{99m}Tc equivalente a 6 h). Es importante comentar que no se ha registrado, durante la punción o en las 24 h posteriores, ningún efecto secundario ni ninguna complicación en relación al uso del radiotrazador ni ningún problema durante su administración.



FIGURA 114: FOTOGRAFÍA DEL RADIOTRAZADOR CARGADO
PREVIO A SU ADMINISTRACIÓN INTRATUMORAL

Cabe insistir en la relevancia de la ecografía en este primer paso, dado que la ecografía, además de servir para localizar el nódulo, permite, con el uso del doppler, visualizar la vascularización y evitar la inoculación del radiotrazador a los vasos sanguíneos que imposibilitaría la técnica.

También es primordial que el ecografista no administre el trazador de forma peritumoral debido a que la alta densidad de vasos sanguíneos extienden el coloide con facilidad por toda la región cervical.

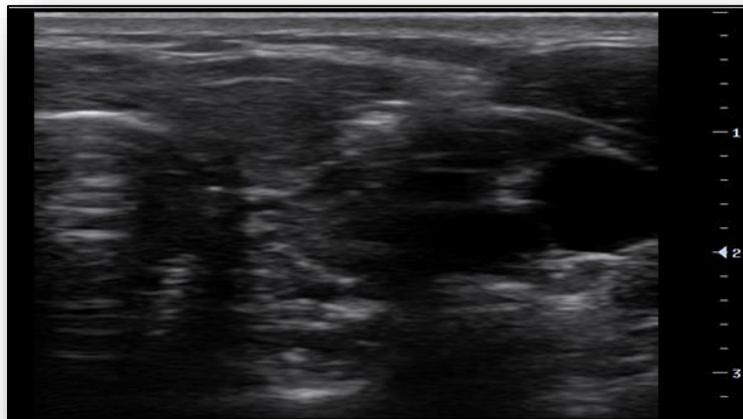


FIGURA 115: FOTOGRAFÍA DE LA ECOGRAFÍA TIROIDEA PREQUIRÚRGICA

En resumen, este primer paso se debe realizar con la máxima precisión posible, dado que la incorrecta administración del radiotrazador podría dar lugar al fracaso de la técnica del GC.

2. Estudio preoperatorio por imagen linfogammagráfica dirigido al GC

Una vez administrado correctamente el radiotrazador se realiza el estudio del drenaje linfático mediante imágenes planares. Para ello se realiza una linfogammagrafía en estudio dinámico durante los 10 minutos siguientes a la administración del radiotrazador e imágenes estáticas precoces (cada una de ellas de 180 segundos de duración) a los 30 minutos y a los 120 minutos post-inyección en proyecciones anterior, lateral y oblicua.

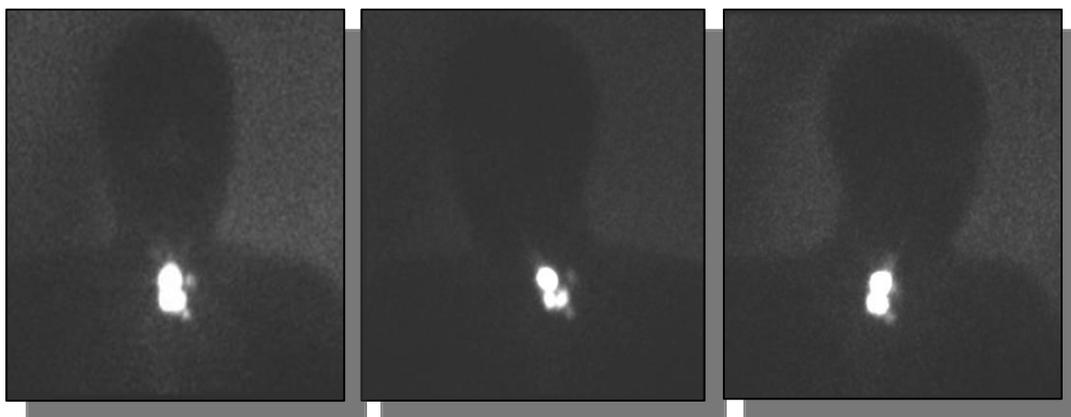


FIGURA 116: IMÁGENES ESTÁTICAS EN DIVERSAS PROYECCIONES DE LINFOGAMMAGRAFÍA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL RADIOTRAZADOR

3. Estudio preoperatorio por imagen multimodal dirigido al GC

Posteriormente se realiza el estudio multimodalidad (SPECT-TC) con gammacámara híbrida (General Electric, Infinia Hawkeye4) para la obtención de imágenes de fusión que permiten reconstrucciones tridimensionales.

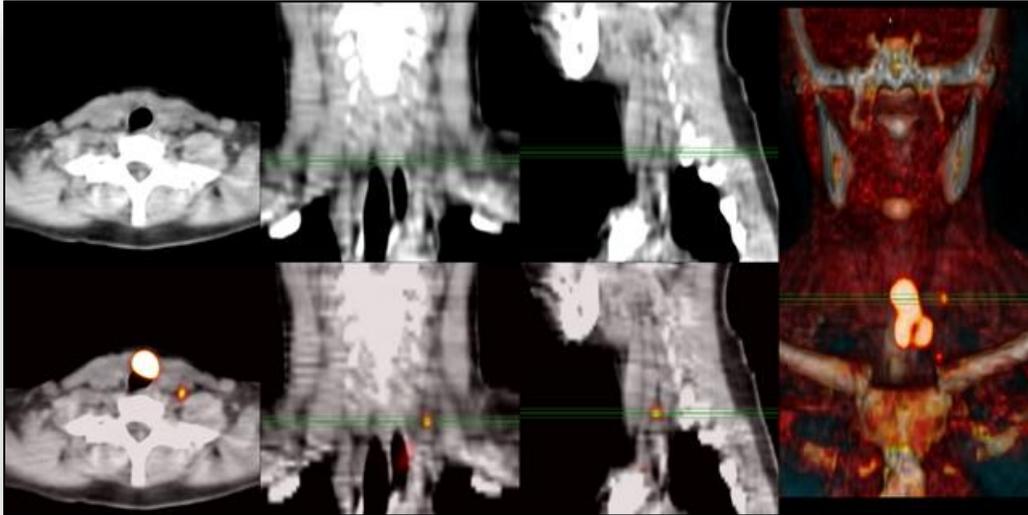


FIGURA 117: MÚLTIPLES IMÁGENES EN DIFERENTES PROYECCIONES QUE PERMITEN LA OBTENCIÓN DE LAS RECONSTRUCCIONES 3D



FIGURA 118: RECONSTRUCCIÓN TRIDIMENSIONAL GRACÍAS A LAS IMÁGENES DE FUSIÓN, QUE PERMITEN VISUALIZAR MEJOR LOS POSIBLES GC

4. Marcación cutánea para el cirujano

Por último, por medio de tinta indeleble, se marca en la piel la proyección de los GC visualizados con el estudio preoperatorio (mediante utilización de gammacámara portátil, fuente puntual (^{99m}Tc o ^{57}Co) y/o sonda detectora). Esta marca externa servirá para facilitar la localización de los GC durante la cirugía que se realiza al día siguiente (Figura 104).

Puntos clave en la fase intraoperatoria:

1. Programación quirúrgica

El procedimiento intraoperatorio se realiza en todos los casos por el mismo equipo quirúrgico y siempre se lleva a cabo el día posterior al marcaje con el radiotrazador.

2. Tiroidectomía total

En primer lugar, se realiza la tiroidectomía a través de una incisión estándar de Kocher. Así se evita la interferencia ocasionada por la elevada actividad acumulada dentro del tumor.

Se completa para los casos del estudio una tiroidectomía total, dado que todos tienen una alta sospecha de CPT (Bethesda V y VI) y es la técnica habitual en nuestro centro.



FIGURA 119: IMAGEN INTRAOPERATORIA DURANTE LA TIROIDECTOMÍA



FIGURA 120: FOTOGRAFÍA QUE MUESTRA EL TIROIDES EXTIRPADO Y LA CAPTACIÓN INTRAOPERATORIA DEL RADIOTRAZADOR INTRATUMORAL, TANTO POR GAMMACÁMARA COMO POR GAMMASONDA, AMBAS PORTÁTILES

3. Estudio intraoperatorio inicial del GC con gammacámara portátil

En este momento, se realiza una exploración del lecho quirúrgico y cadenas ganglionares mediante gammacámara portátil.

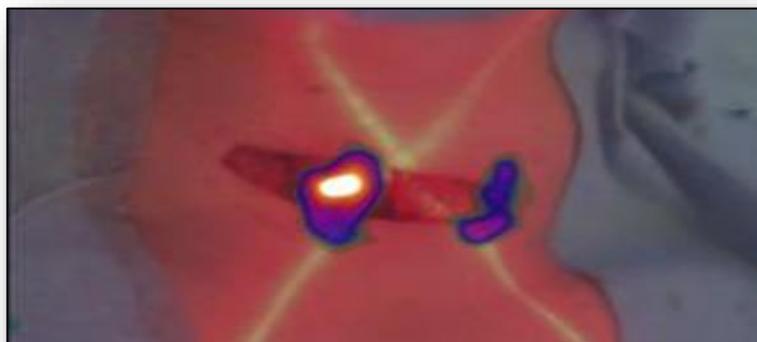


FIGURA 121: IMAGEN AMPLIADA CON GAMMACÁMARA DE LOS POSIBLES GC (ELIMINADA LA INTERFERENCIA DEL RADIOTRAZADOR INTRATIROIDEO)



FIGURA 122: IMAGEN INTRAOPERATORIA DE LA GAMMACÁMARA PORTÁTIL UTILIZÁNDOSE PARA LA LOCALIZACIÓN DE LOS POSIBLES GC

4. Estudio intraoperatorio del GC con gammasonda portátil

Basándose en el estudio linfogramagráfico previo y en las imágenes de la gammacámara, el médico nuclear se encarga de localizar intraoperatoriamente por medio de una gammasonda portátil (Wprobe o Navigator), los potenciales GC y su localización cervical.

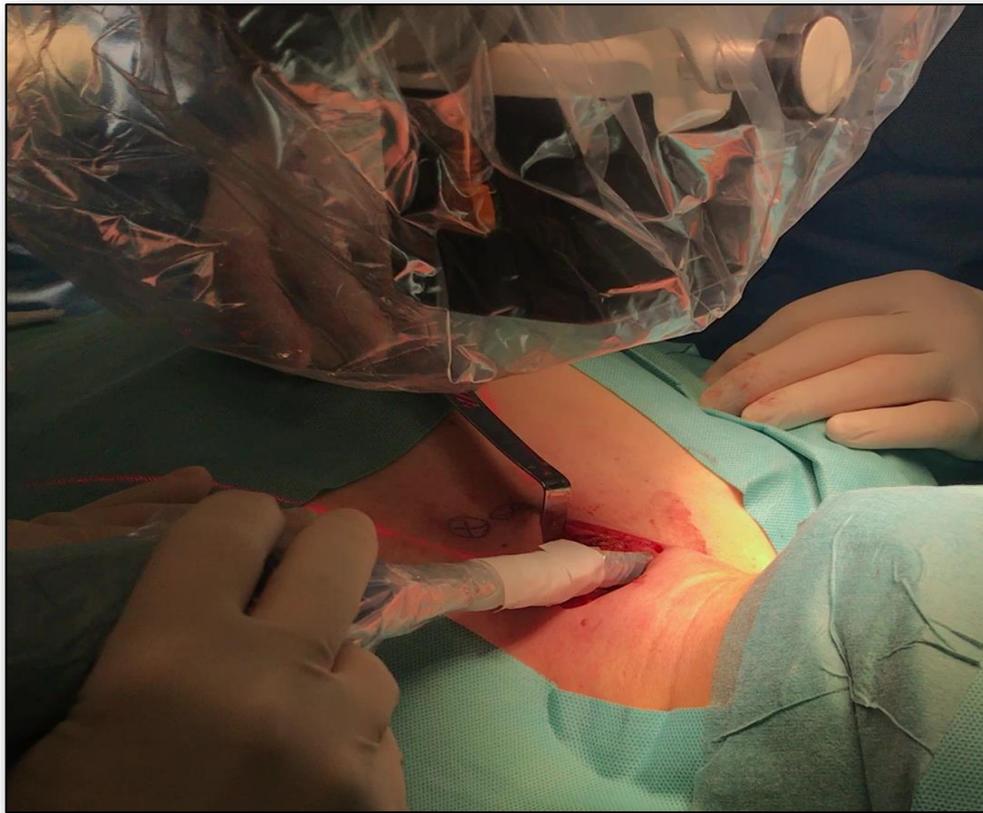


FIGURA 123: IMAGEN INTRAOPERATORIA DE LA GAMMASONDA PORTÁTIL UTILIZÁNDOSE PARA LA LOCALIZACIÓN DE LOS POSIBLES GC

Este primer GC es habitualmente el de mayor captación. Posteriormente, se consideran, siguiendo la regla del 10 %, desde el punto de vista quirúrgico, también GC aquellos que presentan una actividad superior al 10 % del GC de mayor actividad.

5. Localización y exéresis del GC

Para ello, una vez se ha localizado el GC, el cirujano endocrino realiza la exéresis del mismo. Tanto la gammacámara como la sonda portátil, permiten confirmar la exéresis del GC correcto.



FIGURA 124: IMAGEN INTRAOPERATORIA DE AMBAS SONDAS, OBJETIVANDO TANTO POR IMAGEN COMO POR NÚMERO DE CUENTAS POR SEGUNDO, LA RADIACIÓN ACUMULADA EN EL GC

Para este estudio de validación, la exéresis del GC se realiza siempre que el GC se localice en el compartimento central del cuello (nivel VI) y no se extrae ningún ganglio, aunque tenga captación significativa, si éste se localiza en territorios laterales (niveles II, III y IV).



FIGURA 125: IMAGEN INTRAOPERATORIA CON GAMMACÁMARA TRAS LA EXTIRPACIÓN DE CADA GC, HASTA UN MÁXIMO DE 4 GANGLIOS

Tras la extirpación de cada GC se comprueba su actividad con la sonda detectora fuera del campo quirúrgico, en cuentas por segundo (cps), para asegurar que la actividad no se debe a radiación cercana al ganglio.



FIGURA 126: IMAGEN INTRAOPERATORIA DE TEJIDO EXTIRPADO SIN CAPTACIÓN ALGUNA, NI POR GAMMASONDA NI POR GAMMACÁMARA

6. Linfadenectomía central

Una vez finalizada la extirpación de los GC, se procede a completar la linfadenectomía del compartimento central del cuello (nivel VI), como es habitual en pacientes con sospecha de CPT en nuestro centro.

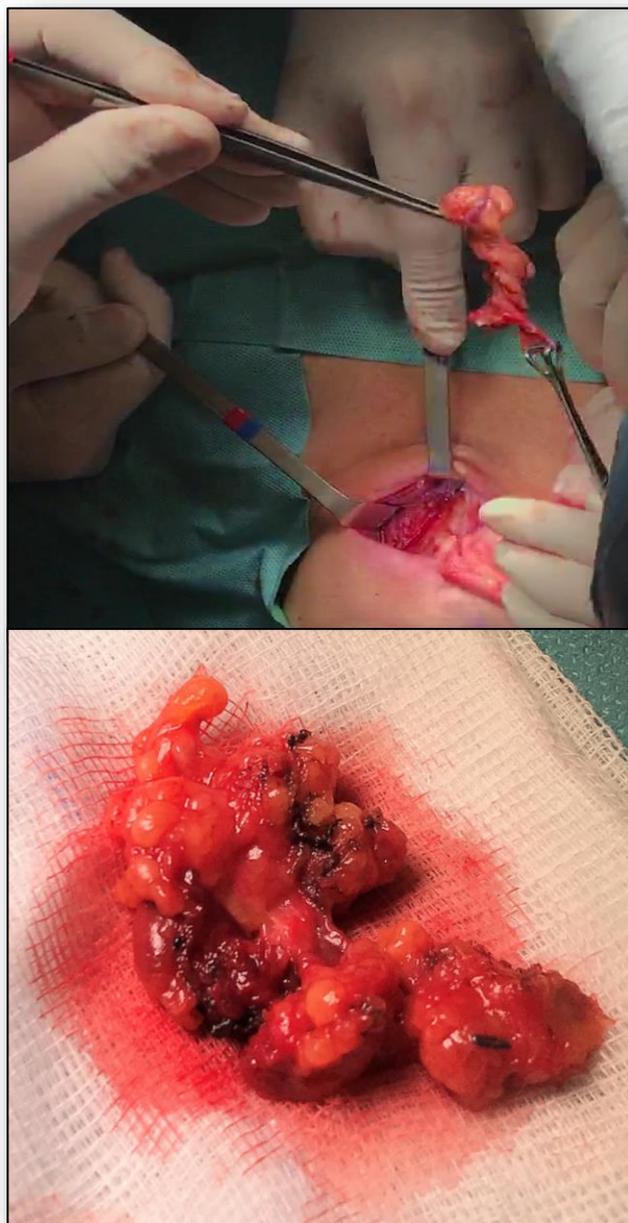


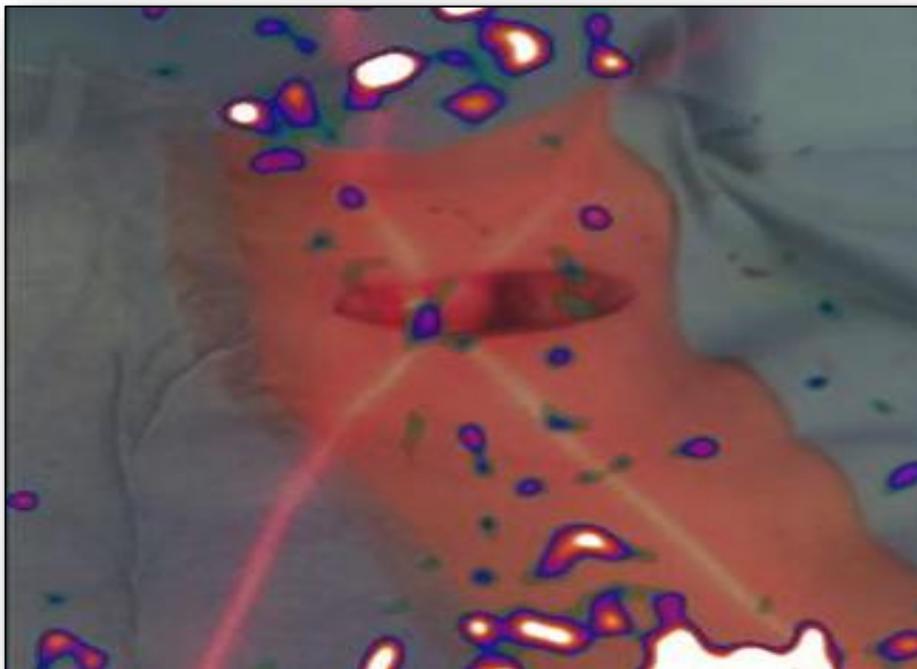
FIGURA 127: IMÁGENES INTRAOPERATORIAS DE LA LINFADENECTOMIA PROFILÁCTICA DEL COMPARTIMENTO CENTRAL, UNA VEZ SE HAN EXTRAIDO TODOS LOS GC

7. Estudio intraoperatorio final del GC con gammacámara portátil

Por último y tras completar la linfadenectomía, se toma una nueva imagen por medio de la gammacámara portátil que muestra la actividad remanente en el lecho quirúrgico.

Además, también se comprueba con gammasonda si queda actividad residual en el lecho quirúrgico, como si quedan ganglios en territorios laterales con captación significativa, anotando todos estos datos, tanto preoperatorios como intraoperatorios en la hoja de datos (ANEXO IV).

Así, se descarta cualquier captación significativa de radiotrazador subsidiaria de ser extirpada, según los criterios descritos en los puntos anteriores.



OFIGURA 128: IMAGEN AMPLIADA CON GAMMACÁMARA TRAS EXTIRPAR LOS GC

8. Control de la hemostasia en el lecho quirúrgico y neuroestimulación

Una vez finalizada la linfadenectomía, se comprueba el lecho quirúrgico y se realiza un control estricto de la hemostasia. En ciertos casos se valora la utilización de hemostáticos locales sobre el lecho de la linfadenectomía realizada, a criterio del cirujano.

También se comprueba por medio de la neuroestimulación, que la funcionalidad del nervio se mantiene tras la disección realizada del compartimento central.



FIGURA 129: IMAGEN DEL LECHO QUIRÚRGICO TRAS COMPLETAR LA LINFADENECTOMIA PROFILÁCTICA DEL COMPARTIMENTO CENTRAL

9. Identificación de las muestras y envío a anatomía patológica

En esta etapa del estudio es de suma importancia la identificación detallada de las muestras obtenidas y su envío a anatomía patológica para su posterior estudio histológico en diferido.

Los GC identificados son debidamente etiquetados; catalogando la captación, su localización y lateralidad, así como el nivel cervical y separando cada uno en un bote de anatomía patológica debidamente rotulado.



FIGURA 130: IMAGEN DE LAS MUESTRAS PARA ANATOMÍA PATOLÓGICA: GC (ROJO), TIROIDES (NARANJA) Y LINFADENECTOMIA CENTRAL (AZUL)

Puntos clave en la fase postoperatoria:1. Procesamiento de los ganglios en anatomía patológica

Se procesan de forma rutinaria en el departamento de Anatomía Patológica, siempre por un patólogo especializado en tiroides, evaluando tanto el tiroides como los ganglios por diferido.

Se fijan en formol 24 horas y posteriormente se realizan secciones en bloques de parafina. De cada bloque de parafina se obtienen una o dos secciones consecutivas a 3 micras por medio del micrótopo. Se tiñen con hematoxilina-eosina tras desparafinar las laminillas previamente obtenidas. Se realiza inmunohistoquímica con dos marcadores (CK-19 y TTF-1) para confirmar de negatividad para células neoplásicas en los casos en los que el estudio inicial sea negativo.

