



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Departamento de Radiología y Medicina Física, Otorrinolaringología y**

**Oftalmología**

**Tesis Doctoral**

**CIRUGÍA RADIOGUIADA EN PACIENTES CON  
RECIDIVA LOCORREGIONAL DE CÁNCER  
DIFERENCIADO DE TIROIDES.**

**Esperanza Ramos Moreno**


**Noviembre 2015**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Esperanza Ramos Moreno

 <http://orcid.org/0000-0001-6064-1756>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Departamento de Radiología y Medicina  
Física, Oftalmología y Otorrinolaringología**

**Francisco Sendra Portero**, Profesor Titular de Universidad de Radiología y  
Medicina Física de la Universidad de Málaga

INFORMA

Que el trabajo que presenta al superior juicio de la Comisión que designe la Universidad de Málaga D<sup>a</sup>. **Esperanza Ramos Moreno**, sobre el tema titulado **CIRUGÍA RADIOGUIADA EN PACIENTES CON RECIDIVA LOCORREGIONAL DE CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**, realizado bajo mi dirección, presenta los contenidos y el rigor científico suficientes para ser defendido como trabajo de Tesis y optar al grado de doctor.

Por lo que, según la normativa vigente, AUTORIZA su presentación para ser admitida a trámite de lectura.

*En Málaga, a 5 de noviembre de 2015*

Fdo.: Francisco Sendra Portero



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Departamento de Especialidades  
Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología**

**Luis Tomás Ocaña Wilhelmi**, Profesor Asociado de Cirugía de la Universidad de Málaga

INFORMA

Que el trabajo que presenta al superior juicio de la Comisión que designe la Universidad de Málaga D<sup>a</sup>. **Esperanza Ramos Moreno**, sobre el tema titulado **CIRUGÍA RADIOGUIADA EN PACIENTES CON RECIDIVA LOCORREGIONAL DE CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**, realizado bajo mi dirección, presenta los contenidos y el rigor científico suficientes para ser defendido como trabajo de Tesis y optar al grado de doctor.

Por lo que, según la normativa vigente, AUTORIZA su presentación para ser admitida a trámite de lectura.

*En Málaga, a 5 de noviembre de 2015*

Fdo.: Luis Tomás Ocaña Wilhelmi



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

A mí madre.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## Agradecimientos

A la Dra. Victoria Scholz Gutierrez , por su orientación en la elección del tema y la persona adecuada para llevar a cabo este proyecto; el Dr. Ocaña.

A mis directores de tesis, el Prof. Dr. Francisco Sendra Portero y el Prof. Dr. Luis Ocaña Wihelmi. Su colaboración y orientación académica han sido imprescindibles para el desarrollo de este trabajo.

A mis compañeros de Medicina Nuclear, especialmente a la Dra. Martínez del Valle. A todos ellos, Dr.Jimenez-Hoyuela, Dra. Amrani, personal de enfermería, técnicos, técnicos de radiofarmacia y administrativos por su ayuda y colaboración constante.

A todos los integrantes y compañeros del comité de Cáncer de Tiroides Dr. García Alemán, Dra. Sebastian, Dr.Trigo, Dra.Ortega, Dra. Villa, Dr. Gluckman, Dr. Ocaña, Dr. Villuendas y Dr. Escalante.

Al Dr. Escalante, Dra. Ortega, Dr. Ocaña,Dr. Gluckman yDr. Villuenda por su amabilidad y colaboración directa, gracias a ellos ha sido posible el trabajo.

A Lola y Macarena por su apoyo incondicional y paciencia en momentos difíciles.

A mi familia, mis padres y hermanos por su apoyo y por haberme transmitido sus valores y principios, siempre presente en mi trayectoria profesional.

A Enmanuel por su paciencia, interés,colaboración, apoyo en mis momentos de desesperación e ilusión en que este proyecto terminara con éxito.

Finalmente a todos los pacientes con Cáncer de Tiroides, los verdaderos protagonistas, que de forma altruista y voluntaria, se han prestado para el desarrollo de este trabajo.Gracias a ellos ha sido posible.

