

EFICACIA DE LA ECOGRAFÍA y BIOPSIA-PUNCIÓN CON
GUÍA ECOGRÁFICA PREQUIRÚRGICA EN PACIENTES
OPERADOS DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES
MEDIANTE LA TÉCNICA DE GANGLIO CENTINELA.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	<i>Página</i>
1.1. ANTECEDENTES	1
1.1.1. Epidemiología	1
1.1.2. Factores de riesgo	1
1.1.3. Histopatología	2
1.2. CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES (CPT)	3
1.2.1. Descripción	3
1.2.2. Clínica	3
1.2.3. Diagnóstico	4
1.2.4. Pronóstico	9
1.2.5. Tratamiento	12
1.3. GANGLIO CENTINELA	14
1.3.1. Técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela	14
1.3.2. Estudio histopatológico del ganglio centinela	16
2. HIPÓTESIS	16
3. OBJETIVOS	17
4. MATERIAL Y MÉTODOS	17
4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES	17
4.2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA	18

4.3. VARIABLES	21
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
5. RESULTADOS	24
5.1 ANÁLISIS DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS	24
5.2 ANÁLISIS DE LAS ADENOPATÍAS	27
6. DISCUSIÓN	29
6.1. DESARROLLO	30
6.2. SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	37
7. CONCLUSIONES	38
8. CONFLICTO DE INTERESES	38
9. BIBLIOGRAFÍA	38

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de tiroides es un tumor de baja frecuencia ya que apenas supone entre un 1 y un 3% del total de cánceres, sin embargo, es la neoplasia maligna que con mayor frecuencia afecta al sistema endocrino y la principal causa de muerte por cáncer en dicho sistema¹. Se estima que esta afección es 3 veces más frecuente en mujeres, sobre todo en aquellas con edades comprendidas entre 40 y 60 años. Además, se está produciendo un aumento en los casos debido, entre otros, a un incremento en la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas, así como a un mayor acceso a la población.

Nº DE CASOS (2020)		PREVALENCIA A 5 AÑOS (2020)	SUPERVIVENCIA OBSERVADA A 5 AÑOS (2008-2013)	
HOMBRES	MUJERES	GLOBAL	HOMBRES	MUJERES
1.154	4.277	23.591	80,9%	89,6%

Tabla 1. Estimación SEOM GLOBOCAN 2020 para el cáncer de tiroides en España².

1.1.2. FACTORES DE RIESGO

Las neoplasias del tiroides ocurren como resultado de una combinación de factores que generan cambios permanentes en el ADN de las células tiroideas, aunque es necesario, además de estos cambios genéticos, que exista una serie de factores de progresión para que se desarrolle la neoplasia en sí misma.

Por un lado, los factores de riesgo más conocidos en el cáncer tiroideo pueden ser de diversos tipos: genéticos y hereditarios; factores físicos (radioterapia de cabeza y cuello, especialmente durante la infancia) o factores químicos como los fármacos antitiroideos o el yodo procedente de la dieta. Este último puede originar una

neoplasia tanto en exceso, por bloqueo de la captación de yodo con el consecuente aumento de TSH, como en defecto, ya que también produce elevación de esta hormona por déficit de hormonas tiroideas. Es importante mencionar que el cáncer tiroideo es más prevalente en áreas con dietas deficitarias en yodo.

Con respecto a los factores hereditarios, existen determinadas afecciones que predisponen a un mayor riesgo de cáncer de tiroides como la poliposis adenomatosa familiar, el complejo de Carney tipo I, la enfermedad de Cowden y el síndrome de Gardner. Aunque la mayoría de los pacientes no padece este tipo de afección, existen determinadas variaciones genéticas de importancia como el reordenamiento RET/PCT^{3,4}, la activación del protooncogén RAS y, específicamente en el caso del carcinoma papilar de tiroides (CPT), la mutación del gen BRAF.

Por otro lado, el factor de progresión más conocido por su estimulación sobre el crecimiento de la glándula tiroidea es la hormona estimulante del tiroides (TSH), ya que su elevación es el mecanismo común de todas las circunstancias que predisponen a la aparición de las neoplasias tiroideas. Asimismo, existen otros factores de progresión como el factor de crecimiento epidérmico, los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI), la hormona del crecimiento (GH), etc¹.

1.1.3. HISTOPATOLOGÍA

El cáncer tiroideo presenta múltiples variaciones anatomopatológicas que difieren en su comportamiento biológico y clínico, así como en su pronóstico y actitud terapéutica. Estas variantes se dividen en 4 grupos principales (papilar, folicular, medular e indiferenciado o anaplásico) de acuerdo con la clasificación histológica de la OMS de 2004⁵. De todas ellas, las formas diferenciadas (papilar y folicular) son las más habituales (constituyendo un 90% del total) y las de mejor pronóstico, especialmente el carcinoma papilar (CPT).

Los factores que influyen en el pronóstico, morbilidad y recidiva de estos tumores, han sido ampliamente estudiados y publicados en las principales Guías de Consenso Internacionales sobre el manejo y tratamiento de esta patología, que recomiendan seguir el sistema de estadificación TNM⁶ basado en el tamaño tumoral, la presencia de adenopatías metastásicas y la existencia de metástasis a distancia⁷.

1.2. CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

1.2.1 DESCRIPCIÓN

Como ya se ha mencionado, se trata del tipo más frecuente de todos los carcinomas tiroideos y su incidencia se está viendo aumentada debido a una mejoría en las técnicas diagnósticas y a una mayor capacidad de detección tanto de su variante folicular como de los microcarcinomas⁵. Estos últimos se definen según la OMS como lesiones de diámetro máximo igual o inferior a 10mm⁸ y pueden llegar a alcanzar una incidencia de hasta un 73% de acuerdo con determinados autores⁹.

El carcinoma papilar es un tumor epitelial bien diferenciado que consta de células foliculares que conforman papilas y presentan alteraciones nucleares típicas como: aumento del tamaño, cromatina en vidrio esmerilado, irregularidad del contorno nuclear, forma oval, etc. Asimismo, son características las calcificaciones redondeadas conocidas como cuerpos de Psamomma, presentes en, aproximadamente, un 50% de los casos.

Respecto al aspecto macroscópico, se trata de un tumor que puede ser sólido o presentar áreas quísticas, con bordes generalmente mal definidos, aunque, en ocasiones, es posible encontrar una cápsula delimitándolo. Debido a estas características, presenta una tendencia a la invasión linfática, lo cual condiciona la presencia de multifocalidad en un amplio porcentaje de los casos (20-45%) así como de bilateralidad y de invasión ganglionar regional entre un 50% y un 90% de los casos¹⁰⁻¹¹.

1.2.2 CLÍNICA

Con frecuencia, la mayoría de carcinomas tiroideos son asintomáticos y se diagnostican de manera casual. Sin embargo, existen determinados signos y síntomas que permiten orientar el diagnóstico hacia un carcinoma tiroideo, no siendo específicos de ninguna variante en concreto. Uno de ellos es el aumento de tamaño glandular con deformidad a nivel cervical (bocio), generalmente con presencia de nódulos múltiples o únicos. Asimismo, es posible la aparición de nódulos *de novo*

sobre un bocio preexistente.

En el caso de los carcinomas bien diferenciados es posible la aparición de un cuadro de tirotoxicosis debido a un incremento en la producción de hormonas tiroideas.

Al tratarse de una neoplasia invasiva de límites mal definidos el CPT puede provocar la compresión de estructuras vecinas como la tráquea, originando disnea, hemoptisis, etc.; el nervio recurrente, con la consecuente disfonía; o el esófago, ocasionando disfagia. Más infrecuentes son la afección del plexo simpático cervical, (síndrome de Claude-Bernard-Horner), la compresión del nervio vago, carótida o yugular, etc. Recordando lo mencionado, el carcinoma papilar tiende a la invasión del sistema linfático, aunque también es posible su extensión por vía hematógena, si bien menos frecuente. Con respecto a las metástasis linfáticas, este tipo de neoplasia afecta inicialmente a los ganglios cervicales de los niveles VI y VII, invadiendo posteriormente grupos vecinos a niveles II-V. Es posible, aunque infrecuente, que tenga lugar lo conocido como “salto metastásico”, es decir, la capacidad de metastatizar en ganglios a distancia sin afectar a los más próximos, ya que las vías de dispersión linfática se encuentran entrecruzadas.

1.2.3 DIAGNÓSTICO

Con respecto al diagnóstico y manejo del CPT, existen diversos algoritmos que, fundamentalmente, se basan en la exploración física, la ecografía cervical, las pruebas de laboratorio, la gammagrafía tiroidea, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y el estudio histopatológico pre- y postquirúrgico.

La exploración física inicial resulta esencial ya que aporta información de gran validez. La multinodularidad disminuye la posibilidad de malignidad, al igual que la consistencia blanda y elástica. Por el contrario, un nódulo único, pétreo y adherido a planos superficiales o incluso profundos es más sugestivo de patología maligna, al igual que la presencia de adenopatías palpables.

En casos de nódulos sospechosos, la ecografía cervical es la siguiente prueba a llevar a cabo, tratándose de la técnica de imagen de elección en el estudio de la glándula tiroidea¹². Se considera de gran utilidad ya que es una técnica de bajo coste, no invasiva y que permite realizar mediciones seriadas de los nódulos. Asimismo, es

capaz de guiar la punción aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG), detectar nódulos ocultos en pacientes debutantes con adenopatías metastásicas e incluso detectar adenopatías cervicales. En este sentido, resulta de gran utilidad para concretar el número de nódulos existentes, ya que el 40% de los casos que se presentan a la exploración física como nódulos únicos, resultan ser múltiples tras el examen ecográfico¹³. Del mismo modo, permite caracterizar la naturaleza y morfología de los nódulos a estudio, habiéndose definido determinados signos ecográficos altamente sugestivos de malignidad como: la vascularización centrípeta, la hipocogenicidad marcada, la presencia de bordes espiculados, microcalcificaciones o calcificaciones groseras en nódulos solitarios, un diámetro anteroposterior mayor que transverso y que se trate de un nódulo completamente sólido¹⁴. Sin embargo, estos signos ecográficos son de baja sensibilidad al ser evaluados por separado, por lo que un estudio de rigor requiere tener en cuenta todas las características ecográficas en conjunto.

