

Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

## BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA: APLICACIÓN EN EL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES



Autora:  
María Unzurrunzaga Lázaro

Directora:  
Amaia Expósito Rodríguez

© 2018, María Unzurrunzaga Lázaro

Bilbao, Abril de 2018

## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

Ac anti-Tg: anticuerpos anti-tiroglobulina

Ac anti-TPO: anticuerpos anti-tiroperoxidasa

AJCC/UICC: American Joint Committee on Cancer/Unión Internacional de Control del Cáncer

ATA: American Thyroid Association

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

CPT: Cáncer Papilar de Tiroides

DE: Desviación Estándar

GC: Ganglio Centinela

HUB: Hospital Universitario de Basurto

MGR: Metástasis Ganglionares Regionales

OSNA: One Step Nucleotid Amplification

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PTH: Hormona Paratiroidea

RMN: Resonancia Nuclear Magnética

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

TAC: Tomografía Axial Computarizada

Tg: Tiroglobulina

TSH: Thyroid Stimulating Hormone

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

## ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. CÁNCER DE TIROIDES.....	3
1.1.1. Epidemiología.....	3
1.1.2. Etiopatogenia y factores de riesgo.....	3
1.1.3. Clasificación histopatológica.....	3
1.1.4. Clínica.....	3
1.1.5. Diagnóstico y estudio de extensión.....	3
1.1.6. Estadificación y factores pronóstico.....	4
1.1.7. Tratamiento.....	4
1.2. SISTEMA LINFÁTICO	
1.2.1. Conceptos anatómicos y función.....	5
1.2.2. Drenaje linfático de la glándula tiroides.....	5
1.2.3. Clasificación del sistema linfático cervical.....	6
1.3. GANGLIO CENTINELA	
1.3.1. Concepto y desarrollo histórico.....	7
1.3.2. Metodología de la biopsia del ganglio centinela.....	7
1.3.3. Análisis histopatológico.....	8
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	9
2.1. HIPÓTESIS.....	9
2.1.1. Hipótesis principal.....	9
2.1.2. Hipótesis secundaria.....	9
2.2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	10
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	10
3.2. PACIENTES ESTUDIADOS.....	10
3.2.1. Población a estudio.....	10
3.2.2. Estimación de la muestra.....	10

3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN/EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES.....	11
3.3.1. Criterios de inclusión.....	11
3.3.2. Criterios de exclusión.....	11
3.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.....	11
3.4.1. Variables edad y género.....	11
3.4.2. Formas de presentación.....	12
3.5. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA.....	13
3.5.1. Estudio clínico inicial.....	13
3.5.2. Ecografía inicial.....	13
3.5.3. Marcaje del ganglio centinela.....	13
3.5.4. Estudio anatómo-patológico.....	15
3.6. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
3.6.1. Variables del estudio.....	16
3.6.2. Análisis estadístico.....	17
3.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	17
4. RESULTADOS.....	18
4.1. RESULTADOS DE LA VALORACIÓN PREOPERATORIA.....	18
4.1.1. Estadificación ecográfica preoperatoria.....	18
4.1.2. Linfogammagrafía prequirúrgica y detección intraoperatoria con sonda portátil.....	19
4.2. RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.....	20
4.2.1. Resultados generales.....	20
4.2.2. Resultado del análisis estadístico del estudio intraoperatorio de los ganglios centinelas.....	22
4.2.3. Resultado del análisis estadístico del estudio definitivo de los ganglios centinelas.....	22
4.2.4. Estudio histológico de la pieza quirúrgica.....	24
4.2.5. Valoración de la disección ganglionar.....	24
4.2.6. Complicaciones de la cirugía.....	25

5. DISCUSIÓN.....	27
6. CONCLUSIONES.....	36
7. BIBLIOGRAFIA.....	37

**INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Distribución por localización tumoral en la glándula tiroides.....	18
Tabla 2. Distribución por paciente y número de GC localizados.....	20
Tabla 3. Resultados del estudio intraoperatorio y definitivo de los GC.....	23
Tabla 4. Distribución en porcentajes de las variaciones en la estadificación pre y postoperatoria, respecto a la N (clasificación TNM).....	23

## **INDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Vías de drenaje de la glándula tiroides.....	6
Figura 2. Clasificación del sistema linfático cervical.....	7
Figura 3. Distribución de la muestra por género.....	11
Figura 4. Distribución de la muestra por edad y género.....	12
Figura 5. Formas de presentación.....	12
Figura 6. Inyección del radiofármaco con control ecográfico.....	13
Figura 7. Gammagrafía planar a las 4 y 24 horas de la inyección del isótopo. Se localizan 2 GC, uno en el nivel II izdo y otro en el nivel IV izdo.....	14
Figura 8. Rastreo con la sonda portátil en el lecho quirúrgico para la localización de los GC.....	15
Figura 9. Pieza quirúrgica: tiroides y 3 GC con sus cps.....	15
Figura 10. Captación hepática por paso del radiotrazador a sangre y ausencia de drenaje linfático.....	19
Figura 11. Variantes histológicas.....	24



## **ABSTRACT**

**Introducción:** El carcinoma papilar de tiroides es considerado el tipo de cáncer de tiroides diferenciado más frecuente, siendo su principal vía de diseminación la vía linfática. Sin embargo, existe una gran controversia con respecto al impacto de las metástasis en el pronóstico de la enfermedad y al manejo quirúrgico ideal de los ganglios linfáticos. El objetivo de este estudio es evaluar la precisión de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en la detección de metástasis ganglionares y validar su aplicación en el cáncer papilar de tiroides.

**Material y método:** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo basado en la técnica selectiva del ganglio centinela mediante la inyección de 99mTc-nanocoloide en 49 mujeres y 8 hombres intervenidos por cáncer papilar de tiroides en la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Basurto en Bilbao desde febrero de 2012 hasta febrero de 2015.

**Resultados:** Se aislaron un total de 237 ganglios centinela en los 53 pacientes en los que hubo drenaje, obteniéndose una detectabilidad del 96%, una sensibilidad del 86%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 85% y una precisión diagnóstica del 92%. La aplicación de la técnica del ganglio centinela modificó la estadificación preoperatoria en el 51% de los pacientes. No existió ninguna complicación en relación a la aplicación de la técnica.

**Conclusiones:** La biopsia selectiva del ganglio centinela modifica la estadificación preoperatoria según la clasificación TNM en un elevado número de casos, evitando la realización de disecciones profilácticas del compartimento central y determinando la necesidad de realizar linfadenectomías no previstas preoperatoriamente. Por lo tanto, puede ser considerada como una técnica válida para su aplicación en el cáncer papilar de tiroides.

**Palabras clave:** sentinel lymph node, thyroid neoplasm.

**Background:** Papillary thyroid carcinoma is considered the most common type of thyroid cancer, being the lymphatic pathway its main route of dissemination. However, there is great controversy regarding the importance of lymphatic metastases on the prognosis of the disease and the ideal surgical management of the lymph nodes. The aim of this study is to evaluate the accuracy of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in the detection of lymphatic metastases and to validate its application in papillary thyroid cancer.

**Material and methods:** A retrospective study was carried out based on sentinel lymph node biopsy by the injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloid in 49 women and 8 men operated on papillary thyroid cancer in the Endocrine Surgery Unit of the Department of General and Gastrointestinal Surgery of the Basurto University Hospital in Bilbao from February 2012 to February 2015.

**Results:** A total of 237 sentinel lymph nodes were isolated in the 53 patients in which drainage occurred, obtaining a detection rate of 96%, a sensitivity of 86%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, a negative predictive value of 85% and an accuracy of 92%. The application of sentinel lymph node biopsy modified preoperative staging in 51% of patients. There were no complications related to the application of the technique.

**Conclusions:** Sentinel lymph node biopsy modifies the preoperative staging according to the TNM classification in a high number of cases, avoiding the performance of prophylactic central compartment neck dissections and determining the need to perform dissections that were not planned preoperatively. Therefore, this technique can be considered as a valid technique for its application in papillary thyroid cancer.

**Key words:** sentinel lymph node, thyroid neoplasm.

## 1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar de tiroides es considerado el tipo de cáncer de tiroides diferenciado más frecuente, con una incidencia aproximada del 80% según la American Thyroid Association (ATA)<sup>[1]</sup>. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la edad (>45 años), el género (varones), la historia familiar, el exceso de yodo en la dieta y la exposición previa a radiación. La principal vía de diseminación del tumor es la vía linfática, llegando a alcanzar una tasa de metástasis ganglionares regionales (MGR) de hasta un 70%<sup>[2]</sup>. A pesar de estas elevadas cifras, existe una gran controversia con respecto al impacto de dichas metástasis en el pronóstico de la enfermedad, así como en el manejo quirúrgico ideal de los ganglios linfáticos en estos pacientes. Algunos estudios recientes afirman que las MGR aumentan el riesgo de recidiva locorregional y disminuyen la supervivencia, mientras que otros estudios han demostrado que las MGR aumentan el riesgo de recidiva locorregional pero no afectan a la supervivencia de la enfermedad<sup>[3]</sup>. El cáncer papilar de tiroides es un tumor que crece muy lentamente y su pronóstico es excelente, con tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años superiores al 90%<sup>[4]</sup>.

La ecografía cervical se utiliza de manera rutinaria para la evaluación preoperatoria de los pacientes con cáncer papilar de tiroides debido a su precisión en la detección de metástasis ganglionares cervicales. Tiene una alta especificidad (95%-97%) en ambos compartimentos del cuello, sin embargo el rango de sensibilidad es bastante amplio (52%-84%) siendo esta superior en el compartimento lateral que en el central<sup>[6]</sup>. Esto es debido fundamentalmente a cuestiones anatómicas, pudiendo encontrarse ganglios metastásicos en el compartimento central enmascarados por la propia glándula tiroides y los nódulos multifocales, las estructuras vecinas del compartimento, la clavícula o el esternón<sup>[7]</sup>.

Por otra parte, la biopsia del ganglio centinela (BSGC) se ha convertido en una técnica intraoperatoria de gran importancia en la detección de metástasis ganglionares en los tumores sólidos, como la mama o el melanoma<sup>[7]</sup>. La BSGC se basa en la progresión ordenada de dichas metástasis dentro del sistema linfático. Esta técnica se ha desarrollado como una alternativa a la disección completa de los

ganglios linfáticos en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad ganglionar, siendo su principal objetivo evitar la realización de linfadenectomías profilácticas y por tanto las posibles complicaciones asociadas a dicho tratamiento.