## Producción científica

### Comunicaciones a congresos

- Cirugía radioguiada en la recidiva locorregional de cáncer de tiroides. Estudio preliminar. Congreso Nacional de Medicina Nuclear. 2014. . E Ramos Moreno, L Ocaña Wilhelmi, T Amrani Roussini, MV Ortega Jimenez , P moya Espinosa, MD Martinez del Valle Torres, J Ruiz Escalante, E Gluckmann Maldonado y JM Jiménez-Hoyuela García.
- Radioguided surgery in the locoregional recurrence in thyroid cancer. Preliminary study. Congreso Europeo de Medicina Nuclear. 2014. E Ramos Moreno, L Ocaña Wilhelmi, JM Jiménez-Hoyuela García, MD Martinez del Valle Torres , T Amrani Roussini, P moya Espinosa, MV Ortega Jimenez, , J Ruiz Escalante, E Gluckmann Maldonado.
- Técnica ROLL para la localización con macroagregados de la recidiva del cáncer diferenciado de tiroides y cirugía radioguiada. estudio prospectivo preliminar. Congreso Nacional de Cirugía General. 2014. L Ocaña Wilhelmi, E. Ramos Moreno.
- Experiencia inicial en cirugía radioguiada de la recidiva del cáncer diferenciado de tiroides. Estudio prospectivo preliminar. Congreso nacional de Medicina Nuclear. 2015. E Ramos Moreno, MD Martinez del Valle Torres, T Amrani Roussini, L Ocaña Wilhelmi, MV Ortega Jimenez, J Ruiz Escalante, E Gluckmann Maldonado y JM Jiménez-Hoyuela García.

- Ponencia en las Jornadas de cáncer diferenciado de tiroides. Málaga 2014. cirugía radioguiada en pacientes con recidiva locorregional de cáncer diferenciado de tiroides

# Índice

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
I.1.	Cáncer de tiroides.....	1
I.1.1.	Incidencia.....	1
I.1.2.	Mortalidad.....	4
I.1.3.	Antecedentes históricos.....	5
I.1.4.	Embriología de la glándula tiroides.....	6
I.1.5.	Anatomía.....	8
I.1.6.	Fisiología.....	10
I.1.7.	Tipos histológicos.....	12
I.2.	Estado actual del tratamiento quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides.....	28
I.2.1.	Ventajas de la tiroidectomía total.....	29
I.2.2.	Vaciamiento ganglionar cervical.....	30
I.2.3.	Vías de diseminación del cáncer de tiroides.....	31
I.2.4.	Indicaciones del vaciamiento ganglionar.....	32
I.3.	Actitud quirúrgica ante la recidiva del cáncer de tiroides.....	36
I.3.1.	Tipos de recidiva.....	36
I.3.2.	Diagnostico de la recidiva.....	36
I.3.3.	Tratamiento.....	40
I.4.	Cirugía radioguiada.....	44
I.4.1.	Concepto.....	44
I.4.2.	Antecedentes históricos.....	44
I.4.3.	Radiofármacos.....	47
II.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	48
II.1.	Objetivo principal.....	48
II.2.	Objetivos secundarios.....	48
III.	MATERIAL Y MÉTODO.....	49
III.1.	Diseño del estudio.....	49
III.2.	Pacientes.....	49
III.2.1.	Población de estudio.....	49
III.2.2.	Criterios de selección de los pacientes.....	50
III.3.	Protocolo exploratorio.....	51
III.4.	Localización quirúrgica.....	52
III.5.	Análisis estadístico.....	59
IV.	RESULTADOS:.....	60
IV.1.	Análisis descriptivo.....	60
IV.1.1.	Selección de pacientes.....	60
IV.1.2.	Características epidemiológicas y clínicas.....	60
IV.1.3.	Diagnostico de recidiva.....	63
IV.1.4.	Procedimiento y procesamiento de la muestra.....	68
IV.1.5.	Datos de estancia media y morbimortalidad.....	68
IV.1.6.	Resultado histopatológico.....	69
IV.1.7.	Valor de Tiroglobulina post-cirugía.....	71
IV.2.	Análisis estadístico.....	72
IV.2.1.	Variables clínico patológicas.....	72

V. DISCUSIÓN.....	85
VI. CONCLUSIONES.....	101
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	103

# I. INTRODUCCIÓN

## I.1. Cáncer de tiroides.

El cáncer de tiroides es el tumor más común de los malignos originados en órganos endocrinos<sup>1</sup> y comprende un grupo de tumores que son diferentes clínicamente, epidemiológicamente y diferente pronóstico, los originados en las células foliculares de tiroides ,se denominan “carcinomas diferenciados de tiroides”CDT. Estos incluyen el carcinoma papilar, folicular y el oncocítico, todos ellos suponen más del 90% , los originados en las células parafoliculares (carcinoma medular) y los carcinomas anaplásicos. A pesar de esta diferenciación histológica y clínica, desde el punto de vista epidemiológico la denominación de cáncer de tiroides incluye a todos los tumores, ya que la mayoría de los estudios epidemiológicos no hacen distinción entre los diferentes subtipos histológicos. Esto se debe a la baja frecuencia de presentación del cáncer de tiroides en general y de los subtipos en particular. De esta denominación se excluyen a los linfomas y los sarcomas que también pueden asentar en la glándula.