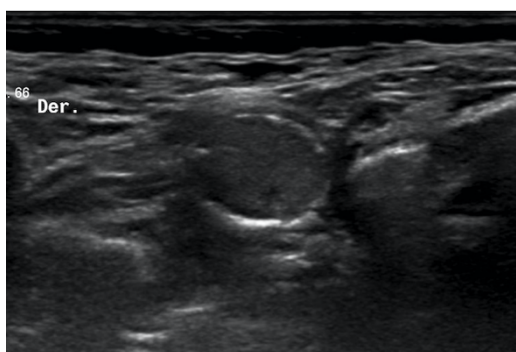


Figura 1. Imagen ecográfica de un nódulo tiroideo con calcificación incompleta en cáscara de huevo. Sospechoso de malignidad debido a la interrupción de la calcificación. Imagen obtenida en el HUB.

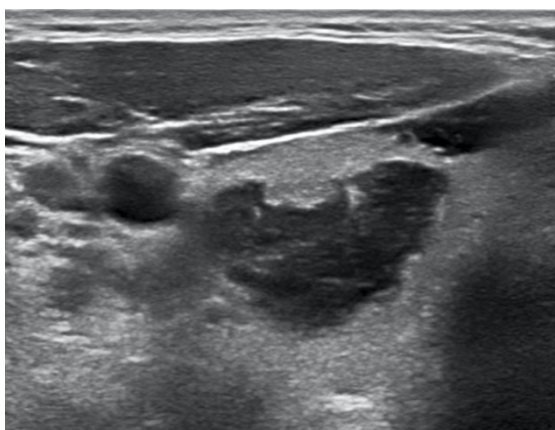


Figura 2. Imagen ecográfica de un nódulo tiroideo quístico con presencia de un polo superior sólido (sospechoso de malignidad). Imagen obtenida en el HUB.

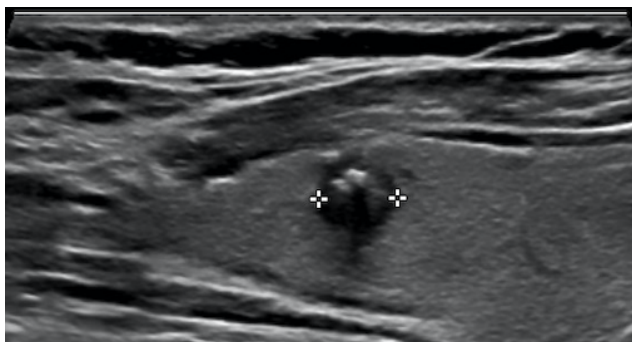


Figura 3. Imagen ecográfica de un nódulo tiroideo hipoecogénico con bordes mal definidos y calcificaciones groseras en su interior (sospechoso de malignidad). Imagen obtenida en el HUB.

Todas estas características ecográficas se agrupan en diferentes clasificaciones que otorgan un determinado riesgo de malignidad a cada nódulo. Las clasificaciones más empleadas son la TI-RADS ¹⁶, British Thyroid Association (BTA) y la American Thyroid Association (ATA)¹⁵.

	ALTA SOSPECHA	SOSPECHA INTERMEDIA	SOSPECHA BAJA	SOSPECHA MUY BAJA	BENIGNO
Características	Nódulo sólido hipoecoico +: microcalcificaciones, márgenes irregulares, extensión extratorácica, calcificación en anillo con componente de partes blandas que rebasa la calcificación y/o linfadenopatías.	Nódulo sólido hipoecoico	Nódulo isoecoico o hiperecoico. Nódulo quístico con parte sólida periférica.	Nódulos espongiiformes y nódulos con quistes interpuestos sin otras características sospechosas.	Quiste
Actitud	PAAF si 1cm o >1cm	PAAF si 1cm o >1cm	PAAF si 1.5cm o >1.5cm	PAAF si 2cm o >2cm	No PAAF

Tabla 3. Clasificación de los nódulos y actitud a seguir según la ATA ¹⁵.

	EU-TIRADS				
	1: normal	2: benigno	3: riesgo bajo	4: riesgo intermedio	5: riesgo elevado
Características	Parénquima homogéneo. Ausencia de nódulos.	Quiste simple. Aspecto esponjiforme.	Nódulo ovoide, contornos lisos, isoecogénico/hiperecogénico. Sin características de alta sospecha.	Nódulo ovoide, contornos lisos, medianamente hipoecogénico. Sin características de alta sospecha.	Al menos 1 de estas: -Forma irregular. -Márgenes irregulares. -Microcalcificaciones. -Hipoecogenicidad marcada (y sólido).
Riesgo de malignidad	Ninguno	0%	2-4%	6-17%	26-87%
Actitud	Ninguna	PAAF solo si síntomas compresivos	PAAF si >20mm	PAAF si >15mm	Si >10mm: PAAF Si <10mm: PAAF o vigilancia activa

Tabla 4. Clasificación de los nódulos y actuación según el sistema TI-RADS ¹⁶.

El objetivo de estas guías es establecer unas recomendaciones basadas en la evidencia para los nódulos tiroideos, así como indicaciones para la realización de eco-PAAF basadas en la estratificación del riesgo según las características ecográficas.

En lo que concierne a las pruebas de laboratorio, la determinación de los niveles de hormonas tiroideas (T3 y T4) así como de la TSH permiten conocer el estado funcional y las alteraciones de la glándula. En el seguimiento de la enfermedad, la tiroglobulina es empleada como marcador de recidiva o metástasis en el CPT.

La gammagrafía tiroidea actualmente está siendo sustituida por la ecografía, considerada prueba de imagen de elección. La primera ofrece información sobre la función tiroidea, mostrando imágenes normo-, hiper- o hipocaptantes (también denominadas nódulos fríos y que, con mayor frecuencia, se asocian a malignidad).

Además de la ecografía, existen otras técnicas de imagen, como la TC, muy empleadas para la definición de los límites tumorales, así como de su tamaño e infiltración de tejidos adyacentes. Otra de sus cualidades es la capacidad de detectar metástasis ganglionares u orgánicas a distancia y de estudiar cadenas ganglionares poco accesibles mediante la ecografía (retrofaríngeos, retrotraqueales y

retroesternales)¹. Existen pocos estudios que permitan recomendar el empleo de la RM de rutina para el estudio de los nódulos tiroideos¹⁷.

La prueba que mejor permite orientar el diagnóstico hacia un subtipo específico de carcinoma es el estudio histológico tumoral y, para ello, la técnica de elección es la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), resultando la más costo-efectiva y presentando una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malignidad celular (superior al 90%)⁷. Esta técnica, con control ecográfico, permite puncionar el nódulo sospechoso empleando una aguja de 20-23G, obteniendo una muestra que solo es considerada válida si al menos dos de las láminas obtenidas contienen seis o más grupos con más de diez folículos epiteliales bien conservados⁷.

El soporte ecográfico para la realización de esta prueba supone un aumento de la sensibilidad y especificidad con respecto a su realización mediante palpación manual. Asimismo, la ecografía resulta imprescindible en los casos de nódulos no palpables o de acceso complejo, o en aquellos casos de multinodularidad, permitiendo seleccionar qué nódulo puncionar en función de sus características.

Una de las principales desventajas de la PAAF es que la valoración de los resultados puede resultar heterogénea, por lo que existe una serie de criterios para homogeneizar la interpretación de los resultados de la PAAF, conocidos como criterios de Bethesda. Estos son empleados en las guías consenso de cáncer de tiroides, dividiendo los resultados citológicos en seis categorías que definen un determinado riesgo de malignidad y procedimiento a seguir.

CATEGORÍA BETHESDA	RIESGO DE MALIGNIDAD	ACTITUD
I: no diagnóstico/insatisfactorio/benigno	1-4%	Repetir PAAF
II: benigno	0-3%	Seguimiento
III: atipia de significado incierto/lesión folicular de significado incierto	5-15%	Repetir PAAF/ estudio genético/ cirugía

IV: neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular	15-30%	Cirugía/ estudio genético
V: sospechoso de malignidad	60-75%	Cirugía
VI: maligno	97-99%	Cirugía

Tabla 5. Categorías citológicas, probabilidad de malignidad y actitud según el sistema de Bethesda.

Existe otro método para la toma de biopsia de un nódulo tiroideo: la biopsia con aguja gruesa (BAG), la cual permite realizar un estudio tanto citológico como histológico. A pesar de ser más sensible y específica que la PAAF para el diagnóstico de malignidad, presenta riesgos como el desarrollo de un hematoma asfíctico, motivo por el cual no se considera de rutina en el estudio de un nódulo tiroideo¹³. Sin embargo, determinados autores han concluido que la BAG presenta excelentes resultados como técnica de primera elección frente a la PAAF. De este modo, muchos nódulos clasificados como no diagnósticos o de significado incierto mediante la PAAF, ofertan un resultado definitivo con el empleo de la BAG¹⁸.

En el Hospital Universitario de Basurto (HUB) se emplea la BAG, realizada por el servicio de Ecografía Intervencionista. Con el paciente en decúbito supino y el cuello en hiperextensión, se evalúa la glándula mediante ecografía, se inyecta lidocaína al 1% y se procede a la punción del nódulo sospechoso guiada con ecografía. Generalmente se emplean agujas de 18 Gauss de grosor y longitud variable en función de la profundidad del nódulo. Tras la compresión del lugar de la punción el paciente puede ser dado de alta tras descartar cualquier complicación¹⁸.

1.2.4 PRONÓSTICO

En función de la guía empleada, el pronóstico a largo plazo del cáncer de tiroides es variable, sin embargo, generalmente es favorable (con una tasa de supervivencia a los 10 años de hasta un 90% en pacientes de mediana edad¹). Asimismo, se conoce que alrededor de un 9% de pacientes mueren debido a recurrencias locorregionales o metástasis a distancia¹.

ESTADIO	SUPERVIVENCIA A 10 AÑOS (%)
I	98.5
II	98.8
III	99
IVa	75.9
IVb	62.5
IVc	63

Tabla 6. Probabilidad de supervivencia en cáncer diferenciado de tiroides. British Thyroid Association guidelines ¹⁷.

A pesar de la buena supervivencia media de estos pacientes, existen determinados factores que auguran un mal pronóstico en el CPT, siendo los más destacables: edad superior a 45 años, sexo masculino, tamaño tumoral superior a 4cm, histología de tipo folicular, bajo grado de diferenciación, etc. Existen numerosos sistemas de clasificación de los pacientes en grupos de alto o bajo riesgo en función de diversos factores pronósticos, MACIS, TNM, AGES, AMES y EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer methodology). Todos estos sistemas permiten estimar el riesgo de mortalidad (no la probabilidad de recidiva).