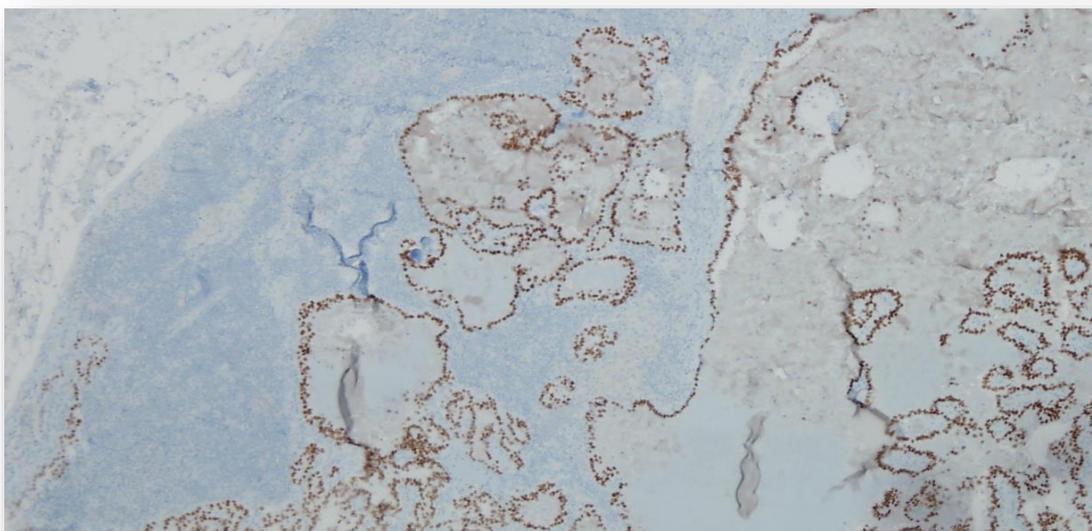


FIGURA 131: ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO CON ANTICUERPOS ANTI CK-19 POSITIVO, TRAS ESTUDIO CON TINCIONES CONVENCIONALES NEGATIVO

2. Control del paciente en el postoperatorio inmediato

Una vez finalizada la intervención se realiza la extubación del paciente lo más tranquila posible, evitando episodios de tos o vómitos. Esta tarea depende en gran parte del equipo de anestesia, con el que hay muy buena relación y entendimiento mutuo. El paciente permanece unas horas en la URPA (Unidad de Recuperación Postanestésica) hasta confirmar una correcta recuperación y ser trasladado a la sala de hospitalización convencional.

3. Control del paciente en el postoperatorio en sala de hospitalización

Se realiza un control analítico con calcio y magnesio séricos a la mañana siguiente a la intervención, iniciando suplementos de calcio oral la misma noche de la cirugía a todos los pacientes. Dependiendo del resultado analítico se modificarán dichos suplementos:

- Si la calcemia es > 8 mg/dL el paciente será dado de alta con suplementos de calcio vía oral.
- Si la calcemia se sitúa entre 7 y 8 mg/dL, en función de la sintomatología y características del paciente, se aumentará el calcio vía oral o se iniciará suplemento de calcio vía intravenosa.
- Si la calcemia es < 7 mg/dL, se inicia una perfusión continua de calcio vía intravenosa para restablecer la hipocalcemia.

En aquellos pacientes en los que se halla una hipocalcemia por debajo de 8 mg/dL se mantienen ingresados hasta corregirla. Una vez la calcemia es superior a 8 mg/dL se plantea el alta a domicilio con suplementos de calcio vía oral.

En el momento del alta a los pacientes se les pauta levotiroxina (LT4) a dosis supresoras, habitualmente un comprimido oral de 100 microgramos cada 24 horas. Esta dosis ya se modificará en la visita postoperatoria de consultas externas en función de cada paciente.

4. Control del paciente en consultas externas

Los pacientes son citados para el control rutinario en consultas externas de cirugía a las 2-3 semanas de la intervención. Durante dicha visita, se registran las posibles complicaciones postquirúrgicas, así como se resuelve cualquier duda que pueda tener el paciente, sobretodo si esta duda está en relación al estudio realizado. Posteriormente cada uno de los pacientes del estudio, al igual que todos los pacientes con CPT aunque no cumplan los criterios para entrar en este proyecto, son reevaluados a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía. Además del control por parte del equipo de cirugía endocrina, todos los pacientes son controlados por la unidad de endocrinólogos, con el fin de valorar un correcto ajuste en las dosis de hormona tiroidea, a la vez que continuar con los controles oncológicos habituales en nuestro centro.

Estos controles se fundamentan en un control analítico con Tiroglobulina (Tg) y ecografía cervical cada 3 meses durante los dos primeros años, posteriormente cada 6 meses hasta completar los cinco años de la cirugía. Tras este seguimiento se programa una ecografía y una analítica anual, que se realiza de por vida a todo paciente con historia de CPT. Esta segunda parte del seguimiento puede realizarse por su endocrinólogo habitual o por el médico de cabecera, según se convenga.

Todos los pacientes del hospital con CPT se comentan en el comité multidisciplinar de patología endocrina; formado por oncólogos, radiólogos, endocrinos, cirujanos y especialistas en medicina nuclear.

5. Valoración de adyuvancia caso por caso en el comité multidisciplinar

En dicho comité se decide qué casos precisan de tratamiento adyuvante con I¹³¹. Para ello se tienen en cuenta varios datos: estado general del paciente y su edad, las características del tumor (variante tumoral, tamaño, afectación ganglionar, multicentralidad, afectación vascular y perineural, margen tumoral entre otros).

En general, se decide tratamiento ablativo a los casos en los que las condiciones del paciente lo permitan y sea un tumor con una variante agresiva, tumores de tamaño superior a un centímetro o que el patólogo informe de características que se asocien a tumores agresivos. También a todos aquellos pacientes con afectación ganglionar metastásica.

6. Tratamiento adyuvante con radioyodo

Una vez decidida la indicación de tratamiento adyuvante, se cita al paciente en las consultas de medicina nuclear para ser informado de dicho procedimiento, las precauciones a tener en cuenta, así como los potenciales efectos adversos que puedan surgir. Dicho tratamiento se realiza a las 4-8 semanas de la cirugía. Una vez se le ha explicado al paciente la indicación por el comité multidisciplinar de realizar tratamiento adyuvante, 48 horas antes del radioyodo se les pautan dos dosis de TSHrh (0,9 mg en cada dosis). Para el tratamiento ablativo se utiliza, en todos los casos, una dosis de 100 mCi.

Posteriormente, a los 7 días de dicha administración, se les realiza el rastreo gammagráfico corporal total, con el fin de detectar restos de tejido tiroideo y de este modo poder destruir cualquier célula tiroidea, ya sea benigna o maligna, que pueda haber quedado tras la intervención.

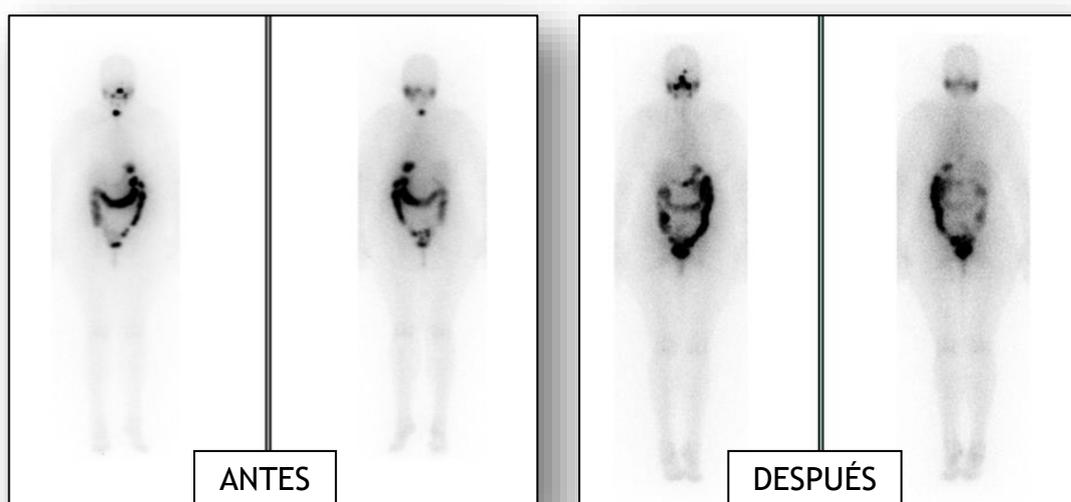


FIGURA 132: FOTO RASTREO GAMMAGRÁFICO CORPORAL TOTAL ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO (RAI)

5. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se han ido introduciendo de manera prospectiva en una base de datos con entrada verificada en el SPSS (IBM SPSS Statistics 25) de manera anónima, estableciendo para el estudio un número a cada caso incluido que cumple los criterios de inclusión/exclusión previamente desarrollados.

1) Variables del estudio

- a) Datos de filiación y antecedentes: Edad, sexo, peso y talla, ASA del paciente. Antecedentes personales y familiares de patología benigna o maligna tiroidea (bocio, tiroiditis, nódulo tiroideo único, enfermedad de Graves-Basedow). Antecedentes médicos y quirúrgicos del paciente.
- b) Datos sobre la clínica y la exploración física: Clínica (asintomático, síntomas de hiper o hipotiroidismo, síndrome compresivo, crecimiento rápido, afonía) y palpación cervical.
- c) Datos de las pruebas preoperatorias: Datos ecográficos: tamaño del nódulo, localización en la glándula tiroides, “T” ecográfico (según la clasificación TNM 8ª edición)(66). Clasificación Bethesda de la PAAF(61).
- d) Datos preoperatorios relacionados con el estudio preoperatorio del GC: Dosis y volumen radiotrazador inyectado, Linfogramagrafía: número y localización de los GC. SPECT-TAC: número y localización de los GC.

- e) Datos intraoperatorios con relación a los GC: Número de ganglios vistos; número de GC extirpados; número de ganglios “olvidados”, es decir, con captación pero que no han sido resecaados por estar localizados en territorios laterales (fuera del nivel VI); cps de cada ganglio extraído y su localización; cps de los ganglios olvidados y su localización.
- f) Datos quirúrgicos: Fecha, hora de inicio y hora de fin de la intervención; incidencias intraoperatorias y complicaciones; tipo de vaciamiento ganglionar realizado (territorio y lateralidad); tipo de hemostático colocado, si ha sido utilizado algún hemostático (surgicel®, tachosil® o tissucol®); y también se registra si ha sido necesaria la colocación de algún tubo de drenaje a nivel cervical. Los dos últimos puntos a criterio del cirujano.
- g) Datos postoperatorios: Calcemia sérica a las 24 horas y al alta, calcemia más baja durante el ingreso, tratamiento suplementario de calcio (vía de administración y dosis), complicaciones durante el ingreso hospitalario (seroma, hematoma, afonía, etc.), fecha de alta.
- h) Datos anatomopatológicos definitivos del tumor: Tamaño tumoral, variante histológica, localización en el tiroides (lateralidad o si es en istmo), multicentricidad, bilateralidad, afectación extracapsular, invasión vascular y perineural, clasificación TNM y estadio definitivo(66), estudio histológico del resto de tiroides. Número de glándulas paratiroides en la pieza quirúrgica. Margen tumoral libre o afecto.

- i) Datos anatomopatológicos definitivos de todos los ganglios extirpados: **Primero**, número de ganglios metastásicos y no metastásicos entre los GC (enviados y numerados cada uno por separado, con su informe individual. **Segundo**, un informe aparte sobre el resultado de los ganglios extraídos en la linfadenectomía del compartimento central. El anatomopatólogo también especifica el tipo de metástasis ganglionar (micro o macro), así como de la presencia de invasión extraganglionar.
- j) Datos sobre el estudio por inmunohistoquímica de los ganglios: En aquellos casos en los que no se observa metástasis ganglionares en el estudio convencional, se ha procedido a realizar un análisis inmunohistoquímico con anticuerpos anti citoqueratina 19 (CK-19) y anticuerpos anti factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1). De aplicarse, se detalla el resultado en el informe definitivo de anatomía patológica.
- k) Complicaciones postquirúrgicas: Lesión del nervio recurrente, hipoparatiroidismo transitorio y definitivo, calcemia ambulatoria, hematoma cervical, infección y/o seroma de la herida quirúrgica. Disfagia o disfonía postoperatoria.
- l) Tratamiento con radioyodo I¹³¹. Fecha y dosis. Captación en lecho quirúrgico y extensión en el rastreo corporal.
- m) Datos del seguimiento: Recidiva tumoral. Fecha de último seguimiento. Tg y anticuerpos anti-Tg y ecografía cervical.

2) Análisis estadístico

Antes de iniciar el análisis estadístico, se procede a revisar la correcta introducción de todos los datos, recogidos de manera prospectiva en **SPSS** (*Social Sciences software, SPSS Inc, Chicago, IL, USA*), y posterior cálculo de los resultados, con la ayuda de dicho programa estadístico informático.

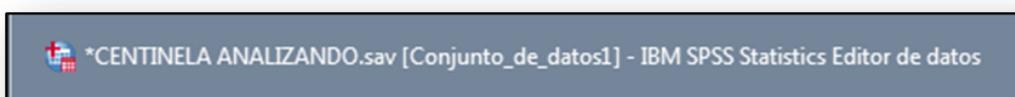


FIGURA 133: FOTOGRAFÍA REPRESENTATIVA DE LA BASE DE DATOS UTILIZANDO EL PROGRAMA ESTADÍSTICO COMERCIAL SPSS

El diseño y análisis estadístico del presente estudio cumple con las recomendaciones de los documentos de consenso de las revistas científicas, y las normativas sobre la estadística específica del ámbito europeo.

- a) Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se expresan como media o mediana, desviación estándar, mínimo y máximo. Para las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje.
- b) Para la validación de la técnica se contrasta el resultado del GC/ganglio marcado con el resultado de la linfadenectomía. Se utilizan los índices estandarizados para la evaluación de pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo).
- c) Para poder analizar la aplicabilidad de la técnica, a partir del estudio realizado, es de suma importancia definir los siguientes parámetros:

- **Verdadero positivo (VP)**: invasión metastásica del GC marcado, con o sin afectación de otros ganglios de la linfadenectomía.
- **Verdadero negativo (VN)**: no invasión metastásica del GC marcado, ni en ningún ganglio de la linfadenectomía.
- **Falso negativo (FN)**: infiltración de ganglios de la linfadenectomía sin infiltración del GC marcado.
- **Falso positivo (FP)**: por definición no existen, la afectación del GC hace positiva la afectación linfática cervical.

Como primer paso para la validación de la técnica, a priori, se ha establecido un porcentaje de identificación del GC en la linfogammagrafía y durante el acto quirúrgico superior al 95 %. Para ello, se calcula el número de pacientes con GC identificado y se divide por el número de procedimientos realizados. Y tras multiplicarlo por 100, el resultado debe superar 95 para poder afirmar que es una técnica válida para localizar el GC.

Una vez confirmado que la técnica es válida en la localización del GC, para validar su aplicabilidad, se contrasta el resultado del GC marcado y extirpado, con el resultado de la linfadenectomía en el estudio histológico definitivo.

Los resultados son analizados por medio del programa estadístico SPSS, el mismo descrito previamente para el registro de todos los datos. Y para todos los análisis del estudio se ha considerado un resultado estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO PREVISTAS A PRIORI

La principal limitación del estudio puede ser el tamaño muestral, si bien, consideramos necesario primero un estudio como este, con pocos pacientes, para validar la aplicabilidad de la técnica, es decir, comprobar que esta metodología permite localizar el GC en el CPT en la mayoría de los casos. Sin embargo basándonos en publicaciones recientes, un tamaño muestral de entre 20 y 40 pacientes se podría considerar suficiente para valorar la aplicabilidad del GC en el CPT, como sucede en estudios similares como son el de García-Burillo(247) con 24 casos, Cabrera(248) con 42 casos, Assadi(249) con 30 casos o Paek(250) con 17 casos. Una vez demostrada la aplicabilidad en el CPT, para estandarizar la técnica, se requerirán estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral.

Existen estudios publicados que muestran una elevada tasa de falsos negativos, desestimando la utilidad del GC en el tiroides. Pero cabe destacar que actualmente disponemos de herramientas como la SPECT-TC y la gammacámara portátil para la detección del GC, no implementadas hasta hace muy pocos años en la práctica asistencial y pensamos, a priori, que este hecho puede reducir de manera significativa esta tasa.

Otra posible limitación del mismo puede ser la necesidad de implicación y coordinación de varios especialistas de diversos ámbitos, y de suceder, puede verse afectado el proyecto.

RESULTADOS

Resultados

Resultados demográficos del estudio

Un total de 38 pacientes han sido valorados con la técnica del GC para el estudio. De todos ellos, 34 pacientes han sido posibles casos valorables para nuestro estudio. Hemos reclutado prospectivamente los casos, durante el período comprendido entre enero de 2016 y enero de 2019.

Tras examinar caso por caso, han cumplido los criterios de inclusión y de exclusión para el estudio 30 (88,2 %) de 34 pacientes analizados. Es decir, hemos excluido cuatro pacientes (11,8 %) del estudio, y por tanto del análisis final, al no evidenciar malignidad en la anatomía patológica definitiva. Dichos datos se recogen en la Figura 134.

Sobre la demografía del estudio, cabe subrayar que 15 (50 %) de los 30 casos son < 55 años, y según la nueva clasificación TNM, son pacientes que, independientemente del tamaño tumoral o la afectación ganglionar tienen mejor supervivencia, siendo clasificados como mucho dentro del Estadio II.

En cambio 15 (50 %) de los 30 casos son \geq 55 años, y de presentar o no afectación ganglionar, ya cambia su supervivencia. Es más, solo en este segundo grupo, en función del TNM definitivo se clasifican en Estadios I, II, III o IV, empeorando progresivamente su supervivencia a largo plazo.

Un dato a destacar es que **16 (53,3 %) de los 30 pacientes presentan antecedentes personales o familiares de patología tiroidea**, por lo tanto, más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio. También hemos encontrado **2 (6,7 %) de los 30 pacientes del estudio con antecedentes familiares de CPT** (consanguíneos, ya sean abuelos, padres, hijos o hermanos). Desde otro punto de vista, si analizamos que casos acuden a nuestra consulta derivados por un “incidentaloma”, es decir, que no han asociado signos o síntomas cervicales ni se les ha realizado una ecografía del cuello como prueba inicial, sino que se les ha detectado un nódulo tiroideo en una prueba de imagen solicitada por otro motivo diferente al estudio del tiroides. En nuestro estudio son **6 (20 %) de los 30 pacientes analizados, los que podríamos considerar incidentalomas**.

También hemos encontrado **26 (86,7 %) de los 30 pacientes pertenecen a una categoría ASA de ≤ 2** , lo que nos indica que la mayoría son pacientes con poca patología asociada.

Datos demográficos	
N	30
Edad (años), media (rango)	51,3 (23-86)
Sexo (mujeres), n (%)	27 (90 %)
Antecedentes tiroideos, n (%)	
Personales	10 (33,3 %)
Familiares	6 (20 %)
Ninguno	14 (46,7 %)
Riesgo anestésico (ASA), n (%)	
ASA I	6 (20 %)
ASA II	20 (66,7 %)
ASA III	4 (13,3 %)

FIGURA 134: RESULTADOS OBTENIDOS AL ANALIZAR LOS DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES ACEPTADOS EN EL ESTUDIO

Resultados obtenidos por ecografía, según el TNM

El examen preoperatorio realizado sistemáticamente no ha mostrado metástasis ganglionares en ninguno de los pacientes (cN0), como se recoge en los criterios de inclusión del estudio, y siendo el estudio ecográfico en todos los casos realizado por el mismo radiólogo, experto en el examen cervical por medio de ultrasonidos.

En función del tamaño tumoral medido en ecografía preoperatoria para el diagnóstico y estadiaje tumoral del CPT, se han clasificado todos los casos en dos grupos (T1 o T2), como lo recoge la clasificación TNM de la AJCC previamente explicada en la metodología y no de mayor tamaño a 4 cm, y se define claramente en los criterios de inclusión del estudio. De este modo, **catalogamos 21 casos en T1 (70 %) y los otros 9 casos (30 %) en T2.**

De los casos ≤ 2 centímetros, es decir T1, al separar aquellos con tumores de un tamaño ≤ 1 centímetro en el estudio ultrasonográfico, se han hallado y por tanto considerados, **6 (20 %) de los 30 casos como microcarcinomas o T1a** (Figura 135).

Datos ecográficos preoperatorios, según tamaño	
Clasificación cT, n (%)	
cT1a	6 (20 %)
cT1b	15 (50 %)
cT2	9 (30 %)

FIGURA 135: RESULTADOS OBTENIDOS AL ANALIZAR EL TAMAÑO DE LA LESIÓN TUMORAL MEDIDO EN LA ECOGRAFÍA PREOPERATORIA

Resultados obtenidos por ecografía, según la localización del tumor

De otro modo, hemos clasificado cada uno de los casos en función de la localización del tumor dentro del tiroides, en tres grupos (lóbulo tiroideo derecho, lóbulo tiroideo izquierdo e istmo).

Hemos observado 17 pacientes con tumores localizados en el lóbulo tiroideo derecho y 12 pacientes con tumores situados en el lóbulo tiroideo izquierdo. También hemos encontrado 1 caso con el tumor ubicado en el istmo tiroideo (Figura 136). En ningún caso se ha encontrado, de manera preoperatoria, la presencia de un tumor multifocal.

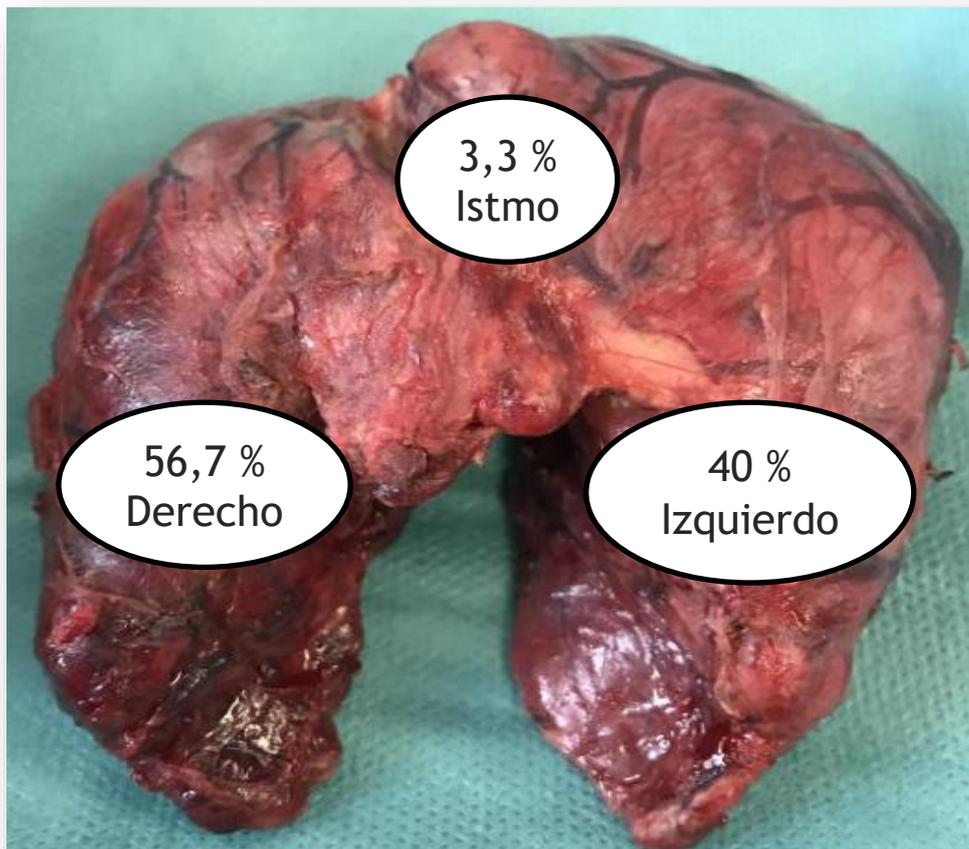


FIGURA 136: PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE CASOS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA LESIÓN TUMORAL POR ECOGRAFÍA PREOPERATORIA

Resultados obtenidos por PAAF, según el sistema de Bethesda

El patólogo, durante el estudio preoperatorio, en función de los hallazgos visualizados durante el análisis citológico de la muestra obtenida por PAAF, ha catalogado las lesiones tiroideas según los niveles de Bethesda V o VI, uno de los criterios de inclusión que debe cumplir cada caso del estudio (Figura 138).

