

**BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL
C3NCER DIFERENCIADO DE TIROIDES:
RENDIMIENTO DIAGN3STICO Y VALIDACI3N CL3NICA**

Memoria presentada por

MONICA SABAT3 FERN3NDEZ

para optar al t3tulo de Doctora en Medicina

**BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES:
RENDIMIENTO DIAGN3STICO Y VALIDACI3N CLÍNICA**

Monica Sabat3 Fern3ndez
Autora

Ignasi Carri3 Gasset
Tutor

Joan Castell Conesa
Director

Oscar Gonz3lez L3pez
Director

Isabel Roca Bielsa
Directora

A Conchi y a Quimi,
a Gloria y a Christian,
a mi familia.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AJCC	American Joint Committee of Cancer
ATA	American Thyroid Association
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CC	Compartimento central
CDT	Cáncer diferenciado de tiroides
CL	Compartimento lateral
CT	Cáncer de tiroides
CPT	Cáncer papilar de tiroides
CTA	Células tumorales aisladas
ETA	European Thyroid Association
FDA	Food and Drug Administration
G	Ganglio(s)
GC	Ganglio(s) centinela
IQ	Intervención quirúrgica
NEE	No Evidencia de Enfermedad
PAAF	Punción aspiración aguja fina
RCT	Rastreo Corporal Total
SPECT-CT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único tomografía computerizada
Tg	Tiroglobulina
TSH	Thyroid stimulating hormone
TT	Tiroidectomía total
T3	Triyodotirosina
T4	Tiroxina
VC	Vaciamiento central
VL	Vaciamiento lateral

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. GLÁNDULA TIROIDES	3
1.1. Embriología	5
1.2. Anatomía	6
1.3. Fisiología	9
2. CÁNCER DE TIROIDES	13
2.1. Epidemiología	15
2.2. Clínica y factores de riesgo	18
2.3. Diagnóstico	21
2.4. Clasificación histopatológica	33
2.5. Estadificación	40
2.6. Tratamiento	52
2.7. Seguimiento	69
3. SISTEMA LINFÁTICO Y GANGLIO CENTINELA	71
3.1. Anatomía y fisiología del sistema linfático	73
3.2. Evolución y concepto actual del ganglio centinela	80
3.3. Técnica del ganglio centinela con radiofármacos	90
3.4. Otras técnicas de imagen	100
3.5. Análisis anatomía patológica	107
HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	115
1. Hipótesis	117
2. Objetivos	118
3. Plan de trabajo	120
METODOLOGÍA	123
1. Población a estudiar	125
2. Técnica del ganglio centinela con radiofármacos	130
3. Análisis anatomía patológica	139
4. Seguimiento	140
RESULTADOS	141
DISCUSIÓN	171
CONCLUSIONES	207
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	213
ANEXOS	233

INTRODUCCIÓN

1. GLÁNDULA TIROIDES

1.1. EMBRIOLOGÍA

El tiroides es la primera glándula endocrina en desarrollarse. Se inicia entre la tercera y cuarta semana de vida embrionaria, como una invaginación mesodérmica en el suelo de la faringe primitiva. El primordio (esbozo) tiroideo medio es una estructura hueca, que se hace sólida a expensas de la producción de células foliculares que rellenan los folículos de coloide a medida que la glándula desciende, desde el agujero ciego (foramen caecum), en la base de la lengua, por el conducto tirogloso para alcanzar su ubicación definitiva en el cuello en la séptima semana de vida embrionaria. En ese mismo periodo se originan las células parafoliculares (células C o células claras), encargadas de la producción de calcitonina, a partir de la cresta neural ectodérmica y la cápsula conectiva que recubre todo el tiroides. La síntesis de hormonas tiroideas comienza aproximadamente a la undécima semana de gestación^{1,2}.

1.2. ANATOMÍA

El tiroides humano se localiza en el compartimento central anterior del cuello, a nivel de la quinta vértebra cervical y la primera dorsal. Tiene forma de escudo (*thyreos* en griego), constituido por dos lóbulos unidos entre sí por una estrecha porción de tejido denominada istmo. En ocasiones se puede encontrar un lóbulo piramidal por encima del istmo, variante de la normalidad y vestigio del conducto tirogloso, o, también derivado de su desplazamiento por el conducto tirogloso, tejido ectópico que se localiza en cualquier punto del mismo, desde la región lingual hasta el mediastino^{1,3}.

La glándula tiroidea está relacionada en su límite anterolateral con los músculos platisma, esternocleidomastoideo, esternotiroideo, esternohioideo y omohioideo, en su límite posterior con las glándulas paratiroideas que por lo general se encuentran en la porción superior y media de los lóbulos tiroideos, la tráquea cervical, a la que se adhiere, la laringe, de la que se suspende, el esófago cervical y las estructuras vasculonerviosas: arterias carótidas, venas yugulares internas y nervios laríngeo superior e inferior (Figura 1).

El tiroides es de color rojizo y consistencia blanda. En la edad adulta su dimensión es de aproximadamente 40 mm de longitud, 20 mm de ancho y 10 mm de grosor y su peso promedio es de 15 a 30 gramos que mantienen relación con el tamaño corporal y el aporte de yodo⁴.

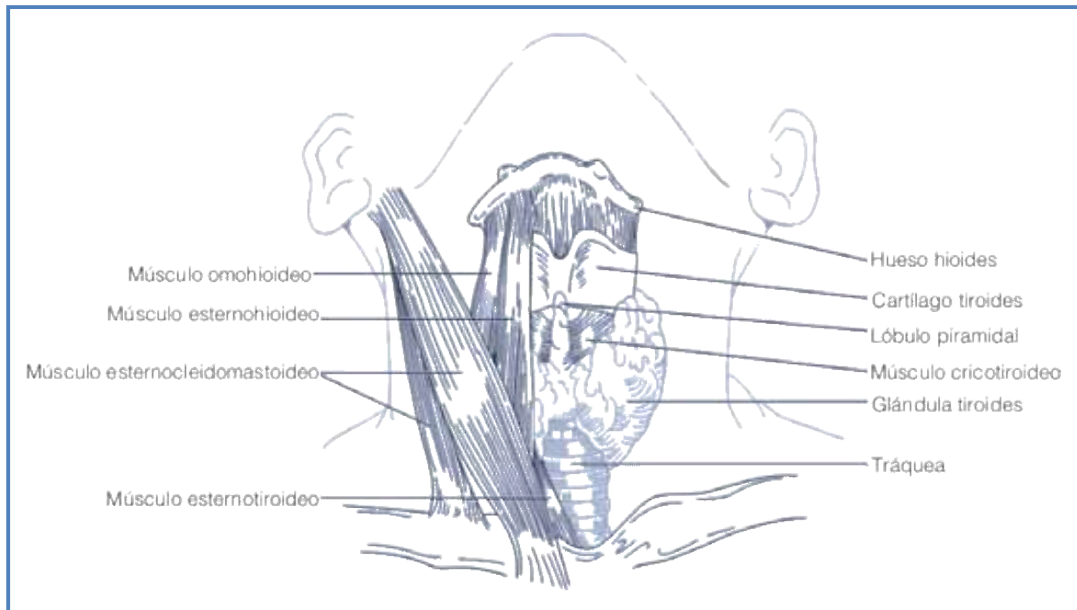


Figura 1: Vista macroscópica anterior de la glándula tiroides y sus relaciones anatómicas⁵.

Recibe su rica vascularización de las arterias tiroideas superiores (ramas de las arterias carótidas externas) e inferiores (ramas de las arterias subclavias) y en ocasiones también por una arteria tiroidea media (rama del cayado aórtico o del tronco braquiocefálico). El plexo venoso se extiende bajo la cápsula y drena en las venas tiroideas superiores, medias e inferiores hacia las venas yugulares internas y de ahí al tronco braquiocefálico. Su innervación tiene origen en el sistema simpático por el ganglio cervical superior, tronco cervical y nervios cardíacos y en el sistema parasimpático por los nervios laríngeo superior e inferior (nervio recurrente), ramas del nervio vago. Es de gran importancia conocer e identificar el recorrido de estos nervios que únicamente siguen el trayecto de los vasos en las inmediaciones de la glándula. El drenaje linfático principal es a través de los ganglios yugulares superiores (nivel II), medios (nivel III), inferiores (nivel IV) y posteriores (nivel V), pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos (VI) y mediastínicos superiores (VII)⁵.

La glándula está cubierta en su totalidad por una cápsula gruesa de tejido conjuntivo, por debajo de la cual se dispone una capa interna más fina, adherida al tejido glandular que engloba asimismo las glándulas paratiroides y desde la que salen delgados septos por donde viajan abundantes vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que penetran al parénquima, dividiéndolo en pseudolóbulos. La cápsula queda unida en su porción posterior a la fascia pretraqueal, que la une a la faringe, hecho que le confiere movimiento durante la deglución.

1.3. FISIOLÓGÍA

La unidad básica del tiroides es el folículo, formado por células foliculares que constituyen el 98% del contenido celular de la glándula, encargadas de producir y almacenar el coloide cuyo componente fundamental es la tiroglobulina, molécula precursora de hormonas. Las hormonas tiroideas más importantes son la triyodotirosina (T3) y la tiroxina (T4), sintetizadas a partir del yodo de la ingesta, principalmente del pescado, marisco, pan y sal yodada. La cantidad mínima recomendada por la Organización Mundial de la Salud es de 150 µg/día en adultos, 200 µg/día en embarazadas y mujeres que amamantan y de 50 a 250 µg/día en niños. Este yodo es absorbido y reducido por el intestino delgado proximal y es atrapado y oxidado eficazmente por las células foliculares. Queda almacenado en el tiroides y el yodo restante es eliminado por el riñón, la saliva, la mucosa gástrica y una pequeña parte por la leche materna durante la lactancia.

La biosíntesis y secreción de las hormonas tiroideas en la célula folicular queda esquematizada en la [Figura 2](#).

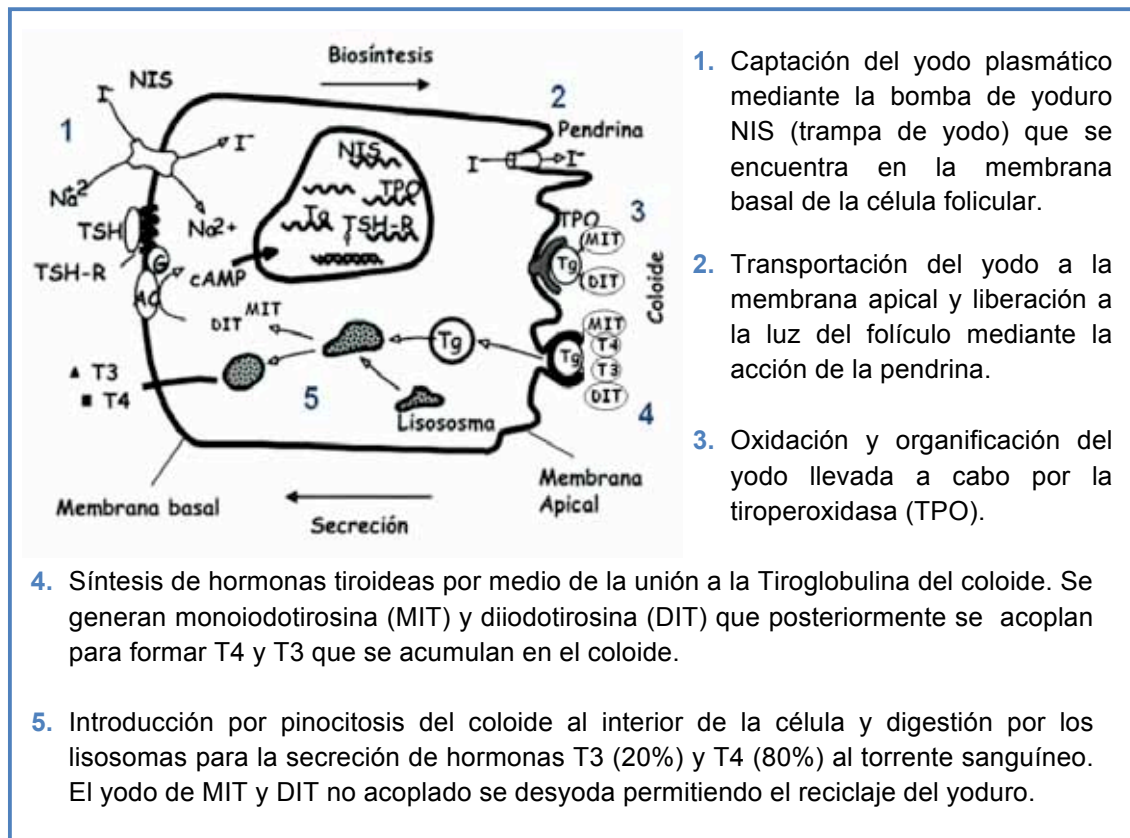


Figura 2: Representación esquemática de la biosíntesis y secreción de las hormonas en una célula folicular del tiroides⁶.

Las hormonas almacenadas en la molécula de la tiroglobulina en el coloide son vertidas al torrente sanguíneo unidas en un alto porcentaje a proteínas según las necesidades del organismo.

La T4 se encuentra en el plasma en concentraciones de 5-11 $\mu\text{g/dl}$ casi siempre unida a proteínas (globulina de unión a tiroxina –TBG-, transtiretina –TBP- y albúmina) y la T3 lo hace en concentraciones de 70-180 ng/dl unida a TBG y son las hormonas libres las únicas con acción biológica.

Por otro lado, las células parafoliculares se encuentran aisladas o en racimo entre las células foliculares, sin llegar a la luz del folículo y se encargan de la producción de calcitonina. Las hormonas tiroideas tienen efectos sobre casi todos los tejidos del organismo. Son necesarias para la

síntesis de muchas proteínas y del glucógeno; esenciales para la organogénesis y diferenciación celular durante el desarrollo y crecimiento, sobretodo del sistema nervioso central; participan en la conservación de la homeostasis termogénica y metabólica; actúan también a nivel de la contracción miocárdica, de la motilidad gastrointestinal y la depuración renal, siendo todas estas funciones esenciales para la activación y mantenimiento del ritmo vital de los individuos. Tienen asimismo una función importante en la inhibición de la resorción ósea por parte de la calcitonina.

La regulación de la función tiroidea se realiza a través del eje hipotálamo-hipofisario, con un equilibrio entre TRH (thyroid released hormone) y TSH (thyroid stimulating hormone) y mediante un mecanismo de retroalimentación negativa que ejercen las hormonas tiroideas libres en sangre periférica^{6,7}.

2. CÁNCER DE TIROIDES

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Se encuentran los carcinomas originados en las células foliculares y en las células parafoliculares. Los carcinomas de origen folicular a su vez se dividen en carcinomas bien diferenciados, pobremente diferenciados y anaplásicos o indiferenciados. Destaca el patrón diferenciado que comprende el 90% y que incluye los subtipos papilar y folicular. Los carcinomas de origen parafolicular representan los carcinomas medulares de tiroides⁸.

En la siguiente Tabla (Tabla 1) se muestran los datos de incidencia y mortalidad, con sus tasas ajustadas por edad por 100.000 habitantes, y su prevalencia en la Unión Europea y España para hombres, mujeres y total del año 2012.

		INCIDENCIA	MORTALIDAD	PREVALENCIA (a 5 años)
HOMBRE	Unión Europea	9.610 (3,5)	1.356 (0,4)	37.918
	España	698 (2,7)	100 (0,3)	2.791
MUJER	Unión Europea	27.254 (9,3)	2.246 (0,5)	108.713
	España	1.361 (4,8)	186 (0,4)	5.306
TOTAL	Unión Europea	36.864 (6,5)	3.602 (0,4)	146.630
	España	2.059 (3,8)	286 (0,4)	8097

Tabla 1: Incidencia, mortalidad y prevalencia y (tasa ajustada por edad estimada por 100.000 habitantes) en hombres, mujeres y total de la Unión Europea y España en el año 2012^{9,10}.

INCIDENCIA

A pesar de presentar una reducida incidencia, ésta muestra una tendencia creciente, con 36.864 nuevos casos diagnosticados en la Unión Europea en

el año 2012 y una incidencia cruda de 3,5 y 9,3 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente. En España se contabilizaron 2.059 nuevos casos de CT, 1.361 mujeres con tasa de incidencia de 4,8 y 698 hombres con tasa de incidencia de 2,7 cada 100.000 habitantes^{9,10} (Tabla 1).

Estos datos reflejan una incidencia 3,3 veces mayor en mujeres que en hombres. Esta diferencia tiende a reducirse en la edad pediátrica y en pacientes mayores de 50 años. Por otro lado, la edad media de diagnóstico no presenta diferencias significativas entre sexos y ronda los 40-45 años en el caso del papilar y los 48-53 en el folicular^{11,12}.

Casi todo este aumento en la incidencia se atribuye al carcinoma papilar y, más concretamente, a los carcinomas menores de 2 cm¹³. No obstante, también se observa un aumento significativo en tumores de mayor tamaño, tanto en hombres como en mujeres, hecho que no se explica únicamente por una mejoría en la precisión diagnóstica (ecografía y punción aspiración con aguja fina - PAAF)¹⁴.

PREVALENCIA

En Estados Unidos, el 1 de enero de 2010 había aproximadamente 534.973 habitantes vivos con antecedente de CT¹⁵. La prevalencia parcial a 5 años estimada en el año 2012 para la Unión Europea y para España es de 146.630 y 8.097 casos, respectivamente^{9,10} (Tabla 1). Esto coloca al CT en el 14º puesto en hombres y 6º en mujeres, entre las neoplasias más frecuentes en la Unión Europea^{9,10}.

MORTALIDAD

De acuerdo con los datos del EUCAN¹⁶ para el 2012, la mortalidad estimada para ese año en la Unión Europea por CT fue de 3.602 personas, con una tasa de defunciones ajustada por edad de 0,4 cada 100.000 habitantes por año. España presenta unas tasas de mortalidad similares, con un total de 100 y 186 defunciones en hombres y mujeres, respectivamente^{9,10} (Tabla 1).

El pronóstico de la enfermedad con un tratamiento adecuado sigue siendo bueno. Según datos proporcionados por EURO CARE-4¹⁷, la supervivencia relativa ajustada por edad a los 5 años en pacientes diagnosticados entre 1995-1999 es del 86,5% para adultos europeos y de 82% en españoles¹⁸. Teniendo en cuenta el tipo histológico, la variante papilar o folicular tiene unas tasas de supervivencia a los 10 años, que oscila entre 85-93%, menor en los casos que presentan metástasis a distancia, con un 25-40% y pésimo para los pacientes con carcinoma indiferenciado o anaplásico con un 14% de supervivencia a los 10 años. Y teniendo en cuenta la edad, la supervivencia presenta una importante reducción a partir de los 60 años en todas las histologías^{19,20}.

Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad es mucho menor con una tasa de recurrencias relativamente alta, alcanzando un 30% en algunas series²¹, motivo por el cual los pacientes requieren un seguimiento de por vida.

2.2. CLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO

CLÍNICA

Los nódulos tiroideos son un motivo común de consulta, con una prevalencia clínica del 4% mediante palpación, del 20% por ecografía y hasta del 50% en necropsias^{22, 23}. Estos nódulos son únicos en un 50% de los casos. Es la forma más común de presentación del CT, ocurriendo en un 5-15% de los nódulos, independientemente de su tamaño²⁴. Aunque la forma más frecuente de diagnóstico del CT es por la aparición de un nódulo tiroideo (75%), en otras ocasiones el diagnóstico es secundario a la palpación de una adenopatía cervical (27%) o, de forma más infrecuente, por clínica de disfagia (11,7%), ronquera (8,2%) o estridor (4,2%). Cabe destacar que cada vez es más frecuente el diagnóstico incidental de esta patología¹⁹.

A la hora de evaluar un nódulo sospechoso, es muy importante una correcta anamnesis que revise todos los posibles factores de riesgo que pueden orientar el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides (CDT).

FACTORES DE RIESGO

La radiación, tanto terapéutica como por contaminación ambiental, es el único factor de riesgo establecido e independiente para el desarrollo de CDT, especialmente el papilar. La glándula tiroides es un órgano muy sensible a este tipo de radiaciones, especialmente en niños, etapa en la que hay una mayor proliferación de las células tiroideas, observándose una

fuerte relación entre la dosis absorbida de radiación y la incidencia de cáncer²⁵.

La mayor incidencia de CT en las mujeres, fundamentalmente durante su edad reproductiva, sugiere que las hormonas femeninas juegan un papel importante en la etiología del tumor. Asimismo, el aumento de secreción de TSH durante la pubertad, embarazo, parto y uso de anticonceptivos puede estar relacionado con éste aumento de incidencia²⁶.

A pesar de esta diferencia por sexos, su distribución por edad es similar, aumentando a partir de los 10-15 años, alcanzando su máximo en torno a los 55 años en los hombres y 60 años en las mujeres e iniciando entonces su descenso progresivo (Figura 3).

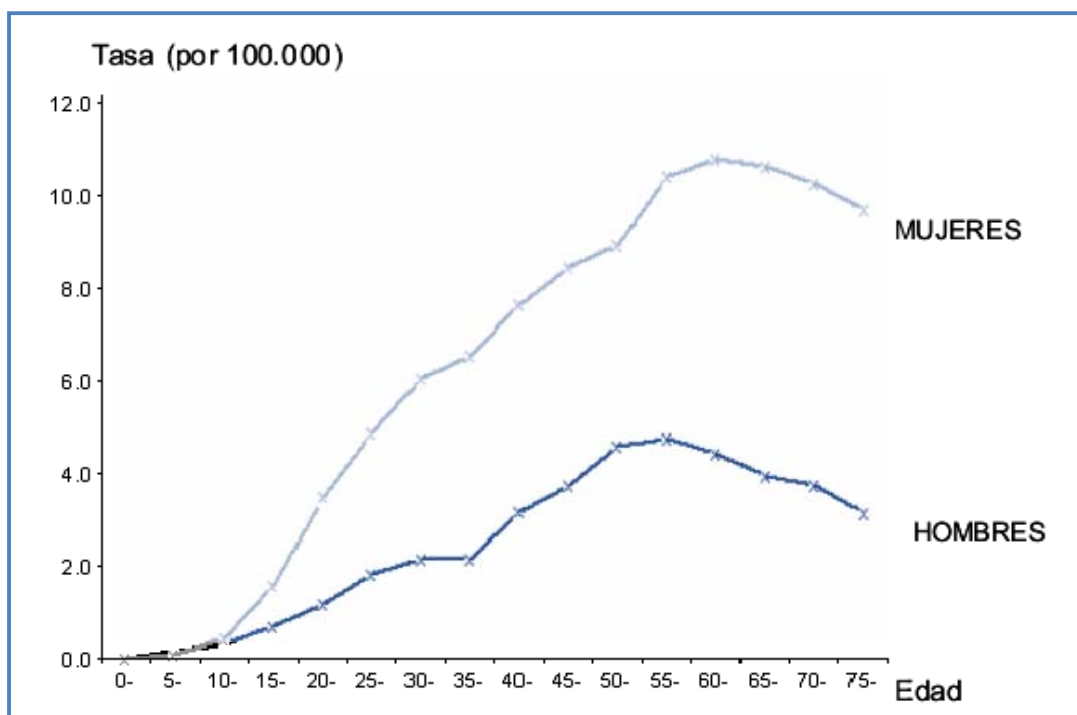


Figura 3: Incidencia de CT por sexo y edad en la unión europea en 1998²⁷.

Aunque la incidencia es mayor en mujeres y en pacientes entre 40-60 años, ante un nódulo tiroideo, la proporción de malignidad es mayor en hombres y en pacientes menores de 20 o mayores de 70 años²⁸.

Existen también estudios que asocian el CDT con factores dietéticos: deficiencia de yodo o alimentos bociógenos relacionado con carcinoma anaplásico o alta ingesta de yodo con carcinoma papilar. No existen claras evidencias de que la corrección de la deficiencia de yodo reduzca la incidencia, pero sí se ha demostrado un cambio en la distribución del tipo histológico a formas menos agresivas²⁹.

La asociación con otras alteraciones tiroideas ha sido intensamente estudiada. No se ha llegado a una clara relación del CT con el hipertiroidismo o el hipotiroidismo y es más incierto el papel de la tiroiditis de Hashimoto y la tirotoxicosis³⁰. En relación a las enfermedades no tiroideas, sí se ha descrito una relación significativa entre las pacientes con cáncer de mama in situ y CT así como con el cáncer renal y el melanoma³¹.

Finalmente, debe tenerse en cuenta una pequeña proporción de casos que presentan carácter familiar, asociados a determinados síndromes (Enfermedad de Cowden, Síndrome de Gardner), o como única manifestación en el llamado síndrome familiar de cáncer no medular de tiroides³².

2.3. DIAGNÓSTICO

La American Thyroid Association (ATA)²³ publica en el 2009 una guía de manejo del CDT en la que describe el algoritmo (Figura 4) a seguir para llevar a cabo la evaluación de los pacientes con uno o más nódulos tiroideos.

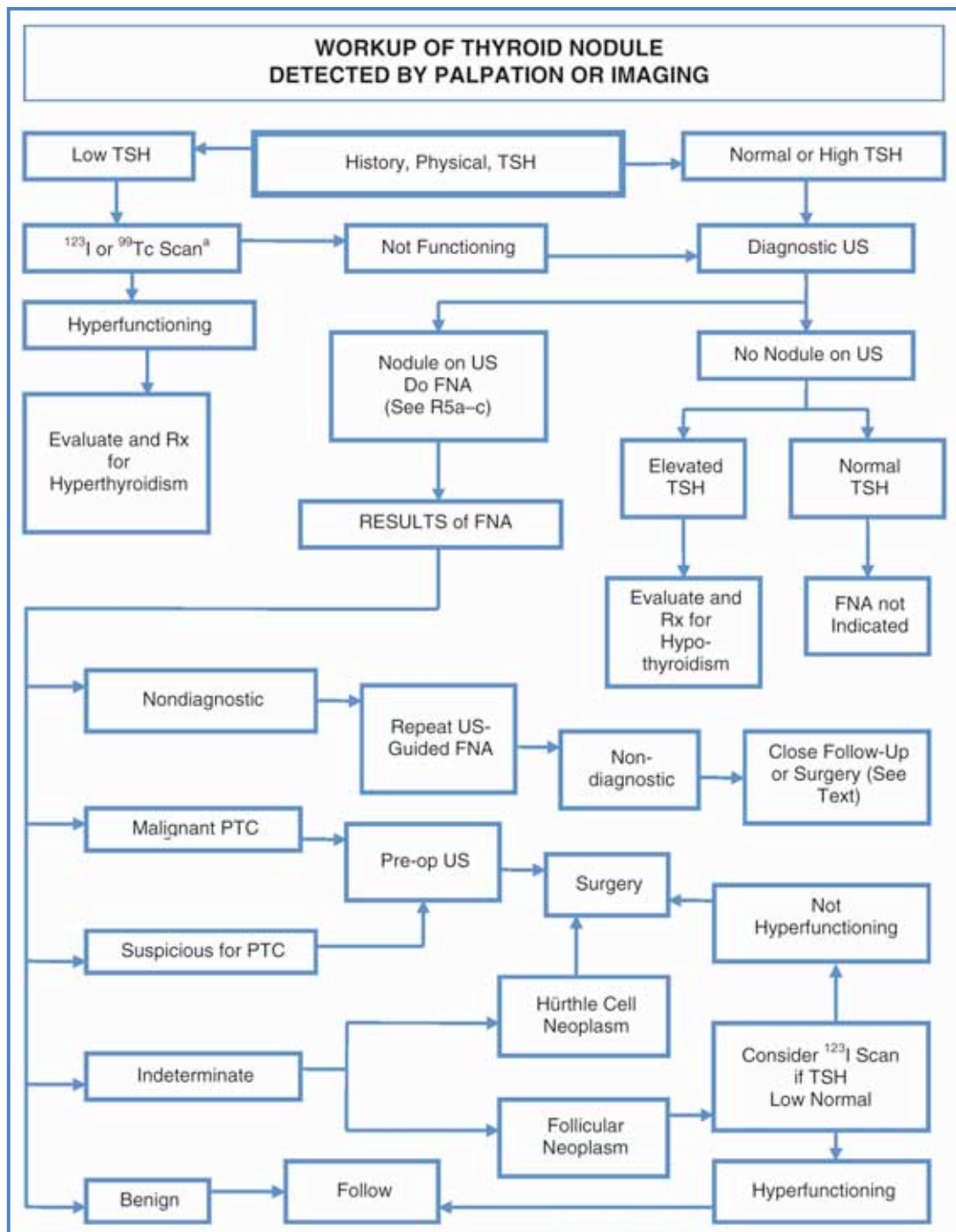


Figura 4: Algoritmo de evaluación de pacientes con uno o más nódulos tiroideos²³.

Anamnesis y exploración física

La sospecha de CDT puede ser por la palpación de una lesión nodular en el tiroides o por el hallazgo incidental en un estudio de imagen. Puede sospecharse también por síntomas compresivos o infiltrativos secundarios, como son la parálisis de las cuerdas vocales (nervio recurrente), la disfagia (esófago) o la disnea, estridor o tos espasmódica (tráquea). Otra razón de sospecha es el descubrimiento de adenopatías o metástasis a distancia.

En todos estos casos resulta imprescindible una minuciosa anamnesis y exploración física. La anamnesis va encaminada a buscar posibles factores de riesgo previamente descritos y reconocer aquellos que puedan orientarnos a una mayor malignidad. La exploración física se centra en la caracterización del nódulo, sobre todo aquellos que son pétreos, duros o fijos y la búsqueda de adenopatías locorregionales a nivel cervical que son altamente sugestivas de cáncer (papilar y medular fundamentalmente), pero que requieren una punción con aguja fina para diferenciarlos de otras patologías (ej. tiroiditis u otra causa tumoral) ([Tabla 2](#)).

Hallazgos sugestivos de carcinoma de tiroides**Sospecha alta**

Historia familiar de cáncer medular o neoplasia endocrina múltiple (MEN)
Crecimiento tumoral rápido, especialmente durante tratamiento con levotiroxina
Nódulo indurado
Nódulo fijado a estructuras adyacentes
Parálisis de las cuerdas vocales
Linfadenopatía regional
Metástasis a distancia

Sospecha moderada

Edad <20 años o >70 años
Sexo masculino
Historia de irradiación de cabeza y cuello
Nódulo > 4cm de diámetro o parcialmente quístico
Síntomas compresivos, incluyendo disfagia, disfonía, ronquera, disnea y tos.

Tabla 2: Hallazgos clínicos sugestivos de carcinoma de tiroides en pacientes eutiroideos con un nódulo solitario, en relación al grado de sospecha²⁸.

Pruebas de laboratorio

La medición de TSH sérica da información sobre el funcionamiento de la glándula tiroides y es la hormona esencial que se debe determinar en el estudio inicial.

Se propone además acompañar la medición de TSH con la de tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L), que ayudan a valorar el grado de hipertiroidismo en caso de mostrar niveles bajos de TSH y la de anticuerpos antitiroides: anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomiales (TPOAb). Estos anticuerpos son positivos en un 50% y 90% respectivamente de las tiroiditis de Hashimoto y respaldan este diagnóstico en caso de niveles altos de TSH.

La medición de Calcitonina en el estudio inicial está indicado por la European Thyroid Associations (ETA)³³, mientras que la American Thyroid Association (ATA)²³ no se pronuncia a favor ni en contra, pero sí la aconseja en aquellos pacientes con sospecha de cáncer medular de tiroides, por citología o por historia familiar de cáncer medular o de Neoplasia Endocrina Múltiple 2 (MEN2). Niveles séricos elevados, una vez descartadas otras posibles causas, como podrían ser la insuficiencia renal, la producción ectópica no tiroidea, la hipergastrinemia y la tiroiditis de Hashimoto, orientan, con mejor sensibilidad que la PAAF al diagnóstico de cáncer medular de tiroides.

La tiroglobulina sin embargo, no tiene ningún papel en la evaluación diagnóstica de los nódulos tiroideos y no es aconsejada por ninguna de las guías. Sus niveles se correlacionan con el tamaño y solamente en caso de valores muy elevados, no explicables por el tamaño del nódulo, se podría pensar en una causa metastásica³⁴.

Aunque la ecografía es una prueba indispensable y el siguiente paso a seguir en aquellos pacientes con sospecha de CDT, en caso de niveles bajos de TSH, se aconseja la realización de una gammagrafía tiroidea. Estudio que aporta información sobre la función del nódulo y de la glándula.

Radionúclidos

La exploración con radionúclidos, más empleada en Europa que en Estados Unidos, es la única capaz de determinar la función del nódulo a estudio respecto al resto del tejido tiroideo. Esta técnica se utiliza en pacientes con nódulos tiroideos o con bocio multinodular y TSH disminuida,

aporta información sobre su función, su dominancia y/o autonomía y la extensión retroesternal de la glándula³⁵.

Es una exploración que se puede realizar con ^{123}I , ^{131}I o con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertectato, prefiriéndose este último que es atrapado por el tiroides de la misma forma que el yodo y aclarado sin sufrir organificación. Este estudio mide la capacidad de captación del radiotrazador por el nódulo en relación al tejido tiroideo circundante. Se clasifican como:

- Hiperfuncionantes o “calientes” si la captación del nódulo es mayor
- Hipofuncionantes o “fríos” si la captación es menor
- Isofuncionantes o “templados” si la captación es homogénea.

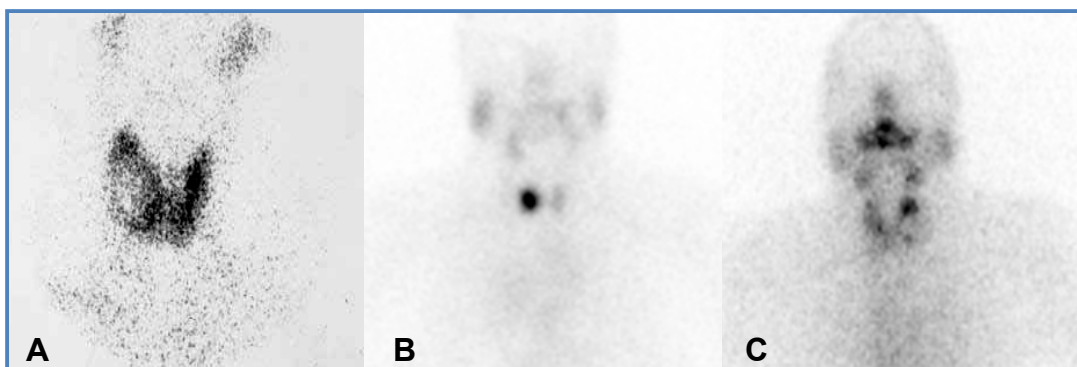


Figura 5: Algunos patrones de captación en la gammagrafía tiroidea: Nódulo frío (A), Nódulo caliente autónomo (B) y Bocio Multiheteronodular (C).

Los nódulos calientes son casi siempre benignos mientras que los nódulos no funcionantes que se encuentran hasta en el 90% de los casos tienen un riesgo de malignidad del 5-15%, disminuyendo su valor diagnóstico en nódulos <10 mm que son más difíciles de valorar en la gammagrafía³⁶.

Así pues, ante un paciente con TSH disminuida con confirmación de un nódulo hiperfuncionante se puede obviar el estudio histológico. No es así

en el caso de que el nódulo sea hipo o isofuncionante, en qué hay que profundizar y realizar una PAAF guiada por ecografía²³.

Ecografía

La ecografía es actualmente la técnica más sensible para detectar nódulos tiroideos, incluso cuando no se aprecian en el examen físico, en la gammagrafía tiroidea o en otras técnicas de imagen. Además es un estudio no invasivo y de bajo costo, que no requiere una preparación específica por parte del paciente, por lo que se considera una prueba casi obligada en la evaluación de la patología tiroidea (excepto en aquellos pacientes con TSH disminuida, en qué la primera indicación es una gammagrafía tiroidea).

Además de valorar la glándula tiroidea de forma global, la ecografía aporta información de²⁸:

- Localización y caracterización de los nódulos en estudio, así como de nódulos adicionales no palpables o no sospechados.
- Medición el número y tamaño de los nódulos (de hasta 3 mm)
- Selección de las lesiones que requieren PAAF guiada por ecografía
- Guía para procedimientos diagnósticos (por ejemplo, PAAF o administración de material radiactivo para la técnica del GC) y terapéuticos (por ejemplo, inyección de etanol o terapia con láser³⁷)
- En caso de malignidad confirmada, estadificación pre-tratamiento
- Detección de ganglios linfáticos cervicales sospechosos de malignidad
- Seguimiento de los hallazgos tiroideos en el tiempo y tras el tratamiento

Las características ecográficas sugestivas de malignidad son hipoecogenicidad y heterogeneidad, microcalcificaciones, márgenes irregulares y mal definidos, hipervascularidad central, apariencia no espongiiforme y linfadenopatía regional³⁸.

La ecografía es una técnica muy sensible, sin embargo tiene menor especificidad, por lo que estas características pueden orientar el diagnóstico, pero se precisa del estudio citológico mediante PAAF de estos nódulos para el diagnóstico definitivo.

Biopsia por punción aspiración con aguja fina

La PAAF es el método más preciso y rentable para la evaluación de los nódulos tiroideos previo a la cirugía, con excelentes resultados (alta sensibilidad y especificidad) en el cáncer papilar, cáncer medular y linfoma, y peores resultados (baja especificidad y valor predictivo positivo) en el cáncer folicular y de células de Hürthle. En general, esta técnica supone una disminución del número de pacientes que requieren tratamiento quirúrgico y un aumento del porcentaje de nódulos malignos encontrados en la cirugía, todo ello con una reducción del 25% del coste del estudio³⁹.

La biopsia se puede realizar por palpación o guiada por ecografía, obteniendo ésta última mejores resultados y siendo recomendada sobre todo en aquellos nódulos con componente quístico, no palpables o situados posteriormente en el lóbulo tiroideo²³.

Sus principales indicaciones son los nódulos, solitarios o dominantes, con sospecha ecográfica o gammagráfica de malignidad, nódulos que a pesar

de no tener criterios de malignidad tienen altos factores de riesgo y en los casos en que se encuentre un ganglio linfático anómalo. En cambio, en aquellos pacientes con TSH disminuida y nódulo autónomo hiperfuncionante, demostrado mediante gammagrafía tiroidea, no es necesario realizar estudio citológico⁴⁰.

Los resultados de la citología siguen los criterios de Bethesda y pueden ser⁴¹:

I. PAAF insatisfactoria o inadecuada para el diagnóstico

La biopsia se considera insatisfactoria cuando muestra ausencia de células foliculares, e inadecuada, cuando el número de células foliculares es inferior al criterio establecido previamente por cada institución (en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón: la presencia de al menos seis grupos de células foliculares, cada uno con 10-15 células derivadas de al menos dos aspirados de un nódulo).

Esta categoría se da en una media de 12,9% de los nódulos sometidos a PAAF y tiene un riesgo de malignidad de 1-4%⁴².

La repetición de la biopsia guiada por ecografía da lugar a resultado diagnóstico en el 75% de los nódulos sólidos y 50% de los nódulos quísticos⁴³ y aumenta su efectividad si además se realiza un estudio citológico in situ⁴⁴. Aún así, se encuentra patología maligna en un 7% de los nódulos que quedan sin diagnóstico⁴⁵ por lo que estos pacientes deben llevar un seguimiento estricto o cirugía, aconsejando esta última cuando hay otros factores que orienten a malignidad.

II. PAAF benigna

La biopsia benigna significa que la muestra no presenta malignidad y el paciente debe manejarse de forma conservadora²³.

Esta categoría se da en una media de 59,3% de todos los nódulos sometidos a PAAF y el riesgo de malignidad, aunque es difícil es valorar debido a que los pacientes no son sometidos a cirugía, es aproximadamente del 0-3%⁴².

Estos resultados son fiables sobre todo en aquellos casos que no muestren otros criterios de malignidad (factores de riesgo, criterios por técnicas de imagen...).

III y IV. PAAF Indeterminada (atipias y sospecha de cáncer folicular)

La biopsia indeterminada agrupa las lesiones con riesgo bajo-intermedio (5-30%) de malignidad. Se incluyen en este grupo la neoplasia folicular, las neoplasias de células de Hürthle y todas aquellas biopsias con atipias o significados inciertos.

En el caso de las atipias, es posible que la celularidad sea idónea pero que no se cumplan todas las características citológicas de carcinoma papilar, o que la muestra tenga esas características altamente sugestivas de malignidad, pero que la celularidad sea inadecuada.

En el caso de la neoplasia folicular y de células de Hürthle, la celularidad es idónea y las características citológicas son sugestivas de malignidad, sin embargo no se puede llegar a un diagnóstico definitivo

por el solapamiento de las características citológicas con otras entidades benignas como el adenoma folicular.

Esta categoría se da en una media de 9,3 % de los nódulos sometidos a PAAF para atipias, en una media de 10,1% para cáncer folicular y células de Hürthle, con un riesgo de malignidad de 5-15% las atipias, 15-30% el cáncer folicular y células de Hürthle⁴².

A pesar de que el resultado con atipias puede beneficiarse de una nueva PAAF, la repetición de la PAAF en el cáncer folicular y de células de Hürthle puede causar mayor confusión. En la actualidad, se recomienda la biopsia quirúrgica de esos pacientes y la orientación diagnóstica mediante gammagrafía tiroidea en caso de alta sospecha de neoplasia folicular, sobre todo si la TSH sérica está disminuida. Se está estudiando también la implementación de técnicas moleculares para mejorar la precisión diagnóstica de la PAAF en estos nódulos indeterminados, algunas de ellas con alta sensibilidad y valor predictivo negativo (ej. Afirma Gene Expression Classifier) que evitan cirugías innecesarias y otras, por el contrario, con alta especificidad y valor predictivo positivo (ej. RAS, PPAR/PAX-8, RET/PTC, BRAF, PTEN) que confirman la necesidad de cirugías terapéuticas⁴⁶.

V. PAAF Sospechosa de malignidad

La biopsia sospechosa es aquella que presenta características sugestivas, pero no concluyentes de malignidad. Se debe especificar qué tipo de variante histológica se sospecha, con el fin de intentar orientar mejor el diagnóstico previo a la intervención quirúrgica (IQ) (por

ejemplo, medición de calcitonina en el cáncer medular o PAAF con citometría de flujo en el linfoma maligno).

Esta categoría se da en una media de 2,7% de los nódulos sometidos a PAAF y tiene un riesgo de malignidad de 60-75%⁴².

El tratamiento quirúrgico está aconsejado tras la realización de una nueva ecografía²³.

VI. PAAF maligna

La biopsia maligna incluye aquellas lesiones malignas con posibilidad de diagnóstico citológico entre las que se encuentran el carcinoma papilar, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma folicular pobremente diferenciado, carcinoma insular, carcinoma medular, el carcinoma anaplásico, el linfoma maligno de células grandes y el carcinoma metastásico.

Esta categoría se da en una media de 5,4% de los nódulos sometidos a PAAF y tiene un riesgo de malignidad >95%⁴².

Como en la categoría anterior, el tratamiento quirúrgico está aconsejado tras la realización de una nueva ecografía²³.