NX	No se pueden evaluar los ganglios regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios regionales
N1a	Metástasis hasta nivel VI
N1b	Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I-V) o en los ganglios retrofaríngeos o mediastínicos superiores

Tabla 7. Clasificación TNM. Ganglios linfáticos regionales (N) ¹.

TX		No se puede evaluar un tumor primario.
T0		No hay prueba de tumor primario.
T1	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
T4	T4a	Enfermedad moderadamente avanzada.
	T4b	Enfermedad muy avanzada.
	cT4a	Carcinoma anaplásico intratiroideo
	cT4b	Carcinoma anaplásico con diseminación extratiroidea macroscópica

Tabla 8. Clasificación TNM. Tumor primario (T) ¹⁹.

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Sí hay metástasis a distancia

Tabla 9. Clasificación TNM. Metástasis a distancia (M) ¹⁹.

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	I				II
N1a					
N1b					

Tabla 10. Clasificación TNM por estadios en pacientes <45 años ⁶.

	T1	T2	T3	T4a	T4b	M1
N0	I	II	III	IVa	IVb	IVc
N1a	III					
N1b	IVa					

Tabla 11. Clasificación TNM por estadios en pacientes >45 años⁶.

Por otra parte, existe una serie de criterios (reflejados en la tabla 12) que permiten asignar, en función de determinados factores, el riesgo de recurrencia y/o persistencia de enfermedad.

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
Sin metástasis	Microinvasión de tejidos peritiroideos	Invasión extratiroidea
Resección completa del tumor	Metástasis ganglionares cervicales	Resección tumoral macroscópica incompleta
Ausencia de agresividad histológica	Variante histológica agresiva	Metástasis a distancia
Ausencia de invasión vascular	Invasión vascular	
Ausencia de invasión locorregional		

Tabla 12. Estratificación de riesgo de recurrencia en el cáncer diferenciado de tiroides según la British Thyroid Association⁶. (Cualquier paciente que cumpla una de las características se incluye en tal grupo).

1.2.5 TRATAMIENTO

El carcinoma papilar de tiroides requiere un abordaje multidisciplinar (que coordina las acciones de cirujanos, oncólogos, endocrinos y médicos nucleares). El principal objetivo del tratamiento es lograr una resección quirúrgica completa con la mínima morbilidad posible. Asimismo, de manera postquirúrgica, es necesaria la asociación de un tratamiento con yodo radiactivo en casos indicados, así como un seguimiento a largo plazo mediante la determinación de tiroglobulina sérica y el rastreo con radioyodo (estos últimos en casos de tiroidectomía total, ya que sus resultados se ven alterados si hay persistencia de tejido tiroideo). Finalmente, resulta esencial la

sustitución de la función tiroidea (total o parcial) mediante la administración de terapia hormonal supresora con levotiroxina, la cual a su vez, permite mantener los niveles de TSH en un umbral inferior a la normalidad, evitando la estimulación del posible remanente de tejido tiroideo.

Es conocido que las metástasis ganglionares condicionan la tasa de recidiva y, en el caso de los mayores de 45 años, también la supervivencia¹. Es por ello que, clásicamente, el tratamiento de este tipo de tumor se ha basado en la realización de una tiroidectomía total (resección de ambos lóbulos, istmo y lóbulo piramidal) junto con una linfadenectomía profiláctica. Sin embargo, actualmente, la decisión sobre qué tipo de linfadenectomía se debe realizar resulta controvertida.

La disección ganglionar del compartimento central puede conllevar una alta tasa de morbilidad, sin embargo, es la actuación recomendada si existe confirmación preoperatoria de afectación ganglionar.

Con respecto a la disección profiláctica del compartimento central, las guías actuales recomiendan su realización en tumores avanzados (T3 y T4). Al contrario, en los casos de bajo riesgo en los que no se conocen adenopatías metastásicas de forma pre- o intraoperatoria, la linfadenectomía profiláctica no resulta necesaria, existiendo controversia sobre su realización en pacientes de alto riesgo. A todo esto ha de sumarse la carencia de medios de los que se dispone para conocer con certeza el grado de afectación ganglionar preoperatoriamente, así como el fenómeno de salto metastásico.

En la actualidad, para la evaluación prequirúrgica de los nódulos tiroideos y las cadenas linfáticas, la prueba diagnóstica más empleada es la ecografía cervical. No obstante, su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las metástasis ganglionares en el compartimento central son del 30% y 86,8% respectivamente, y en el compartimento lateral del 93,8% y 80%^{14, 20}. Es aceptado que en torno a un 50% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides pueden presentar metástasis linfáticas^{21,22}, pudiendo oscilar entre el 25-90% tras la disección ganglionar²³.

Las Guías Internacionales^{17,24} aconsejan, en caso de adenopatías sospechosas en la ecografía, la medición de tiroglobulina intraganglionar mediante una muestra recogida por PAAF. La positividad de dicha tiroglobulina, es indicativa de metástasis

y puede completar, por tanto, la valoración ganglionar en el estudio ecográfico.

1.3. GANGLIO CENTINELA

El concepto de ganglio centinela hace referencia al primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático de un tumor, por lo que es el ganglio afectado con mayor probabilidad en el supuesto de la diseminación linfática tumoral. Esta suposición se basa en la teoría de Halsted²⁵ de que el drenaje de la región tumoral sigue un patrón secuencial ordenado y conocido, afectando a un determinado ganglio inicialmente (el centinela) y a otros posteriormente (los ganglios secundarios). Por todo ello se asume que todos los ganglios de una región determinada están libres de infiltración metastásica si el ganglio centinela no presenta infiltración tumoral.

Desde una perspectiva gammagráfica, el ganglio centinela es aquel que muestra captación del trazador isotópico inoculado en la región tumoral. En quirófano, tras la inyección del radiotrazador se identifica como aquel ganglio que emite mayor radiación y cuya localización concuerda con la sospechada con la gammagrafía previa. Asimismo, se consideran ganglios secundarios aquellos que emitan, al menos, un 10% de la actividad del ganglio primario. Otra forma de identificación consiste en la inyección de colorante intratumoral y la posterior observación de la tinción ganglionar.

La localización y biopsia de estos ganglios permiten conocer si la neoplasia ha desarrollado diseminación linfática. Esto resulta clave para plantear el tipo de tratamiento a realizar y permite evitar linfadenectomías profilácticas en casos de ganglio centinela libre de infiltración tumoral.

La biopsia selectiva del ganglio centinela está estandarizada en determinadas neoplasias como en el melanoma²⁶ y en el cáncer de mama²⁷, ya que disminuye la morbilidad asociada en estos casos. Su uso en el cáncer diferenciado de tiroides fue propuesto hace 20 años por Kelemen et al²⁸ aunque actualmente sigue sin considerarse técnica estándar.

1.3.1 TÉCNICA DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC)

Existen diversos métodos para la detección del ganglio centinela.

La técnica de tinción mediante colorantes vitales es poco empleada y se basa en la

inoculación de un colorante (azul patente o azul de isosulfán) en la región tumoral de forma prequirúrgica. La identificación del ganglio se realiza de manera visual, lo cual puede resultar complejo en determinadas regiones, suponiendo una amplia resección tisular y mayor morbilidad. Además la tasa de detección de ganglio centinela es de un 85%²⁹ (inferior a la obtenida con técnicas que emplean radiofármacos²⁹).

Una de las técnicas más empleadas se basa en el uso de radioisótopos, que es la que se utiliza en el HUB. Para ello se inyecta intra- o peritumoralmente una suspensión coloidal con un tamaño molecular preciso (generalmente nanocoloide) marcada con un isótopo radiactivo, por lo general Tc^{99m} para poder localizar el ganglio centinela gracias a su emisión de radiactividad. La detección del ganglio centinela consta de dos etapas.

La primera de ellas consiste en la localización del GC mediante linfografía radioisotópica prequirúrgica. Con esta técnica se pretende ubicar la región en la que se sitúa el ganglio para facilitar su localización intraoperatoria. Para ello se emplea una gammacámara de campo amplio obteniendo imágenes de proyección anterior, oblicua y lateral, tomadas a los 10-30 minutos de la inyección del coloide (imágenes precoces) y a las 2-3 horas (imágenes tardías). Tras la ubicación, se procede al marcaje sobre la piel de la localización ganglionar con tinta indeleble.

La segunda etapa consiste en la localización intraoperatoria del GC mediante el uso de una sonda gamma con detector de alta sensibilidad y con blindaje lateral que evite interferencias por otra actividad inespecífica¹.

Tras la tumorectomía, se rastrea el lecho quirúrgico, se extrae el ganglio centinela y los ganglios secundarios y se procede a su revisión fuera del campo quirúrgico para confirmar el número de cuentas registrado previamente.

La realización de la linfografía preoperatoria no resulta esencial, sin embargo, el no llevarla a cabo implica tener que realizar una búsqueda más exhaustiva y compleja durante la cirugía y, además, permite examinar otros territorios fuera del lecho quirúrgico que quedarían sin valorar durante la cirugía¹.

Cabe mencionar que la técnica ideal (aunque no indispensable) para la detección del GC parece ser la técnica combinada mediante colorantes y radiotrazadores, ya que se basa en una guía tanto visual como acústica (mediante la señal de la *gamma probe*), lo cual disminuye los errores de identificación y la tasa de falsos negativos.

En el HUB se emplea la técnica de detección mediante radioisótopos, validada desde el año 2017. En el protocolo vigente para la localización intraoperatoria del ganglio centinela en el CPT se utiliza como marcador el Tc⁹⁹ inyectado intratumoralmente.

1.3.2. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL GC

Con respecto al análisis histológico de los GC, es esencial obtener un veredicto rápido intraoperatorio ya que este determina la realización o no de linfadenectomía del compartimento ganglionar correspondiente a dicho ganglio. La técnica generalmente empleada para dicho fin es la biopsia por congelación, así como la citología, las cuales presentan una serie de limitaciones. Por este motivo se han desarrollado técnicas de análisis molecular, a destacar la técnica OSNA (*one step nucleic acid amplification*), actualmente validada para su uso en cáncer de mama³⁰⁻³¹⁻³² y basada en la amplificación de ARNm de la citoqueratina 19, expresada casi de forma constante en el CPT.