### I.1.1. Incidencia.

El cáncer de tiroides es un tumor relativamente infrecuente , supone 1-2% del total de los nuevos cánceres diagnosticados cada año<sup>1</sup> (3% del total de cánceres en mujeres, 1% en varones y el 1.4% en niños)<sup>2</sup>, pero representa el 95% de los tumores de las glándulas endocrinas y actualmente según los datos de la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup>(OMS), es el decimoctavo tumor más frecuente en ambo sexos (un total de 213.179 casos, con tasas de 3.1/100.000 personas). Presenta un claro predominio en mujeres , en las que es el quinto tumor más frecuente<sup>2,4</sup>(4.7/100.000), frente a los varones (1.5/100.000). En algunos países como Japón esta relación es mucho mayor (13:1) e incluso en Corea se trata del cáncer más frecuente en mujeres<sup>5</sup>. Su incidencia varía según el país, aunque es más alta en EE.UU (10.5/100.000)<sup>6</sup>,

en los países de Europa (3.1/100.000 en varones y 9.3/100.000 en mujeres), con las tasas más elevadas en Islandia, Lituania, República checa, Bielorrusia, Austria y Francia<sup>7</sup> así como en Australia y en la Polinesia.

Afecta a un amplio espectro de población y puede aparecer a cualquier edad, tanto en la infancia como en los mayores de 80 años, aunque es poco frecuente en los menores de 15, población en la que representa del 1.5 al 3% del total de los cánceres (en EE.UU tiene una incidencia en niños de 0.9 por millón ; y en niñas , de 2.2 por millón). El pico de incidencia se produce en edades medias de la vida: alrededor de los de los 40 años en las mujeres, y en varones una o dos décadas más tarde. En ambos sexo se mantiene estable hasta pasados los 80 años.<sup>3</sup>

En las tres últimas décadas se ha observado un incremento progresivo y significativo de la incidencia de este tumor: en EE.UU en el año 1975, fue de 4.9/100.000 y ha pasado a 11/100.000 en el año 2006 (en ambos sexo), con un porcentaje de cambio anual de 2.4% (de 1980 a 1997) y de 6.6% (de 1997 a 2009)<sup>8</sup>. Este incremento también se ha observado en ambos sexos en todos los países de Europa, Asia, Oceanía y Sudamérica<sup>9,10</sup>. La excepción es África , probablemente por infradiagnóstico o infrarregistro, y el caso de Suecia y Noruega los dos únicos países donde está disminuyendo (un 18% en ambos sexos en Suecia, y un 5.8% en mujeres en Noruega). Los mayores incrementos se están observando en Australia (177% en hombres y 252% en mujeres, entre 1973 y 2002).

Este incremento en la incidencia se produce fundamentalmente a expensas de un aumento del cáncer papilar, que supone el 85% del total del cáncer de tiroides, aunque también se ha observado un incremento en la incidencia de carcinoma folicular<sup>11</sup>, manteniéndose estable el cáncer medular y con un descenso de incidencia de cáncer anaplásico.

Los estudios de la base de datos SEER<sup>5,12</sup> muestran que las modificaciones en la incidencia varían dependiendo no solo del tipo histológico, sino también de otros factores<sup>13</sup>, como el sexo. En las mujeres, el incremento se intensifica considerablemente (de 5.1 a 15.6/100.00) en función de la raza.

Se ha observado un incremento mucho más rápido en blancos , más lento en raza negra , muy lento en asiáticos y sin cambios en personas de origen latinoamericanos. Se han constatado también diferencias geográficas, con un incremento de incidencia de cáncer de tiroides mucho mayor en Hawai (50%) y en el estado de Connecticut (43%).

Varios estudios han puesto de manifiesto que el incremento del diagnóstico de cáncer papilar de tiroides (que ha pasado de 2.7 a 9.4/100.000 ó 3.9% incremento anual) se debe a tumores de pequeño tamaño, pues más del 87% son tumores inferiores a 2 cm de diámetro<sup>14,15</sup>. También hay incremento en la incidencia de tumores de mayor tamaño, de tumores con invasión extratiroidea y con presencia de metástasis cervicales<sup>6</sup>. La mitad del incremento se debió a tumores inferiores a 1 cm; el 30%, a tumores de 1 a 2 cm; y el 20%, a tumores superiores a 2 cm. En las mujeres blancas, el incremento en tumores superiores a 5 cm casi iguala al de los tumores pequeños. Este incremento se está intentando explicar por varias razones, que a su vez son motivo de controversia. Varios autores consideran que el mayor número de cánceres se debe no a un incremento real sino a una mayor intensidad en el diagnóstico, a un sobrediagnóstico. En estudios recientes se sugiere que este aumento de la incidencia es debido a una mejoría en el diagnóstico de cánceres de muy pequeño tamaño, gracias a las técnicas actuales ecografía, punción aspiración y tomografía por emisión de positrones<sup>16</sup>. Según esta opinión la generalización de estas técnicas ocasionaría un aumento en el diagnóstico en este tipo de tumores<sup>4</sup>. El incremento de la incidencia de cáncer de tiroides se ha relacionado con el nivel socioeconómico de la población<sup>17</sup> (a mayor nivel económico y/o educativo, mejores recursos sanitarios y mayor incidencia), con los servicios sanitarios<sup>18,19</sup>(en la sanidad pública su incidencia es menor), con la densidad de endocrinólogos y con el incremento del uso de la ecografía cervical.<sup>13</sup>