Datos anatomopatológicos preoperatorios y postoperatorios (n = 34)			
PAAF preoperatoria	n (%)	Anatomía patológica postoperatoria	n (%)
Bethesda V	18 (53 %)	CPT	14 (77,8 %)
		No CPT	4 (22,2 %)
Bethesda VI	16 (47 %)	CPT	16 (100 %)

FIGURA 138: COMPARACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA CITOLOGÍA POR PAAF PREOPERATORIA Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA POSTOPERATORIA SOBRE LOS 34 PACIENTES INICIALES

En nuestra serie, tras realizar el análisis anatomopatológico definitivo del tiroides, hemos encontrado 4 pacientes (11,8 %) de los 34 casos inicialmente estudiados, sin CPT ni tumor maligno, todos clasificados como Bethesda V durante el estudio preoperatorio.

De este modo, y como recoge el sistema de Bethesda, el anatomopatólogo clasifica los tumores en la categoría VI cuando existe una probabilidad muy alta o se observan claramente signos en la citología que orientan a la presencia de un CPT. En nuestro estudio, el 100 % de los pacientes con Bethesda VI han resultado ser un CPT. En cambio, en 14 (77,8 %) de los 18 pacientes, inicialmente clasificados como Bethesda V, han presentado un CPT.

Resultados sobre las complicaciones postoperatorias

Lo primero a destacar sobre los resultados de las complicaciones postoperatorias, es que éstos se asocian a la técnica quirúrgica realizada en todos los casos: tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar profiláctico del compartimento central del cuello. Estos resultados se resumen en la Figura 139.

Hemos encontrado **hipoparatiroidismo transitorio en 13 (43,3 %) de los 30 pacientes**; de los cuales, 5 pacientes (16,7 %) han requerido calcio intravenoso durante el ingreso.

Tras completar más de un año de seguimiento en 24 de los 30 casos incluidos en el estudio, **hemos registrado hipoparatiroidismo permanente en 3 (12,5 %) de los 24 pacientes, que cumplen el seguimiento necesario para poder valorar esta complicación**, es decir, mantienen la necesidad de aporte oral de calcio tras un seguimiento de al menos 12 meses desde la intervención.

En nuestra serie, **3 (10 %) de los 30 pacientes han desarrollado una lesión recurrencial transitoria**. De aparecer disfonía durante el postoperatorio, se ha confirmado por medio de una laringoscopia ambulatoria y después de 6 meses de la operación, se ha confirmado la curación de cada uno de los pacientes que han presentado dicha complicación.

Y cabe destacar, que **no hemos registrado ninguna lesión recurrencial permanente**, tras analizar los 30 casos incluidos en el estudio.

En relación a las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica y tras analizar caso por caso, tanto durante el ingreso como durante el seguimiento ambulatorio en consultas externas, se ha producido **1 caso (3,3 %) de infección profunda de la herida quirúrgica**; requiriendo reintervención quirúrgica para drenaje del absceso cervical durante el mismo ingreso y buena recuperación posterior (Figuras 70 y 71). Sobre el resto de complicaciones locales de la herida quirúrgica, se ha observado 1 caso (3,3 %) de seroma, ningún caso de infección superficial o hematoma cervical en nuestra serie (Figura 139).

Si contabilizamos todas las complicaciones descritas (tanto el hipoparatiroidismo, como la lesión recurrencial y las relacionadas con la herida quirúrgica) y sabiendo que no ha habido ninguna complicación diferente a las recogidas en los párrafos previos, **hemos calculado que en 16 (53,3 %) de los 30 pacientes se ha producido alguna complicación**. De todos los pacientes con complicaciones, es importante subrayar que **15 (93,4 %) de los 16 pacientes con algún tipo de complicación, se clasifican como grado I de Clavien-Dindo** y solo 1 paciente (3,3 %) presenta una complicación grado III de Clavien-Dindo, dado que ha requerido de reintervención quirúrgica por un absceso cervical.

Complicaciones postoperatorias, n (%)	
Hipoparatiroidismo transitorio	13 (43,3 %)
Hipoparatiroidismo permanente	3 (12,5 %)
Lesión recurrencial transitoria	3 (10 %)
Lesión recurrencial permanente	0 (0 %)
Infección profunda de la herida	1 (3,3 %)
Infección superficial de la herida	1 (3,3 %)
Seroma	0 (0 %)
Hematoma	0 (0 %)

FIGURA 139: RESULTADOS OBTENIDOS AL ANALIZAR LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DEL ESTUDIO

Resultados sobre el tiempo de ingreso hospitalario

El tiempo de ingreso hospitalario habitual ha sido de 24-48 horas, una vez se hemos confirmado que la calcemia es > 8 mg/dL a las 24 horas de la intervención, cursándose el alta con suplementos de calcio vía oral. De este modo, en nuestra serie la estancia hospitalaria ha ido desde un mínimo de 24 horas hasta un máximo de 9 días, con una mediana de 1,5 días por paciente (rango 1-9).

Si calculamos el porcentaje de pacientes que es está ingresado menos de 72 horas, hemos observado que 26 (86,7 %) de los 30 pacientes del estudio han sido dados de alta a los tres días.

Resultados anatopatológicos definitivos

En nuestra serie, en la anatomía patológica definitiva, las variantes anatomopatológicas del CPT que hemos hallado con mayor frecuencia son la variante papilar clásica con 13 (43,3 %) de los casos y la variante folicular, con 11 (36,7 %) casos.

Además de estas dos variantes, destacan 6 (20 %) de los 30 pacientes con CPT y variantes englobadas dentro de las conocidas como más agresivas y, afortunadamente, menos frecuentes. De estos 6 casos, tres (10 %) mostraron la variante de células altas, dos (6,7 %) con un CPT variante esclerosante difusa y un caso con la variante encapsulada (Figura 136).

Hemos observado 3 (10 %) de casos con invasión extratiroidea del CPT, tras el análisis anatomopatológico definitivo, si bien, en ningún caso se ha visto invasión de los músculos cervicales, por lo que según la nueva clasificación de la AJCC, no varía su estadificación TNM y por tanto, no tienen peor supervivencia estos tres casos.

De los 30 pacientes con CPT analizados, hemos presenciado la existencia de **invasión vascular en 6 (20 %) casos, invasión perineural en 5 (16,7 %) casos y afectación de la cápsula tiroidea en 7 (23,3 %) casos.**

En todos los casos hemos realizado el estudio de los ganglios linfáticos resecados de manera diferida. En cada intervención, se han enviados por separado los del GC y el resto de ganglios de la linfadenectomía, por lo que se dispone de informes sobre la anatomía patológica de dichos ganglios por separado. En el estudio, tras haber realizado la linfadenectomía central profiláctica en los 30 casos, **se han obteniendo de media 10,3 ± 3,7 ganglios linfáticos por paciente** (Figura 140).

Se ha procedido al análisis inmunohistoquímico con anticuerpos anti citoqueratina 19 (CK-19) y anticuerpos anti factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) con el fin de detectar cualquier metástasis ganglionar en 21 pacientes (70 %) de los 30 casos (todos sin metástasis en el estudio anatomopatológico convencional) y **se han detectado 3 (10 %) de pacientes con micrometástasis ganglionar por inmunohistoquímica.**

Tras completar el estudio de todos los ganglios, tanto los catalogados como GC y los del vaciamiento ganglionar del compartimento central del cuello, y aplicar ambas técnicas de procesamiento en aquellos casos que se ha considerado, **hemos detectado metástasis ganglionares en 11 pacientes (36,7 %) de los 30 pacientes analizados.**

Es destacable que 4 (13,3 %) de los 30 pacientes ha presentado afectación ganglionar micrometastásica (< 2 mm), tres de ellos no han sido detectados por medio del estudio convencional y si que hemos podido reconocer la presencia de afectación de los ganglios por medio de las técnicas de inmunohistoquímica aplicadas.

Datos anatomopatológicos definitivos	
Tamaño tumoral (mm), media (rango)	16,1 (4-39)
Microcarcinomas, n (%)	6 (20 %)
Multifocalidad, n (%)	8 (26,6 %)
Nº ganglios total/paciente (media ± DE)	10,3 ± 3,7
Variante histológica, n (%)	
Papilar Clásica	13 (43,3 %)
Folicular	11 (36,7 %)
Encapsulada	1 (3,3 %)
Esclerosante difusa	2 (6,7 %)
Células altas	3 (10 %)
Clasificación pN, n (%)	
pN0	19 (63,3 %)
pN1	11 (36,7 %)
Afectación peritumoral, n (%)	
Invasión vascular	6 (20 %)
Invasión perineural	5 (16,7 %)
Invasión capsular	7 (23,3 %)
Invasión extratiroidea	3 (10 %)

FIGURA 140: RESULTADOS OBTENIDOS AL ANALIZAR LOS DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEFINITIVOS

Cambios en el estadiaje TNM, según los resultados definitivos

La clasificación de los pacientes, de manera preoperatoria va marcada con una “c” previa al estadio TNM. En cambio, el resultado definitivo de anatomía patológica una vez se ha realizado la tiroidectomía, se cataloga con una “p” previa al estadio TNM. Por consiguiente, **hemos descrito 21 pacientes (70 %) cT1N0 y 9 pacientes cT2N0 (30 %) (Figura 135), y a posteriori, al completar la linfadenectomía profiláctica, hemos encontrado que 5 pacientes (16,7 %) son pT1N1, 4 pacientes (13,3 %) son pT2N1 y 2 pacientes son T3N1.** De los cuales, **un pacientes (3,3 %) ha sido pT1aN1, y por tanto, hemos encontrado un caso de microcarcinoma con metástasis ganglionar.**

Del mismo modo; **dos casos clasificados, uno como cT1N0 y otro como cT2N0; tras el análisis anatomopatológico definitivo han resultado ser pT3N1.**

Según la nueva clasificación TNM, valorando el informe definitivo de anatomía patológica, 26 pacientes (86,7 %) están en el estadio I y 4 pacientes (13,3 %) están en el estadio II. Por tanto, gracias a realizar la linfadenectomía, 4 pacientes (13,3 %) han cambiado de estadiaje y por tanto tienen peor supervivencia, información muy relevante a la hora de valorar adyuvancia.

Estadiaje TNM	
Estadio preoperatorio, n (%)	
Estadio I	30 (100 %)
Estadio postoperatorio, n (%)	
Estadio I	26 (86,7 %)
Estadio II	4 (13,3 %)

FIGURA 141: ESTADIAJE TNM PREOPERATORIO (VALORACIÓN ECOGRÁFICA) Y ESTADIAJE TNM POSTOPERATORIO (ANATOMIA PATOLÓGICA DEFINITIVA)

Resultados relacionados con la aplicabilidad del GC en el territorio VI

Los resultados relacionados con la técnica del GC y por tanto los que hacen referencia a la aplicabilidad de la técnica son los siguientes y se resumen en la Figura 142:

1. **Respecto a la técnica del GC aplicada en pacientes con CPT, no constatamos complicaciones asociadas a la misma.**
2. El estudio nos ha permitido identificar por medio de la técnica del GC en CPT, si existe o no afectación ganglionar del compartimento central en **29 (96,7 %) de los 30 pacientes analizados, lo que supone más del 95 % de los pacientes.** Revisando el caso en el que no fue posible localizar el GC; la administración del radiotrazador guiada por ecografía se llevó a cabo sin complicaciones, aunque no se evidenció migración a los ganglios linfáticos del cuello en las pruebas de imagen preoperatorias. A pesar de esto, se realizó un estudio intraoperatorio con la cámara gamma portátil y la sonda de detección, sin evidencia de actividad significativa en el CNC, lo que imposibilitó la localización del GC. En este paciente, el análisis anatomopatológico definitivo de la linfadenectomía profiláctica realizado fue negativo para metástasis, tanto por medio del estudio convencional como tras el análisis inmunohistoquímico de los ganglios. Esto podría deberse a la falta de migración del radioisótopo inyectado en dentro del tumor, como reporta Steck(251) y comentaremos en el apartado de la discusión.

3. **La media de GC extirpados fue de 2,3 ganglios por paciente, con una desviación estándar de $\pm 1,12$.** En ningún caso se extrajeron más de 4 GC, como se describe en la metodología. Tampoco aquellos potenciales GC que no se localizaban en el compartimento central del cuello, pese a presentar captación.
4. En nuestra serie, **el porcentaje de ganglios con captación significativa y localizados en territorios laterales del cuello ha sido del 23,1 %**, y por tanto son ganglios que no hemos extirpado y los hemos denominado “ganglios olvidados”.
5. Si nos basamos en analizar la diferencia entre los potenciales GC y los GC extirpados, nos encontramos que no hemos hallado ganglios con captación intraoperatoria significativa fuera del compartimento central del cuello, medida por medio de la gamacámara y la gammasonda portátiles, en **13 (43,3 %) de los 30 pacientes estudiados, no hemos observado potenciales GC fuera del compartimento central del cuello.**
6. Utilizando la misma comparación que en el punto anterior, hemos encontrado **10 (33,3 %) de los 30 pacientes estudiados con solo 1 potencial GC localizado en compartimentos laterales durante la cirugía.**
7. Por último, sobre los potenciales GC localizados intraoperatoriamente, en **7 (23,3 %) de los 30 pacientes estudiados hemos encontrado ≥ 2 potenciales GC localizados fuera del compartimento central.**

8. **La sensibilidad del estudio ha sido del 91 %**, es decir la probabilidad de la técnica clasifique correctamente al paciente que tiene metástasis ganglionares en el momento de la intervención.
9. Otro resultado que hemos calculado, y está directamente relacionado con la utilidad del método(252) empleado para localizar el GC en nuestra serie, es **una tasa de falsos negativos (*false-negative rate*) del 9 %**.
10. El último resultado referente a la aplicabilidad de la técnica del GC en el CPT y no por ello menos relevante, es la eficacia real de la técnica, medida a partir del **valor predictivo negativo, que ha sido del 95 %**, superior al obtenido en otros estudios similares sobre el GC en el cáncer de tiroides.

Datos relacionados con la técnica del GC	
Pacientes con GC localizado	29 (96,7 %)
Nº GC/paciente (media ± DE)	2,3 ± 1,12
Validez	
Verdaderos positivos (VP)	10
Verdaderos negativos (VN)	19
Falsos negativos (FN)	1
Estimación	
Sensibilidad	91 %
Tasa de falsos negativos	9 %
Valor predictivo negativo (VPN)	95 %
Pacientes con potenciales GC “olvidados”, n (%)	
Ningún ganglio	13 (43,3 %)
1 ganglio	10 (33,3 %)
≥ 2 ganglios	7 (23,3 %)

FIGURA 142: RESULTADOS OBTENIDOS AL ANALIZAR LOS DATOS RELACIONADOS DIRECTAMENTE CON LA TÉCNICA DEL GC EN EL CPT EN TODOS LOS PACIENTES ACEPTADOS EN EL ESTUDIO

Resultados sobre los potenciales GC, según las diferentes pruebas

Una vez presentados los resultados relacionados con la técnica del GC en nuestro estudio, se exponen a continuación los resultados relacionados con la localización de GC por medio de las diferentes pruebas de imagen obtenidas por técnicas de medicina nuclear, la linfogammagrafía dinámica, la fusión de la modalidad de imagen nuclear con la modalidad de imagen radiológica (SPECT /TC) y las imágenes obtenidas en tiempo real con la sonda detectora y la imagen de la gammacámara portátil fusionada con óptica.

En este apartado hemos analizado y así exponemos, los resultados de los potenciales GC independientemente del compartimento cuello donde estén localizados y se resumen en la Figura 143.

El diseño del estudio y la metodología del mismo, implica la exéresis del potencial GC siempre que dicho GC se localice en el compartimento central del cuello (nivel VI) y sabiendo que no se extrae ningún ganglio, aunque tenga captación significativa, si éste se localiza en territorios laterales (niveles II, III, IV o V).

Por lo tanto, solo se ha considerado como primer GC, a aquel de mayor captación, siempre que esté se encuentre localizado en dicho compartimento central del cuello. **En nuestro estudio, dicho “primer ganglio” con captación máxima (en cps) se a localizado a nivel central en 27 (90 %) de los pacientes.**

Posteriormente, se han considerado, siguiendo la regla del 10 %, desde el punto de vista quirúrgico, también GC aquellos que hayan presentado una actividad superior al 10 % del GC de mayor actividad, solo dentro de los localizados en dicho nivel cervical.

Por tanto y como se describe a continuación, en este apartado queremos exponer los resultados que hemos encontrado sobre los potenciales GC, independientemente de su localización cervical, mediante las diversas pruebas realizadas, tanto preoperatorias como intraoperatorias, en cada uno de los casos del estudio:

1. Revisando caso por caso, por medio de la interpretación de las múltiples **imágenes linfogammagráficas preoperatorias, tanto precoces como tardías**, y por tanto obtenidas a partir de un estudio dinámico, hemos observado por dicha prueba una **media de 3 ± 1,7 potenciales GC por paciente**.
2. Mediante las **imágenes de fusión preoperatorias** obtenidas a partir del estudio multimodalidad (SPECT-TC) con gammacámara híbrida, que permiten reconstrucciones tridimensionales, hemos visualizado una **media de 3,6 ± 2,2 potenciales GC por paciente**.

3. En cambio, mediante el uso intraoperatorio de la gammacámara y la gammasonda portátiles, a diferencia del estudio preoperatorio realizado en el departamento medicina nuclear 24 horas antes a la intervención quirúrgica, la exploración intraoperatoria nos permite localizar aquellos ganglios con mayor acumulo de trazador y su localización cervical, sin la interferencia ocasionada por la elevada actividad acumulada intratumoral, dado que estas imágenes se obtienen una vez se ha realizado la tiroidectomía.

En esta tercera valoración hemos dispuesto de la suma de toda la información obtenida a partir de las pruebas realizadas el día antes de la intervención, junto a la tecnología de medicina nuclear intraoperatoria. **Ésta última nos define de una manera más exacta la localización de los potenciales GC** en uno u otro nivel ganglionar, así como un resultado más exacto. Así pues, **hemos detectado durante la cirugía, por medio de una gammacámara y una gammasonda portátiles, una media de $2,8 \pm 1,3$ potenciales GC por paciente (Figura 142).**

Potenciales GC en todo el cuello	Nº GC/paciente (media \pm DE)
Linfogammagrafía preoperatoria	$3 \pm 1,7$
Imagen de fusión preoperatoria (+ SPECT/TC)	$3,6 \pm 2,2$
Gammacámara+Gammasonda, intraoperatorias	$2,8 \pm 1,3$

FIGURA 142: RESULTADOS SOBRE LOS POTENCIALES GC, MEDIDOS A PARTIR DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR, INDEPENDIENTEMENTE DE SU LOCALIZACIÓN CERVICAL

Dentro de este apartado, hemos considerado también como dato relevante del estudio, comparar los hallazgos entre ambas localizaciones (compartimento central del cuello y compartimentos laterales) obtenidos a partir de las técnicas de imagen de medicina nuclear aplicadas. Por tanto, cabe destacar que independientemente de la extirpación de los potenciales GC del compartimento central del cuello, se han anotado como potenciales GC con acumulo significativo de trazador, tanto por gammacámara como por gammasonda:

- 27 potenciales GC laterales, lo que supone un 23,1 % de todos los potenciales GC descritos, entre todas pruebas de imagen realizadas.
- 90 potenciales GC centrales, lo que implica un 76,9 % de los potenciales GC localizados en el compartimento central del cuello.

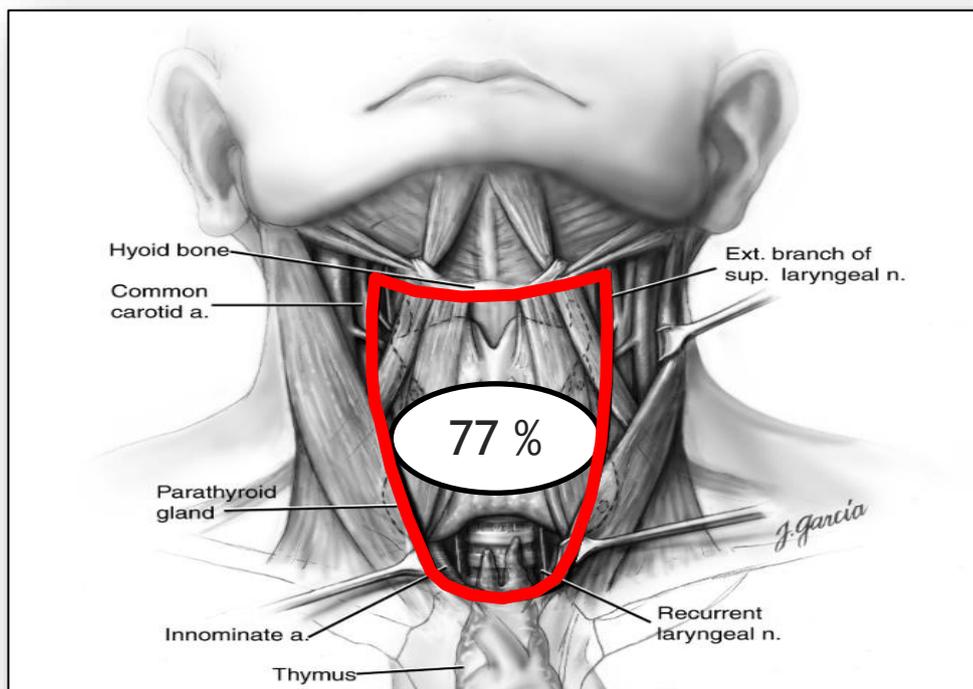


FIGURA 143: POTENCIALES GC LOCALIZADOS EN EL COMPARTIMENTO CENTRAL, A PARTIR DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR

Resultados oncológicos

En nuestra serie, **los 30 casos han presentado CPT** y cada uno de los pacientes ha sido clasificado dentro de alguna de las variantes anatomopatológicas del CPT conocidas(33). De éstas, solo **seis (20 %) de todos los pacientes del estudio han resultado ser variantes del CPT reconocidas como agresivas** (Figura 136).

Sobre el resultado oncológico de los ganglios analizados, tras realizar la linfadenectomía profiláctica en todos los casos, hemos detectado **metástasis ganglionares en 11 pacientes (36,7 %) de los 30 pacientes de nuestra serie.**

Tras comentarse caso por caso en el comité multidisciplinar y valorando los factores de riesgo de cada tumor (tamaño, variante, multicentricidad, afectación ganglionar, etc.) y las características individuales del paciente, se ha decidido completar tratamiento adyuvante con radioyodo en **26 (86,7 %) de los pacientes analizados,** con una dosis estándar en nuestro centro de 100 mCi.