En el carcinoma papilar de tiroides la afectación de los ganglios linfáticos cervicales en el momento de la intervención quirúrgica es muy elevada y esta cifra es todavía mayor cuando se contemplan las micrometástasis³³, pero además, la utilización de la BSGC ha permitido establecer que la presencia de metástasis linfáticas es superior a la detectada en el diagnóstico prequirúrgico de extensión, superando la eficacia de la ecografía. Es por ello que se quiere correlacionar la rentabilidad diagnóstica de la ecografía preoperatoria realizada en el HUB con los resultados obtenidos de la pieza quirúrgica, tanto para la detección del carcinoma papilar multifocal como para la detección de metástasis ganglionares.

2. HIPÓTESIS

La ecografía como técnica principal para el estudio de la patología tiroidea permite detectar los nódulos tiroideos, definir aquellos con hallazgos ecográficos de malignidad, guiar adecuadamente la biopsia-punción para el diagnóstico preoperatorio y detectar posibles adenopatías metastásicas para la estadificación prequirúrgica del cáncer papilar de tiroides.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el rendimiento diagnóstico de la ecografía y biopsia-punción ecoguiada preoperatoria en pacientes intervenidos quirúrgicamente de carcinoma papilar de tiroides mediante la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

- Valorar la eficacia diagnóstica de la ecografía y biopsia ecoguiada preoperatoria en la detección del carcinoma papilar uni o multifocal comparando los resultados con la pieza quirúrgica.
- Valorar la eficacia de la ecografía y la rentabilidad diagnóstica de la punción ecoguiada preoperatoria de las metástasis ganglionares en los pacientes intervenidos quirúrgicamente comparando los resultados con el porcentaje de pacientes con N1 linfáticas detectadas mediante BSGC.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Definir qué características ecográficas de los nódulos tiroideos se relacionan con mayor probabilidad de metástasis ganglionares detectadas mediante la BSGC.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la realización del estudio se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo en el que se empleó un muestreo de casos consecutivos. Para ello se seleccionaron pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante la técnica del ganglio centinela en la unidad de Cirugía Endocrina del servicio del Cirugía General del HUB desde enero del 2018 hasta noviembre del 2019. El estudio se llevó a cabo con la colaboración de los servicios de medicina nuclear, radiología, anatomía patológica y endocrinología. El número de pacientes a estudio fue de 53.

Los datos del estudio se obtuvieron de la base de datos del servicio de radiodiagnóstico donde se recogieron los pacientes intervenidos en el HUB en los que el diagnóstico (mediante la biopsia con aguja gruesa realizada con guía

ecográfica), la ecografía de estadiaje preoperatoria y la inyección del radioisótopo prequirúrgico se realizaron en la sección de radiología intervencionista del servicio de radiodiagnóstico.

Para la obtención de estos datos se emplearon diversas plataformas informáticas, entre ellas el IMPAX (para la visualización de las pruebas de imagen ecográficas) y Osabide Global (para el acceso a los resultados de las pruebas anatomopatológicas tanto pre- como post-quirúrgicas). El IMPAX es el sistema corporativo que emplea Osakidetza para el almacenamiento y distribución de imágenes radiológicas. Osabide Global es otra herramienta informática empleada por Osakidetza que permite el acceso a la Historia Clínica de los pacientes, junto con todas las pruebas complementarias realizadas, consultas de diferentes especialidades, etc

4.2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

Durante estos dos años todos los pacientes valorados en el Servicio de Endocrinología del HUB con sospecha de patología tiroidea a los que previamente se les había realizado una ecografía fueron derivados a la unidad de ecografía intervencionista del Servicio de Radiodiagnóstico. En esta unidad se les repitió la ecografía tiroidea en búsqueda de nódulo/s sospechosos que fueron analizados histológicamente mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) con guía ecográfica y de adenopatías patológicas, en las que se determinaron los niveles de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF).

El procedimiento se realizó por tres radiólogos con 7, 17 y 25 años de experiencia en procedimientos guiados por ecografía.

Para todo ello se emplearon los ecógrafos EPIQ 5 (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) y RS80 (Samsung, Seoul, Korea) utilizando fundamentalmente transductores de 7-12 Mhz.

Los pacientes fueron informados y tras explicarles el procedimiento firmaron un consentimiento informado. Asimismo, se valoró la necesidad de suspender cualquier tipo de tratamiento anticoagulante o antiagregante siempre que fuera posible, ya que aumenta la probabilidad de sangrado con la BAG. En los casos indicados se retiró la medicación o se sustituyó por otra con menor tasa de sangrado.

Para la BAG y la PAAF se utilizó la técnica de “manos libres” que permite manejar con una mano la sonda mientras que con la otra se controla la aguja en tiempo real, minimizando posibles complicaciones y aumentando así la rentabilidad del muestreo. Durante la biopsia es esencial visualizar la aguja todo el tiempo y evitar atravesar estructuras como la arteria carótida común, vena yugular interna, nervio recurrente laríngeo o la tráquea. Siempre que fue posible se accedió al nódulo mediante un abordaje transístmico.

Una vez planificado el procedimiento mediante técnica estéril se anestesió el trayecto mediante lidocaína al 1%. Posteriormente, se realizó la biopsia con aguja gruesa empleando agujas automáticas de 18 Gauss (BIOPINCE ®) obteniendo dos muestras de cada nódulo. Las muestras se enviaron al servicio de anatomía patológica en formol para su análisis histológico.



Figura 4. Imagen de una serie de cilindros de biopsia tiroidea obtenidos en el HUB.

Para el estudio bioquímico de las adenopatías el procedimiento se realizó con agujas intramusculares 21 Gauss y la muestra se envió en suero fisiológico (2 cc) al laboratorio para determinar los niveles de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina, los cuales tuvieron que ser negativos para poder ser incluidos en el estudio.

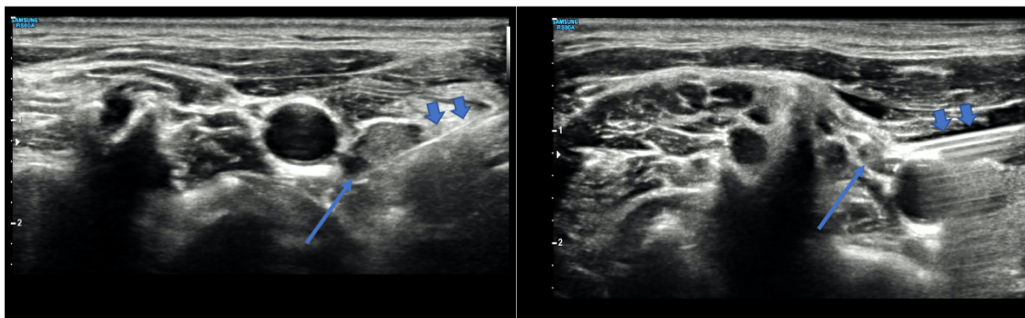
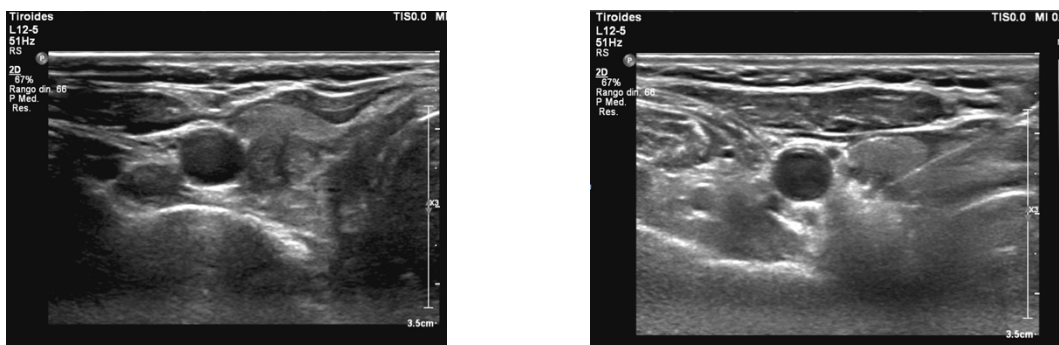


Figura 5. Derecha: Aguja de biopsia (flechas cortas) tomando muestra de un nódulo hipocogénico (flecha larga) en el LTD. Izquierda: PAAF (flechas cortas) de adenopatía dudosa (flecha larga) en el nivel IV derecho.

Tras la BAG y/o PAAF se volvió a revisar con ecografía la zona de muestreo para detectar posibles complicaciones y tratarlas en caso necesario.

Todos los pacientes fueron examinados nuevamente en la sección de ecografía intervencionista en día previo a la intervención quirúrgica mediante BSGC, para la inyección del radioisótopo (Tc^{99}), que fue suministrado por técnicos o enfermeros de medicina nuclear e inyectado mediante aguja intramuscular por los radiólogos intervencionistas. El isótopo fue inyectado directamente en el interior del nódulo diagnosticado como carcinoma papilar.



Figuras 6 y 7. Imágenes de un nódulo pre (izquierda) y post inyección (derecha) del radioisótopo.

Todos los procedimientos fueron realizados de forma ambulatoria de manera que el paciente pudo marcharse a casa después del mismo.

4.3. VARIABLES ESTUDIADAS

En estos pacientes se revisó la ecografía preoperatoria y la biopsia-punción ecoguiada realizadas en el Servicio de Radiodiagnóstico en la sección de radiología intervencionista.

En los estudios de ecografía se revisaron el o los nódulos descritos en el estudio ecográfico definiendo su localización y sus características ecográficas, determinando en todos ellos los hallazgos de sospechas y en cuales se había realizado la BAG.

En cuanto a la localización se clasificaron dividiendo el tiroides en, lóbulo tiroideo derecho (LTD), istmo y lóbulo tiroideo izquierdo (LTI).

Aunque se han descrito varias guías para el manejo del nódulo tiroideo, actualmente las más utilizadas son la basada en la ATA (American Thyroid Association) y el TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System). Actualmente en el HUB se utiliza un consenso creado junto con el Servicio de Endocrinología del en el que se biopsia:

- Todo nódulo con datos ecográficos de sospecha
 - o Hipoecogénico
 - o Mal definido
 - o Micro o macrocalcificaciones
 - o Más alto que ancho
 - o Nódulo parcialmente quístico con lobulación del componente sólido
 - o Afectación extratiroidea
- Siempre que existan adenopatías sospechosas.
- Nódulos sospechosos para el clínico.