Otros autores opinan que, aunque no hay duda del papel en la mejora de la tecnología y del acceso a los sistemas diagnósticos puede desempeñar, el incremento en la incidencia del cáncer de tiroides es un incremento real y

posiblemente justificado por otros factores<sup>5,15</sup>, de otra forma, resultaría difícil explicar el crecimiento de tumores de mayor tamaño y en estadios avanzados<sup>5,11</sup>, el mayor incremento en mujeres que en hombres, el claro patrón según cohorte de nacimiento<sup>20</sup>, el aumento de la incidencia que también se está demostrando en los países en desarrollo y los diferentes patrones de comportamiento de los distintos tipos histológicos. Todos estos hechos reflejan la existencia de otros factores de riesgo: fenómenos autoinmunitarios, el uso de radioterapia por procesos benignos que se aplicó en niños entre 1920 y 1950, una mayor exposición de la población a exploraciones radiológicas, la lluvia radiactiva, mutaciones genéticas, alteraciones en la ingesta de yodo y los potenciales cancerígenos ambientales<sup>12</sup>.

### ***1.1.2. Mortalidad.***

A pesar de este incremento de incidencia, la mortalidad por cáncer de tiroides se mantiene bastante estable, al contrario de lo que ocurre con otros tipos de tumor cuya mortalidad está descendiendo progresivamente. En EE.UU. la mortalidad por cáncer de tiroides es aproximadamente 0.5/100.000, incluso se observa una discreta tendencia a la alza, ya que algunos datos sugieren un incremento de 0.8% anual en varones<sup>4</sup>. En Europa, en 1998, las tasas ajustadas de mortalidad fueron de 0.5 y 0.7/100.000 en varones y mujeres respectivamente<sup>4</sup>, y estas tasas son similares en Oceanía, Sudamérica y Asia. En todos los países se mantiene esa tendencia a la estabilidad.

De manera que no hay paralelismo entre la estabilidad de la tasa de mortalidad y el incremento en la incidencia, lo cual se explicaría por la baja mortalidad que se tiene el cáncer de tiroides; para que un incremento en la incidencia generase un incremento en la mortalidad deberían transcurrir al menos 10 o 20 años, por lo que el efecto de ese aumento de incidencia lo podremos ver en los próximos años.

En la Unión Europea<sup>21</sup> la supervivencia de cáncer de tiroides a los cinco años es del 85%. En general las mujeres tienen mejor supervivencia (81.4 frente al 71.85% en varones), pero esta diferencia es muy pequeña en el grupo

de edad comprendido entre los 15 y 44 años, y sobre todo es mayor en los mayores de 75 años. La mayor supervivencia en el grupo de 15 a 44 años . Esta supervivencia es diferente según el país, así, en varones oscila entre 54% de la República Checa y el 87% de Islandia; y en mujeres entre el 67% de Polonia , el 91% de Suiza y el 100% de Malta.

Esta supervivencia está inversamente relacionada con la edad al diagnóstico, el tamaño tumoral, el grado de invasión local y el tipo histológico de tumor<sup>22</sup> (mayor mortalidad en cáncer medular, anaplásico y en cáncer poco diferenciado), pero fundamentalmente es la presencia de metástasis a distancia lo que modifica radicalmente el pronóstico en este tipo de tumor. Las metástasis a distancia se han observado solo en el 10 al 15% de pacientes diagnosticados con cáncer de tiroides, y en la mitad de ellos están presentes en el momento del diagnóstico y se localizan preferentemente en pulmón (50%), seguido de hueso (25%), ambos (20%) y otras localizaciones (5%). En estos casos la supervivencia a los 5 años pasa a ser del 30 al 40%.

### **1.1.3. Antecedentes históricos.**

Existen descripciones sobre enfermedades de la glándula tiroides desde la antigüedad: así, el bocio es conocido desde el tercer milenio antes de Cristo, mucho antes de la descripción de la glándula tiroides por Vesalio, durante el Renacimiento italiano. En 1543, Vesalio identificó la glándula tiroides como *glandulas adlaryngis radicem adnatas*, en el Libro Sexto de su famoso trabajo *De Humani Corporis Fabrica*. No obstante, se acepta que fue Thomas Wharton, en 1656, el primero en utilizar el término “glándula tiroides” en su tratado *Adenographia*<sup>23</sup>. El uso de este nombre parece debido a la proximidad de la glándula con el cartílago tiroides. A su vez, el término tiroides referido al cartílago de la laringe procede de los tiempos de Galeno y deriva de las palabras griegas *thyreos*, que significa escudo y *eidos*, que significa forma<sup>24</sup>. El cartílago tiroides tiene forma de escudo. Wharton describió la glándula como un órgano par, con forma de pera, cuya función sería la captación de los fluidos del nervio recurrente. Otras funciones que se han atribuido a la glándula