Otras técnicas de imagen

Otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), no están indicadas como procedimientos de rutina, pero pueden ser útiles en pacientes seleccionados. Aportan información de la extensión posterior y retroesternal, así como de la afectación local avanzada o de la

existencia de metástasis a distancia. Es importante resaltar que la administración de contrastes radiográficos que contengan yodo puede alterar la posterior administración terapéutica o diagnóstica de yodo radioactivo durante varios meses³³.

2.4. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica su primera clasificación histológica del cáncer tiroideo en 1974, revisada y publicada nuevamente en el año 2004⁸. Otras instituciones como la Armed Forces Intitute of Pathology (AFIP)⁴⁷ han hecho sus aportaciones en la valoración histológica del CT. La clasificación actual divide los carcinomas en tumores de estirpe epitelial, entre los que se encuentran los subtipos papilar, folicular, anaplásico y medular, y tumores de estirpe no epitelial como el sarcoma y el linfoma. Este apartado se basa en estas guías y se centra en aquellos tumores epiteliales derivados de células foliculares.

Carcinoma papilar

Pertenece al grupo de carcinomas bien diferenciados de origen epitelial folicular y es el tipo más común de cáncer tiroideo. Usualmente es un tumor infiltrante, de bordes mal delimitados, superficie blanquecina y granular debido a la presencia de papilas y que puede presentar calcificaciones, lesiones multifocales y más raramente estar encapsulado⁴⁸. Se subdivide en las siguientes variantes ([Tabla 3](#)):

VARIANTES DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES (CPT)	
Clásica	De células altas
Folicular	De células columnares
Macrofolicular	Sólido-trabecular
De células oncocíticas	Cribiforme
De células claras	De células fusiformes y gigantes
Esclerosante difusa	Combinado papilar y medular
Microcarcinoma	Con estroma de tipo fascitis
De células escamosas o mucoepidermoide	

Tabla 3: Variantes de Carcinoma papilar de tiroides.

En la literatura se describen además otras variantes morfológicas de carcinoma papilar de tiroides (CPT) como son la folicular difusa, la encapsulada y la similar a tumor Warthin. Esta clasificación cobra gran importancia en la estadificación del riesgo, pues variantes como la esclerosante difusa, la folicular difusa o la de células altas, tienen mayor morbilidad y mortalidad que variantes como la encapsulada, la macrofolicular o el microcarcinoma. Se describen a continuación las más características.

Variante folicular

Compuesta por tumores de pequeño-mediano tamaño con arquitectura de predominio folicular, sin estructuras papilares visibles y frecuentemente encapsulados. El coloide que se muestra hipereosinófilico y las células que recubren los folículos contienen cambios nucleares característicos del carcinoma papilar. Las células gigantes multinucleadas intrafoliculadas son frecuentes mientras que

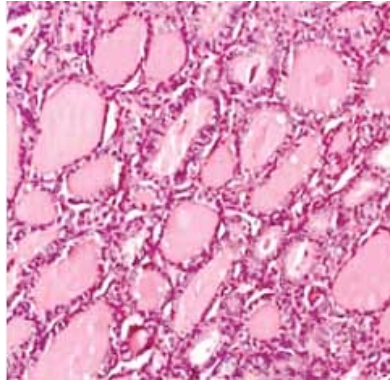


Figura 6: Imagen histológica de carcinoma papilar, variante folicular.

la esclerosis estromal y los cuerpos de Psammoma (calcificaciones laminares concéntricas derivadas de células neoplásicas necróticas) se ven ocasionalmente. Su comportamiento es similar a la variante convencional aunque algunos autores han indicado

un curso clínico más agresivo, con mayor propensión a metastatizar a distancia. Se han descrito también las variantes folicular difusa y macrofolicular⁴⁹.

Variante sólido-trabecular

Aunque rara, es más común en niños y en pacientes con antecedentes de radioterapia. Se trata de neoplasias infiltrantes, no encapsuladas. Las células se disponen en islas o nidos sólidos rodeados por septos fibrovasculares. Estas áreas representan más del 50% del tumor. Algunos autores asocian esta variante con un comportamiento clínico agresivo y mayor frecuencia de metástasis a distancia⁵⁰.

Variante de células altas

Ocurre en pacientes de edad avanzada con una relación hombre:mujer de 1:5 y a menudo se manifiesta con metástasis en el momento del diagnóstico. Se caracteriza por la presencia de papilas cubiertas por una capa simple de células altas, cuya altura es al menos tres veces el ancho de las mismas y un citoplasma con

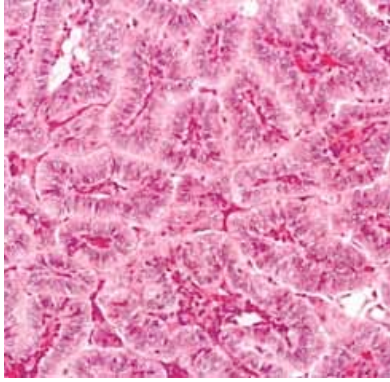


Figura 7: Imagen histológica de carcinoma papilar, variante de células altas.

abundante eosinofilia que recuerda a las células oncocíticas. Estos hallazgos deben observarse en más del 50% de las células. Suelen ser tumores grandes (más de 5 cm) y frecuentemente muestran necrosis, mitosis y extensión extratiroidea, con un curso clínico que

suele ser agresivo y con mayor incidencia de recidivas, metástasis en nódulos linfáticos cervicales y a distancia⁵¹.

Variante encapsulada

El tumor se encuentra totalmente rodeado por una cápsula fibrosa, con o sin invasión de esta por el tumor. Puede asociarse a metástasis linfáticas pero la incidencia de metástasis a distancia es prácticamente nula. El diagnóstico diferencial se debe hacer con el adenoma folicular⁴⁸.

Variante esclerosante difusa

Afecta principalmente niños y adultos jóvenes. Se caracteriza por la afectación difusa de uno o ambos lóbulos tiroideos por esclerosis densa, numerosos cuerpos de psammoma, focos extensos de metaplasia escamosa y abundante infiltración

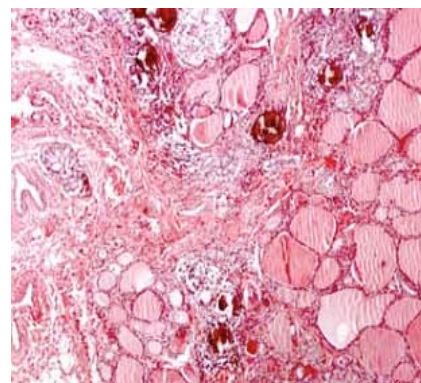


Figura 8: Imagen histológica de carcinoma papilar, variante esclerosante difusa.

linfocítica que puede ser interpretada clínicamente como una

tiroiditis. Se ha reportado mayor incidencia de metástasis ganglionares y a distancia, con tiempo de supervivencia libre de enfermedad menor al de otras formas convencionales de carcinoma papilar⁵⁰.

Microcarcinoma papilar

De acuerdo con la definición de la OMS, el microcarcinoma papilar o carcinoma esclerosante oculto, es un tumor con un tamaño ≤ 10 mm. La arquitectura puede ser clásica, folicular u oncocítica. Se asocia con metástasis cervicales en un tercio de los casos aunque las metástasis a distancia son excepcionalmente raras y el pronóstico es generalmente bueno⁵².

CARCINOMA FOLICULAR

Forma parte del grupo de carcinomas bien diferenciados de origen epitelial folicular. Muestra células foliculares que no pertenecen a ningún otro subtipo de CT y se caracteriza por exhibir invasión capsular y vascular. Este hecho hace que el estudio con PAAF sea difícilmente diagnóstico y se confunda con el adenoma folicular. Su aspecto microscópico es muy variable. Las mitosis y atipias nucleares pueden verse frecuentemente, pero pueden estar ausentes, igual que lo están los cuerpos de psammoma y la metaplasia escamosa es excepcional.

Dependiendo del grado de invasión, el carcinoma folicular se subdivide en mínimamente invasivo (1/3), que muestra un comportamiento benigno y en

ampliamente invasivo (2/3), más agresivo y con posibilidad de encontrarse metástasis en los ganglios linfáticos pero con mayor tendencia a propagarse por el torrente sanguíneo hacia áreas distales.

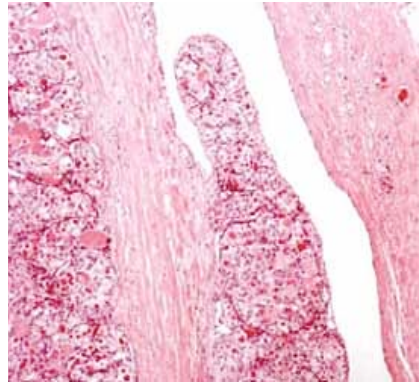


Figura 9: Imagen histológica de carcinoma folicular de tiroides

El carcinoma folicular incluye la variante poco diferenciada tipo insular, la variante mixta medular-folicular y la variante de células de Hurthle. Esta última, se da en mujeres adultas y es clasificada a veces dentro del carcinoma papilar o incluso como un subtipo separado. Se compone de forma casi exclusiva de células oxifílicas foliculares con acumulación de mitocondrias en citoplasma y núcleos que suelen ser hipercromáticos. Tiene un comportamiento más agresivo que el tumor papilar y folicular, con mayor tasa de metástasis a distancia y baja respuesta al tratamiento con radioyodo⁵¹.

CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO

Representa un grupo heterogéneo de tumores de tiroides con varios patrones histológicos de crecimiento y comportamiento biológico que ocupan una posición intermedia entre el carcinoma papilar y folicular diferenciado y el carcinoma anaplásico o indiferenciado.

Suele presentarse como un nódulo de crecimiento reciente o rápido en pacientes con tiroides nodular o multinodular de larga evolución que corresponden a nódulos fríos en la gammagrafía tiroidea. Los nódulos linfáticos regionales pueden aparecer agrandados así como se pueden encontrar metástasis pulmonares y óseas al momento del diagnóstico.

La apariencia histopatológica es variable. Se reconocen tres patrones histológicos diferentes: insular, trabecular y sólido. El diagnóstico se basa en la identificación de estos patrones en la mayoría del tumor junto con un patrón de crecimiento infiltrativo, necrosis e invasión vascular⁵³.

CARCINOMA ANAPLÁSICO O INDIFERENCIADO

Es un subtipo poco frecuente de CT que se presenta en pacientes de edad avanzada, como una masa de crecimiento rápido asociada a compresión, disfagia y disnea. Se valora la hipótesis de que tenga su origen en el carcinoma bien diferenciado apoyada por el hecho de que muchos de los pacientes tienen antecedente personal de un tumor tiroideo de bajo grado tratado o presentan co-existencia de áreas bien diferenciadas en el momento del diagnóstico. Macroscópicamente muestra una masa infiltrante, pálida y dura que puede invadir tejidos blandos y llegar incluso a involucrar a los nódulos linfáticos por extensión directa. Microscópicamente se combinan variados patrones histológicos entre los que destacan el carcinoma de células pequeñas, el de células gigantes y el de células fusiformes y característicamente tienen abundantes mitosis, áreas de necrosis aguda y hemorragia⁵⁴.

2.5. ESTADIFICACIÓN

Ante el diagnóstico de malignidad e inmediatamente después de obtener la información postquirúrgica, es necesario clasificar a estos pacientes según su afectación para: 1) adjudicarles un índice pronóstico individualizado, 2) ajustar el tratamiento al grado de enfermedad, 3) tomar decisiones respecto al seguimiento (frecuencia e intensidad de los controles) y 4) permitir el correcto entendimiento entre diferentes grupos de trabajo.

Se tienen en cuenta diferentes factores pronóstico como son la edad, la extensión y tamaño del tumor primario, las metástasis a distancia y ocasionalmente, también se incluye la implicación de los ganglios linfáticos. Todos ellos son ponderados de manera diferente entre los múltiples sistemas de estadificación, de acuerdo a su importancia en la predicción de resultados. Cada uno de estos esquemas permite una adecuada identificación de la mayor parte de los pacientes (70-85%) de bajo riesgo de mortalidad pero no existe un claro consenso sobre cuál es el que mejor predice el comportamiento tumoral. A continuación se exponen los más relevantes⁵⁵.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer⁵⁶

La clasificación EORTC se publica en 1979 y es el primer intento de estadificar en un solo sistema todos los tipos histológicos de CT, incluyendo los carcinomas anaplásicos y medulares. Para este efecto, se incluyen 507 pacientes de 23 hospitales europeos con una media de seguimiento de 40 meses y se clasifica a los pacientes en 5 grupos diferentes en función de su índice pronóstico. Se analiza la edad, el sexo, el tipo histológico, la extensión del tumor primario y las metástasis a distancia.

Clasificación

Edad	(+ 1 puntos por año)
Sexo masculino	(+12 puntos)
Medular o folicular poco diferenciado	(+10 puntos)
Anaplásico	(+45 puntos)
Tumor localmente invasivo	(+10 puntos)
Metástasis a distancia	(+15 puntos)
Metástasis múltiples	(+15 puntos)

Clasificación	
Grupo 1 (<50 puntos)	Grupo 4 (84-108 puntos)
Grupo 2 (50-65 puntos)	Grupo 5 (≥ 109 puntos)
Grupo 3 (66-83 puntos)	

Resultados del estudio original en función del grupo de riesgo

Clasificación	Num pacientes (%)	Supervivencia a 5 años (%)
Grupo 1	173 (34,2)	95
Grupo 2	102 (20,1)	80
Grupo 3	96 (18,9)	51
Grupo 4	68 (13,4)	33
Grupo 5	68 (13,4)	5

AMES: Age, Metastases, Extent, Size (Lahey Clinic)⁵⁷

La clasificación AMES se publica en 1980. Se incluyen 814 pacientes con CDT con una media de seguimiento de 13 años (93 meses para los CPT). Se analiza la edad (punto de corte en 40 años para los hombres y 50 para las mujeres), la extensión y tamaño del tumor primario (punto de corte en 5 cm) y las metástasis a distancia.

Clasificación

Bajo riesgo: supervivencia a 20 años 99%

- a) Hombre $\leq$ 40 años y mujer $\leq$ 50 años sin metástasis a distancia
- b) Hombres $>$ 40 años y mujeres $>$ 50 años sin metástasis a distancia:
 - a. papilar intratiroideo o folicular con mínima invasión vascular
 - b. tumor primario $<$ 5 cm,

Alto riesgo: supervivencia a 30 años 61%

- a) Todos los pacientes con metástasis a distancia
- b) Hombres $>$ 40 años y mujeres $>$ 50 años:
 - a. Invasión capsular mayor en cáncer papilar o folicular
 - b. Tumor primario $>$ 5 cm

Resultados del estudio original en función del grupo de riesgo

Clasificación	Num pacientes (%)	Mortalidad (%)
Bajo riesgo	279 (89)	1,8
Alto riesgo	33 (11)	46

MACIS: Metastases, age, completeness of resection, invasión, size. (Mayo Clinic)⁵⁸

Clasificación publicada en 1993 como alternativa al sistema AGES⁵⁹ (ages, grade, extent and size) debido a que el grado del carcinoma papilar no está disponible en la mayoría de los centros. Se incluyen 1779 pacientes con CPT clasificados en función de la fecha de diagnóstico (1957-1972 y 1973-1988) del que deriva un sistema de estadificación de 4 grupos de riesgo en función del índice pronóstico.

Se analiza la edad, la extensión y tamaño del tumor primario, la amplitud de la resección y las metástasis a distancia.

Clasificación

Metástasis a distancia	Positivo Negativo	3 0
Edad	< 39 años ≥ 40 años	3,1 0,08 por año
Amplitud de la resección	Incompleta Completa	1 0
Invasión local	Positiva Negativa	1 0
Tamaño		0,3 por cm

Grupo I: Riesgo mínimo	<6
Grupo II: Riesgo bajo	6,01 – 6,99
Grupo III: Riesgo alto	7,00 – 7,99
Grupo IV: Riesgo máximo	≥ 8

Resultados del estudio original en función del grupo de riesgo

Clasificación	Número de pacientes (%)	Mortalidad a 20 años (%)
I	1.492 (83,9)	0,9
II	148 (8,3)	11,3
III	59 (3,3)	44,4
IV	80 (4,5)	76,5

GAMES: Grade, age, metastases, extent, size (Memorial Sloan Kettering)⁶⁰

Esta clasificación se publica en 1994. Se incluyen 1.038 pacientes con CDT, clasificados en función de la fecha de diagnóstico (1957-1972 y 1973-1988) del que deriva un sistema de estadificación de 4 grupos de riesgo en función del índice pronóstico.

Se analizan la edad (punto de corte en 45 años), la extensión y tamaño del tumor primario (punto de corte 4 cm), la amplitud de la resección y las metástasis a distancia.

Clasificación

	Bajo riesgo	Riesgo intermedio		Alto riesgo
Edad (años)	< 45	> 45	> 45	> 45
Metástasis	M0	M+	M0	M+
Tamaño	T1, T2	T3, T4	T1, T2	T3, T4
Tipo y grado	Papilar	Folicular y/o alto grado	Papilar	Folicular y/o alto grado

Resultados del estudio original en función del grupo de riesgo

Clasificación	Número de pacientes (%)	Supervivencia a 5 años (%)	Supervivencia a 20 años (%)
Bajo riesgo	403 (39)	100	99
Riesgo intermedio	403 (39)	96	85
Alto riesgo	232 (22)	72	57

TNM 7ª edición (AJCC/UICC)⁶¹

Esta clasificación se conoce desde la década de los años 40 y la 7ª edición de la American Joint Committee of Cancer / Union for international cancer control (AJCC/UICC) se publica en diciembre de 2009. Se analiza la extensión anatómica del tumor primario (T), la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y metástasis a distancia (M). A pesar de ser uno de los pocos sistemas que tiene en cuenta la afectación ganglionar locorregional, deja de lado otras variables pronósticas independientes que pueden llevar a una clasificación errónea en algunos pacientes. Es aplicable a todos los tipos histológicos de CT con variaciones en la agrupación por estadios y manteniendo el cáncer papilar y folicular en el mismo grupo. Es el único sistema que se somete a revisiones periódicas para mantenerse al día de los cambios constantes. Tanto la ATA²³ como la ETA³³ recomiendan esta clasificación como procedimiento para la estadificación del cáncer CDT.

Clasificación

CATEGORÍA	DEFINICIÓN
Tumor primario (T)^a	
TX	No se puede evaluar un tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
T1	El tumor mide ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T1a	El tumor mide ≤ 1 cm y se limita al tiroides.
T1b	El tumor mide > 1 cm, pero ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T2	El tumor mide > 2 cm, pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T3	El tumor mide > 4 cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación mínima fuera del tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo o los tejidos blandos alrededor del tiroides).
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada.
	El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
T4b	Enfermedad muy avanzada.
	El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.
^b T4a	Carcinoma anaplásico intratiroideo.
^b T4b	Carcinoma anaplásico con diseminación extratiroidea macroscópica.
Ganglios linfáticos (N)^c	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis hasta Nivel IV (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, y prelaríngeos o delfianos).
N1b	Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (Nivel VII).
Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia.

^a Todas las categorías pueden subdividirse:

(s) Tumor solitario

(m) Tumor multicéntrico (el más grande determina la clasificación)

^b Todos los anaplásicos son considerados T4

^c Los ganglios regionales son: compartimento cervical central, lateral y mediastino superior

Clasificación por Estadio

Estadio	T	N	M
Papilar o folicular (diferenciado) en < 45 años			
< 45 años			
I	Cualquier T	Cualquier N	M0
II	Cualquier T	Cualquier N	M1
≥ 45 años			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinoma medular			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III	T1	N1a	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
	Estadio IVB	T4b	Cualquier N
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinoma anaplásico ^a			
IVA	T4a	Cualquier N	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

^a Todos los carcinomas anaplásicos se consideran Estadio IV

Resultados del estudio original en función del grupo de riesgo⁶²

Clasificación	Num pacientes (%)	Supervivencia a 5 años (%)
I	4232 (64,2)	100
II	1227 (18,6)	100
III	930 (14,1)	95,8
IV (IVA+IVB+IVC)	201 (3,1)	45,3

Cabe destacar que las clasificaciones previamente descritas son únicamente útiles para predecir el riesgo de mortalidad pero no toman en cuenta el riesgo de recidiva o permanencia de enfermedad. Esta valoración es de gran importancia para individualizar el tratamiento ya que detecta aquellos pacientes con más riesgo de recidivar y actúa sobre ellos de forma precoz y agresiva con el fin de reducir este grupo que más probablemente llevarán a complicaciones y muerte. Esta individualización del tratamiento puede llevar además a reducir el gasto médico global.

En el 2009, la ATA²³ sugiere un sistema de estadificación clínico-patológica para predecir el riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad que divide a los pacientes en tres niveles⁶³:

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<u>Todos los siguientes:</u> - Sin metástasis locales o a distancia - Resección completa de todo el tumor macroscópico - Sin invasión a tejidos loco-regionales - Tumor que no corresponda a una variante agresiva (células altas o columnares, folicular o de células de Hürthle) - Sin invasión vascular - Sin captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo en el rastreo postratamiento, si se realiza	<u>Cualquiera de los siguientes:</u> - Invasión microscópica a los tejidos peritiroideos - Metástasis ganglionares o captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo, en el RpTx, después de la ablación de remanente - Tumor que corresponde a una variante agresiva	<u>Cualquiera de los siguientes:</u> - Invasión tumoral macroscópica - Resección incompleta del tumor con enfermedad residual evidente - Metástasis a distancia

Considerando la respuesta al tratamiento como:

Respuesta Excelente	Respuesta aceptable	Respuesta incompleta
<u>Todos los siguientes:</u> - Tg <1 ng/ml bajo supresión o estimulación. - Ecografía de cuello sin evidencia de enfermedad. - Estudios de imagen negativos (si se realizan).	<u>Cualquiera de los siguientes:</u> - Tg <1 ng/ml bajo supresión y Tg estimulada ≥ 1 ng/ml y <10 ng/ml. - Ecografía de cuello con cambios inespecíficos o con ganglios linfáticos <1 cm, estables. - Estudios de imagen con cambios no específicos, aunque no completamente normales.	<u>Cualquiera de los siguientes:</u> - Tg ≥ 1 ng/ml bajo supresión o Tg estimulada ≥ 10 ng/ml. - Concentraciones de Tg que se van incrementando. - Enfermedad persistente o identificada recientemente en estudios de imagen (Eco, TC, RM) o de medicina nuclear con radioyodo o 18F-FDG.

Con el fin de validar este nuevo sistema de estadificación del riesgo, Tuttle et al.⁶³ estudian retrospectivamente 588 pacientes en seguimiento en el MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) de Nueva York. Esta clasificación se basa en factores clínico-patológicos e integra la variable de respuesta a tratamiento durante los dos primeros años de seguimiento tras la cirugía y el radioyodo. El riesgo de recurrencia y de muerte puede cambiar con el tiempo por lo que esta nueva estadificación requiere una continua evaluación de los datos obtenidos durante el seguimiento.

Y por último, en un mismo intento por mejorar la estadificación del riesgo tanto de mortalidad como de recurrencia, el Servicio de Medicina Nuclear, en conjunto con el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Vall d'Hebrón presentan en el año 2012 una nueva clasificación. En ella se

propone una valoración inicial postquirúrgica que, al igual que la de R.M. Tuttle, es modificada en función de la respuesta al tratamiento y los controles subsiguientes.

Clasificación pre-tratamiento con ^{131}I y dosis a aplicar:

RIESGO TEMPORAL	VARIABLES	TRATAMIENTO
Bajo riesgo	T1-T2 N0M0	1,11 GBq (30 mCi)
Riesgo intermedio	T1-T2 N1M0 y T3N0M0	1,11 + 1,11 GBq (30 + 30 mCi) (separados 6-18 meses)
Alto riesgo	T4N0M0, T3-T4 N1M0	3,7 GBq (100 mCi)
Paciente con metástasis	M1	5,55 GBq (150 mCi)

Una vez que se conoce la respuesta al tratamiento, se realiza la clasificación “definitiva” que orienta al tipo de seguimiento que requieren los pacientes, pudiendo posteriormente subir o bajar su nivel de riesgo en función de los resultados de sus controles.

Clasificación post-tratamiento con ^{131}I :

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
<u>Todos los siguientes:</u> Riesgo bajo temporal <45 años Histología favorable 1r tratamiento: NEE	<u>Riesgo bajo temporal con cualquiera de los siguientes:</u> >45 años Histología desfavorable 1r tratamiento: no NEE <u>Riesgo intermedio temporal con todos los siguientes:</u> Cualquier edad Histología favorable * 1r tratamiento: NEE	<u>Cualquiera de los siguientes:</u> Riesgo intermedio temporal con 1r tratamiento: no NEE Riesgo alto temporal Pacientes con metástasis

* Papilar clásico y folicular mínimamente invasivo

NEE: No Evidencia Enfermedad

2.6. TRATAMIENTO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Aunque el tratamiento quirúrgico sigue siendo un tema de debate, está claro su enfoque inicial como técnica curativa destinada a erradicar el máximo de enfermedad clínicamente evidente. En este aspecto, los factores pronóstico permiten asignar un tratamiento racional que aumente la efectividad y disminuya la morbilidad en cada grupo de riesgo. Además, el tratamiento quirúrgico de patologías benignas como el bocio multinodular lleva, de forma cada vez más frecuente, al diagnóstico intratiroideo o diferido de cáncer tiroideo tributario a re-IQ en caso necesario.

Técnica quirúrgica

El tratamiento quirúrgico del tiroides se realiza mayoritariamente mediante un abordaje cervical abierto, colocando al paciente en decúbito supino e hiperextensión del cuello y realizando una incisión cervical transversa de Kocher, de unos 6-7 cm por encima del hueco supraesternal. Se incide la piel, el tejido subcutáneo y se elevan los flaps del músculo platisma. Se realiza la apertura de la línea media y se separan los músculos pretiroideos y fascias a ambos lados hasta localizar la glándula tiroides que se puede disecar de forma completa o parcial con una esqueletización completa de las estructuras viscerales del cuello. Para una correcta IQ de la glándula tiroides es imperativo un óptimo conocimiento de la anatomía cervical, así como de la fisiología endocrina que permita una correcta disección y preservación de las estructuras adyacentes y un claro reconocimiento de la morbilidad derivada. Así pues, es imprescindible el reconocimiento de las

glándulas paratiroides y la preservación o reimplantación en un grupo muscular de, al menos, las glándulas superiores, que son más fáciles de localizar por su constante situación anatómica en el cruce de la arteria tiroidea inferior con el nervio recurrente. También es crucial el reconocimiento de los nervios recurrentes en los diferentes niveles de su recorrido, siendo más fácil su localización cerca del cruce de la arteria tiroidea inferior con el borde externo del polo inferior del tiroides y con ayudas técnicas como las lupas frontales⁶⁴ o la neurmonitorización con N.I.M.⁶⁵ (Medtronic Xomed, Jacksonville, Flo, USA), que mejoran la tasa de identificación y aumentan la seguridad del cirujano en el quirófano. Y finalmente, hay que asegurar una buena hemostasia, comprobar la misma mediante la aplicación de una maniobra de valsalva mediante el respirador y, en ocasiones, colocar un drenaje aspirativo de Redón antes del cierre de la herida^{66,67}.

Además de la IQ sobre el tiroides, se proponen diferentes tipos de vaciamientos ganglionares experimentados por primera vez por Kocher en 1880 y establecidos por George Crile⁶⁸ en 1906, a partir de su propuesta de vaciamiento cervical “en bloque”. El vaciamiento radical es impulsado con gran éxito por Hayes Martin⁶⁹, Jefe del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Memorial Hospital de Nueva York, hasta que la escuela argentina de Oswaldo Suárez⁷⁰ cuestiona en 1963 la idea de “cuanto mayor sea la cirugía, mayor es la posibilidad de curación” y proponen el vaciamiento radical funcional que llega a España de la mano de César Gavilán⁷¹.

Actualmente la clasificación de la American Academy of Otolaryngology y la American Head and Neck Society (AAO-HNS)⁷² es la más extensamente utilizada y propone los siguientes procedimientos de disección de los ganglios linfáticos:

- Vaciamiento radical tradicional

Es el procedimiento estándar para la linfadenectomía cervical (LDN), donde se extirpa el tejido celuloganglionar de los niveles I a V y se sacrifica la vena yugular interna, el músculo esternocleidomastoideo, y el nervio accesorio espinal.

- Vaciamiento radical modificado (vaciamiento lateral)

La modificación del vaciamiento radical tradicional implica la preservación de una o más estructuras no linfáticas: conservación del nervio espinal (tipo I), del nervio espinal y músculo esternocleidomastoideo (tipo II) y de los dos anteriores y la vena yugular interna (tipo III o funcional). Este último es el elegido para realizar el vaciamiento lateral (VL) en la cirugía de tiroides.

- Vaciamiento parcial o selectivo (vaciamiento central)

Esta IQ implica la preservación de uno o más grupos de ganglios linfáticos y estructuras nobles que normalmente son disecados en el vaciamiento radical tradicional. En este grupo están los vaciamientos selectivos supraomohioideo, yugular, posterolateral y de compartimento central (CC). Este último es el elegido para realizar el vaciamiento central (VC) en la cirugía de tiroides. Comprende el nivel VI y se realiza

con un abordaje cráneo-caudal desde el hioides hasta grandes vasos y limitado lateralmente por las arterias carótidas.

- Vaciamiento radical ampliado

Se realiza la extracción de grupos ganglionares o estructuras no linfáticas adicionales en relación con la disección radical tradicional del cuello.

En todos los pacientes, independientemente de la estrategia quirúrgica que se siga, se debe inspeccionar las áreas de drenaje linfático de la glándula tiroidea en búsqueda de adenopatías patológicas, incluyendo los compartimentos laterales. En caso de detectarse adenopatías positivas confirmadas por biopsia pre o intraoperatoria, se debe realizar una tiroidectomía total o casi total seguida de la exéresis del tejido linfograso del compartimento afectado y de la región paratraqueal (cadenas recurrenciales), pretraqueal y prelaríngea.

Se han desarrollado nuevas tecnologías que buscan cirugías menos invasivas. En el 2012 el equipo del Profesor Miccoli publica los resultados de la aplicación del MIVAT (tiroidectomía videoasistida mínimamente invasiva) a casi 2000 pacientes demostrando ser una cirugía segura y menos invasiva y con menor disconfort para el paciente⁷³. También en el 2012 Byeon et al publican los resultados de la IQ llevada a cabo a una paciente de 22 años con CPT mediante tecnología robótica en 3D y acceso transaxial y retroauricular, un abordaje menos invasivo y sobre todo más aceptado estéticamente⁷⁴. Ambas técnicas requieren todavía mayor estudio y profundización en la patología tiroidea maligna del tiroides.

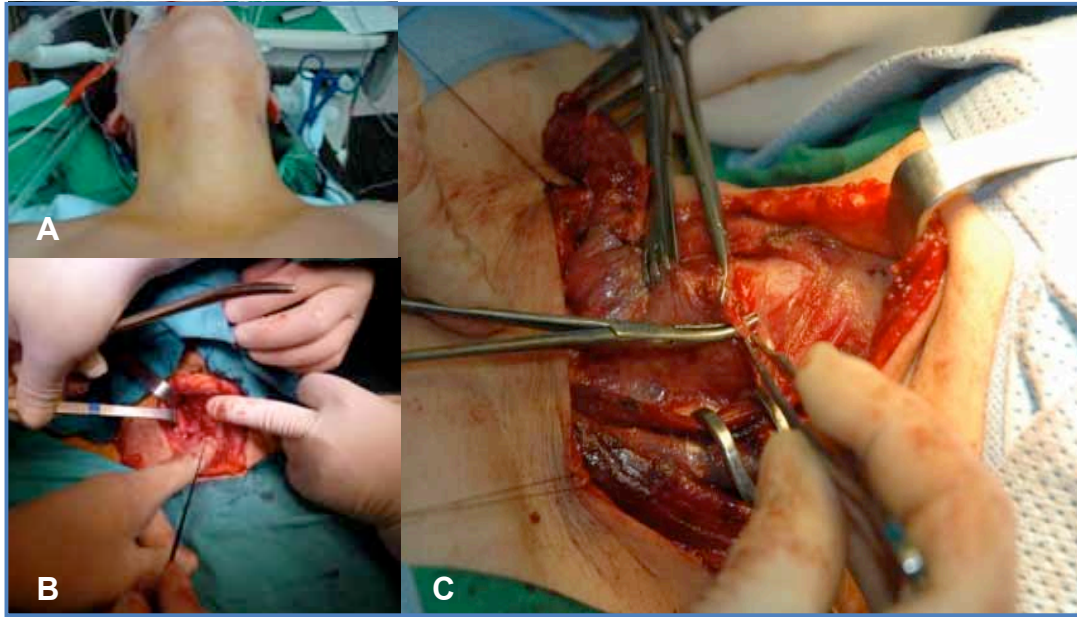


Figura 10: Acto quirúrgico: **A)** Posición en hiperextensión cervical del paciente. **B)** Neuromonitoreización de los nervios laríngeos. **C)** Tiroidectomía total y vaciamiento selectivo del compartimento central.

Estrategia quirúrgica e indicaciones

Lobectomía con istmectomía

Es la IQ mínima sobre la glándula tiroides que incluye el lóbulo tiroideo afecto, el istmo y el lóbulo piramidal de Lalouette.

Esta opción está recomendada de forma inicial para los pacientes con nódulos solitarios aislados, de tamaño <4 cm, con biopsias repetidas indeterminadas y sin otros factores de riesgo. También se realiza la lobectomía en aquellos pacientes con nódulos con biopsia diagnóstica de CPT, intratiroides (<1 cm), unifocales, sin afectación metastásica ganglionar o a distancia y sin otros factores de riesgo y en aquellos pacientes en que la tiroidectomía total o subtotal no es posible a pesar de ser la estrategia recomendada.

Tiroidectomía total o casi total

La cirugía amplia de tiroides tiene mayor probabilidad de eliminar la enfermedad de forma completa, incluyendo aquellos pacientes en qué se diagnostica bilateralidad de forma diferida. Ello puede estar en relación con una menor recurrencia y mayor supervivencia en los pacientes tanto de alto como de bajo riesgo y así lo demuestran estudios como el de Bilimoria et al.⁷⁵, en qué se analiza recurrencia y supervivencia en función del tamaño y de la estrategia quirúrgica seguida. A pesar de que no hay diferencias significativas en los pacientes con nódulos < 1cm, si las hay para los pacientes con nódulos > 1cm e incluso para aquellos con nódulos entre 1 y 2 cm.

Además, la tiroidectomía total o casi total permite el tratamiento con ¹³¹I con buenos resultados y facilita el seguimiento con tiroglobulina y la detección de metástasis durante el seguimiento.

Esta es la opción elegida para aquellos nódulos con biopsias indeterminadas de tamaño >4 cm, con factores de riesgo asociados o con enfermedad nodular bilateral. Es también la opción para los pacientes con biopsia sospechosa de cáncer papilar o con diagnóstico de malignidad >1 cm o con metástasis ganglionares o a distancia y para aquellos pacientes en qué se precisa una segunda IQ por diagnóstico diferido o recidiva. Y por último, esta opción también se lleva a cabo en aquellos pacientes que, estando indicada la lobectomía, prefieren tratarse mediante tiroidectomía total o casi total con el fin de evitarse una posible IQ posterior.

Vaciamiento ganglionar terapéutico

Existe consenso sobre la necesidad de una disección terapéutica en pacientes con afectación ganglionar cervical comprobada pre o intraoperatoria tanto del compartimento central como de los compartimentos laterales. Esta disección, ya sea radical modificada o selectiva, debe comprender siempre la tiroidectomía total.

Vaciamiento ganglionar profiláctico

Esta disección es la que se realiza en pacientes sin ganglios linfáticos involucrados con fines preventivos. El vaciamiento ganglionar profiláctico del compartimento central muestra un interés renovado y está siendo ampliamente discutido sin llegar a un consenso como se muestra en la siguiente Tabla ([Tabla 4](#)).

National Comprehensive Cancer Network ⁷⁶	Se puede considerar, pero no es necesario en todos los casos. Las condiciones que podrían requerir VC profiláctico son: la edad <15 o >45 años, la historia de la irradiación, metástasis a distancia conocidas, la extensión extratiroidea, el tumor >4 cm y la variante histológica agresiva.
American Thyroid Association ²³	Se recomienda realizarla en tumores primarios avanzados (T3 o T4) y quedan exentos los tumores pequeños (T1 o T2), no invasivos y la mayoría de cáncer folicular.
British Thyroid Association ⁷⁷	Se debe realizar en presencia de cualquiera de las siguientes características: sexo masculino, edad >45 años, tumor >4 cm, enfermedad extracapsular o extratiroidea y/o ganglios linfáticos sospechosos encontrados en la cirugía.
European consensus for the management of differentiated thyroid carcinoma, endorsed by the European Thyroid Association ³³	Se considera controvertida. De acuerdo con este grupo de trabajo, no hay evidencia de que mejore la recurrencia o la mortalidad pero permite una puesta en escena precisa de la enfermedad que puede guiar el posterior tratamiento y seguimiento.
American Association of Clinical Endocrinologist and Associazione Medici Endocrinologi ⁷⁸	Se debe realizar si el cirujano tiene una correcta formación y experiencia sobre la patología quirúrgica tiroidea. Quedan exentos los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) sin evidencia de afectación ganglionar.

Tabla 4: Tendencias actuales en la literatura sobre el uso profiláctico de la disección central del cuello en pacientes con carcinoma papilar de tiroides⁷⁹.

Así pues, el vaciamiento profiláctico tiene defensores y retractores de su uso sistemático. Se exponen sus argumentos a continuación:

Argumentos a favor:

- Elevada frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes con CDT, de predominio en compartimento central^{80, 81, 82}.
- Posible impacto en la tasa de recurrencias y supervivencia^{80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93}.
- No hay un aumento significativo de morbilidad en manos expertas sino una reducción de segundas intervenciones^{80, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}.
- Mejora la efectividad de la terapia con¹³¹ | ^{85, 86, 91, 101, 102, 103}.
- Mejora la estadificación^{104, 105, 106, 107}.

Argumentos en contra:

- Técnica compleja que no siempre se lleva a cabo por cirujanos expertos y conlleva una mayor morbilidad^{79, 108, 109, 110, 111, 112}.
- No mejora la tasa de recurrencias y supervivencia^{109, 113, 114, 115, 116}.

La utilidad del VC profiláctico suscita un gran interés actual y precisaría de un estudio prospectivo multicéntrico que aclare las dudas y acerque a los especialistas a un consenso de actuación en el CDT, un estudio que por otro lado parece inviable¹¹⁷.

En menor medida existen autores que describen cifras no despreciables de afectación ganglionar en compartimentos laterales, no contemplados en la LDN profiláctica^{99, 118, 121, 120}.

Nuevas perspectivas apuntan a técnicas como la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) para localizar las posibles metástasis ganglionares tanto de compartimento central, como del compartimento lateral (CL) con una cirugía mínimamente invasiva. De esta forma, se realizarían únicamente vaciamientos terapéuticos en caso de diagnóstico intraoperatorio de afectación ganglionar. Con ellos se conseguiría una evaluación de todos los compartimentos que llevaría a una estadificación precisa de los pacientes y a una individualización y mejoría del tratamiento y seguimiento posterior.

Complicaciones

La cirugía de tiroides no está exenta de morbilidad, siendo mayor cuanto más radical sea la cirugía y sobretodo en caso de necesitar una reintervención. Es por ello que se considera que debe ser realizada por cirujanos expertos, con buena formación y práctica en este tipo de cirugías.

Las posibles complicaciones de la cirugía tiroidea incluyen^{121, 122}.

- Hipoparatiroidismo: La hipocalcemia postoperatoria es la complicación más frecuente tras la tiroidectomía. La hipocalcemia transitoria durante los primeros 6-12 meses se da en un 6,9 a 46% de las tiroidectomías y es consecuencia del trauma quirúrgico sobre las glándulas paratiroides. La hipocalcemia permanente más allá de los 6-12 meses se da en un 0,4-33% y es consecuencia de la extirpación inadvertida o por discontinuidad de la vascularización. La hipocalcemia puede ser subclínica, manifestarse de forma sutil con

ansiedad, parestesias y entumecimiento o de forma más grave con estridor laríngeo, convulsiones o tetania.

- Lesiones nerviosas: La más temida es la del nervio laríngeo recurrente que se da en el 0,-14% de las cirugías y se puede producir por sección, ligadura, trauma térmico o tracción indebida, siendo más elevado en caso de relQ. La lesión unilateral puede producir una disfonía que puede ser transitoria. En cambio, la lesión bilateral puede conllevar a una obstrucción de la vía aérea que precise de intubación o traqueostomía y llegar a comprometer la vida. Otras lesiones pueden afectar el nervio laríngeo superior, encargado de inervar el músculo cricotiroideo, causando debilidad y fatiga vocal o el tronco simpático cervical causando el Síndrome de Horner.

- Seroma: Es una complicación relativamente poco frecuente.

- Infección de la herida: Su presentación puede darse en forma de absceso o celulitis pero su prevalencia es excepcional (<2%) debido a que se trata de una cirugía limpia.

- Hematoma: Se da en el 0,4-4,3% de las tiroidectomías, dentro de las primeras 24 horas. Se considera una complicación grave y muy temida pues pone en peligro la vida del paciente por compresión traqueal y edema laríngeo.

TRATAMIENTO CON RADIOYODO

El tratamiento del CDT con radioyodo consiste en la administración de una dosis de ^{131}I por vía oral, un radiofármaco con alta afinidad por el tejido tiroideo. La emisión de partículas de radiación β permite la destrucción de tejido con un alcance de 2mm, de forma constante durante 8 días que dura su período de semi-desintegración mientras que la emisión de partículas de radiación γ permite la obtención de imágenes como el rastreo corporal total (RCT) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único-tomografía computarizada (SPECT-CT) para permitir localizar los focos de aumento de captación fisiológicos y patológicos del radioyodo administrado¹²³.

Los objetivos de este tratamiento son 1) la ablación del remanente de tejido tiroideo normal, 2) la terapia adyuvante para eliminar los posibles focos micro y macroscópicos, reduciendo el riesgo de recurrencia y mortalidad específica, 3) Completar la estadificación y 4) Aumentar la sensibilidad y especificidad de las pruebas de seguimiento (Tg, ecografía, rastreo con ^{123}I o ^{131}I)²³.

El tratamiento con radioyodo y la dosis a administrar (rutinariamente entre 2,77 y 3,7 GBq (75 y 100 mCi), hasta 7,4 GBq (200 mCi) en caso de sospecha de persistencia de enfermedad y recientemente también 1,11 GBq (30 mCi) en pacientes de bajo riesgo^{124, 125}) son temas en constante debate, debiendo ser siempre indicados siguiendo el criterio clínico y la experiencia de cada centro. Se considera que no es beneficioso en pacientes de muy bajo riesgo (cirugía completa de una lesión unifocal, ≤ 1 cm, sin metástasis ganglionares ni a distancia y sin otros factores de

riesgo)¹²⁶. También está contraindicada en el embarazo (por lo que es imprescindible un test de embarazo en mujeres en edad fértil) y debe pararse la lactancia tras la administración de un tratamiento. Por último, se debe tener en cuenta situaciones especiales como pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipertensión arterial y pacientes en hemodiálisis.