Una vez completada la adyuvancia en los casos en los que se ha decidido realizarse, **en todos ellos, se ha observado una respuesta completa al tratamiento.**

Durante el seguimiento, **ningún paciente ha presentado recidiva del CPT,** actualizados los datos de cada uno de los pacientes hasta la última visita con el especialista, realizada antes del 4 de marzo de 2019.

Resultados sobre el seguimiento

El seguimiento de los pacientes del estudio ha sido realizado por el equipo de endocrinólogos del hospital o del ambulatorio asociado al hospital, los cuáles han ido ajustando la dosis de hormona tiroidea necesaria en todos los pacientes.

En cada visita ambulatoria han registrado las posibles complicaciones, así como el cumplimiento riguroso de las pruebas de control para el CPT según nuestro protocolo, sin registrar pérdidas en el seguimiento de ningún paciente admitido en el estudio.

De este modo, hemos obtenido como resultado; calculando como fecha final de cada paciente, la última visita en consultas externas con las correspondientes pruebas complementarias, realizada antes del 4 de marzo de 2019, **hemos completado en nuestro estudio un seguimiento medio de 21,5 ± 11 meses.**

DISCUSIÓN

Discusión

1. Controversias actuales en el manejo del CPT

El CPT es el tipo más común de cáncer de tiroides. Afortunadamente, muestra un comportamiento biológico indolente con un excelente pronóstico, donde un manejo adecuado lleva a una tasa de supervivencia superior al 95 % (253), pese a presentar una alta tasa de metástasis ganglionares.

En general, el tratamiento óptimo combina la extirpación total de la neoplasia maligna clínica y radiológicamente evidente, la ablación con yodo radiactivo y la supresión posquirúrgica de hormona estimulante del tiroides (TSH) (254).

1.1 Problema

El manejo quirúrgico del CPT para tumores pequeños (T1-T2) sin evidencia preoperatoria o intraoperatoria de metástasis ganglionares (cN0) sigue siendo controvertido. **En nuestra serie, aproximadamente en el 40 % de estos pacientes presenta infiltración ganglionar (pN1), que se demuestra solo si se realiza una linfadenectomía profiláctica.** Algunos estudios reportan que hasta en un 80 % de los pacientes con un CPT presentan micrometástasis ganglionares al realizarse la tiroidectomía y en la mayoría de casos no se detectan con el estudio preoperatorio (255).

1.2 La causa de dicho problema → Diagnostico preoperatorio impreciso

La dificultad de conocer que extensión o agresividad tiene el CPT antes de realizar la cirugía supone un reto, actualmente sin respuesta, para el equipo quirúrgico.

Este problema, conocido desde hace décadas, parte de un estudio impreciso de estadificación local, basado en la ecografía tiroidea, y la aspiración con aguja fina (PAAF) de los ganglios linfáticos sospechosos(110).

La ecografía cervical tiene una sensibilidad para detectar metástasis ganglionares en el compartimento central del cuello (nivel VI) de menos del 50 %, principalmente debido a la proximidad de la tráquea y la glándula tiroides, que complica su identificación(230)(256).

En nuestro estudio, la ecografía preoperatoria ha catalogado todos los pacientes como cN0 y tras la cirugía, hemos descrito 11 pacientes con pN1.

De este modo lo reportan varios autores, destacando el estudio de Choi y cols. en el que reporta una sensibilidad de la ecografía en el compartimento central de aproximadamente el 45% que cambia a aproximadamente el 75 %, si las metástasis ganglionares están localizadas en territorios laterocervicales(257). Así también el equipo de Park(258), encontrando aún mayores diferencias en la precisión de la ecografía, según sea la valoración de los ganglios cervicales centrales o laterales.

Además, su precisión diagnóstica es controvertida, ya que el tamaño normal no descarta la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos, lo que reduce su especificidad a aproximadamente 60 % (109).

En nuestra experiencia de los últimos años, y así lo refleja nuestro estudio, en concordancia con *The American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force*, así como de los estudios comentados en los párrafos anteriores, el estudio ecográfico del compartimento central del cuello (nivel VI), a diferencia de las metástasis de los ganglios laterales del cuello, es muy difícil. Quizás es la presencia del tiroides que impide el paso de los ultrasonidos a dicho territorio la causa de este diagnóstico preoperatorio impreciso (259).

1.3 La solución “recomendada” para este problema → La linfadenectomía profiláctica

A día de hoy, para evitar el tratamiento quirúrgico insuficiente, se ha propuesto la linfadenectomía profiláctica del compartimento central del cuello asociada a la tiroidectomía total, con el objetivo de reducir la recidiva local (260), que en muchos casos aparece entorno al 35 % de los pacientes (261), un alto porcentaje que a menudo se ha atribuido a un fallo terapéutico inicial (262).

En nuestra serie, no hemos encontrado ningún caso de recidiva, tras realizar en todos los casos el vaciamiento profiláctico del compartimento central del cuello y según se ha convenido en el comité multidisciplinar, se ha completado tratamiento adyuvante con radioyodo.

Desde nuestro punto de vista y siguiendo la recomendación de la ATA, la linfadenectomía profiláctica puede ser una solución con buena respuesta oncológica.

Si bien, hay que asumir la elevada morbilidad que asocia dicho vaciamiento profiláctico, que en nuestra serie supera el 50 %, resaltando que la mayoría de éstas complicaciones son de carácter leve.

1.4 La linfadenectomía profiláctica “no parece ser” la mejor solución posible

Durante la última década se ha publicado mucho sobre los **pros y los contras** de la linfadenectomía profiláctica y su indicación sigue siendo motivo de controversia.

En contra de la linfadenectomía profiláctica surgen las potenciales complicaciones que asocia, especialmente destacadas las lesiones recurrenciales (transitorias o permanentes) o el hipoparatiroidismo (transitorio o permanente). Detallamos dichas complicaciones, punto por punto:

1. La incidencia de **hipoparatiroidismo transitorio** varía entre el 25 y el 50 % tras el vaciamiento profiláctico según los grupos(150)(151)(152), si bien, autores como Moo et al.(159) reportan hasta casi un 70 % de casos. En nuestra serie la incidencia de hipoparatiroidismo transitorio es del 43,3 %, similar a lo reportado en la literatura.

2. Sobre el **hipoparatiroidismo permanente**, Miccoli et al.(156) reportan hasta prácticamente un 20 % de casos con esta complicación tras dicha linfadenectomía profiláctica. **En nuestro estudio la incidencia de hipoparatiroidismo permanente, en aquellos pacientes que han cumplido el seguimiento de más de un año, ha sido del 12,5 %.** Esta complicación no despreciable, que asociamos al vaciamiento del nivel VI, es parecida a la que encontramos en estudios similares, con vaciamientos profilácticos de dicho territorio cervical(152)(151)(263).

3. Si hablamos de la **lesión recurrencial transitoria** asociada a dicha linfadenectomía profiláctica, los resultados publicados también son variables, pero no por ello se debe despreciar. El porcentaje publicado en estos casos varía entre el 5 y el 15 %(152)(151). **En nuestro estudio, la lesión recurrencial transitoria es del 10 %, similar a los otros grupos.**

4. Sobre la **lesión recurrencial permanente**, al igual que los datos reportados, menor al 1 % en centros con experiencia(154)(155), **nuestra serie no asocia ninguna lesión recurrencial permanente.** Aunque hay autores que tienen más de un 5 % de incidencia sobre esta grave complicación(151).

Por último, también encontramos en la literatura otros argumentos en contra del vaciamiento profiláctico, como es un **mayor tiempo quirúrgico**, dado que es una disección se realiza próxima a las paratiroides y los nervios, por lo que se debe realizar con cautela; **o el aumento en la estancia hospitalaria**, asociado en muchos casos al manejo de la hipocalcemia postoperatoria(133).

A favor, uno de los principales argumentos para realizar la linfadenectomía profiláctica es la mayor incidencia de enfermedad residual (recurrente o persistente) si no se realiza dicha linfadenectomía(151), sobretodo en aquellos pacientes con tumores pequeños en los que no estaría indicada la adyuvancia de no ser por la presencia de metástasis ganglionares.

Sobre este argumento a favor, en nuestro estudio, realizado exclusivamente en tumores pequeños (T1-T2), hemos observado que gracias a la linfadenectomía hemos detectado que en 11 (36,7 %) de los 30 pacientes presentan pN1 y en todos ellos hemos completado tratamiento adyuvante.

Mazzaferri reporta datos interesantes obtenidos a partir de su trabajo, publicando una serie con un gran tamaño muestral y un seguimiento a muy largo plazo, dos características poco frecuentes en estudios de pacientes con este tipo de patología. En dicho estudio se demuestra cómo; tras analizar una cohorte de más de 1500 pacientes con CPT, en la que tras realizar de manera sistemática la linfadenectomía profiláctica del compartimento central; mejoran significativamente las tasas de recidiva y de supervivencia en pacientes con tumores T1-T3 con un seguimiento de más de treinta años(261).

En la misma dirección, Lundgren(169), y recientemente Kim(264), reportan, tras analizar sus propios pacientes, que las metástasis son el factor de riesgo más importante para la recaída local, hecho que hasta hace poco más de una década no se conocía.

Otro factor a favor de la linfadenectomía profiláctica es que la reintervención por la aparición de metástasis ganglionares difiere mucho según se localice en el territorio central o en compartimentos laterales. De hallarse en el compartimento central, área que ya ha sido operada, conlleva un aumento de las complicaciones más temidas de la cirugía tiroidea (lesión recurrencial e hipoparatiroidismo permanente) y, a menudo, el cirujano se enfrenta a un campo quirúrgico de difícil acceso, debido al tejido fibroso cicatricial que se forma tras la primera intervención. En resumen, una reintervención sobre el lecho quirúrgico, un reto para cualquier cirujano endocrino(265). **En nuestro estudio, al realizar la linfadenectomía y no presentar recidiva del CPT en ninguno de los pacientes, no hemos que enfrentarnos a una segunda operación sobre el lecho quirúrgico por culpa de una recidiva ganglionar.** En cambio, si las metástasis se localizan en los compartimentos laterales del cuello, donde el campo quirúrgico es virgen y no se ven involucradas ni las paratiroides ni el nervio recurrente, la cirugía para la exéresis de metástasis ganglionares, no debería asociar tales potenciales complicaciones.

Además, hay un factor menos técnico, pero quizás de mayor relevancia en estos casos en los que durante el seguimiento tras la tiroidectomía total, presentan metástasis ganglionares en el compartimento central y que requieren de una reintervención del cuello. Éste es la ansiedad que se genera al informar al tiene que afrontar una reintervención, en la que las complicaciones son más probables en la segunda intervención, habiéndose demostrado una pérdida de calidad de vida en estos casos(265).

Hay **controversias** destacables sobre dicha linfadenectomía. Durante décadas, muchos autores que están en contra de realizar una linfadenectomía profiláctica, aducen que este tipo de tumores tienen tratamiento adyuvante con radioyodo y esta terapia es muy efectiva. De este modo, se resta importancia a la infiltración tumoral de los ganglios y, por tanto, para muchos autores no es asumible la morbilidad derivada de un vaciamiento ganglionar(266)(267).

En cambio, otros autores argumentan el tratamiento adyuvante con radioyodo en pacientes operados correctamente puede no ser tan eficaz como una cirugía curativa(112)(139).

Además, cabe destacar que se ha encontrado asociación entre el tratamiento con radioyodo y la aparición de tumores(140)(141). Por tanto, se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los factores de riesgo para decidir en qué casos es beneficioso dicho tratamiento(137)(142). **En nuestro estudio, se ha valorado atentamente y aprobado en el Comité multidisciplinar de patología endocrina del Hospital Clínic, tras una estimación del riesgo de cada uno de los pacientes.**

La mayoría de series publicadas sobre la linfadenectomía profiláctica son de escaso tamaño muestral, heterogéneas y con una variación en el porcentaje de pacientes con infiltración ganglionar que va desde el 14 % al 71,4 %(268). **En nuestra serie, la afectación a dicho nivel ha estado presente en 11 (36,7 %) de los 30 pacientes.**

Un dato muy importante a tener en cuenta a la hora de valorar los pros y los contras es el siguiente: **para poder demostrar o no el beneficio de la linfadenectomía profiláctica se ha calculado que requeriría un estudio con 5.840 pacientes, un seguimiento a largo plazo (más de 20 años) y un gasto de aproximadamente 15 millones de dólares(269).**

En este contexto, la guía de la American Thyroid Association (ATA) recomienda desde 2015 realizar una linfadenectomía profiláctica del compartimento central (nivel VI) en pacientes con CPT, clasificados como T1 y T2, en los cuales los hallazgos potenciales podrían tener una implicación en la terapia adyuvante(43).

Y las directrices de la European Thyroid Association (ETA) recogen que dicho procedimiento es beneficioso tanto para una correcta extensión quirúrgica como para valorar la necesidad de tratamiento adyuvante(49).

En ambas guías se hace referencia a que la morbilidad asociada a la linfadenectomía profiláctica parece estar directamente relacionada con la experiencia quirúrgica(270), por lo que solo recomiendan dicho procedimiento en centros de referencia.

Nuestro proyecto se ha realizado completando la linfadenectomía profiláctica en todos los casos, tal y como recomiendan ambas guías, asumiendo que hemos desarrollado el proyecto en un centro de referencia, en el que se realizan una media de 200 cirugías tiroideas al año.

1.5 La solución “recomendada” para este problema podría cambiar según la nueva evidencia disponible

En este debate sobre si se debe o no realizar linfadenectomía profiláctica, uno de los principales argumentos en contra era que las metástasis ganglionares en el contexto del CPT no tenían impacto en las tasas de supervivencia(266), sin embargo, esta perspectiva está cambiando según la nueva evidencia disponible.

La última clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, que ha entrado en vigor a partir de 2018, especifica que la afectación ganglionar puede modificar la supervivencia de los pacientes con CPT. Esta actualización de la AJCC considera en diferentes estadios a los pacientes > 55 años con tumores T1-T2, dependiendo de la presencia de metástasis ganglionar(66). Si bien, al igual que en las versiones anteriores, la ausencia de compromiso de los ganglios linfáticos (N0, NX) se considera como estadio I, la presencia de afectación ganglionar (N1) implica un cambio relevante y pasa a considerarse estadio II, con una diferencia significativa en la supervivencia a los 10 años entre ambos estadios (90 % y 70 %, respectivamente)(67).

Además, en esta última clasificación, los estadios parecen tener un mayor valor predictivo sobre la supervivencia, es decir, parecen predecir mejor que probabilidad tiene el paciente de morir por culpa de su cáncer, en función del estadio; en comparación con las versiones anteriores en CPT (68). Este hecho refleja el cambio de paradigma, reconociendo peor pronóstico para pacientes con CPT y ganglios afectados, algo que se ponía en duda hasta entonces.

1.6 En resumen: ¿en qué punto nos encontramos?

En la actualidad no disponemos de estudios con suficiente evidencia científica para poder afirmar que, en aquellos pacientes con alta sospecha de CPT y clasificados como T1 o T2, está indicada la linfadenectomía del territorio central, por lo que el problema sigue sin resolverse.

A partir de 2018, la AJCC reconoce que las metástasis linfáticas del CPT empeoran la supervivencia de los pacientes, por lo que quizás es el momento de replantearse la necesidad de estudiar los ganglios en estos casos.

Nuestra opinión es que, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas como la ATA o la ETA, consideramos, al igual que otros autores(112)(271), que la linfadenectomía profiláctica disminuye la tasa de recidivas(123), o como es el caso de nuestro estudio, donde no han aparecido recidivas tras una media de aproximadamente 2 años de seguimiento, con una morbilidad aceptable, similar a la publicada por otros autores.

Como muestra el reciente meta-análisis de Garau y cols. publicado en febrero de 2019, podemos observar como en los últimos años, son muchos los artículos científicos sobre estudios que intentan dar respuesta a esta cuestión y aportan datos a favor de técnicas que permitan seleccionar en que pacientes se debe realizar el vaciamiento ganglionar, para evitar linfadenectomías innecesarias del compartimento central del cuello (231).

2. Nuestro estudio busca solución al problema actual

2.1 ¿Qué solución proponemos?

Demostrar la aplicabilidad de la técnica del GC para la detección de metástasis ganglionares en pacientes con CPT y tumores pequeños (T1-T2), clasificados como Bethesda V-VI, a partir de los nuevos avances en medicina nuclear, inyectando un radiotrazador intratumoral y analizando imágenes de linfogammagrafía y SPECT/TC preoperatorias junto con imágenes de gammasonda y gammacámara intraoperatorias.

2.2 ¿Cómo proponemos encontrar la solución?

1. Por medio de un estudio longitudinal y prospectivo, demostrar la **validez de la técnica del GC, como ha sucedido en otros tumores**. De este modo, se ha avanzado durante décadas hasta llegar a ser una herramienta de estadificación esencial en el cáncer de mama(272) o el melanoma (273).
2. Para ello, proponemos probar su aplicabilidad en pacientes con CPT a partir de la inyección intratumoral de ^{99m}Tc -nanocoloide y la localización del GC por medio de las técnicas de imagen más avanzadas en medicina nuclear(221).

3. En concreto, **los nuevos estudios tomogammagráficos multimodalidad (SPECT-TC) con gammacámara híbrida, a la vez que la fusión de imágenes morfológicas (TC) y funcionales (SPECT), así como la obtención de reconstrucciones tridimensionales,** facilitan la aplicabilidad de la técnica en regiones anatómicas complejas, como puede ser la región cervical.
4. También ha supuesto una gran ventaja en la técnica del GC para los pacientes con CPT, **la disponibilidad intraoperatoria de la gammacámara y la gammasonda, ambas portátiles,** que pueden ser utilizadas una vez se ha completado la tiroidectomía y así se evita la interferencia ocasionada por la elevada actividad acumulada dentro del tumor. Esto aumenta las posibilidades de éxito y así se ha reportado recientemente(274).
5. **Proponemos realizar un estudio analizando exclusivamente los GC localizados en el compartimento central del cuello, dado que consideramos que no sería ético someter a los pacientes a un vaciamiento lateral profiláctico** hasta disponer de suficiente evidencia sobre la aplicabilidad de la técnica del GC en el CPT. Además, esta descrito en la literatura que hasta en el 90 % de los casos(275), el drenaje linfático del CPT se localiza en dicho territorio linfático central, también catalogado durante muchos años como nivel VI; y actualmente agrupando los niveles VI y VII dentro del compartimento central del cuello, según la nueva clasificación del TNM(66)(67).

6. Descartamos realizar la linfadenectomía profiláctica de los compartimentos laterales del cuello, pese localizar potenciales GC en dichos territorios. Dado que el vaciamiento profiláctico de los compartimentos cervicales laterales (II, III y IV) no está justificado en pacientes con tumores pequeños y sin sospecha de afectación ganglionar preoperatoria, dado que la infiltración metastásica ganglionar en estos compartimentos es muy infrecuente (< 15 %), asocia una morbilidad no desdeñable(276). En esta dirección, tanto la mayoría de los cirujanos endocrinos como también se recoge en la última guía de recomendaciones de la ATA, solo debe realizarse la linfadenectomía profiláctica del compartimento central, donde se localizan los nervios y las paratiroides, y donde una reintervención puede suponer mayores potenciales complicaciones, a diferencia de los territorios ganglionares laterales. Este planteamiento nuestro es diferente al realizado por González y cols.(228), en el que se realizan dichas disecciones amplias del cuello abarcando varios territorios laterales, siendo un estudio con datos retrospectivos y sin reportar información sobre el porcentaje de recidivas tumorales en su serie, pese realizar una cirugía más compleja.
7. En nuestro estudio nos proponemos calcular el porcentaje de pacientes que se benefician de la linfadenectomía central y cuáles no. Por medio de la aplicación de la biopsia de GC en el CPT y gracias a las nuevas técnicas en medicina nuclear, esperamos estimar el porcentaje de vaciamientos profilácticos que podrían evitarse, reduciendo así las complicaciones que asocia dicho procedimiento.

8. **Nos proponemos analizar solo pacientes con clasificados como Bethesda V o Bethesda VI.** En nuestra serie, no se han incluido pacientes con categoría Bethesda IV, pese que puede existir, y así lo recoge dicha clasificación, una probabilidad de malignidad en hasta el 40 % de los casos. En estos casos, realizar una linfadenectomía profiláctica puede ser controvertido y por lo tanto, no se han contemplado estos casos para analizar la aplicabilidad de la técnica del GC.

9. **En el estudio nos proponemos incluir solo pacientes con CPT en la anatomía patológica definitiva.** Esto ha implicado, y así se recoge en los criterios de exclusión, que no sean incluidos para el análisis de la técnica del GC todos aquellos pacientes con tumoraciones potencial maligno incierto o lesiones benignas, dado que al no tener una clara evidencia de capacidad metastásica, no son los mejores pacientes para demostrar la aplicabilidad de la técnica del GC en CPT.

2.3 ¿Por qué esta solución?

De manera semejante a lo aplicado para otras neoplasias malignas, consideramos que puede ser la solución para los pacientes con CPT. Del mismo modo que ha ido mejorando durante décadas, la correcta identificación y aplicabilidad del GC en el cáncer de mama(272) o en el melanoma(273), en los que la técnica de la biopsia del GC ha demostrado tan buenos resultados, que se ha convertido en la actualidad, el procedimiento estándar en este tipo de tumores.

La evidencia con respecto a su utilidad en el CPT sigue siendo escasa. Portinari(230) en una revisión sistemática reciente mostró que la mayoría de los estudios tienen un tamaño muestral pequeño y con resultados muy heterogéneos, en gran parte debido a que cada grupo ha desarrollado un protocolo diferente; destacando sobretodo de dicha revisión una tasa de falsos negativos que supera el 25 %.

Los avances en las técnicas de medicina nuclear, especialmente la introducción del SPECT/TC; la obtención de imágenes tridimensionales; junto a la gammacámara y la gammasonda, ambas de uso intraoperatorio, con posibilidad de fusión con imagen óptica en tiempo real con un campo de detección más amplio del que puede cubrir una sonda detectora de rayos gamma convencional; así como una creciente experiencia de trabajo en equipo entre cirujanos y médicos nucleares en sitios anatómicos complejos como la pelvis o el cuello, pueden hacer realidad la técnica del GC en el CPT(277).

Todo ello es extremadamente útil para simplificar los abordajes quirúrgicos y localizar adecuadamente el GC, mejorando los resultados obtenidos con esta técnica en los últimos años(212)(221)(277).

Ya es una realidad la implementación de toda esta nueva tecnología en nuestro medio, por lo que se espera mejorar la tasa de detección del GC en tumores con diseminación linfática como es en el tiroides, disminuyendo la tasa de falsos negativos. Y con todo ello, mejorar la eficacia real de la técnica del GC en el CPT, al igual que ya sucede en la mama o el melanoma(274).

La aplicación de esta técnica evitaría muchas linfadenectomías y por tanto disminuirían considerablemente las hipocalcemias postquirúrgicas como las lesiones recurrenciales, ambas complicaciones muy temidas y consideradas el talón de Aquiles incluso de los cirujanos expertos.