tiroides incluyen el calentamiento del cuello, la lubricación de la laringe, reservorio de sangre para el cerebro y como un órgano para dar redondez y belleza al cuello<sup>24</sup>. Leonardo daVinci incluyó la tiroides en alguno de sus dibujos como dos glándulas aisladas una a cada lado de la laringe<sup>25</sup>. Albrecht von Haller la definió como una glándula sin conducto en 1776<sup>25</sup>. La cirugía de la glándula tiroides tuvo sus primeros intentos con Roger Frugardi (1170), pero unas tasas de mortalidad cercanas al 50% hacían esta cirugía muy peligrosa, hasta que se produjeron los avances importantes en la anestesia, antisepsia y hemostasia hacia la mitad del XIX<sup>25</sup>. Emil Theodor Kocher (1841-1917) y Theodor Billroth (1829-1894) fueron los principales y más notables pioneros cirujanos de tiroides, y sus diferentes técnicas quirúrgicas ayudaron a conocer la función de la glándula, hasta entonces bastante desconocida: tras las intervenciones de Kocher los pacientes presentaban “mixedema” y características cretinoides, al contrario de los pacientes de Billroth, en los que había síntomas de “hipoparatiroidismo”<sup>25</sup>. Esta diferencia en el comportamiento se explica porque Kocher realizaba tiroidectomías totales y Billroth subtotales, pero con extirpación de las paratiroides. En 1909 Kocher recibió el Nobel de Medicina “por su trabajo en la fisiología, patología y cirugía de la glándula tiroides”.

#### ***1.1.4. Embriología de la glándula tiroides.***

La glándula tiroides deriva del intestino anterior embrionario, de la misma estructura de la que surgen la faringe, los pulmones y el tracto digestivo superior. Los dos tipos diferentes de células productoras de hormonas de la glándula tiroides (células foliculares y células parafoliculares) derivan de dos estructuras embriológicas diferentes. Las células foliculares, que constituyen el componente principal de la glándula, derivan del primordio (esbozo) tiroideo medio. Las células C (células parafoliculares) migran desde la cresta neural embrionaria para unirse al primordio medial a través de los primordios tiroideos laterales, también conocidos como cuerpos ultimo branquiales<sup>24</sup>.

El esbozo medial de la glándula tiroides aparece visible al final de la tercera semana de vida embrionaria como un engrosamiento del epitelio endodérmico en la porción craneal del intestino anterior (faringe), a nivel del segundo arco branquial. Este engrosamiento epitelial en la línea media ventral de la faringe embrionaria aparece en una localización que en el adulto corresponderá al agujero ciego (foramen cecum) de la lengua, y rápidamente se invagina para migrar caudalmente a la mitad de la cuarta semana. Esta migración del esbozo tiroideo medio ocurre a través del mesénquima laxo del intestino anterior y coincide con el descenso simultáneo del corazón. Las células del esbozo tiroideo medio continúan proliferando y en la quinta semana se transforma en una estructura bilobulada. El primordio tiroideo medio es una estructura hueca que se va haciendo sólida y que al final de la quinta semana está todavía conectada al suelo de la faringe (conducto tirogloso). Los restos del conducto tirogloso pueden dar lugar a quistes en la vida postnatal, y su persistencia en la porción más distal origina el lóbulo piramidal de la glándula tiroides. Tras su bilobulación, el esbozo tiroideo medial aparece como dos lóbulos tiroideos unidos por un istmo en la sexta semana, para alcanzar su situación definitiva delante de la tráquea durante la séptima semana de gestación. La síntesis de hormonas tiroideas comienza aproximadamente a la undécima semana de gestación. Al final de las 40 semanas de gestación el peso de la glándula tiroides oscila de uno a cuatro gramos<sup>26</sup>. Los esbozos laterales de la glándula tiroides (cuerpos postbranquiales o último branquiales) provienen de los 4º y 5º sacos branquiales y se fusionan con el primordio tiroideo medio para completar la formación de la glándula tiroides. Al fusionarse con el primordio medio, aportan la población de células C a la glándula tiroides. Para ello, los cuerpos últimos branquiales se separan de las bolsas faríngeas y migran hacia la porción media fusionándose con el esbozo tiroideo medio a la altura de la porción media o media superior de los lóbulos laterales durante la séptima y octava semana de gestación. Tras la fusión, los restos de los cuerpos últimos branquiales pueden persistir en el tiroides fetal o postnatal como estructuras sólidas y/o quísticas llamadas nidos celulares sólidos. Se considera que las células precursoras de las células C derivan de la cresta

neural, la cual es un tejido transitorio que se localiza en la unión de la hendidura neural y el ectodermo. En los últimos tiempos se ha cuestionado la idea de que las células C de los mamíferos derivan de la cresta neural y recientemente se ha sugerido por ejemplo, que las células C de los ratones se originan del epitelio endodérmico y no de la cresta neural<sup>27</sup>; pero este concepto está en discusión<sup>24</sup>.