Aunque la vascularización de los nódulos es un dato que se tiene en cuenta y se valora en todos los nódulos tiroideos no es un factor determinante a la hora de clasificarlo como sospechoso.

Es importante valorar el nódulo en su conjunto para clasificarlo en 3 subgrupos:

- o Sospechoso
- o Benigno
- o Dudoso

Todos los nódulos sospechosos se biopsian y los dudosos se biopsian o no dependiendo del contexto tanto clínico como radiológico.

En este estudio se definieron las características ecográficas de cada nódulo por independiente definiendo:

- Tamaño
- La ecoestructura
 - o Hipoecogénico
 - o Heterogéneo
 - o Isoecogénico
- La consistencia (sólido o quístico)
- La presencia o no de calcificaciones (micro o macrocalcificaciones)
- Márgenes (contorno del nódulo) bien o mal definido
- Forma (si era más alto que ancho o no)

Con todos los datos ecográficos del nódulo en conjunto el radiólogo le asignó una categoría:

- Maligno
- Benigno
- Dudoso

Se registró el número de nódulos biopsiados y se estudió la correlación de los nódulos biopsiados y los no biopsiados con los datos de anatomía patológica de la pieza quirúrgica, para determinar por un lado la rentabilidad diagnóstica de la biopsia percutánea y por otro lado la fiabilidad de la ecografía diagnóstica preoperatoria.

Se valoró además el número de focos incidentales de carcinoma papilar detectados en la pieza quirúrgica, su localización y tamaño.

Se determinó si en el estudio ecográfico se habían visualizado adenopatías dudosas, su localización y en cuales de ellas se realizó el estudio de tiroglobulina mediante PAAF.

La localización de las adenopatías se estableció en función de la actual clasificación de la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello que describe 6 niveles diferentes

incluyendo un nivel VII que no pertenece a la región anatómica del cuello propiamente dicha ya que se localiza en el mediastino anterosuperior .

Se determinó el porcentaje y localización de adenopatías metastásicas diagnosticadas en la pieza quirúrgica y se correlacionó con los hallazgos descritos en el estudio ecográfico.

Se valoró si existía alguna relación entre los pacientes con adenopatías metastásicas diagnosticadas en la pieza quirúrgica con alguna de las características ecográficas de los nódulos (ecogenicidad, calcificaciones, consistencia, bordes, y forma).

Se analizó si los pacientes con adenopatías metastásicas tenían un mayor porcentaje de focos incidentales de carcinoma papilar en la pieza quirúrgica.

Se empleó literatura científica obtenido de diferentes fuentes (PubMed, Cochrane, la biblioteca de la Unidad Docente del HUB) para la búsqueda de información sobre los diversos temas que trata el estudio (carcinoma papilar de tiroides, ecografía tiroidea, técnica del ganglio centinela, etc.). Asimismo, se contó con la colaboración de la Dra. Amaya Expósito, cirujana especializada en cirugía tiroidea y cervical.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para obtener las frecuencias y porcentajes para el análisis descriptivo de las variables cualitativas, y 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 una variable cualitativa y otra cuantitativa se utilizó el test no paramétrico de kruskal-Wallis para datos pareados.

Se consideró como significativo un valor de p menor de 0,05.

5. RESULTADOS

En el presente estudio se estudió un total de 58 nódulos en 53 pacientes de los cuales, 13 fueron hombres (25%) y 40 fueron mujeres (75%), hecho de esperar debido a la elevada prevalencia de esta patología en el sexo femenino. La media de edad de los pacientes estudiados fue de 52,58 años.

5.1 ANÁLISIS DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS

En la ecografía realizada de forma preoperatoria se observó que más de la mitad de los nódulos estudiados se localizaban en el lóbulo tiroideo derecho (LTD) (51,72%), seguido del lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) (34,48%) y con menor frecuencia en el istmo (13,79%) (datos reflejados en la figura 8).

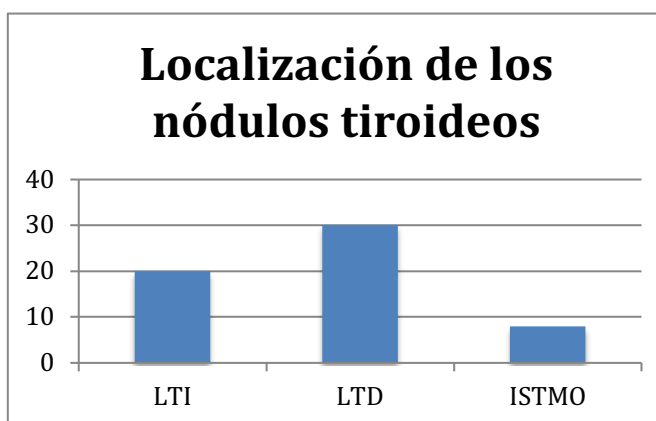


Figura 8. Localización de los nódulos tiroideos en la ecografía (nº total).

El tamaño medio de los nódulos estudiados mediante ecografía fue de 11,09 mm con una desviación estándar (DS) de 4,89 mm.

Para valorar la precisión del cálculo del tamaño de la lesión tumoral mediante ecografía, se comparó el tamaño estimado mediante esta prueba con el tamaño de la lesión en la pieza quirúrgica. El tamaño medio obtenido por ecografía fue de 11,09 mm mientras que la media en la pieza quirúrgica fue de 11,11mm (DS 5,65), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas medidas lo que determinó que la estimación del tamaño de los nódulos mediante ecografía resulta bastante precisa.

Respecto a las características ecográficas de los nódulos a estudio, predominó el patrón de hipoecogenicidad (70,69%), frente al patrón isoecogénico, que fue el menos frecuente (3,45%) y el heterogéneo en una posición intermedia (25,86%).

En cuanto a la consistencia el 84,48% de los nódulos fueron sólidos mientras que únicamente el 15,52 % presentaron morfología quística.

En el 56,9 % de los nódulos no se detectaron micro ni macrocalcificaciones.

En el análisis de los márgenes y la forma de los nódulos, únicamente el 55,17% presentaba márgenes mal definidos y el 89,66% de los nódulos no presentaba un diámetro anteroposterior mayor que el diámetro transversal, hallazgos claramente descritos como sospechosos de malignidad ante un nódulo tiroideo.

Según criterio de los radiólogos que realizaban la ecografía y biopsia preoperatorias en el 84,48% de los nódulos tiroideos se detectó al menos una característica ecográfica de malignidad, en el 5,17% no se observó ningún dato de malignidad y el porcentaje de nódulos clasificados como dudosos fue del 10,34%.

	CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS							
	HIPOECO	ISOECO	HETEROG	CALCIF	MALA DEF	QUISTES	ALTO	MALIGNO
Nº	41	2	15	25	32	9	6	49
% del total	70,69	3,45	25,86	43,1	55,17	15,52	10,34	84,48

Tabla 15. Características ecográficas de los nódulos tiroideos del estudio.

HIPOECO: hipoecogénico	ISOECO: isoecogénico
HETEROG: heterogéneo	MALA DEF: límites mal definidos
QUISTES: nódulos quísticos	ALTO: mayor altura que anchura
MALIGNO: sospecha global de malignidad	

De los 58 nódulos estudiados a 55 de ellos se les realizó una BAG guiada por ecografía, y los 3 restantes no fueron biopsiados, uno por presentar características de imagen idénticas a la lesión biopsiada (con criterios de malignidad) en el mismo

parénquima tiroideo, y los otros dos por tener características ecográficas dudosas, en los que teniendo en cuenta el contexto clínico y el resto de los hallazgos ecográficos visualizados se decidió no realizar el estudio histológico.

El porcentaje de carcinomas papilares diagnosticados en la BAG previa a la cirugía fue de 93,10%. El único resultado de benignidad en la BAG ocurrió en un paciente al que se le biopsiaron dos nódulos, uno en el LTD con diagnóstico de carcinoma papilar y otro en el LTI que posteriormente fue diagnosticado de carcinoma papilar en la pieza quirúrgica, siendo por lo tanto el único falso negativo de la BAG. El porcentaje restante corresponde a los 3 nódulos no biopsiados.

En el estudio de la pieza quirúrgica el 96,55% de los nódulos fueron diagnosticados de carcinoma papilar de tiroides, sin embargo, en 2 de ellos el resultado fue de benignidad, presentando la biopsia percutánea 2 falsos positivos.

Teniendo en cuenta estos datos y excluyendo los 3 nódulos no biopsiados, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de BAG guiada por ecografía son del 98,11% y del 96,30% respectivamente.

De los 3 nódulos no biopsiados, uno descrito ecográficamente como maligno y los otros dos como dudosos, los 3 fueron confirmados como carcinoma papilar.

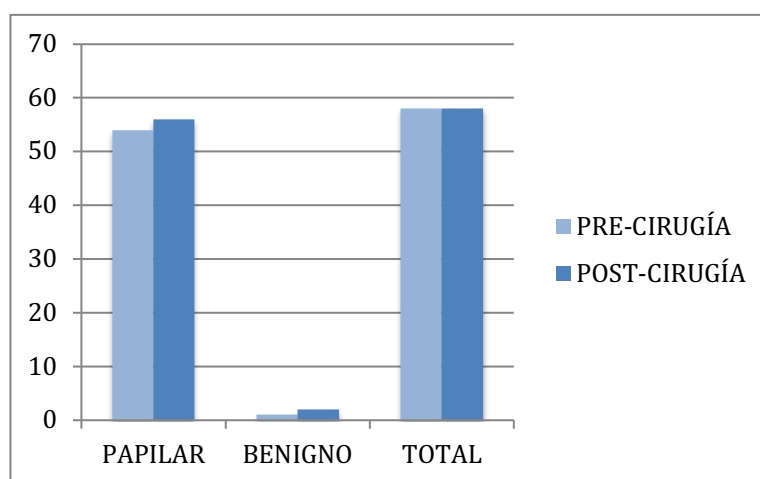


Figura 9. Resultados del estudio histopatológico de la BAG (pre-cirugía) y el estudio de la pieza quirúrgica (post-cirugía).

Tras el estudio de la pieza quirúrgica se hallaron focos incidentales de carcinoma

papilar en un 30,18% de los pacientes, que no fueron detectados en el estudio ecográfico preoperatorio. En algunos pacientes se hallaron varios focos incidentales con un mínimo de 1 y un máximo de 4 por paciente.