Previo a la realización del tratamiento con radioyodo, el paciente debe seguir una preparación que le permita optimizar el tratamiento y reducir sus efectos indeseados. Debe seguir una dieta baja en yodo durante dos semanas y retirar adecuadamente los fármacos que lo contengan. Se debe estimular la TSH por encima de 30 mU/ml (valor empírico a partir del que se cree que se estimula la expresión de NIS, co-transportador de yoduro sódico) y esto se realiza mediante supresión de LT4 durante 4 semanas, con o sin prescripción de T3 exógena durante los primeros 15 días o mediante la administración de TSH recombinante humana (Thyrogen®) que evita el hipotiroidismo y consigue niveles de estimulación superiores, todo ello controlado mediante estudios de laboratorio pre y post-estimulación de la TSH¹²⁷. Incluso en las tiroidectomías totales quedan restos de tejido que pueden ser valorados con un estudio pre-tratamiento con ¹²³I o ¹³¹I. Se han probado también otros radiotrazadores que no tienen efecto stunning como el ^{99m}Tc o más recientemente y todavía en estudio, con ¹²⁴I PET/CT que aportaría información dosimétrica¹²⁸. Además, es necesario considerar la necesidad de pretratar al paciente con corticoides con el fin de evitar reacciones inflamatorias que puedan comprimir estructuras vitales y por

último, hay que advertir al paciente que acuda en ayunas de 4 horas para no alterar la absorción gástrica del radiofármaco.

Y posteriormente a la realización del tratamiento con radioyodo, el paciente debe seguir las normas de radioprotección, permanecer en aislamiento hasta que su dosimetría a un metro de distancia no sea perjudicial para el público en general ($\leq 40 \mu\text{Sv/h}$ según las recomendaciones del Consejo de Seguridad Nuclear) y seguir las medidas adecuadas para evitar efectos indeseados precoces o tardíos (tiroiditis postradiación, sialoadenitis, gastritis leves, náuseas y vómitos, xerostomía, ojo seco crónico o neoplasias secundarias). Además, debe reiniciar su tratamiento hormonal substitutivo y supresivo de la TSH y acudir al servicio de medicina nuclear a los 2-10 días de la administración del ^{131}I donde se le realiza un RCT que puede complementarse con un SPECT-CT¹²⁹. El resultado de este rastreo ayuda a estadificar mejor al paciente y a valorar la actitud de seguimiento e incluso de tratamiento posterior.

TERAPIA HORMONAL SUPRESIVA

Ante la idea de que las células cancerosas siguen siendo sensibles a los efectos de la TSH circulante¹³⁰, se propone la terapia supresiva de TSH. Se deben administrar dosis suprafisiológicas de hormona tiroidea que mantengan los niveles de TSH por debajo de 0,1 mU/L, por debajo de 0,5 mU/L en caso de pacientes de bajo riesgo con el fin de disminuir la tasa de recurrencias y mortalidad en pacientes con CDT¹³¹. Por otro lado, este tratamiento conlleva a un hipertiroidismo subclínico que puede tener efectos

negativos sobre el sistema óseo y cardíaco¹³² por lo que la guía de la ATA²³ aconseja ajustar inicialmente la supresión en función del riesgo/beneficio potencial de cada paciente individualmente.

OTROS TRATAMIENTOS

Radioterapia

Si bien la experiencia en la radioterapia es limitada, la mayoría de estudios publicados ponen de manifiesto una mejoría en el control local y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes de alto riesgo con irradiación externa post-tratamiento. Así pues, hay que considerar la radioterapia en pacientes > 45 años con extensión extratiroidea importante (pT4 y/o pN+) y alta probabilidad de persistencia de enfermedad microscópica y en pacientes con enfermedad residual o recidivante que no es operables o que no responde al radioyodo. La dosis recomendada es de 50-70 Gy, condicionada por la dosis tolerada por la médula espinal y pudiendo ser aumentada en caso de utilizar radioterapia con intensidad modulada que minimiza la dosis recibida en tejidos circundantes¹³³.

Quimioterapia

A pesar de que las guías de la ATA²³ y de la ETA³³ apenas contemplan el tratamiento con quimioterapia, cada vez son más los estudios que evalúan nuevos fármacos en pacientes con enfermedad avanzada, refractaria o progresiva. Además de los agentes clásicos como la doxorrubicina (Adriamicina), que tiene alta toxicidad cardíaca, se está investigando con fármacos dirigidos a interferir con dianas moleculares específicas con el fin

de conseguir una estabilidad o regresión tumoral. En función de su mecanismo de acción los nuevos agentes inhibidores de la tirosina cinasa se pueden clasificar como antiangiogénicos (Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib...) e inhibidores del EGFR (Gefitinib, Erlotinib)^{134, 135}.

Tratamiento rediferenciador

El objetivo principal de los tratamientos rediferenciadores es conseguir la diferenciación de las células tumorales y restaurar su capacidad de fijar ¹³¹I mediante el aumento de expresión del cotransportador de sodio/yodo (NIS). Los fármacos que se encuentran actualmente en estudio son el ácido retinoico, la rosiglitazona, las estatinas y el ácido valproico^{123, 136}.

2.7. SEGUIMIENTO

A pesar del buen pronóstico de la enfermedad, existen tumores con un comportamiento más agresivo o que presentan metástasis hasta 30 años tras el tratamiento inicial, incluso en pacientes con microcarcinoma^{137, 138}.

El objetivo del seguimiento es ofrecer una vigilancia precisa y ajustada al riesgo de recurrencia y de mortalidad.

Para ello, a los 6 meses del tratamiento quirúrgico o del tratamiento con radioyodo si se precisa, se realiza el seguimiento basándose en las siguientes pruebas:

Exploración física

La palpación de la región cervical tiene un valor limitado y se centra en la búsqueda de remanentes tiroideos aumentados de tamaño o adenopatías induradas y fijas que hagan sospechar una recidiva locorregional.

Tiroglobulina

La Tiroglobulina (Tg) es secretada por el tejido tiroideo normal por lo que, en un paciente sometido a tiroidectomía con o sin tratamiento con radioyodo, un nivel elevado o creciente de Tg sérica es altamente específico de recidiva tumoral.

La evaluación de la Tg se puede llevar a cabo con o sin estimulación de la TSH. La estimulación se realiza mediante la administración de la rhTSH o por supresión de la hormona T4L cuatro semanas previas a la determinación. Se acompaña de la medición de los anticuerpos

Anti-Tg pues un valor aumentado persistente o creciente de éstos reduce los niveles de la Tg e invalida su valor⁷⁸.

Ecografía cervical

La ecografía es una prueba muy sensible para la evaluación del lecho tiroideo y los diferentes compartimentos ganglionares y es capaz de diagnosticar metástasis cervicales incluso cuando los valores de Tg con TSH estimulada siguen siendo indetectables³⁸.

Rastreo corporal total (RCT)

El RCT con TSH estimulada se lleva a cabo con ^{131}I o ^{123}I . Es de utilidad en los pacientes con riesgo intermedio o alto de enfermedad persistente pero no se considera necesaria en pacientes de bajo riesgo con Tg indetectable, en ausencia de anticuerpos Anti-Tg y con ecografía cervical negativa²³.

PET-CT con ^{18}F -FDG

Como ya se ha comentado previamente, el PET-CT tiene gran interés en la patología tiroidea, principalmente en la sospecha de recidiva locorregional en aquellos pacientes con RCT negativo y Tg elevada, tras comprobarse que no se trata de un falso positivo (elevación insuficiente de TSH, contaminación de yoduros, problemas técnicos...), pero también como herramienta de estadificación y de valoración pronóstica en pacientes de alto riesgo¹³⁹.

Tras el primer control de eficacia terapéutica, los pacientes que están libres de enfermedad pasan a protocolo de seguimiento, entendiéndose como no evidencia de enfermedad (NEE) cuando la exploración física, la ecografía, el RCT y cualquier otra prueba de imagen son normales y la Tg es $< 0,3$ con TSH estimulada y en ausencia de anticuerpos Anti-Tg. En caso contrario, se debe plantear el control estricto o con otras técnicas de imagen y el re-tratamiento.

Este seguimiento se lleva a cabo en función de la clasificación final que establece los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, comentados previamente y siguiendo principalmente las guías europeas^{33, 78, 140}.

- Los pacientes de riesgo bajo no precisan el control con RCT y realizan su seguimiento anual con determinación de Tg con TSH no estimulada y ecografía tiroidea. La TSH se debe mantener en el límite bajo de la normalidad.
- Los pacientes de riesgo intermedio se realizan determinación de Tg con TSH estimulada y ecografía tiroidea durante los primeros dos años y en caso de persistir en NEE pasan al grupo de Bajo riesgo. La TSH debe aumentarse progresivamente.
- Los pacientes de alto riesgo se realizan RCT con TSH estimulada, determinación de Tg con TSH estimulada y ecografía tiroidea el primer año y determinación de Tg con TSH estimulada y ecografía tiroidea del segundo al quinto año en qué pasa al grupo de bajo riesgo en caso de mantenerse en NEE. La TSH se debe mantener $< 0,1$ mU/L y aumentar progresivamente a partir del quinto año.

3. SISTEMA LINFÁTICO Y GANGLIO CENTINELA

3.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático está constituido por vasos y ganglios que se extienden por todo el cuerpo en estrecha relación con el sistema venoso, recogiendo el fluido y las proteínas que atraviesan sus capilares, filtrándolos en el ganglio y devolviéndolos al sistema circulatorio a través de vasos colectores más grandes, los conductos torácicos, que a su vez se vacían en el sistema venoso a nivel de la unión de la vena yugular interna con la subclavia de cada lado¹⁴¹.

El capilar linfático mide unas 10-60 micras y tiene una pared constituida por una única fila de células superpuestas que actúan como válvulas (Figura 11) y que, junto a la contracción involuntaria del músculo liso de los vasos más grandes, facilita el desplazamiento anterógrado y unidireccional de la linfa. Los capilares están unidos al tejido adyacente por filamentos que se anclan y tiran de las células manteniéndolas abiertas y facilitando la entrada del líquido intersticial al vaso¹⁴¹.

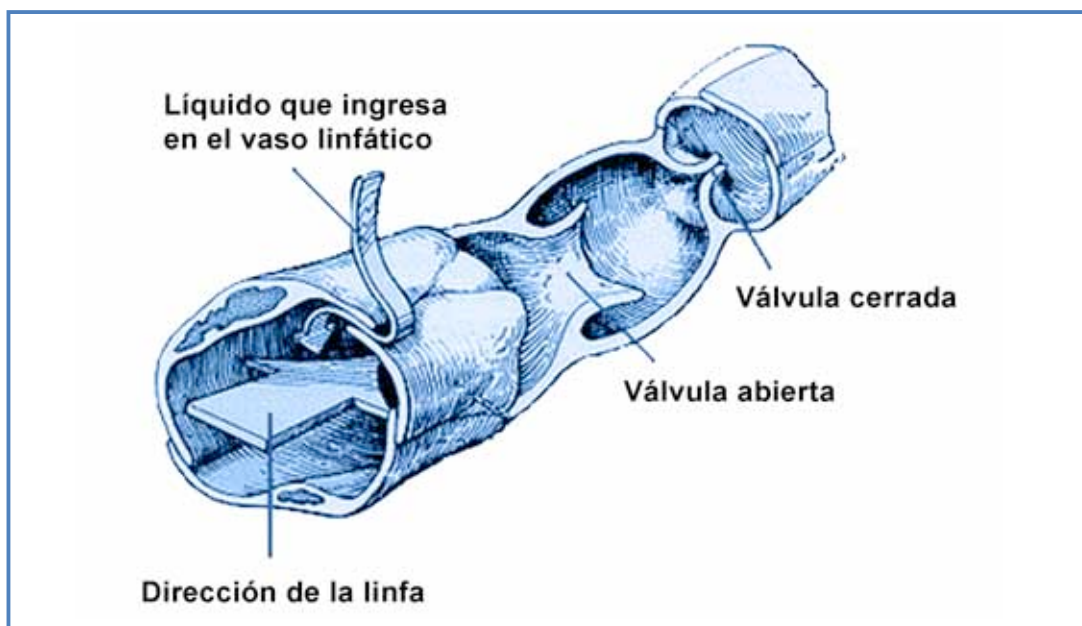


Figura 11: Válvulas de los capilares linfáticos y vía de entrada de la linfa

Este líquido intersticial que atraviesa los capilares linfáticos y representa el 10% del flujo de los capilares sanguíneos se denomina linfa y está compuesto por partículas de alto peso molecular, proteínas e incluso algunas células¹⁴². La linfa fluye a través de los vasos linfáticos como respuesta al aumento de volumen, a la gravedad y a la contracción muscular hasta alcanzar unos órganos encapsulados constituidos de tejido linfoide denominados ganglios linfáticos.

Se encuentran unos 600 a 800 ganglios repartidos por todo el cuerpo, que actúan como reservorio de linfocitos con capacidad inmunológica y están repletos de células del sistema reticuloendotelial, principalmente macrófagos que tienen la función de filtrar y fagocitar los elementos indeseables como bacterias, células tumorales o el radiofármaco coloidal. Tienen forma de riñón y un tamaño que va desde unos milímetros, hasta unos pocos centímetros¹⁴². Los vasos aferentes penetran el ganglio 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. Aquí, la linfa es transportada entre los cordones medulares hacia el hilio en su curvatura menor, por donde entran y salen los vasos sanguíneos que irrigan el ganglio y donde se encuentra el vaso eferente por el que la linfa abandona el ganglio (Figura 12).

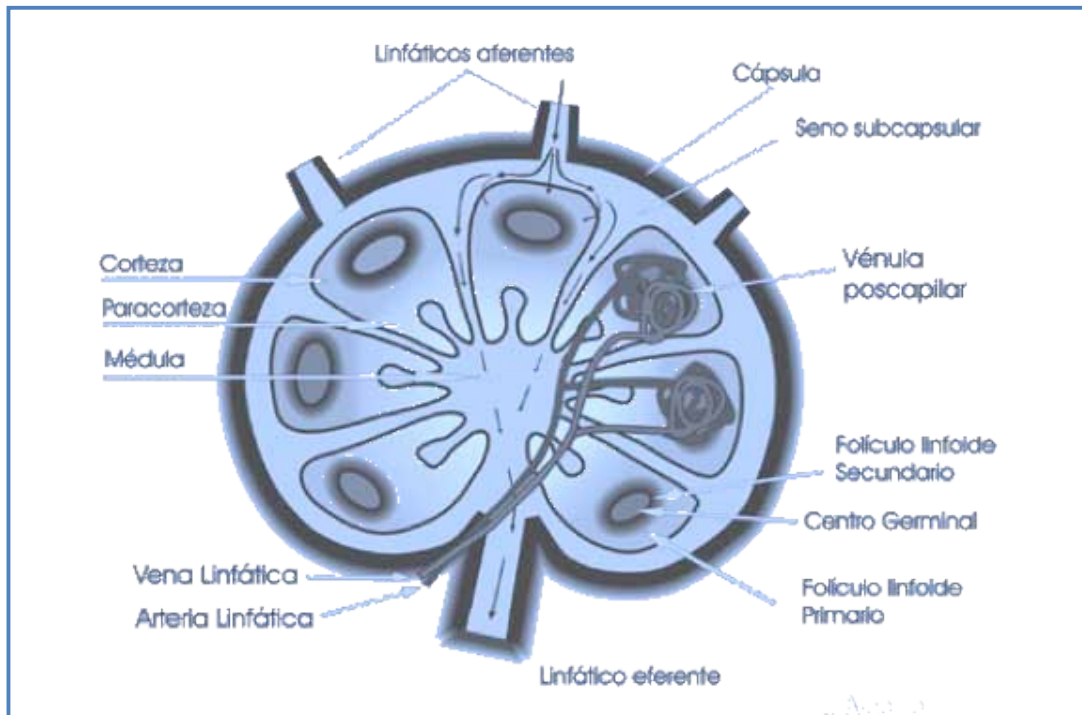


Figura 12: Estructura del ganglio linfático y recorrido de la linfa en su el interior

Cada órgano tiene un sistema de drenaje diferente y lo hace a una región determinada. El conocimiento de esta información es de mucha utilidad para predecir los probables lugares de diseminación que tendrían que ser abordados en la cirugía.

El estudio del sistema linfático de la glándula tiroides presenta unas limitaciones concretas por tratarse de un órgano endocrino pequeño y muy vascularizado y por encontrarse en un área anatómica estrecha, en qué se mezclan el drenaje regional y visceral. Además, su flujo, a diferencia de otros tumores sólidos como los de la mama, es bilateral y tridimensional.

La bibliografía sobre el estudio anatómico sobre el drenaje linfático de la glándula tiroides no es muy extensa y prácticamente no se han registrado

avances relevantes desde la clásica descripción de Chevrel et al.¹⁴³ que esquematiza las rutas linfáticas de la siguiente manera¹⁴⁴:

Colectores medianos supraístmicos

Grupo medial. Frecuentemente representado por el ganglio délfico. Desde éste se originan las vías linfáticas que desembocan en el grupo ganglionar superior (II) de la cadena yugular interna.

Grupo lateral. Corresponde a vías de drenaje que desembocan también en el grupo superior de la cadena yugular interna. Se ha descrito que estas vías siguen un trayecto entre los músculos esternocleidohioideo y esternotiroideo y, ocasionalmente, desembocan en el grupo medio (III) de la cadena yugular interna.

Colectores medianos infraístmicos

Se originan del borde inferior del istmo tiroideo, son satélites de las venas tiroideas medianas y desembocan en los ganglios pretraqueales. Estas vías de drenaje aparecen de forma constante, pero varían el nivel de drenaje, que se puede producir en ganglios pretraqueales cercanos al borde inferior de la glándula tiroides, en el espesor del timo e incluso en la región de confluencia de los troncos venosos braquiocefálicos. Frecuentemente, tienen conexiones transversales hacia las cadenas cervicales transversas. Existen diversas vías anastomóticas que conectan ambas regiones medianas mediante colectores verticales.

Colectores laterales

Se trata de colectores transversos satélites de la vena tiroidea media y de la arteria tiroidea inferior.

Colectores de la vena tiroidea media. Muy constantes, se originan de las partes laterales de la glándula tiroides, en la zona de la vena tiroidea media, desembocan a los ganglios del grupo medio de la cadena yugular interna.

Colectores de la arteria tiroidea inferior. Proceden de las partes laterales de los polos inferiores de la glándula, son satélites de la arteria tiroidea inferior y siguen su trayecto hasta los ganglios de la cadena cervical transversa o hacia el grupo inferior de la cadena yugular interna.

Colectores posteroinferiores

Prácticamente siempre presentes, desembocan en los ganglios laterotraqueales y forman la clásica cadena recurrencial que se continúa hacia la profundidad del mediastino con los ganglios paratraqueales. En ocasiones tienen anastomosis con el grupo pretraqueal.

Colectores 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%.)

Además, hay que tener en cuenta que los capilares linfáticos intraglandulares que se encuentran por debajo de la cápsula pueden cruzar por el istmo al lóbulo opuesto y que, en caso de cirugía, el drenaje puede interrumpirse y regenerarse produciendo nuevas anastomosis inesperadas¹⁴⁵.

Para evitar controversias entre cirujanos y anatomopatólogos, se han propuesto varias clasificaciones para describir la ubicación de los ganglios linfáticos utilizando puntos quirúrgicos de referencia y criterios de evaluación radiológica.

Actualmente se encuentran un mínimo de tres sistemas de estadificación (Figura 13):

A. La Clasificación de la disección quirúrgica de Cabeza y Cuello¹⁴⁶:

Realizada en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, revisada recientemente por la American Academy of Otolaryngology y la American Head and Neck Society (AAO-HNS) y aprobada por el American Joint Committee of Cancer (AJCC), con siete niveles en el centro (niveles Ia, Ib y VI), mediastino superior (VII) y lateral (IIb, IIa, III, IV, Va, Vb) del cuello.

B. La Clasificación de la Sociedad Japonesa de Cirugía tiroidea¹⁴⁷: con siete grupos de ganglios linfáticos en el cuello central (I-IV), y lateral (V-VII).

C. La Clasificación Compartimental¹⁴⁸: con cuatro compartimentos de los ganglios linfáticos en el cuello (C1a: central derecho, C1b: central izquierdo, C2: cervicolateral derecho, C3: cervicolateral izquierdo) y el mediastino superior (C4a: mediastino superior derecho, C4b: mediastino superior izquierda).

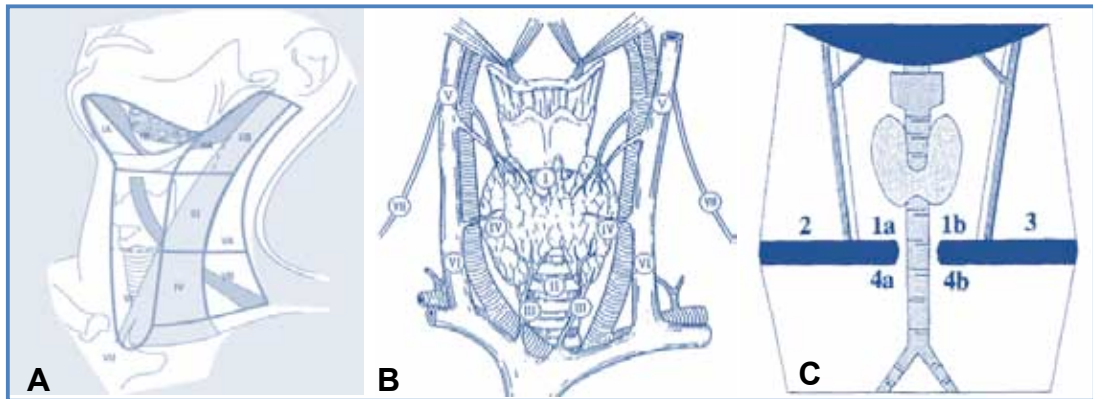


Figura 13: Ilustración de los tres sistemas de estadificación descritos

No existe una clasificación única y perfecta, por lo que la utilización de estas clasificaciones entre los diferentes grupos de trabajo resulta muy heterogénea. En el Hospital Universitario Vall d'Hebrón se considera que el sistema de clasificación más adecuado para la práctica clínica y quirúrgica del CPT, era una variante de la Clasificación aprobada por la AJCC para cáncer de cabeza y cuello, y la Clasificación Compartimental más orientada al cáncer tiroideo y más intuitiva. Con la finalidad de tener en cuenta las referencias anatómicas y buscar una identificación fácil para anatomopatólogos, cirujanos y médicos nucleares, se opta por dividir los compartimentos en: central y mediastino superior (niveles VI-VII) y laterales derecho e izquierdo (niveles I-V).

3.2. EVOLUCIÓN Y CONCEPTO ACTUAL DEL GANGLIO CENTINELA

EVOLUCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

Thomas Bartholin es el primero en describir el término “linfático”, ya en 1653, lo que da pie, con el paso del tiempo, a numerosas investigaciones sobre el sistema linfático como vía de diseminación tumoral. En el siglo XIX, Rudolf Virchow formula la teoría de que los ganglios linfáticos actúan como barreras defensivas, y a partir de ello los cirujanos se plantean la posibilidad de un tratamiento quirúrgico adecuado que persigue curaciones en etapas tempranas, en contraposición a la filosofía griega de que el cáncer es una manifestación local de una enfermedad sistémica.

Esto propicia la implantación de la disección radical “en bloque” que William S. Halsted¹⁴⁹ (1894) propone para las pacientes con cáncer de mama. Esta línea de trabajo se sigue hasta que en la década de 1960 gana terreno la hipótesis de un origen sistémico de la enfermedad. Esta hipótesis considera que los sistemas sanguíneo y linfático están tan estrechamente unidos que no es posible un patrón ordenado de diseminación de las células tumorales. El compromiso ganglionar pasa a ser un marcador de enfermedad a distancia y no un factor pronóstico del cáncer, cobrando especial importancia la investigación de nuevos tratamientos sistémicos adyuvantes.

No obstante, persisten los investigadores que postulan teorías alternativas a favor de la diseminación secuencial, defendiendo que las células tumorales que atraviesan los ganglios linfáticos pueden ser destruidas más fácilmente y son menos propensas a desarrollar metástasis a distancia. Estas teorías ganan consistencia en las observaciones clínicas que

muestran altos porcentajes de curación tras el tratamiento locorregional, demostrando que el sistema linfático es la principal vía de diseminación tumoral y que las metástasis a distancia (hematógenas) sin afectación ganglionar representan una situación extremadamente infrecuente en la mayoría de carcinomas.

Llegados a este punto, la introducción del ganglio centinela resulta un paso lógico para aclarar la controversia causada por las hipótesis descritas.

La primera descripción del ganglio centinela se da en 1948, cuando Raymond H. Randall¹⁵⁰, estudiante de medicina de la Universidad de Harvard, (Cambridge), bajo la tutela de J. H. Means, describe la potencial relación entre un ganglio prelaríngeo y el comportamiento clínico del cáncer de laringe, denominándolo “ganglio delfiano”. Posteriormente, Ernest Gould et al.¹⁵¹ (1960) vuelven a hablar del ganglio centinela a partir de un ganglio metastásico encontrado en una ubicación anatómica típica en un paciente con cáncer de glándula parótida, a partir de lo cual implementan la disección radical de cuello para sus siguientes paratiroidectomías.

Más adelante, Sergio Chiappa et al.¹⁵² (1966) refieren la existencia de centros linfáticos testiculares primarios mediante el uso de la linfangiografía, a lo que le siguen varios estudios, como la tesis doctoral de Ramón Cabañas¹⁵³ (1969), que trabaja con pacientes con cáncer de pene, en los que demuestra un drenaje del material radio-opaco inyectado en el dorso del pene hacia un ganglio específico que denomina “ganglio centinela” y verifica la ausencia de metástasis ganglionares cuando éste es negativo. Cabañas aporta la primera descripción fisiológica del ganglio

centinela como “la primera estación o el primer ganglio que se encuentra en la vía desde un tumor hasta su área de drenaje linfático”, basándose en su experiencia quirúrgica y en los resultados de estudios linforradiológicos, sin llegar a usar técnicas específicas de localización intraoperatoria.

Pero este concepto queda prácticamente abandonado hasta que Donald L. Morton et al.¹⁵⁴ (1992) aplican esos mismos principios en pacientes con melanoma maligno en estadios precoces, alegando que la mayoría de estos pacientes no tienen metástasis linfáticas y no se benefician de la operación, pero sí sufren sus efectos. Morton define el ganglio centinela como “el ganglio linfático más cercano al tumor primario en una vía de drenaje directa y, además, el sitio más probable de metástasis tempranas”.

Mediante la utilización de colorantes vitales para la localización intraoperatoria, utilizados por primera vez en los años 50 por Joseph Weinberg et al.¹⁵⁵ para el mapeo linfático in vivo en cirugías de carcinoma gástrico, consigue identificar el ganglio centinela en un 82% de los casos con un 1% de falsos negativos. Advierte sobre la necesidad de una curva de aprendizaje demostrando una diferencia del 91 vs 61% en la localización del ganglio centinela entre cirujanos experimentados y no experimentados.

Posteriormente Armando E. Giuliano et al.¹⁵⁶ modifican la técnica de la biopsia del ganglio centinela con colorante vital descrita por Morton, y en 1994 validan el concepto del ganglio centinela en 34 pacientes con cáncer de mama. Giuliano reporta 39/63 ganglios centinela positivos o metastásicos respecto a los 93/688 ganglios no centinela positivos y plantea la importante utilidad de la BSGC en estas pacientes, no sustituible por el muestreo a ciegas, o por las diseminaciones parciales, y

sobre todo la idea de que la ausencia de células tumorales en el ganglio centinela sea indicativo de ausencia de células tumorales en otros ganglios del mismo territorio.

La técnica del ganglio centinela no deja de avanzar y en 1993 James C. Alex y David N. Krag ^{157, 158, 159} aplican la idea de Bertram Selverstone et al. ¹⁶⁰ (1949), de localizar y delimitar los márgenes de resección de tumores cerebrales marcados con fósforo radiactivo endovenoso y un pequeño detector Geiger-Müller para la BSGC. Alex y Krag utilizan por vez primera un trazador isotópico (sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc) con la aplicación de una sonda detectora gamma intraoperatoria o sonda portátil para facilitar la biopsia y la correcta estadificación, tanto en el cáncer de mama como en el melanoma maligno, consiguiendo una mejor sensibilidad en la localización respecto a la técnica con colorante vital.

Estos resultados mejoran cuando se combinan las dos técnicas de radiotrazador y colorante para la identificación intraoperatoria del ganglio centinela ^{161, 162}.

Otro avance importante nace de la obtención de imágenes prequirúrgicas del drenaje linfático mediante la linfogammagrafía. Este método es utilizado en primera instancia por Alfred Sherman y Michel Ter-Pogossian ¹⁶³ (1953) para la irradiación selectiva de las metástasis ganglionares con oro coloidal radiactivo (¹⁹⁸Au); por Carmak Holmes y Donald L. Morton ¹⁶⁴ (1977), también con oro coloidal para la localización de afectación ganglionar del melanoma; y por Birgitte M. Christensen et al. ¹⁶⁵ (1980), para la visualización del drenaje linfático primario en el cáncer de mama. Aunque algunos grupos discuten su utilidad, hoy en día es frecuente la realización

de estas imágenes y su complementación con la técnica SPECT-TC que dan información de la existencia de drenaje y de su distribución precisa.

La técnica del ganglio centinela se ha difundido por el mundo entero, aplicándose a la rutina quirúrgica de un gran número de pacientes oncológicos y facilitando notables avances. Algunos de ellos buscan aumentar la efectividad de la técnica mediante la introducción de gammacámaras portátiles utilizadas en quirófano, la incorporación de mejoras en la determinación anatomopatológica, tanto intraoperatoria como definitiva, o la elaboración de nuevos radiofármacos como el ^{99m}Tc -tilmanocept¹⁶⁶, aprobado recientemente por la Food and Drug Administration (FDA).

Otros avances se centran en ampliar el campo de acción a otro tipo de tumores con la implementación de nuevas variantes de inyección y abordaje que, junto con la gran aceptación y conocimiento de sus indiscutibles ventajas, ha llevado a los cirujanos oncológicos de múltiples especialidades a interesarse por ese método.

En el caso del CPT, se ha experimentado con la tiroidolinfografía con Lipiodol¹⁶⁷ (1969) y con la cromolinfografía con clorofila¹⁶⁸ (1982), técnicas que, a pesar de resultar hoy obsoletas, apoyaron el concepto y la viabilidad de la técnica del ganglio centinela.

En 1998, Pond Kelemen et al.¹⁶⁹ demuestran la aplicabilidad del estudio del drenaje linfático del CDT con colorante vital en 17 pacientes, 12 de ellos con CDT y 5 (42%) con afectación metastásica.

Contemporáneamente, Hans J. Gallowitsch et al.¹⁷⁰ (1 paciente) y Thomas Rettenbacher et al.¹⁷¹ (9 pacientes) lo hacen con los resultados preliminares

favorables de su estudio realizado con linfogammagrafía y detección intraoperatoria con sonda portátil tras la administración intratumoral de ^{99m}Tc -nanocoloide.

Philip Haigh et al.¹⁷² (2000) actualizan los datos de su compañero Kelemen y publican una serie de 38 pacientes con nódulo tiroideo sospechoso, 17 de ellos con diagnóstico final de malignidad. La tasa de detección del ganglio centinela es del 87% y 9 pacientes tuvieron ganglios metastásicos, no pudiéndose calcular la tasa de falsos negativos por no haberse realizado el VC en todos los pacientes. Haigh, al igual que Elijah Dixon et al.¹⁷³, ponen de manifiesto una limitación de la técnica al teñir las glándulas paratiroides y el tejido adiposo con el colorante vital y éstos ser disecados de forma accidental.

En un intento de mejorar la técnica y superar los inconvenientes del colorante vital, algunos autores como Marco Catarci et al.¹⁷⁴ (2001), con 7 pacientes, y posteriormente Sung-Kyu Lee et al.¹⁷⁵ (2009), con 43, proponen la combinación de ésta con la administración de radioisótopo, hecho que disminuye el número de falsos negativos y mejora la tasa de detección, especialmente en CL.

Elijah Dixon et al.¹⁷³ (2000) muestran un especial interés por el CL en su trabajo con 40 pacientes sometidos a cirugía tiroidea y con ausencia clínica de afectación ganglionar estudiados con colorante azul de isosulfan, en el que se objetiva que un 30% de los pacientes tienen canales linfáticos hacia el CL y que en un 13%, este drenaje es únicamente lateral, omitiendo el CC (drenaje discontinuo), un concepto del que ya han hablado Midori Noguchi

et al.¹⁷⁶ en 1990 y que más recientemente ha sido apoyado por Sung-Kyu Lee et al.¹⁷⁷ (2011).

Jorge Arch-Ferrer et al.¹⁷⁸ (2001) se decanta por las mejoras en el análisis anatomopatológico para el estudio de micrometástasis y complementa la tinción de hematoxilina-eosina con la técnica de inmunohistoquímica con anticuerpos anti-citoqueratina, describiendo una excelente tasa de detección de metástasis ganglionares del 60% en 22 pacientes estudiados con colorante vital.

Tras 15 años de investigación, cada vez son más los avances y estudios realizados con esta técnica aplicada al CPT que, con metodologías muy variadas, demuestran que resulta factible y reproducible, pero dejan por aclarar todavía algunas controversias.

CONCEPTO ACTUAL DEL GANGLIO CENTINELA (GC)

Desde los primeros trabajos hasta la actualidad, el concepto de ganglio centinela para tumores sólidos malignos se ha ido modificando, manteniendo dos principios básicos: la existencia, según Halsted, de una progresión secuencial, ordenada y predecible de las células tumorales hacia los ganglios linfáticos regionales y el funcionamiento de un primer ganglio linfático, como filtro eficaz, aunque sea de forma temporal, de los émbolos tumorales dentro del sistema linfático.

Hoy en día se acepta que el ganglio centinela es “el ganglio al cual llega un vaso linfático originado en el tumor primario, y en el que éste drena directamente”. Como se representa en la [Figura 14](#), se entiende que puede existir más de un GC en riesgo de recibir células malignas directamente desde el tumor primario, denominados ganglios centinela primarios, así como otros ganglios centinela secundarios¹⁷⁷.

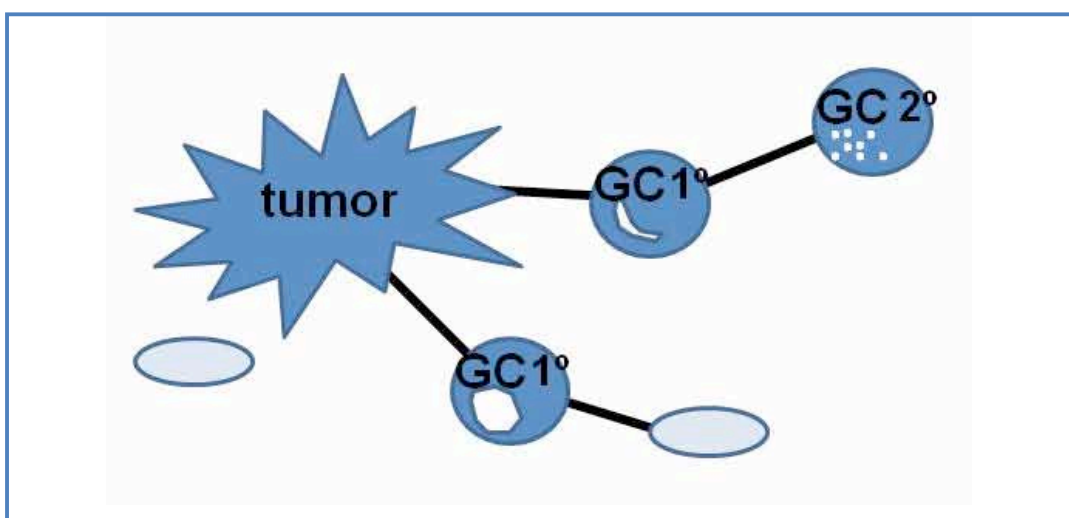


Figura 14: Definición gráfica del concepto de ganglio centinela.

Además, dependiendo de la técnica elegida para la localización del GC, varia su definición en la práctica clínica, como se puede ver en la [Tabla 5](#).

MODALIDAD	DEFINICIÓN
Linfogammagrafía (imágenes dinámicas)	Aquel o aquellos que presentan migración desde el tumor mediante un canal linfático (que se ve con más facilidad en las imágenes precoces). El primer ganglio en visualizarse, usualmente con la evidencia del canal linfático.
Linfogammagrafía (imágenes tardías) o con sonda detectora	No todos los ganglios con captación son centinela. Se consideran GC aquellos con actividad > 10% del ganglio más activo en esa región linfática.
Colorante vital	No todos los ganglios teñidos son centinela. Ganglio teñido de azul que drene directamente del tumor.
Palpación	Cualquier ganglio palpable debe considerarse como GC, aunque no pueda visualizarse con colorante o radiofármaco por la posible obstrucción linfática tumoral.
Ecografía y PAAF	Cualquier ganglio sospechoso ecográficamente o con diagnóstico histológico previo a la cirugía se debe considerar GC.

Tabla 5: Definición práctica de ganglio centinela en función de la modalidad utilizada (Tabla modificada del Curso Postgrado S.Vidal-Sicart)

La BSGC se introdujo en el Hospital Vall d'Hebrón en septiembre de 2001 y desde entonces, se ha llevado a cabo en pacientes con melanoma y cáncer de mama, pero también en otros tumores ginecológicos (cérvix y vulva), tumores de cabeza y cuello, cáncer colorrectal y actualmente, también en el CDT.

Este último presenta un 20-90% de afectación metastásica al diagnóstico, dependiendo de las características del tumor primario, de la técnica quirúrgica y el estudio anatomopatológico seguido y solamente el 20-31%

es diagnosticada de forma pre o intra-operatoria²³. Así pues, en los casos definidos como Nx, la estrategia quirúrgica a seguir es muy debatida y va desde proponer la LDN profiláctica a todos los pacientes, disecar y analizar únicamente los ganglios sospechosos de malignidad (node picking), hasta no realizar la LDN profiláctica o hacerlo solamente en los grupos de alto riesgo.

La BSGC supone un avance en la comprensión del proceso de diseminación metastásica ganglionar y se plantea como alternativa a las estrategias quirúrgicas seguidas hasta el momento. La técnica permite un tratamiento quirúrgico individualizado que conlleva únicamente LDNs terapéuticas que justifican la posible morbilidad asociada y evita aquellas LDNs innecesarias. Además, independientemente del valor pronóstico a largo plazo, la técnica del GC aporta una estadificación precisa tanto del CC como del CL que pueden repercutir y justificar cambios en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes¹⁸⁰.

3.3. TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA CON RADIOFÁRMACO

A. RADIOFÁRMACO

En 1990 se reconoce en España la utilización de los radiofármacos como medicamentos para uso diagnóstico y terapéutico y posteriormente en el Real Decreto 479/1993 se desarrolla una regulación específica para los mismos, en la que se define el radiofármaco como "...cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucléidos".

En el caso de la BSGC, su uso es diagnóstico y su definición concreta es la de un isótopo radiactivo unido a una sustancia química que, administrado en cantidades mínimas al organismo e independientemente de su vía de entrada, sirve para evaluar el comportamiento fisiopatológico de la difusión por el sistema linfático desde el órgano a estudio mediante la obtención de imágenes con las que se visualizan y localizan los posibles ganglios metastásicos.

El radiofármaco está compuesto pues de una sustancia química, fármaco o trazador que determina la biodistribución desde el punto de inyección hacia el sistema linfático, donde es fagocitado por los macrófagos de los ganglios centinela, donde permanece y un isótopo radiactivo o radionúclido que se obtiene a partir de un generador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ y emite radiación que es detectada por el instrumental específico (gammacámara o sonda portátil de rayos gamma).

RADIOFÁRMACO IDEAL

El radiofármaco ideal para el estudio del GC debería ser estable, fisiológicamente inocuo, con una semidesintegración corta y que no desencadenara reacciones alérgicas ni irritantes. Además, debería presentar una rápida y completa reabsorción linfática desde el sitio de inyección con máxima acumulación en los ganglios linfáticos primarios y mínima en los secundarios y por último, debería ser económico y fácilmente disponible¹⁸¹.

No existe un consenso establecido sobre el radiofármaco que se debe utilizar y además de todos estos requisitos se debe tener en cuenta la experiencia práctica en los diferentes centros de medicina nuclear y el uso que se le quiere dar al mismo.

RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS

Los radiofármacos utilizados actualmente para la detección del GC están mayoritariamente marcados con el isótopo radioactivo ^{99m}Tc . El ^{99m}Tc es uno de los isótopos más utilizados en la medicina nuclear por sus grandes ventajas: una emisión gamma pura, con una energía de 140 KeV dentro del rango de detección de la gammacámara o la sonda portátil, con una semivida física y biológica cortas que se traducen en una baja exposición a la radiación, tanto para el paciente como para el personal sanitario¹⁸².

Este isótopo radioactivo se une principalmente a coloides, entendiéndose como coloide aquellas partículas neutras y biológicamente inertes con un diámetro que va desde 1 nm hasta 100 nm e incluyendo comúnmente en

esta definición las suspensiones >100 nm puesto que, desde el punto de vista clínico, todas ellas, hasta diámetros de 3.000 nm, sufren el mismo proceso de fagocitosis¹⁸³.

Ya en 1969, Kazem et al.¹⁸⁴ informan de la utilidad de los coloides para el estudio del drenaje linfáticos pero es recientemente, con el auge de la técnica del GC, que estos radiofármacos vuelven a tener un gran interés.

En la [Tabla 6](#) se describen los diversos tipos de coloides marcados con ^{99m}Tc que se han ido utilizando a lo largo de la historia para el estudio del sistema linfático y la localización del GC siendo su principal diferencia el tamaño medio de las partícula que lo componen^{185, 186}

Tamaño pequeño (2-30 nm)
- Seroalbúmina humana (HAS) - Dextrano - Trisulfuro de antimonio
Tamaño intermedio (5-100 nm)
- Albúmina humana nanocoloidal 0,5 mg (Nanocoll®) - Sulfuro de renio 0,48mg (Nanocis®) - Sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina 0,10 mg (Lymphoscint®) - Sulfuro coloidal filtrado
Tamaño grande (>100 nm)
- Sulfuro coloidal no filtrado - Albúmina humana microcoloidal 2,5 mg (Albures®) - Tin-coloidal – fluoruro de estaño 0,125 mg (Hepatate®)

Tabla 6: Radiotrazadores tecneciados utilizados en la detección del GC.

Negrita: radiofármacos comercializados y disponibles actualmente en España para la BSGC.