La participación de los genes *TTF-1*, *TTF-2*, *PAX8* y *HHEX* es esencial en las primeras fases de desarrollo de la glándula tiroides. Otros genes implicados en fases posteriores del desarrollo tiroideo son el gen del receptor de TSH (*TSHR*), *Tg*, *TPO*, *NIS*, *HOXA3*, *FGFR* y otros de la familia de *NKX2*; pero la función de algunos de estos genes y sus relaciones son todavía desconocidas. Cuando se dan alteraciones en el proceso de descenso de la glándula tiroides puede aparecer tejido tiroideo en cualquier parte de ese trayecto: lengua, mediastino superior, detrás del esternón, adyacente al cayado aórtico, entre aorta y tronco de la pulmonar, dentro del pericardio o en el tabique interventricular. Entre las "anomalías" más frecuentes podemos citar el lóbulo piramidal (que suele existir en un 80% de los casos), y también el tiroides lingual, el quiste del conducto tirogloso, tiroides lateral aberrante, etc.<sup>24</sup>

### **1.1.5. Anatomía.**

La glándula tiroides se encuentra en la parte anterior del cuello delante de la laringe (de la que se suspende) y tráquea cervical (a la que se adhiere). Su tamaño normal está alrededor de los 7 cm de ancho, 3 cm de alto y 1,8 cm de grosor y pesa en torno a 15-20 gramos. Tiene dos lóbulos laterales unidos por un istmo<sup>28,29</sup>. Por delante, la glándula tiroides está cubierta por los músculos esternotiroideo, esternocleidohioideo, omohioideo y esternocleidomastoideo. Por detrás está relacionada con la laringe, la tráquea y el esófago cervical. Está vascularizada por las arterias tiroideas superiores (ramas de las arterias carótidas externas) y las arterias tiroideas inferiores (ramas de las arterias subclavias); puede tener vascularización inconstante por una arteria tiroidea media (rama desde el cayado aórtico o desde el tronco braquiocefálico). Bajo la cápsula se forma un plexo venoso que drena en las yugulares internas por las

venas tiroideas superiores y medias y las tiroideas inferiores, que drenan al tronco braquiocefálico. El drenaje linfático principal es a través de los ganglios yugulares profundos medios e inferiores, pretraqueales y mediastínicos. La glándula está inervada por los sistemas adrenérgico y colinérgico. Las cuatro glándulas paratiroides mantienen una relación muy estrecha con la tiroides, colocándose en la zona posterolateral de los lóbulos, normalmente a 1 cm de la arteria tiroidea inferior. La glándula tiroides está revestida por una vaina fibrosa gruesa (fascia pretraqueal) que envía tabiques hacia el interior de la glándula y la une a la laringe, haciendo que la glándula tiroides normal se desplace durante la deglución. Desde el punto de vista microscópico la glándula está constituida por lóbulos que contienen de 20 a 40 vesículas o folículos cerrados de tamaño variable (15-500  $\mu\text{m}$  de diámetro, con una media de 30  $\mu\text{m}$ ) revestidos de células epiteliales cilíndricas o cuboidales denominadas células foliculares y llenos de sustancia coloidal<sup>30</sup>. Estas son las unidades funcionales de la glándula, la glándula tiroides normal contiene entre 500000 y 1,5 millones de folículos<sup>31</sup>. Las células C, también conocidas como células parafoliculares, son el otro componente epitelial del folículo, producen la calcitonina y constituyen el 0,1% o menos del total de la masa celular tiroidea<sup>24</sup>. Las células C no se distribuyen al azar por toda la glándula tiroides, sino que la mayoría se encuentran en la porción media o media-superior de los lóbulos laterales, en el lugar de fusión de los cuerpos últimos branquiales con el primordiotiroideo medio durante la embriogénesis. Estas células productoras de calcitonina se encuentran aisladas o en grupos pequeños, dispersas entre las células foliculares o en la periferia del folículo. Es importante señalar la íntima relación anatómica entre el tiroides y los nervios laríngeos, los recurrentes (que nacen del vago, el derecho en relación con la arteria subclavia y el izquierdo con el cayado aórtico y llegan a los músculos de la laringe y al dañarse paralizan la cuerda vocal) y los laríngeos superiores, que nacen del vago cerca de la base del cráneo y descienden medialmente a las carótidas, dividiéndose a nivel del hioides en una rama sensorial interna y una motora externa, que inerva al cricoides, músculo que tensa las cuerdas vocales y afecta al tono de voz<sup>32</sup>.

### ***1.1.6. Fisiología.***

Las hormonas tiroideas se producen en la glándula tiroides a partir de las células foliculares. Son esenciales para la maduración del sistema nervioso central durante las primeras etapas del desarrollo y además ayudan a regular el crecimiento, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la temperatura corporal y la tasa metabólica del cuerpo<sup>33</sup>.