A pesar de no haber podido obtener las medidas en la pieza quirúrgica de todos los focos incidentales el tamaño medio de los focos fue de 5,3 mm. El 62,5% se localizaron en el LTD, el 33,3% en el LTI y uno en istmo (4,16%).

Teniendo en cuenta la localización y las características ecográficas sospechosas de los nódulos, así como la presencia o no de focos incidentales la correlación ecográfica con la pieza quirúrgica se estableció como concordante el en 72,41% de los casos.

5.2 ANÁLISIS DE LAS ADENOPATÍAS

En lo que concierne a las adenopatías metastásicas, en la ecografía preoperatoria tan solo se sospecharon en un 20,75% de los pacientes, con porcentajes de localización similar en los niveles ganglionares II, III, IV y VI. El nivel ganglionar VII no es visible ecográficamente y en los niveles I y V no son frecuentes las metástasis del carcinoma papilar de tiroides.

En los pacientes en los que la sospecha ecográfica de afectación ganglionar era muy elevada se realizó una prueba rápida de tiroglobulina y anticuerpo anti-tiroglobulina (un 54,54% del total de adenopatías dudosas) cuyo resultado fue negativo (requisito para poder realizar la técnica de ganglio centinela).

El estudio postquirúrgico demostró la existencia de adenopatías metastásicas en un 35,84% de los casos lo que demostró una sensibilidad del 31,57% y un valor predictivo positivo del 54,54% para la detección ecográfica de adenopatías metastásicas. Por el contrario, esta misma técnica presentó una especificidad del 85,29%, lo que indicaría que, en caso de ausencia de enfermedad ganglionar metastásica, una ecografía preoperatoria negativa nos daría la fiabilidad suficiente como para considerar al paciente N0.

En cuanto a la localización de las adenopatías metastásicas tras la resección quirúrgica, la mayoría se localizaron en los niveles VI y VII.

Teniendo en cuenta la localización de las adenopatías no solo por los niveles

ganglionares, sino también por su lateralidad, se pudo observar que en 8 pacientes el drenaje linfático metastásico era ipsilateral al nódulo, mientras que en 3 pacientes el drenaje fue contralateral. En uno de estos 3 casos se hallaron nódulos tumorales en ambos lóbulos y el drenaje fue únicamente en el lado derecho. En dos de los pacientes en el informe anatomopatológico no se determinó la lateralidad de las adenopatías que se localizaban en la cadena central (niveles VI y VII)

En 4 pacientes se observó drenaje ganglionar bilateral, en dos de ellos la localización era ístmica y en uno de ellos había nódulos en ambos lóbulos. Debido a la baja sensibilidad de la ecografía para la detección de adenopatías patológicas en pacientes con enfermedad ganglionar metastásica se valoró la concordancia entre el estudio preoperatorio de la ecografía (los casos en los que se sospecharon adenopatías patológicas con resultado de tiroglobulina negativo) con los pacientes en los que posteriormente la pieza quirúrgica fue positiva para metástasis ganglionares, observando una concordancia del 60,34% y un acierto en la lateralidad en prácticamente todos los casos menos en 1.

Tras valorar la asociación entre las características ecográficas de malignidad y la presencia de adenopatías postquirúrgicas, solamente se pudo establecer una relación (aunque no estadísticamente significativa) con los nódulos hipoecogénicos, ya que estaban presentes en el 81,82% de los casos con adenopatías metastásicas.

Por otro lado, el resto de las características ecográficas de malignidad (las calcificaciones, los bordes mal definidos, mayor altura que anchura) no mostraron una relación significativa con la presencia adenopatías, existiendo porcentajes similares en los pacientes con y sin adenopatías metastásicas en el estudio de la pieza quirúrgica. Obviamente el porcentaje de nódulos sólidos fue el que más se asoció con la presencia de metástasis, ya que la frecuencia de nódulos quísticos en la muestra fue de 9 nódulos entre 58.

Otro de los aspectos a estudio en relación con las adenopatías fue la presencia de focos incidentales en la pieza quirúrgica, presentes únicamente en un 15,78% de los pacientes con adenopatías metastásicas.

6. DISCUSIÓN

6.1. DESARROLLO

El carcinoma papilar de tiroides es una patología prevalente en el sexo femenino alrededor de la 5ª década de la vida. Se trata de un tipo de cáncer muy poco frecuente en la población general, representando aproximadamente un 3% del total de cánceres diagnosticados en ambos sexos. En estos pacientes, en los casos sin adenopatías preoperatorias, el empleo de la técnica de BSCG supondría una gran ventaja frente al vaciamiento radical de las cadenas ganglionares, mejorando la calidad de vida postoperatoria.

La ecografía cervical es una técnica estandarizada para la caracterización de los nódulos tiroideos y para realizar el estadiaje preoperatorio en los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de malignidad.

En la muestra del estudio el tamaño medio de los nódulos estudiados mediante ecografía fue de 11,09 mm con una desviación estándar de 4,89 mm. Si se correlaciona este dato con el tamaño medio de los nódulos detectados en la pieza quirúrgica (que fue de 11,07mm, con una desviación estándar de 5,65 mm), se aprecia la elevada precisión de la ecografía en la medición de los nódulos tiroideos, lo que reafirma que es la técnica de imagen idónea para la valoración del nódulo tiroideo.

La utilidad y precisión de la ecografía no suponen un hallazgo novedoso ya que, desde hace tiempo, es considerada la técnica de elección en el estudio de cualquier nódulo tiroideo ²⁰. En este estudio se ha podido confirmar su precisión tanto en la ubicación como en la estimación del tamaño de los nódulos malignos, ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas a la hora de valorar la coincidencia entre la medición ecográfica y la medición postquirúrgica de los nódulos.

Siguiendo con el estudio ecográfico de los nódulos tiroideos, resulta esencial una correcta caracterización del/ los nódulos sospechosos, incluyendo las características morfológicas sugestivas de malignidad o benignidad. Dos de las características de malignidad ante un nódulo tiroideo son la consistencia sólida presente en el 84,48% de esta muestra y otro el es patrón hipocogénico de los nódulos, forma frecuente de

presentación del CPT y el cual supuso un 70,69% de los nódulos estudiados.

Otros hallazgos descritos para caracterizar nódulos malignos como son la presencia o ausencia de márgenes mal definidos, calcificaciones o la forma de los nódulos presentando mayor altura que anchura, estuvieron presentes en un porcentaje similar de los nódulos estudiados, hallazgos concordantes con los revisados en la literatura.¹⁴

En congruencia con otros artículos previamente publicados¹, la mayoría de nódulos en este estudio se localizaron en el LTD. No obstante, resulta esencial realizar un barrido exhaustivo de toda la glándula, ya que en un porcentaje considerable de los casos de manera postquirúrgica se suelen localizar focos incidentales, es decir, no visualizados previamente en la ecografía. La presencia de varios focos tumorales es relativamente frecuente y supone un factor de mal pronóstico⁷.

Es lógico pensar que la presencia de más de un nódulo tumoral no diagnosticado preoperatoriamente influya en el resultado de la BSGC, no solo como factor pronóstico de multiplicidad sino por la imposibilidad de aplicar el isótopo en cada nódulo y valorar el drenaje linfático de manera correcta.

De hecho, el único paciente de esta serie que, tras dos años de seguimiento, presentó una recidiva ganglionar fue en el que más focos incidentales se detectaron en la pieza quirúrgica.

A pesar de la importancia en la detección de los focos carcinomatosos, resulta muy difícil su diagnóstico preoperatorio mediante ecografía, fundamentalmente debido a su pequeño tamaño. En este estudio se diagnosticaron focos incidentales de carcinoma papilar en un 30,18% de los pacientes, que no fueron detectados en el estudio ecográfico preoperatorio ya que, a pesar del empleo de ecógrafos de alta definición, al presentar un tamaño medio de 5,3 mm, estas lesiones escapan al ojo humano.

Como ya se ha mencionado, en los casos con hallazgo postquirúrgico de focos incidentales, de forma preoperatoria tan solo se inyectó el radiotrazador en el nódulo de sospecha, por lo que no se analizaron las áreas de drenaje linfático correspondientes a los focos incidentales. Al no examinar los ganglios centinelas de estos otros focos carcinomatosos, existe la posibilidad de que queden ganglios con metástasis tumoral en el lecho quirúrgico y condicionen un peor pronóstico. Por todo lo mencionado, se reincide en la importancia de realizar un estudio ecográfico exhaustivo en busca de

más de un nódulo tumoral, si bien se considera que muchos serán microscópicos y/o pasados por alto.

A pesar de algunas discordancias, la correlación ecográfica de los nódulos tiroideos con la pieza quirúrgica se estableció en el 72,41% de los casos, una cifra muy alta teniendo en cuenta la presencia de focos incidentales.

Al contrario que la ecografía, el empleo de la BAG ha sido cuestionado en numerosas ocasiones y aún no se considera de elección para la toma de biopsias tiroideas, fundamentalmente por el temor a complicaciones como el hematoma sofocante¹³. Es por esto por lo que muchos autores promueven el empleo de la PAAF, la cual ha demostrado una menor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de malignidad del nódulo tiroideo³⁴, a pesar de no haberse realizado tal comparación en el presente estudio. En vista del gran porcentaje de aciertos diagnósticos de la BAG (casi en su totalidad en este estudio y en literatura previa) con una sensibilidad del 98,11% y un VPP del 96,3% y del bajo número de complicaciones observadas en el estudio (únicamente se registraron dos casos de hematomas locales peritiroideos que se resolvieron de forma espontánea) se debería considerar la BAG superior a la PAAF y de elección en las biopsias de nódulos tiroideos. Asimismo, numerosos autores se sitúan ya a favor del empleo de la BAG, ya que reduce el porcentaje de falsos negativos del 6% al 1%, incrementado aún más el porcentaje de diagnóstico de malignidad^{1, 35}. Si acaso, la principal desventaja observada y descrita de la BAG frente a la PAAF es un incremento en las molestias locales tras la biopsia, las cuales ceden con tratamiento analgésico habitual en 24h.