El radiofármaco se prepara en la unidad de radiofarmacia siguiendo las instrucciones del Procedimiento Normalizado de Trabajo, concreto para cada servicio y para cada marca comercial, y administrado al paciente. Tras ser inyectado, el coloide es reabsorbido por el drenaje linfático, a una velocidad inversamente proporcional al tamaño de partícula, alcanzando el seno marginal de los ganglios linfáticos donde es fagocitado por los histiocitos¹⁸⁷. Así pues, los coloides de menor tamaño son los primeros en drenar gracias a su rápido aclaramiento hacia el vaso linfático, visualizándose fácilmente los vasos aferentes, así como múltiples ganglios primarios y secundarios. Además, pueden penetrar a los capilares sanguíneos y ser captados por los macrófagos del sistema retículoendotelial. A continuación drenan las partículas de tamaño intermedio que quedan atrapadas en el ganglio y se han considerado por muchos autores los coloides de elección, especialmente el Nanocoll[®] que es soroalbúmina humana con un 95% de partículas <80 nm^{184, 188, 189}. Finalmente, drenan las partículas de mayor tamaño, pudiendo permanecer largo tiempo retenidas en el lugar de inyección y con un menor número de GC detectados, hecho que facilita la selección del primer y, muchas veces, único GC, con el inconveniente de que puede infraestimar su detección¹⁸⁹.

Y por último, se deben mencionar los avances que esta técnica ha dado en el campo de la radiofarmacia. Por un lado hay que resaltar los excelentes resultados obtenidos con el novedoso radiofármaco híbrido verde de indocianina (ICG)-^{99m}Tc-nanocoloide. Este radiofármaco tecneciado unido a un compuesto fluorescente no visible al ojo humano combina las ventajas de ambas modalidades anatómica y funcional y demuestra ser

especialmente útil en la detección de ganglios centinela próximos al punto de inyección, generalmente en regiones anatómicas pequeñas¹⁹⁰. Por otro lado, la reciente aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de un nuevo radiofármaco tecneciado, el ^{99m}Tc -tilmanocept (Lymphoseek, Navidea Biopharmaceuticals). A diferencia de los coloides explicados previamente, su mecanismo de acción no es por embolización linfática, sino que se une específicamente a los receptores de manosa de la superficie de la célula del ganglio linfático. Aunque únicamente se ha comparado su eficacia por encima del colorante azul en el cáncer de mama y melanoma, se esperan nuevos estudios comparativos¹⁹¹.

ADMINISTRACIÓN DEL RADIOFÁRMACO

Además del tamaño de partícula del coloide, elegido en función de su finalidad, disponibilidad y experiencia práctica, a la hora de administrar el radiofármaco se debe considerar la vía por la que se hace y la dosis que se da. Estos parámetros pueden cambiar sustancialmente la capacidad de detectar el GC.

Lugar de inyección

En el caso concreto de la BSGC en el CT, el método elegido para el estudio del drenaje linfático y la visualización de forma reproducible de los ganglios linfáticos es la inyección en planos profundos (intratumoral o peritumoral).

Ambas formas son guiadas por ecografía y realizadas con una jeringa de tuberculina de 1 ml y una aguja de uso subcutáneo, siendo preferible la inyección intratumoral por la mayoría de grupos que realizan esta técnica

(Tabla 7) y dejando el acceso peritumoral para lesiones de difícil acceso o drenaje posterior (calcificadas, quísticas, pequeño tamaño...).

Dosis y volumen

No existe tampoco un consenso en el volumen y la dosis a inyectar, con variabilidad en la literatura y dosis que van de 6 a 120 MBq en volúmenes de 0,1 a 0,5 ml (Tabla 7), en función del protocolo de cada centro y, principalmente, del tiempo que transcurre desde la inyección a la intervención.

Estudio	Año	N	Trazador (^{99m}Tc -)	Volumen, Dosis	Localización inyección
Gallowitsch et al. ¹⁷⁰	1999	1	Nanocoloide	0,1 mL, 15 MBq	Intratumoral
Rettenbacher et al. ¹⁷¹	2000	9	Nanocoloide	0,5 ml, 37 MBq	Intratumoral
Catarci et al. ¹⁷³	2001	6	albumina coloidal	0,1 ml, 22 MBq	Intratumoral
Sahin et al. ¹⁹²	2001	13	Nanocoloide	0,2-0,4 ml, 15 MBq	Intratumoral
Stoeckli et al. ¹⁹³	2003	10	sulfuro coloidal	0,2 ml, 20 MBq	Intratumoral/ peritumoral
Nakano et al. ¹⁹⁴	2004	23	Tin-coloide	0,2 ml x 2, ND	Peritumoral
Carcoforo et al. ¹⁹⁵	2007	64	Nanocoloide	0,3 ml, 120 MBq	Peritumoral
Boschin et al. ¹⁹⁶	2008	65	Nanocoloide	0,1-0,3 ml, 5,5 MBq	Intratumoral
Pelizzo et al. ¹⁹⁷	2009	99	Nanocoloide	0,1-0,3 ml, 5,5M Bq	Intratumoral
Lee et al. ¹⁷⁵	2009	43	Tin-coloide	0,1-0,2 ml, ND	Intratumoral
Zhang et al. ¹⁹⁸	2010	23	Dextrano	ND, 74 MBq	Intratumoral
Sabaté et al. ¹⁹⁹	2011	20	Nanocoloide	0,1-0,2 ml, 148MBq	Intratumoral

Tabla 7: Características de los radiofármacos utilizados en estudios del GC en cáncer de tiroides. (ND: Información no disponible)

B. LINFOGAMMAGRAFÍA

Aunque en ocasiones se ha puesto en duda la utilidad de la linfogammagrafía prequirúrgica, principalmente en el cáncer de mama²⁰⁰, la mayoría de autores^{201, 202, 203, 204} recomiendan la adquisición de estas imágenes que se deben realizar en, al menos, dos proyecciones. Su utilidad viene dada por la posibilidad de confirmar la migración del radiofármaco hacia la zona de drenaje o la necesidad de reinyección en caso contrario, conocer los patrones de drenaje linfático del tumor previo a la IQ y, en ocasiones, localizar GC en territorios inesperados y no explorados en la práctica quirúrgica habitual. Con esta información y la realización del marcaje cutáneo de los ganglios centinela visualizados, se puede planificar mejor la estrategia quirúrgica y orientar mejor la localización intraoperatoria, contribuyendo a acortar la duración de la técnica y probablemente también a aumentar la confianza y satisfacción del equipo quirúrgico.

La obtención de imágenes de transmisión simultáneas mediante una fuente planar de ^{57}Co o un fantoma de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ proporciona referencias anatómicas útiles para la interpretación del estudio, resaltando la localización de los ganglios centinela. La fuente planar de ^{57}Co , a diferencia del fantoma, es una fuente encapsulada que no precisa de una preparación previa, no tiene riesgo de contaminación pero debe estar registrada y controlada durante su utilización como tal, hecho que explica su alto coste. Una alternativa a estas imágenes de transmisión es la delimitación del contorno del paciente y los puntos anatómicos esenciales con un puntero de ^{57}Co o una fuente de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Además, la obtención de imágenes SPECT-CT permite una mejor referencia anatómica tridimensional y ha demostrado incrementar la tasa de detección intraoperatoria, facilitando la localización y disección de ganglios centinela localizados en regiones inesperadas. Es una técnica esencial en los tumores de localización profunda o compleja como pueden ser algunos tumores ginecológicos y los tumores de cabeza y cuello, entre otros^{205, 206,}

²⁰⁷.

Los nuevos avances van encaminados a mejorar la detección intraoperatoria mediante la complementación de la sonda detectora con una gammacámara portátil. Esta novedad instrumental permite la obtención de imágenes en tiempo real, la localización precisa los ganglios centinela y la comprobación de su correcta resección²⁰⁸.

C. DETECCIÓN QUIRÚRGICA CON SONDA PORTÁTIL

La cirugía radioguiada precisa de una sonda detectora de rayos gamma o sonda portátil para la localización de los ganglios centinela, permitiendo ésta, una mayor eficacia de localización gracias a su maniobrabilidad y proximidad en el campo quirúrgico en comparación con la gammacámara. Así pues, la sonda portátil es un sistema detector de radioactividad que permite localizar y señalar durante el acto quirúrgico los depósitos radiactivos previamente inyectados, en este caso emisores gamma, e indicar cuál es el posible primer relevo ganglionar que hay que disecar y analizar.

La mayoría de sondas portátiles están compuestas por un elemento detector, al cual se adapta un colimador que le confiere resolución espacial

y direccionalidad. La radiación detectada por el pequeño cabezal llega a través del cable al analizador que la transforma en señal eléctrica, la amplía, filtra y convierte en una unidad electrónica medible (cuentas por segundo) y además, audible.

Existen múltiples equipos en el mercado, siendo los detectores de semiconducción de Telurio de Cadmio los más empleados por su diseño compacto que le permite un mejor acceso a espacios reducidos, su excelente resolución energética y capacidad de frenado de la radiación dispersa y a pesar de tener menor sensibilidad que las sondas de centelleo y un complejo espectro energético²⁰⁹.

Las características básicas que deben valorarse en cualquier sonda isotópica portátil son²¹⁰.

- Sensibilidad: Alta resolución señal/fondo que permita detectar ganglios linfáticos con baja tasa de conteo o en localizaciones profundas.
- Blindaje: Que presente una buena colimación y un efectivo blindaje lateral para evitar interferencias en la detección.
- Resolución energética: La detección de ganglios centinela próximos al punto de inyección requiere una alta resolución espectral que puede mejorar mediante la implantación de ventanas de energía estrechas alrededor del fotópico de forma que se reduce la actividad dispersa y mejora la discriminación.
- Sensibilidad angular o direccional: Idealmente la sonda debe ser sensible a los fotones en un ángulo sólido limitado de forma que se

asegure una buena resolución espacial para la localización de los ganglios centinela.

- Características ergonómicas: La sonda debe compacta y transportable con un fácil manejo y lectura del conteo como puede ser mediante la señal de audio.

3.4. OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN

Se han utilizado distintos métodos para la localización y escisión selectiva de los ganglios centinela in vivo.

LINFANGIOGRAFÍA y TIROIDOLINFOGRAFÍA DE CONTRASTE

La linfangiografía preoperatoria para la localización de los posibles ganglios linfáticos afectos, empleada por Chiappa et al.¹⁵² (1966) y por Cabañas²¹¹ (1977) en pacientes con cáncer de pene (Figura 15), y posteriormente probada en pacientes con melanoma y cáncer de mama, ha entrado actualmente en desuso.

Se trata de una técnica complicada, que requiere la identificación y aislamiento quirúrgico del vaso linfático del área que va a ser tratada, que se identifica mediante la utilización de colorante vital. Posteriormente se inyecta en el vaso el colorante radiopaco y se inician una serie de radiografías que monitorean el progreso del drenaje linfático y que pueden alargarse hasta 24 horas post-inyección. Es una técnica que no está exenta de efectos secundarios, como podrían ser el edema en el lugar de inyección, linfadenitis o la embolia pulmonar (embolia grasa)²¹².

Siguiendo el mismo concepto, en 1969 Matoba y Kikuchi²¹³ intentan poner en práctica la técnica que denominaron "thyroidolymphography" consistente en la inyección percutánea de medio de contraste radiológico (Lipidol) directamente en la glándula tiroidea normal y la posterior obtención de imágenes de rayos X para examinar el patrón de drenaje linfático del tiroides.

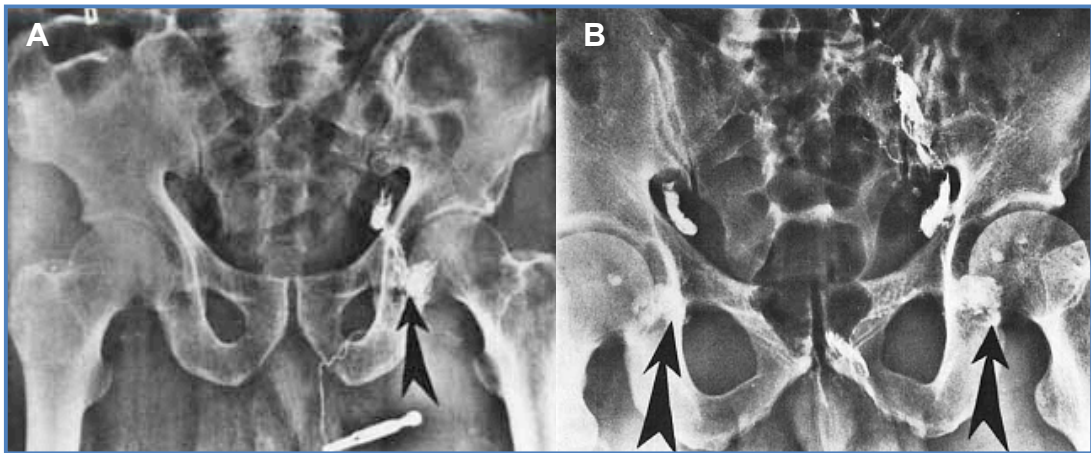


Figura 15: Linfangiografía: Inyección de material de contraste a través de vasos linfáticos dorsales del pene (A) e imagen a las 24 horas (B). (La flecha indica el GC)²¹¹.

TC/RM

A pesar de que la TC y la RM no son la técnica de elección para el estudio del sistema linfático, han sido utilizadas por algunos autores basándose en el aumento de tamaño (>1 cm), la captación periférica de contraste endovenoso, la necrosis central y la presencia de signos de invasión extraganglionar. Se están estudiando no obstante métodos para mejorar la precisión diagnóstica de la RM mediante la utilización de nanopartículas superparamagnéticas (USPIO)²¹³, técnica que hoy en día todavía presenta limitaciones económicas y de disponibilidad. Por el momento, estas técnicas de imagen no poseen la sensibilidad y/o especificidad adecuadas para determinar si un ganglio está infiltrado, sobretodo en caso de presentar micrometástasis o células aisladas²¹⁴.

ECOGRAFÍA

Aunque sigue siendo una prueba operador dependiente, la ecografía en manos expertas es superior a la tomografía computarizada y a la resonancia magnética en la caracterización y diferenciación entre los

ganglios linfáticos benignos y malignos, aumentando su rendimiento si se acompaña de una PAAF. Además, permite el seguimiento incluso después de la cirugía y el tratamiento percutáneo con alcohol o con láser en caso de precisarlo.

Se deben valorar las medidas, el número, la localización y relación con estructuras vecinas, la ecogeneidad, la morfología (estructura interna y márgenes), el índice de redondez y de resistencia, el comportamiento con contraste ecográfico, la elasticidad y el movimiento. Se toman como signos de malignidad el aumento de tamaño, la hipoecogeneidad, la morfología redondeada, los bordes irregulares, las calcificaciones y la pérdida del hilio graso³⁸ (Figura 16).

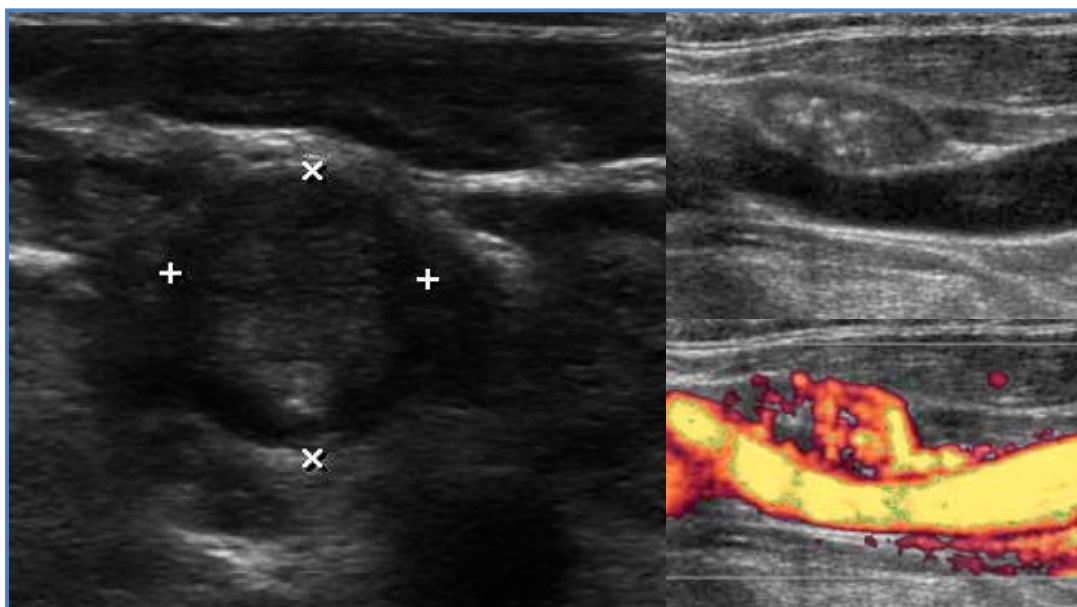


Figura 16: Ganglios linfáticos de características malignas: hipoecogénico, redondeado, con pérdida de hilio graso, calcificación en su interior e hipervascularizado

La incidencia de adenopatías por ecografía es del 20-31% con una sensibilidad y especificidad en compartimento central del 30 y 87% frente al

93,8 y 80% en el CL. Esto es debido a las limitaciones anatómicas que encuentra la ecografía en el compartimento central^{38, 215, 216, 217}.

PET-CT

La tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (PET-CT con FDG) es un estudio de medicina nuclear innovador que aporta información metabólica y anatómica tanto de la lesión tumoral primaria como de las metástasis ganglionares y a distancia con altos valores de sensibilidad y especificidad. El tiroides tiene un bajo metabolismo de la glucosa y posee una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, pero una especificidad insuficiente que lleva a una alta tasa de falsos positivos. Es por ello que el PET-CT no se realiza de rutina como método de screening y se limitan sus indicaciones a situaciones concretas. La más implantada es en los casos con sospecha de recidivas susceptible de tratamiento, especialmente cuando el rastreo con ^{131}I es negativo y la Tg está elevada en pacientes bajo tratamiento substitutivo²¹⁸. Pero también se reconoce su utilidad en la estadificación prequirúrgica de los pacientes de alto riesgo, pudiendo actuar como marcador biológico y predecir el peor pronóstico y respuesta a tratamiento de aquellas lesiones con alta avidéz por el FDG. Otras indicaciones son la evaluación de los carcinomas de células de Hürthle, los pobremente diferenciados y los anaplásicos, el seguimiento y valoración de la respuesta a tratamiento de los pacientes con CDT y metástasis a distancia y el estadificación y seguimiento de los pacientes con cáncer medular de tiroides²¹⁹.

Además, se está estudiando la aplicabilidad de otros radiofármacos como el ^{124}I en la estadificación de pacientes con recurrencia o persistencia de enfermedad, la dosimetría individualizada pre-tratamiento con ^{131}I y la valoración del pronóstico post tratamiento con altas dosis de ^{131}I en combinación con la FDG. Otros radiofármacos actualmente en investigación son el ^{68}Ga -DOTA y ^{18}F -DOPA para el estudio de cáncer medular recurrente y ^{18}F -FLT (^{18}F -fluorothymidine) que en un estudio reciente de Nakajo con 20 pacientes con CDT previo al tratamiento con radioyodo mostró valores de sensibilidad, especificidad y exactitud inferiores que el ^{18}F -FDG en la búsqueda de recurrencia²²⁰.

COLORANTES

Tipos de colorantes

A lo largo de la historia se han utilizado numerosos colorantes, aunque no todos son eficaces para la detección quirúrgica del GC, aceptando que el trazador ideal debería ser apolar y poco hidrosoluble. Algunos trazadores utilizados hoy en día en cirugía son: el Azul Vital (Patent Blue V[®], Laboratoris Guerbet, Aulney-sous-Bois, Francia), Azul de isosulfán (Lymphazurin[®], Laboratoris Ben Venue Inc., Bedford, Ohio, EEUU) o el Azul de metileno (fórmula magistral).

Eficacia del colorante

La eficacia técnica conseguida con los colorantes vitales en tumores en que se tiene más experiencia, como el cáncer de mama y el melanoma alcanza tasas de identificación del 93% en manos expertas, tasas que son mayoritariamente inferiores respecto a la utilización, combinada (98%) o no

(97%), de trazadores isotópicos. Sin embargo, la tasa de falsos negativos es similar en todos los métodos (colorante 3-7%, radiotrazador 4% y combinada 3%)²²¹.

Entre las ventajas de utilizar colorante vital se encuentra su bajo costo, debido a la no necesidad de gammacámara y sonda detectora, y a la apreciable ayuda visual que aporta en la detección intraoperatoria del ganglio, sobretodo en ganglios profundos y con abundante tejido graso adyacente.

No obstante, el uso de colorantes presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, se debe identificar la vía aferente para llegar al GC y ello puede comportar una disección amplia que va en contra de la idea de cirugía mínimamente invasiva que defiende la BSGC. En ocasiones el contraste no queda bien fijado en los ganglios, por lo que es necesario repetir la inyección durante la IQ, al menos cada 20 minutos. Además, los ganglios centinela se pueden encontrar en territorios no abarcados en la cirugía convencional, que no se sospechan si no es con la ayuda conjunta de trazadores isotópicos que orienten su localización mediante la linfogammagrafía y/o la sonda portátil. Y por último, se han descrito efectos indeseados en ciertos casos, como son la tinción de la zona de punción, en el parénquima mamario o en la piel (hasta un año de duración) que lo hace poco adecuado estéticamente, coloración transitoria de la orina y reacciones alérgicas expresadas como prurito, eritema, rash (en un 5% de los casos) y en su mayor grado, aunque infrecuente, como shock anafiláctico²²².

En el caso concreto del CT, existe además otros inconvenientes, como la dificultad en la visualización de los ganglios centinela por ausencia de drenaje, por extravasación de la dosis a tejido adyacente, por alteraciones de las vías de drenaje secundarias a la misma intervención quirúrgica (IQ). (Figura 17) o como la imprescindible necesidad de localización previa de las glándulas paratiroides, pues éstas pueden quedar teñidas, al igual que el tejido fibroadiposo, llevándolo a una escisión inadvertida y a la obtención de falsos positivos^{172, 173, 175, 223, 224, 225}.

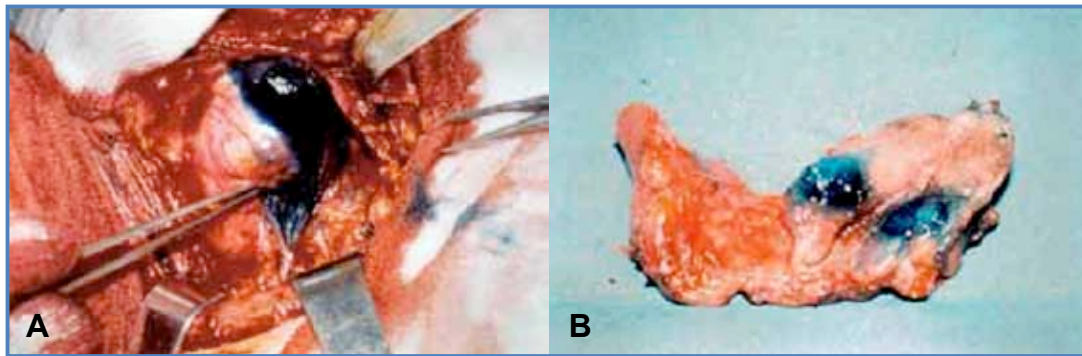


Figura 17: Complicaciones de la técnica con colorante azul: A) Dispersión del colorante al tejido adyacente a la inyección y B) ausencia de drenaje secundario a una inyección intratumoral²²⁶.

Es por todo lo descrito anteriormente, que se considera que la biopsia selectiva con colorante requiere de una notable experiencia, adquirida tras un complejo período de aprendizaje ya descrito por Morton et al.¹⁵⁴ y Giuliano et al.¹⁵⁶, y es aconsejable realizarla siempre en combinación con los radiotrazadores.

3.5. ANÁLISIS DEL GANGLIO CENTINELA. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Existen diversas técnicas para el estudio histopatológico o anatomopatológico del ganglio centinela que se llevan a cabo de forma intra-operatoria o diferida. Todas ellas buscan estudiar el ganglio al máximo, incluyendo el seno marginal, que es el punto de entrada de los conductos aferentes y donde más habitualmente se localizan las metástasis. Se considera positivo el ganglio que presenta células epiteliales atípicas, ya sean demostradas mediante el examen histológico convencional o mediante técnicas inmunohistoquímicas complementarias. Habitualmente se clasifican las metástasis según su tamaño, y se habla así de células tumorales aisladas (CTA), micro o macrometástasis. Esta subdivisión se basa en los puntos de corte definidos en la [Tabla 8](#) y establecidos por primera vez por Huvos et al.^{180, 227} en 1970. Aunque esta división arbitraria del tamaño de la metástasis ganglionar no es usada de manera rutinaria en el CT, en realidad se trata de una extrapolación del vocabulario usado en cáncer de mama, puesto que la actual clasificación TNM en CT no la establece específicamente, reconociendo exclusivamente la presencia o no de metástasis, sin especificar su tamaño.

	Tamaño metástasis
Macrometástasis	> 2 mm
Micrometástasis	entre 2 y 0,2 mm
Células tumorales aisladas	≤ 0,2 mm

[Tabla 8](#): Definición de las metástasis en función del tamaño. Medidas de corte tomadas por extrapolación de los estudios en el cáncer de mama.

ANATOMÍA PATOLÓGICA INTRAOPERATORIA

Se necesita un método rápido que permita al cirujano tomar la decisión de completar, o no, la LDN durante el acto quirúrgico.

- IMPRONTA CITOLÓGICA

El GC llega en fresco al servicio de anatomía patológica, donde se disecciona y secciona en cortes de aproximadamente 2 mm (3-5 mm). Antes de realizar el estudio por congelación se improntan todas las superficies del ganglio sobre un portaobjetos, para que queden extendidas las células que posteriormente se fijan y se someten a una tinción rápida (May-Grünwald-Giemsa) para su valoración. Es una técnica rápida y económica que ha reportado buenos resultados con elevada especificidad, pero menor sensibilidad y alto número de resultados inciertos respecto a la técnica de congelación^{188, 228}.

- SECCIONES SERIADAS POR CONGELACIÓN

La totalidad de las secciones del ganglio se colocan sobre una platina cubierta con una resina llamada OCT, la cual permite su rápida congelación a -20-30°C. A los pocos minutos la muestra está congelada, siendo posible realizar cortes finos con el criostato que posteriormente son teñidos mediante la técnica de Hematoxilina & Eosina (H&E) rápida. Es una técnica relativamente larga, con una duración mínima de 15-20 minutos dependiendo la facilidad del corte. Además, durante el proceso se pierde parte del material y las muestras resultantes pueden, debido a la congelación, mostrar

artefactos que dificulten su interpretación en el examen intraoperatorio. Estos artefactos consisten por ejemplo en la presencia de falsas vacuolas intranucleares, cuya aparición es especialmente crítica en la identificación de metástasis de carcinoma papilar, puesto que en este tipo de tumores el aclaramiento nuclear es un criterio histopatológico de especial utilidad en el diagnóstico (Figura 18).

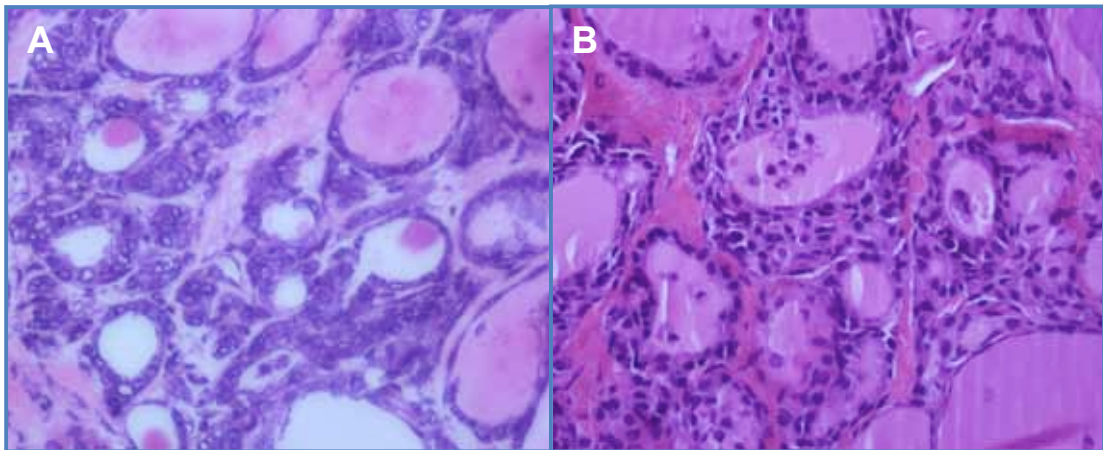


Figura 18: Sección congelada del estudio intraoperatorio (A) en qué se aprecian núcleos ópticamente vacíos que responden al artefacto de congelación y que pueden malinterpretarse como CPT. La misma sección una vez fijada en formol, incluida en parafina y teñida en el estudio definitivo (B) muestra desaparición de los núcleos vacíos que no eran reales.

Por todo esto, y sumado al hecho de que su sensibilidad no supera el 85% en condiciones óptimas, se concluye que la técnica anatomopatológica clásica es un método imperfecto para la detección intraoperatoria de metástasis, especialmente en el caso de metástasis de pequeño volumen (micrometástasis y CTA)^{188, 228, 229}.

ANATOMÍA PATOLÓGICA DIFERIDA

- CITOMETRÍA DE FLUJO

Es una técnica no morfológica que se basa en la medición de las propiedades de las células en suspensión tras ser sometidas a una tinción con un colorante fluorescente. A pesar de sus buenos resultados, no es una técnica que se utilice de forma rutinaria en el análisis de metástasis intra- ni post-operatorio y ha buscado su salida en el estudio de punción aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos, especialmente en el caso de sospecha de síndrome linfoproliferativo^{188, 228}.

- HISTOLOGÍA CLÁSICA

El material analizado en el estudio intraoperatorio es fijado posteriormente en formol e incluido en un bloque de parafina para su estudio rutinario en diferido. Se realizan diferente número de cortes con una profundidad de 150 μm (Figura 19). Algunos de los cortes son destinados al estudio morfológico convencional (tinción habitual de H&E) y otros son reservados para la posterior realización de estudio inmunohistoquímico con citoqueratinas en caso de que proceda. Ambas técnicas suelen aplicarse a las diferentes secciones de forma alterna, aunque no existe a día de hoy un protocolo estandarizado para el estudio del GC en CT, existiendo cierta variabilidad en el análisis entre distintos laboratorios

El estudio histológico convencional tiene menor sensibilidad que la inmunohistoquímica para detectar micrometástasis, por lo que en caso de un resultado morfológico negativo se procede a completar el estudio mediante la tinción inmunohistoquímica^{188, 228}.

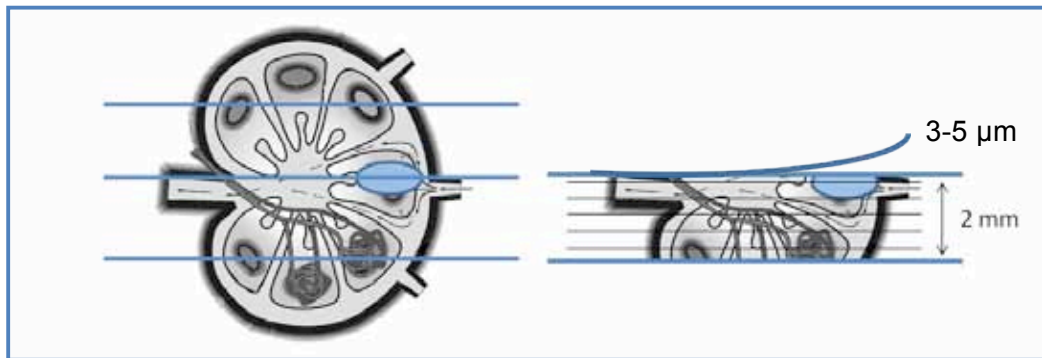


Figura 19: Ejemplo de corte del ganglio linfático: cortes de 2 mm y secciones posteriores con una profundidad de 150 µm

- TINCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA

El examen inmunohistoquímico de las metástasis consiste fundamentalmente en la detección de filamentos de queratina, que son componentes del citoesqueleto de las células epiteliales que no forman parte de la estructura del resto de células ganglionares (linfocitos, células endoteliales o macrófagos). Estos filamentos son puestos en evidencia por una serie de anticuerpos específicos, en concreto los anticuerpos anti-queratina.

En el caso del CPT, a pesar de que muestra reactividad positiva para varios marcadores (TTF1, tiroglobulina, CK-19...), se utiliza habitualmente una citoqueratina de amplio espectro (por ejemplo la AE1/AE3, Boehringer Mannheim), que es una mezcla de queratinas de

bajo y alto peso molecular que tiñe la mayor parte de las células epiteliales y muestra, por tanto, elevada sensibilidad en su detección.

Aunque la técnica puede presentar, desde el punto de vista teórico, falsos positivos secundarios a tinciones inespecíficas, inclusiones epiteliales benignas y contaminación de la pieza quirúrgica aunque estas circunstancias son totalmente excepcionales en la práctica habitual si se procura un procesamiento adecuado. La inmunohistoquímica es, por tanto, una técnica fiable, que aumenta la detección de micrometástasis en un promedio de 15-20%. Sus altos valores de especificidad y sensibilidad y su buena relación coste-efectividad la hacen una técnica óptima y necesaria para la localización de micrometástasis en aquellos ganglios inicialmente negativos con la tinción de H&E^{188, 228}.

- ANÁLISIS MOLECULAR

La técnica de RT-PCR consiste en la detección de micrometástasis basada en la amplificación del mRNA que se expresa en células tumorales mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Estas moléculas de mRNA deben ser específicas de las células tumorales y no encontrarse en las propias células del ganglio. En el caso del CPT, la diana que se utiliza es la citoqueratina 19, expresada de forma difusa e intensa en la práctica totalidad de estos tumores.

La técnica identifica y aísla el RNAm, realiza una copia mediante la transcriptasa reversa a DNAc para que posteriormente la enzima TAQ

polimerasa pueda ampliar la señal el suficiente número de veces como para poder ser detectada. Con ello se consigue la detección de una célula tumoral entre un millón de células normales.

Ello le confiere una alta sensibilidad y valor predictivo positivo, demostrando positividad hasta en un 40% de pacientes con ganglios previamente etiquetados como negativos mediante hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica²³⁰.

Al ser tan sensible, también es muy susceptible a errores técnicos como la contaminación de la muestra que podría llevar a dar valores falsos positivos. Además, es una técnica relativamente larga, que requiere materiales caros y personal preparado, por lo que su disponibilidad queda limitada y no es de uso rutinario.

Ante la crucial importancia que tiene el diagnóstico intraoperatorio para la decisión terapéutica, la investigación médica se ha centrado en avanzar en esta dirección y hoy en día se proponen métodos intraoperatorios como la inmunohistoquímica rápida²³¹ (Wave® Celerus Diagnostics, California, EEUU) o técnicas moleculares como el One Step Acid Nucleic Amplification (OSNA®, Sysmex, Kobe, Japón). Este último se basa en una RT-LAMP, descrita por primera vez por Notomi et al.²³² en el año 2000 y consistente en la transcripción reversa de RNAm de citoqueratina 19 con amplificación de DNAC, evitando los pasos de extracción y purificación de ácidos nucleicos y realizando todo el estudio en un mismo tiempo y a la misma temperatura. Con todo ello, OSNA es un método cuantitativo, automatizado y rápido, de alta sensibilidad,

especificidad y reproductibilidad y con teóricamente nulos falsos negativos. Además, permite analizar la totalidad del ganglio en el momento intraoperatorio, obteniendo en el transcurso del acto quirúrgico un resultado definitivo y cuantificado del estado del ganglio analizado (CTA vs micro o macrometástasis).

Se trata, por tanto, de una técnica óptima para el estudio intraoperatorio del ganglio linfático, bastante utilizada en cáncer de mama y con numerosos y prometedores ensayos en curso que pretenden evaluar su utilidad en tumores de pulmón, estómago, cabeza y cuello, endometrio o melanomas.

HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

2.1. HIPÓTESIS

La linfogammagrafía complementada con la detección intraoperatoria con sonda portátil se puede aplicar con seguridad en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) y ausencia de metástasis ganglionares y es útil para la estandarización de la evaluación ganglionar del cuello y su tratamiento quirúrgico.

La implementación de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela ofrecería la posibilidad de estadificar a los pacientes de forma precisa, tras evaluar todos los ganglios sospechosos, incluso en regiones no esperadas. Permitiría también individualizar la técnica quirúrgica, evitar vaciamientos ganglionares profilácticos innecesarios en caso de ganglios centinela negativos y diagnosticar metástasis y micrometástasis que pueden pasar inadvertidas por otras técnicas. Con todo ello, se podría seleccionar los pacientes de mayor riesgo y ajustar su posterior seguimiento y tratamiento al riesgo oncológico.

2.2. OBJETIVOS

Los objetivos planteados hacen referencia, principalmente, a la aplicabilidad de la linfogammagrafía y detección intraoperatoria del ganglio centinela en pacientes con CDT para su posterior validación y aplicación clínica.

Se pueden describir los objetivos del trabajo de investigación como:

Objetivo general

- Validar la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el CDT, demostrando su aplicabilidad intraoperatoria y como método diagnóstico de la distribución linfática regional del mismo.

Objetivos específicos

- Demostrar que el método es capaz de identificar el(los) ganglio(s) centinela(s).
- Estudiar las vías de drenaje linfático del CDT.
- Comparar los resultados obtenidos mediante la detección intraoperatoria del ganglio centinela con la estadificación ecográfica prequirúrgica.
- Constatar la mejora de la estadificación del CDT a través de la biopsia selectiva del ganglio centinela.
- Determinar el porcentaje de pacientes en los cuales la técnica permite un cambio en el abordaje quirúrgico de los ganglios cervicales.
- Estudiar los factores que influyen en la diseminación linfática del CDT.

- Analizar posibles factores limitantes de la técnica del GC en CDT.
- Estudiar las complicaciones post-quirúrgicas secundarias a la técnica del GC
- Analizar la sensibilidad, la especificidad, la exactitud, los valores predictivo positivo y negativo de la BSGC.

2.3. PLAN DE TRABAJO

El trabajo se desarrolló en las siguientes etapas:

1. Inclusión de pacientes en el estudio

En la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario Vall d'Hebrón se trataron 290 casos de cáncer de tiroides del 2000 al 2012. De estos, 286 se diagnosticaron como cáncer diferenciados y hasta en un 40% el diagnóstico fue incidental tras una tiroidectomía por una patología tiroidea benigna.

De junio de 2009 a enero de 2013 se incluyeron en el estudio de la BSGC a 44 pacientes consecutivos que no presentaban afectación ganglionar cervical en el momento del diagnóstico, 33 de los cuales cumplían el resto de criterios de inclusión y exclusión.

A pesar de no existir un consenso respecto al número de pacientes necesarios para la validación de la técnica, en el cáncer de mama se requiere un mínimo de 30 pacientes con una tasa de detección superior al 90% y una tasa de falsos negativos inferior al 5%²³². Además, cabe destacar que la intervención quirúrgica siempre se llevó a cabo conjuntamente por el cirujano endocrino y el médico nuclear, este último con experiencia validada en la técnica del ganglio centinela en otros tipos de cáncer.

La autora del trabajo tuvo una participación activa en la citación, administración del radiofármaco y adquisición de las imágenes así como en la intervención quirúrgica y seguimiento de los pacientes.

2. Seguimiento de los pacientes

Se siguió la evolución clínica de las complicaciones quirúrgicas en caso de que existieran, durante un mínimo de 8 y un máximo de 50 meses. Se consideró apropiado incluir en el estudio la valoración de la estadificación del 7º día post-tratamiento con radioyodo. Aunque se puede especular sobre su impacto clínico, la valoración pronóstica no deja de ser complicada e implanteable mientras no se valide la técnica¹¹⁷.

3. Análisis estadístico de los datos y redacción del texto

El análisis de todos los datos definitivos, con el estudio estadístico y la redacción final se llevó a cabo en los últimos 6 meses del estudio.

La duración total del estudio, desde su inicio a la publicación de resultados, ha sido de 4 años y 2 meses.

METODOLOGIA

1. POBLACIÓN A ESTUDIAR

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo y analítico con una intervención cuasi-experimental. Se incluyeron 44 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides sometidos a intervención quirúrgica (IQ) en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona durante el periodo comprendido entre julio de 2009 y enero de 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Esta muestra fue obtenida mediante una selección de pacientes a fin de adecuar las indicaciones de la técnica en estudio. Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión a los que fueron sometidos todos los pacientes:

Criterios de inclusión

- Aceptación por escrito del paciente.
- Diagnóstico o sospecha de CDT por PAAF prequirúrgica.
- Diagnóstico de CDT en el estudio anatomopatológico postquirúrgico.
- Tener una ecografía de estadificación ganglionar dentro de los 3 meses previos al tratamiento quirúrgico.
- Ausencia de evidencia clínica o ecográfica de afectación ganglionar locorregional.
- Programación para tratamiento quirúrgico en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

Criterios de exclusión

- Negativa del paciente
- CDT localmente avanzado por invasión extensa de estructuras vecinas o con diseminación sistémica en el momento del diagnóstico.
- Contraindicaciones para realizarse estudios de medicina nuclear: embarazo o lactancia (aunque sería una contraindicación relativa puesto que la dosis estimada al feto es mínima).
- Intervenciones quirúrgicas o irradiación de cabeza y cuello previos, por cualquier motivo.

VARIABLES

Se elaboró una base de datos en la que se incluyeron las siguientes variables:

Datos de filiación:

- Número de historia asignado por el hospital
- Edad
- Sexo
- Fechas relevantes: ecografía, IQ, tratamiento con ^{131}I

Antecedentes personales:

- Enfermedad tiroidea concomitante
- Enfermedad no tiroidea concomitante y relevante

Diagnóstico:

- Ecográfico
- PAAF
- Otras pruebas de imagen

Linfadenectomía y SPECT-CT:

- Número, localización y contaje del drenaje de los GC

Detección quirúrgica:

- Tipo de intervención
- Número, localización y contaje del drenaje de los GC

Estudio anatomopatológico:

- Diagnóstico intraoperatorio: de la pieza quirúrgica y ganglios centinela enviados
- Diagnóstico diferido:
 - o Histología
 - o Tamaño
 - o Multicentricidad
 - o Extensión tumoral (invasión vascular, capsular y extratiroidea)
 - o Afectación de los ganglios y ganglios centinela disecados
 - o Otros hallazgos: tiroiditis, hiperplasia...

Complicaciones post-quirúrgicas:

- Lesiones recurrenciales transitoria y permanente
- Lesiones paratiroideas transitoria y permanente
- Hematoma cervical
- Infección de la herida quirúrgica
- Otras complicaciones más raras

Tratamiento con ¹³¹I:

- Captaciones extra-tiroideas en el RCT y SPECT-CT

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El programa utilizado para el estudio estadístico fue el SAS® v9.2. Las variables cualitativas se describieron mediante Tablas de frecuencias mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar.

La asociación entre el resultado del ganglio centinela y las variables cualitativas se evaluó mediante el test chi-cuadrado de Pearson, y en caso de no cumplirse las condiciones de aplicación de éste, se utilizó el test exacto de Fisher. Si la variable analizada era de naturaleza ordinal se comprobó la existencia de tendencia lineal de las frecuencias mediante el test de Cochran-Armitage. En el caso de las variables cuantitativas se comparó las medias mediante el test t. En este caso se comprobó la asunción de normalidad de la variable analizada mediante la inspección de gráficos cuantil-cuantil.

Se comparó las medias del número de ganglios respecto los grupos de tiroiditis mediante una regresión de Poisson utilizando el test chi-cuadrado de Wald.