La glándula tiroides utiliza yodo para fabricar las hormonas tiroideas. Las dos hormonas tiroideas más importantes son la tiroxina (T4) y la triiodotironina (T3) que tienen 4 y 3 moléculas de yodo respectivamente. El yodo necesario para fabricar hormonas tiroideas se obtiene de la ingesta, principalmente a partir de pescados, mariscos, pan y la sal yodada de mesa (la cantidad mínima necesaria es de 100 µg/día). El yodo se absorbe en el intestino delgado proximal en sus formas orgánica e inorgánica. Una vez absorbido, el yoduro, a su paso por el torrente circulatorio, es captado por el riñón, tiroides, células de la mucosa gástrica y en las glándulas salivares. Una vez captado el yodo por las células foliculares, las hormonas son almacenadas en el coloide en la molécula de tiroglobulina (Tg) y de ahí son vertidas a la sangre según las necesidades del organismo. Puede esquematizarse la síntesis hormonal tiroidea en los siguientes pasos<sup>24</sup>:

1. Captación del yodo plasmático mediante la bomba de yoduro NIS (sodium-iodide symporter) de la célula tiroidea.
2. El yodo es transportado a la membrana apical de la célula folicular desde donde se libera a la luz del folículo gracias a la acción de la pendrina.
3. En la luz folicular el yodo es oxidado por la tiroperoxidasa, mediante un proceso que requiere H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> está catalizada por la oxidasa dual DUOX2, que es un enzima que requiere a su vez, un factor de maduración específico (DUOX2A2), para alcanzar la membrana apical.
4. La luz folicular está llena de coloide, el cual está constituido principalmente por tiroglobulina. La Tg sirve de matriz para la síntesis de las hormonas T4 y T3:

a. En un primer paso (*reacción de organificación*), a partir de residuos de tirosina de la Tg y mediante latiroperoxidasa se generan moniodotirosina (MIT) y diiodotirosina (DIT).

b. En un segundo paso (*reacción de acoplamiento*), las iodotirosinas son acopladas mediante la acción de la tiroperoxidasa para formar T4 y T3.

5. Cuando es necesario liberar a la circulación las hormonas tiroideas, se produce la captación de coloide por las células foliculares mediante un proceso de pinocitosis. El coloide capturado es digerido en los lisosomas y se liberan a la circulación sanguínea en forma de las hormonas T4 (80%) y T3 (20%). El yodo de MIT y DIT se libera por acción de una deshalogenasa y se “recicla” al coloide.

En relación con su regulación funciona, la glándula tiroides forma parte del sistema endocrino hipotálamo-hipofisario, regulándose a través del sistema de un mecanismo de retroalimentación (“feedback”) negativo. La TRH (hormona liberadora de la tirotrópina) es un tripéptido sintetizado en las células hipotalámicas del núcleo ventromedial de la pars medialis del núcleo periventricular y de los núcleos arqueados. Tras su liberación alcanza el lóbulo anterior de la hipófisis a través de los vasos del sistema portal, donde se une a receptores específicos de las células tirotrópicas y lactotrópicas, estimula la producción de AMPc, y la liberación de TSH y prolactina.

La TSH (hormona estimulante de la tiroides) es una hormona tirotrópica que ejerce su acción en las células tiroideas, tras su unión con sus receptores también a través del AMPc. Bajo su acción estimuladora se liberan las hormonas tiroideas almacenadas en el coloide, aumenta la captación de yodo y su organificación. El tiroides tiene la capacidad de autorregularse, sin vincularse a la secreción de TSH. Se relaciona íntimamente a la cantidad de yodo del organismo. A mayor yodo en la dieta, menos lo capta el tiroides y viceversa. La T4, que se encuentra normalmente en el plasma en concentraciones de 5 a 11 µg/dl, circula casi en su totalidad unida a diversas

proteínas (TBG, TBPA y albúmina). La T3, que circula en una concentración de 70 a 180 ng/dl, lo hace en su mayor parte ligada a la TBG, con lo que mantiene uniones lábiles y de la que es fácilmente desplazada por la tiroxina. La acción biológica no la realizan las hormonas ligadas a las proteínas sino únicamente la fracción libre.