Los criterios de validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama se basan en aspectos técnicos, éticos y jurídicos. Ante la ausencia de unos criterios similares aceptados para el cáncer papilar de tiroides, en este estudio se han tomado como referencia los aceptados por consenso para la mama<sup>[8]</sup> aun cuando es sabido que el drenaje linfático de la mama no es similar al del tiroides. Los aspectos técnicos para la validación incluyen el porcentaje de identificación del ganglio centinela (debe ser superior al 85-90%), el número de procedimientos que el cirujano debe realizar para adquirir un adecuado nivel de experiencia (30-50 casos) y la incidencia de falsos negativos (debe ser inferior al 5%)<sup>[8]</sup>. Los aspectos jurídicos se centran en un proceso informativo adecuado al paciente, que le permita recibir la información necesaria para la aceptación de la técnica mediante un documento escrito (consentimiento informado). Los aspectos éticos comprenden la autonomía del paciente para la toma de decisiones tras haber sido informado de manera correcta.

Como se ha comentado anteriormente, la biopsia del ganglio centinela se ha convertido en una técnica muy utilizada en la estadificación y el manejo quirúrgico del melanoma y el cáncer de mama, pero también se está investigando actualmente para otros tipos de tumores sólidos como el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de pulmón, los carcinomas gástricos y esofágicos, el cáncer colorrectal, algunos tumores ginecológicos y urológicos o el cáncer de tiroides<sup>[7]</sup>. En el caso del tiroides, la biopsia del ganglio centinela podría mostrar beneficios en la precisión de la estadificación ganglionar locorregional, la detección de ganglios linfáticos metastásicos no descritos con las técnicas convencionales (ecografía cervical) y la selección de pacientes que se beneficiarían de una linfadenectomía radical y/o de una terapia de ablación postoperatoria con I<sup>131</sup>.

## **1.1. CÁNCER DE TIROIDES**

### **1.1.1. Epidemiología**

El carcinoma papilar de tiroides es considerado el tipo de cáncer de tiroides diferenciado más frecuente, con una incidencia aproximada del 80% y siendo entre dos y tres veces más frecuente en la mujer que en el hombre<sup>[1]</sup>.

### **1.1.2. Etiopatogenia y factores de riesgo**

Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la edad (>45 años), el género (varones), la historia familiar, el exceso de yodo en la dieta y la exposición previa a radiación<sup>[9]</sup>.

### **1.1.3. Clasificación histopatológica**

Existen diferentes variantes histológicas del cáncer papilar de tiroides, entre las que se encuentran la folicular, la esclerosante difusa, la de células altas, la de células columnares y la insular<sup>[10]</sup>.

### **1.1.4. Clínica**

La mayoría de los pacientes afectados de cáncer papilar de tiroides se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico. En caso de presentar síntomas, estos se basan fundamentalmente en la presencia de un nódulo tiroideo (doloroso o no) y en la compresión de estructuras vecinas, pudiendo producir disnea, disfagia, disfonía, síndrome de Claude Bernard Horner, bradicardia e hipotensión, alteraciones en el latido carotideo o ingurgitación yugular<sup>[10]</sup>.

### **1.1.5. Diagnóstico y estudio de extensión**

Para el diagnóstico son de gran utilidad la anamnesis y la exploración física, así como las pruebas de laboratorio y las pruebas de imagen. Entre las pruebas de imagen destaca la ecografía cervical. También puede ser de utilidad la radiografía simple de cuello, la PET (Tomografía por Emisión de Positrones), la TAC (Tomografía Axial Computarizada) o la RMN (Resonancia Nuclear Magnética),

aunque no se utilizan de rutina. La ecografía cervical permite además la realización en casos indicados del estudio citológico del nódulo sospechoso mediante PAAF (Punción Aspiración con Aguja Fina), que se considera el “Gold Standard” para el diagnóstico, o el estudio histológico de una muestra de tejido obtenida por biopsia con aguja gruesa (BAG).

### **1.1.6. Estadificación y factores pronóstico**

El cáncer papilar de tiroides es un tumor que crece muy lentamente y su pronóstico es excelente, con tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años superiores al 90%<sup>[4]</sup>. Entre los factores pronósticos de la enfermedad destacan la edad (>45 años), el género (varones), la variedad histológica y el grado de diferenciación, el tamaño tumoral, la diseminación ganglionar y la presencia de metástasis a distancia<sup>[9]</sup>.

### **1.1.7. Tratamiento**

Existen diferentes opciones para el tratamiento del cáncer papilar de tiroides, entre las que se encuentran la cirugía asociada en algunos casos al tratamiento ablativo con yodo radioactivo ( $I^{131}$ ). La radioterapia o quimioterapia no son de uso habitual en este tipo de cánceres. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico es el procedimiento de elección, aunque en la actualidad existe una gran controversia con respecto al tipo de resección a realizar. En este sentido, la ATA<sup>[11]</sup> recomienda tiroidectomía parcial en tumores pequeños ( $\leq 4$  cm) sin factores de riesgo de recidiva y tiroidectomía total en tumores grandes ( $>4$  cm) o ante la presencia de factores de mal pronóstico. Respecto al tipo de linfadenectomía, aconsejan la disección central profiláctica en tumores grandes o en aquellos que aun siendo pequeños sean invasivos o con ganglios afectados. La disección terapéutica del compartimento tanto central como lateral está indicada en todos los casos. La disección ganglionar profiláctica de rutina en pacientes con tumores  $\leq 4$  cm y sin factores de riesgo no está aconsejada debido a la morbilidad asociada<sup>[3, 5, 6, 11]</sup>. Las principales complicaciones de la cirugía en el tratamiento del cáncer papilar de tiroides son el hematoma sofocante, la disfonía por lesión del nervio laríngeo recurrente, la lesión del nervio laríngeo superior y la hipocalcemia por hipoparatiroidismo. El tratamiento con yodo radioactivo se utiliza

de manera complementaria a la cirugía en los pacientes con cáncer papilar de tiroides. Su objetivo principal es la disminución del riesgo de recidiva locoregional. La ATA<sup>[1]</sup> recomienda esta terapia tras la tiroidectomía total en pacientes con enfermedad de riesgo moderado a alto, pero su utilidad sigue sin estar clara en los pacientes con enfermedad de bajo riesgo<sup>[4]</sup>.

## **1.2. SISTEMA LINFÁTICO**

### **1.2.1. Conceptos anatómicos y función**

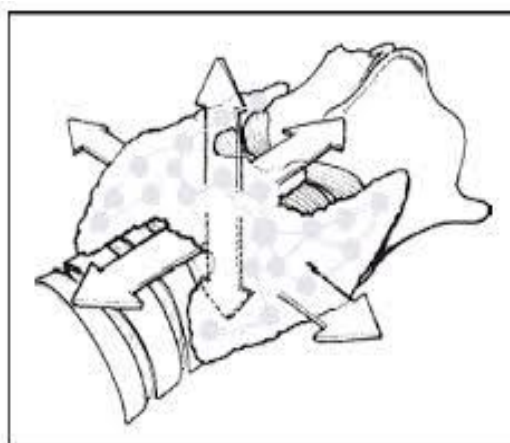
El sistema linfático es un conjunto de estructuras implicadas en la respuesta inmunitaria del organismo, y su actividad principal consiste en producir y transportar la linfa de manera unidireccional desde los tejidos hasta la circulación sanguínea. Este sistema se compone de diferentes estructuras y órganos, entre los que se encuentran los capilares sanguíneos, el espacio intersticial, los capilares linfáticos, los colectores linfáticos, los ganglios linfáticos, los troncos linfáticos y los conductos linfáticos.

### **1.2.2. Drenaje linfático de la glándula tiroides**

El drenaje linfático de la glándula tiroides acompaña generalmente a los vasos sanguíneos de la región del cuello, aunque su recorrido no siempre es predecible. Los ganglios linfáticos del compartimento central del cuello se pueden subdividir en pretraqueales, prelaríngeos, paratraqueales y mediastínicos superiores. Los vasos linfáticos superiores drenan el istmo y la parte superomedial de los lóbulos tiroideos, ascendiendo a la laringe y terminando en los ganglios linfáticos cervicales superiores de la vena yugular interna. Los vasos linfáticos inferiores drenan las partes media e inferior de la glándula, descendiendo con la vena tiroidea inferior a los ganglios pretraqueales. Los vasos linfáticos laterales drenan a los ganglios a lo largo de la vena yugular interna. Además, los capilares y linfáticos tiroideos drenan en los vasos linfáticos asociados a la cápsula y puede comunicarse de forma cruzada con el istmo y el lóbulo contralateral<sup>[7]</sup>.

La linfa originada en la glándula tiroides fluye en varias direcciones, según se puede apreciar en la **Figura 1**, siguiendo:

- Un eje longitudinal en dirección craneal o caudal, la zona central de la glándula.
- Un eje transversal en dirección mediolateral, las partes laterales.
- Un eje sagital, siguiendo una dirección anteroposterior o posteroanterior, las partes anterior y posterior de la glándula.



**Figura 1.** Vías de drenaje de la glándula tiroides<sup>[12]</sup>.

### **1.2.3. Clasificación del sistema linfático cervical**

La clasificación más utilizada en la actualidad de cara a la cirugía cervical es la propuesta en 1991 por la Academia Americana de Cirugía Otorrinolaringológica de Cabeza y Cuello (American Academy of Otolaryngology and the American Society for Head and Neck Surgery). Según esta, el sistema linfático cervical se puede dividir en seis grupos o niveles ganglionares para cada hemicuello de acuerdo al territorio de drenaje, incluyendo un grupo que no pertenece a la región del cuello: nivel I o submentoniano y submandibular, nivel II o yugulares internos superiores, nivel III o yugulares internos medios, nivel IV o yugulares internos inferiores, nivel V o triángulo posterior, nivel VI o compartimento central o visceral, y nivel VII o ganglios mediastínicos superiores (**Figura 2**).