Por tanto, si evitáramos la linfadenectomía profiláctica sistemática tras la tiroidectomía de estos casos, se reducirían considerablemente los costes económicos asociados, que conllevan una mayor estancia hospitalaria y múltiples consultas no solo en cirugía general, también al endocrinólogo y al otorrinolaringólogo, con tratamientos largos y tediosos.

3. ¿Qué beneficios aportan los resultados de nuestro estudio al problema?

1. Es el primer estudio en el que se utiliza la técnica del GC, aplicándola exclusivamente en el compartimento central del cuello en pacientes con CPT y la tasa de detección del GC nuestro estudio ha sido del 96,7 %.

Dicha tasa, tal como la define Garau et al.(231) en su meta-análisis publicado en febrero de 2019 y en comparación con dicho artículo, **nuestra tasa es similar o incluso mejor a la de otros trabajos, en los que se utilizan radiotrazadores para la aplicación de la técnica del GC.** También dicho trabajo subraya que la tasa de detección del GC en el CPT es muy superior con radiotrazadores que la tasa obtenida en estudios que utilizan colorantes para localizar el GC.

2. Para analizar la utilidad de la técnica para discriminar entre la afectación del GC y los demás ganglios de territorio VI, hemos calculado la tasa de falsos negativos (*false-negative rate*), es decir, la probabilidad de la técnica clasifique como negativo, uno de los pacientes que presenta metástasis ganglionar y por tanto, nos llevaría a no realizar la linfadenectomía necesaria para ese paciente. En nuestro estudio, la tasa de falsos negativos es del 9 %, muy inferior a lo publicado por otros autores, que excede el 25 %(230) o incluso el 40 %(109), pero similar a otros estudios publicados(231). En el estudio publicado por Manca y cols.(252) hace especial referencia a este valor, dado que refleja la precisión del procedimiento y por tanto refleja desde un punto de vista transcendental la aplicabilidad de la técnica, dado que sería en estos casos en los que la técnica del GC implicaría no realizar una linfadenectomía en pacientes con metástasis ganglionares.

La tasa de falsos negativos del 9 % en nuestro estudio, sustenta que nuestro proyecto aporta claros resultados a favor de la aplicabilidad de la técnica del GC en el CPT.

3. La aplicación de la técnica del GC en el CPT en nuestro estudio nos ha permitido estimar que **la linfadenectomía profiláctica podría evitarse en 19 (63,3 %) de los 30 casos**, reduciendo así las complicaciones relacionadas con dicho procedimiento. Este hallazgo es concordante con los hallazgos del trabajo de Balasubramanian que recoge por medio de un metanálisis(130), que la linfadenectomía podría evitarse en más del 50 % de los pacientes.

4. **La sensibilidad del estudio ha sido del 91 %**, es decir la probabilidad de la técnica clasifique correctamente al paciente que tiene metástasis ganglionares en el momento de la intervención (230) y este resultado es similar al obtenido al aplicar la técnica en otros tumores (227) o incluso en el tiroides(231), por lo que sería aceptable proceder a utilizar la técnica del GC en el CPT y detectar en que pacientes hay metástasis ganglionares.

Uno de los resultados más importantes para aplicar el método del GC es la probabilidad de no presentar metástasis si el resultado de la técnica es negativo o también llamado **valor predictivo negativo**, y pese el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio, **en nuestra serie ha sido del 95 %**, bastante más alto que el obtenido por la mayoría de los grupos(231)(248), lo que también apoya la aplicabilidad de la técnica del GC en el CPT.

Además, nuestro estudio ha demostrado la presencia de metástasis ganglionar en 11 (36,7 %) de los 30 pacientes incluidos, tras realizar la linfadenectomía profiláctica del compartimento central del cuello en todos los casos, lo que constituye un porcentaje no despreciable de pacientes, teniendo en cuenta su implicación en la recurrencia local del CPT y en la supervivencia de los mismos.

Estos resultados sobre la existencia de metástasis ganglionares solo detectadas si se analizan los ganglios una vez han sido extirpados, son similares a los obtenidos en otros estudios, que recogen datos sobre las metástasis ganglionares en este grupo de pacientes (278).

Dichos hallazgos apoyan la necesidad de estudiar los ganglios en estos pacientes con CPT. Y más ahora que la nueva la clasificación “TNM” de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) que ha entrado en vigor a partir de 2018, discrimina a los pacientes con tumores T1-T2 en diferentes estadios, y por tanto varía su supervivencia a largo plazo, dependiendo de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos.

Por tanto, nuestros resultados aportan certezas donde actualmente existe mucha controversia y poca evidencia.

4. Ventajas y desventajas de la aplicación del GC en el territorio VI

En nuestro estudio, el 23,1 % de los ganglios linfáticos con captación significativa no se localizaron en el nivel VI, por lo que dichos ganglios no se extirparon. Este dato es de gran utilidad en el seguimiento, dado que esta información puede ser manejada por el ecografista durante el seguimiento, conociendo la posibilidad de localizar una potencial recidiva en el territorio donde se ubicase el GC lateralizado y no extirpado. Además, la morbilidad de una linfadenectomía profiláctica de los niveles laterales para la búsqueda de potenciales GC, no debería realizarse sin una evidencia previa que justifique beneficios para el paciente, y así se había establecido desde un principio en la metodología del estudio, apoyándose en que ninguna guía clínica recomienda en ningún caso una linfadenectomía lateral sin conocimiento previo de la existencia de metástasis ganglionar, considerando también que en la literatura se describe que el drenaje linfático del CPT se localiza hasta en el 90 % de los casos en el compartimento central del cuello (CCC), correspondiente al territorio ganglionar VI(275). Dato en concordancia con nuestro estudio, en el cual, el “primer ganglio” con captación máxima (en cps) se a localizado a nivel central en 27 (90 %) de los pacientes.

En cambio, no extirpar los potenciales GC laterales podría suponer un aumento en la tasa de falsos negativos, si se localiza el drenaje linfático del tumor directamente a compartimentos laterales y esto iría en detrimento de la técnica del GC en el CPT. Ahora bien, una recidiva ganglionar lateral, donde el campo quirúrgico es virgen y no se ven involucradas ni las paratiroides ni el nervio recurrente, no debería asociar tales complicaciones.

5. Las nuevas tecnologías en medicina nuclear para la técnica del GC

En la reciente evolución de los procedimientos radioguiados hacia intervenciones guiadas por la imagen, algunas tecnologías más novedosas se han añadido a los dispositivos portátiles convencionales (como las sondas gammadetectoras o las gammacámaras) para mejorar la detección intraoperatoria de las lesiones diana, como son los GC ubicados en el cuello, una región anatómica compleja.

Así, **los abordajes híbridos aportan resultados para superar las limitaciones de las tecnologías individuales(279).**

Algunos ejemplos de este paradigma son la fusión de la modalidad de imagen nuclear con la modalidad de imagen radiológica (SPECT /TC), como hemos puesto de manifiesto en este estudio. Basado en este formato, es posible hoy en día generar mapas de ruta 3D reales para la localización de los GC o de lesiones ávidas de trazador habilitando al cirujano a utilizar referencias anatómicas específicas para reseca las lesiones diana detectadas durante la operación.

Este método se ha reforzado con la sinergia de la SPECT/TC preoperatoria con las tecnologías de imagen portátil intraoperatorias. Las gammacámaras portátiles intraoperatorias dedicadas se han incorporado cada vez más en la cirugía radioguiada en la última década.

La imagen en tiempo real con una gammacámara intraoperatoria proporciona un campo de visión superior al que puede cubrir la sonda gammadetectora, así como ayuda visual en la localización y verificación de la resección del tejido marcado. Se puede ajustar su posición para mostrar también los GC cercanos al punto de inyección o para distinguir 2 tejidos marcados, que fácilmente pueden pasarse por alto cuando se utiliza una sonda gammadetectora convencional.

Para obtener información adicional, la imagen óptica puede usarse de forma paralela o en combinación con la imagen nuclear. **La suma de la imagen óptica a la señal radiactiva puede proporcionar una mejora en la visualización intraoperatoria, así como la fluorescencia o las señales ópticas pueden usarse para delimitar con precisión una lesión superficial en tiempo real.**

De este modo, los ganglios centinela obtenidos con los métodos de imagen convencionales (gammagrafía planar) han sido puestos en trasfondo anatómico con la imagen SPECT/CT y seguidos, en tiempo real con la sonda detectora y la imagen de la gammacámara portátil fusionada con óptica(280).

En resumen, la reciente revolución entorno a los procedimientos quirúrgicos radioguiados y las nuevas tecnologías en medicina nuclear, parecen ser la solución a problemas como el nuestro. De tal modo que la técnica del GC en el CPT puede considerarse cada vez más cerca de convertirse en la práctica habitual de estos pacientes, tratados en hospitales de referencia y con los medios oportunos.

6. ¿Limitaciones del estudio?

La principal limitación del estudio es el tamaño muestral, si bien, consideramos necesario un estudio inicial con pocos pacientes para validar la técnica. Aun así, pero con diferente metodología, **el tamaño muestral ha sido similar al utilizado en otros estudios sobre la técnica del GC en el tiroides**, como son el estudio de García-Burillo(247) con 24 casos, Cabrera(248) con 42 casos, Assadi(249) con 30 casos o Paek(250) con 17 casos.

A priori, se consideró como una posible limitación del mismo la necesidad de implicación y coordinación de varios especialistas de diversos ámbitos, y que esto pudiese dificultar la aplicabilidad del proyecto, si bien, esto no se ha producido. **El trabajo en equipo ha sido una realidad desde el primer día que se inició el estudio.** También ha existido una **correcta coordinación entre profesionales junto con una buena comunicación desde el comité multidisciplinar de patología endocrina**, formado ya por el mismo grupo desde hace años. **Esto, por tanto, es un punto a favor del proyecto.**

La aparición de un falso negativo, al igual que se recoge en otras series sobre la aplicabilidad del GC(251), esto podría deberse a que, en algunos de estos tumores, los vasos linfáticos ya estuvieran bloqueados por la invasión de células neoplásicas, lo que afectaría a la migración del radioisótopo.

Por todo lo desarrollado previamente, consideramos que lejos de ser limitaciones, este estudio aporta datos relevantes sobre la aplicabilidad de la técnica del GC en el tiroides.

7. Recomendaciones y futuras líneas de investigación

Hay estudios publicados que muestran una elevada tasa de falsos negativos, desestimando la utilidad del GC en el tiroides, lo que no debería frenar la creación de nuevos proyectos de investigación que busquen dar solución al infraestadiaje de los pacientes con CPT o para evitar dicho problema, se deban realizar linfadenectomías profilácticas, siendo en la actualidad tema de continua controversia.

Actualmente disponemos de herramientas como la SPECT-TC y la gammacámara portátil para la detección del ganglio centinela, no implementada hasta hace muy pocos años en la práctica asistencial y como hemos descrito previamente, esto puede haber ayudado a que **los resultados obtenidos en este estudio sean mejores a los publicados en series anteriores. Por tanto y tras la evidencia obtenida, podemos afirmar que la técnica puede ser recomendada y llegar a convertirse en la mejor solución para el correcto estadiaje y tratamiento de aquellos pacientes con alta sospecha de CPT (Bethesda V y VI) y con estadios preoperatorios cT1N0 o cT2N0.**

Nuestro trabajo aporta datos de suficiente evidencia como para empezar a aplicar el análisis de los GC por OSNA en el CPT, existiendo grupos que ya reportan su aplicabilidad en este tipo de tumores(281)(282).

Es muy interesante avanzar en **el conocimiento anatomopatológico de estas lesiones, para poder llegar a estandarizar la técnica del GC en CPT, como reportan las últimas grandes revisiones en este campo(230)(231).**

La sistematización de la metodología en los diferentes centros es un paso necesario para poder estandarizar la técnica del GC en el CPT, y así identificar en que casos se debe realizar la linfadenectomía y dejar de realizar vaciamientos profilácticos innecesarios.

Con esta técnica se pueden disminuir en gran parte las principales complicaciones (hipoparatiroidismo y lesión recurrencial), asociadas a dicha linfadenectomía, hasta ahora consideradas el talón de Aquiles de la cirugía del CPT en tumores de pequeño tamaño.

También se podría plantear, con los resultados actuales, desarrollar un proyecto de investigación con el objetivo de estudiar que porcentaje de pacientes presentan potenciales GC laterales con afectación ganglionar y no de los potenciales GC del compartimento central del cuello. Si bien, la realización de vaciamientos ganglionares laterales en los territorios donde se localice dicho potencial GC lateral, sin evidencia intraoperatoria de metástasis, sigue siendo hoy en día controvertido.

CONCLUSIÓN

1. Objetivos cumplidos

El objetivo principal del presente estudio ha sido evaluar la efectividad del GC para la detección de metástasis ganglionares en pacientes con CPT a partir del estudio linfogammagráfico (con SPECT/TC) con un radiotrazador y posterior detección del GC con sonda y/o gammacámara portátil. Una vez analizados los resultados de los casos incluidos hasta la fecha en el estudio concluimos que la técnica del GC en el CPT nos ha permitido localizar el GC en el compartimento central del cuello en más del 96,7 % de los pacientes y con un valor predictivo negativo del 95 %, lo que demuestra la validez del método para identificar correctamente el GC, siendo éstos resultados mejores a los publicados hasta la fecha por otros grupos.

Si respondemos a cada uno de los objetivos específicos planteados; hemos podido determinar con una tasa de falsos negativos del 9 %, la concordancia entre la afectación del GC y los demás ganglios de territorio VI.

Hemos podido calcular que, con dicha metodología, la técnica permitiría evitar la realización innecesaria de una linfadenectomía profiláctica central en el 63,3 % de los pacientes estudiados, todos ellos con alta sospecha de CPT (Bethesda V y VI) y con estadios preoperatorios cT1N0 o cT2N0.

Por último, hemos obtenido una sensibilidad del 91 %, es decir, que la técnica nos ha permitido detectar correctamente que paciente presenta metástasis ganglionares por medio del análisis del GC.

2. Beneficios y futuras líneas de investigación

La suma de técnicas de medicina nuclear utilizadas en nuestro estudio ha supuesto un paso importante en el camino a recorrer para poder convertir en realidad la aplicabilidad la técnica del GC en CPT y su estandarización, al igual que sucede hoy en día para otras neoplasias. **De este modo, se podría proceder a completar o no el vaciamiento ganglionar del compartimento central del cuello, hasta la fecha realizado de manera profiláctica y reducir las, no despreciables, complicaciones asociadas a dicha linfadenectomía.**

Además, **la utilización de la técnica del GC en el CPT aporta un claro beneficio en la estadificación de los pacientes y consecuente decisión sobre si se debe completar o no tratamiento adyuvante con radioyodo, siendo habitualmente el tratamiento de elección en aquellos pacientes a los que se les detectan metástasis ganglionares.**

Por tanto, concluimos que **para estandarizar la técnica del GC en CPT y poder garantizar su aplicabilidad real en este grupo de pacientes (T1-T2), se debería: comprobar la reproducibilidad de dichos buenos resultados en estudios con mayor tamaño muestral; en diferentes centros de referencia; aplicando técnicas de estudio anatomopatológico, como puede ser la técnica OSNA; y sobretodo unificando la metodología utilizada.** Los resultados obtenidos en el estudio favorecen futuras líneas de investigación y sustentan la aplicabilidad de la técnica del GC en el CPT.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(1):57-75.
2. Fagman H, Nilsson M. Morphogenesis of the thyroid gland. Vol. 323, *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2010. p. 35-54.
3. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Del Carmen Arufe M, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest.* 2003;111(7):1073-82.
4. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FLR, et al. Human Fetal and Cord Serum Thyroid Hormones: Developmental Trends and Interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4097-103.
5. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* Vol. 2, Development. 2008. p 1389-1406.
6. Dai H, Hua Q, Jiang Y, Sheng J. Anatomy of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014 Dec;28(24):1925-6, 1930.
7. Chen W, Liu Y, Wu K, Zhao Y, Tong B, Wu J, et al. Experience of the laryngeal recurrent nerve dissection in difficult thyroid surgery. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014 Mar;28(5):318-21.
8. Vázquez T, Cobiella R, Marañillo E, Valderrama FJ, McHanwell S, Parkin I, et al. Anatomical variations of the superior thyroid and superior laryngeal arteries. *Head Neck.* 2009 Aug;31(8):1078-85.
9. Potts J JH. Disorders of the Parathyroid Gland and Calcium Homeostasis. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* In: McGraw-Hill., editor. 18th ed. 2008.
10. van Gijn J, Gijssels JP. Kocher and goitre. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(28):A4756.
11. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Mar;48(1):12-9.
12. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):418-28.
13. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214.
14. CARROLL RE, HADDON W Jr, HANDY VH WES. THYROID CANCER: COHORT ANALYSIS OF INCREASING INCIDENCE IN NEW YORK STATE, 1941-1962. *J Natl Cancer Inst.* 1964;33:277-83.
15. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-7.
16. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(13):1338-48.
17. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Maso LD. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? *Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis.* *N engl j med.* 2016;375(18).
18. Epidemiología CNDE. La situación del cáncer en España, 1975-2006 1. *Inst Salud Carlos III Madrid.* 2006;1975-2006.
19. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699-706.
20. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *Jama.* 2015;313(9):926-35.
21. Morris LGT, Tuttle RM, Davies L. Changing Trends in the Incidence of Thyroid Cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* NIH Public Access; 2016 Jul 1;142(7):709.
22. Brito JP, Al Nofal A, Montori VM, Hay ID, Morris JC. The Impact of Subclinical Disease and Mechanism of Detection on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota During 1935 Through 2012. *Thyroid.* 2015;25(9):999-1007.

23. Yamashita S, Suzuki S, Shimura H, Saenko V. Lessons from Fukushima: Latest Findings of Thyroid Cancer After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. *Thyroid*. Mary Ann Liebert, Inc.; 2018;28(1):11-22.
24. Parameswaran R, Brooks S, Sadler GP. Molecular pathogenesis of follicular cell derived thyroid cancers. *Int J Surg*. Elsevier Ltd; 2010;8(3):186-93.
25. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6373-9.
26. Penna GC, Vaisman F, Vaisman M, Sobrinho-Simões M, Soares P. Molecular Markers Involved in Tumorigenesis of Thyroid Carcinoma: Focus on Aggressive Histotypes. *Cytogenet Genome Res*. 2017;150(3-4):194-207.
27. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, et al. The BRAFV600E mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: Single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4390-8.
28. Tiedje V, Zwanziger D, Ting S, Schmid K, Führer D. Molecular pathogenesis of thyroid tumors. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift*. © Georg Thieme Verlag KG; 2015 Apr 7;140(08):578-82.
29. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381(9871):1058-69.
30. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783-95.
31. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783-95.
32. Ríos A, Rodríguez JM, Parrilla P. Tratamiento del carcinoma folicular de tiroides. *Cirugía Española*. 2015 Dec;93(10):611-8.
33. Lloyd R V., Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of endocrine organs. Fourth Edition. 4th Editio. WHO Press WHO, editor. IARC Press; 2017. 355 p.
34. King-yin Lam A. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017—Other Thyroid Tumors. *AJSP Rev Reports*. 2017;22(4):209-16.
35. Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Mod Pathol*. 2016 Jul 22;29(7):698-707.
36. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016 Aug 1;2(8):1023.
37. Hershman JM, Ye N, Rr S, Tallini G, Zw B, Basolo F, et al. Clinical Noninvasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer May Not Be a Cancer. *Clin Thyroidol*. 2016 Aug 1;28(6):163-6.
38. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: The Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007 Aug;31(8):1256-64.
39. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid*. Mary Ann Liebert, Inc; 1998;8(11):989-95.
40. Qaseem A, PG S, E O, S R, SC M, MP E, et al. The Development of Clinical Practice Guidelines and Guidance Statements of the American College of Physicians: Summary of Methods. *Ann Intern Med*. National Academies Pr, Washington, DC; 2010 Aug 3;153(3):194.
41. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):707-35.
42. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of Malignancy in Thyroid Incidentalomas Detected by 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Systematic Review. *Thyroid*. 2012;22(9):918-25.
43. 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: The American Thyroid Association

- Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
44. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1748-51.
 45. Park J-Y, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, et al. A Proposal for a Thyroid Imaging Reporting and Data System for Ultrasound Features of Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2009 Nov 4;19(11):1257-64.
 46. Starren J, Johnson SM. Expressiveness of the Breast Imaging Reporting and Database System (BI-RADS). *Proc AMIA Annu Fall Symp. American Medical Informatics Association*; 1997;655-9.
 47. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):892-9.
 48. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. Le système TIRADS en échographie thyroïdienne The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid MOTS CLÉS. *J Radiol*. 2011;92:701-13.
 49. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225-37.
 50. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013 Apr 15;168(5):649-55.
 51. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5):587-95.
 52. Kim MJ, Kim E-K, Park S Il, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ, et al. US-guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results. *RadioGraphics*. 2008;28(7):1869-86.
 53. Kini SR. *Thyroid Cytopathology: An Atlas and Text*. Cytojournal. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2008;5:513.
 54. Flanagan M, Gupta P. *Review of thyroid cytopathology: An atlas and text*. Cytojournal. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2008;5.
 55. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung B-M, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference: a Summation. *Cytojournal*. 2008 Apr 7;5(1):6.
 56. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology : definitions, criteria, and explanatory notes*. New York: Springer; 2010. 171 p.
 57. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-9.
 58. Cibas ES, Ali SZ. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. Vol. Second Edi, Springer. 2018. 1-236 p.
 59. Cibas ES, Ali SZ. *The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341-6.
 60. Liu X, Medici M, Kwong N, Angell TE, Marqusee E, Kim MI, et al. Bethesda Categorization of Thyroid Nodule Cytology and Prediction of Thyroid Cancer Type and Prognosis. *Thyroid*. 2016;26(2):256-61.
 61. Cibas ES, Ali SZ. *The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. *J Am Soc Cytopathol*. 2017;6(6):217-22.
 62. Lim JXY, Nga ME, Chan DKH, Tan WB, Parameswaran R, Ngiam KY. Subclassification of Bethesda Atypical and Follicular Neoplasm Categories According to Nuclear and Architectural Atypia Improves Discrimination of Thyroid Malignancy Risk. *Thyroid*. 2018;28(4):511-21.
 63. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet*. 2001 May 26;357(9269):1644-50.
 64. Mon SY, Hodak SP. *Molecular Diagnostics for Thyroid Nodules*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):345-65.
 65. Carmen Franco, Virginia Marti´nez, Juan Pablo Allamand, Francisco Medina, Andrea

- Glasinovic, Miren Osorio DS. Molecular Markers in Thyroid Fine-needle Aspiration Biopsy: A Prospective Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2009;17(3):Volume 17, Number 3.
66. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrg DR. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017. 1024 p.
 67. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;68(1):55-63.
 68. Pontius LN, Oyekunle TO, Thomas SM, Stang MT, Scheri RP, Roman SA, et al. Projecting Survival in Papillary Thyroid Cancer: A Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control Staging Systems in Two Contemporary National Patient Cohorts. *Thyroid*. 2017;27(11):1408-16.
 69. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2001 Jan;13(1):44-51.
 70. Vriens MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical Features and Genetic Predisposition to Hereditary Nonmedullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009 Dec;19(12):1343-9.
 71. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg*. 2000 Nov;24(11):1409-17.
 72. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. *Cancer Statistics*, 2017. 2017;67(3):177-93.
 73. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg*. 2008;32(5):747-53.
 74. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008 Dec;144:980-8.
 75. Eun SK, Tae YK, Jung MK, Young K Il, Suck JH, Won BK, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Blackwell Science Ltd; 2004 Jul 1;61(1):145-8.
 76. Richards ML. Familial Syndromes Associated with Thyroid Cancer in the Era of Personalized Medicine. *Thyroid*. 2010;20(7):707-13.
 77. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007 Oct 25;111(5):306-15.
 78. Chung D, Ghossein RA, Lin O. Macrofollicular variant of papillary carcinoma: A potential thyroid FNA pitfall. *Diagn Cytopathol*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2007 Sep 1;35(9):560-4.
 79. Renshaw AA. Focal Features of Papillary Carcinoma of the Thyroid in Fine-Needle Aspiration Material Are Strongly Associated With Papillary Carcinoma at Resection. *Am J Clin Pathol*. 2002;118:118.
 80. Nixon IJ, Simo R, Newbold K, Rinaldo A, Suarez C, Kowalski LP, et al. Management of Invasive Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(9):1156-66.
 81. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CCD, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012 Sep;22(9):926-30.
 82. Kamani D, Darr EA, Randolph GW. Electrophysiologic Monitoring Characteristics of the Recurrent Laryngeal Nerve Preoperatively Paralyzed or Invaded with Malignancy. *Otolaryngol Neck Surg*. 2013 Nov 17;149(5):682-8.
 83. Kamaya A, Tahvildari AM, Patel BN, Willmann JK, Jeffrey RB, Desser TS. Sonographic Detection of Extracapsular Extension in Papillary Thyroid Cancer. *J Ultrasound Med*. 2015 Dec;34(12):2225-30.
 84. Pusztaszeri M, Auger M. Update on the cytologic features of papillary thyroid carcinoma variants. *Diagn Cytopathol*. 2017 Aug;45(8):714-30.
 85. Rivera M, Tuttle RM, Patel S, Shaha A, Shah JP, Ghossein RA. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern). *Thyroid*. 2009 Feb;19(2):119-27.
 86. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol*. 2016 Aug 1;2(8):1023-9.