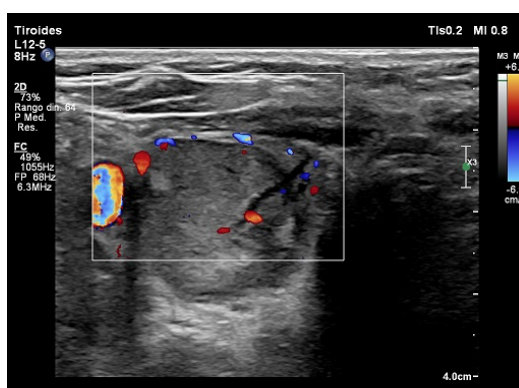
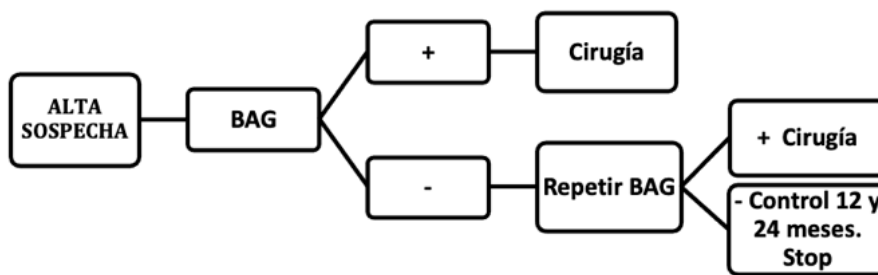


Figura 10. Imagen ecográfica en la que se aprecia el trayecto de la biopsia y el hematoma peritiroideo, resuelto sin complicaciones.

Es necesario mencionar que las biopsias no se realizan exclusivamente en los nódulos de alta sospecha. Existen nódulos de sospecha intermedia o dudosos desde el punto de vista ecográfico que, en función de la situación clínica (antecedentes de riesgo, incertidumbre del paciente, palpación patológica por parte del endocrino) y/o la valoración ecográfica (crecimiento, vascularización ...) son subsidiarios de ser analizados histológicamente.

En el HUB se ha llegado a un consenso junto con el servicio de Endocrinología para realizar biopsias ecoguiadas en una serie de supuestos representados en los siguientes esquemas:

1) NÓDULO DE ALTA SOSPECHA → BAG, independientemente del tamaño.

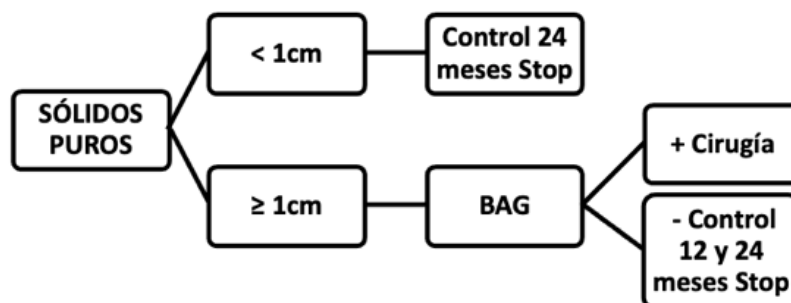


Considerándose criterios de alta sospecha:

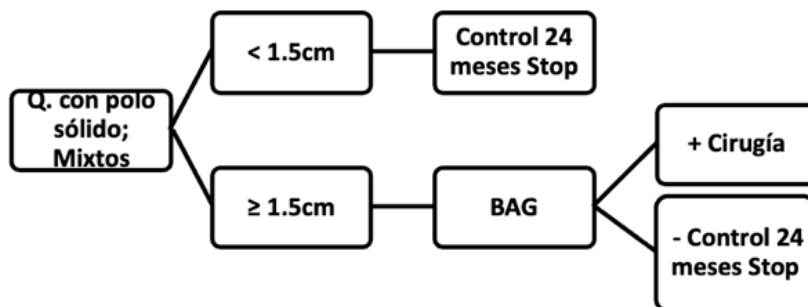
- Márgenes irregulares
- Más alto que ancho
- Microcalcificaciones
- Afectación extratiroidea
- Adenopatías cervicales

2) NÓDULO DE SOSPECHA INTERMEDIA

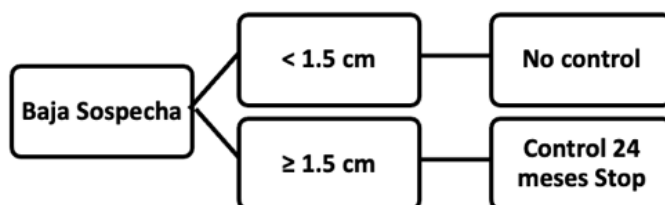
A) Sólidos puros hipo- e isoecoicos



B) Quísticos con polo sólido y mixtos (>50% sólidos)



3) **NÓDULO DE BAJA SOSPECHA** → Espongiforme puro, quístico mixto (<50% sólidos), sin polos sólidos



4) **NÓDULO QUÍSTICO PURO** → No seguimiento

Figura 11. Esquema representativo de la indicación de biopsia de nódulos tiroideos en función de sus características.

En uno de los pacientes del estudio se visualizó un nódulo isoecogénico (sospecha intermedia) que se biopsió mediante BAG, la cual resultó positiva para CPT. Tras la tiroidectomía, el estudio histopatológico reveló la presencia de un adenoma folicular sin evidencia de células malignas (Figura 12).

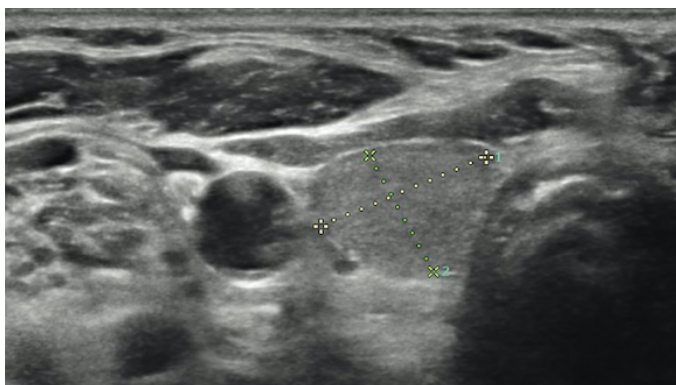


Figura 12. Imagen ecográfica de un nódulo tiroideo isoecogénico con biopsia preoperatoria positiva

para CPT. El análisis postquirúrgico reveló un adenoma folicular.

Con este ejemplo se quiere indicar que, a pesar de una correcta identificación mediante la ecografía y realización de la biopsia mediante BAG, en ocasiones los resultados pueden verse distorsionados. Este falso positivo prequirúrgico puede deberse a errores en el procesamiento de la muestra o, incluso, a la subjetividad de la interpretación del anatomopatólogo.

A pesar de la presente evidencia, ambas técnicas mencionadas (BAG y PAAF) y, por ende, las complicaciones derivadas, son operador dependientes, por lo que podrían ser necesarios nuevos estudios en los cuales se trate de objetivar si la experiencia del radiólogo es un factor protector frente a las complicaciones de la BAG. En tal caso, en situaciones de menor experiencia, será más adecuado realizar una PAAF por riesgo de complicaciones.

Como ya se ha mencionado, el ganglio centinela es el primer ganglio de drenaje linfático de una región tumoral. La BSGC es una técnica cuyo empleo puede suponer una revolución en el tratamiento del CPT ya que evitaría la disección ganglionar profiláctica con la morbi-mortalidad que ello conlleva. A pesar de estar estandarizada para el cáncer de mama o el melanoma la BSGC para el cáncer de tiroides actualmente no está validada en muchos centros (actualmente sí validada en el HUB), por lo que muchos autores prefieren realizar la disección ganglionar profiláctica frente a correr el riesgo de sufrir recidivas tumorales³⁶.

Ya es conocido que los principales niveles ganglionares encargados del drenaje de la glándula tiroidea son los del compartimento central, es decir el VI y VII^{1, 37}, dato confirmado en este estudio ya que resultaron los más afectados por adenopatías metastásicas.

El empleo de la biopsia selectiva del ganglio centinela ha permitido establecer que la presencia de metástasis linfáticas es superior a la detectada en el diagnóstico prequirúrgico, superando la eficacia de la ecografía en su detección. Autores como Pelizzo et al ³⁸ encuentran afectación linfática en el 49% de los ganglios linfáticos y en la serie de Huang ³⁹ et al la cifra se eleva al 54%.

En el presente estudio, el porcentaje de adenopatías metastásicas diagnosticadas en la

pieza quirúrgica fue del 35,84%. De todos los pacientes con adenopatías metastásicas el estudio ecográfico preoperatorio únicamente identificó adenopatías dudosas en el 31,57% de ellos. En los pacientes en los que coincidía el hallazgo ecográfico y la presencia de adenopatías tumorales, la localización de las adenopatías en los niveles ganglionares fue concordante, sin embargo sería imposible corroborar si la adenopatía identificada en el estudio ecográfico coincidía realmente con la adenopatía metastásica visualizada en la pieza quirúrgica. Aun así, este porcentaje es significativamente menor respecto al descrito en la literatura, lo que apoya aún más que la ecografía es muy operador dependiente.

Otro dato significativo es la alta tasa de falsos negativos de la prueba de la tiroglobulina realizada a estos pacientes. De los 6 pacientes con adenopatías metastásicas en los que la ecografía prequirúrgica había detectado adenopatías dudosas, a 3 de ellos se les realizó la prueba bioquímica para la detección de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina. A los otros 3 pacientes no se les realizó, bien porque ecográficamente no eran de muy alta sospecha o por la dificultad en el acceso ecográfico a la misma. Aunque no se realizó la tiroglobulina a los 6 pacientes, la alta tasa de falsos negativos demostrada puede ser secundaria a que las adenopatías puncionadas no fueran realmente las adenopatías patológicas extirpadas en la cirugía, a pesar de situarse en el mismo nivel ganglionar o que, al ser la mayoría micrometastasis ganglionares (<2 mm), la punción no fuera dirigida a la zona de afectación tumoral.

Una de las posibles razones de la escasa sensibilidad en el diagnóstico preoperatorio de las adenopatías metastásicas es la localización anatómica de los ganglios. La baja detección de adenopatías es mucho más frecuente cuando estas se hallan en el compartimento central (niveles VI y VII) por el difícil acceso ecográfico sobre todo del nivel VII que se extiende a nivel mediastínico, mientras que la tasa de detección asciende si estas se hallan en compartimentos laterales, tal y como se ha demostrado en este estudio, en el que la mayoría de adenopatías detectadas como dudosas se localizaban en compartimentos laterales (8/11). Otra limitación diagnóstica es la complejidad para establecer diferencias entre ganglios benignos y las adenopatías metastásicas. Entre los criterios utilizados están la forma, ecogenicidad y tamaño ganglionar. Pese a ello la discriminación ecográfica entre ganglios benignos

(morfología ovoidea, contorno liso, cortical delgada, ecoestructura homogénea y preservación del hilio graso) y malignos (morfología redondeada, contorno irregular, engrosamiento cortical, ecoestructura heterogénea con calcios o zonas quísticas, pérdida del hilio graso) puede llegar a ser muy difícil por la superposición de hallazgos y el pequeño tamaño de las adenopatías. Además, como ya se ha mencionado anteriormente la mayoría de metástasis ganglionares fueron micrometástasis y a pesar del empleo de equipos de ecografía con alta resolución de imagen, hoy por hoy no tienen capacidad suficiente para detectarlas^{1,40}.