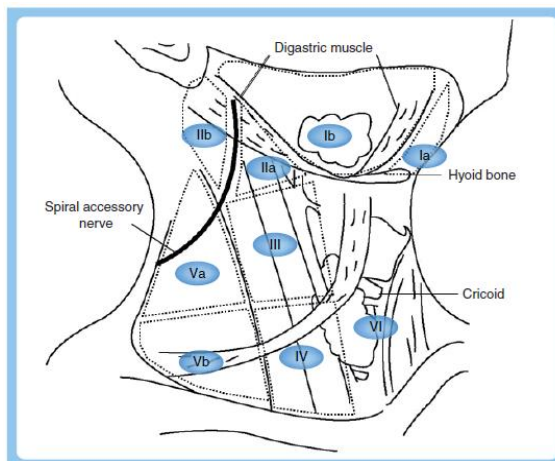


Figura 2. Clasificación del sistema linfático cervical<sup>[7]</sup>.

### 1.3. GANGLIO CENTINELA

#### 1.3.1. Concepto y desarrollo histórico

El ganglio centinela se define como el primer ganglio linfático que recibe drenaje de un tumor primario y refleja el estado de los ganglios linfáticos restantes, considerándose estos libres de enfermedad si el ganglio centinela no está afectado. Kelemen et al. (1998) fueron los primeros autores que publicaron acerca de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de tiroides mediante la inyección de colorante azul<sup>[13]</sup>, y posteriormente Gallowitsch et al. y Rettenbacher et al. describieron el empleo de un radiotrazador de los ganglios linfáticos.

#### 1.3.2. Metodología de la biopsia del ganglio centinela

La metodología de la biopsia del ganglio centinela se basa en la inyección intratumoral o peritumoral de un colorante como el azul de metileno o de diferentes radioisótopos como el coloide asociado a Tecnecio-99m, que presentan una gran afinidad ganglionar y drenan rápidamente a uno o varios ganglios linfáticos facilitando su identificación. La sensibilidad de la prueba se sitúa en torno al 80-90% para la técnica del colorante y alcanza el 95-100% en el caso del método de los radioisótopos, existiendo algunos estudios en los que la combinación de ambas técnicas aumenta aún más su precisión<sup>[14]</sup>.

### **1.3.3. Análisis histopatológico**

El análisis histopatológico del ganglio centinela se compone del estudio intraoperatorio mediante la congelación de las muestras, el estudio definitivo tras la cirugía y el análisis molecular mediante diferentes métodos como el OSNA (One Step Nucleotid Amplification). Esta última consiste en una técnica rápida y precisa intra o postoperatoria basada en la amplificación del mRNA de proteínas exclusivas del tumor (citoqueratina 19) en el ganglio centinela<sup>[14]</sup>.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. HIPÓTESIS**

#### **2.1.1. Hipótesis principal**

La realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides permitirá el estudio intraoperatorio de dichos ganglios y el diagnóstico de invasión neoplásica ganglionar.

#### **2.1.2. Hipótesis secundaria**

Los resultados obtenidos tras la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela nos definirán cuándo y en qué compartimentos debemos realizar la disección ganglionar cervical en el cáncer papilar de tiroides.

### **2.2. OBJETIVOS**

1. Validar la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el cáncer papilar de tiroides.
2. Calcular la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de la BSGC.
3. Demostrar que el método de detección de los ganglios centinelas utilizando el radioisótopo  $^{99}\text{Tc}$  con nanocoloide es plausible.
4. Evitar linfadenectomías innecesarias.
5. Realizar linfadenectomías no previstas preoperatoriamente.
6. Realizar una correcta estadificación de los pacientes.
7. Describir la morbilidad asociada a la técnica del ganglio centinela y de las técnicas quirúrgicas empleadas.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Para la realización de este estudio se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo con la revisión de historias clínicas de los pacientes intervenidos por CPT (Cáncer Papilar de Tiroides) en la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Basurto en Bilbao (HUB), que cumplieran los criterios de inclusión, desde febrero de 2012 hasta febrero de 2015.

#### **3.2. PACIENTES ESTUDIADOS**

##### **3.2.1. Población a estudio**

La población a estudio ha sido aquellos pacientes con diagnóstico de CPT atendidos en la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario de Basurto, desde febrero de 2012 hasta febrero de 2015, con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides y que cumplieron los criterios de inclusión.

##### **3.2.2. Estimación de la muestra**

Actualmente no existen estudios aleatorios que establezcan los criterios de acreditación de la técnica del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides. Diferentes asociaciones científicas han convocado reuniones de consenso para establecer los parámetros de validación en el cáncer de mama. Básicamente, estos criterios se centran en una identificación del ganglio centinela superior al 90% y una incidencia de falsos negativos inferior al 5% durante la realización de 30-50 casos<sup>[8]</sup>. Ante la ausencia de un consenso similar en el cáncer papilar de tiroides, en el presente estudio se tomó dicho consenso como referencia.

### 3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN/EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES

#### 3.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico preoperatorio por biopsia o citología de carcinoma papilar de tiroides.
- Pacientes sin afectación ganglionar metastásica en el estudio preoperatorio.

#### 3.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con afectación ganglionar locorregional (compartimento central y/o lateral del cuello).
- Pacientes con cirugía tiroidea previa o I<sup>131</sup>.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

### 3.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

#### 3.4.1. Variables edad y género

Respecto al factor género en la muestra a estudio, 49 (85,96%) fueron mujeres y 8 (14,04%) hombres (**Figura 3**). La edad media de los pacientes fue de 49,31 años con una desviación estándar (DE) de 15,13. La edad máxima fue de 81 años y la mínima de 18 (rango 18-81).

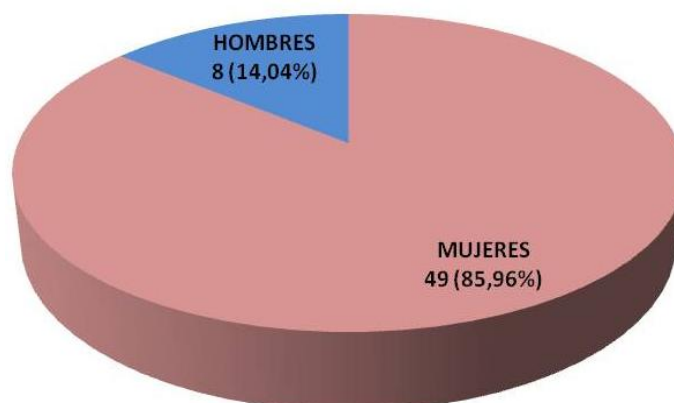
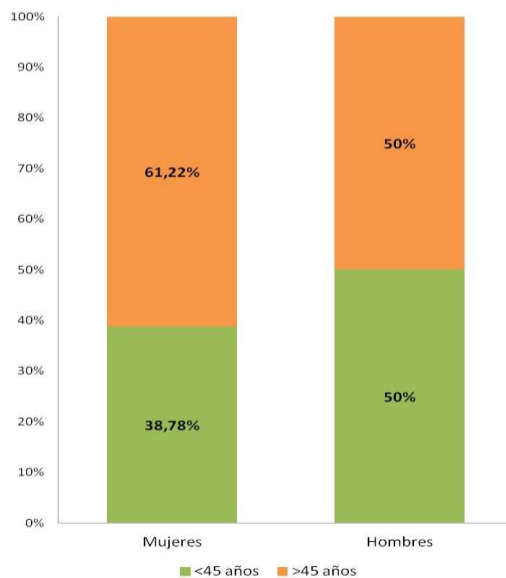


Figura 3. Distribución de la muestra por género.

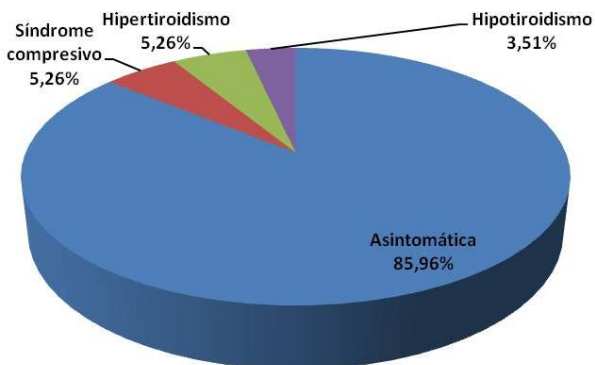
Teniendo en cuenta los factores edad y género, la distribución fue: el 38,78% de las mujeres fueron <45 años y el 61,22% tuvieron una edad  $\geq$ 45 años. El 50% de los hombres eran <45 años y en el otro 50% la edad fue  $\geq$ 45 años. No hubo diferencias significativas respecto a la edad según el género ( $p=0,70$ ) (**Figura 4**).



**Figura 4.** Distribución de la muestra por edad y género.

### 3.4.2. Formas de presentación

La forma de presentación más frecuente fue asintomática (85,96%), el 5,26% presentaban un síndrome compresivo, el 5,26% hipertiroidismo y el 3,51% hipotiroidismo (**Figura 5**).



**Figura 5.** Formas de presentación.

### 3.5. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA

#### 3.5.1. Estudio clínico inicial

Se realizó a todos los pacientes exploración física, analítica en sangre (TSH, T4 libre, T3 libre y anticuerpos anti-Tg y anti-TPO) y ecografía tiroidea. En aquellos nódulos sospechosos de malignidad o de  $\geq 1$  cm de diámetro se obtuvo mediante PAAF (punción aspiración con aguja fina) o BAG (biopsia con aguja gruesa) una muestra del tejido para su estudio anatomo-patológico.

#### 3.5.2. Ecografía inicial

El estudio ecográfico permitió hacer una valoración sobre la glándula tiroides y el estadio ganglionar acerca de posible afectación metastásica en el compartimento central del cuello y en el compartimento lateral. Con respecto a la glándula tiroides, se recogió la medida de la glándula y el nódulo sospechoso, morfología, ecoestructura y localización. También se describió la presencia o no de ganglios en cada una de las regiones, número y medidas, grado de vascularización con el Doppler color, ecogenicidad y heterogenicidad de los ganglios.