En el análisis de diagnóstico, se estimó los intervalos de confianza de los parámetros utilizando el método de Clopper-Pearson.

En todos los casos se consideró un resultado significativo si el grado de significación (P-valor) era inferior al 5%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Vall d'Hebrón y todos los pacientes fueron informados detalladamente del estudio antes de su inclusión, obteniendo el consentimiento por escrito de todos los participantes.

Aunque para la realización del estudio es necesario conocer el nombre, apellidos y número de historia clínica, esta información, así como el resto de datos no relevantes para la obtención de los objetivos, solamente se almacenarán en la base de datos informática y serán obviados o codificados en la base principal del estudio. Toda esta información será destruida una vez finalizado el estudio.

Además, el autor de esta tesis declara no tener ninguna relación económica ni haber recibido ninguna financiación para la elaboración de este estudio, ni ningún tipo de interferencia que haya podido sesgar inadecuadamente sus resultados.

2. TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA CON RADIOFÁRMACOS

El día previo a la cirugía, todos los pacientes acudieron al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, donde se realizó una linfogammagrafía con SPECT-TC de la zona cervical con el fin de determinar el mapa linfático de la zona y orientar al cirujano en la intervención.

A. RADIOFÁRMACO

El radiofármaco elegido para el estudio fue Nanocoloide de albúmina humana marcada con ^{99m}Tc -Tecnecio (Nanocoll®, GE Healthcare Bio-Sciences, Madrid-España o Nanocoll®, Gipharma SRL, Saluggia-Italia), con un diámetro $\leq 80\text{nm}$ en al menos el 95% de sus partículas¹⁸⁹ (Figura 20).

PREPARACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DEL RADIOFÁRMACO

La preparación del Nanocoll® se realizó en la Unidad de Radiofarmacia del mismo servicio. Esta preparación se lleva a cabo añadiendo 2 ml de una solución de pertecnetato sódico ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$) de 1,85 GBq (50 mCi) al vial de Nanocoll® y agitando suavemente hasta comprobar la completa disolución del liofilizado. Este vial contiene además una sal de estaño (Cl_2Sn), necesaria para la reducción de la valencia del pertecnectato, hecho que permite su unión con el coloide. La disolución se deja incubar durante 45 minutos a temperatura ambiente. Antes de dispensarlo se debe agitar y comprobar la nitidez del mismo (Figura 20).



Figura 20: A) Nanocoll®: La presentación farmacéutica es en forma de multidosis (5 viales con 500 µg de nanocoloide de albúmina humana cada uno). B) proceso de preparación del sulfuro coloidal y C) blindaje para su conservación y transporte hasta el momento de ser administrado.

El control de calidad está destinado a buscar el tecnecio libre que no se ha unido al coloide mediante la técnica de Cromatografía en capa fina. Como fase estacionaria se utilizan tiras de ITLC-SG (instant thin layer chromatography silica gel) que se introducen dentro de la cámara cromatográfica donde estará la fase móvil de metanol:agua (85:15 v/v). El solvente difunde por capilaridad a través de la tira y se separa el radiofármaco del Tecnecio libre. El ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina queda en el origen y el ^{99m}Tc -pertechnetato sódico es arrastrado hasta el final (Figura 21). El rendimiento de marcaje se calcula cortando la tira por la mitad y determinando la actividad de cada una en un activímetro y aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Rendimiento de marcaje (\%)} \quad \text{o pureza radioquímica} = \frac{\text{Actividad en segmento inferior}}{\text{Total de la actividad de la tira} \times 100}$$

La pureza del radiofármaco es siempre superior a 95%, de otra forma el radiofármaco se desecharía.

Para la preparación y control de calidad del mismo se siguen las instrucciones del Procedimiento Normalizado de Trabajo de la Unidad de Radiofarmacia del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

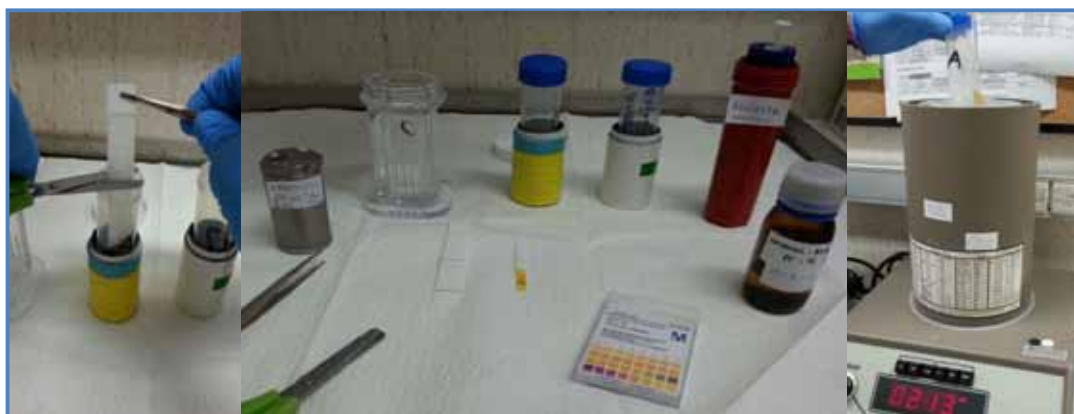


Figura 21: Control de calidad por cromatografía en capa fina.

ADMINISTRACIÓN DEL RADIOFÁRMACO

Para la administración del radiofármaco se citó al paciente el día antes de la intervención y se solicitó la colaboración del Servicio de Radiología del mismo Hospital. El especialista en Ecografía de Tiroides, conjuntamente con un especialista en Medicina Nuclear procedieron a la inyección de una dosis única de ^{99m}Tc -nanocoloide (Nanocoll®) de forma intratumoral guiada por ecografía (Figura 22). Se dejó la vía peritumoral para aquellos casos en que el tamaño o las características de la lesión (quistificación o

calcificaciones...) dificultaban la administración intratumoral o el posterior drenaje del radiofármaco. Se utilizó un ecógrafo (Antares Acuson, Siemens) con una sonda lineal multifrecuencia (7,2-11,4 Mhz) y una jeringa de tuberculina de 1 ml con una aguja de punción subcutánea. La dosis se preparó con un volumen pequeño de 0,1-0,2 ml de suero fisiológico a fin de evitar altas presiones intratumorales y con una actividad suficiente, 148 MBq (4 mCi), para permitir una correcta detección quirúrgica a las 24 horas de la administración. En dos casos fue necesaria la inyección peritumoral. El primero era un paciente con una lesión primaria calcificada y el segundo era un paciente con una lesión quística que no mostró drenaje en la linfogammagrafía y al repetir la inyección se prefirió el abordaje peritumoral. En ningún caso se necesitó la administración de anestesia local.



Figura 22: Administración del radiofármaco en el Servicio de Radiología del Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

B. LINFOGAMMAGRAFÍA

De 1 a 3 horas después de la inyección del radiofármaco, se adquirieron imágenes planares prequirúrgicas, que evidenciaron la migración y drenaje cervical o por el contrario, la necesidad de la reinyección del trazador isotópico. Se suplementó el estudio con imágenes SPECT-CT de la misma zona.

Se utilizó una gammacámara de dos cabezales y tubo de rayos X de baja dosis (Hawkeye 4 de General Electric Medical System, Milwaukee, WI, EEUU) con un colimador de alta resolución y baja energía (LEHR). Se colocó al paciente en la camilla de la gammacámara en posición de decúbito supino con leve hiperextensión de la región cervical. Se especificó en la estación de trabajo que la adquisición se realizara con un pico de energía de 140 KeV $\pm$ 20 %, corrección de *scatter* y con los parámetros descritos en la [Tabla 9](#).

Para la obtención de imágenes, se siguió el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Servicio.

Imágenes estáticas planares en proyección anterior y lateral y oblicua derecha e izquierda	Imágenes tomográficas spect-ct
Matriz: 256 x 256 Zoom: 1 Tiempo: 300 segundos/imagen	Matriz: 128x128 Zoom: 1 Giro: 360° en modo step and shot Tiempo: 60 imágenes de 20 segundos (1 imagen cada 6°) TAC: helicoidal con pitch de 1,9, intervalo de 4,42 mm, matriz de 512x521 y energía de 2,5 mA y 140 KeV.

Tabla 9: Parámetros de trabajo para la obtención de imágenes planares y SPECT-CT en la linfogammagrafía del GC de Carcinoma diferenciado de tiroides.

Con el fin de facilitar la localización posterior en quirófano, a los pacientes se les realizaron marcas en la piel con un rotulador de tinta indeleble en la proyección más próxima a la piel y al ganglio centinela y ayudándose con un puntero con una fuente de ^{99m}Tc .

Se procesó el SPECT-TC obteniendo imágenes de fusión en los tres planos (transaxial, coronal y sagital), que se compararon con las imágenes planares, realizándose de ambas, capturas de pantalla con la triangulación de cada ganglio centinela. Toda esta información se envió al PACS (sistema de almacenaje y visualización de imágenes médicas) para permitir su posterior visualización desde la pantalla localizada en el quirófano.

Se consideró GC todo aquel foco de radioactividad que correspondiera a una posible localización ganglionar y que tuviera una captación superior al 10% del foco ganglionar con mayor captación localizado en las imágenes. Además de identificar el número de ganglios, se especificó su localización y su actividad relativa, expresada en cuentas (Figura 23) con el fin de mejorar el soporte quirúrgico y facilitar la decisión del cirujano a la hora de disecar el o los ganglios centinela en cada territorio linfático.

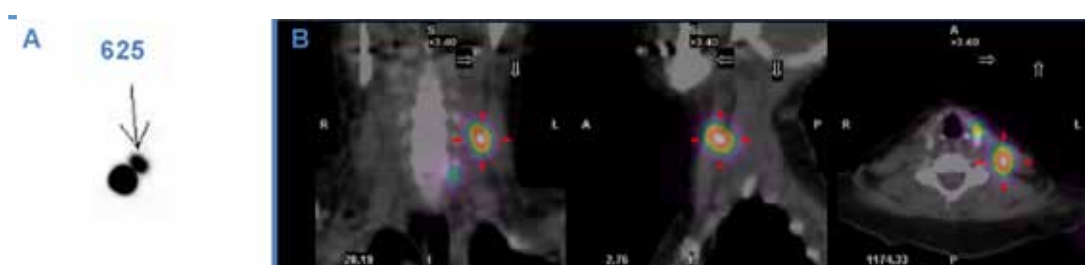


Figura 23: Linfogramagrafía. Imagen planar (A) y SPECT-CT (B) que muestran un GC en compartimento lateral. En estas imágenes se triangula el GC y se especifica el número de cuentas, concretamente 625 cuentas.

C. DETECCIÓN QUIRÚRGICA CON SONDA PORTÁTIL

En todos los pacientes la cirugía se llevó a cabo el día después de la administración y obtención de las imágenes gammagráficas y ésta fue realizada por la Unidad de cirugía endocrina del Hospital Universitario de Vall d'Hebrón.

En un primer momento se procedió a realizar la tiroidectomía en todos los casos, independientemente del tamaño tumoral. De este modo, se evitó que la intensidad del lecho tumoral ensombreciera otros focos de actividad cercanos (efecto shine trough). Posteriormente, con el cabezal de la sonda debidamente protegido por un plástico estéril, el médico nuclear inició el rastreo, orientado por las imágenes linfogammagráficas y las marcas en la piel. El rastreo se realizó siempre de planos superficiales a profundos, por todo el campo quirúrgico e incluyendo los compartimentos central, laterales y mediastínico superior. Con ello, se orientó al cirujano cuales eran las zonas de mayor actividad donde se esperaba localizar el GC. Una vez se encontró el GC, se procedió a su conteo ex vivo, expresado en cuentas por segundo (cps) y se volvió a introducir la sonda hasta comprobar que la actividad residual era inferior al 10% del GC de mayor conteo intraoperatorio y, por tanto, se podía considerar actividad de fondo. Por tanto, se consideró GC todo aquel ganglio con tasa de conteo radiactivo superior al 10% de la actividad máxima detectada. Los GC fueron enviados a anatomía patológica para un análisis perioperatorio indicando en cada caso la localización y el conteo.

En este estudio y puesto que la técnica todavía no ha sido validada, se realizó el vaciamiento del compartimento central (CC) a todos los pacientes

Sonda detectora	
Cristal	CdZnTe
Intervalo de energía	20-364 KeV
Eficiencia del detector para el ^{99m}Tc (energía gamma de 140KeV)	> 60%
Medidas	Ø11 mm x 175 mm
Peso	140 g (excluyendo el cable)
Unidad central	
Fuente de energía	Batería recargable
Audio	Modo BIP o FM
Contador	0 a 15.000 cps
Medidas	245 x 233 x 270 mm
Peso	2 kg
Colimador de la sonda	
Material	High Energy Tungsten
Intervalo de energía	20-300 KeV
Diámetro de apertura	11 mm

Tabla 10: Características principales del equipo de detección

3. ANÁLISIS DEL GANGLIO CENTINELA. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Todos los ganglios, tanto los ganglios centinela, como los ganglios regionales, se enviaron al departamento de anatomía patológica etiquetados como ganglio centinela o vaciamiento ganglionar, registrando en todos los casos el número, dimensiones, número de cps y nivel cervical al que pertenecían.

Se estudiaron de forma peri-operatoria los ganglios centinela que fueron recibidos en fresco procedentes del quirófano. Se realizó improntas citológicas procediéndose posteriormente al estudio por congelación y obteniéndose el resultado que fue comunicado inmediatamente al cirujano.

Se estudiaron de forma diferida el resto de ganglios centinela y de ganglios del vaciamiento central y lateral, si se disponía de ellos. Los ganglios conservados en formol se incluyeron en el bloque de parafina y se analizaron en diversas secciones, seleccionándose una u otras para el estudio histológico convencional bajo microscopio óptico con tinción de hematoxilina-eosina o, en caso de negatividad, para la tinción inmunohistoquímica (AE1/AE3).

Tomando como referencia la experiencia reportada en otros tumores y expresada en las guías TNM de la AJCC, 7ª edición⁶¹, el ganglio linfático se consideró positivo en caso de objetivarse macro (N1) o micrometástasis (N1mi) y negativo cuando hubo ausencia de células tumorales (N0) o cuando éstas eran aisladas (N0i+).

4. SEGUIMIENTO

COMPLICACIONES

Los pacientes fueron controlados durante un mínimo de 8 y un máximo de 50 meses con el fin de registrar las posibles complicaciones derivadas de la cirugía y la técnica del ganglio centinela.

VALORACIÓN de la ESTADIFICACIÓN POST-TRATAMIENTO con ^{131}I

El tratamiento con ^{131}I se realizó pasado un mes de la cirugía, consiguiendo estimulación de la TSH en todos los pacientes mediante TSH recombinante humana o mediante supresión de la LT4 durante cuatro semanas. Las dosis administradas se decidió en función del riesgo estimado según el protocolo de tratamiento utilizado en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

La evaluación se realizó teniendo en cuenta los resultados del RCT + SPECT-CT realizados al 7º día tras el tratamiento con radioyodo. Se valoró la existencia de captaciones en la región cervical correspondientes a lesiones ganglionares en CC o CL y se consideró la ausencia de captación extratiroidea cervical como un buen resultado, sobre todo en aquellos pacientes clasificados como N0 tras la cirugía.

RESULTADOS

El estudio de validación de la técnica quirúrgica del ganglio centinela se llevó a cabo de forma prospectiva en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón durante el período comprendido entre julio de 2009 y enero de 2013. Al inicio del estudio se consideraron 44 pacientes, sin embargo 11 tuvieron que ser excluidos por no cumplir los criterios de inclusión como se detalla en la [Tabla 11](#). Los 33 pacientes restantes con sospecha (8) o con diagnóstico (25) de cáncer diferenciado de tiroides y ausencia aparente de afectación ganglionar por ecografía prequirúrgica, fueron tratados mediante tiroidectomía con la aplicación de la BSGC. En todos ellos se completó la linfadenectomía (LDN) del compartimento central y si se precisaba, también del compartimento lateral. Y por último, todos los pacientes fueron tratados posterior con radioyodo.

ANTES DE INYECTAR EL RADIOFÁRMACO	
1	Embarazo
2	Negativa del paciente durante el estudio
3	Negativa del paciente durante el estudio
DESPUÉS DE INYECTAR EL RADIOFÁRMACO	
4	Invasión traqueal extensa (pT4a) con actuación quirúrgica complicada
5	Pasó de sospecha preIQ a benignidad intraIQ y en el estudio definitivo
6	Pasó de sospecha preIQ a benignidad intraIQ y en el estudio definitivo
7	Pasó de sospecha preIQ a benignidad intraIQ y microcarcinoma en el estudio definitivo
8	Pasó de sospecha preIQ a benignidad intraIQ y microcarcinoma en el estudio definitivo
9	Pasó de sospecha preIQ a benignidad intraIQ y microcarcinoma en el estudio definitivo
10	Pasó de sospecha preIQ a benignidad intraIQ y microcarcinoma en el estudio definitivo
11	Pasó de sospecha pre IQ a benignidad intraIQ y CPT en el estudio definitivo

[Tabla 11](#): Los 11 pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión y sus causas.

En la siguiente Tabla ([Tabla 12](#)) se exponen los datos clínico-quirúrgicos e histológicos de todos los pacientes.

CASO	PACIENTE		TUMOR					INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		ANATOMÍA PATOLÓGICA									
	SEXO	EDAD	LOC.	TMÑ.	VARIANTE	TNM ECO	TNM MAP	INYECCIÓN	REALIZADA	PROPUESTA	GC+GC		G+G		CL DCHO	CL IZQ	TIROI-DITIS	MULTI CEN.	EXT. EXTRAT
1	1	38,7	DCHO	14	CLÁSICO	T1bN0	T3N0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/3	-	-	0/3	-	-	NO	NO	SI
2	1	34,2	IZQ	20	CLÁSICO	T2N0	T2N0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/2	-	0/3	0/14	-	0/4	SI	UNILAT	NO
3	1	22,3	ISTMO	12	CLÁSICO	T1bN0	T3N1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	3/6	0/1	-	3/19	0/1	-	NO	NO	NO
4	1	55,6	DCHO	20	CLÁSICO	T1bN0	T1bN1b	INTRAT.	TT+VC+VL	TT+VC+VL	1/2	1/2	-	2/11	1/7	-	NO	BILAT	NO
5	2	75,4	IZQ	15	CLÁSICO	T1bN0	T1bN0	PERIT.	TT+VC	TT	0/2	-	0/2	0/4	-	0/2	NO	NO	NO
6	2	81,9	DCHO	35	CLÁSICO	T2N0	T2N0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/4	-	-	0/8	-	-	NO	NO	NO
7	1	27,9	IZQ	25	CLÁSICO	T2N0	T2N1b	INTRAT.	TT+VC+VL	TT+VC+VL	-	-	3/3	5/9	-	14/20	NO	NO	NO
8	1	36,0	DCHO	20	CLÁSICO	T1bN0	T1bN1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	1/4	-	-	2/11	-	-	NO	NO	NO
9	1	66,0	IZQ	20	CLÁSICO	T1bN0	T1bN0	INTRAT.	TT+VC	TT	-	-	0/5	0/9	-	0/16	SI	NO	NO
10	1	65,7	DCHO	10	MICROCA.	T1aN0	T1aN0	INTRAT.	TT+VC	TT	-	0/1	-	0/26	0/3	-	SI	UNILAT	NO
11	1	76,5	IZQ	5	MICROCA.	T1aN0	T1aN0	PERIT.	TT+VC	TT	0/3	-	0/1	0/15	-	0/1	NO	NO	NO
12	1	47,6	DCHO	11	CLÁSICO	T1bN0	T1bN0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/3	0/1	0/1	0/22	0/1	0/1	SI	BILAT	NO
13	1	33,7	DCHO	20	CLÁSICO	T2N0	T3N1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	0/1	-	-	1/2	-	-	NO	NO	SI
14	1	58,1	ISTMO	10	FOLICULAR	T1aN0	T3N1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	2/3	0/1	-	4/5	0/1	-	NO	NO	SI
15	2	63,3	IZQ	24	CLÁSICO	T2N0	T2N0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/1	-	-	0/9	-	-	SI	UNILAT	NO
16	1	62,4	DCHO	20	CLÁSICO	T2N0	T3N1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	1/1	-	-	1/16	-	-	SI	UNILAT	SI
17	1	53,1	DCHO	10	MICROCA.	T1aN0	T1aN1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	1/1	0/1	-	1/14	0/2	-	SI	UNILAT	NO

CASO	PACIENTE		TUMOR		INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA			ANATOMÍA PATOLÓGICA						TIROI-DITIS	MULTI CEN.	EXT. EXTRAT		
	SEXO	EDAD	LOC.	TMÑ.	VARIANTE	TNM ECO	TNM MAP	INYECCIÓN	REALIZADA	PROPUESTA	GC+/GC		G+/G				CL DCHO	CL IZQ
18	1	69,7	DCHO	13	CLÁSICO	T2N0	T3N0	INTRAT.	TT+VC	TT	-	-	-	0/4	-	-	NO	SÍ
19	1	40,6	DCHO	25	CLÁSICO	T2N0	T2N1b	INTRAT.	TT+VC+VL	TT+VC+VL	1/1	-	1/1	5/11	-	2/5	SI	NO
20	1	34,8	IZQ	25	CLÁSICO	T2N0	T2N0	INTRAT.	TT+VC	TT	-	-	0/1	0/24	-	0/1	NO	NO
21	1	41,5	DCHO	7	MICROCA.	T1aN0	T1aN0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/3	0/3	-	0/10	0/3	-	NO	NO
22	1	68,2	DCHO	25	FOLICULAR	T2N0	T3N0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/3	-	-	0/13	-	-	SI	SI
23	2	24,4	DCHO	35	CLÁSICO	T2N0	T3N1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	3/3	-	-	11/14	-	-	NO	NO
24	1	23,4	DCHO	9	MICROCA.	T1aN0	T1aN1b	INTRAT.	TT+VC+VL	TT+VC+VL	-	4/5	1/1	0/5	4/7	1/3	NO	NO
25	1	65,4	ISTMO	10	MICROCA.	T1aN0	T1aN0	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	0/2	-	0/3	0/8	-	0/3	SI	NO
26	1	66,0	DCHO	20	P.SÓLIDO	T2N0	T3N0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/2	-	-	0/7	-	-	NO	SI
27	2	61,4	DCHO	17	CLÁSICO	T1bN0	T1bN1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	1/3	0/1	-	2/6	0/1	-	NO	UNILAT
28	1	52,7	IZQ	8	MICROCA.	T1aN0	T1aN0	INTRAT.	TT+VC	TT	-	-	0/3	0/15	-	0/3	SI	UNILAT
29	1	40,0	DCHO	15	CLÁSICO	T1bN0	T3N1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	-	0/1	-	3/3	0/1	-	NO	SI
30	1	69,2	DCHO	35	P.SÓLIDO.	T2N0	T2N0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/2	-	-	0/7	-	-	SI	NO
31	1	33,8	DCHO	7	MICROCA.	T1aN0	T1aN0	INTRAT.	TT+VC	TT	0/2	0/1	-	0/11	0/1	-	NO	NO
32	1	44,2	DCHO	22	CLÁSICO	T2N0	T3N1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	1/1	-	-	5/13	-	-	NO	SI
33	1	35,9	DCHO	15,0	CLÁSICO	T2N0	T3N1a	INTRAT.	TT+VC	TT+VC	3/4	-	-	4/17	-	-	NO	SI

Tabla 11: Datos clínicos, quirúrgicos e histológicos de los pacientes del estudio

LOC.- localización, TMÑ.- tamaño, ECO- ecografía, AP- anatomía patológica, GC- ganglio centinela, G- ganglio, CC y CL- compartimento central y lateral, DCHO- derecho, IZQ- izquierdo, +- positivo, MULTICEN.- multicentricidad, EXT- EXTRAT.- extensión extratiroidea, MICROCA.- microcarcinoma, P.SÓLIDO- patrón sólido, INTRAT.- intratiroideo, TT- tiroidectomía total, VC y VL- vaciamiento central y lateral, UNI y BILAT- uni y bilateral.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Como se detalla en la [Tabla 13](#), de los 33 pacientes, había 5 hombres y 28 mujeres con una media de 50,6 años de edad, siendo el 54,5% mayores de 45 años. Siete pacientes presentaban antecedentes de patología tiroidea (3 hipotiroidismo, 5 bocio multi-nodular) y cinco, antecedentes de patología oncológica (linfoma, melanoma, neoplasia vesical, de mama, de colon y gástrica). En relación al tumor primario, el tamaño medio observado en la pieza quirúrgica fue de 17,5 mm, clasificados según la 7ª edición de AJCC Cancer Staging Manual⁶¹. Nueve pacientes (27,3%) presentaron una lesión ≤ 10 mm (microcarcinoma). La variante histológica predominante fue la clásica (63,6%) y hubo una mayor distribución de los tumores en el lóbulo derecho (66,7%) e inferior (66,6%).

Parámetros	N=33	%
Edad (media, DE y rango)	50,6 +/- 17,2 y rango de 22,3-81,9 años	
Sexo		
Hombre	5	15,2%
Mujer	28	84,8%
Tamaño tumoral (media, DE y rango)	17,5 +/- 8,2mm y rango de 5-35mm	
Estadío tumoral ⁶¹		
T1a	9	27,3%
T1b	15	45,4%
T2	9	27,3%
N0	33	100%
Localización tumoral		
Lóbulo tiroideo derecho / izquierdo	22 / 8	66,7 / 24,2%
Lóbulo tiroideo inferior / superior	21 / 9	66,6 / 27,3%
Istmo	3	9,1%
Variante histológica ⁸		
Papilar variante clásica	21	63,6%
Microcarcinoma papilar	8	24,2%
Papilar variante folicular	2	6,1%
Papilar con patrón sólido	2	6,1%

Tabla 13: Características clínicas y patológicas de los pacientes incluidos en el estudio.

LINFOGAMMAGRAFÍA PREQUIRÚRGICA Y DETECCIÓN QUIRÚRGICA CON SONDA PORTÁTIL

Como se representa en la [Figura 25](#), el ganglio centinela (GC) se identificó en 29 de los 33 pacientes (87,9%) en la linfogammagrafía. De los 6 pacientes con ausencia de drenaje en las imágenes prequirúrgicas (casos 10, 15, 18, 20, 21 y 30), 5 mostraron GC de forma intraoperatoria, realizándose la localización de GC con sonda detectora de rayos gamma o portátil en 32 de los 33 pacientes (96,9%). Al paciente sin localización linfogammagráfica ni intraoperatoria del ganglio centinela (caso 18), se decidió aplicar el protocolo habitual del HUVH y se le realizó tiroidectomía + vaciamiento central profiláctico.

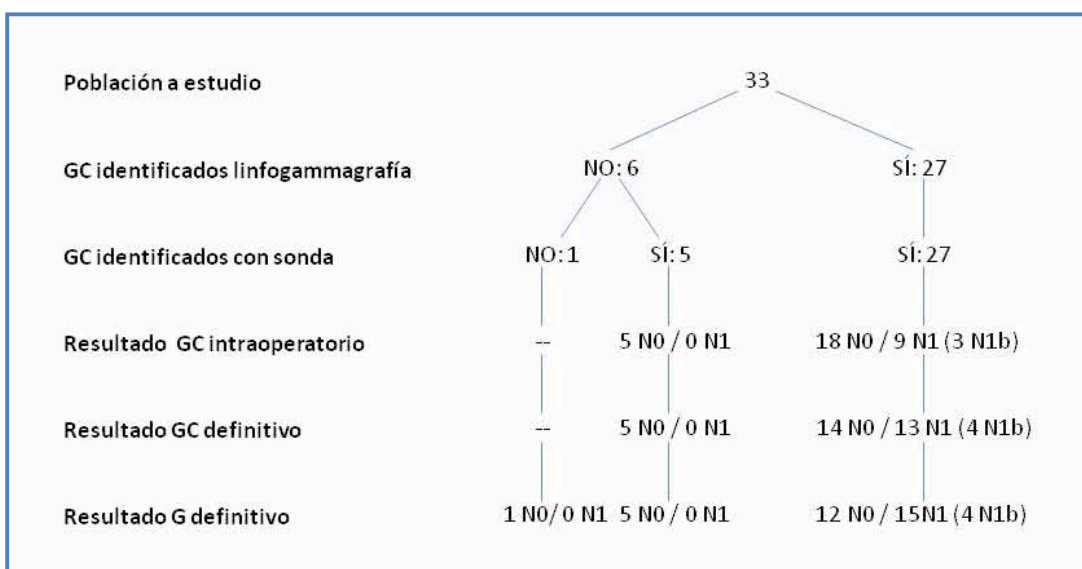


Figura 25: Correlación entre los hallazgos de la linfogammagrafía, la detección intraoperatoria así como del estudio anatomopatológico intraoperatorio y definitivo de G y GC. Descripción de los casos falsos negativos.

En relación a las imágenes planares y SPECT-CT ([Tabla 14](#)), de los 27 pacientes con visualización de GCs en la linfogammagrafía planar o SPECT-CT, en 10 pacientes se encontraron más GCs en el SPECT-CT respecto a la imagen planar, en 2 de ellos sin visualización de ganglios en

la imagen planar y en 6 se aumentó también el número de compartimentos con GC (Figura 26). En todos ellos el SPECT-CT definió mejor el nivel anatómico donde se encontraban los ganglios.

CASO	IMAGEN PLANAR			IMAGEN SPECT-CT			Comentarios (se detecta...)
	CC	CL DCHO	CL IZQ	CC	CL DCHO	CL IZQ	
1	1			2			Más GC
2	2		3	2		4	Más GC
3	4	1		5	1		Más GC
4	2	2		2	2		
5	1		1	1		1	
6	1			1			
7			2			2	
8	2			3			Más GC
9			1			1	
10	0			0			Ausencia de drenaje
11	2		4	3		4	Más GC
12	2			2			
13	1		1	1		1	
14	3	2		3	2		
15	0			0			Ausencia de drenaje
16	1	2		1	2		
17		1		1	1		Más GC y más compartimentos
18	0			0			Ausencia de drenaje
19		1	1	1	1	1	Más compartimentos
20	0			0			Ausencia de drenaje
21	0			0			Ausencia de drenaje
22	1			1			
23		2			2		
24		3	2		3	2	
25	1		2	1		2	
26	0			1			Más GC y más compartimentos
27	2	1		2	1		
28			1			1	
29	1			1	1		Más GC y más compartimentos
30	0			0			Ausencia de drenaje
31	2			2	1		Más GC y más compartimentos
32	0			1			Más GC y más compartimentos
33	3			3			

Tabla 14: Correlación entre los hallazgos de la imagen planar y SPECT-CT de la linfogamagrafía prequirúrgica.

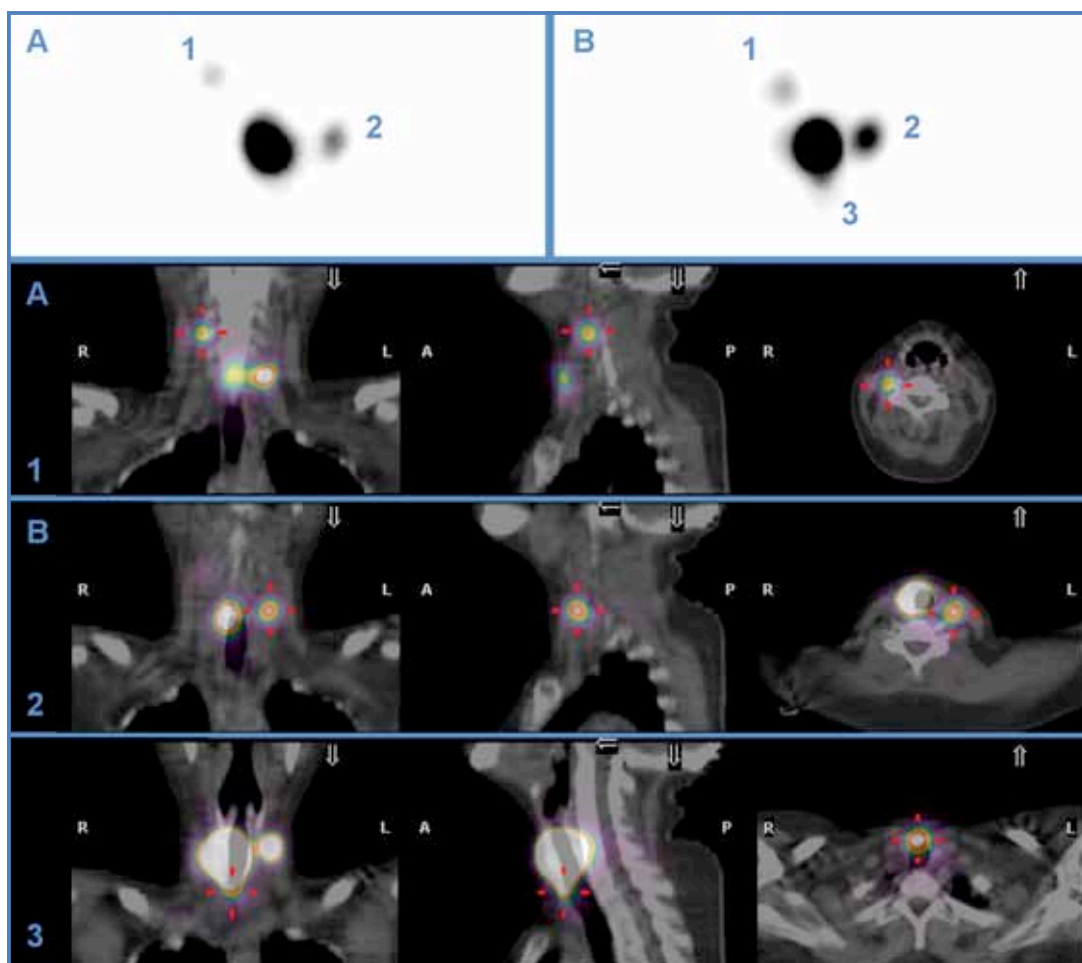


Figura 26: Linfogramagrafía caso 19. Imagen planar (A) con dos GC en CL derecho e izquierdo y SPECT-CT (B) con visualización de un tercer GC en CC.

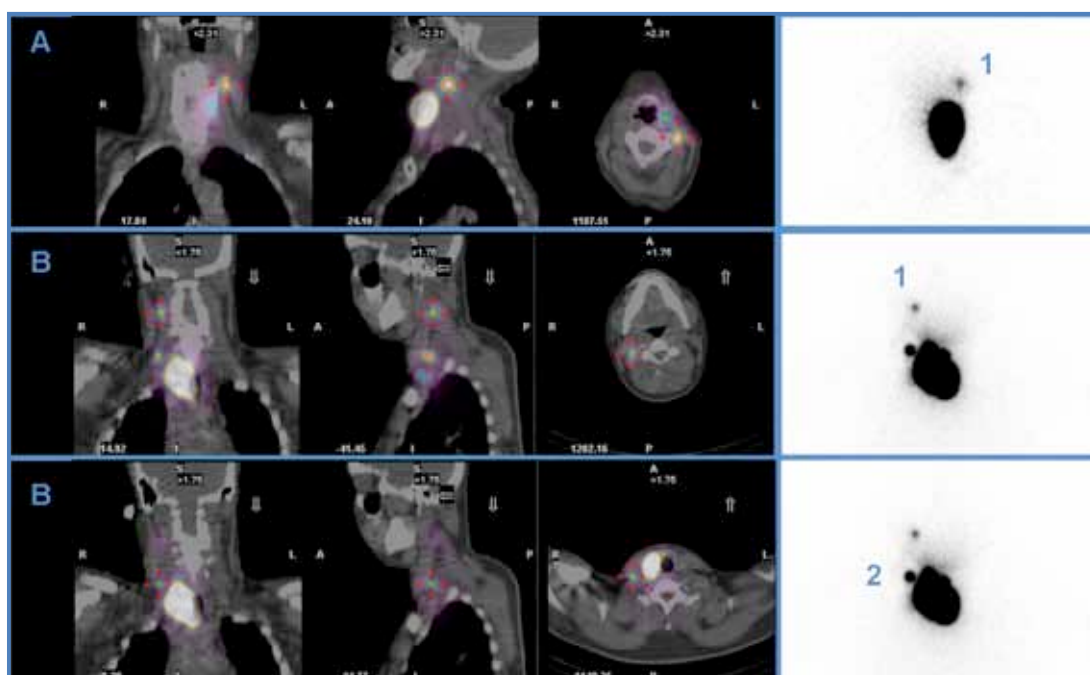


Figura 27: Linfogramagrafía caso 28 y 23: SPECT-CT caso 28 (A) con un único GC en CL izquierdo y SPECT-CT caso 23 (B) con dos GC en CL derecho.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA: DETECCIÓN DE G Y GC EN LA IQ

Para facilitar la comprensión de los resultados obtenidos en la detección intraoperatoria con sonda portátil de todos los ganglios y ganglios centinela se hace una descripción de estos hallazgos en las [Tablas 15 y 16](#).

Ganglios centinela en la IQ

En 32 pacientes se extrajeron 104 GC con una media de 3,25 GC por paciente y 2,2 GC por compartimento explorado. Se resecó 1 ganglio centinela en 7 pacientes (21,9%), 2 GC en 4 pacientes (12,5%), 3 en 6 pacientes (18,7%) y más de 3 en 15 pacientes (46,9%) ([Figura 27](#)).

En un análisis por ganglios: 62 ganglios centinela se localizaron en compartimento central (CC), 18 en compartimento lateral (CL) derecho y 24 en compartimentos lateral izquierdo (tres de ellos en compartimento lateral contralateral al tumor).

En un análisis por paciente: 12 pacientes tenían ganglios centinela sólo en compartimento central, 7 sólo en compartimento lateral (el caso 24 con ganglios centinela en ambos compartimentos laterales) y 13 en ambos territorios ganglionares, central y lateral (los casos 12 y 19 con ganglios centinela en compartimento central y lateral contralateral al tumor).

Los ganglios centinela se localizaron en compartimento central en el 78,1% (25 de 32 pc con 62 GC) y lateral en 62,5% (20 de 32 pc con 42 GC) de los pacientes respectivamente.

Ganglios de la linfadenectomía en la IQ

En 32 pacientes se extrajeron 448 ganglios (344 G + 104 GC), con una media de 14 ganglios (G) por paciente.

En un análisis por ganglios: 361 ganglios se localizaron en CC, 28 en compartimento lateral derecho y 59 en compartimento lateral izquierdo (9 de ellos en compartimento contralateral al tumor).

En un análisis por paciente: 12 pacientes tenían G sólo en compartimento central y 20 en ambos territorios ganglionares, central y lateral (los casos 12, 19 y 24 con ganglios en compartimento central y lateral contralateral al tumor).

Los ganglios se localizaron en compartimento central en el 100% (32 de 32 pc con 361 G) y lateral en 62,5% (20 de 32 pc con 87 GC) de los pacientes respectivamente.

ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO DE G Y GC

Para facilitar la comprensión de los resultados obtenidos en el análisis hitopatológico de todos los ganglios y ganglios centinela se hace una descripción de estos hallazgos en las [Tablas 15 y 16](#).

GC en la anatomía patológica perioperatoria y definitiva

En 11 de los 32 pacientes (34,3%) se mostraron GC metastásicos en el estudio anatomopatológico intraoperatorio, correspondiendo a 25 de 104 GC (24%). En 13 de 32 pacientes (40,6%) se mostraron GC metastásicos en el estudio anatomopatológico definitivo, correspondiendo a 28GC+ de 104GC (28,8%) ([Figura 25](#)).

En un análisis por ganglios: 18 ganglios centinela positivos se localizaron en CC, 5 en compartimento lateral derecho y 5 en compartimentos lateral izquierdo (2 de ellos en compartimento contralateral al tumor).

En un análisis por paciente: de los 12 pacientes que tenían GC sólo en CC, 5 eran metastásicos; de los 7 que tenían GC sólo en CL, 2 eran metastásicos (el caso 24 con GC+ en ambos compartimentos laterales); y de los 13 pacientes que tenían GC en CC y CL, 4 eran metastásicos en CC y 2 en CC y CL (el caso 19 con GC+ en compartimento central y lateral contralateral al tumor).

Los ganglios centinela positivos se localizaron en compartimento central en el 44% (11 de 25 pc con 18GC+) y lateral en 20% (4 de 20pc con 10GC+) de los pacientes respectivamente.

G de la linfadenectomía en la anatomía patológica definitiva

En 15 de los 32 pacientes (46,9%) se mostraron G metastásicos en el estudio anatomopatológico definitivo realizado a todos los ganglios extraídos de la LDN, correspondiendo a 71 de los 448 G totales (15,8%) (Figura 25).

En un análisis por ganglios: 49 G positivos se localizaron en CC, 5 en compartimento lateral derecho y 17 en compartimentos lateral izquierdo (3 de ellos en compartimento lateral contralateral al tumor).

En un análisis por paciente: de los 12 pacientes que tenían G sólo en CC, 6 eran metastásicos y de los 20 pacientes que tenían G en CC y CL, 5 eran metastásicos en CC, 1 en CL (el caso 24 con G metastásicos en compartimento lateral bilateral) y 3 en ambos territorios, central y lateral (el caso 19 con G metastásicos en compartimento central y lateral contralateral al tumor).

Los ganglios positivos se localizaron en compartimento central en el 43,8% (14 de 32 pc con 49G+) y lateral 20% (4 de 20pc con 22G+) de los pacientes respectivamente.

Ganglios y Ganglios Centinela negativos

En 17 de los 32 pacientes (59,4%) no se objetivaron células metastásicas en los ganglios extirpados, tanto los ganglios centinela como en el resto de ganglios de la LDN.

Ausencia de drenaje

El paciente en qué no se detectó drenaje linfático en la linfogramagrafía ni en la cirugía del día siguiente (caso 18), se atribuyó a una inyección del radiofármaco de forma inadvertida en un vaso sanguíneo, produciéndose una migración precoz del trazador al sistema reticuloendotelial e impidiendo la visualización del drenaje linfático ([Figura 28](#)). En la LDN profiláctica del compartimento central se extrajeron 4 G que fueron negativos.