87. Hahn SY, Shin JH, Lim HK, Jung SL, Oh YL, Choi IH, et al. Preoperative differentiation between noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) and non-NIFTP. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Mar;86(3):444-50.
88. Ivanova R, Soares P, Castro P, Sobrinho-Simões M. Diffuse (or multinodular) follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of ten cases of an aggressive form of differentiated thyroid carcinoma. *Virchows Arch*. 2002 Apr 12;440(4):418-24.
89. Lastra RR, LiVolsi VA, Baloch ZW. Aggressive variants of follicular cell-derived thyroid carcinomas: A cytopathologist's perspective. *Cancer Cytopathol*. 2014 Jul;122(7):484-503.
90. Verma R, Paul P. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: A diagnostic dilemma in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2016 Oct;44(10):816-9.
91. Jayaram G. Cytology of columnar-cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2000 Apr;22(4):227-9.
92. Chung YJ, Lee JS, Park SY, Park HJ, Cho BY, Park SJ, et al. Histomorphological factors in the risk prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2013 Mar;62(4):578-88.
93. Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1225-31.
94. Herrera MF, Hay ID, Wu PSC, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, et al. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: A variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg*. 1992;16(4):669-74.
95. Máximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hürthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1892-8.
96. Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma molecular characterization of a case with neuroendocrine differentiation and aggressive behavior. *Am J Clin Pathol*. 2009 Jan 1;131(1):134-42.
97. Lloyd R V., Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head Neck Pathol*. 2011;5(1):51-6.
98. Na KY, Kim HS, Sung JY, Park WS, Kim YW. Papillary carcinoma of the thyroid gland with nodular fasciitis-like stroma. *Korean J Pathol*. Korean Society of Pathologists and Korean Society for Cytopathology; 2013 Apr;47(2):167-71.
99. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd R V., Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing Trabecular Tumors of the Thyroid Gland are Almost all Benign. *Am J Surg Pathol*. 2008 Dec;32(12):1877-89.
100. Ibrahim AA, Wu HH. Fine-Needle Aspiration Cytology of Noninvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Is Cytomorphologically Distinct from the Invasive Counterpart. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(3):373-7.
101. Maletta F, Massa F, Torregrossa L, Duregon E, Casadei GP, Basolo F, et al. Cytological features of "noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features" and their correlation with tumor histology. *Hum Pathol*. 2016 Aug;54:134-42.
102. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simões M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol*. 2003 Oct 27;11(4):249-51.
103. Nga ME, Lim GS, Son CH, Kumarasinghe MP. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2008 Aug 1;36(8):550-6.
104. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2006 Nov 1;126(5):700-8.
105. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 Jan 9;8(1):83-95.
106. Hedayati M, Zarif Yeganeh M, Sheikholeslami S, Afsari F. Diversity of mutations in the RET proto-oncogene and its oncogenic mechanism in medullary thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016 Jul 3;53(4):217-27.
107. Lappinga PJ, Kip NS, Jin L, Lloyd R V., Henry MR, Zhang J, et al. HMGA2 gene expression analysis performed on cytologic smears to distinguish benign from malignant thyroid nodules. *Cancer Cytopathol*. John Wiley & Sons, Inc.; 2010 Oct 25;118(5):287-97.

108. Costa V, Esposito R, Pallante P, Ciccodicola A, Fusco A. The “next-generation” knowledge of papillary thyroid carcinoma. *Cell Cycle*. 2015;14(13):2018-21.
109. Carcoforo P, Portinari M, Feggi L, Panareo S, De Troia A, Zatelli MC, et al. Radio-guided selective compartment neck dissection improves staging in papillary thyroid carcinoma: A prospective study on 345 patients with a 3-year follow-up. *Surg (United States)*. Mosby, Inc.; 2014;156(1):147-57.
110. Pasiaka JL. Sentinel lymph node biopsy in the management of thyroid disease. *Br J Surg*. 2001 Mar;88(3):321-2.
111. Park JS, Son KR, Dong GN, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *Am J Roentgenol*. 2009 Jan;192(1):66-72.
112. Carcoforo P, Feggi L, Trasforini G, Lanzara S, Sortini D, Zulian V, et al. Use of preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma-probe detection for identification of the sentinel lymph node in patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(9):1075-80.
113. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Prediction of thyroid extracapsular extension with cervical lymph node metastases (ECE-LN) by CEUS and BRAF expression in papillary thyroid carcinoma. *Tumor Biol*. 2014 Sep 27;35(9):8559-64.
114. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1970-82.
115. Jeon MJ, Kim WG, Jang EK, Choi YM, Lee Y-M, Sung T-Y, et al. Thyroglobulin Level in Fine-Needle Aspirates for Preoperative Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: Two Different Cutoff Values According to Serum Thyroglobulin Level. *Thyroid*. 2015 Apr;25(4):410-6.
116. Chung J, Kim EK, Lim H, Son EJ, Yoon JH, Youk JH, et al. Optimal indication of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for detecting lateral metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2014 Jun;36(6):795-801.
117. Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW, et al. Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Endocrine*. 2015 May;49(1):70-7.
118. Moon JH, Kim Y Il, Lim JA, Choi HS, Cho SW, Kim KW, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):1061-8.
119. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1364-9.
120. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, Acar GO, Ecevit C, Mace A, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck*. 2014 Feb 1;36(2):191-202.
121. Moon SH, Oh YL, Choi JY, Baek C-H, Son Y-I, Jeong H-S, et al. Comparison of 18F-fluorodeoxyglucose uptake with the expressions of glucose transporter type 1 and Na⁺/I⁻ symporter in patients with untreated papillary thyroid carcinoma. *Endocr Res*. 2013 Jul 13;38(2):77-84.
122. Ywata de Carvalho A, Chulam TC, Kowalski LP. Long-term Results of Observation vs Prophylactic Selective Level VI Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma at a Cancer Center. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(7):599-606.
123. Su H, Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 Jun [Epub ahead of print]
124. Stavrakis AI, Ituarte PHG, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery*. 2007 Dec;142(6):887-99; discussion 887-99.
125. Mazzaferri, MD, MACP EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract*. 2000 Nov;6(6):469-76.

126. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998;228(3):320-30.
127. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of Surgery for Papillary Thyroid Cancer Is Not Associated With Survival. *Ann Surg.* NIH Public Access; 2014 Oct;260(4):601-7.
128. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014;38(1):68-79.
129. Pelizzo MR, Boschini IM, Toniato A, Piotta A, Pagetta C, Gross MD, et al. Papillary thyroid carcinoma: 35-year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clin Nucl Med.* 2007 Jun ;32(6):440-4.
130. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg.* 2011;98(3):334-44.
131. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh Q-Y, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2009;19(11):1153-8.
132. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg.* 2004 Jul;70(7):576-80.
133. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009;19(7):683-9.
134. Lang BH-H, Ng S-H, Lau LLH, 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. *Thyroid.* 2013;23(9):1087-98.
135. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Giustacchini P, Revelli L, Bellantone C, et al. Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2012;152(6):957-64.
136. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: Survival predictors and the importance of local control. *Surgery.* 2008 Jan;143(1):35-42.
137. Díez JJ, Grande E, Iglesias P. Ablación posquirúrgica con radioyodo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Med Clin (Barc).* 2015;144(1):35-41.
138. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer C a, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1433-41.
139. Morris DM, Boyle PJ, Stidley CA, Altobelli KK, Parnell T, Key C. Localized well-differentiated thyroid carcinoma: survival analysis of prognostic factors and (131)I therapy. *Ann Surg Oncol.* 1998 Jun;5(4):329-37.
140. Zhang Y, Liang J, Li H, Cong H, Lin Y. Risk of second primary breast cancer after radioactive iodine treatment in thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2016 Feb;37(2):110-5.
141. Rubino C, De Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1638-44.
142. Gulec S, Kuker R. Radioactive Iodine Remnant Ablation: The Beta-knife Completion Thyroidectomy. *Molecular Imaging Radionucl Ther.* Galenos Yayınevi; 2016;26(suppl 1):16-23.
143. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Elsevier; 2014 May 1;2(5):356-8.
144. Riesco-Eizaguirre G, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrinol y Nutr.* Elsevier Doyma; 2016 Apr 1;63(4):e17-24.
145. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagini A, Sabini E, Valerio L, Giani C, et al. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2016 Oct;9:6467-77.

146. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010 Jan 30;34(1):28-35.
147. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three Distinctly Different Kinds of Papillary Thyroid Microcarcinoma should be Recognized: Our Treatment Strategies and Outcomes. *World J Surg.* 2010 Jun 12;34(6):1222-31.
148. Su A, Wang B, Gong Y, Gong R, Li Z, Zhu J. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node dissection. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(39):e8162.
149. Khan M, Waguespack S, Hu M. Medical Management of Postsurgical Hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011 Mar;17(Supplement 1):18-25.
150. Dobrinja C, Troian M, Cipolat Mis T, Rebez G, Bernardi S, Fabris B, et al. Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node-negative (cN0) papillary thyroid carcinoma: Is there anything more to say? A decade experience in a single-center. *Int J Surg.* 2017 May;41:S40-7.
151. Ywata de Carvalho A, Chulam TC, Kowalski LP. Long-term Results of Observation vs Prophylactic Selective Level VI Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma at a Cancer Center. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jul 1;141(7):599-606.
152. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, Pedroni C, Renna L, Gradoni P, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid.* 2012 Sep;22(9):911-7.
153. Villarroya-Marquina I, Sancho J, Lorente-Poch L, Gallego-Otaegui L, Sitges-Serra A. Time to parathyroid function recovery in patients with protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jan;178(1):105-13.
154. Hughes DT, Rosen JE, Evans DB, Grubbs E, Wang TS, Solórzano CC. Prophylactic Central Compartment Neck Dissection in Papillary Thyroid Cancer and Effect on Locoregional Recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2018 Sep 21;25(9):2526-34.
155. 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 Sep 27;42(9):2846-57.
156. Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: Clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1316-24.
157. Testini M, Rosato L, Avenia N, Basile F, Portincasa P, Piccinni G, et al. The Impact of Single Parathyroid Gland Autotransplantation During Thyroid Surgery on Postoperative Hypoparathyroidism: A Multicenter Study. *Transplant Proc.* 2007 Jan;39(1):225-30.
158. Rosato L, Carlevato MT, De Toma G, Avenia N. Recurrent laryngeal nerve damage and phonetic modifications after total thyroidectomy: Surgical malpractice only or predictable sequence? *World J Surg.* 2005 Jun 26;29(6):780-4.
159. Moo T-A, McGill J, Allendorf J, Lee J, Fahey T, Zarnegar R. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2010 Jun 4;34(6):1187-91.
160. Schneider R, Machens A, Randolph GW, Kamani D, Lorenz K, Dralle H. Opportunities and challenges of intermittent and continuous intraoperative neural monitoring in thyroid surgery. *Gland Surg.* 2017 Oct;6(5):537-45.
161. Christoforides C, Papandrikos I, Polyzois G, Roukounakis N, Dionigi G, Vamvakidis K. Two-stage thyroidectomy in the era of intraoperative neuromonitoring. *Gland Surg.* 2017 Oct;6(5):453-63.
162. Luo D-C, Xu X-C, Ding J-W, Zhang Y, Peng Y, Pan G, et al. Clinical value and indication for the dissection of lymph nodes posterior to the right recurrent laryngeal nerve in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget.* 2017 Oct 2;8(45):79897-905.
163. Burkey SH, Van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Schleck CD, Farley DR. Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery.* 2001 Dec;130(6):914-20.
164. Kennedy SA, Irvine RA, Westerberg BD, Zhang H. Meta-analysis: Prophylactic drainage and bleeding complications in thyroid surgery. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2008 Dec;37(6):768-73.
165. Vidal O, Saavedra-Perez D, Valentini M, Astudillo E, Fernández-Cruz L, García-

- Valdecasas JC. Surgical outcomes of total thyroidectomy using the LigaSure™ Small Jaw versus LigaSure Precise™: A retrospective study of 2000 consecutive patients. *Int J Surg*. 2017;37:8-12.
166. Elfenbein DM, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Surgical site infection after thyroidectomy: A rare but significant complication. *J Surg Res*. 2014 Jul;190(1):170-6.
 167. Caulley L, Johnson-Obaseki S, Luo L, Javidnia H. Risk factors for postoperative complications in total thyroidectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(5):e5752.
 168. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. Mary Ann Liebert, Inc; 2009;19(11):1167-214.
 169. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106(3):524-31.
 170. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005;138(6):1095-101.
 171. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013;100(3):410-8.
 172. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg*. 2006;30(10):1821-8.
 173. Lang BH-H, Ng S-H, Lau LLH, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection on Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;23(9):1087-98.
 174. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2370-5.
 175. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient Age Is Significantly Related to the Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Under Observation. *Thyroid*. 2014;24(1):27-34.
 176. Fernández J-C. El sistema linfático, historia, iconografía e implicaciones fisioterapéuticas. Editorial Médica Panamericana; 2006.
 177. Natale G, Bocci G, Ribatti D. Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. *J Anat*. 2017 Sep;231(3):417-29.
 178. Bartholinus T. De lacteis thoracis in homine brutisque nuperrime observatis. Copenhagen.: Martzan M; 1652.
 179. Pepper MS, Skobe M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties. *J Cell Biol*. The Rockefeller University Press; 2003 Oct 27;163(2):209-13.
 180. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol*. 2001 Jul;8(6):538-41.
 181. Tanis PJ, Nieweg OE, D P, Valde RA. Anatomy and Physiology of Lymphatic Drainage of the Breast from the Perspective of Sentinel Node Biopsy. Vol. 7515. 2001.
 182. Rouviere H. Anatomy of the human lymphatic system. Edward Brothers, editor. Ann Arbor. Michigan; 1938.
 183. Chevrel JP, Hidden G, Lassau JP, Alexandre JH, Hureau J. Venous and lymphatic drainage of the thyroid gland. *J Chir (Paris)*. 1965 Nov;90(5):445-63.
 184. Crile G. Excision of Cancer of the Head and Neck. *J Am Med Assoc*. American Medical Association; 1906 Dec 11;258(22):3286.
 185. Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer*. 1951 May;4(3):441-99.
 186. Bocca E. Conservative neck dissection. *Laryngoscope*. 1975 Sep;85(9):1511-5.
 187. Bocca E, Pignataro O, Sasaki CT. Functional Neck Dissection: A Description of Operative Technique. *Arch Otolaryngol*. 1980 Sep;106(9):524-7.
 188. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991 Jun;117(6):601-5.
 189. Shah JP. Cervical lymph node metastases--diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. *Oncology (Williston Park)*. 1990 Oct;4(10):61-9; discussion 72, 76.
 190. American Joint Committee on Cancer Staging. American Joint Committee on Cancer

- Staging Manual. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott- Raven; 1997.
191. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2002 Mar;131(3):249-56.
 192. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, et al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today*. 1994;24(2):112-21.
 193. Musholt TJ. Classification of locoregional lymph nodes in medullary and papillary thyroid cancer. *Langenbeck's Arch Surg*. Springer Berlin Heidelberg; 2014 Feb 5;399(2):217-23.
 194. Shayan R, Achen MG, Stacker SA. Lymphatic vessels in cancer metastasis: Bridging the gaps. *Carcinogenesis*. Oxford University Press; 2006 Apr 5;27(9):1729-38.
 195. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894 Nov;20(5):497-554.
 196. Sherman AI, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer*. 1953 Nov;6(6):1238-40.
 197. Dua RS, Gui GPH, Isacke CM. Endothelial adhesion molecules in breast cancer invasion into the vascular and lymphatic systems. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(8):824-32.
 198. Achen MG, Stacker SA. Molecular control of lymphatic metastasis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 May;1131(1):225-34.
 199. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med*. 2011 Mar;17(3):320-9.
 200. Galdiero MR, Varricchi G, Marone G. The immune network in thyroid cancer. *Oncoimmunology*. 2016 Jun 2;5(6):e1168556.
 201. Guo Q, Jin Z, Yuan Y, Liu R, Xu T, Wei H, et al. New Mechanisms of Tumor-Associated Macrophages on Promoting Tumor Progression: Recent Research Advances and Potential Targets for Tumor Immunotherapy. *J Immunol Res*. 2016;2016:1-12.
 202. Tartar M, Comstock CE, Kipper MS. Breast cancer imaging: a multidisciplinary, multimodality approach. Mosby/Elsevier; 2008. 614 p.
 203. Arvy L, Rivet R. [Marie Philibert Constant Sappey (1810-1896). The man and the lymphologist]. *Bull Assoc Anat (Nancy)*. 1976 Mar;60(168):63-79.
 204. Sherman AI, Ter-Pogossian M. Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer*. 1953 Nov;6(6):1238-40.
 205. Braithwaite LR. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg*. John Wiley & Sons, Ltd; 1923 Jul 1;11(41):7-26.
 206. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer J*. 2015;21(1):3-6.
 207. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960;13(1):77-8.
 208. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):456-66.
 209. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609.
 210. Cochran AJ, Wen D -R, Herschman HR, Gaynor RB. Detection of S-100 protein as an aid to the identification of melanocytic tumors. *Int J Cancer*. 1982 Sep 15;30(3):295-7.
 211. Morton DL. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg*. 1992 Apr;127(4):392.
 212. Valdés Olmos RA, Rietbergen DDD, Vidal-Sicart S. SPECT/CT and sentinel node lymphoscintigraphy. *Clin Transl Imaging*. 2014;2(6):491-504.
 213. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993 Dec;2(6):335-40.
 214. Haigh PI, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Oper Tech Gen Surg*. 2000 Sep;2(2):161-5.
 215. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1998 Jun;5(4):315-21.
 216. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node

- biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1996 Jun 28;349(9069):1864-7.
217. Bagaria SP, Faries MB, Morton DL. Sentinel node biopsy in melanoma: Technical considerations of the procedure as performed at the John Wayne Cancer Institute. *J Surg Oncol*. 2010 Jun 15;101(8):669-76.
218. Valdes Olmos RA, Jansen L, Muller SH, Hoefnagel CA, Nieweg O. [Contribution of nuclear medicine to lymphatic mapping and sentinel node identification in oncology]. *Rev Esp Med Nucl*. 1999;18(2):111-21.
219. Duarte C, Bastidas F, De Los Reyes A, Martínez MC, Hurtado G, Gómez MC, et al. Randomized controlled clinical trial comparing radioguided occult lesion localization with wire-guided lesion localization to evaluate their efficacy and accuracy in the localization of nonpalpable breast lesions. *Surg (United States)*. 2016 Apr;159(4):1140-5.
220. Akerman G, Tulpin L, Mezan de Malartic C, Morel O, Desfeux P, Barranger E. Techniques préopératoires de repérage isotopique des lésions infracliniques mammaires (Trilim) dans les cancers du sein : techniques d'avenir? *Gynecol Obstet Fertil*. 2009 Jan;37(1):45-9.
221. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Manca G, Mariani G, León-Ramírez LF, Rubello D, et al. Advances in radioguided surgery in oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Sep;61(3):247-70.
222. Vidal-Sicart S, Roberto Brouwer O, Valdés-Olmos RA. Evaluation of the sentinel lymph node combining SPECT/CT with the planar image and its importance for the surgical act. *Rev Esp Med Nucl*. 2011 Sep;30(5):331-7.
223. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C. [Consensus meeting on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Spanish society of mastology and breast disease]. *Cirugía española*. 2007 Sep;82(3):146-9.
224. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1998;133(3):288-92.
225. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Bernante P, Piotto A, Rinaldo A, et al. The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2001 Apr;121(3):421-4.
226. Takami H, Sasaki K, Ikeda Y, Tajima G, Kameyama K. Detection of sentinel lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Asian J Surg*. 2003 Jul;26(3):145-8.
227. Moncayo VM, Alazraki AL, Alazraki NP, Aarsvold JN. Sentinel Lymph Node Biopsy Procedures. *Semin Nucl Med*. 2017 Nov;47(6):595-617.
228. González Ó, Zafon C, Caubet E, García-Burillo A, Serres X, Fort JM, et al. Selective sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma in patients with no preoperative evidence of lymph node metastasis. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2017 Oct;64(8):451-5.
229. Gelmini R, Campanelli M, Cabry F, Franceschetto A, Ceresini G, Ruffini L, et al. Role of sentinel node in differentiated thyroid cancer: a prospective study comparing patent blue injection technique, lymphoscintigraphy and the combined technique. *J Endocrinol Invest*. 2017 Aug 31;1-8.
230. Portinari M, Carcoforo P. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg*. 2016;5(6):591-602.
231. Garau LM, Rubello D, Morganti R, Boni G, Volterrani D, Colletti PM, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Small Papillary Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2018 Feb;44(2):1.
232. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401.
233. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg*. 2002 Aug;95(2):385-8, table of contents.
234. Bircan HY, Ozcelik U, Koc B, Kemik O, Demirag A. Cutaneous necrosis as a result of isosulphane blue injection in mammarian sentinel lymph node mapping: Report of two cases. *Clin Med Insights Case Reports*. 2014 Jan 11;7:79-81.
235. Larrad Jimenez Á, de Quadros Borrajo P, Martín Duce A. Evaluation of the sentinel lymph node in T1-T2 papillary thyroid cancer: a preliminary study. *Cir Esp*. 2012 Aug;90(7):440-5.

236. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993 Dec;2(6):335-40.
237. Stewart KC, Lyster DM. Interstitial lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in surgical practice and research. *J Investig Surg*. 1997;10(5):249-62.
238. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med*. 1998 Mar;42(1):49-53.
239. Vázquez López A, Piera Peña C. Colloids in lymphoscintigraphy: application to the sentinel lymph node. *Rev Española Med Nucl*. 1999 Dec;18(6):457-64.
240. Van Den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, Klop WM, Horenblas S, Van Der Poel HG, et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J Nucl Med Mol imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med [and] Int Assoc Radiopharmacol (IAR), [and] Sect Soc Radiopharm*. 2014 Jun;58(2):193-206.
241. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
242. Tiernan JP, Verghese ET, Nair A, Pathak S, Kim B, White J, et al. Systematic review and meta-analysis of cytokeratin 19-based one-step nucleic acid amplification versus histopathology for sentinel lymph node assessment in breast cancer. *Br J Surg*. 2014 Mar;101(4):298-306.
243. Tamaki Y. One-step nucleic acid amplification (OSNA): where do we go with it? *Int J Clin Oncol*. 2017 Feb 22;22(1):3-10.
244. Shigematsu H, Ozaki S, Yasui D, Zaito J, Taniyama D, Saitou A, et al. Comparison of CK-IHC assay on serial frozen sections, the OSNA assay, and in combination for intraoperative evaluation of SLN metastases in breast cancer. *Breast Cancer*. 2018 Mar;25(2):191-197.
245. Kaczka K, Fendler W, Borowiec M, Mynarski W, Pomorski L. First one-step nucleic acid amplification testing in papillary thyroid cancer lymph nodes - A comparison with histopathology and real-time PCR. *Endokrynol Pol*. 2014 Jan 2;65(6):422-30.
246. Del Carmen S, Gatus S, Franch-Arcas G, Baena JA, Gonzalez O, Zafon C, et al. Concordance study between one-step nucleic acid amplification and morphologic techniques to detect lymph node metastasis in papillary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol*. W.B. Saunders; 2016 Feb 1;48:132-41.
247. Garcia-Burillo A, Roca Bielsa I, Gonzalez O, Zafon C, Sabate M, Castellvi J, et al. SPECT/CT sentinel lymph node identification in papillary thyroid cancer: Lymphatic staging and surgical management improvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(11):1645-55.
248. Cabrera RN, Chone CT, Zantut-Wittmann DE, Matos PS, Ferreira DM, Pereira PS, et al. The role of SPECT/CT Lymphoscintigraphy and radioguided sentinel lymph node biopsy in managing papillary thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2016;142(9):834-41.
249. Assadi M, Yarani M, Zakavi SR, Jangjoo A, Memar B, Treglia G, et al. Sentinel node mapping in papillary thyroid carcinoma using combined radiotracer and blue dye methods. *Endokrynol Pol*. 2014 Aug 29;65(4):281-6.
250. Paek SH, Yi KH, Kim S-J, Choi JY, Lee KE, Park YJ, et al. Feasibility of sentinel lymph node dissection using Tc-99m phytate in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Treat Res. Korean Surgical Society*; 2017 Nov;93(5):240.
251. Steck JH, Stabenow E, Bettoni GB, Steck S, Cernea CR. Accuracy of sentinel lymph node mapping in detecting occult neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Endocrinol Metab. Archives of Endocrinology and Metabolism*; 2018 May 7;62(3):296-302.
252. Manca G, Rubello D, Romanini A, Boni G, Chiacchio S, Tredici M, et al. Sentinel lymph node mapping in melanoma: The issue of false-negative findings. *Clin Nucl Med*. 2014 Jul;39(7):e346-54.
253. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30.
254. Mazzaferri, MD, MACP EL. Long-Term Outcome of Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma: Effect of Therapy. *Endocr Pract*. 2000 Nov;6(6):469-76.
255. Gambardella C, Tartaglia E, Nunziata A, Izzo G, Siciliano G, Cavallo F, et al. Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients. *World J Surg Oncol*.

- 2016;14(1).
256. Cisco RM, Shen WT, Gosnell JE. Extent of surgery for papillary thyroid cancer: Preoperative imaging and role of prophylactic and therapeutic neck dissection. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Mar 26;13(1):1-10.
 257. Choi YJ, Yun JS, Kook SH, Jung EC, Park YL. Clinical and imaging assessment of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinomas. *World J Surg*. 2010 Jul 7;34(7):1494-9.
 258. Park JS, Son K-R, Na DG, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jan;192(1):66-72.
 259. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery. *Thyroid*. 2015;25(1):3-14.
 260. Zhao W, You L, Hou X, Chen S, Ren X, Chen G, et al. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection on Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2189-98.
 261. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *Jcem*. 2001;86(4):1447-63.
 262. Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Mancini B, de Filippo MG, Massa R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *J Surg Oncol*. 2001 May;77(1):21-4; discussion 25.
 263. Calò PG, Pisano G, Medas F, Marcialis J, Gordini L, Erdas E, et al. Total thyroidectomy without prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid cancer: Is it an adequate treatment? *World J Surg Oncol*. 2014 May 20;12(1):152.
 264. Kim HI, Kim TH, Choe J-H, Kim J-H, Kim JS, Oh YL, et al. Restratification of survival prognosis of N1b papillary thyroid cancer by lateral lymph node ratio and largest lymph node size. *Cancer Med*. 2017 Oct;6(10):2244-51.
 265. Dimov, S. R. The effect of neck dissection on quality of life in patients with differentiated thyroid cancer. *Gland Surg. AME Publications*; 2013 Nov;2(4):219-26.
 266. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: A matched-pair analysis. *Head Neck*. 1996 Mar;18(2):127-32.
 267. Liu L-S, Liang J, Li J-H, Liu X, Jiang L, Long J-X, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Springer Berlin Heidelberg; 2017 Mar 19;274(3):1327-38.
 268. Gyorki DE, Untch B, Tuttle RM, Shaha AR. Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: An assessment of the evidence. *Ann Surg Oncol*. Springer-Verlag; 2013 Jul 16;20(7):2285-9.
 269. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, Cooper DS, Doherty GM, Kim LT, 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):237-44.
 270. Glover AR, Gundara JS, Norlén O, Lee JC, Sidhu SB. The pros and cons of prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg*. 2013;2(4):196-205.
 271. Liang J, Li Z, Fang F, Yu T, Li S. Is prophylactic central neck dissection necessary for cN0 differentiated thyroid cancer patients at initial treatment? A meta-analysis of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017 Feb;37(1):1-8.
 272. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec 2;40(12):1932-47.
 273. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, Nieweg OE, Dubreuil J, Testori A, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Oct 25;42(11):1750-66.
 274. Garau LM, Rubello D, Ferretti A, Boni G, Volterrani D, Manca G. Sentinel lymph node biopsy in small papillary thyroid cancer. A review on novel surgical techniques. *Endocrine*. 2018 Nov 2;62(2):1-11.
 275. Boschini IM, Pelizzo MR, Giammarile F, Rubello D, Colletti PM. Lymphoscintigraphy in Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Nucl Med*. 2015;40(7):e343-50.
 276. McMullen C, Rocke D, Freeman J. Complications of bilateral neck dissection in thyroid

- cancer from a single high-volume center. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2017 Apr 1;143(4):376-81.
277. Bugby SL, Lees JE, Perkins AC. Hybrid intraoperative imaging techniques in radioguided surgery: present clinical applications and future outlook. *Clin Transl Imaging.* Springer Milan; 2017 Aug 27;5(4):323-41.
278. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma Can Be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension. *THYROID.* Mary Ann Liebert, Inc; 2012;22(11).
279. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, van Leeuwen FW. Crossing technological frontiers in radioguided intervention. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:2301-3.
280. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Nieweg OE. SPECT-CT and real-time intraoperative imaging: New tools for sentinel node localization and radioguided surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1-5.7
281. González O, Iglesias C, Zafon C, Castellví J, García-Burillo A, Temprana J, et al. Detection of Thyroid Papillary Carcinoma Lymph Node Metastases Using One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA): Preliminary Results. *J Invest Surg.* 2015;28(3):153-9.
282. Del Carmen S, Gatus S, Franch-Arcas G, Baena JA, Gonzalez O, Zafon C, et al. Concordance study between one-step nucleic acid amplification and morphologic techniques to detect lymph node metastasis in papillary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol.* Elsevier Inc.; 2016;48:132-41.

ANEXOS

ANEXOS:

ANEXO I: ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES.

ANEXO III: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

ANEXO IV: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS SOBRE EL GC, CASO POR CASO.

ANEXO V: PUBLICACIÓN CIENTÍFICA.

ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (ANEXO I)



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Neus Riba Garcia, Secretario del **Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona**

Certifica:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

CÓDIGO:

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

Tipo	Subtipo	Versión
Protocolo		Versión 1 (Fecha: 02/06/2017)
Hoja Información de Paciente		Versión 1 (Fecha: 02/06/2017)

CIF – G-08431173

TÍTULO: Utilidad del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides

PROMOTOR:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: EDUARDO DELGADO OLIVER

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comité Ético todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.



HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54
www.hospitalclinic.org



y hace constar que:

1º En la reunión celebrada el día 13/07/2017, acta 13/2017, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º El CEIC del Hospital Clínic i Provincial, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

3º Listado de miembros:

Presidente:

- FRANCISCO JAVIER CARNE CLADELLAS (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

Vicepresidente:

- BEGOÑA GOMEZ PEREZ (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)

Secretario:

- NEUS RIBA GARCIA (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

Vocales:

- ITZIAR DE LECUONA (Jurista, Observatorio de Bioética y Derecho, UB)
- MONTSERRAT GONZALEZ CREUS (Trabajadora Social, Servicio de Atención al Usuario, HCB)
- MONTSERRAT NUÑEZ JUÁREZ (Enfermera, HCB)
- JOSE RIOS GUILLERMO (Estadístico. Plataforma de Estadística Médica. IDIBAPS)
- OCTAVI SANCHEZ LOPEZ (Representante de los pacientes)
- JOAQUIM FORÉS I VIÑETA (Médico Traumatólogo, HCB)
- MARIA JESÚS BERTRAN LUENGO (Médico Epidemiólogo, HCB)
- PAULA MARTIN FARGAS (Abogada, HCB)
- SERGIO AMARO DELGADO (Médico Neurólogo, HCB)
- JULIO DELGADO GONZÁLEZ (Médico Hematólogo, HCB)
- EDUARD GUASCH I CASANY (Médico Cardiólogo, HCB)
- VIRGINIA FERNANDEZ-GEA (Médico Hepatólogo, HCB)
- NURIA SOLER BLANCO (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)
- MARINA ROVIRA ILLAMOLA (Farmacéutico Atención Primaria, CAP Eixample)

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



Barcelona, a 18 de julio de 2017

CF - G-08431173

Reg. HCB/2017/0539

Mod_04 (V1 de 28/11/13)

PR

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54
www.hospitalclinic.org

 UNIVERSITAT DE BARCELONA

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (ANEXO II)

TÍTULO DEL ESTUDIO: Utilidad del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides

Nombre del Investigador: D. Eduardo Delgado.

Centro del Investigador: Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Clínic de Barcelona

Estimado Sr. /Sra.: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Revisión de Ética Médica del hospital responsable de la realización ética del estudio en el centro de investigación. Por favor, lea detenidamente esta información. Haga todas las preguntas que necesite. El personal del estudio le explicará cualquier palabra o información que no entienda bien.

Introducción

Se le ha invitado a participar en un estudio de investigación clínica. Antes de decidir si desea participar en este estudio, por favor, lea atentamente la siguiente información y coméntela con su médico y cualquier otra persona que desee antes de aceptar participar. En ella, se explica el estudio y lo que se espera que usted haga en él. La participación en este estudio es totalmente voluntaria; usted no tiene la obligación de participar. Ni su tratamiento ni la actitud de su médico hacia usted se verán afectados por el hecho de que decida no participar en este estudio. Su negativa a participar no afectará a los beneficios a los que de otra manera tendría derecho, aunque por su seguridad es aconsejable que comunique esta decisión al médico del estudio.

Propósito y antecedentes de la investigación

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino y actualmente están diagnosticándose un 5 % más de casos cada año, tanto en hombres como en mujeres. El tipo más frecuente es el cáncer papilar de tiroides y la mayoría de pacientes están vivos a los 10 años. A pesar del excelente pronóstico, las células del cáncer papilar de tiroides pueden viajar, mediante el drenaje linfático, a los ganglios localizados en el cuello. Es importante conocer si esto ha sucedido porque la afectación de dichos ganglios condiciona el tratamiento a realizar y que pueda volver a aparecer el tumor. Los ganglios se exploran mediante palpación y la realización de una ecografía del cuello. Si se sospecha que algún ganglio pueda estar enfermo, se realiza una punción o biopsia del mismo para analizarlo. Sin embargo, en aquellos pacientes que no hay evidencia de metástasis, se retiran todos los ganglios del territorio central a todos los pacientes (aceptando que se está sobretratando a un importante número de ellos).

El propósito es averiguar en qué pacientes es necesario extraer todos los ganglios. El estudio consiste en extraer el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor (es el ganglio centinela) para su análisis y descartar la presencia de enfermedad. Cuando el ganglio centinela está enfermo se realiza la linfadenectomía, es decir, se extraen todos los ganglios de ese territorio del cuello.

El beneficio más importante será realizar una cirugía menos agresiva en los pacientes donde el ganglio centinela no esté afectado. El estudio espera

demostrar que si el análisis de este ganglio es negativo, no es necesario extraer más ganglios del cuello, evitando el riesgo quirúrgico que hay al vaciar de ganglios ese territorio del cuello.

Objetivo del estudio

El estudio en el que le ofrecemos participar, pretende demostrar que ante la posibilidad de presentar ganglios enfermos en pacientes con sospecha de carcinoma papilar de tiroides, es posible aplicar la técnica del ganglio centinela y evitar realizar un vaciamiento ganglionar cervical. Gracias a este estudio muchos pacientes dejarán de ser sometidos a una cirugía más extensa sobre los ganglios del cuello.

Procedimiento

Este estudio implica la colocación de una sustancia radiactiva de mínima dosis mediante una ecografía cervical el día antes de la cirugía. Esta sustancia colocada en el tumor se extiende hacia los ganglios del cuello mostrándonos cuál es el ganglio centinela. Esta sustancia, no le provocará ninguna reacción alérgica y no es necesaria ninguna preparación previa. A continuación, se realizan unas pruebas de imagen que guiarán al cirujano para localizar ese ganglio. Me le marcará con un rotulador el punto de la piel donde se localiza. Al día siguiente, se procederá a quitar el tiroides y del ganglio marcado así como del resto de ganglios de territorio central del cuello. Es importante que entienda que la linfadenectomía sigue siendo necesaria, hasta que se demuestre que la exéresis única del ganglio centinela es segura.

Voluntariedad del estudio

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Tiene derecho a abandonar el estudio en cualquier momento. Su negativa a participar o la interrupción de su participación en el estudio no conllevarán ninguna sanción, ni afectarán a su atención médica, ni perderá beneficios a los que de otra manera tendría derecho.

Seguridad

La colocación de una sustancia en el tumor no se asocia a un mayor número de complicaciones que las que se pueden dar durante la punción o biopsia de un ganglio sospechoso. La principal complicación que pudiera aparecer sería un pequeño hematoma que se solventa con una ligera compresión y observación.

Confidencialidad

Sus datos personales así como los resultados de todas las pruebas que se realicen en este estudio serán tratados de forma confidencial. Los datos se introducen en unos formularios informatizados con un número de identificación, ni su nombre ni su DNI constarán en esta base de datos. Además, solo los profesionales autorizados con una clave y contraseña pueden acceder a los datos del estudio. Toda la información permanece guardada hasta 15 años después de que finalice el estudio. Con la publicación de los resultados de este estudio en revistas científicas también se mantiene la confidencialidad de las pacientes que participaron en él. Las muestras obtenidas en la cirugía permanecen almacenadas después de su análisis en el departamento de Anatomía Patológica. Esto permite si fuera necesario repetir el análisis en un

futuro. Este material permite además poder estudiar nuevas técnicas que aparecieran en el futuro y fueran motivo de otros trabajos de investigación.

Información/Contacto

Si Usted desea o necesita más información sobre el estudio, la investigación presente, o en caso de acontecimiento relacionado con el estudio, puede contactar con el investigador, D. Eduardo Delgado, en el servicio de Cirugía General del Hospital Clínic. Telf.: 932275718.

Muchas gracias.

El equipo de investigación

D. Eduardo Delgado, Dr. Oscar Vidal, Dr. Sergi Vidal-Sicart.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ANEXO III)

TÍTULO DEL ESTUDIO: Utilidad del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides

Nombre del Investigador: D. Eduardo Delgado.

Centro del Investigador: Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Clínic de Barcelona

He sido informado/a por el equipo médico que me atiende de la posibilidad de participar en un estudio para valorar la localización del ganglio centinela en el tumor tiroideo que se me ha diagnosticado. Se me ha explicado con detalle el procedimiento y los posibles riesgos.

Yo.....
(Nombre y apellidos del participante en el estudio escritos por la paciente)

He leído las hojas de información que se me han entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas. He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio: Cuando quiera. Sin tener que dar explicaciones. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Los investigadores que colaboren en el estudio tendrán acceso a los datos de los participantes en el mismo.

El investigador principal garantizará que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información sobre los pacientes del estudio.

Estoy de acuerdo voluntariamente en la participación en este estudio.

Firma del médico responsable

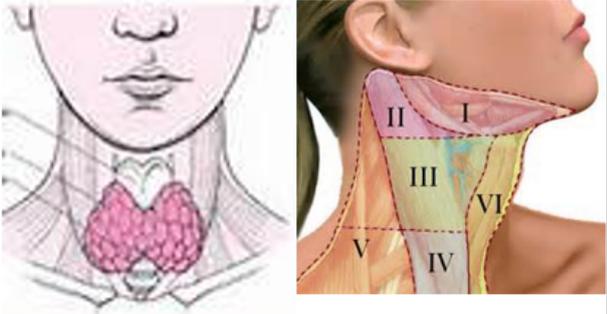
Firma del paciente

Investigador del estudio

Nº Matrícula _____

Barcelona, ____ de _____ de 201__

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS SOBRE EL GC, CASO POR CASO (ANEXO IV)

<p>Datos paciente</p> <p>CANCER DE TIROIDES</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>Lóbulo</th> <th>Tamaño</th> <th>Histología</th> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> D</td> <td><input type="checkbox"/> < 1 cm</td> <td><input type="checkbox"/> Papilar</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> I</td> <td><input type="checkbox"/> 1-2 cm</td> <td><input type="checkbox"/> Medular</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Bilat</td> <td><input type="checkbox"/> 2-3 cm</td> <td><input type="checkbox"/> Otro</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Istmo</td> <td><input type="checkbox"/> > 3 cm</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Palpable</td> <td></td> </tr> </table>	Lóbulo	Tamaño	Histología	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> < 1 cm	<input type="checkbox"/> Papilar	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> 1-2 cm	<input type="checkbox"/> Medular	<input type="checkbox"/> Bilat	<input type="checkbox"/> 2-3 cm	<input type="checkbox"/> Otro	<input type="checkbox"/> Istmo	<input type="checkbox"/> > 3 cm			<input type="checkbox"/> Palpable		<p>Caso</p> <p>Fecha</p>																								
Lóbulo	Tamaño	Histología																																									
<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> < 1 cm	<input type="checkbox"/> Papilar																																									
<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> 1-2 cm	<input type="checkbox"/> Medular																																									
<input type="checkbox"/> Bilat	<input type="checkbox"/> 2-3 cm	<input type="checkbox"/> Otro																																									
<input type="checkbox"/> Istmo	<input type="checkbox"/> > 3 cm																																										
	<input type="checkbox"/> Palpable																																										
																																											
<p>LINFOGAMMAGRAFIA</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>Drenaje</th> <th>Planar</th> <th>SPECT-CT</th> <th>Sentinella</th> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <th>Territorio</th> <th>GC/GS</th> <th>GC/GS</th> <th>GC/GS</th> </tr> <tr> <td>Nivel VI <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivel III <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivel IV <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivel V <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivel I/II <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Drenaje	Planar	SPECT-CT	Sentinella	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Territorio	GC/GS	GC/GS	GC/GS	Nivel VI <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I				Nivel III <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I				Nivel IV <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I				Nivel V <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I				Nivel I/II <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I													
Drenaje	Planar	SPECT-CT	Sentinella																																								
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No																																								
Territorio	GC/GS	GC/GS	GC/GS																																								
Nivel VI <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I																																											
Nivel III <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I																																											
Nivel IV <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I																																											
Nivel V <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I																																											
Nivel I/II <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> I																																											
<p>Radiotrazador</p> <p>Volumen</p> <p>Dosis</p> <p>Hora</p> <p>Imágenes</p> <p><input type="checkbox"/> 30 min</p> <p><input type="checkbox"/> 2 h</p> <p><input type="checkbox"/> 4 h</p> <p><input type="checkbox"/> Otras</p>																																											
<p>QUIROFANO</p> <p><input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> </p>																																											
<p>CIRUGIA/AP</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Localización</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Denominación</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tinción colorante</td> <td><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td>CPS</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hematox-Eosin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IHQ</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Localización							Denominación							Tinción colorante	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	CPS							Hematox-Eosin							IHQ						
Localización																																											
Denominación																																											
Tinción colorante	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No																																										
CPS																																											
Hematox-Eosin																																											
IHQ																																											
<p>HOSPITAL CLÍNICA DE BARCELONA Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España) Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54 www.hospitalclinic.org</p>																																											

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA (ANEXO V)

Applicability of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer.
Q J Nucl Med Mol Imaging 2018 Jul 09. DOI: 10.23736/S1824-4785.18.03097-2.

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
=====

Title: Applicability of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. Paper code: Q J Nucl Med Mol Imaging-3097
Article Type: Original Article

Dear Dr. EDUARDO DELGADO,

I am pleased to inform you that your manuscript entitled

Applicability of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer.

received by the editorial office of The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging and registered under no. Q J Nucl Med Mol Imaging-3097 has been accepted for publication as Original Article.

Thank you for considering the journal The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging for publication of your paper.