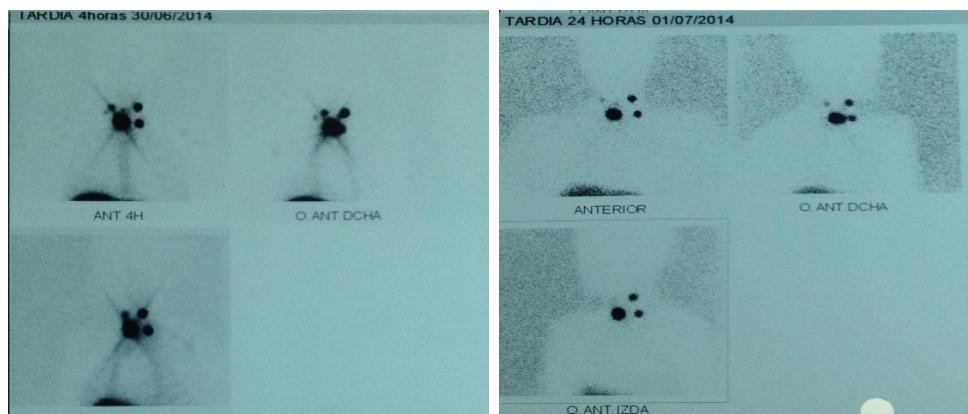
#### 3.5.3. Marcaje del ganglio centinela

El día previo a la intervención quirúrgica se procedió a la inyección del trazador guiado por ecografía (**Figura 6**). Se realizó la inyección 4 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide (volumen 0.2-0.4 ml) de forma intratiroidal peritumoral o intratumoral en el nódulo sospechoso de malignidad.



Figura 6. Inyección del radiofármaco con control ecográfico.

Posteriormente se realizó una linfogramagrafía con detección planar del área cervical (proyecciones anterior, oblicua y lateral) a las 2 horas postinyección del trazador (**Figura 7**). Se utilizó una gammacámara SPECT/TC Hawkeye de GE.



**Figura 7. Gammagrafía planar a las 4 y 24 horas de la inyección del isótopo.  
Se localizan 2 GC, uno en el nivel II izdo y otro en el nivel IV izdo.**

Al día siguiente, antes del paso del paciente a quirófano se realizó una nueva linfogramagrafía planar para confirmar la localización de los GC y proceder al marcaje en la piel de dichas localizaciones con tinta indeleble.

En el acto quirúrgico, se procedió inicialmente a la realización de la tiroidectomía total para evitar interferencias con la radiación emitida por la glándula. Posteriormente se localizaron el o los ganglios centinela mediante una sonda detectora portátil de radiación gamma y con la información sobre su localización anatómica en las imágenes de la linfogramagrafía planar (**Figura 8**). Para su identificación se obtuvo una señal sonora y una lectura en cuentas por segundo. Se consideraron GC a todos aquellos ganglios con una lectura en cuentas superior al 10% de la lectura máxima. Una vez extraído el o los ganglios centinela se comprobó fuera de campo que la lectura correspondía al ganglio extraído. Para finalizar, se rastreó con la sonda el lecho quirúrgico en busca de otros posibles ganglios con tasa de contaje significativa. No hubo ninguna complicación relacionada con el procedimiento descrito. Los GC fueron enviados para su estudio intraoperatorio al Servicio de Anatomía Patológica.





**Figura 8. Rastreo con la sonda portátil en el lecho quirúrgico para la localización de los GC.**

Posteriormente se completó la cirugía con la realización de la disección del compartimento central (según protocolo), y en los casos en los que el ganglio centinela correspondiente al compartimento lateral del cuello fue positivo se realizó la disección ganglionar lateral del lado afecto. La pieza quirúrgica (glándula tiroides y los ganglios obtenidos de la disección ganglionar del cuello) se envió en formol para su estudio histológico definitivo (**Figura 9**).



**Figura 9. Pieza quirúrgica: tiroides y 3 GC con sus cps.**

#### **3.5.4. Estudio anatómo-patológico**

Se enviaron en fresco los ganglios linfáticos procedentes de quirófano para su estudio intraoperatorio por congelación. Se registraron su número y dimensiones, se realizaron improntas que fueron teñidas con la coloración de Giemsa modificado y se

realizaron cortes en congelación para valoración de la existencia de metástasis. Con el resultado, el patólogo informó a los cirujanos con una demora de 20-30 minutos, en función del número de ganglios analizados.

El resto de la pieza quirúrgica fue fijada en formol y procesada en parafina para su estudio definitivo, realizándose cortes de hematoxilina y eosina a tres niveles con una diferencia de 100 micras entre uno y otro. A el o los GC informados como negativos se les aplicó un protocolo que consistió en tres niveles de rebajado tisular teñidos con hematoxilina-eosina y una técnica de inmunohistoquímica (queratina cóctel, AE1-AE3).

### **3.6. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se elaboró una tabla Excel para la recogida de las variables que a continuación se describen. La tabla fue anónima y codificada.

#### **3.6.1. Variables del estudio**

- Edad
- Género
- Datos de los estudios preoperatorios
- Datos ecográficos: tamaño del nódulo, localización en la glándula tiroides, número de nódulos.
- BAG/PAAF
- Determinación de tiroglobulina intraganglionar y localización de los ganglios analizados
- Analítica preoperatoria: albumina, calcio y paratohormona (PTH).
- Datos con relación a los GC: número, localización y contaje de los GC. Tamaño, resultado intraoperatorio y definitivo.
- Datos anatómo-patológicos definitivos: tamaño tumoral, tipo histológico, localización en el tiroides, clasificación TNM y estadio definitivo.

- Análisis histológico de la disección central y/o lateral: número de ganglios, positividad o negatividad para metástasis, localización.
- Datos de las complicaciones: lesiones de los nervios recurrentes y laríngeos superiores transitorias y definitivas, hipoparatiroidismo transitorio y definitivo, hematoma cervical, infección y/o seroma de la herida quirúrgica.

### **3.6.2. Análisis estadístico**

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para el análisis descriptivo de las variables cualitativas, medias y desviaciones estándar (DE), así como el rango para las variables cuantitativas. Para analizar la relación entre variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas según variables cualitativas se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon si la variable cualitativa era dicotómica, y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en caso de que la variable cualitativa fuera politómica. Tras realizar el estudio histológico definitivo, se analizó el resultado de la técnica del ganglio centinela mediante la estimación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Para todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, versión 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

### **3.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las limitaciones de este estudio fueron el tamaño muestral y la ausencia de datos en la historia clínica. El tamaño muestral del estudio es pequeño y puede influir en los resultados; sin embargo, basándonos en las publicaciones más recientes, un tamaño muestral entre 30 y 50 pacientes se considera suficiente para la validación de la técnica del ganglio centinela<sup>[8]</sup>.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. RESULTADOS DE LA VALORACIÓN PREOPERATORIA

En el estudio preoperatorio del nódulo tiroideo, además de la ecografía cervical que se realizó en todos los pacientes, se añadió el estudio citológico del nódulo sospechoso (PAAF) en 2 (3,51%) y la biopsia con aguja gruesa en 55 (96,49%). Tras el diagnóstico de CPT, para la estadificación preoperatoria, se utilizó la ecografía cervical incluyendo valoración del compartimento ganglionar cervical central y de los compartimentos laterales, con medición de tiroglobulina intraganglionar en aquellos ganglios sospechosos clínica y/o ecográficamente.

Se realizó la determinación de Tg intraganglionar en 10 pacientes (17,54%) en los cuales resultó negativa, permitiendo ser incluidos en el estudio, siguiendo los criterios de inclusión establecidos. En dos pacientes la ecografía preoperatoria describió dos nódulos malignos, por lo que el total de tumores estudiados fue de 59. De todos los tumores, el 35,09% fueron tumores menores de 1 cm (microcarcinomas).

La localización de los tumores en la glándula tiroides se describe en la **Tabla 1**.

Localización tumoral en la glándula tiroides	Nº de pacientes
Polo superior derecho	8 (13,56%)
Polo inferior derecho	20 (33,90%)
Polo superior izquierdo	9 (15,25%)
Polo inferior izquierdo	14 (23,73%)
Istmo	8 (13,56%)

**Tabla 1. Distribución por localización tumoral en la glándula tiroides.**

#### 4.1.1. Estadificación ecográfica preoperatoria

Los pacientes del estudio donde se consiguió drenaje del radiotrazador fueron 53 (96,36%), de ellos los <45 años fueron un total de 20 (37,73%). Todos se incluyeron en el estadio I, en el estudio preoperatorio, según la clasificación TNM de la AJCC/UICC<sup>[15]</sup>.

Los pacientes en los que se objetivó drenaje del radiotrazador con edad  $\geq 45$  años fueron 33 (62,27%). En la estadificación preoperatoria se incluyeron en el estadio Ia 26 (78,79%) y en el estadio IIa 7 (21,21%).

#### 4.1.2. Linfogramografía prequirúrgica y detección intraoperatoria con sonda portátil

Para la localización de los ganglios centinela se utilizaron 4mCi de  $^{99}\text{Tc}$  con nanocoloide a una dosis de 0,2 y 0,4 mL, en función del tamaño tumoral. Se emplearon 0,2 mL en aquellos tumores  $\leq 2$  cm y 0,4 mL cuando el tamaño era  $>2$  cm. La dosis media fue de 0,2 mL con una DE de 0,065. En el estudio se incluyeron un total de 57 pacientes, en 4 (7,02%) no hubo detección con la sonda portátil de la gammacámara en quirófano. En dos de ellos (3,51%) fue por fallo en la colocación del radiotrazador, ya que este se introdujo en el torrente sanguíneo, comprobado por la captación hepática en la linfogramografía (**Figura 10**). En los otros dos casos (3,51%), el isótopo sí se colocó intratumoral, y pese a ello, en uno no se objetivó drenaje en la gammagrafía realizada a las 2 horas y en el otro paciente se localizó drenaje en la primera gammagrafía pero no en la realizada a las 24 horas, considerándolo un lavado rápido del radioisótopo.

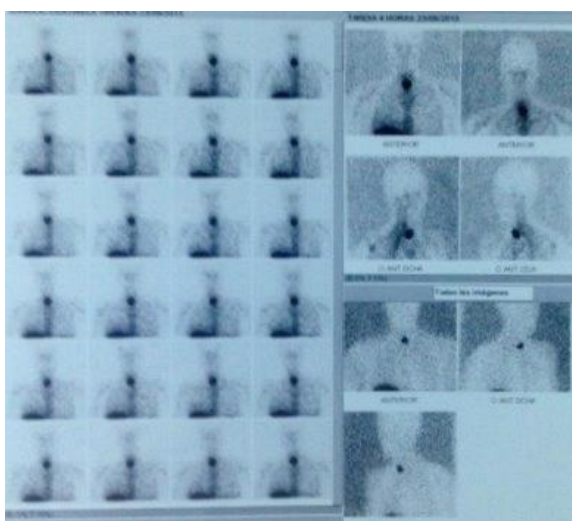


Figura 10. Captación hepática por paso del radiotrazador a sangre y ausencia de drenaje linfático.