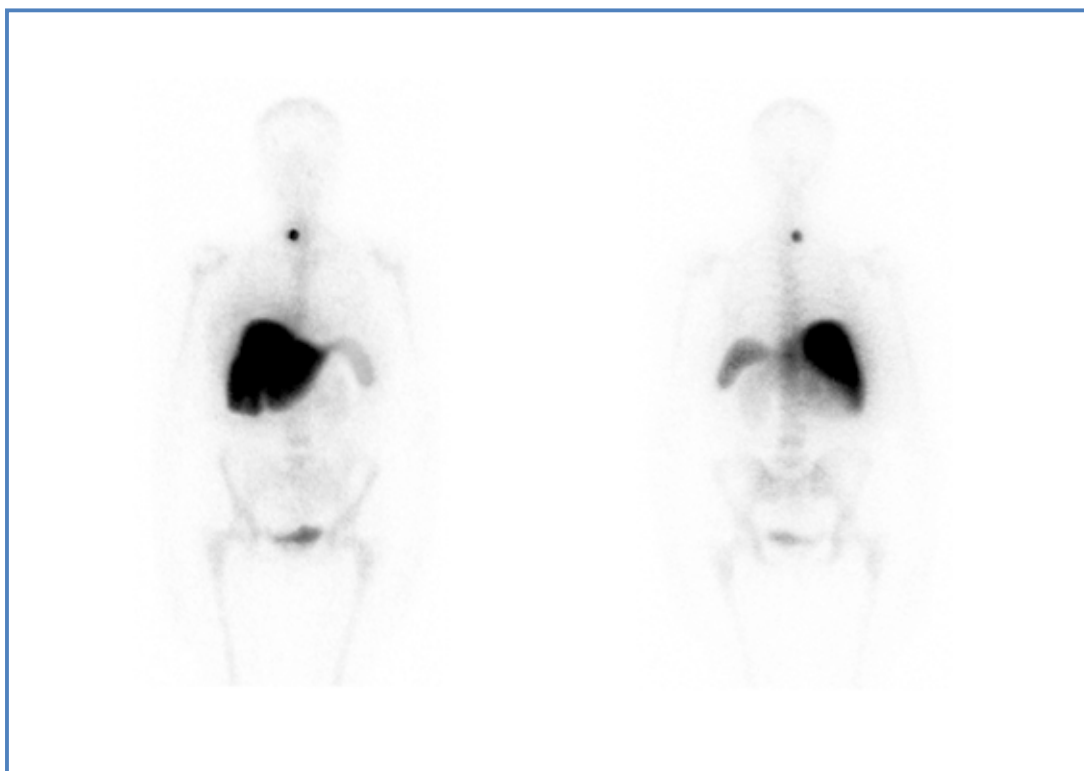


Figura 28: Linfogramagrafía caso 18: Imagen planar (anterior y posterior) con ausencia de drenaje linfático debido a la inyección intravascular del radiofármaco.

Tablas resumen

GANGLIOS CENTINELA		
Número de GC	104	
GC/paciente	3,25	
GC/compartimento	2,2	
Central	2,5	
Lateral	1,9	
Pacientes y % con:		
1 GC	7	21,9%
2 GC	4	12,5%
3 GC	6	18,7%
>3GC	15	46,9%
GANGLIOS		
Número de G	448	
G/paciente	14	
G/compartimento	8,3*	
Central	11,3	
Lateral	4*	
GANGLIOS CENTINELA POSITIVOS		
Número de GC+	28	
Pacientes y % con GC+		
Intraoperatorio	11	34,4%
Definitivo	13	46,9%
GANGLIOS POSITIVOS		
Número de G+	71	
Pacientes y % con G+	15	46,9%

* Solamente se realizó VL en los pacientes con diagnóstico pre o intra-operatorio de malignidad en esta localización.

Tabla 15: Hallazgos intraoperatorios y definitivos de los GC y G de la LDN

Tabla 16: Distribución de los GC y GC+ por compartimento en un análisis por paciente y número de GC

A: en función del drenaje a CC, a CL o a ambos CC y CL

	PACIENTES (N=32)		GC (N=104)
DRENAJE	PC CON GC	PC CON GC +	GC+/GC
SÓLO A CC			
N	12	5	9/29
%	37,5%	44,6%	31%
SÓLO A CL			
N	7	2	8/20
%	21,9%	28,6%	40%
CC Y CL			
N	13		11/55
%	40,6%		20%
CC Y CL			
N		2	4/6
%		15,4%	66,7%
SÓLO CC			
N		4	7/17
%		30,8%	41,2%
SOLO CL			
N		0	0
%		0%	0%

B: en función del drenaje a CC o a CL

	PACIENTES (N=32)		GC (N=104)
	PC CON GC	PC CON GC +	GC+/TOTAL
DRENAJE CC			
N	25	11	18/62
%	78,1%	44%	29%
DRENAJE CL			
N	20	4	10/42
%	62,5%	20%	23,8%

DISTRIBUCIÓN DEL DRENAJE

Como se describe previamente, en el análisis por pacientes, el compartimento con mayor drenaje de GC fue el central, con un 78,1% de pacientes (43,8% positivos), respecto al lateral que tuvo un 62,5% de pacientes (20% positivos). También en el análisis por ganglios, el compartimento con mayor drenaje de GC fue el central, con un 59,6% de ganglios centinela (29% positivos), respecto al lateral que tuvo un 40,4% de ganglios centinela (23,8% positivos) (Figura 29).

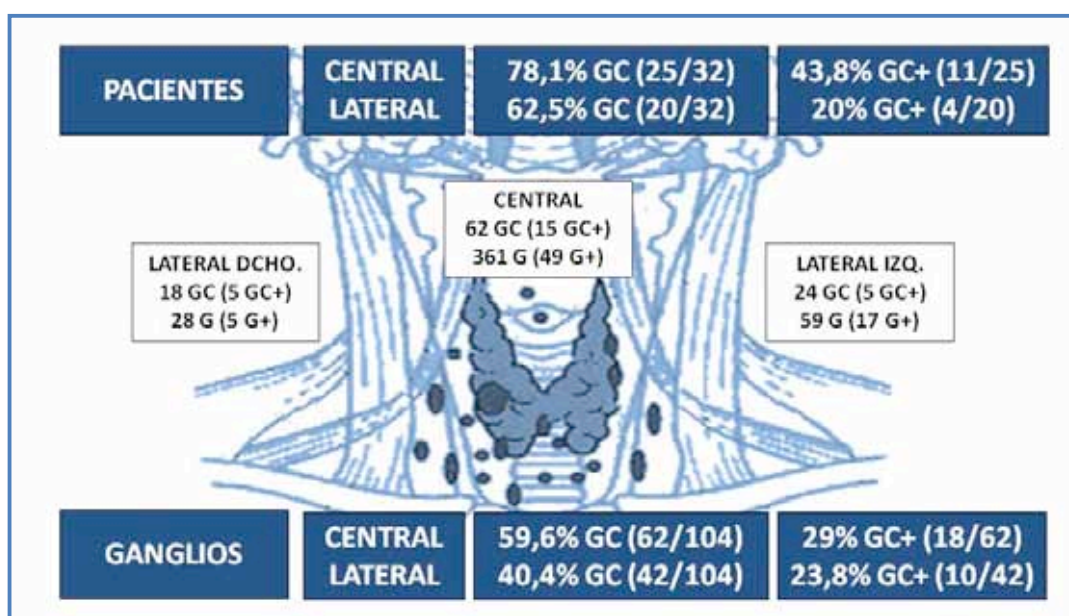


Figura 29: Análisis del drenaje de los GC y GC positivos por paciente y por ganglios.

De estos pacientes, 7 (casos 7, 9, 10, 20, 24, 28 y 29) presentaron el GC únicamente en CL (28,6% positivos).

En uno de ellos (caso 24), los ganglios positivos solamente se encontraron en ambos compartimentos laterales, con ausencia de ganglios positivos en el CC (Figura 30).

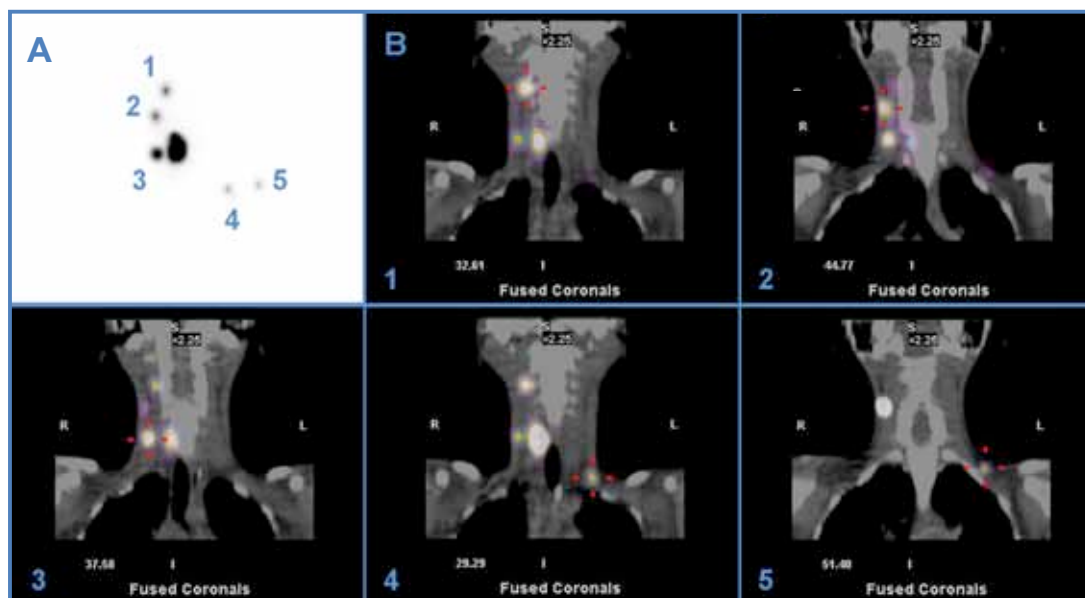


Figura 30: Linfogramagrafía caso 24: Imágenes planar (A) y SPECT-CT (B) en qué se muestra drenaje únicamente a CL derecho (3GC) e izquierdo (2GC).

Además de este paciente con drenaje bilateral, 2 pacientes más presentaron drenaje en el compartimento lateral contralateral a la lesión primaria. Uno de ellos (caso 19) con GC en compartimento central y lateral contralateral y G positivos en ambos compartimentos. Y el otro (caso 12) con GC en CC y ambos compartimentos laterales, pero con G negativos en todos los compartimentos.

De los pacientes con afectación ganglionar contralateral, únicamente el caso 12 tenía multicentricidad en el informe anatomopatológico definitivo, que se informó como bilateral. Con este, 14 pacientes mostraron multicentricidad, 7 con focos en ambos lóbulos. El diagnóstico se dio en todos los casos en el estudio postoperatorio definitivo y con lesiones no-principales ≤ 15 mm y menores también al nódulo donde se inyectó el radiofármaco, que fue siempre el foco más sugestivo de malignidad ecográficamente.

Y por último, se seleccionaron únicamente los pacientes unifocales o multicéntricos con lesiones en un mismo lóbulo, incluyendo el grupo de pacientes con lesión primaria en el istmo. Se describe la distribución de su drenaje en función de la localización de la lesión primaria en la [Tabla 17](#).

A pesar del pequeño tamaño de la muestra, se objetiva un mayor drenaje tanto de G, como de GC hacia el CC, sobre todo de aquellas lesiones localizadas en la mitad inferior e istmo. Respecto al CL, no se observa un claro patrón de drenaje, pero sí una tendencia de los GC a drenar hacia el CL cuando se localizan en la mitad superior y sobre todo hacia el CL ipsilateral a la lesión, pudiendo, no obstante, encontrarse ganglios centinela en territorios contralaterales no esperados.

Tabla 17: Distribución y diseminación de los GC en función de la localización de la lesión primaria.

A: Localización de la lesión primaria: Istmo, lóbulo derecho y lóbulo izquierdo.

CASO	GC	GC POSITIVO	G POSITIVO
LESIÓN EN ISTMO			
3	CC + CL DCHO	CC	CC
14	CC + CL DCHO	CC	CC
25	CC + CL IZQ	-	-
LESIÓN EN LÓBULO IZQUIERDO			
2	CC + CL IZQ	-	-
5	CC + CL IZQ	-	-
7	CL IZQ	CL IZQ	CC + CL IZQ
9	CL IZQ	-	-
11	CC + CL IZQ	-	-
15	CC	-	-
20	CL IZQ	-	-
28	CL IZQ	-	-
LESIÓN EN LÓBULO DERECHO			
1	CC	-	-
6	CC	-	-
8	CC	CC	CC
10	CL DCHO	-	-
13	CC	-	CC
16	CC	CC	CC
17	CC + CL DCHO	CC	CC
19	CC + CL IZQ	CC + CL IZQ	CC + CL IZQ
24	CL DCHO + CL IZQ	CL DCHO + CL IZQ	CL DCHO + CL IZQ
26	CC	-	-
27	CC + CL DCHO	CC	CC
30	CC	-	-
31	CC + CL DCHO	-	-
33	CC	CC	CC

B: Localización de la lesión primaria: Istmo, mitad superior y mitad inferior del tiroides.

CASO	GC	GC POSITIVO	G POSITIVO
LESIÓN EN ISTMO			
3	CC + CL DCHO	CC	CC
14	CC + CL DCHO	CC	CC
25	CC + CL IZQ	-	-
LESIÓN EN MITAD SUPERIOR			
2	CC + CL IZQ	-	-
7	CL IZQ	CL IZQ	CC + CL IZQ
9	CL IZQ	-	-
10	CL DCHO	-	-
24	CL DCHO + CL IZQ	CL DCHO + CL IZQ	CL DCHO + CL IZQ
28	CL IZQ	-	-
30	CC	-	-
33	CC	CC	CC
LESIÓN EN MITAD INFERIOR			
1	CC	-	-
5	CC + CL IZQ	-	-
6	CC	-	-
8	CC	CC	CC
11	CC + CL IZQ	-	-
13	CC	-	CC
15	CC	-	-
16	CC	CC	CC
17	CC + CL DCHO	CC	CC
19	CC + CL IZQ	CC + CL IZQ	CC + CL IZQ
20	CL IZQ	-	-
26	CC	-	-
27	CC + CL DCHO	CC	CC
31	CC + CL DCHO	-	-

Factores que influyen en la diseminación

Se recogió y analizó la información de las variables que podían actuar como factores de riesgo e influir en el grado de afectación y en la diseminación locorregional (Tabla 18).

	TOTAL (n=32)	GC negativo (n=19)	GC positivo (n=13)	Significancia estadística
SEXO				
Hombre	5	3	2	$p = 1^a$
Mujer	27	16	11	
EDAD				
Media (años)	50	55,51	41,95	$p = 0,03^b$
<45	15	7	8	$p = 0,17^c$
≥45	17	12	5	
TAMAÑO				
Media (mm)	17,7	17,16	18,46	$p = 0,67^b$
cT				$p = 0,68^d$
T1a	9	6	3	
T1b	9	5	4	
T2	14	8	6	$p = 0,29^d$
pT				
T1a	8	6	2	
T1b	6	3	3	
T2	7	5	2	
T3	11	5	6	
EXT. EXTRATIROIDEA				
No	22	14	8	$p = 0,7^a$
Sí	9	5	4	
MULTIFOCALIDAD				
No	18	11	7	$p = 0,84^d$
Unilateral	7	4	3	
Bilateral	7	4	3	
TIROIDITIS				
No	20	10	10	$p = 0,26^a$
Sí	12	9	3	

Tabla 18: Posibles factores de riesgo de afectación ganglionar metastásica.

^a test exacto de Fisher, ^b t-test, ^c test chi cuadrado ^d tendencia lineal Cochran-Armitage

Edad

Se demostró que la edad analizada como variable continua influía sobre la positividad o negatividad de los GC, con una media de 13,6 años menos en aquellos pacientes con GC positivos (IC95% 1,8 – 25,3). Considerando un punto de corte en los 45 años, no se observaron diferencias significativas

en la positividad y negatividad de los GC, pero sí se vio una tendencia a presentar mayor número de pacientes con GC- en el grupo con edad ≥ 45 años (70,6% vs 29,4%).

Sexo

No hubo diferencias significativas entre las 27 mujeres y 5 hombres del estudio.

Tamaño tumoral y clasificación TNM

Se demostró que el tamaño analizado como variable continua no influía sobre la positividad o negatividad de los GC con una diferencia media de tamaño de 1,2 mm entre GC positivos y negativos (IC95% -7,5 – -4,9).

Se consideró la clasificación TNM clínica en qué se dividió a los pacientes en T1 (T1a y T1b) y T2 y la clasificación TNM patológica en qué se dividió a los pacientes en T1 (T1a y T1b), T2 y T3, y en ninguna de las dos se objetivaron diferencias significativas.

Cabe destacar que de los 9 pacientes clasificados como cT1a (microcarcinomas), 3 presentaron ganglios positivos, dos en compartimento central (N1a) y uno más en compartimento lateral (N1b).

Extensión extratiroidea

La extensión extratiroidea demostró que no influía sobre la positividad o negatividad de los GC, a pesar de que en el grupo sin extensión extratiroidea, había una tendencia a presentar mayor número de pacientes con GC- (63,6% vs 36,4%).

Multicentricidad

La multicentricidad, analizada como una variable politómica nominal según si tenían multifocaliad en el mismo lóbulo, en ambos lóbulos o no tenían, demostró que no influía sobre la positividad o negatividad de los GC, con una tendencia en el grupo de los pacientes sin multicentricidad a mostrar más pacientes con GC- (61,1% vs 38,9%).

Tiroiditis

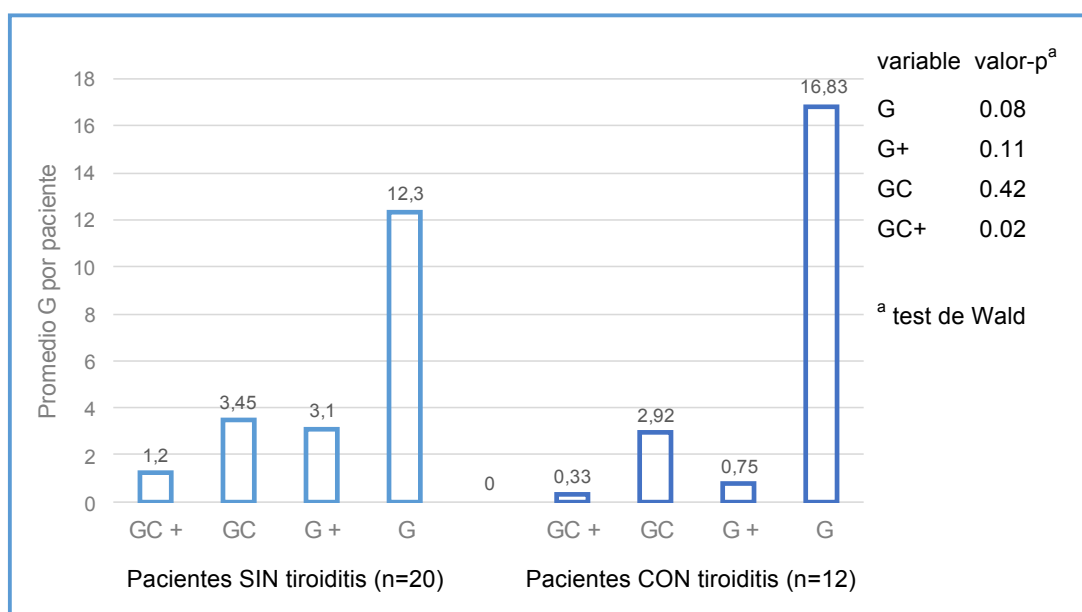


Figura 31: Relación entre número de ganglios y tiroiditis

En relación a la presencia de tiroiditis, analizada como una variable dicotómica (sí/no) no se encontraron diferencias significativas, pero sí una tendencia a presentar mayor número de pacientes con GC- en el grupo de pacientes con tiroiditis (75% vs 25%). Por otro lado, se objetivó que los pacientes con tiroiditis tenían más ganglios que los pacientes sin tiroiditis, con una diferencia marginalmente significativa ($p = 0,08$) siendo la media de ganglios de los pacientes con tiroiditis 1,37 veces superior (IC95% 0,96 -

1,95). No tuvieron diferencias significativas en el número de ganglios centinela pero sí se observaron estas diferencias significativas en el número de ganglios centinela positivos, presentando una media de 3,6 veces más GC positivos los pacientes sin tiroiditis (IC95% 1,25 – 10,38) (Figura 31).

LIMITACIONES DE LA TÉCNICA

Como se expresa previamente, se encontró 4 pacientes en qué el estudio intraoperatorio de los GC fue negativo y el análisis diferido mostró G o GC patológicos (Tabla 19).

CASO	Estudio intraop. del GC (GC+/GC)			Estudio diferido del GC (GC+/GC)			Estudio diferido de todos los G (G+/G)		
	CC	CL DCHO	CL IZQ	CC	CL DCHO	DL IZQ	CC	CL DCHO	CL IZQ
8	0/4 ^c			1/4			2/11		
14	0/3 ^c	0/1 ^c		2/3	0/1		4/5	0/1	
13	0/1			0/1 ^b			1/2		
29		0/1			0/1 ^b		3/3 ^c	0/1	

Tabla 19: Limitaciones de la técnica quirúrgica (casos 8 y 14) y de la técnica del GC (casos 13 y 29). ^a Solamente se manda 1 de los 4 GC a analizar, ^b GC con células tumorales aisladas y ^c G con micrometástasis.

En dos pacientes se extrajeron 4 GC respectivamente y en ambos únicamente se envió uno de los 4 GC que se informó como negativo en el estudio intraoperatorio. En el primer paciente (caso 14), con una lesión en el istmo unifocal, 3 GC en CC y 1 en CL derecho, solamente se envió 1 GC de CC para el análisis intraoperatorio y el estudio anatomopatológico definitivo mostró metástasis únicamente en los otros dos 2 GC del mismo compartimento. En el segundo paciente (caso 8), con lesión en lóbulo derecho unifocal y 4 GC en CC, solamente se envió 1 GC para el análisis intraoperatorio y el estudio anatomopatológico definitivo mostró metástasis únicamente en otro de los GC de CC. Estos dos pacientes se consideraron una limitación de la técnica quirúrgica.

En los otros dos pacientes, el GC que en un principio fue orientado como negativo en el estudio intraoperatorio, mostró CTA en el estudio definitivo.

En el primer paciente (caso 29), con lesión en el lóbulo derecho de 15 mm, multifocal (con otra lesión en el lóbulo izquierdo de 3 mm) y 1 GC en CL derecho, éste se informó como negativo en el estudio intraoperatorio y con CTA en el estudio definitivo junto con otros tres G positivos en el CC. En el segundo paciente (caso 13), con lesión en el lóbulo derecho y 1 GC en CC, éste se informó como negativo en el estudio intraoperatorio y con CTA en el estudio definitivo junto con otro G con micrometástasis en CC. Además, este segundo paciente presentó un GC en CL izquierdo (contralateral) en la linfogammagrafía que por decisión quirúrgica, y tras valorar el riesgo-beneficio intraoperatorio de forma personalizada, se decidió no ir a buscar. El rastreo + SPECT-CT del 7º día del tratamiento con radioyodo mostró un foco laterocervical izquierdo concordante con las imágenes prequirúrgicas. Estos dos pacientes se consideraron un falso negativo de la anatomía patológica y, en el segundo caso, también de la técnica quirúrgica.

No hubo ningún paciente con CTA y sin enfermedad micro o macroscópica.

SEGUIMIENTO

Complicaciones

No se produjo ningún efecto adverso secundario a la administración del radiofármaco.

Después de la cirugía, se objetivó hipoparatiroidismo transitorio en 10 pacientes que presentaron niveles de calcio corregidos por albúmina < 8mg/dL en ausencia de otras causa y requirieron calcio y vitamina D para mantenerse asintomáticos. Situación que se consideró permanente en 2 pacientes en que la situación se alargó más allá de un año. Se objetivó también lesión transitoria del nervio recurrente en 1 paciente y permanente en 2 pacientes más, ambos confirmados en el control anual por larignoestroboscopia y causados por manipulación quirúrgica y por infiltración del nervio. Además, un paciente presentó Sdr. Claude-Bernard-Horner con una mejoría casi completa en el control anual y otro paciente tuvo un paro cardiorespiratorio secundario a hematoma cervical que requirió intubación y traqueotomía. Ningún paciente tuvo seroma, infección de la herida quirúrgica ni ninguna otra complicación postquirúrgica transitoria ni permanente.

Valoración de la estadificación post-tratamiento con ¹³¹I

Los 32 pacientes fueron sometidos a tratamiento con ¹³¹I un mes después de la cirugía y en todos se obtuvo estimulación de la TSH > 30 mU/L mediante TSH recombinante humana excepto en un paciente en qué se obtuvo mediante supresión de la LT4 durante cuatro semanas (TSH

estimulada media: 148,8mU/L). Las dosis fueron de 1110 a 5550 MBq en función del riesgo estimado por el protocolo del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Vall d'Hebrón (9 pacientes con 5550 MBq, 16 con 3700 y 7 con 1110 MBq de ^{131}I).

De los 17 pacientes orientados como N0 tras la cirugía, solamente un paciente (caso 22) mostró un ganglio metastásico en el rastreo y SPECT-CT del 7º día post tratamiento con ^{131}I , coincidente con el GC localizado en la linfogramgrafía y de forma intra-operatoria, en mediastino superior. De los 15 pacientes orientados como N1, solamente un paciente (caso 13) mostró un ganglio metastásico en el rastreo y SPECT-CT del 7º día, coincidiendo con el GC localizado en la linfogramgrafía en CL izquierdo contralateral al tumor primario.

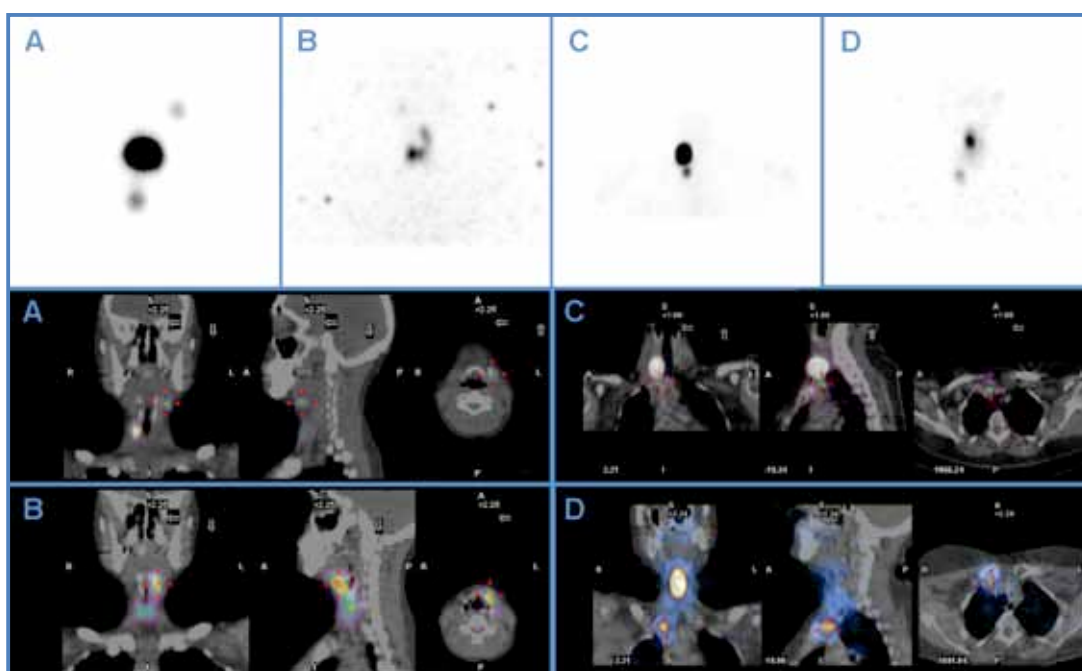


Figura 32: Linfogramgrafía con imagen SPECT-CT (A) del caso 13 que muestra un GC en CC y otro en CL izquierdo, este último no disecado en la IQ y coincidente con el resto extratiroideo en el rastreo del 7º día postratamiento con ^{131}I con imagen SPECT-CT (B). Linfogramgrafía con imagen SPECT-CT (C) del caso 22 que muestra un GC en mediastino superior no disecado coincidente con el resto extratiroideo en el rastreo del 7º día postratamiento con ^{131}I con imagen SPECT-CT (D).

10. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS

Se puede concluir que nuestro estudio tiene unos valores de sensibilidad del 87% (IC95% 0,59 – 0,98), especificidad del 100% (IC95% 0,80 – 1), valor predictivo positivo del 100% (IC95% 0,75 – 1) y negativo del 89% (IC95% 0,67 – 0,99) y una exactitud del 93,8%.

DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Destaca el carcinoma diferenciado y más concretamente su variedad papilar. A pesar de presentar una baja incidencia, éste muestra una tendencia creciente, con 36.864 casos nuevos diagnosticados en la Unión Europea en el año 2012. Fue el 6º cáncer en frecuencia en mujeres y causó la muerte de 3.602 pacientes ese mismo año^{9, 10}. En el cáncer diferenciado de tiroides, el tratamiento incluye principalmente la tiroidectomía total o casi total, con o sin abordaje de los ganglios linfáticos, tratamiento con ¹³¹I y terapia hormonal supresiva de la TSH.

Respecto a la afectación ganglionar, se conoce que la diseminación principal de este carcinoma es a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos del compartimento central y lateral del cuello. Estos ganglios se pueden encontrar afectados en el 20-90% de los pacientes en el momento del diagnóstico, dependiendo de las características del tumor primario; además, son importantes la técnica quirúrgica y el estudio anatomopatológico empleados. Y de estos pacientes, solamente el 20-31% son diagnosticados mediante los métodos convencionales (exploración física, ecografía y PAAF)²³. Este dato refleja el ya conocido bajo rendimiento de estas técnicas. En el caso de la ecografía, ésta presenta limitaciones anatómicas para localizar los ganglios del compartimento central^{38, 215}, y su evaluación si se toma como referencia el aumento de tamaño ganglionar puede inducir a error. Esto último lo demuestran Carcoforo et al.¹⁹⁵ en su estudio con 64 pacientes, en el que incluyen 22 pacientes con ganglios (G) aumentados, detectándose metástasis en 14 pacientes y solamente 7 con G aumentado. También dan fe de ello Lee et

al.¹⁷⁵, en un estudio en el que combinan la técnica con radiofármaco con el colorante vital, y detectan 47 de 97 pacientes con metástasis ganglionares, pero solamente 14 pacientes positivos de los 28 con G agrandados. Además, las técnicas anatomopatológicas, como la inmunohistoquímica, contribuyen a la alta tasa de detección de afectación ganglionar, al ser capaces de objetivar micrometástasis, difícilmente detectables con las técnicas intra o prequirúrgicas.

A pesar de la alta incidencia de afectación ganglionar en el diagnóstico, resulta controvertido su valor pronóstico para predecir supervivencia y supervivencia libre de enfermedad. Por ello, durante mucho tiempo los sistemas de estadificación se han basado en la información disponible después de la cirugía, sin considerar otros factores, como las recurrencias, o la respuesta al tratamiento. No obstante, hay estudios que defienden la relación de la afectación ganglionar con las recidivas locorregionales o a distancia y proponen esta afectación ganglionar como factor pronóstico de recurrencia, e incluso, de mortalidad en determinados grupos de riesgo. Es el caso del estudio realizado por Ito et al.²³⁴ en Japón, con 759 pacientes con CPT sin tratamiento con ¹³¹I tras la cirugía, y con un seguimiento de 7-9 años, en el cual la existencia de afectación ganglionar en pacientes con un tumor >1 cm se considera una variable pronóstica independiente. También en nuestro medio, en el que los pacientes son tratados con ¹³¹I tras la cirugía, existen trabajos como el de Hughes et al.¹⁰⁰, que estudian 100 pacientes N0 y N1 emparejados, y llegan a la conclusión de que la afectación ganglionar en pacientes de edad avanzada aumenta su riesgo de recurrencia; o el de Mazzaferri y Kloos¹³¹, con una cohorte de 1.355

pacientes con CDT y seguimiento durante 40 años, que demuestran que, aquellos pacientes con metástasis cervicales, especialmente bilateral y mediastomal, tienen una tasa de recurrencia de enfermedad superior. Spriano et al.²³⁵ relacionan la extensión ganglionar extracapsular con mayor número de recurrencias locales y a distancia y Leboulleux et al.⁹¹ lo relacionan además con el número de ganglios linfáticos afectados. Podnos et al.⁸⁹ llevan a cabo un análisis multivariable retrospectivo de 19.918 pacientes con CDT, en el que se objetiva una supervivencia a los 14 años del 82% para los pacientes con ganglios negativos respecto al 79% para los pacientes con ganglios positivos. Asimismo Lundgren et al.²³⁶ relacionan la afectación ganglionar metastásica con mayor mortalidad por CDT en su reciente estudio de 595 casos y controles de base poblacional. Así pues, aunque existe una gran heterogeneidad en los resultados de los diferentes estudios, debida seguramente a la propia heterogeneidad en la metodología, la tendencia actual es a dar más importancia a la afectación ganglionar, e incluir esta variable y la respuesta a la terapia a los nuevos sistemas de evaluación, como el propuesto por Tuttle et al.⁶⁷, o al nuevo protocolo del Hospital Vall d'Hebrón.

Ante este escenario, queda claro que en los casos definidos como N1 de forma pre o intraoperatoria, es imprescindible realizar un vaciamiento ganglionar terapéutico, asociando una linfadenectomía de los compartimentos afectados a la tiroidectomía total. En los casos definidos como N0 la estrategia quirúrgica es menos clara, pues los pacientes se beneficiarían de la intervención profiláctica únicamente si se confirmara la extensión ganglionar locorregional. De lo contrario, como ya había indicado

Cady²³⁷, serían sometidos a una evidente sobreactuación quirúrgica con su consecuente aumento de morbilidad. Es por ello, que las diferentes guías publicadas no tienen una opinión unánime. Sus recomendaciones pasan desde realizar la linfadenectomía profiláctica de forma sistemática, con la aceptación de las posibles complicaciones secundarias; sugerir una linfadenectomía selectiva (ej. node picking) y limitar la biopsia a los ganglios sospechosos, técnica que presenta una alta tasa de recurrencia y es un procedimiento cada vez menos extendido y aconsejado; hasta no realizar la linfadenectomía profiláctica o limitarla a casos de alto riesgo. Esta última opción es la actitud que se defiende en las guías de la British Thyroid Association⁷⁷, la National Comprehensive Cancer Network²¹⁸ y la American Thyroid Association²³. En el caso de la ATA, se aconseja la linfadenectomía profiláctica solamente a los pacientes T3-T4. Este hecho infraestima los pacientes que pueden estadificarse como de “alto riesgo” tras la inspección histológicapatológica del tumor primario (en caso de que éste tenga, por ejemplo, invasión extratiroidea), y limita el diagnóstico de metástasis.

En toda esta controversia en relación al tratamiento quirúrgico adecuado en el cáncer de tiroides, la aplicación de la BSGC empieza a ganar interés entre los cirujanos endocrinos. Se considera una alternativa lógica, capaz de predecir de forma precisa el estado de los ganglios linfáticos regionales y de guiar la decisión del cirujano a la hora de realizar linfadenectomías a pacientes con ganglios clínicamente negativos.

Esta técnica 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 y melanoma, donde está ampliamente establecida como técnica estándar de estadificación. En algunos tumores ginecológicos y escamosos de cabeza y cuello también ha demostrado su utilidad y son muchos otros, como algunos tumores digestivos, urológicos o de pulmón, los que están siendo estudiados en la actualidad.

En el caso del cáncer de tiroides la primera publicación data de 1998, con el estudio de Kelemen et al.¹⁶⁹, en el que se describe la técnica con colorante azul vital a 17 pacientes, 12 de ellos con CDT con una orientación prequirúrgica de N0. Seguidamente, Gallowitsch et al.¹⁷⁰ y Rettenbacher et al.¹⁷¹ publican sus resultados tras aplicar la técnica con marcador radiactivo y sonda portátil a 1 y 7 pacientes respectivamente. Todos ellos, aunque en muestras pequeñas, presentan resultados favorables que demuestran la aplicabilidad y seguridad de la técnica.

Desde entonces, varios grupos han realizado estudios con colorante vital, radiofármaco, o de forma combinada, utilizando una gran variedad metodológica, en la mayoría de los casos con muestras pequeñas, y sin dar resultados a largo plazo.

Siguiendo su definición como “el ganglio al cual llega un vaso linfático originado en el tumor primario, y en el que éste drena directamente”, se puede entender su precisión en la predicción de afectación ganglionar, de forma que, si existen células tumorales fuera de la lesión primaria, éstas se encuentran en primer lugar en el ganglio centinela, y en caso de que éste sea negativo, también lo serán el resto de ganglios locorregionales.

Esta predicción de la enfermedad ganglionar metastásica se lleva a cabo con una técnica poco invasiva, que permite seleccionar los pacientes que se benefician de la realización de la linfadenectomía. Una linfadenectomía que en caso de realizarse, pasa de ser profiláctica, a ser siempre terapéutica. Y en el caso de no realizarse, supone una reducción de sus complicaciones, especialmente el hipoparatiroidismo. Por otro lado, la técnica del ganglio centinela permite el estudio del drenaje, no solamente del compartimento central, sino también de los compartimentos laterales y de mediastino superior, con lo que, en caso de encontrar ganglios positivos en estas localizaciones, se puede proponer una linfadenectomía más extensa. Permite también localizar ganglios cervicales que no han sido considerados patológicos por otras técnicas de imagen, pero que son orientados como macro- o micro-metástasis o, de forma más controvertida e independientemente de su implicación actual en la práctica clínica, incluso como células tumorales aisladas. Por último, esta estadificación es más exacta que la pTNM convencional que infraestima la N y puede servir para estandarizar el estudio de la afectación ganglionar en el cáncer diferenciado de tiroides. Además, permite conocer y, sobre todo, tratar la infiltración ganglionar de forma más real, aportando información que sirve como predictor pronóstico y orienta el tratamiento y seguimiento posterior de estos pacientes.

La implementación en la práctica clínica de esta técnica depende de la precisión de los métodos de detección utilizados para identificar el GC y los errores de la técnica de localización intraoperatoria de estos GC. El propósito principal de esta tesis es validar, con nuestra experiencia, esta

hipótesis y comprobar, mediante linfogammagrafía y detección intraoperatoria con sonda portátil, que la técnica de localización del GC es aplicable y segura.

Uno de los requisitos indispensables para que se pueda utilizar la técnica del ganglio centinela y considerarla parte de la estadificación y tratamiento de una neoplasia, es que muestre una buena tasa de detección.

En el estudio actual se optó por la combinación de la linfogammagrafía y la localización intraoperatoria con la sonda portátil. Se decidió utilizar un protocolo de dos días por motivos logísticos, y por la posibilidad de realizar imágenes tardías, o incluso reinyectar el radiofármaco en caso de ausencia de drenaje.

La inyección fue, en la mayoría de los casos, intratumoral guiada por ecografía, ya que la inyección peritumoral, utilizada por algunos autores^{193, 194, 195}, no parece adecuada, debido a la alta vascularización de la glándula. Así lo indican Stoeckli et al.¹⁹³ en su trabajo, en el que los primeros cuatro pacientes no muestran drenaje en las imágenes linfogammagráficas y la extravasación a tejidos adyacentes impide la localización del GC con la sonda portátil.

Se decidió inyectar una actividad de 148 MBq de nanocoloide de albumina basados en la experiencia propia aportada en otros tumores, que ha demostrado permitir un lapso de tiempo adecuado, tanto para la detección gammagráfica como para su posterior localización intraoperatoria. El nanocoloide de albúmina es el radiofármaco más empleado en Europa para

la cirugía radioguiada debido a su disponibilidad y a que son necesarios estudios adicionales para determinar si otros radiofármacos detectan con mayor precisión los GC en los pacientes con cáncer de tiroides.

No se observaron reacciones alérgicas a la administración del radiofármaco, hecho extremadamente raro y poco descrito en la literatura²³⁸.

Se optó por la adquisición de imágenes planares estáticas anteriores, laterales y oblicuas. No fue posible la obtención de imágenes dinámicas precoces por motivos logísticos (los pacientes no fueron inyectados en el servicio de medicina nuclear).

Antes de este estudio, otros autores han publicado sus trabajos en la biopsia selectiva del ganglio centinela en el tiroides e informado sobre sus tasas de detección, tanto con linfogammagrafía, como con sonda portátil.

Es el caso de Rettenbacher et al.¹⁷¹, que identifican al menos 1 GC en la linfogammagrafía en 6 de los 9 pacientes del estudio (66,7%). Se consigue la detección de GC intraoperatoria con sonda portátil en un paciente más tras la escisión del tiroides (77,8%), incluyendo los 4 pacientes con CPT. Se encuentra ausencia de drenaje de 2 pacientes con cáncer folicular, probablemente relacionado a que éstos son encapsulados.

Sahin et al.¹⁹² publican sus resultados obtenidos en 13 pacientes, 5 de ellos con diagnóstico final de malignidad. Excluyen dos pacientes por visualización de radiofármaco en circulación sistémica, debido a una

posible administración peritumoral y objetivan drenaje en 10 pacientes (90,9%), tanto en la linfogammagrafía, como de forma intraoperatoria.

Ese mismo año Catarci et al.¹⁷⁴ presentan el primer estudio combinando la cirugía radioguiada con la administración de contraste vital en 8 pacientes, de los cuales se excluye uno por diagnóstico final de benignidad y otro por visualización de radiofármaco en circulación sistémica. De los 6 pacientes restantes, 4 (66,7%) muestran drenaje en la linfogammagrafía y uno más (83,3%) lo hace con la ayuda de la sonda portátil, con un GC próximo a la glándula. El contraste vital es capaz de visualizar drenaje únicamente en 3 pacientes (50%), lo que sugiere la necesidad de combinar esta técnica con la de medicina nuclear.

También Stoeckli et al.¹⁹³ publican sus resultados sobre 10 pacientes, 4 de ellos excluidos por la ausencia de drenaje después de una inyección peritumoral. De los 6 restantes, 4 de ellos con cáncer diferenciado de tiroides, 3 (50%) muestran drenaje en la linfogammagrafía y todos (100%) lo hacen con la sonda portátil, hecho que justifican por estar los GC muy próximos a la glándula.

Carcoforo et al.¹⁹⁵ presentan un trabajo con 64 pacientes, 59 con cáncer papilar de tiroides y 22 con ganglios aumentados de tamaño, aunque sin confirmación de malignidad por PAAF. El GC se identifica en 63 pacientes (98,4%) con la linfogammagrafía, de los cuales, la sonda portátil localiza GC en 62 (96,9%) y disecciona únicamente tejido fibroadiposo en los dos restantes.

Y por último, Pelizzo en el año 2009¹⁹⁷ publica su experiencia con sulfuro coloidal en 99 pacientes con cáncer papilar de tiroides, 98 de ellos (99%) visualizados en la linfogammagrafía y 99 (100%) de forma intraoperatoria con sonda portátil.

La tasa de detección del 75,8% de los pacientes con linfogammagrafía del presente estudio, aunque aceptable, es levemente inferior al promedio observado en las publicaciones previas (79%). Este hecho se puede explicar por los diferentes criterios de inclusión y exclusión, y por las técnicas seguidas en los diferentes estudios, como podría ser la administración del radiofármaco guiada, o no, por ecografía. En la serie actual, un solo paciente mostró captación del radiofármaco en la circulación sistémica, secundario a la inyección intravascular del mismo. Esta tasa también fue inferior al promedio observado en otros tumores, puesto que el drenaje del tiroides es bilateral y tridimensional y se encuentra confinado a un área anatómica estrecha, en la que la actividad inyectada en el nódulo tiroideo puede producir un efecto de “shine through”, que enmascara la actividad de los ganglios adyacentes.

Se decidió completar la linfogammagrafía con la adquisición de imágenes de SPECT-CT. Solamente un estudio reciente²³⁹ utiliza la tomografía para la localización de los GC en 39 pacientes con CPT, pero en éste, a pesar de que se obtienen imágenes planares y tomográficas precoces y tardías de todos los pacientes, no se elabora una comparación entre ellas y solamente se da la tasa de detección con sonda portátil intraoperatoria de 97,4%. El estudio se limita a decir que el SPECT-CT consigue resultados

similares a los publicados previamente con las imágenes planares, por lo que es una buena opción, además de que su mayor precisión anatómica facilita la visualización de vías de drenaje, en ocasiones inesperadas, y facilita asimismo su localización en el quirófano.