Sincerely,

Prof. Gianni Bisi
Chief Editor
The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Edizioni Minerva Medica
Corso Bramante 83-85
10126 Torino, Italy
Phone +39-011-678282, fax +39-011-674502
www.minervamedica.it

COMMENTS ON THE MANUSCRIPT
=====

Decision on manuscript
=====

Final decision: Accepted manuscript

=====

Comment 1
=====

General comment (originality, scientific accuracy, strengths and/or weaknesses): There have been published a few other studies on the topic, but the present one is methodologically stringent and sufficiently numerous. I think it should be of interest for the nuclear medicine community

Major corrections (main criticisms): No corrections are needed

Minor corrections (page, paragraph, line where the author must make the corrections): No correction are needed

July 2018.

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Applicability of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer.

Eduardo DELGADO-OLIVER¹*, Sergi VIDAL-SICART², Daniel MARTÍNEZ³, Mattia SQUARCIA⁴, Mireia MORA⁵, Felizia A. HANZU⁵, Irene HALPERIN⁵, David FUSTER², Constantino FONDEVILA¹, Óscar VIDAL-PEREZ¹.

¹Department of Surgery, Institut de Malalties Digestives I Metabòliques, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

²Department of Nuclear Medicine, Image Diagnostic Center, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

³Department of Pathological Anatomy, Biomedical Diagnostic Center, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁴Department of Radiology, Image Diagnostic Center, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁵Department of Endocrinology and Nutrition, Institut de Malalties Digestives I Metabòliques, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

*Corresponding author:

Eduardo Delgado-Oliver. Department of General Surgery, Institut de Malalties Digestives I Metabòliques, University of Barcelona, Hospital Clínic i Provincial.
Hospital Clínic. Villarroel 170, E-08036, Barcelona, Spain. E-mail: eddelgad@clinic.cat

Page 2 of 16

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

ABSTRACT

BACKGROUND: The optimal surgical management of papillary thyroid cancer (PTC) for T1-T2 tumors without pre or intraoperative evidence of lymph node metastasis (cN0) remains controversial, since approximately 40% of patients have lymph node involvement (pN1) which becomes evident when a prophylactic lymphadenectomy (PL) is performed. The aim of this study was to investigate the feasibility of sentinel lymph node (SLN) identification with SPECT/CT lymphoscintigraphy imaging along with intraoperative image techniques in early stages of PTC undergoing PL of central neck compartment (CNC).

METHODS: A single-center, prospective consecutive study was designed for SLN mapping in patients with high suspicion of PTC (Bethesda V or VI) in early stage (cT1-2, cN0). Twenty-four patients underwent SLN identification with preoperative SPECT/CT and planar images (^{99m}Tc -nanocolloid albumin intratumoral injection). During surgery, SLN located in CNC was found by means of a gamma probe and portable gamma camera, and excised. Afterwards, CNC lymphadenectomy was performed in all cases without modifying the established protocol.

RESULTS: SLNs were identified and accurately located in 23 (95.8%) patients. Nodal metastases (pN1) were confirmed in 9 (37.5%) patients, with one false negative case. The sensitivity was 88.9% and negative predictive value (NPV) was 93.3%, would have allowed to avoid PL in more than half of cases, a higher proportion than those found in other similar studies. No complications associated with the procedure were observed.

CONCLUSIONS: Our results support that SLN biopsy by SPECT/CT along with intraoperative image techniques is applicable in early stages of PTC (cT1-2, cN0), allowing to avoid unnecessary PL.

Key words: Sentinel lymph node, papillary thyroid carcinoma, lymphatic metastases, thyroid cancer.

Page 3 of 16

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

TEXT

Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignancy of the endocrine system (1), with a three-fold increase in its incidence in recent decades (2). Up to 80% of patients can present with lymph node micrometastases at diagnosis, though they can remain undiagnosed prior to surgery in up to 70% of cases (3).

The optimal management for the treatment of PTC combines total excision of the clinically and radiologically evident malignancy, radioactive iodine (RAI) ablation and postsurgical thyroid stimulating hormone (TSH) suppression (4). Initially, performing a prophylactic lymphadenectomy (PL) of CNC during the primary lesion resection was proposed in patients with PTC. This approach seemed to reduce local relapses (5), usually happening in up to a 35% of patients (6), since many of these could be attributed to an early therapeutic failure (7). However, the usefulness of PL of CNC remains controversial.

In this setting, in order to avoid overtreatment and ascertain which patients would be benefitting from a PL, and similarly to procedures in melanoma and breast cancer, sentinel lymph node (SLN) biopsy might be useful to select those cases in which cases cervical lymphadenectomy should be carried out. Initially, vital dyes such as methylene blue were used for intraoperative SLN identification (8). However, accuracy with methylene blue tracing might be lower than with radioguided surgical techniques. Evidence so far regarding SLN in thyroid cancer is scarce and highly heterogeneous (9), although it is suggested that a radioguided study through a portable gamma camera along with a SPECT/CT might substantially change the treatment of early stages of PTC, reducing understaging and optimizing surgical procedures (10).

The aim of this study is to assess if SLN technique, along with SPECT/CT and intraoperative imaging is safe and reproducible in patients with high suspicion of PTC (Bethesda V or VI), in an early stage (cT1 and cT2, N0) and evaluate its advantages in terms of our results.

Page 4 of 16

Patients and methods

Patients

This is a prospective study involving patients with high suspicion of PTC (Bethesda V or VI), in an early stage (cT1 and cT2, N0), who underwent surgery in our center between January 2016 and December 2017. In order to assess the applicability of the SLN technique, our findings have not modified the local surgical procedure for these cases, namely a total thyroidectomy with a PL of the CNC, in accordance with the recommendations from the ATA.

The inclusion criteria were: thyroid lesions <4 cm (cT1 and cT2), without nodal involvement (cN0) in the preoperative study, with an FNA consistent with Bethesda categories V or VI, being suitable for total thyroidectomy with central PL. The exclusion criteria were: previous neck surgery, being unsuitable for surgery or without evidence of malignancy in pathologic examination. The study was approved by the ethics committee of our hospital and informed written consent was obtained from all patients included in the study (HCB/2017/0539).

Preoperative evaluation

The day prior to surgery and after the ultrasound-guided intratumoral administration of 111 MBq of ^{99m}Tc-nanocolloid (Nanocoll ®, GE Healthcare, Saluggia, Italy) in 0.2-0.3mL, a preoperative lymphogammagraphy was carried out. Lymphoscintigraphy included an initial dynamic study (matrix 128 x 128 with 30s per frame during 10 min after injection). Planar images (matrix 256 x 256 with 180s/frame in anterior and lateral views) were obtained at 30 and 120 min after tracer administration. SPECT/CT scan (matrix 128 x 128 and 25 s per frame for SPECT) of the cervical anatomical region was performed after acquisition of the late planar image using a dual-head gamma camera (Infinia Hawkeye 4; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). After SPECT/CT image reconstruction (Xeleris station, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), volume-rendering images were generated using an OsiriX Dicom viewer (Pixmeo SARL, Geneva, Switzerland). Images were examined by two nuclear medicine physicians and discussed with the surgeon prior to surgery. After the assessment of those images, a portable gamma camera (Sentinella S102, Oncovision, Valencia, Spain) control was performed, marking the SLN in its skin projection with permanent ink.

Intraoperative evaluation

During surgery, after completion of the total thyroidectomy, images of the cervical territory were obtained with the same portable gamma camera. This device, along with a gamma radiation detection probe (W-probe, Oncovision, Valencia, Spain), allowed the identification of the lymph nodes visualized in the preoperative study. SLN was defined as the one with more activity in CNC and those in the same compartment with >10% of the activity of the LN with highest uptake, up to a maximum of 4 lymph nodes. Histological study of SLN was deferred, and ultrastaging techniques were carried out, using serial thin cuts for haematoxylin-eosin staining. In case of lack of findings consistent with malignancy, histochemical techniques for cytokeratin CK-19 were used in order to rule out the presence of nodal micrometastases. A summary of methodological approach is displayed in **Figure 1**.

Statistical analysis

Patient characteristics (categorical data) are presented as absolute values and percentage frequencies. SLN identification rate and correlation between SLN histology and that of the rest of nodes were considered as key variables. Surgical complications were also included in the database. Results have been provided as median (range) or mean (standard deviation), as appropriate. A commercial statistical package (Social Sciences software, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used.

Results

A total of 28 patients were enrolled in the study. 4 cases (14.3%) were not included in the final analysis due to the lack of malignancy in the pathological report. 22 (91.7%) patients were females. Their ages ranged between 23 and 86 years with a mean of 52 ± 18 years. Patient's characteristics are presented in **Table I**.

The preoperative examination did not show lymph node metastases in any of the patients (cN0). Data regarding FNA cytology as well as tumor size as measured by ultrasonography are shown in **Table II**. The types of PTC more commonly found were classic papillary variant (10 cases, 41.7%) and follicular variant (10 cases, 41.7%). 3 cases (12.5%) showed aggressive variants (two tall cell variant and one diffuse sclerosing variant) (**Table III**).

The average number of SLN excised was 2.1 ± 1.15 lymph nodes per patient and the lymph nodes on the PL of the CNC was 10.5 ± 4.61 lymph nodes. 14% of lymph nodes with radioactive uptake were not removed because they were located in other ganglion levels. Lymph node metastases were found in 9 (37.5%) of the patients included in the study. There were no complications associated with the procedure. SLN was located and studied in 23 (95.8%) patients. In one case, the ultrasound-guided administration of the tracer was carried out without complications, though no migration to the neck lymph nodes was evidenced in the imaging tests. Despite this fact, an intraoperative study with the portable gamma camera and the detection probe was performed, without evidence of significant activity in the CNC, making location of the SLN unviable. In this patient, the pathologic analysis of the excised nodes showed no metastases.

We were able to rule out the presence of CNC lymph node involvement by SLN biopsy in 23 (95.8%) patients, which would have allowed to avoid PL in 14 (58.3%) of cases. The sensitivity of this technique was 88.9% and the negative predictive value (NPV) was 93.3%, being higher than those obtained in other similar studies, as we will discuss below (**Table IV**).

Discussion

PTC is the most common thyroid cancer. Fortunately, it usually presents an indolent clinical and biological course, with an excellent prognosis. An appropriate management is associated with a survival rate $>90\%$ in most cases; this is so in spite of a high rate of lymph node metastases, affecting up to a 35% of patients.

The initial regional staging study is based on physical examination, thyroid ultrasound and fine needle aspiration (FNA) of suspicious lymph nodes (11). The sensitivity of ultrasonography (US) for detecting lymph node metastases in central neck compartment (CNC) is approximately 50%, mostly due to the proximity to the trachea and the thyroid gland, complicating their identification (12). Furthermore, its diagnostic accuracy is controversial, since normal size does not rule out the presence of lymph node metastases, reducing its specificity to approximately 60% (13). Hence, unlike lateral neck lymph node metastases, CNC involvement cannot be reliably detected on a preoperative clinical or radiologic assessment.

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

In this setting, in order to avoid undertreatment has proposed a prophylactic lymphadenectomy (PL) of CNC during the primary lesion resection in patients with PTC. Some authors have pointed out the potential complications, especially neurologic injuries or permanent hypoparathyroidism (3.6% and 5%, respectively), as well as increasing surgery times and length of hospitalization (14). Another argument supporting PL is the incidence of complications associated with residual disease (relapsing or persistent) in the CNC. Mazzaferri et al. in a cohort of 1355 patients diagnosed with PTC showed that those individuals with neck metastases had a higher relapse rate at 30 years (6). Studies published by Lundgren (15), and recently by Kim (16), have also show that metastases are the most significant risk factor for local relapse. Residual disease usually requires an intervention in an area which has already undergone surgery, increasing morbidity (recurrent laryngeal or accessory spinal nerve injury, hypoparathyroidism, among others); besides, this often causes anxiety to the patients, impacting on their quality of life (17).

Currently, most guidelines recommend the performance of a PL by expert surgeons in patients with bulky tumors (T3-T4) due to the high likelihood of occult lymph node metastases. However, the performance of PL in smaller tumors (T1-T2) remains controversial, since PL can detect nodal metastases and hence modify the indication for RAI in up to 30-40% of patients (18). This fact is particularly relevant since RAI might increase the risk of other malignancies (19) (20), and should only be used in patients in which clinical benefits are expected.

The 2006 American Thyroid Association (ATA) Guidelines recommended considering routinely the cervical dissection of the CNC (level VI). In 2009, this indication was restricted to patients with bulky tumors (T3-T4). However, the 2015 guidelines recommend performing a central PL in patients in stages T1 and T2 in which the potential findings might have an implication on the adjuvant therapy (21). The latest version of the European Thyroid Association (ETA) guidelines (22), even when remarking the controversies about the effects of PL on recurrence and survival, considers such procedure beneficial for treatment and postoperative management.

Traditionally, it has been considered that lymph node metastases in the setting of PTC did not have an impact on survival rates (23). However, this perspective is changing according to

Page 8 of 16

the available evidence. The latest American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM classification (24) considers patients ≥ 55 years with T1-T2 tumors in different stages depending on the presence of lymph node metastases. While the absence of lymph node involvement (N0, NX) is considered as stage I, the presence of lymph node involvement (N1) is considered as stage II, with a significant difference in survival at 10 years among both stages (90% and 70%, respectively) (25). In addition, this latest version seems to have a higher predictive value for patient survival in comparison with previous versions (26).

A proposed approach to decrease local relapse in patients with PTC is to perform PL in patients with early stage tumors and cN0. Although this surgical procedure reduces to half the rate of local relapse, it is associated with a considerable rate of complications, which makes its use controversial (27). Besides, carrying out clinical studies with enough statistical power does not seem feasible, since it would require a large patient cohort with long-term follow up (28). Most studies assessing PL involve small populations and heterogeneous results, showing, for example, variability in the number of patients with lymph node involvement as per pathology ranging from 14 to 71% of patients (29), being 37.5% on our study.

The selection of patients who might benefit from avoiding lymphadenectomy by means of SLN biopsy has been already established in other malignancies. However, the evidence regarding its usefulness in PTC remains scarce. A recent review (12) shows that most studies have a small sample size, and results are highly heterogeneous.

Advances in nuclear medicine, especially SPECT/CT, as well as a growing experience in this field is being extremely helpful in simplifying surgical approaches and appropriately locating the SLN, hence improving the results obtained with this technique in recent years (30). The new generation of optical / scintigraphic images fused preoperatively with portable intraoperative imaging devices has been developed (31), allowing us to locate the SLN correctly (Table IV). The incorporation of small portable gamma cameras in radioguided surgery has given us real-time images with a wider detection field than a gamma probe can cover. In addition, they provide visual assistance in localization of SLN and verification of its resection, and are able to reproduce SPECT / CT findings in complex or difficult anatomical areas such as the neck. Our results show an incidence of lymph node metastases

in 37.5% of patients after performing a PL in the CNC. This is a significant finding, bearing in mind that the study population involves patients with small tumors (T1 and T2). These findings are also in keeping with previous studies (32).

In our study, we have analyzed exclusively the SLN in the CNC, since there is not enough evidence supporting the usefulness of performing a prophylactic lateral lymph node emptying with the SLN technique in PTC. Besides, up to 90% of the lymphatic drainage in PTC cases happens in the CNC (33). ATA and surgical guidelines point out that the PL of lateral neck compartments (II, III and IV) is not justified, since metastatic infiltration in these compartments is uncommon and is associated with high morbidity (34). In our study, 14% of lymph nodes with radioactive uptake were not removed because they were located in other compartments.

The application of SLN biopsy in cases of PTC allows us to estimate that PL could be avoided in 14 (58.3%) of cases, thus reducing the complications related with such procedure. This finding is concordant with the findings of a meta-analysis (35), showing that lymphadenectomy could be avoided in over 50% of patients. The negative predictive value of our study is high (93.3%), in contrast with previous results in other studies, with a false negative rate exceeds 25% (12). Reaching a solid recommendation would probably need further studies including larger numbers of patients from multiple centers.

Conclusions

From the analysis of our results we can suggest that SLN technique is reliable and might be recommended in patients with high suspicion of PTC (Bethesda V or VI) in early stage (cT1-2, cN0), since it would allow rule out lymph node metastases in the CNC in up to 95% of patients, thus avoiding PL in over 50% of cases, with a high negative predictive value.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
2. Morris LGT, Tuttle RM, Davies L. Changing Trends in the Incidence of Thyroid Cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2016;142(7):709.

3. Gambardella C, Tartaglia E, Nunziata A, Izzo G, Siciliano G, Cavallo F, et al. Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1).
4. Mazzaferri EL, MacP EL. Long-Term Outcome of Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma: Effect of Therapy. *Endocr Pract*. 2000;6(6):469–76.
5. Zhao W, You L, Hou X, Chen S, Ren X, Chen G, et al. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection on Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2189–98.
6. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *Jcem*. 2001;86(4):1447–63.
7. Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Mancini B, de Filippo MG, Massa R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *J Surg Oncol*. 2001;77(1):21–4; discussion 25.
8. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1998;133(3):288–92.
9. Raijmakers PGHM, Paul MA, Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: A meta-analysis. *World J Surg*. 2008;32(9):1961–7.
10. Valdés Olmos RA, Rietbergen DDD, Vidal-Sicart S. SPECT/CT and sentinel node lymphoscintigraphy. *Clin Transl Imaging*. 2014;2(6):491–504.
11. Pasieka JL. Sentinel lymph node biopsy in the management of thyroid disease. 2001;321–2.
12. Portinari M, Carcoforo P. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg*. 2016;5(6):591–602.
13. Carcoforo P, Portinari M, Feggi L, Panareo S, De Troia A, Zatelli MC, et al. Radioguided selective compartment neck dissection improves staging in papillary thyroid carcinoma: A prospective study on 345 patients with a 3-year follow-up. *Surg (United States)*. 2014;156(1):147–57.
14. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19(7):683–9.

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

15. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106(3):524–31.
16. Kim HI, Kim TH, Choe J-H, Kim J-H, Kim JS, Oh YL, et al. Restratification of survival prognosis of N1b papillary thyroid cancer by lateral lymph node ratio and largest lymph node size. *Cancer Med*. 2017;6(10):2244–51.
17. Dimov RS. The effect of neck dissection on quality of life in patients with differentiated thyroid cancer. *Gland Surg*. 2013;2(4):219–26.
18. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lombroso JD, Al Ghuzlan A, et al. Prophylactic Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer Less Than 2 cm: Implications for Radioiodine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1162–7.
19. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2009;19(5):451–7.
20. Iyer NG, Morris LGT, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*. 2011;117(19):4439–46.
21. 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: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
22. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):787–803.
23. Hughes CJ, Shaha a R, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck*. 1996;18(2):127–32.
24. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrg DR. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017. 1024 p.
25. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;68(1):55–63.

Page 12 of 16

26. Pontius LN, Oyekunle TO, Thomas SM, Stang MT, Scheri RP, Roman SA, et al. Projecting Survival in Papillary Thyroid Cancer: A Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control Staging Systems in Two Contemporary National Patient Cohorts. *Thyroid*. 2017;27(11):1408–16.
27. Liu L-S, Liang J, Li J-H, Liu X, Jiang L, Long J-X, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1327–38.
28. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, Cooper DS, Doherty GM, Kim LT, 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):237–44.
29. Gyorki DE, Untch B, Tuttle RM, Shaha AR. Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: An assessment of the evidence. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2285–9.
30. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Manca G, Mariani G, León-Ramírez LF, Rubello D, et al. Advances in radioguided surgery in oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;61(3):247–70.
31. Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA. Synergism of SPECT/CT and portable gamma cameras for intraoperative sentinel lymph node biopsy in melanoma, breast cancer, and other malignancies. *Clin Transl Imaging*. 2016;4(5):313–27.
32. Cabrera RN, Chone CT, Zantut-Wittmann DE, Matos PS, Ferreira DM, Pereira PS, et al. The role of SPECT/CT Lymphoscintigraphy and radioguided sentinel lymph node biopsy in managing papillary thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2016;142(9):834–41.
33. Boschin IM, Pelizzo MR, Giammarile F, Rubello D, Colletti PM. Lymphoscintigraphy in Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Nucl Med*. 2015;40(7):e343-50.
34. McMullen C, Rocke D, Freeman J. Complications of bilateral neck dissection in thyroid cancer from a single high-volume center. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2017;143(4):376–81.
35. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg*. 2011;98(3):334–44.

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

NOTES

Conflicts of interest.— The authors do not have any conflicts of interest to disclose.

Funding.— This work has been funded by the Award “*Emili Letang*”, granted by Hospital Clínic de Barcelona, Research, Innovation and Education Departments.

Acknowledgements.— The authors wish to thank the staff of the endocrinology multidisciplinary team at the Hospital Clínic as well as the patients participating in this study and their families.

TABLES

Table I.— Demographic data

Table I. Demographic data	
N	24
Age (years old), average (range)	52 (23-86)
Sex (women) n (%)	22 (91,7%)
Thyroid background	
Personal history	8 (33,3%)
Family history	5 (20,8%)
No history	11 (45,8%)
Anesthetic risk (ASA)	
ASA I	6 (25%)
ASA II	16 (66,6%)
ASA III	2 (8,3%)

Table II.— Preoperative tumor data

Table II. Preoperative tumor data	
Laterality tumor (right)	13 (54,2%)
Classification cT, n (%)	
cT1a	6 (25%)
cT1b	11 (45,8%)
cT2	7 (29,2%)
FNA, n (%)	
Bethesda V	10 (41,7%)
Bethesda VI	14 (58,3%)

Table III.— Definitive pathological data

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Table III. Definitive pathological data	
Tumor size (mm), median (range)	17 (7-39)
Microcarcinomas, n (%)	6 (25%)
Multifocality, n (%)	8 (33,3%)
Histological variant, n (%)	
Classic variant	10 (41,7%)
Follicular variant	10 (41,7%)
Encapsulated variant	1 (4,2%)
Diffuse sclerosing variant	1 (4,2%)
Tall cell variant	2 (8,3%)
Classification pN, n (%)	
pN0	15 (62,5%)
pN1	9 (37,5%)

Table IV.— SLN results

Table IV. SLN results	
Patients with SLN located	23 (95,8%)
N° SLNs / patient (mean ± SD)	2,1 ± 1,15
Total LN / patient (mean ± SD)	10,5 ± 4,7
Statistics	
True positive	8
True negative	14
False negative	1
Estimation	
Sensitivity	88,9%
Negative predictive value (NPV)	93,3%

TITLES OF FIGURES

Figure 1.— Sentinel node biopsy method in thyroid cancer. Radiotracer injection guided by ultrasound imaging (A). Lymphoscintigraphic early (B) and delayed images (C) showing potential node uptake near and caudal (yellow arrows) to the injection site. Pre-operative imaging with a portable gamma camera that demonstrates two sentinel nodes below injection site (blue arrows). Coronal fused image showing these two hot spots caudally to the injection site (E). 3D volume rendering imaging (F). During surgery the combination of a hand-held gamma probe and the portable gamma camera is used (G). Thyroid gland excised with the activity injected in the left lower pole (H). After thyroid removal, the activity of sentinel nodes is clearly depicted in the surgical field (I).

Page 15 of 16

The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