Los dos pacientes en los que el radiotrazador pasó a sangre fueron excluidos del estudio.

Las pacientes en las que no hubo drenaje pese a estar bien administrado el radioisótopo intratumoralmente fueron mujeres de 44 y 41 años. Ambos casos fueron incluidos en el estudio.

## 4.2. RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

### 4.2.1. Resultados generales

#### - Detectabilidad del ganglio centinela

Excluyendo los dos pacientes en los cuales no se aplicó correctamente el radiotrazador y teniendo en cuenta los 55 restantes del estudio, no se obtuvo drenaje en 2 de ellos (3,64%), por lo que la detectabilidad de la prueba fue del 96,36%.

#### - Número de ganglios centinela localizados

Se aislaron un total de 237 ganglios centinela en los 53 pacientes en los que hubo drenaje. La media de ganglios centinela fue de 4,47 con una DE de 2,47 con un rango entre 1 y 11. En el 79,24% de los pacientes se obtuvieron  $\leq 6$  ganglios centinela mientras que en el 20,76% se registraron  $>7$  ganglios centinela. La distribución en porcentajes por paciente se detalla en la **Tabla 2**.

Nº de GC localizados	Nº de pacientes
1	7 (13,21%)
2	6 (11,32%)
3	6 (11,32%)
4	11 (20,75%)
5	5 (9,43%)
6	7 (13,21%)
7	5 (9,43%)
8	3 (5,66%)
9	1 (1,89%)
10	1 (1,89%)
11	1 (1,89%)

**Tabla 2. Distribución por paciente y número de GC localizados.**

#### - Localización de los ganglios centinela

En el 96,23% de los pacientes se localizaron ganglios centinela en el compartimento central frente a un 3,77% en los que no se obtuvo drenaje en dicho compartimento. El 60,38% de los pacientes presentaron drenaje en el compartimento lateral y el 39,62% no drenó en dicho compartimento. 30 pacientes (50,60%) tuvieron drenaje tanto en el compartimento central como lateral, mientras que sólo 2 (3,77%) drenaron en el compartimento lateral sin localizar ningún ganglio centinela en el compartimento central. En ninguno de los pacientes del estudio se objetivó drenaje en el compartimento V.

#### - Ganglios centinela con fenómeno Skip (salto metastásico)

En dos pacientes se detectaron ganglios centinela con afectación metastásica en el compartimento lateral sin que existieran adenopatías afectadas en el compartimento central. Ambos presentaban un tumor en el lóbulo tiroideo izquierdo, uno en el polo superior y otro en el polo inferior. En el caso del tumor en polo superior izquierdo el ganglio centinela positivo se localizó en el nivel II izquierdo, mientras que en el paciente con tumor en el polo inferior izquierdo el ganglio centinela con fenómeno Skip se localizó en el nivel IV izquierdo (homolateral al tumor en ambos casos). La tasa de ganglios centinela con fenómeno Skip o salto metastásico en nuestro estudio fue de 3,77%.

#### - Metástasis en ganglios centinela

En 25 (51,02%) de los pacientes del estudio en los que drenó el radiotrazador, los ganglios centinela resultaron positivos (se excluyen los falsos negativos). De ellos en 14 (28,57%) la localización fue en el compartimento central y en 11 (22,45%) en el compartimento lateral. Cuando los ganglios centinela se localizaron en el compartimento central, en 11 pacientes (52,38%) el ganglio centinela fue el único positivo de todas las adenopatías registradas en la disección central. De los pacientes con ganglios centinela positivos en el compartimento lateral, sólo en 8 se completó el tratamiento quirúrgico con la disección lateral del compartimento afecto, debido a que en los 4 restantes el hallazgo de positividad se obtuvo en el estudio diferido (fueron falsos negativos en la intraoperatoria), por lo que se decidió esperar a la evolución de los mismos, en base a los factores de riesgo, en lugar de realizar una

segunda intervención. De esos 8 pacientes, en 6 (75%) el ganglio centinela fue el único ganglio positivo tras la disección del compartimento lateral.

#### - Complicaciones

No hubo ninguna complicación en relación a la aplicación de la técnica del ganglio centinela, ni existió mortalidad en nuestra serie.

#### **4.2.2. Resultado del análisis estadístico del estudio intraoperatorio de los ganglios centinelas**

En el estudio intraoperatorio de los 237 ganglios centinela, 35 (14,77%) resultaron ser verdaderos positivos, 182 (76,79%) verdaderos negativos, 20 (8,44%) falsos negativos y ninguno fue falso positivo. La sensibilidad del estudio por congelación de los ganglios centinela fue del 63,64%, la especificidad del 100%, el valor predictivo positivo (VPP) del 100% y el valor predictivo negativo (VPN) del 90,10%.

#### **4.2.3. Resultado del análisis estadístico del estudio definitivo de los ganglios centinelas**

Tras el estudio histológico de la pieza quirúrgica y del resto de ganglios obtenidos en la disección del compartimento central (en todos los casos) y del compartimento lateral (se realizó cuando se registró algún ganglio centinela positivo en dicha localización), así como de los ganglios centinela que dieron negativo en el estudio por congelación, 25 pacientes (47,17%) fueron verdaderos positivos, 24 (45,28%) fueron verdaderos negativos, 4 (7,55%) resultaron ser falsos negativos y no hubo ningún falso positivo. La sensibilidad de la técnica del ganglio centinela en nuestro estudio fue del 86,21%, la especificidad del 100%, el VPP fue del 100% y el VPN del 85,71%. La precisión diagnóstica fue del 92,45%. Los resultados del estudio intraoperatorio y definitivo de los ganglios centinela se comparan en la **Tabla 3**.



	Resultado intraoperatorio de los GC	Resultado definitivo de los GC
Sensibilidad	63,64%	86,21%
Especificidad	100%	100%
Valor predictivo positivo (VPP)	100%	100%
Valor predictivo negativo (VPN)	90,10%	85,71%

**Tabla 3. Resultados del estudio intraoperatorio y definitivo de los GC.**

La aplicación de la técnica del ganglio centinela permitió la detección de adenopatías afectas de metástasis tumoral, aun cuando los estudios preoperatorios habituales como la ecografía cervical no las habían descrito. Es por ello que la estadificación definitiva varía respecto a la preoperatoria en algunos casos. Tras realizar la técnica del ganglio centinela, la N (según la clasificación TNM) se modificó. En el preoperatorio todos los pacientes eran N0, mientras que después de localizar y analizar los ganglios centinela, un 48,98% se mantuvo como N0, el 28,57% pasó a ser N1a y el 22,45% se transformó en N1b. No se contabilizaron los falsos negativos. Las diferencias observadas en el estudio fueron significativas ( $p < 0,05$ ). Excluyendo los falsos negativos, un 48,98% de los pacientes presentaron concordancia entre la estadificación preoperatoria y la postoperatoria, mientras que un 51,02% de ellos no la presentaron (**Tabla 4**).

<b>N0 preoperatorio</b> Nº pacientes	<b>N0 postoperatorio</b> Nº pacientes	<b>N1a postoperatorio</b> Nº pacientes	<b>N1b postoperatorio</b> Nº pacientes
49 (92,45%)	24 (48,98%)	14 (28,57%)	11 (22,45%)

**Tabla 4. Distribución en porcentajes de las variaciones en la estadificación pre y postoperatoria, respecto a la N (clasificación TNM).**

#### 4.2.4. Estudio histológico de la pieza quirúrgica

##### - Tamaño tumoral

El peso medio de la glándula tiroides fue de 30,24 gr con una DE de 42,22 con un rango entre 6,4 y 321. El tamaño medio tumoral fue de 16,67 mm con una DE de 12,20 y un rango entre 5 y 60. El 31,58% correspondieron a microcarcinomas y el 68,42% a tumores >10 mm. No hubo diferencias en el tamaño tumoral definitivo respecto al tamaño descrito en el estudio preoperatorio por ecografía.

##### - Variantes histológicas

La mayor parte de los tumores (38,60%) presentaron un patrón mixto (clásico y variante folicular) en el estudio histológico. El 33,33% fueron carcinomas papilares clásicos, el 26,32% presentaron la variante folicular del CPT y hubo un paciente (1,75%) con variante esclerosante difusa (**Figura 11**).

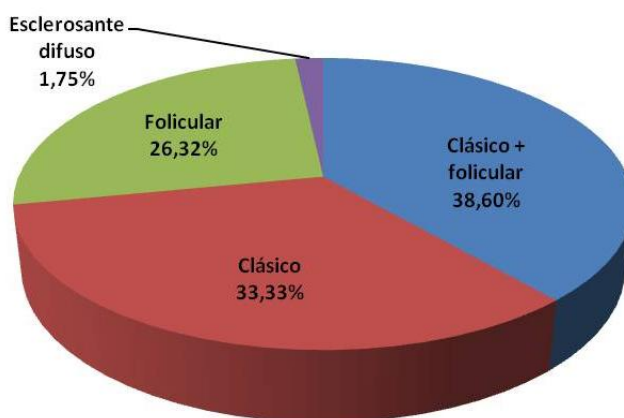


Figura 11. Variantes histológicas.

#### 4.2.5. Valoración de la disección ganglionar

En el 100% de los pacientes se realizó la disección del compartimento central profiláctica (todos fueron clasificados como N0 en el estudio preoperatorio). Tras la realización de la técnica del ganglio centinela se estimó que el 51,02% presentaban adenopatías metastásicas, por lo que en ellos la disección central fue finalmente

terapéutica, mientras que en el 48,98% no se aislaron ganglios positivos. Este hecho nos indica que de haber seguido las indicaciones resultantes de la aplicación de la técnica del ganglio centinela, se hubiesen podido evitar dicho porcentaje de disecciones centrales y por tanto la realización de un sobretratamiento. Del mismo modo, se determinó la necesidad de realizar en el 22,45% de los pacientes una disección radical modificada. Así, de no haber realizado la detección del ganglio centinela, dicha afectación ganglionar hubiera pasado desapercibida, es decir, serían pacientes con persistencia de enfermedad tras el tratamiento quirúrgico. La BSGC, por tanto, modificó la estadificación de los pacientes con respecto a la obtenida por ecografía cervical. De este modo, el 66% de los pacientes fueron incluidos en el estadio I, el 10% en el estadio II y el 24% restante en el estadio III.