En el estudio actual, la tasa de detección del SPECT-CT aumentó a 81,8%. Se detectó un GC en dos pacientes sin drenaje aparente en las imágenes planares debido a su proximidad a la actividad intraglandular, fenómeno descrito en estudios previos^{171, 174, 193}. Además, se objetivó un aumento tanto en el número de GC localizados (en 10 pacientes), como en el número de compartimentos con GC (en 6 pacientes) y se demostró en todos que es una herramienta útil para la mayor precisión anatómica.

Finalmente, la tasa de detección intraoperatoria con la sonda portátil fue del 97%, por encima del promedio (94%) objetivado en los estudios previos con sulfuro coloidal. Solamente un paciente, el que presentó captación en circulación sistémica del radiofármaco, persistió con ausencia de drenaje. De los otros 4 pacientes que no presentaron drenaje en la linfogammagrafía, pero sí lo hicieron con la sonda portátil, tres mostraron los contajes intraoperatorios más bajos, entre 30 y 60 cps. Ello justificaría un drenaje más tardío, o una localización únicamente con sonda portátil, por estar más próxima al GC que la gammacámara, y ser por tanto, más sensible. No se dispone de una clara explicación para el paciente restante, en el que se disecaron 3 GC con contaje entre 720 y 2.150 cps.

Se puede decir que, aunque la SPECT-CT presentó una mayor precisión anatómica, las imágenes planares mostraron una buena y aceptable tasa

de detección, con mayor utilidad en la detección de aquellos GC localizados en CL y más alejados de la glándula tiroides. Conjuntamente, ambas técnicas de imagen aportaron información importante al cirujano y orientaron la estrategia a seguir, que en el estudio actual llevó a cambiar la técnica quirúrgica en 19 pacientes, en qué se fue a buscar un GC localizado en compartimento lateral, y facilitando la búsqueda con la sonda portátil de los GC localizados previamente en las imágenes planares y tridimensionales. Con todo ello se puede decir que se trata de una técnica aplicable para evaluar la afectación ganglionar en el cáncer de tiroides.

Finalmente, de forma intraoperatoria y con la ayuda de la sonda detectora se detectaron y disecaron los GC, todos ellos visualizados previamente en la linfogammagrafía. La tensión del acto quirúrgico y la valoración intraoperatoria del riesgo/beneficio fueron de gran importancia a la hora de decidir cuáles de estos GC detectados debían ser disecados y enviados a analizar de forma intraoperatoria.

La información que aporta la técnica del ganglio centinela en relación a la distribución del drenaje es de gran utilidad para predecir los probables lugares de diseminación que tendrían que ser abordados en la cirugía.

A pesar del estudio exhaustivo realizado en relación a la afectación ganglionar en el cáncer de tiroides, los avances en el estudio de las rutas de drenaje linfático de la glándula tiroides son escasos desde las primeras publicaciones por parte de Chevrel¹⁴³. Ya entonces se hablaba de una extensa y compleja red de vasos linfáticos, tanto extra como

intraglandulares, que incluso pueden atravesar de un lóbulo al otro a través del istmo^{240, 241}. Los estudios de las diferentes vías de distribución y diseminación exponen un drenaje tridimensional y bilateral, dándole en los últimos tiempos una mayor importancia al compartimento lateral, e incluso proponiendo una diseminación radial del cáncer de tiroides^{147, 235, 240}.

Aunque sería preciso un mayor tamaño de la muestra para caracterizar correctamente la distribución linfática del cáncer de tiroides, este trabajo muestra una tendencia de las lesiones primarias localizadas en la mitad inferior e istmo, a drenar hacia el compartimento central, y de las lesiones primarias localizadas en la mitad superior, a drenar hacia el compartimento lateral ipsilateral y, sólo ocasionalmente, hacia otros territorios más inesperados. Así pues, esta serie coincide con la literatura en la mayor distribución ganglionar hacia compartimento central (78,1%) y destaca asimismo una alta frecuencia de pacientes con distribución ganglionar a compartimento lateral ipsilateral a la lesión primaria (62,5%), que fue el único compartimento afectado en 35% (7/20) de los casos. La técnica del ganglio centinela fue capaz de detectar sin problemas la distribución linfática en todos estos pacientes, así como en los 3 pacientes con un tumor localizado en el istmo y el drenaje inesperado a compartimento lateral contralateral a la lesión en otros tres pacientes, solamente uno de ellos con una segunda lesión en el lóbulo contralateral al nódulo inyectado (multicentricidad).

En la intervención quirúrgica se extrajeron un promedio de 3,25 GC y 14 G por paciente y tras el estudio anatomopatológico definitivo de los GC, se

detectó afectación ganglionar en un 40,6% de los pacientes de esta serie. Es una cifra próxima a la obtenida en el meta-análisis de Babasubramanian y Harrison²⁴² de 2011, que describe afectación ganglionar en un 42,9% y concordante también con el 47% de diseminación ganglionar obtenida en el estudio de Costa et al.²⁴³ en 126 pacientes clínicamente N0, que se someten a disección profiláctica del CC (35% en pT1-T2 y 63% en pT3-T4).

No obstante, teniendo en cuenta que uno de los factores que define la tasa de afectación ganglionar son las características de la lesión primaria, llama la atención la elevada tasa de metástasis diagnosticadas en este grupo de pacientes clasificados prequirúrgicamente como T1-T2 N0.

En la presente serie, un 34,4% de los pacientes tenía ganglios centinela metastásicos en CC y un 12,5%, los tenía en CL, siendo el único compartimento afectado en la mitad de los casos.

Estos datos son difícilmente contrastables con otros estudios realizados con la técnica del ganglio centinela y radiofármaco, debido a su falta de uniformidad metodológica. Algunos trabajos iniciales, como los de Rettenbacher et al.¹⁷¹ y Sahin et al.¹⁹², incluyen pacientes con patología tiroidea benigna con la finalidad de estudiar la aplicabilidad y distribución linfática; otros muestran la tasa de afectación, pero no especifican la localización en el cuello, o lo hacen de forma limitada, como es el caso de los trabajos de Pelizzo et al.¹⁹⁷ y Catarci et al.¹⁷⁴. Por último, los trabajos de Nakano et al.¹⁹⁴ y de Zhang et al.¹⁹⁸ se publican en japonés y chino, con lo que no se pudieron analizar con la profundidad suficiente.

Aún así, incluyendo en el análisis estudios realizados con colorante vital, la afectación de compartimento lateral del 12,5% fue inferior a la informada en el meta-análisis de Balasubramanian y Harrison²⁴², que encuentran un 22,5% de afectación lateral, incluyendo estudios con radiofármaco, con colorante vital y combinados en pacientes con tumores de todos los tamaños, pero similar al 13% encontrado por Larrad et al.²⁴⁴ en su reciente estudio con colorante vital en 23 pacientes con CPT T1-T2.

Como previamente describieron Mirallie et al.¹¹⁸, Machens et al.^{245, 246} y Lee et al.¹⁷⁷ en esta serie también se encontró afectación metastásica inesperada en el compartimento lateral contralateral a la lesión primaria en dos casos, sin objetivarse multicentricidad en ninguno, pero si afectación bilateral sin ganglios positivos en CC en uno de ellos.

Ante el creciente interés por la afectación ganglionar metastásica del compartimento lateral, se ha planteado cual debe ser la actitud terapéutica a seguir en estos pacientes, pero el tratamiento quirúrgico de las metástasis de compartimento lateral sigue siendo controvertido. La ATA²³ solamente recomienda el abordaje mediante vaciamiento radical modificado en caso de evidencia clínica de malignidad, mientras que otros grupos^{77, 78} lo aconsejan en caso de alto riesgo de malignidad o recidiva. Buscando solución a este debate surgen estudios que proponen factores predictivos de metástasis en dicho compartimento. En el trabajo de Chung et al.²⁴⁷ se asocian la edad más joven y otras características del tumor primario, como el mayor tamaño tumoral, la multicentricidad, la bilateralidad, la encapsulación, la extensión extratiroidea y la invasión linfática, a la

existencia de metástasis en compartimentos central y lateral. Qubain et al.¹⁴⁷ muestran que el tamaño del tumor se asocia significativamente con un aumento en metástasis en compartimento lateral y demuestra una fuerte relación entre la localización del tumor primario y la localización de sus metástasis en el cuello. Jeong et al.²⁴⁸ proponen un sistema de puntuación en el que se consideran variables como el sexo, la edad y el tamaño tumoral, así como el tamaño y la densidad de las metástasis ganglionares. Otros autores relacionan el estado de los ganglios del compartimento central con la invasión linfática del compartimento lateral. Es el caso de Lee et al.¹⁷⁷, que estima un valor de 2,5 G metastásicos de CC como punto de corte para pensar en afectación lateral o de Machens et al.²⁴⁵ que propone que con 5 o más G metastásicos en compartimento central se debería realizar linfadenectomía de ambos compartimentos laterales.

En este contexto, y como se ha comentado previamente, la biopsia del ganglio centinela se puede considerar una alternativa eficaz para la valoración de la distribución y diseminación linfática, tanto de los compartimentos central como lateral del cuello, incluso en aquellos drenajes inesperados, permitiendo una correcta orientación del abordaje quirúrgico y la realización de linfadenectomías, únicamente terapéuticas en caso de encontrar territorios con ganglios centinela metastásicos.

Como en los estudios revisados en la literatura, en este estudio, aceptando el sesgo debido al tamaño de la muestra, se analizaron también posibles factores que se pudieran asociar o predecir no solamente la afectación ganglionar metastásica de compartimento lateral, sino también en el

compartimento central, y por tanto pudieran influir en la detección del GC. Se consideraron como variables la edad, el sexo, el tamaño y el estadio clínico y patológico del tumor primario, la extensión extratiroidea, la presencia de tiroiditis y la multicentricidad.

Como han demostrado previamente otros autores²⁴⁹, se encontró un mayor número de pacientes jóvenes con G y GC+. Al colocar el punto de corte en los 45 años, se observó una tendencia a presentar mayor número de GC- en el grupo con edad ≥ 45 años, pero no fue suficiente para demostrar una diferencia significativa, igual que tampoco lo fue en los estudios de Costa et al.²⁴³ y Larrad et al.²⁴⁴.

El sexo femenino o masculino no mostró correlación significativa con la presencia de N1.

En cuanto al estadio tumoral, no se observaron diferencias significativas en las clasificaciones TNM clínica ni patológica.

Tampoco se encontraron diferencias significativas que asociaran el tamaño tumoral con la positividad o negatividad de los ganglios centinela. En este punto es importante mencionar que de los 9 microcarcinomas diagnosticados de forma prequirúrgica, tres (33,3%) presentaron afectación ganglionar, y uno de ellos lo hizo en compartimento lateral. Este hallazgo concuerda con la tasa de afectación ganglionar metastásica encontrada por otros autores como Chow et al.²⁵⁰, con 24,6% de N1 tras la cirugía en 203 pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT). En este estudio se considera que la afectación ganglionar, la multicentricidad y el no tratamiento con radioyodo son factores independientes de recurrencia y,

aunque no se encuentran factores que alteren la supervivencia, la presencia de N1 aumenta la tasa de M1, que es la principal causa de muerte en el CPT. Ito et al.²⁵¹ realizan un estudio observacional sobre 1.055 pacientes con MCPT que se someten a tratamiento quirúrgico, 815 con vaciamiento ganglionar central $\pm$ lateral, entre los que se encuentran un 17,9% de N1. En ellos, la afectación ganglionar lateral y el sexo masculino se consideran factores independientes de peor pronóstico. Noguchi et al.¹³⁷ estudia 501 pacientes con MCPT con 27,3% de N1 tras la cirugía, lo que les confiere un peor pronóstico y por último, Gallicchio et al.²⁵² estudia 85 pacientes con microcarcinoma, que se someten a tiroidectomía total, con o sin VC y se orientan como T1aN0. Un 35,5% presenta captaciones ganglionares en el RCT+SPECT-CT tras el tratamiento con radioyodo. Con estos estudios se demuestra que la afectación ganglionar en el MCPT es frecuente y que incluso se considera un factor pronóstico independiente de recurrencia. Se propone un tratamiento igual al resto de CPT en la mayoría de los casos, sobre todo si se asocia con algún factor de riesgo adicional y la valoración de un nuevo punto de corte inferior a los 10 mm establecidos en la última versión del TNM (un punto de corte que varía entre los 5 y 7 mm según el estudio).

La extensión extratiroidea no mostró diferencias significativas. Tampoco lo hace en el estudio de Larrad et al.²⁴⁴ y solamente asociado al tamaño tumoral pT3-T4 se encuentra un mayor número de ganglios metastásicos en el estudio de Costa et al.²⁴³. No obstante, en el presente estudio se objetivó una tendencia a presentar mayor número de pacientes con GC- en el grupo de ausencia de extensión extratiroidea.

La multicentricidad tampoco mostró diferencias significativas y también objetivó una tendencia a presentar mayor número de pacientes con GC- en el grupo de ausencia de multicentricidad. Hay que mencionar que, como en el trabajo de Pelizzo et al.¹⁹⁷ en qué se encontró un 26,5% de multicentricidad, en este estudio el diagnóstico de multicentricidad del 43,9%, la mitad de ellos bilaterales, siempre fue postoperatorio, con lesiones secundarias ≤ 15 mm y menores también al nódulo donde se inyectó el radiofármaco, que siempre fue el foco más sugestivo de malignidad ecográficamente. A pesar de que son muy pocos los estudios de ganglio centinela en tiroides que evalúan el papel de la multicentricidad, algunos autores como Amir et al.²⁵³ con 1/69 pacientes falso negativo hipotéticamente, debido a la multicentricidad o Carcoforo et al.¹⁹⁵ con 5/64 pacientes con rastreo de cuerpo entero con radioyodo positivo, 4 de ellos hipotéticamente, debido a la multicentricidad, exponen la necesidad de un estudio más exhaustivo y con mayor tamaño de la muestra sobre la multicentricidad como posible factor limitante. En el estudio actual, de los 14 pacientes con multicentricidad, solamente uno (7,1%) se definió como falso negativo con una lesión principal de 15 mm en lóbulo derecho y otra de 3 mm en lóbulo izquierdo y encontrándose un GC con células aisladas en CL derecho y 3 Gs más metastásicos en CC. Ante estos resultados y aunque también se cree necesario un estudio más exhaustivo sobre la multicentricidad, se consideró que éste no fue un factor limitante de la técnica en nuestro estudio y por tanto, aunque hubiera sido objetivada de forma preoperatoria, no se debería considerar un criterio de exclusión, igual

que no se considera en la mayoría de los estudios realizados previamente tanto con radiofármaco, como con colorante vital.

Es interesante también el hecho de que en 3 de los 9 pacientes con microcarcinomas (33,3%) se objetivó multicentricidad, todos ellos sin ningún problema en la localización y disección correcta de los G y GC. Uno de estos pacientes tenía lesiones en ambos lóbulos tiroideos, hecho que puede cuestionar la idoneidad de la lobectomía en algunos de ellos.

Y por último, la presencia de tiroiditis no mostró diferencias significativas que influyeran en la positividad o negatividad de los GC, pero sí una tendencia a presentar mayor número de pacientes con GC- en el grupo con tiroiditis. Este dato y el hecho de que, a pesar de tener más G, el número de GC+ fue 3,6 veces inferior que el de los pacientes sin tiroiditis, van a favor de la hipótesis de que la infiltración linfocitaria aporta un factor protector a los pacientes con cáncer de tiroides. Esta teoría es estudiada previamente por Loh et al.²⁵⁴ que comparan 128 pacientes con tiroiditis y 503 sin tiroiditis, y asocian la tiroiditis en el CDT con una menor extensión extratiroidea, y menor afectación metastásica regional y a distancia, y por Dvorkin et al.²⁵⁵ que comparan 107 pacientes con tiroiditis y 753 sin tiroiditis, y demuestran que la tiroiditis se asocia con una forma de CDT menos agresiva y con mejor pronóstico y se considera un factor predictor negativo independiente de afectación linfática y persistencia de enfermedad en el seguimiento.

Así pues, de todos estos factores solamente se encontraron diferencias significativas en la edad, que se relacionó con un menor número de

pacientes con GC+ y que puede ayudar a predecir la afectación metastásica cervical. Por otro lado, la presencia de tiroiditis se relacionó de forma significativa con un menor número de GC+ por paciente.

Una vez estudiada la diseminación ganglionar y los posibles factores asociados a la presencia de GC+, se valoró cómo influía la técnica en el abordaje de los pacientes. De forma que, de los 32 pacientes orientados por ecografía prequirúrgica como N0, 13 fueron informados por el anatomopatólogo como N1 tras realizarse la técnica del ganglio centinela (40,6%). Teniendo en cuenta el protocolo seguido en este trabajo de investigación, basado en el de la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario Vall d'Hebrón (TT + VC profiláctico a todos los pacientes, independientemente de su tamaño), la técnica de la BSGC permitió un cambio en la estadificación en 4 pacientes (12,5%), que pasaron de N0 a N1b. Además, en el caso de que el protocolo siguiera las guías de la ATA²³, que no aconsejan el VC profiláctico para los tumores T1-T2, la BSGC habría permitido un cambio en la estadificación en 9 pacientes más de N0 a N1a. Una estadificación que, en todo caso, se realiza tras analizar con precisión, de forma dirigida y mínimamente invasiva, todos los ganglios sospechosos, que se localizan tanto en compartimento central como en ambos compartimentos laterales.

La mejora en la estadificación ganglionar que aporta la BSGC apoya la afectación ganglionar como variable pronóstica y, al igual que las nuevas técnicas de biología molecular, o los estudios orientados a valorar los factores pronóstico, la técnica del ganglio centinela busca conseguir un

tratamiento personalizado y ajustado al riesgo oncológico. A pesar de que el CDT se presenta en la mayoría de los casos como un proceso indolente, más de un 15% de los pacientes sufren múltiples recidivas que los pueden conducir a la muerte, sin relación aparente con el tratamiento empleado. La identificación precoz de un grupo de pacientes de alto riesgo y, probablemente radorresistentes, plantea la posibilidad de un tratamiento quirúrgico inicial agresivo que intente controlar la enfermedad, mejorar el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia. Por otro lado, los pacientes bien seleccionados en el grupo de bajo riesgo pueden beneficiarse de un tratamiento menos agresivo que reduzca las complicaciones.

Así pues, además de un cambio en la estadificación, se propone un cambio en el tratamiento quirúrgico, que se basa en la hipótesis de que si los ganglios centinela son negativos, es improbable la presencia de otros ganglios positivos, y un cambio en el tratamiento con radioyodo y en su seguimiento posterior. En lo que respecta al tratamiento quirúrgico, que es el tema principal de este estudio, la técnica de la BSGC permitió la selección de aquellos pacientes que se beneficiarían de una disección ganglionar y fue capaz de identificar metástasis ganglionares fuera del compartimento central, permitiendo un abordaje más selectivo de los pacientes. De forma que, siguiendo el protocolo establecido en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón, la técnica del ganglio centinela hubiera evitado la disección del CC profiláctico en 19 pacientes (59,4%) y la hubiera extendido a CL en 4 pacientes (12,5%). Una vez más, en caso de que el protocolo se rigiera por las guías de la ATA²³, se hubiera propuesto un

cambio quirúrgico a expensas de la realización de VC en 11 pacientes (34,4%) y VL en 4 (12,5%). Por otro lado, 12 de los pacientes orientados inicialmente como T1-T2 pasaron a T3 tras la cirugía, y en ellos el protocolo de la ATA²³ infraestima el valor de la T y su consecuente tratamiento quirúrgico, dejando de realizar linfadenectomía a 8 pacientes que finalmente fueron orientados como N1. Este hecho no ocurriría si se aplicara la BSGC que estandariza la evaluación de la extensión ganglionar de la enfermedad.

En relación a las complicaciones secundarias a la técnica en estudio, no se pudo determinar su tasa real, pues ésta no ha sido validada y en todos los pacientes se realizó, como mínimo, un VC. Se puede, no obstante realizar una aproximación comparativa con estudios en los que se cuestiona la utilidad del VC profiláctico. Entre ellos existen detractores como Giordano et al.⁷⁹, que compara 394 pacientes con TT con 308 pacientes con TT y VC profiláctico. Encuentran un 5,5 y 2,3% de lesión del nervio recurrente transitoria y permanente y un 51,9 y 16,2% de hipoparatiroidismo transitorio y permanente respectivamente, encontrando diferencias significativas en estas dos últimas complicaciones. Por ello, consideran que las indicaciones deben ser revisadas y no se debe realizar el VC profiláctico de forma rutinaria, sino que debe ser valorado y discutido con el paciente. También Henry et al.¹⁰⁹ se muestran en contra del VC profiláctico y lo demuestran con un estudio realizado a 50 pacientes tratados con tiroidectomía y 50 más con tiroidectomía y VC profiláctico. La parálisis del nervio recurrente se encuentra en el 4% de los pacientes de forma transitoria y en ningún

caso de forma permanente, y el hipoparatiroidismo sucede en un 14 y 4% de los pacientes de forma transitoria y permanente respectivamente. Los autores consideran que el VC profiláctico no aumenta el daño del nervio recurrente, pero sí es responsable del aumento en la tasa de hipoparatiroidismos, especialmente transitorios, por lo que también opinan que no debería ser un abordaje sistemático para todos los pacientes. Existen defensores del VC profiláctico, como Palestini et al.⁹⁶, que comparan 148 pacientes con TT y 93 pacientes con TT y VC profiláctico y encuentran un 5,4% de lesión recurrencial transitoria y 26,9% de hipoparatiroidismo transitorio y ninguna complicación permanente. Concluyen que, a pesar de que el VC profiláctico está asociado con una mayor tasa de complicaciones transitorias, no se encuentran diferencias significativas en las complicaciones permanentes y que, por tanto, puede ser recomendada en manos de un cirujano con experiencia. Y por último, Chisholm et al.⁹⁷ realizan un meta-análisis en el que incluyen los dos estudios anteriores junto a 3 publicaciones más, sumando un total de 732 pacientes con tiroidectomía y 398 pacientes con tiroidectomía con VC profiláctico. Las tasas de complicaciones fueron del 5,5% y 1,5% para la parálisis de la cuerda vocal transitoria y permanente y 27,1 y 2% para el hipoparatiroidismo transitorio y permanente. En este trabajo solamente se encuentra un aumento significativo en la tasa de hipoparatiroidismo transitorio, una complicación potencialmente grave, pero con un fácil control con suplementos de calcio y vitamina D. Por lo tanto, concluyen que el procedimiento es seguro a pesar de que debe ser explicado correctamente al paciente y realizado por cirujanos expertos.

En este estudio la tasa de complicaciones fue similar a las descritas con 3,1 y 6,3% de la parálisis de la cuerda vocal transitoria y permanente y 31,3 y 6,3% de hipoparatiroidismo transitorio y permanente. Aunque los estudios revisados se centran en las dos complicaciones más frecuentes (parálisis recurrencial e hipoparatiroidismo), en este estudio también se describieron un hematoma cervical y una lesión del nervio simpático, que ocasionó un Síndrome de Claude Bernard-Horner. Ambos pacientes se recuperaron totalmente transcurrido un año de la intervención.

Se entiende que el procedimiento quirúrgico no está exento de complicaciones y lo que pretende la técnica del ganglio centinela es minimizar esta tasa de complicaciones, evitando el VC en aquellos pacientes en qué no se observe ningún GC metastásico, y justificar el posible aumento de riesgo de complicaciones tras el VC terapéutico en aquellos pacientes en qué se encuentren GC metastásicos. Se trata de un posible aumento que debe ser asumible por el cirujano con experiencia en cirugía tiroidea y siempre secundario a una cirugía curativa de primera intención, que busca reducir la posibilidad de permanencia o recurrencia de la enfermedad que pueda llevar a múltiples tratamientos con radioyodo o a reintervenciones con su consecuente aumento de complicaciones y riesgo quirúrgico.

Para que la técnica del ganglio centinela pueda ser validada en el cáncer de tiroides, además de la precisión en la detección de los GC, es importante identificar el porcentaje de pacientes en los cuales fue incorrecta la identificación del GC. Para calcular la tasa de falsos negativos

se tomó el resultado de la anatomía patológica definitiva de la linfadenectomía como patrón de referencia y se consideró un falso negativo aquel paciente en el que el análisis anátomo-patológico no identificó tumor en el GC, pero sí lo hizo en otros G. A pesar de que existen trabajos que calculan la tasa de falsos negativos dividiendo el número de falsos negativos por el total de casos, o el total de casos negativos, se consideró más apropiado calcular esta tasa dividiendo el número de falsos negativos por el número de pacientes con ganglios positivos²⁵⁶. Así pues, en este estudio se encontraron dos pacientes en qué el GC fue orientado como negativo (con células tumorales aisladas) con otros G positivos en la linfadenectomía (con metástasis en un caso y micrometástasis en el otro), dando una tasa de falsos negativos de 13,3% (2/15). Aunque los valores obtenidos son mayores al 5-10% establecido en el cáncer de mama, es importante señalar que la anatomía y distribución de la glándula tiroides confieren una dificultad añadida al cáncer de tiroides que debe establecer sus propios límites aceptables para llevar a cabo la técnica, teniendo en cuenta las consecuencias de dejar de diagnosticar un G metastásico. Una vez más es difícil comparar con los resultados obtenidos en publicaciones previas debido a sus variaciones en la metodología, ya que no en todos los casos se realiza linfadenectomía del compartimento donde se encuentra el GC positivo^{171, 193}; varía la técnica de evaluación anatomopatológica que no siempre se especifica; es menos sensible e incapaz de detectar micrometástasis^{175, 225}; varía la definición utilizada de tasa de falsos negativos²²⁵, o simplemente no aportan esta información o lo hacen de forma limitada^{192, 239}. Aún así, en esta serie la tasa se situó dentro de los

rangos descritos en la literatura para la técnica del ganglio centinela tanto con radiofármaco como con colorante vital (0-38,9%²²⁵), y por debajo del promedio descrito para la técnica con radiofármaco (16%)²⁴².

En relación a la evaluación histopatológica debe decirse que, con la aplicación de las técnicas de anatomía patológica a la BSGC, han ganado interés los conceptos de micrometástasis (≥ 2 mm y $> 0,2$ mm) y células tumorales aisladas ($\leq 0,2$ mm) en el cáncer diferenciado de tiroides.

En algunos tumores como el cáncer de mama, se han publicado estudios en qué, se considera que tanto las CTA como las micrometástasis están asociadas a una peor supervivencia libre de enfermedad, que mejora tras recibir tratamiento adyuvante²⁵⁷. Otros autores, por el contrario, ponen en duda que las CTA tengan capacidad de metastásica como implantación, proliferación o permeación linfovascular y consideran que son el resultado de un transporte pasivo de células tumorales al ganglio²⁵⁸.

En el cáncer de tiroides, la falta de estudios a largo plazo y, particularmente, de un ensayo controlado y aleatorizado, no permite conocer el verdadero impacto clínico que tienen estas dos nuevas categorías. Es por ello, que sigue siendo tema de debate, así como también lo es el protocolo histopatológico para su evaluación.

Ante la falta de evidencia científica respecto a sí las CTA y, sobre todo, las micrometástasis pueden predecir la afectación metastásica y, como la propia ATA²³ cuestiona si son resistentes al yodo y, por lo tanto, pueden predecir también la persistencia o la recurrencia de enfermedad, algunos

autores consideran que la cirugía debe ser curativa de primera intención. Esto significa que se debe reducir el riesgo de recurrencias que podrían necesitar segundas intervenciones o retratamiento con radioyodo, sobre todo en estos tiempos en qué cada vez más se apuesta por una reducción del tratamiento con radioyodo. Estos autores proponen, igual que en el cáncer de mama donde la técnica está validada, completar la linfadenectomía si la micrometástasis es un hallazgo intraoperatorio y valorar la reintervención en caso de que la micrometástasis se encuentre en el estudio anatomopatológico diferido y el paciente tenga otros factores de riesgo.

Hay que decir que las técnicas histopatológicas empleadas actualmente en la práctica hospitalaria para el estudio intraoperatorio (impronta citológica y secciones seriadas por congelación) tienen una sensibilidad relativamente baja para la detección de micrometástasis en comparación con las técnicas empleadas en el estudio diferido (tinción convencional con hematoxilina-eosina y la tinción inmunohistoquímica con una citoqueratina de amplio espectro e incluso la técnica molecular con la PCR). Ello lleva a que estas categorías sean un hallazgo mayoritariamente postquirúrgico y causa de un aumento en la tasa de falsos negativos.

Es aquí donde aparecen nuevas líneas de investigación que estudian novedosas técnicas para la evaluación anatomopatológica de los ganglios de forma intraoperatoria como son la inmunohistoquímica rápida²³¹ (Wave® Celerus Diagnostics, California, EEUU) y el One Step Acid Nucleic Amplification²³² (OSNA®, Sysmex, Kobe, Japón). Este último es un método

cuantitativo, automatizado y rápido, con alta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, que eliminaría los falsos negativos. Es una técnica ampliamente utilizada en el cáncer de mama y que actualmente cuenta con numerosos ensayos clínicos en otros tumores, al que se suma recientemente el cáncer diferenciado de tiroides.

Por otro lado, la necesidad de un diagnóstico rápido no permite detenerse a estudiar todos los ganglios extraídos en el estudio intraoperatorio, hecho que aumentaría el tiempo y el costo de la prueba. Es por ello que los avances en el campo de la anatomía patológica van estrechamente relacionadas con la aplicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela que selecciona aquellos ganglios centinela que deben ser analizados de forma exhaustiva.

Para cerrar el debate sobre estas dos nuevas categorías y su evaluación histopatológica, es importante recalcar que los dos pacientes falsos negativos del estudio actual presentaron CTA en la anatomía patológica definitiva con otros G afectados, y que no hubo ningún otro paciente con CTA sin macro o micrometástasis. Ello hace replantearse el valor de las CTA en el cáncer de tiroides y su posible utilidad, así como la de las micrometástasis, como predictores de afectación ganglionar y, más a largo plazo, como factor pronóstico de persistencia o recurrencia de enfermedad.

Además de los dos pacientes falsos negativos de la técnica del ganglio centinela, en esta serie hubo dos pacientes en qué se disecaron 4 GC a cada uno y solamente se envió el GC más activo al estudio

anatomopatológico intraoperatorio. En ellos, el resultado intraoperatorio fue negativo y posteriormente, en el estudio diferido de los restantes GC y G de la linfadenectomía, se objetivaron GC positivos. Aunque no se considera un falso negativo de la técnica, esta limitación quirúrgica lleva a pensar cuál es el número de GC que debe ser disecado y enviado a analizar.

En este estudio se obtuvo una media de 2,5 GC por paciente en la linfogammagrafía y de 3,25 GC con la sonda portátil, con un rango de 1 a 7 GC y una media por compartimento estudiado de 2,2 GC. Además, en la primera mitad de los pacientes, el promedio fue de 3,5 GC mientras que en la segunda mitad fue de 3 GC por paciente denotándose una mejoría en la precisión de la técnica, probablemente debida a la curva de aprendizaje experimentada. Son pocos los trabajos que aportan información sobre el número de GC disecados como sucede en los trabajos con radiofármaco realizados por Carcoforo et al.¹⁹⁵, con 1,5 GC por paciente (rango 1-7) o por Pelizzo et al.¹⁹⁷, con 2,2, que llegan hasta 5 GC por paciente (rango 1-13) en el estudio con técnica combinada de Lee et al.¹⁷⁵. Algunos de los motivos que favorecen este aumento de visualización y disección del número de GC por encima de uno son el tamaño medio de partícula, de 80 μm , y el momento de administración del radiofármaco, 24 horas antes de la intervención, pues ambos permiten con más facilidad el drenaje a GC secundarios.

Según el estudio de Duncan et al.²⁵⁹, en 541 pacientes con cáncer de mama, la disección y estudio únicamente del GC más activo puede conducir a error en hasta un 35% de los casos mientras que, elevar el

número de GC disecados puede elevar la exactitud del procedimiento hasta un 98,4%. Algo similar sucede en el estudio de Pelizzo et al.¹⁹⁷ en 99 pacientes con cáncer de tiroides en qué, el GC positivo no es el más activo en el 33% de los pacientes. Estos datos, junto con la experiencia personal acontecida en estos dos pacientes, sugieren que no es suficiente con estudiar el GC más activo, y que debe encontrarse el equilibrio y valorar individualmente el número de GC a disecar, así como encontrar un método de análisis anatomopatológico intraoperatorio que permita la evaluación rápida y segura de más de un GC.

Además de las limitaciones de la técnica del ganglio centinela y de la técnica quirúrgica, el estudio presentó una limitación conocida desde el inicio del mismo. Esta fue la no realización del VL en todos los pacientes, sino únicamente en aquellos pacientes en qué se encontró un GC+. Un problema que afrontan otros trabajos debido a que se trata de un estudio de investigación no validado en qué no está justificada la sobreactuación mediante linfadenectomía de compartimento lateral en todos los pacientes, independientemente de que tengan afectación metastásica o no.

Una vez finalizado el tratamiento quirúrgico, los pacientes se sometieron a tratamiento con radioyodo, encontrándose afectación ganglionar metastásica en 2 de ellos. Se trata de una cifra de positividad en el rastreo post-tratamiento baja, pues aunque se sabe que la probabilidad de encontrar un rastreo positivo en pacientes T1-T2 no es alta, se debe recordar que el 34,4 % de los pacientes fueron clasificados como T3 tras la

cirugía. En los dos pacientes con un RCT positivo, la lesión hipercaptante sugestiva de afectación metastásica coincidió con la captación visualizada en la linfogammagrafía, que fue localizada pero no disecada con la sonda portátil de forma intraoperatoria. Ambos focos, uno en compartimento lateral contralateral al tumor (caso 13) y el otro en mediastino superior (caso 22) fueron valorados por el equipo quirúrgico y, ante la tensión intraoperatoria y la dificultad de acceder manteniendo un adecuado balance entre riesgo/beneficio, se decidió no ir a buscarlos. Tras estos dos casos, se decidió cambiar la estrategia quirúrgica y realizar una biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía intraoperatoria cuando se consideró que un GC no era fácilmente disecable durante el acto quirúrgico. Llama la atención que no hubo ningún otro paciente con rastreo del 7º día positivo, hecho que apoya la idea de haber realizado un correcto abordaje quirúrgico orientado por la linfogammagrafía y detección intraoperatoria con sonda portátil.

Finalmente hay que resaltar que la sensibilidad de la técnica fue del 86,7%, una cifra alta y similar a la obtenida en los estudios de Huang et al.²²⁵ (88,9%), Lee et al.¹⁷⁵ (91%) y Nakano et al.¹⁹⁴ (90%) con radiofármaco y dentro de los valores globales para todos los estudios de ganglio centinela en cáncer de tiroides que oscilan entre el 71 y el 100%. La especificidad fue del 100%, el valor predictivo positivo del 100% y el negativo del 89%, con una exactitud de la técnica del 93,8%.

Aunque los resultados son alentadores y demuestran que, bajo la experiencia de este centro, la técnica es segura y aplicable a los pacientes con cáncer de tiroides T1-T2 N0, todavía existen muchas líneas de investigación que ayudarían a mejorar su eficiencia. En lo que respecta a la linfogammagrafía, la investigación debe ir encaminada a estudiar nuevos y más precisos radiofármacos y a demostrar la utilidad del SPECT-CT en series más amplias. Además, hacen falta estudios más extensos que profundicen sobre el conocimiento de la distribución y diseminación ganglionar en el cáncer de tiroides, así como de los posibles factores que pueden predecir la afectación metastásica central y lateral. Es importante analizar detalladamente en los estudios de BSGC aquellos factores, como la multicentricidad, que podrían influir en la precisión de la técnica del ganglio centinela. En relación al tamaño, los microcarcinomas están despertando un gran interés y es preciso re-evaluar su clasificación y actual punto de corte de 10 mm además de su tratamiento y seguimiento. Se esperan resultados alentadores sobre el OSNA como técnica intraoperatoria, lo que permitirá reducir los falsos negativos y el diagnóstico de micrometástasis y células aisladas en el mismo acto quirúrgico. Respecto a estas dos entidades son necesarios más estudios a largo plazo que aclaren su implicación clínica y valor pronóstico. Otra variante que permitirá mejorar la técnica será el conocimiento del número de GC que se necesita disecar y analizarlos de forma intraoperatoria en cada paciente para evitar valores falsos negativos intraoperatorios. Y por supuesto, una vez validada la técnica, harán falta estudios extensos y a largo plazo que aporten experiencia clínica y demuestren su utilidad y su valor pronóstico, teniendo

en cuenta su seguimiento mediante ecografía, rastreo de cuerpo entero y Tiroglobulina. Además, se deben plantear nuevas indicaciones que se podrían beneficiar del tratamiento individualizado, como pueden ser otros subgrupos de mayor riesgo genético y con menor sensibilidad al radioyodo, como el cáncer no diferenciado, de células de Hürthle, de células altas o el cáncer medular de tiroides.

CONCLUSIONES

- Demostrar que el método es capaz de identificar el(los) ganglio(s) centinela(s).

El método, que utiliza la linfogammagrafía con SPECT-CT y la detección intraoperatoria con sonda portátil, es capaz de detectar el ganglio centinela en un elevado número de casos (97%).

- Estudiar las vías de drenaje linfático del CDT.

Se objetiva mayor distribución en el compartimento central (78,1%) y destaca, asimismo, una alta frecuencia de distribución a compartimento lateral ipsilateral (62,5%).

- Comparar los resultados obtenidos mediante la detección intraoperatoria del ganglio centinela con la estadificación ecográfica prequirúrgica.

Se observa una elevada tasa de metástasis ganglionares (40,6%) en pacientes estadificados previo a la cirugía como T1-T2 N0 por ecografía, siendo el compartimento central el más afectado. De los 15 pacientes que pasan a N1 tras la cirugía, la ecografía deja de identificar los 15 pacientes, mientras que la BSGC solamente presenta 2 falsos negativos.

- Constatar la mejora de la estadificación del CDT a través de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

La biopsia del ganglio centinela y su posterior análisis permite la identificación de 4 pacientes con afectación ganglionar en compartimento lateral. En caso de seguirse el protocolo de la ATA que no incluye el vaciamiento profiláctico del compartimento central en

pacientes T1-T2, se habría identificado 9 pacientes más con afectación ganglionar en compartimento central.

- **Determinar el porcentaje de pacientes en los cuales la técnica permite un cambio en el abordaje quirúrgico de los ganglios cervicales.**

La biopsia del ganglio centinela y su posterior análisis podría haber cambiado el tratamiento quirúrgico en 71,9% de los pacientes y por lo tanto, se habría evitado el vaciamiento del compartimento central en 59,4% y se extiende al compartimento lateral en 12,5%. En caso de seguirse el protocolo de la ATA, se habría realizado VC terapéutico en 34,4% y lateral en 12,5% pero se habría infraestimado la "T" en el 37,5% de los pacientes que pasaron a T3 tras el estudio anatomopatológico postquirúrgico, 8 de ellos con GC positivos.

- **Estudiar los factores que influyen en la diseminación linfática del CDT.**

La edad se correlaciona con un menor número de pacientes con GC positivos y la presencia de tiroiditis con un menor número de GC positivos.

- **Analizar posibles factores limitantes de la técnica del GC en CDT.**

Factores como la multicentricidad, las lesiones en el istmo y las metástasis en localizaciones inesperadas no son limitantes para la correcta realización de la técnica. En cambio, son dificultades añadidas la accesibilidad quirúrgica, la logística intraoperatoria y la falta de determinación del significado de las micrometástasis y células tumorales aisladas.

- Estudiar las complicaciones post-quirúrgicas secundarias a la técnica del GC.

La tasa de complicaciones en este estudio realizado por cirujanos expertos es similar a la encontrada en la literatura para pacientes con vaciamiento central. Si se hubiera aplicado asistencialmente la biopsia del ganglio centinela, se habría evitado el vaciamiento central en un 59,4% con su consecuente reducción en la morbilidad y en el riesgo quirúrgico.

- Analizar la sensibilidad, la especificidad, la exactitud, los valores predictivo positivo y negativo de la BSGC.

Se obtienen una sensibilidad del 86,7%, una especificidad del 100% y una exactitud del 93,8%, con VVP del 100% y VPN del 89%.

- Validar la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el CDT, demostrando su aplicabilidad intraoperatoria y como método diagnóstico de la distribución linfática regional del mismo.

Los resultados obtenidos en esta serie y en nuestro medio demuestran que la técnica del ganglio centinela se puede aplicar con seguridad como método diagnóstico de la extensión ganglionar en el cáncer diferenciado de tiroides. Por lo tanto, es válida para implementarse en la rutina asistencial en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides T1-T2 N0.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper DS, Ladenson PW. Glándula tiroides. En: DG Gardner, D Shoback eds. Greenspan Endocrinología básica y clínica. 9 ed. New York: McGraw Hill; 2011. p.163-226.
2. Valentich MA, Orgenero EM. Las glándulas endocrinas: histogénesis, estructura y función. En: AR Eynard, MA Valentich, RA Rovasio eds. Histología y embriología del ser humano: bases celulares y moleculares. 4 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. p. 332-54.
3. Fisher DA, Polk DH. Development of the thyroid. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1989; 3(3):627-57.
4. Rosai J, Tallini G. Thyroid Gland. En: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology (vol 1). 10 ed. Elsevier-Mosby; 2011. p.487-564.
5. Latarjet M, Ruiz Liard A. Glándula tiroides. En: Anatomía humana (vol 2) 4 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. p.1674-85.
6. Arce VM, Catalina PF, Mallo F. Tiroides. En: Endocrinología. Universidade de Santiago de Compostela. Servicio de Publicacións e Intercambio Científico y Universidade de Vigo; 2006. p151-80.
7. Guyton CG, Hall JE. Hormonas metabólicas tiroideas. En: Tratado de Fisiología Médica. 12 ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2011. p.907-20.
8. LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch ZW, Sobrinho-Simoes M, Wenig B, et al. Papillary carcinoma (World Health Organization classification of tumors) En: De RA Lellis, RV Lloyd, PU Heitz, C Eng (eds) Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press; Lyon, France; 2004. p.57–66.
9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. p.57–66; 49(6):1374-403.
10. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2008; 132(5):1133-45.
11. Fraker D, Skarulis M, Livolsi V. Thyroid Tumors. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (eds). Cancer Principles & Practice of Oncology. 6 ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1740-63.
12. Hall P, Adami HO. Thyroid Cancer. En: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, (eds) Textbook of Cancer Epidemiology. New York: Oxford University Press; 2002. p.504-19.
13. Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype-papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. Endocr Pathol. 2007; 18(1):1-7.
14. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. Cancer. 2009; 115(16):3801-07.
15. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2009 Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/ [citado en Ago, 2013]
16. EUCAN. Disponible en: <http://eco.iarc.fr> [citado en Ago, 2013]

17. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCare-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009; 45(6):931-91.
18. Cabanes A, Pérez B, Aragonés N, Pollán N, López-Abente G. La situación del cáncer en España 1975-2006. Vigilancia epidemiológica del cáncer. Monitorización de la situación del Cáncer en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. 2009. Disponible en: <http://publicaciones.isciii.es/> [citado en Ago, 2013]
19. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000; 89(1):202-17.
20. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Melacrinis FF, Di Nicola A, Ventroni G, et al. Death from differentiated thyroid carcinoma: retrospective study of a 40-year investigation. *Cancer Biother Radiopharm*. 2002; 17(5):507-14.
21. Duntas L, Grab-Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med*. 2006; 9(3):156-62.
22. Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, et al. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32(12):1418-21.
23. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19:1167-214.
24. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantage, limitations and effect. *Mayo Clin Proc*. 1994; 69(1):44-9.
25. Somerville H, Steinbeck k, Delbridge L, Stevens M. Thyroid cancer after neck irradiation during childhood. *Lancet*. 2005; 366(9488):805
26. Lope Carvajal V, Pollán Santamaría M. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52(Supl 1):2-10.
27. Ferlay J, Bray F, Sankila R., Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence. Mortality and Prevalence in the European Union 1998. IARC CancerBase No. 4, version 5.0. Lyon: IARC Press; 1999.
28. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004; 351(17):1764-71
29. De Diego García G, Jara Albarrán A. Relaciones entre bocio endémico y cáncer de tiroides. *Rev Clín Esp*. 1987; 181:378-82.
30. Ron E, Schneider AB. Thyroid Cancer. En: D Schottenfeld, JF Fraumeni Jr (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 975-94.
31. Canchola AJ, Horn-Ross PL, Purdie DM. Risk of second primary malignancies in women with papillary thyroid cancer. *Am J Epidemiol*. 2006; 163(6):521-27.