Por ello, una de las principales desventajas del empleo de la ecografía es la baja sensibilidad (31,57%) y porcentaje de falsos negativos de las adenopatías (68,4%), hallazgos congruentes con lo descrito en la literatura^{14,20}. Por el contrario, sí ha demostrado una elevada especificidad (85,29%), por lo que, en caso de ausencia de enfermedad metastásica, una ecografía preoperatoria negativa nos da la fiabilidad suficiente como para considerar al paciente N0. En caso de mejorar la sensibilidad de esta técnica, esto supondría una disminución en el número de BSGC realizadas (ya que solo se realizan a pacientes sin adenopatías prequirúrgicas). No obstante, y a pesar de la elevada incidencia de N1 linfáticas, existen serias dudas sobre el papel pronóstico que tiene la diseminación linfática local, sobre todo en el caso de las micrometástasis¹³.

Tampoco se debe olvidar el mencionado “salto metastásico”, en el que las cadenas ganglionares afectadas pueden no ser la primera estación de drenaje o no localizarse en la zona sospechada.

Uno de los factores que mostró una relación con las adenopatías, aunque estadísticamente no significativa, fue la presencia de nódulo hipoecogénicos en los pacientes con adenopatías metastásicas, aunque fueron claramente los más frecuentes en este estudio (41/58) es un dato que habría que tener en cuenta para realizar un rastreo ganglionar más exhaustivo en estos pacientes. A pesar de que no se halló una relación significativa entre las adenopatías y los focos incidentales postquirúrgicos, la presencia de adenopatías implica diseminación tumoral linfática, la cual también es responsable, en ocasiones, de la aparición de tumores multifocales y bilaterales. Con ello se pretende hacer hincapié en la búsqueda de uno de estos factores ante la

presencia del otro, ya que, a pesar de no ser condicionantes ni factores necesarios para la aparición del otro, de manera teórica sí que podrían darse al mismo tiempo. Sin embargo, al tratarse ambos de hallazgos postquirúrgicos, únicamente aportarían información diagnóstica y no permitirían modificar la actitud terapéutica. No obstante, en este estudio a pesar del escaso tamaño de la muestra, se puede deducir que la presencia de focos múltiples intratiroides no ha supuesto a priori un factor de riesgo para la diseminación ganglionar.

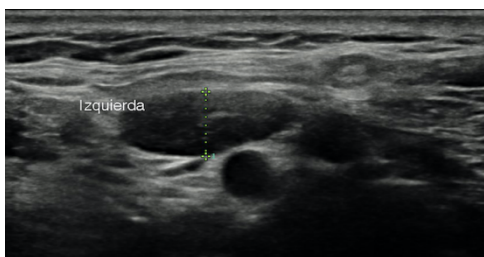


Figura 13. Imagen ecográfica de una adenopatía de características dudosas (tomada en el HUB). La prueba de la tiroglobulina resultó negativa. El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica mostró adenopatías infiltradas por el tumor.

6.2. SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las claras limitaciones en este estudio es la variabilidad de la ecografía dependiendo del operador y de las características constitucionales de los pacientes. Esta se tiene en cuenta tanto para la valoración de las características y sospecha de malignidad de los nódulos, como para la precisión a la hora de realizar la BAG. Asimismo, la variabilidad en la interpretación de las muestras biológicas (tanto pre- como postquirúrgicas) enviadas para estudio anatomopatológico supone otra limitación.

Del mismo modo, el pequeño tamaño muestral del estudio puede conducir a una pérdida de potencia en el contraste de hipótesis y que la muestra seleccionada no sea lo suficientemente representativa y, por ello, los resultados menos extrapolables.

En el estudio no se valoró la posibilidad de sesgos de publicación, si bien la información obtenida provenía de diferentes fuentes literarias.

7. CONCLUSIONES

La ecografía es una técnica de gran utilidad y precisión a la hora de evaluar el tamaño, localización y características sospechosas de malignidad en los nódulos tiroideos en los pacientes diagnosticados de carcinoma papilar de tiroides y operados mediante la técnica de la BSCG.

Para este mismo grupo de pacientes, la BAG preoperatoria realizada por un radiólogo experto muestra un porcentaje de aciertos cercano al 100% y, debido al bajo índice de complicaciones, podría ser considerada de elección frente a la PAAF.

En lo referente a la detección de adenopatías infiltradas de manera prequirúrgica, la ecografía muestra una baja sensibilidad, tanto por la localización anatómica del primer nivel de drenaje linfático como por la dificultad entre la discriminación de adenopatías benignas y malignas en adenopatías de pequeño tamaño. Sin embargo, un alto porcentaje de las metástasis ganglionares detectadas fueron micrometástasis, y hoy por hoy existen serias dudas sobre su papel pronóstico.

8. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este estudio declaran que no se han producido conflictos de interés de ningún tipo.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Expósito, A. 2016. Ganglio centinela en la metástasis ganglionar por carcinoma papilar de tiroides: validez diagnóstica y aplicación en la práctica clínica. Tesis Dr. Bilbao, Hospital Universitario de Basurto, Fac. Medicina y Enfermería. 302p.
2. Seom. Globocan. Las cifras del cáncer en España 2021 [Internet]. [Consultado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
3. Fusco A, Grieco M, Santoro M et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. Nature 1987; 328: 170-172.

4. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT et al. PTC is a novel rearranged form of the RET protooncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990; 60: 557-563.
5. Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon:IARC Press;2004.
6. Edge S.B, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid. Editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7 Ed. New York, NY: Springer;2010:87-96.
7. 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.
8. Hedinger C, Williams ED, Sobón LH. Histological typing of thyroid tumours. 2nd ed. World Health Organization. New York: Springer- Verlag 1988:9-11.
9. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: A surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 2005;31:423-38.
10. Sitges-Serra A, Sancho JJ. Cirugía endocrina. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección de Cirugía Endocrina. Madrid: Aran Ed.,1999.
11. Gómez Sáez JM. Cáncer de tiroides. 1a ed. Barcelona. Elsevier España 2014:11-2
12. Sitges-Serra A, Sancho JJ. Cirugía endocrina. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección de Cirugía Endocrina. Madrid: Aran Ed.,1999.
13. Randolph G, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward D, et al. The prognosis significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as, the presence of extranodal extension ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer nodal Surgery. *Thyroid* 2012;22:1144-52.
14. Hoang J, Lee W, Johnson D, Farrel S. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27:847-65

15. Bible et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26 (1).
16. Russ G., Bonnema SJ., Erdogan MF. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur. Thyroid J.* 2017. 1-13.
17. P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer, Third edition. British Thyroid Association Clinical Endocrinology 2014;81(Suppl 1):1– 122.
18. Paja M, Del Cura JL, Zabala R, Korta I, Ugalde Aitziber, Lopez Jose I. Core-needle biopsy in thyroid nodules: performance, accuracy and complications. *Eur Radiol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06038-6>
19. Gómez Sáez JM. Cáncer de tiroides.1ª ed. Barcelona. Elsevier España 2014:11-2
20. Yeh M W, Bauer A J, Bernet V A, Ferris R L, Loevner L A, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2015;25,Number 1.
21. Ducoudray R, Tresallet C, Godiris-Petit G, et al. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? *World Journal of Surgery* 2013;37:1584–91.
22. Ducoudray R, Tresallet C, Godiris-Petit G, et al. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? *World Journal of Surgery* 2013;37:1584–91
23. Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, Singer FR, VanHerle AR, Guliano AE. Sentinel Lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2010;19:2970-75.
24. 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

25. Valdés Olmos RA, Koops W, Loftus BM, Liem IH, Gregor RT, Hoefnagel CA, Hilgers F, Balm AJM. Correlative Tl SPECT, MRI and ex vivo Tl uptake in detecting and characterizing cervical lymphadenopathy in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of nuclear medicine* 1999;40(9):1414-9.
26. PrietoVG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. *Clin Lab Med.*2011;31:301---10.
27. ChengG, KuritaS, TorigianDA, AlaviA. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *EurJ Nuc lMed Mol Imaging.* 2011;38:562---75.
28. KelemenPR, vanHerleAJ, GiulianoAE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *ArchSurg.*1998;133:288---9
29. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta- analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *British Journal of Surgery* 2011;98:334-44.
30. Jozaghi Y, Richardson K, Anand S, Mlynarek A, Hier MP, Forest V 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.
31. Guillén-ParedesM.P,LuisCarrasco-GonzálezL,Chávez-BenitoA, Aguayo-Albasini J.L. Aplicación de la técnica OSNA en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela en el cáncer de mama OSNA. *Cir Esp* 2011;89(4):261-63.
32. 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.
33. DralleH, MachensA. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*2008;22:971---87
34. Paja M, Del Cura JL, Zabala R, Corta I, Lizarraga A, Oleaga A, et al. Ultrasound-guided core-needle biopsy in thyroid nodules. A study of 676 consecutive cases with surgical correlation. *Eur Radiol* 2016;261:1-8. Published on line: 10 May 2015.

35. Jin Yong Sung, Dong Gyu Na, Kyu Sun Kim, Hyunju Yoo, Hunkyung Lee Ji-hoon Kim, Jung Hwan Baek. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration versus core-needle biopsy for the diagnosis of thyroid malignancy in a clinical cohort. *Eur Radiol* 2012;22:1564–72.
36. Mazzaferri EL, Massoll N. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
37. Huang O, Wu W, Wang O, You J, Li Q, Huang D, et al. Sentinel node biopsy is unsuitable for routine practice in younger female patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1075-80.
38. 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: 321-5.
39. 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.
40. Cacoforo 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 node in patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1075-80.
40. Russ G., Bonnema SJ., Erdogan MF. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur. Thyroid J.* 2017. 1-13.