#### **4.2.6. Complicaciones de la cirugía**

Se registraron las siguientes complicaciones postoperatorias: hipoparatiroidismo, lesión de los nervios laríngeo recurrente, laríngeo superior (rama externa) y nervio espinal, la presencia de hematoma, seroma y la infección de la herida quirúrgica. En todos los pacientes del estudio se utilizó, según protocolo, un drenaje aspirativo (Blake nº 15) que se retiró a las 24 o a las 48 horas de la intervención quirúrgica. El drenaje registrado a las 24 horas fue de media 63 cc con una DE de 21,30 y a las 48 horas de 22,20 cc con una DE de 18,87.

##### **- Hipoparatiroidismo**

Se consideró hipoparatiroidismo en los casos en los que la PTH fue inferior a 12 pg/mL. El 61,40% de los pacientes presentó hipoparatiroidismo transitorio en comparación con el 38,60% en los que la PTH fue >12 pg/mL. En todos los casos con hipoparatiroidismo transitorio, los niveles de PTH se normalizaron entre el mes y los 6 meses de la intervención, excepto en 4 (7,01%) en los que al año presentaron una PTH <12 pg/mL. Dos de estos pacientes tuvieron PTH 8 pg/mL y los otros dos 6 y 10 pg/mL respectivamente.

##### **- Lesión de los nervios laríngeo recurrente, laríngeo superior y espinal**

En todos los pacientes, las cuerdas vocales fueron valoradas mediante laringoscopia indirecta o fibrolaringoscopia por el otorrinolaringólogo en el postoperatorio. Se

diagnosticó paresia de las cuerdas vocales en 6 pacientes (10,53%), siendo en uno de ellos bilateral, además se registró una lesión del nervio laríngeo superior (1,75%) y una lesión del nervio espinal en un paciente que precisó disección radical modificada por presencia de ganglio centinela positivo en el compartimento lateral. En todos los casos fueron lesiones transitorias, excepto en una paciente que al año de la intervención quirúrgica presentó hipomotilidad de la cuerda vocal derecha. En el 85,96% no hubo ninguna alteración de la voz con movilidad normal de las cuerdas vocales.

- Hematoma sofocante

Ningún paciente del estudio presentó hematoma sofocante. En 4 (7,02%) se presentaron hematomas subcutáneos, que se resolvieron con tratamiento conservador sin precisar drenaje quirúrgico.

- Seroma de la herida quirúrgica

No se describió ningún seroma de la herida quirúrgica en los pacientes del estudio.

- Infección de la herida quirúrgica

Un paciente (1,75%) presentó infección de la herida quirúrgica, que se resolvió con tratamiento antibiótico sin precisar drenaje.

## 5. DISCUSIÓN

El carcinoma papilar de tiroides es considerado el tipo de cáncer de tiroides diferenciado más frecuente, con una incidencia aproximada del 80% según la American Thyroid Association (ATA)<sup>[1]</sup>. Es un tumor que crece muy lentamente y su pronóstico es excelente, con tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años superiores al 90%<sup>[4]</sup>. Su principal vía de diseminación es la vía linfática, llegando a alcanzar una tasa de metástasis ganglionares regionales (MGR) de hasta un 70%<sup>[2]</sup>.

Cuando nos enfrentamos al diagnóstico y al tratamiento de un enfermo afecto de cáncer papilar de tiroides, no todas las cuestiones están resueltas. Existen dos elementos claramente controvertidos en el manejo de esta patología. En primer lugar el significado pronóstico de la presencia de adenopatías subclínicas, que pasan desapercibidas con los métodos diagnósticos convencionales como la ecografía cervical. Pero además y en segundo lugar, no hay consenso sobre si se debe realizar la disección profiláctica del compartimento central del cuello en los pacientes con cáncer papilar de tiroides, especialmente en los tumores pequeños<sup>[1]</sup>.

A partir de estas dos cuestiones, nos preguntamos si existen otros métodos diagnósticos válidos para la identificación de esas adenopatías subclínicas, como la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). Igualmente nos planteamos si esta prueba diagnóstica puede determinar el tipo de disección a realizar, de modo que orientemos dichas disecciones solamente a aquellas que realmente tengan una finalidad terapéutica.

La ecografía cervical se utiliza de manera rutinaria para la detección preoperatoria de metástasis ganglionares cervicales en los pacientes con cáncer papilar de tiroides. Presenta una alta especificidad en ambos compartimentos del cuello, sin embargo la sensibilidad desciende notablemente en el compartimento central pudiendo pasar desapercibidos algunos de los ganglios afectados en esta zona<sup>[6]</sup>. Es aquí donde entra en juego la biopsia del ganglio centinela, que se ha convertido en una técnica intraoperatoria de gran importancia en la detección de metástasis ganglionares en algunos tumores sólidos. Esta técnica se ha desarrollado como una alternativa a la disección completa de los ganglios linfáticos en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad ganglionar, siendo su principal objetivo evitar la realización de una

linfadenectomía innecesaria así como la aparición de las posibles complicaciones asociadas a dicha disección ganglionar.

En el cáncer papilar de tiroides, la biopsia del ganglio centinela podría mostrar beneficios en la precisión de la estadificación ganglionar locorregional, la detección de ganglios linfáticos metastásicos fuera del compartimento central del cuello y la selección de pacientes que se beneficiarían de una linfadenectomía radical y/o de una terapia de ablación postoperatoria con I<sup>131</sup>.

En el presente estudio, la detectabilidad de la prueba obtenida fue del 96,36%. Esta cifra es muy similar a la obtenida por Pelizzo et al.<sup>[16]</sup> (99%), Carcoforo et al.<sup>[17]</sup> (96,8%) o Kaczka et al.<sup>[18]</sup> (86,9%) en estudios realizados en series de pocos pacientes. Sin embargo, difiere bastante con los resultados obtenidos en estudios con una muestra mayor de pacientes: Yan et al.<sup>[3]</sup> detectaron 78 pacientes de 212 con ganglios centinela afectos (36,8%) mientras que Jozaghi et al.<sup>[11]</sup> localizaron 43 pacientes afectos en una muestra de 300 (14,3%).

Otra cuestión importante es el número de GC localizados. En nuestro estudio se aislaron un total de 237 ganglios centinela con una media de 4,47 (DE de 2,47). En el 13,21% de los pacientes se obtuvo 1 ganglio centinela, en el 11,32% se obtuvieron 2 y en el 75,47% se registraron  $\geq 3$  ganglios centinela. En un estudio realizado por Pelizzo et al.<sup>[16]</sup> en 2009 mediante la técnica del radioisótopo se detectó 1 ganglio centinela en el 17,3% de los pacientes, 2 ganglios centinela en el 32,7% y  $\geq 3$  ganglios centinela en el 50%. Por su parte, Novas Cabrera et al.<sup>[6]</sup> en 2016 obtuvieron 1 ganglio centinela en el 35% de los pacientes, 2 ganglios centinela en el 38% y  $\geq 3$  ganglios centinela en el 27% utilizando también la técnica del radiotrazador.

Como hemos comentado anteriormente, el drenaje linfático de la glándula tiroides se realiza en varias direcciones, siguiendo la zona central de la glándula un eje longitudinal en dirección craneal o caudal, las partes laterales de la glándula un eje transversal en dirección mediolateral, y las partes anterior y posterior de la glándula un eje sagital en dirección anteroposterior o posteroanterior. El 96,23% de los pacientes de nuestro estudio presentaron drenaje en el compartimento central y el 60,38% presentaron drenaje en el compartimento lateral, mientras que en el 50,60% de los pacientes se localizaron ganglios centinela tanto en el compartimento central

como en el lateral. Sólo en 2 de nuestros pacientes (3,77%) se detectaron ganglios centinela con afectación metastásica en el compartimento lateral sin que existiera ninguna afectación en el compartimento central, lo que se conoce con el nombre de fenómeno Skip o salto metastásico. En el año 2013, Kaczka et al.<sup>[18]</sup> localizaron ganglios centinela en el compartimento central del cuello en el 95% de los pacientes, en el compartimento lateral en el 15% de los pacientes, y tanto en el compartimento central como en el lateral en el 10% de los pacientes. Se detectaron saltos metastásicos en un paciente (5%). En un estudio realizado por Goran et al.<sup>[19]</sup> en 2017, el 71,4% de los pacientes presentaron drenaje en el compartimento central, el 28,6% presentaron drenaje en el compartimento lateral y el 15% drenaron tanto en el compartimento central como en el lateral. En cinco pacientes (17,9%) se detectaron saltos metastásicos.

Los ganglios centinela resultaron positivos en el 51,02% de los pacientes de nuestro estudio en los que drenó el radiotrazador, de ellos en el 28,57% la localización fue en el compartimento central y en el 22,45% en el compartimento lateral. Otros estudios obtuvieron resultados muy inferiores en cuanto a la positividad de los ganglios centinela, como es el caso de Jozaghi et al.<sup>[11]</sup> (11%), Saliba et al.<sup>[4]</sup> (14,6%) o Goran et al.<sup>[19]</sup> (25,23%). Sin embargo, Pelizzo et al.<sup>[16]</sup> obtuvieron un resultado muy similar (49% de ganglios centinela positivos), y autores como Huang et al.<sup>[9]</sup> o Assadi et al.<sup>[5]</sup> incluso superaron nuestra tasa de ganglios centinela afectos con un 65,5% y un 63,2% respectivamente.

De los 53 pacientes de nuestro estudio en los que se consiguió drenaje del radiotrazador, los <45 años fueron un total de 20 (37,73%) y los  $\geq$ 45 años fueron 33 (62,27%). El tamaño medio tumoral fue de 16,67 mm con una DE de 12,20 y un rango entre 5 y 60. El 31,58% correspondieron a microcarcinomas y el 68,42% a tumores >10 mm. El 38,60% de los tumores presentaron un patrón mixto (clásico y variante folicular) en el estudio histológico, el 33,33% fueron carcinomas papilares clásicos, el 26,32% presentaron la variante folicular y el 1,75% fue la variante esclerosante difusa. Sin embargo, parece que variables como la edad (< o  $\geq$ 45 años), el género del paciente, el tamaño del tumor o la variante histológica no influyen de manera estadísticamente significativa en las metástasis del ganglio centinela<sup>[3,4]</sup>.