32. Bell B, Mazzaferri EL. Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(1):185-90.
33. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(6):787-803.
34. Guarino E, Tarantini B, Pilli T, Checchi S, Brilli L, Ciuoli C et al. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2005; 15(9):1041-45.
35. Pacini F, Burroni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31(10):1443-49.
36. McHenry CR, Slusarczyk SJ, Askari AT, Lange RL, Smith CM, Nekl K, Murphy TA. Refined use of scintigraphy in the evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery*. 1998; 124(4):656-61;
37. Papini E, Guglielmi R, Gharib H, Misischi I, Graziano F, Chianelli M, Crescenzi A et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk. *Thyroid*. 2011; 21(8):917-20.
38. Lew JI, Solorzano CC. Use of Ultrasound in the management of thyroid cancer. *The oncologist*. 2010; 15:253-58.
39. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J med*. 1982; 73:381-84.
40. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist*. 1991; 1:194-202.
41. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009; 19(11):1159-65.
42. 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):333-39.
43. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Assessment of non-diagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4924-27.
44. Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol*. 2002; 23:425-29.
45. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid*. 2001; 11(12):1147-51.
46. Ward LS, Kloos RT. Molecular markers in the diagnosis of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57(2):89-97.

47. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Thyroid Gland. 3 series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. p. 65-116.
48. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary Thyroid Carcinoma. An Overview. Arch Pathol Lab Med. 2006; 30:1057-62.
49. Chen KTK, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma. A clinico-pathologic study of six cases. Am J Surg Pathol. 1977; 1:123-30.
50. Cano Valdez AM. Aspectos histológicos del cáncer diferenciado de la tiroides. Cancerología 4. 2009; 73-83.
51. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis and biologic behavior. Am J Surg Pathol. 2001; 25(12): 1678-84.
52. Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. Am J Surg Pathol. 1983; 7:809-17.
53. Ljunberg O, Bondeson L, Bondeson A-G. Differentiated thyroid carcinoma, intermediate type: A new tumor entity with features of follicular and parafollicular cell carcinoma. Hum Pathol. 1984; 15:218-28.
54. Spires JR, Schwartz MR, Miller RH. Anaplastic thyroid carcinoma. Association with differentiated thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988; 114:40-44.
55. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. Ann Surg. 2007; 245(3):366-78.
56. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the EORTC. Thyroid Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer. 1979; 15(8):1033-41.
57. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery. 1988; 104:947-53.
58. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery. 1993; 114:1050-58.
59. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery. 1987; 102:1088-95.
60. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of the thyroid. Surgery. 1994; 116:1036-41.
61. Edge S.B, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid. En: AJCC Cancer Staging Manual. 7 ed. New York, NY: Springer; 2010. p.87-96.
62. Greene FL, Balch ChM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow, M...Page DL. AJCC Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors, 6 ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.

63. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab. Clin North Am.* 2008; 37:419-435.
64. Testini M, Nacchiero M, Piccinni G, Portincasa P, Di Venere B, Lissidini G, Bonomo GM. Total thyroidectomy is improved by loupe magnification. *Microsurgery* 2004; 24:39-42.
65. Pardal-Refoyo, JL. Utilidad de la neuromonitorización en cirugía tiroidea. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012; 63(5):355-63.
66. Peralta R, Fleites G, Cassola JR, Dr. Guerra JL, Collado JC. Cirugía tiroidea: principios anatómicos y técnicos para reducir complicaciones. *Rev Cubana Oncol.* 1999; 15(2):81-88.
67. Brunicardi FCh, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz, *Manual de Cirugía.* 8 ed. McGraw-Hill; 2006. p.951-96.
68. Crile G. Excision of cancer of the head and neck with special reference to the plan of dissection based on 132 operations. *JAMA* 1906; 22: 1780-86.
69. Martin HE, de Valle B, Ehrlich H. Neck dissection. *Cancer* 1951; 4: 441-49.
70. Suárez O: El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Revista de Otorinolaryngología.* 1963; 23:83-99.
71. Gavilán Alonso C, Blanco Galdin A, Suárez Nieto C: El vaciamiento funcional-radical cérvico ganglionar. *Anatomia quirúrgica, técnica y resultados.* *Acta Oto-Rino-Laringol Ibero-Americana.* 1972; 23:703-817.
72. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128:751-58.
73. Minuto MN, Berti P, Miccoli M, Ugolini C, Matteucci V, Moretti M, Basolo F, Miccoli P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: an analysis of results and a revision of indications. *Surg Endosc.* 2012; 26(3):818-22.
74. Byeon HK, Ban MJ, Lee JM, Ha JG, Kim ES, Koh YW, Choi EC. Robot-assisted Sistrunk's operation, total thyroidectomy, and neck dissection via a transaxillary and retroauricular (TARA) approach in papillary carcinoma arising in thyroglossal duct cyst and thyroid gland. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(13):4259-61.
75. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007; 246: 375-81.
76. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh QY...Wirth LJ. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010; 8(11):1228-74
77. Perros P. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2 ed. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians; 2007.
78. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Vitti P. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of clinical endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical

practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006; 12:63-102.

79. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, Pedroni C, Renna L, Gradoni P, Barbieri V. 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; 22(9):911-17.

80. Mann B, Buhr HJ. Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma--who benefits? *Langenbecks Arch Surg.* 1998; 383(5):355-58.

81. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid I and II: Developing patterns of metastasis and value of prophylactic lymph node excision. *Cancer.* 1970; 26:1053-64.

82. Wahl RA, Rimpl I, Luther A, Schabrem J. Differentiated thyroid gland carcinoma pT2 - T3 extent of lymphadenectomy. *Lang Arch Chir Suppl Kongr.* 1998; 115:203-11.

83. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2013; 100(3):410-18.

84. Perrino M, Vannucchi G, Vicentini L, Cantoni G, Dazzi D, Colombo C, et al. Outcome predictors and impact of central node dissection and radiometabolic treatments in papillary thyroid cancers ≤ 2 cm. *Endocr Relat Cancer.* 2009; 16(1):201-10.

85. Moo TA, McGill J, Allendorf J, Lee J, Fahey T 3rd, Zarnegar R. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2010; 34(6):1187-91.

86. Tisell LE, Nilsson B, Mölne J, Hansson G, Fgälling M, Jonsson S, Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg.* 1996; 20:854-59.

87. Scenmann G, Gimm O, Eegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994; 18:559-68

88. Ontai S, Straehley CJ. The surgical treatment of well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Am Surg.* 1985; 51:653-57

89. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg.* 2005; 71:731-34.

90. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery.* 2008; 144:1070-78

91. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM...Schlumberger M. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5723-29.

92. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer.* 1997; 80:2268-72.

93. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope*. 2008; 118:2161-65.
94. Wong KP, Lang BH. The role of prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: issues and controversies. *J Oncol*. 2011; 1-12.
95. Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013; 37(8):1951-58.
96. Palestini N, Borasi A, Cestino L, Freddi M, Odasso C, Robecchi A. Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393(5):693-98.
97. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neckdissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope*. 2009; 119(6):1135-39.
98. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2007; 31:895-904
99. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 1998; 85:252–254.
100. 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; 18:127-32
101. Mann B, Buhr HJ, Faulhaber J. The concept of “microsurgical” technique in medullary thyroid carcinoma. *Lang Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1998; 115:720-23
102. Laird AM, Gauger PG, Miller BS, Doherty GM. Evaluation of postoperative radioactive iodine scans in patients who underwent prophylactic central lymph node dissection. *World J Surg*. 2012; 36(6):1268-73.
103. Holler T, Theriault J, Payne RJ, Clark J, Eski S, Freeman JL. Prognostic factors in patients with multiple recurrences of well-differentiated thyroid carcinoma. *J oncol*. 2009; 650340.
104. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2012; 255(4):777-83.
105. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al Ghuzlan A, Chami L, Schlumberger M, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1162–1167
106. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Giustacchini P, Revelli L, Bellantone C, Lombardi CP. 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.
107. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2010; 148(6):1100-7

108. Hamming JF, van de Velde CJ, Goslings BM, Fleuren GJ, Hermans J, Delemarre JF, Van Slooten EA. Peroperative diagnosis and treatment of metastases to the regional lymph nodes in papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet.* 1989; 169(2):107-14.
109. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 1998; 383: 167–169.
110. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999; 230:697-707
111. Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg.* 2002; 26:1013-16.
112. Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, Zheng XM, Liu S, Qiu M. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2012; 122(4):797-804.
113. Monchik JM, Simon CJ, Caragacianu DL, Thomay AA, Tsai V, Cohen J, Mazzaglia PG. Does failure to perform prophylactic level VI node dissection leave persistent disease detectable by ultrasonography in patients with low-risk papillary carcinoma of the thyroid? *Surgery.* 2009; 146(6):1182-7.
114. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(12):3287-93.
115. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid.* 2012; 22(4):347-55.
116. Balazs G, Gyory F, Lukacs G, Szakall S. Long-term follow-up of node-positive papillary thyroid carcinomas. *Lang Arch Surg.* 1998; 282:180-2
117. 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.
118. Mirallié E, Visset J, Sagan CH, Hamy A, Le Bodie MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1999; 23:970-74.
119. Ducoudray R, Trésallet C, Godiris-Petit G, Tissier F, Leenhardt L, Menegaux F. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? *J Surg.* 2013; 37(7):1584-91.
120. Lee YS, Shin SC, Lim YS, Lee JC, Wang SG, Son SM, et al. Tumor location-dependent skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck.* 2013. [Epub ahead of print]
121. Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol.* 2010; 19(2):e57-70.

122. Pérez JA, Venturelli F. Complicaciones de la cirugía tiroidea. *Cuad Cir.* 2007; 21:84-91
123. Muros MA, Arbizu J. eds. Manual práctico de tratamiento y control del carcinoma diferenciado de tiroides. Madrid: Euromedice ediciones médicas; 2011.
124. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(18):1674-85.
125. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial. *N Engl J Med.* 2012; 366(18):1663-73.
126. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8):2748-53
127. Carvalho MR, Ferreira TC, Leite V. Evaluation of whole-body retention of iodine-131 (¹³¹I) after postoperative remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma – thyroxine withdrawal versus rhTSH administration: A retrospective comparison. *Oncol Lett.* 2012; 3(3):617-20.
128. Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of ¹²⁴I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38 (Suppl 1):S48-56.
129. Fatourehchi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourehchi GZ, Thorson LM, Gorman CA. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid.* 2000; 10(7):573-7.
130. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005; 1(1):32-40.
131. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(4):1447-63.
132. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012; 379(9821):1142-54.
133. Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Mazzaferri EL, Mendenhall WM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Am J Otolaryngol.* 2006; 27(1):24-28.
134. Coelho SM, Carvalho DP, Vaisman M. New perspectives on the treatment of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51(4):612-24.
135. Sherman SI. Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5):1493-9.
136. Fernández CA, Puig-Domingo M, Lomeña F, Estorch M, Camacho Martí V, Bittini AL, et al. Effectiveness of retinoic acid treatment for redifferentiation of thyroid cancer in relation to recovery of radioiodine uptake. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32(3):228-33.

137. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985; 55(4):794-804.
138. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg*. 2008; 32(5):747-53.
139. Palaniswamy SS, Subramanyam P. Diagnostic utility of PETCT in thyroid malignancies: an update. *Ann Nucl Med*. 2013; [Epub ahead of print]
140. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(10):1941-59.
141. Guyton CG, Hall JE. Hormonas metabólicas tiroideas. En: *Tratado de Fisiología Médica*. 12 ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2011. p.907-20.
142. Fernandez JC, El sistema linfático: Historia, iconografía e implicaciones fisioterapeutas, Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p.39-42.
143. Chevrel JP, Hidden G, Lassau JP, Alesandre JH, Hureau J. Le drainage veineux et lymphatique du corps thyroïde. *J Chir* 1965;90:445-63.
144. Pereira JA, Sitges-Serra A. Bases anatómicas del vaciamiento ganglionar cervical central. *Cir Esp* 2002; 71(3):163-8.
145. Salvatori M., Rubello D, O'Doherty MJ, Pelizzo MR, Giuliano M. Sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer. En: Mariani G, Giuliano AE, Strauss HW. *Radioguided Surgery*. New York: Springer; 2008, p 172-183.
146. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. American Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Head and Neck Society. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134(5):536-38.
147. Qubain SW, Nakano S, Baba M et al. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 249–56.
148. Dralle H, Damm I, Scheumann GFW et al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surgery Today* 1994; 24: 112–121.
149. 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. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894; 4: 297–323.
150. Alex JC, Krag DN, Harlow SP, Meijer S, Loggie BW, Khun J, et al. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124(2):135-40.
151. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960; 13:77–78.
152. Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G: Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. *Surg Gynecol Obstet*. 1966; 123:10–14.
153. Cabañas RM. Valoración quirúrgica de la linfadenografía. [tesis doctoral] Asunción, Paraguay. 1969

154. Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagle L, Storn K. et al. Technical detail of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127:392-9.
155. Weinberg J, Greaney EM. Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet.* 1950; 90(5):561-7.
156. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*1994; 220:391–398.
157. 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; 2:335–339.
158. Alex JC, Krag DN. Gamma probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993; 2: 137-143.
159. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma probe guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol.* 1993; 2:303-308
160. Selverstone B, Sweet WH, Robinson CV. The clinical use of radioactive phosphorous in the surgery of brain tumors. *Ann Surg* 1949; 136:643-651
161. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg.* 1998; 227(5):645-51.
162. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, et al.. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg.* 1998; 186(4):423-7.
163. Sherman AI, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953; 6:1238-1240.
164. Holmes EC, Moseley HS, Morton DL, Clark W, Robinson D, Urist MM. A rational approach to the surgical management of melanoma. *Ann Surg.* 1977; 186(4):481-90.
165. Christensen B, Blichert-Toft M, Siemssen OJ, Nielsen SL. Reliability of axillary lymph node scintiphotography in suspected carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1980; 67:667–68.
166. Agent approved for finding cancer lymph nodes. *Cancer Discov.* 2013; 3(5):OF8.
167. Matoba N, Kikuchi T Thyroidolymphography. A new technic for visualization of the thyroid and cervical lymph nodes. *Radiology.* 1969; 92(2):339-42.
168. Ozaki O, Hirai K, Maruyama S, Sageshima M, Mori T. Experimental and clinical studies on the thyroid chromo-lymphography. Part II: clinical study. *Jpn J Surg .* 1982; 83: 53-59.
169. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998; 133:288-92.
167. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Starlinger M, Lind P. Lymphoscintigraphy and gamma probe-guided surgery in papillary thyroid carcinoma: the sentinel lymph node concept in thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1999; 24:744-46.

171. Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kassman H, Galvan G. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1399-401.
172. Haigh PI, Giuliano AE. Sentinel lymph node dissection for thyroid malignancy. *Recent Results Cancer Res*. 2000; 157:201-05.
173. Dixon E, McKinnon JG, Pasioka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg*. 2000; 24:1396-401.
174. 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):21-24.
175. Lee SK, Choi JH, Lim HI, Kim WW, Kim SM, Choe JH et al. Sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: comparison study of blue dye method and combined radioisotope and blue dye method in papillary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:974-79.
176. Noguchi M, Kumaki T, Taniya T, et al. Bilateral cervical lymph node metastases in well-differentiated thyroid cancer. *Arch Surg*. 1990; 125:804-06
177. Lee SK, Kim SH, Hur SM, Choe JH, Kim JH, Kim JS. The efficacy of lateral neck sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2011; 35(12):2675-82.
178. Arch-Ferrer J, Velazquez D, Fajardo R, Gamboa-Dominguez A, Herrera MF. Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2001; 130:907-913.
179. Nieweg OE, Jansen L, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Hoefnagel KA, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med*. 1999; 26(4 Suppl):S11-6.
180. Congreso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cancer de mama. Sociedad española de Senología y Patología mamaria. Marzo 2007, Madrid. *Rev senología patol mam* 2007; 20 (1), p.16-20.
181. Vera DR, Erik WR, Stadalnik RC. Sentinel node imaging via a non particulate receptor-binding radiotracer . *J Nucl Med* 1997; 38:530-35
182. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection - an overview. *Eur J Nucl Med*. 1999; 26(4 Suppl):S36-42.
183. Sociedad Española de Radiofarmacia. Disponible en: www.radiofarmacia.org [citado en Ago, 2013]
184. Vázquez López A, Piera Peña C. Colloids in lymphoscintigraphy: application to the sentinel lymph node. *Rev Esp Med Nucl*. 1999; 18(6):457-64.
185. Valdés-Olmos RA, Jansen L, Muller SH, Hoefnagel CA, Nieweg O. Aportación de la Medicina Nuclear al estudio del drenaje linfático y la identificación del ganglio linfático centinela en oncología. *Rev Esp Med Nucl* 1999; 18:1 11-21.
186. Zolle, I. Monographs of 99mTc pharmaceuticals: 99mTc-Labeled Colloids. En: Zolle I. Technetium-99m Pharmaceuticals. Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine. New York, NY: Springer; 2007. p.201-36.

187. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG. The expanding clinical role for intraoperative gamma probes. En: Freeman LM. Nucl Med Ann. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1997. p.209-37.
188. Fernández A, Vidal-Sicart S. El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones clínicas en neoplasias de mama y melanoma. Rev Esp Med Nucl. 2000; 19(5):371-90.
189. Jimenez IR, Roca M, Vega E, García ML, Benitez A, Bajén M, Martín-Comín J. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. Nucl Med Commun. 2008; 29(2):166-72.
190. Frontado M L, Brouwer OR, van den Berg NS, Mathéron HM, Vidal-Sicart S, van Leeuwen FW, et al. Added value of the hybrid tracer indocyanine green-(99m)Tc-nanocolloid for sentinel node biopsy in a series of patients with different lymphatic drainage patterns. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2013; 32(4):227-33
191. Wallace AM, Han LK, Povoski SP, Deck K, Schneebaum S, Hall NC, et al. Comparative Evaluation of [99mTc]Tilmanocept for Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients: Results of Two Phase 3 Trials. Ann Surg Oncol. 2013;20(8):2590-99.
192. Sahin M, Yapici O, Dervisoglu A, et al. Evaluation of lymphatic drainage of cold thyroid nodules with intratumoral injection of Tc-99m nanocolloid. Clin Nucl Med. 2001; 26:602–05.
193. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S. Sentinel lymph node biopsy in thyroid tumors: a pilot study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2003; 260:364-68.
194. Nakano S, Uenosono Y, Ehi K, Arigami T, Higashi Y, Maeda T, et al. Lymph nodes mapping for detection of sentinel nodes in patients with papillary thyroid cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2004; 31:801-04.
195. 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; 33:1075-80.
196. Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Ide EC, Casara D, Guolo A, et al. 99Tc Nanocolloid sentinel node procedure in thyroid carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2008; 393(5):705-8.
197. Pelizzo MR, Toniato A, Sorgato N, Losi A, Torresan F, Merante Boschin I. 99Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2009; 29(6):321-25.
198. Zhang B, Yan DG, Liu L, Niu LJ, An CM, Zhang ZM, et al. Sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2010; 32(10):782-85.
199. Sabaté-Fernández M, Roca I, Kisiel N, Garcia-Burillo A, Porta F, Gonzalez O, et al. Usefulness of selective sentinel lymph node biopsy in the diagnosis of extension of papillary thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011; 38 (Suppl 2):OP305.
200. Burak WE Jr, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, et al. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. Am J Surg. 1999; 177(6):445-49.
201. Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, Edwards K, Ye We.i, Glass EC. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. J Nucl Med. 2000; 41(10):1682-88.

202. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolome M, Grana C, Galimberti V, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39(12):2080-84.
203. Paganelly G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Veronesi U. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998; 42(1):49-53.
204. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 238-43.
205. Mucientes J, Cardona J, Delgado R, Izarduy L, Salazar G, Prieto A, et al. SPECT-CT in sentinel node detection in patients with melanoma. *Rev Esp Med Nucl*. 2009; 28(5): 229-34.
206. Díaz-Feijoo B, Pérez-Benavente MA, Cabrera-Díaz S, Gil-Moreno A, Rocs I, Franco-Camps S, Sabaté-Fernández M, et al. Change in clinical management of sentinel lymph node location in early stage cervical cancer: the role of SPECT/CT. *Gynecol Oncol*. 2011; 120(3):353-57.
207. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WM, van der Ploeg IM, Nieweg OE, Balm AJ, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head Neck*. 2011; 33(1):1-6.
208. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WM, Balm AJ, van den Brekel MW. A portable gamma-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region. *J Nucl Med*. 2010; 51(5):700-03.
209. Zanzonico P, Heller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med*. 2000; 30(1):33-48.
210. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25(9):1224-31.
211. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
212. Merrill V. Lymphangiography. En: *Atlas of Roentgenographic Positions and Standard Radiologic Procedures*. 10 ed. Saint Louis: Mosby; 2003.
213. Wu L, Cao Y, Liao C, Huang J, Gao F. Diagnostic performance of USPIO-enhanced MRI for lymph-node metastases in different body regions: a meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2011; 80(2):582-89.
214. Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma; *Laryngoscope*. 2001; 111(11):1905-09.
215. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2011; 121(3):487-91.
216. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003; 134(6):946-54.

217. Randolph GW. Papillary cancer nodal surgery and the advisability of prophylactic central neck dissection: primum, non nocere. *Surgery*. 2010; 148(6):1108-12.
218. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. Version 2.2012. Disponible en www.nccn.org. [citado en Ago 2013]
219. Palaniswamy SS, Subramanyam P. Diagnostic utility of PET/CT in thyroid malignancies: an update. *Ann Nucl Med*. 2013. [Epub ahead of print]
220. Nakajo M, Nakajo M, Jinguji M, Tani A, Kajiya Y, Tanabe H, et al. Diagnosis of metastases from postoperative differentiated thyroid cancer: Comparison between FDG and FLT PET/CT Studies. *Radiology*. 2013; 267(3):891-901.
221. Moreno Elola A, Román Santamaría JM, Ruiz Rodríguez J, González Mate A, Delgado Bolton R, Cabrera Martín MN, et al. Controversias en la biopsia del ganglio centinela de la mama. *Rev.Oncol*. 2004; 6(3):122-29
222. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7:361-66.
223. Kaczka K, Luks B, Jasion J, Pomorski L. Sentinel lymph node in thyroid tumors - own experience. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013; 17(2):184-89.
224. Rubello D, Nanni C, Merante Boschini I, Toniato A, Piotto A, Rampin L, et al. Sentinel lymph node procedure with patent V blue dye in 153 patients with papillary thyroid carcinoma is it an accurate staging method? *J Exp Clin Cancer Res*. 2006; 25(4):483-86.
225. Huang O, Wu W, Wang O, You J, Li Q, Huang D, et al. Sentinel lymph node biopsy is unsuitable for routine practice in younger female patients with unilateral low-risk papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer*. 2011; 11:386.
226. Peparini N, Maturo A, Di Matteo FM, Tartaglia F, Marchesi M, Campana FP. Blue-dye Sentinel Node Mapping in Thyroid Carcinoma: Debatable Results of Feasibility. *Acta chir belg*. 2006; 106, 523-27;
227. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg*. 1971; 173(1):44-46.
228. Van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med*. 1999; 26(4 Suppl):S43-49.
229. Van Diest PJ, Torrens H, Borgstein PJ, Pijpers R, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35:14-18.
230. Blaheta HJ, Schitteck B, Breuninger H, Maczey E, Kroeber S, Sotlar K et al. Lymph node micrometastases of cutaneous melanoma: increased sensitivity of molecular diagnosis in comparison to immunochemistry. *Int J Cancer* 1998; 79: 318-23.
231. Lee HS, Lee HE, Park do J, Park YS, Kim HH. Precise pathologic examination decreases the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):772-8.
232. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res*. 2000; 15;28(12):E63.

233. Acea B. Aspectos técnicos, éticos y jurídicos en la validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. *Cir Esp* 2002;72(2):103-7
234. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillar carcinoma located in one lobe. *World J Surg*. 2006; 30(10):1821-8.
235. Spriano G, Ruscito P, Pellini R, Appetecchia M, Roselli R. Pattern of regional metastases and prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009; 29(6):312-16.
236. 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.
237. Cady B. Presidential address: beyond risk groups-a new look at differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 1998 Dec;124(6):947-57.
238. Ponto JA. Adverse reactions to technetium-99m colloids. *J Nucl Med* 1987; 28:1781-2.
239. Lee J, Na KY, Lee J, Lee SJ, An YS, Yoon JK, et al. The usefulness and accuracy of sentinel lymph node biopsy using single photon emission computed tomography/computed tomography with 99mTc phytate to detect locoregional lymphnode metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc*. 2013; 84(4):195-201.
240. Wiseman SM, Hicks WL Jr, Chu QD, Riquelme NR. Sentinel lymph node biopsy in staging of differentiated thyroid cancer: a critical review. *Surg Oncol*. 2001; 11(3):137-42
241. Robbins KT. Classification of neck dissection. Current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005; 31:639-55
242. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg*. 2011; 98(3):334-44.
243. Costa S, Giugliano G, Santoro L, Ywata De Carvalho A, Massaro MA, Gibelli B, et al. Role of prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29: 61-69.
244. Larrad Jimenez A, de Quadros Borrajo P, Martin Duce A. Valoración del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides T1-T2. Estudio preliminar. *Cir Esp*. 2012; 90(7):440-45.
245. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Lymph node dissection in the lateral neck for completion in central node-positive papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2009; 145(2):176-81.
246. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg*. 2004; 139:43-45.
247. Chung YS, Kim JY, Bae JS, Song BJ, Kim JS, Jeon HM, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid*. 2009; 19:241-46.
248. Jeong JJ, Lee YS, Lee SCh, Kang S-W, Chung WY, Chang H-S, et al. A scoring system for prediction of lateral neck node metastasis from papillary thyroid cancer. *J Korean Med Sci*. 2011; 26(8): 996-1000.

249. Sanders LE, Rossi RL. Occult well differentiated thyroid carcinoma presenting as cervical node disease. *World J Surg.* 1995;19:642-47.
250. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003; 98(1):31-40.
251. 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; 34(1):28-35.
252. Gallicchio R, Giacomobono S, Capacchione D, Nardelli A, Barbato F, Nappi A, et al. Should patients with remnants from thyroid microcarcinoma really not be treated with iodine-131 ablation? *Endocrine.* 2013. [Epub ahead of print]
253. Amir A, Payne R, Richardson K, Hier M, Mlynarek A, Caglar D. Sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer: it can work but there are pitfalls. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Nov;145(5):723-6.
254. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 458-63.
255. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, Strenov Y, Shimon I, Benbassat CA. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimotos thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6):2409-14.
256. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N Engl J Med.* 1998 Oct 1;339(14):990-5.
257. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(7):653-63.
258. Cserni G, Sapino A, Decker T. Discriminating between micrometastases and isolated tumor cells in a regional and institutional setting. *Breast.* 2006; 15(3):347-54.
259. Duncan M, Cech A, Wechter D, Moonka R. Criteria for establishing the adequacy of a sentinel lymphadenectomy. *Am J Surg.* 2004 May;187(5):639-42.

ANEXOS

ANEXO 1: PUBLICACIONES RELACIONADAS CON ESTA TESIS

Sentinel Lymph Node Biopsy Improves Intraoperative Lymphatic Mapping in Papillary Thyroid Cancer (PTC)

M. Sabate, C. Espinet, I. Roca Bielsa, O. Gonzalez, X. Serres, R. Cardenas, A. Garcia-Burillo, J. Castell

Octubre de 2012, Milano, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; vol 39 (suppl 2), OP126
([Presentación seleccionada para los Highlights](#))

Utilitat de la Biopsia Selectiva del Gangli Sentinella en el diagnòstic d'extensió ganglionar del càncer papil·lar de tiroides

Espinet C., Sabaté M., Roca I., González O., Serres X., Garcia A., Castell J.

Abril 2012, Girona, XXIV Jornades de la Societat Catalana Medicina Nuclear
([Premio a la mejor presentación de les Jornades de la SCMN](#))

Usefulness of Selective Sentinel Lymph Node Biopsy in the diagnosis of extension of papillary thyroid cancer

Sabaté-Fernández M., Roca I., Kisiel N., Garcia-Burillo A., Porta F., Gonzalez O., Serres X, Castell J.

Octubre de 2011, Birmingham, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; vol 38 (suppl 2), OP305
([Presentación seleccionada para los Highlights](#))

Usefulness of selective sentinel lymph node biopsy in the diagnosis of extension of papillary thyroid cancer

Gonzalez O, Sabate-Fernández M, Caubet E, Vilallonga R, Fort JM, Zafon C, Ruiz-Marcellan MC, Roca I, Serres X, Armengol M

Mayo 2011, Göteborg, 5th Bient Congress of ESES

Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer

Sabate M., Garcia-Burillo A., Gonzalez O., Zafon C., Serres X, Roca I., Castell, J
Annual Congress of the EANM 2010

October 2010, Vienna, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; vol 37 (suppl 2), P400

Evaluación y validación clínica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el diagnóstico de extensión ganglionar del cáncer papilar de tiroides. Resultados preliminares.

Sabaté Fernández M., Garcia-Burillo A., González O., Serres I., Zafón C., Roca I.

XXX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular
Junio de 2010, A Coruña, Rev Esp Med Nucl. 2010; vol 29 (supl 1), O36

Evaluación y validez clínica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el diagnóstico de extensión del cáncer papilar de tiroides.

Proyecto financiado mediante beca del Fondo de Investigación para la Sanidad (FIS) PI09/90440 y desarrollado en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Investigadora colaboradora.

ANEXO 2: DOCUMENTOS DEL COMITÉ DE ÉTICA

CARTA DEL COMITÉ DE ÉTICA



Pg. Vall d'Hebron, 119-120
08035 Barcelona
Tel: 93 409 41 07
Fax: 93 409 41 02
mailto:etica@vhebron.net
www.vhebron.net

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON DE BARCELONA

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, en el cual se integra la Comisión de Investigación, reunido en sesión extraordinaria con fecha 8 de mayo de 2009, y una vez analizado el proyecto de investigación titulado "Evaluación y validez clínica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el diagnóstico de extensión ganglionar del cáncer papilar de tiroides", con número de expediente, P09/00440 presentado por el Sr. Óscar González López, del Servicio de Cirugía de nuestro centro, lo informa favorablemente, quedando constancia de ello en el acta número 44 de la citada fecha.

El Secretario
Dr. L. Armadans



Vall d'Hebron
Hospital
Comitè Ètic
d'Investigació Clínica

CONSENTIMIENTO INFORMADO



Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 40 10
Fax: 93 489 41 02

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo he sido informado por mi médico
.....de que tengo un carcinoma papilar de tiroides.

Ha sido presentado en la sesión clínica el día.....y se ha decidido que el tratamiento mas correcto de mi lesion en mi caso es la tiroidectomia total y el vaciamiento ganglionar central y laterocervical derecho / izquierdo o ambos.

He sido informado de la existencia de un estudio, que en caso de entrar, no modificaria mi modalidad de tratamiento ni el pronóstico de mi enfermedad, pero podría influir en un mejor conocimiento de la misma y que en el futuro podría beneficiar al diagnóstico y tratamiento de otros enfermos con una enfermedad como la mia.

He entendido que entrar en este estudio supondrá una seria de incomodidades añadidas que son:

- 1.- Inyección bajo anestesia local de un radiotrazador.
- 2.- Realización de una linfogammagrafia.
- 3.- Realización de un SPECT-TC.

Y que asumo unos riesgos asociados que son:

- 1.- Dolor, edema o sangrado de los puntos de punción.
- 2.- Reacción alérgica al radiotrazador.

Considero que la información que me ha sido dada ha sido suficiente, que la he entendido correctamente y que estoy de acuerdo en participar en este estudio en beneficio de otros futuros enfermos como yo.

Nombre, apellidos, DNI y firma del paciente.

Nombre, apellidos y nº de colegiado del médico.

Fecha.



Institut Català
de la Salut

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

ANEXO 3: PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO

LINFOGAMMAGRAFÍA DEL GANGLIO CENTINELA DE TIROIDES

	Biopsia selectiva del gangli sentinella Carcinoma diferenciat de tiroides	Versió 1.2 Data: 28/03/08 Pàg 238 de 3
---	--	--

DEFINICIÓ

Avaluació del drenatge limfàtic en el càncer diferenciat de tiroides en pacients presumptament en absència d'afectació ganglionar metastàsica.

INDICACIONS

Detecció intraoperatòria del gangli sentinella, primer gangli de drenatge limfàtic del territori en que es localitza una tumoració primària invasiva.

Prèviament a la intervenció quirúrgica, el dia abans o el mateix dia (en funció de l'hora de la intervenció), es realitza una linfogammaografia per obtenir les imatges del gangli sentinella.

PREPARACIÓ DEL PACIENT

Habitualment no requereix cap preparació prèvia. En el cas que la injecció ho requereixi (anestèsia local), s'aplicarà la preparació requerida per la pròpia tècnica.

En el moment del diagnòstic s'informarà al pacient de l'existència del estudi i que la seva inclusió suposa unes molèsties mínimes per a ell i que en el futur pot condicionar una millora en el tractament dels pacients en la seva situació.

Així mateix firmaran un consentiment informat.

RADIOFÀRMAC, DOSI I TÈCNICA D'ADMINISTRACIÓ

Radiofàrmac:	^{99m} Tc-sulfur col·loïdal (nanocol·loide: <i>NanocolI</i> ®)
Dosi:	Variable segons el temps estimat fins a la intervenció quirúrgica i segons la tècnica d'administració: referència: 18 hores injecció-detecció quirúrgica 4 mCi (148 MBq).
Tècnica:	Una injecció intratumoral guiada per ecografia que es farà peritumoral en cas de que la mida sigui molt petita o la lesió estigui calcificada i no permeti la primera opció.

INSTRUMENTACIÓ

Detector:	Gammacàmera
Colimador:	Baixa energia, alta resolució, orificis paral·lels.
Energia:	140 keV amb una finestra del 15 %.
Sonda:	Col·limada manual per a la localització intraoperatòria.

PROTOCOL D'ADQUISICIÓ

Col·locació:	Pacient en decúbit supí, deteccions anterior, obliqües i laterals. Col·locació opcional d'una font plana posterior per delimitació de contorn.
--------------	--

	Biopsia selectiva del gangli sentinella Carcinoma diferenciat de tiroides	Versió 1.2 Data: 28/03/08 Pàg 2 de 3
---	--	--

Detecció estàtica tardana 1-3 hores:

- Projeccions: anterior, laterals i obliqües
- Matriu: 256x256
- Temps: 60-300 s/imatge
- Zoom: 1

Detecció SPECT-CT:

- Matriu: 128x128
- Temps: 60 imatges de 20 segons (1 imatge cada 6°)
- TAC: helicoidal amb pitch de 1,9, interval de 4,42 mm, de matriu de 512x521 i energia de 2,5 mA i 140 KeV.
- Zoom: 1
- Gir: 360° en mode step and shot

Marcatge del GS:

- Es marca sobre la pell amb un rotulador (resistent) de la localització aproximada del o dels ganglis sentinellas.
- Amb una font puntiforme de ^{57}Co o de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (petit punt de cotó amb una microgota de tecneci, localitzat a la punta d'una funda d'agulla, i aquesta col·locada dins d'un guà de plàstic no estèril):
 - Es marca amb un punt la projecció del GS a pell en les deteccions anterior i lateral.
 - Es marca amb una creu envoltada per un cercle la projecció del GS a pell en la detecció oblíqua.
- La distància entre els dos punts i la creu informa sobre la profundetat del GS.

PROCESSAT DE LES DADES

No requereix.

MANIOBRAS OPCIONALES

Delimitació dels contorns corporals i referències anatòmiques:

Per a una més fàcil localització del gangli sentinella, es poden marcar els contorns del cos amb un llapis de ^{57}Co o amb una fon de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sobre una imatge estàtica o s'adquireix la imatge amb una font plana posterior.

Opcionalment es pot fer la comprovació de la localització del o dels ganglis sentinelles amb l'aplicació de la sonda de detecció manual sobre el punt marcat.

Detecció intraoperatoria:

Rastreig del camp operatori amb la sonda de detecció manual, localitzant el o els ganglis sentinellas per a la seva extirpació i biòpsia.

	Biopsia selectiva del gangli sentinella Carcinoma diferenciat de tiroides	Versió 1.2 Data: 28/03/08 Pàg 3 de 3
---	--	--

PRESENTACIÓ FINAL

Imatges obtingudes pertinentment rotulades.

Cal registrar les mesures de comptatge obtingudes amb la sonda manual, sobre el gangli sentinella i sobre la resta de ganglis avaluats intraoperatoriament.

CARACTERISTIQUES DE L'EMISSION RADIOACTIVA DEL ^{99m}Tc

$T_{1/2}$:	6.01 hores
Radiació:	gamma
Desint. mitjana:	89.07 %.
Energia mitjana:	140 keV

DOSIMETRIA DEL ^{99m}Tc -SULFUR COL·LOIDAL DE RENI:

Òrgan	rad/mCi	mGy/37 MBq
Punt d'injecció	0.44	4.4
Ganglis limfàtics regionals	0.03	0.3

PREPARACIÓ Y CONTROL CALIDAD RADIOFÁRMACO

	Biopsia selectiva del gangli sentinella Carcinoma diferenciat de tiroides	Versió 1.2
		Data: 28/03/08 Pàg 1 de 2

PREPARACIÓ EXTEMPORÀNEA de 99mTc-ALBÚMINA NANOCOL.LOIDAL

DESCRIPCIÓ

Nom Comercial: Nanocoll®
 DCI: Partícules col·loïdals de seroalbúmina humana
 Laboratori: General Electric Healthcare.
 Emmagatzematge: Nevera (conservar a Tª entre 2-8° C).

MATERIAL

- 1 xeringa 5ml
- 1 agulla 25G
- 1 agulla 27G

PROCEDIMENT D'ELABORACIÓ

Activitat de Tc99m: 1850 MBq(50 mCi)
 Volum: 2 ml
 Temps de marcatge: 45 minuts a temperatura ambient
 Estabilitat: 6 hores. Conservar a 25° C (no refrigerar ni congelar)
 Agitar sempre abans de dispensar les dosis.

DISPENSACIÓ

148 MBq (4 mCi) en 0,2 mL quan la intervenció quirúrgica és a les 18 hores o el seu equivalent.

CONTROL DE QUALITAT DE 99mTc – ALBÚMINA NANOCOL.LOIDAL

RESPONSABILITAT I ABAST

La realització dels controls de qualitat serà realitzada pel personal tècnic de la Unitat de Radiofarmàcia. La responsabilitat final recau en el supervisor de la Unitat de Radiofarmàcia.

MATERIAL

Abans de començar la realització dels controls de qualitat s'ha de comprovar que disposem dels següent material:

- Tires de pH
- Tires de ITLC-SG
- Dissolvents: metanol
- Tisores
- Activímetre
- Guants

PROCEDIMENT

Els controls dels radiofàrmacs tecneciats es basen en la determinació de la puresa radioquímica (rendiment del marcatge) mitjançant cromatografia i del pH.

Puresa Radioquímica: Fracció de l'activitat total que es troba en la forma química desitjada.

	Biopsia selectiva del gangli sentinella Carcinoma diferenciat de tiroides	Versió 1.2
		Data: 28/03/08 Pàg 2 de 2

Espècies químiques:

^{99m}Tc -RFC, ^{99m}Tc lliure, ^{99m}Tc reduït, ^{99m}Tc -l·ligant primari.

Cromatografia:

Tècnica de separació en la que els components que s'han de separar es distribueixen en 2 fases immiscibles: fase mòbil (dissolvents que arrastren la mostra a determinar) i fase estacionària (suport o tires on es realitza el desenvolupament de la cromatografia)

UBICACIÓ

Els procediments del control de qualitat es realitzaran a la zona de control de qualitat sota l'extractor d'aire per evitar la possible inhalació de dissolvents

El material (dissolvents i tires) serà guardat al laboratori de Medicina Nuclear i un petit estoc estarà a la mateixa zona del control de qualitat.

DESCRIPCIÓ DEL PROCEDIMENT

1. Determinació del pH:

La determinació del pH es realitza al comparar l'escala de colors amb la lectura de l'escala de referència.

2. Determinació de la puresa radioactiva:

- Seleccionar el material necessari (fase mòbil i estacionària) per a la realització de la cromatografia en funció del radiofàrmac. Veure annex I
- Marcar a les tires l'origen a on dispostarem la gota del radiofàrmac a controlar, punt de tall i el front del solvent fins a on es desplaçarà la fase mòbil.
- Tirar una gota (5-10 μL) a l'origen de la tira (fase estacionària)
- Col·locar la tira dins de la càmera cromatogràfica (on hi ha previament el dissolvent adequat) on es desenvoluparà la cromatografia.
- Treure la tira de la càmera quan arribi al front del solvent i deixar-la assecar.
- Tallar la tira segons estigui marcat.
- Comptar les parts de les tires en l'activímetre.
- Anotar els resultats al registre i calcular la puresa radioquímica.

*en cas d'utilitzar el Sep-Pack com a fase estacionària veure instruccions d'ús a l'Annex

3. Freqüència de determinació dels controls de qualitat:

La freqüència de la determinació dels controls de qualitat ve relacionada en l'Annex III en funció del radiofàrmac.

ANOMALIES

L'anomalia principal del procés és la baixa qualitat del radiofàrmac obtingut, quan aquest valor no arriba als valors de PRq exigits per la Fitxa tècnica. En aquest cas no es podria administrar i s'hauria de repetir el marcatge i consultar al supervisor de la Unitat de Radiofarmàcia.



Universitat Autònoma de Barcelona