El estudio intraoperatorio de los ganglios centinela es un factor limitante de la técnica debido a la dificultad del diagnóstico de metástasis en el estudio por congelación, en gran parte debido a la presencia de micrometástasis, lo que hace que el porcentaje de falsos negativos aumente respecto al estudio definitivo. En este sentido, en nuestro estudio, la sensibilidad del estudio por congelación fue del 63,64%, la especificidad del 100%, el valor predictivo positivo (VPP) del 100% y el valor predictivo negativo (VPN) del 90,10%. En un estudio prospectivo de características muy similares al nuestro, realizado por Jozaghi et al.<sup>[11]</sup> en 300 pacientes mediante la técnica del azul de metileno, se obtuvieron una sensibilidad del 68,8%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 94,4%.

Hoy en día, los avances científicos se orientan hacia nuevas formas de evaluación anatomopatológica de los ganglios (estudio molecular), como el One Step Acid Nucleic Amplification (OSNA® Sysmex, Kobe, Japón)<sup>[11]</sup>. Algunos estudios<sup>[20, 21]</sup> le otorgan una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico tanto de las micro como de las macrometástasis frente a los métodos convencionales, lo que ha motivado su utilización de rutina en el cáncer de mama. Estos autores defienden su uso intraoperatorio en el análisis de los GC de forma que puede subsanar la limitación del estudio por congelación. Actualmente se están llevando a cabo varios trabajos para validarlo en otros tumores, entre los que se encuentra el cáncer papilar de tiroides<sup>[22]</sup>.

Si analizamos los resultados según el estudio diferido y sin tener en cuenta el error propio de la técnica del estudio de los ganglios por congelación, la sensibilidad de la técnica del ganglio centinela fue del 86,21%, la especificidad del 100%, el VPP del 100% y el VPN del 85,71%. La precisión diagnóstica fue del 92,45%. En el estudio de Jozaghi et al.<sup>[11]</sup> mencionado recientemente, los resultados del estudio definitivo del ganglio centinela fueron de nuevo muy similares a los obtenidos en nuestro estudio, con una sensibilidad del 89,6%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 98,1%.

En un metaanálisis publicado en el año 2008 por Raijmakers et al.<sup>[2]</sup>, en el que se comparaban la técnica del colorante azul y del radioisótopo, la sensibilidad fue del 83% para la técnica del colorante azul y del 96% para la técnica del radioisótopo,



siendo la tasa de falsos negativos del 12,7% y del 11,3% respectivamente. En otro metaanálisis de 2011, Balasubramanian et al.<sup>[23]</sup> obtuvieron una tasa de detección del 83,7% para la técnica del colorante azul, del 98,4% para la técnica del radioisótopo y del 96% para la técnica combinada, con una tasa de falsos negativos del 7,7%, 16% y 0% respectivamente.

En el año 2009, Lee et al.<sup>[24]</sup> compararon la técnica del azul de metileno con la técnica combinada en una muestra de 97 pacientes, siendo la sensibilidad del 79%, la especificidad del 100% y la tasa de falsos negativos del 21% para la técnica del azul de metileno y la sensibilidad del 91%, la especificidad del 100% y la tasa de falsos negativos del 9% para la técnica combinada. En un estudio de características similares que comparaba las mismas técnicas en una muestra de 90 mujeres, Huang et al.<sup>[9]</sup> (2011) obtuvieron una tasa de falsos negativos del 38,9%, un VPN del 61,1% y una precisión del 82,1% para la técnica del azul de metileno frente a un tasa de falsos negativos del 14,3%, un VPN del 85,7% y una precisión del 93,3% para la técnica combinada. Igualmente, Balasubramanian et al.<sup>[25]</sup> (2014) estudiaron de manera retrospectiva durante 5 años dos cohortes de pacientes con cáncer papilar de tiroides y también defendieron que la BSGC no aporta beneficios con respecto a los estudios preoperatorios habituales como la ecografía cervical.

En el año 2015, Yan et al.<sup>[3]</sup> realizaron un estudio en 212 pacientes mediante la técnica del radioisótopo y obtuvieron una sensibilidad del 78,8%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 84,3%. En un estudio realizado por Goran et al.<sup>[19]</sup> en el año 2017 mediante la técnica del azul de metileno, la sensibilidad fue del 57%, la especificidad del 100%, el VPP del 100% y el VPN del 97%. Como podemos comprobar, la técnica del ganglio centinela es una prueba con una especificidad y un VPP del 100%, una sensibilidad y un VPN superiores al 85%, y una precisión diagnóstica superior al 90%. Comparando la técnica del colorante azul con la técnica del radioisótopo <sup>99</sup>Tc con nanocoloide, parece que la tasa de detección ganglionar es ligeramente superior para la técnica del radioisótopo que para el colorante azul, aunque algunos autores le atribuyen una mayor precisión mediante la técnica combinada (colorante más radioisótopo)<sup>[2, 9, 14, 23, 24]</sup>.

Recordemos que los criterios técnicos para la validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama incluyen un porcentaje de identificación del ganglio centinela superior al 85-90%, un número de 30-50 procedimientos que el cirujano debe realizar para adquirir un adecuado nivel de experiencia y una incidencia de falsos negativos inferior al 5%<sup>[8]</sup>. Es cierto que la detectabilidad de la técnica varía mucho de unos estudios a otros, con unas cifras que van desde el 14,3% en el estudio de Jozaghi et al.<sup>[11]</sup> (2013) hasta el 99% en el de Pelizzo et al.<sup>[16]</sup> (2009). Pero en la mayoría de los estudios, como es nuestro caso, se alcanza un porcentaje superior al 85% requerido para la validación de la técnica en el cáncer de mama. En un estudio realizado en el año 2013 mediante la técnica del colorante azul, Kaczka et al.<sup>[18]</sup> obtuvieron una detectabilidad del 86,9%. Esta ascendió hasta el 92% en el estudio prospectivo realizado por Novas Cabrera et al.<sup>[6]</sup> en el año 2016 mediante la técnica del radioisótopo, mientras que la detectabilidad en el estudio de Carcoforo et al.<sup>[17]</sup> (2007) alcanzó el 96,8%.

Si nos centramos en la incidencia de falsos negativos obtenemos también resultados muy variados en los diferentes estudios, que pueden ir desde el 11,3% publicado en el metaanálisis de Raijmakers et al.<sup>[2]</sup> en 2008 hasta el 38,9% obtenido por Huang et al.<sup>[9]</sup> en 2011. En cualquier caso se tratan de cifras bastante superiores al 5% incluido en los criterios técnicos para la validación de la técnica en el cáncer de mama. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio (una detectabilidad del 96,36% y una incidencia de falsos negativos del 7,55%), podemos concluir que la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela podría ser validada para su utilización en el cáncer papilar de tiroides, a pesar de que la incidencia de falsos negativos supera mínimamente a la requerida para la validación de la técnica en el cáncer de mama.

Debido a las elevadas tasas de metástasis ganglionares regionales del cáncer papilar de tiroides, la tiroidectomía total con disección central del cuello es el procedimiento de elección en la mayoría de pacientes<sup>[13]</sup>. Sin embargo, todavía existe una gran controversia con respecto al manejo quirúrgico de los ganglios linfáticos en estos pacientes. La American Thyroid Association<sup>[1]</sup> recomienda la disección ganglionar terapéutica en pacientes con metástasis macroscópicas de los ganglios linfáticos, mientras que el beneficio de la disección ganglionar profiláctica de rutina en

pacientes con micrometástasis ganglionares o metástasis no detectadas preoperatoriamente no queda claro debido a las morbilidades asociadas<sup>[3, 5, 6, 11]</sup>.

La aplicación de la técnica del ganglio centinela en nuestro estudio permitió la detección de adenopatías afectas de metástasis tumoral, aun cuando los estudios preoperatorios habituales como la ecografía cervical no las habían descrito. Es por ello que la estadificación definitiva según la clasificación TNM se modificó respecto a la preoperatoria en algunos casos. Este hecho nos indica que de haber seguido las indicaciones resultantes de la aplicación de la técnica del ganglio centinela, se hubiesen podido evitar el porcentaje de disecciones centrales profilácticas realizadas (48,98%) y por tanto la realización de un sobretratamiento. Del mismo modo se determinó la necesidad de realizar una disección ganglionar en el 51,02% de los pacientes, cuya afectación ganglionar hubiera pasado desapercibida de no haber realizado la detección del ganglio centinela siendo pacientes con persistencia de enfermedad tras el tratamiento quirúrgico.

En un metaanálisis publicado en el año 2011 por Balasubramanian et al.<sup>[23]</sup>, la utilización de la biopsia selectiva del ganglio centinela evitó la disección profiláctica de los ganglios linfáticos hasta en el 57% de los pacientes. En un estudio realizado por Assadi et al.<sup>[5]</sup> en 30 pacientes, la estadificación según la clasificación TNM se modificó respecto a la preoperatoria en 6 pacientes (20%) tras la realización de la técnica del ganglio centinela, lo que supuso la realización de dicho número de linfadenectomías no previstas preoperatoriamente. Esto quiere decir que en el 80% de los pacientes restante se hubiera podido evitar el sobretratamiento mediante la realización de linfadenectomías profilácticas. En un estudio realizado por Novas Cabrera et al.<sup>[6]</sup> en 37 pacientes, la biopsia selectiva del ganglio centinela llevó a un cambio en el tratamiento en el 37,8% de los pacientes, lo que hubiera supuesto una infraestadificación en el caso de haberse utilizado los métodos convencionales. Al mismo tiempo, se evitó la linfadenectomía del compartimento central en el 44,6% de los pacientes. Estos datos demuestran que la técnica del ganglio centinela puede ser considerada como una técnica capaz de realizar una correcta estadificación de los pacientes, evitando linfadenectomías innecesarias y determinando la realización de linfadenectomías no previstas preoperatoriamente en un elevado número de casos.

En nuestra serie no hubo ninguna complicación ni existió mortalidad en relación a la aplicación de la técnica del ganglio centinela, por lo que podemos afirmar que se trata de una prueba con una mínima morbilidad asociada. En cuanto a las complicaciones de las técnicas quirúrgicas empleadas, en nuestro estudio se registraron hipoparatiroidismo transitorio en el 61,40% de los pacientes, infección de la herida quirúrgica en un paciente (1,75%), lesión del nervio laríngeo recurrente en seis pacientes (10,53%), lesión del nervio laríngeo superior en un paciente (1,75%) y lesión del nervio espinal en otro paciente (1,75%). Por el contrario, no se describió ningún caso de hematoma sofocante ni de seroma de la herida quirúrgica en los pacientes del estudio.

En un estudio realizado por Yan et al.<sup>[3]</sup> se observaron 2 casos de hematoma sofocante (0,94%) y 20 casos de hipoparatiroidismo transitorio (9,4%), mientras que no existieron daños del nervio laríngeo recurrente. En el año 2017, Goran et al.<sup>[19]</sup> obtuvieron como complicaciones en su estudio un caso de lesión del nervio laríngeo recurrente (0,9%), un caso de hipoparatiroidismo transitorio (0,9%) y un caso de síndrome de Horner transitorio (0,9%). Estas complicaciones postoperatorias podrían ser reducidas mediante la puesta en marcha de la biopsia selectiva del ganglio centinela y la consecuente disminución del número de linfadenectomías innecesarias realizadas en la actualidad.

Aunque un gran número de autores consideran la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela adecuada para su utilización en el cáncer papilar de tiroides<sup>[3, 5, 11, 19, 23]</sup>, se trata de una prueba que cuenta con limitaciones por lo que existen otros autores que no están de acuerdo con su aplicación en estos pacientes.

Roh et al.<sup>[7]</sup> afirman que la técnica es un método seguro y factible para la detección de los ganglios centinela, y que el uso de técnicas moleculares complementarias como la OSNA (One Step Nucleotid Amplification) podría aumentar la sensibilidad de la detección. Sin embargo, consideran que se requieren nuevos ensayos para demostrar si la técnica está asociada a beneficios clínicos y de supervivencia a largo plazo en pacientes con ganglios clínicamente negativos antes de que pueda incluirse en los algoritmos de tratamiento del cáncer de tiroides. Huang et al.<sup>[9]</sup> defienden que la prueba no es adecuada para la práctica de rutina y proponen en su lugar la

realización de una disección central profiláctica, ya que el compartimento central solamente se encontraba afectado en el 38,1% de los pacientes de su estudio. Por su parte, Kaczka et al.<sup>[18, 26]</sup> afirman que la BSGC puede considerarse una herramienta prometedora, pero debe ser probada en grandes estudios prospectivos antes de que se pueda llegar a ninguna conclusión basada en la evidencia. Balasubramanian et al.<sup>[25]</sup> consideran que el beneficio potencial a corto y medio plazo de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de tiroides es bajo incluso bajo condiciones ideales, es decir, suponiendo una detectabilidad del 100% y una tasa de falsos negativos del 0%. Novas Cabrera et al.<sup>[6]</sup> defienden la capacidad de la BSGC para realizar una correcta estadificación de los pacientes afectados de carcinoma papilar de tiroides, ya que en su estudio llevó a un cambio en el tratamiento en el 37,8% de los casos y evitó la linfadenectomía del compartimento central en el 44,6% de los pacientes. Pero por otra parte, también consideran necesaria la realización de otros estudios prospectivos multicéntricos durante periodos de tiempo más prolongados para corroborar estos hallazgos. Parece ser que numerosos autores<sup>[6, 7, 18, 26, 27]</sup> coinciden en la necesidad de realizar nuevos estudios prospectivos en series más amplias de pacientes y con un seguimiento más prolongado para confirmar los beneficios de la técnica en el cáncer papilar de tiroides.

En la interpretación de estos datos debemos tener en cuenta que los estudios publicados son en su mayoría series pequeñas. A este hecho hay que añadirle la variabilidad metodológica de las distintas técnicas existentes, lo cual limita su interpretación. Aun así, en la mayoría de ellos, los resultados de sensibilidad y especificidad son similares, así como la detectabilidad y el porcentaje de falsos negativos. De la misma forma, podemos afirmar que los porcentajes obtenidos en nuestro estudio son próximos a los registrados en la bibliografía.

Tras haber analizado todos los resultados de nuestro estudio podemos afirmar que la biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica con una detectabilidad, sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica elevadas y con una gran capacidad para realizar una correcta estadificación de los pacientes en comparación con los estudios preoperatorios habituales como la ecografía cervical. Es por ello que a pesar de sus limitaciones la consideramos como una técnica válida para su utilización en los pacientes afectados de cáncer papilar de tiroides.

## 6. CONCLUSIONES

1. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica válida para su utilización en el cáncer papilar de tiroides, ya que su detectabilidad es del 96,36% y su incidencia de falsos negativos del 7,55%.
2. La técnica de la BSGC presenta una sensibilidad del 86,21%, una especificidad del 100% y una precisión diagnóstica del 92,45%.
3. El método de detección del ganglio centinela utilizando el radioisótopo  $^{99}\text{Tc}$  con nanocoloide es plausible, presentando una tasa de detección ganglionar superior a la de la técnica del colorante azul.
4. La aplicación de la técnica de la BSGC evita la realización de disecciones profilácticas del compartimento central en un elevado número de casos, y por tanto el sobretratamiento en los pacientes en los que la linfadenectomía no es necesaria.
5. La utilización de la técnica de la BSGC determina la necesidad de realizar una linfadenectomía no prevista preoperatoriamente en pacientes cuya afectación ganglionar hubiera pasado desapercibida con los estudios preoperatorios habituales como la ecografía cervical.
6. La biopsia selectiva del ganglio centinela modifica la estadificación definitiva según la clasificación TNM en un alto porcentaje de casos, por lo que puede ser considerada como una técnica capaz de realizar una correcta estadificación de los pacientes.
7. Hasta el momento no se han descrito morbilidades asociadas a la técnica del ganglio centinela, mientras que las complicaciones asociadas a las técnicas quirúrgicas deberían reducirse en consecuencia a la utilización de la BSGC y a la disminución del número de linfadenectomías innecesarias.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-92.
2. Raijmakers PG, Paul MA, Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg*. 2008;32(9):1961-7.
3. Yan X, Zeng R, Ma Z, Chen C, Chen E, Zhang X, et al. The Utility of Sentinel Lymph Node Biopsy in Papillary Thyroid Carcinoma with Occult Lymph Nodes. *PLoS One*. 2015;10(6):1293-4.
4. Saliba J, Payne RJ, Varshney R, Sela E, Maniakas A, Rahme E, et al. Sentinel lymph node biopsy status correlates with postoperative stimulated thyroglobulin levels in low-risk papillary thyroid cancer patients. *Endocr Pract*. 2014;20(5):399-404.
5. Assadi M, Yarani M, Zakavi SR, Jangjoo A, Memar B, Treglia G, et al. Sentinel node mapping in papillary thyroid carcinoma using combined radiotracer and blue dye methods. *Endokrynol Pol*. 2014;65(4):281-6.
6. Novas Cabrera R, Chone CT, Zantut-Wittmann DE, Matos PS, Ferreira DM, Pereira PS, et al. The Role of SPECT/CT Lymphoscintigraphy and Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Managing Papillary Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(9):834-41.
7. Roh JL, Koch WM. Role of sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(9):1429-37.
8. Acea B, et al. 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.

9. 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.
10. Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, Singer FR, Van Herle AR, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2970-5.
11. Jozaghi Y, Richardson K, Anand S, Mlynarek A, Hier MP, Forest VI, et al. Frozen section analysis and sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013;42:48.
12. Pereira Rodríguez JA, Sitges-Serra A. Bases anatómicas del vaciamiento ganglionar cervical central. *Cir Esp*. 2002;71(3):163-8.
13. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1998;133(3):288-92.
14. González O, Zafón C, Roca I. Biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma papilar de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(3):111-4.
15. Suh S, Kim YH, Goh TS, Lee J, Jeong DC, Oh SO, et al. Outcome prediction with the revised American joint committee on cancer staging system and American thyroid association guidelines for thyroid cancer. *Endocrine*. 2017;58(3):495-502.
16. Pelizzo MR, Toniato A, Sorgato N, Losi A, Torresan F, Merante Boschini I. <sup>99</sup>Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(6):321-5.



17. 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. *EJSO*. 2007;33:1075-80.
18. Kaczka K, Luks B, Jasion J, et al. Sentinel lymph node in thyroid tumors - own experience. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013;17:184-9.
19. Goran M, Pekmezovic T, Markovic I, Santrac N, Buta M, Gavrilovic D, Besic N, Ito Y, Djuriscic I, Pupic G. Radan Dzodic. Lymph node metastases in clinically N0 patients with papillary thyroid microcarcinomas - a single institution experience. *JBUON* 2017;22(1):224-31.
20. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Chávez-Benito A, Aguayo-Albasini JL. Aplicación de la técnica OSNA en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela en el cáncer de mama OSNA. *Cir Esp*. 2011;89(4):261-3.
21. Choi YL, Ahn SK, Bae YK, Park IA, Min JW, Lee KW, et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA): intraoperative rapid molecular diagnostic method for the detection of sentinel lymph node metastases in breast cancer patients in korean cohort. *J Breast Cancer*. 2010;13:366-74.
22. Sysmex. Ensayo OSNA del ganglio linfático. 2015. <http://www.sysmex-lifescience.com>.
23. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg*. 2011;98:334-44.
24. 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;35:974-9.

25. Balasubramanian SP, Brignall J, Lin HY, Stephenson TJ, Wadsley J, Harrison BJ, et al. Sentinel node biopsy in papillary thyroid cancer. What is the potential?. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(2):245-51.

26. Kaczka K, Celnik A, Luks B, et al. Sentinel lymph node biopsy techniques in thyroid pathologies - a meta-analysis. *Endokrynol Pol.* 2012;63:222-31.

27. Pelizzo MR, Rubello D, Merante Boschini I, Piotta A, Pagetta C, Toniato A, et al. Contribution of SLN investigation with <sup>99m</sup>Tc-nanocolloid in clinical staging of thyroid cancer: technical feasibility. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:934-8.