Cada día se secretan aproximadamente 80 µg de T4 (33% de esta producción se convierte en T3, constituyendo el origen del 80% de la T3 circulante). Alrededor de un 40% de la T4 producida es transformada en la periferia en rT3 (hormona tiroidea sin efectos metabólicos). El 95% de la cantidad de rT3 circulante proviene de la transformación periférica de la T4. El proceso metabólico de conversión de la T4 en T3 y rT3 tiene lugar en la periferia mediante una monodeiodinación. La actividad biológica de la T3 es varias veces mayor que la de la T4 y los efectos metabólicos de aquella más rápidos. El metabolismo de la T3 es también más rápido, siendo su recambio unas 5 veces superior al de la T4. Estos datos demuestran la importancia de la T3 en la determinación del estado metabólico del individuo. La acción hormonal tiroidea es mediada de forma primaria por dos receptores nucleares, los receptores de hormona tiroidea alfa y beta (TR $\alpha$  y TR $\beta$ ), los cuales regulan la transcripción de numerosos genes<sup>24</sup>. La hormona T3 ejerce un efecto de retroalimentación negativo sobre la secreción de TRH y la TSH.

#### ***1.1.7. Tipos histológicos.***

Los tumores malignos de tiroides suponen el 1% de las neoplasias malignas y menos del 0,5% de las muertes por enfermedades tumorales, pero es el cáncer endocrinológico más frecuente<sup>34</sup>. El pronóstico es usualmente bueno, ya que son fácilmente curables con cirugía y es un cáncer que rara vez produce dolor o incapacidad. Los carcinomas varían en incidencia según el área geográfica, oscilando entre 0,3 y 8,1/100000 habitantes/año, y siendo al menos dos veces más frecuente en mujeres que en varones.

El signo más frecuente es un bulto palpable cervical sin producción de síntomas. En otras ocasiones aparece dolor, disfagia, disnea o disfonía,

generalmente cuando el tamaño del tumor es grande, e incluso estridor y fijación.

Hay casos en que el primer diagnóstico es de enfermedad diseminada, ya sea ganglionar (adenopatías cervicales palpables) o a distancia (metástasis pulmonares, óseas o cerebrales). De cualquier forma, un número importantísimo de cánceres de tiroides son hallazgos casuales de piezas quirúrgicas de tiroidectomía por enfermedad benigna<sup>35</sup>. Como sucede con la mayoría de las enfermedades neoplásicas, la causa del cáncer de tiroides no se conoce, pero se han identificado algunos factores de riesgo. El cáncer de tiroides es más común en personas con historia de exposición a la radiación (diagnóstica, terapéutica o accidental), con una historia familiar de cáncer de tiroides y en personas mayores de 40 años. También en zonas de bocio endémico parece haber más cánceres de tiroides, lo que ha llevado a pensar en el mecanismo de estimulación continuada TSH sobre la glándula como factor de riesgo para el crecimiento descontrolado de las células malignas<sup>36</sup>.

Hay varios oncogenes identificados en la carcinogénesis tiroidea. En los nódulos hiperfuncionantes se han encontrado mutaciones en el receptor TSH y genes Gs, que parece que activan de manera constitutiva la vía de transducción de la señal de la proteína adenilatociclasa, dando lugar a un tumor bien diferenciado.

El oncogén *RET* está reordenado con otros genes (*RET/PTC*) en cánceres papilares y hay mutación puntual de *RET* en carcinomas medulares esporádicos y de tipo familiar asociado o no a MEN. También se relaciona con el cáncer papilar el oncogén *TRK-A* y el *BRAF*. En el folicular aparecen alteraciones de *RAS* y reordenamientos de tipo *PAX8/PPAR*, mientras que en los anaplásicos la alteración más común es la mutación de *p53*<sup>37,38</sup>.

El tratamiento del cáncer de tiroides suele ser quirúrgico, salvo que ya se haya diseminado a otras zonas del organismo.

La presencia de adenopatías cervicales metastásicas en el momento del diagnóstico no es un factor que influya en la supervivencia de manera

independiente, especialmente en pacientes jóvenes, pero sí puede aumentar la probabilidad de recidiva y un aumento de metástasis distantes en mayores de 40 años.

Las metástasis a distancia más frecuentes son las pulmonares en el papilar y las óseas y pulmonares en el folicular.

Antes de realizar un tratamiento sobre la glándula tiroides han de hacerse unos estudios, que incluyen el análisis de los niveles de hormonas tiroideas en sangre (generalmente los cánceres de tiroides no presentan alteraciones de la función tiroidea); anticuerpos y marcadores tumorales; ecografía para localizar lesiones, nódulos... y conocer su naturaleza sólida o quística; gammagrafía y PAAF (punción aspiración con aguja fina) para conocer la patología y descartar la existencia de tumores. Con las muestras de la punción se realizan en ocasiones estudios de inmunohistoquímica, citometría de flujo e identificación de alteraciones genéticas. (Se sabe que una aneuploidía parece tener peor pronóstico, al contrario de lo que sucede con la diploidía y la euploidía). A veces es necesario realizar una resonancia o una tomografía, que ayudan a valorar la extensión local y regional. Una laringoscopia puede mostrar cuerdas vocales paralizadas y en ocasiones hay elevaciones en suero de calcitonina (medular) o tiroglobulina (papilar y folicular)<sup>39</sup>.

Los tumores malignos de tiroides pueden tener origen en el epitelio folicular, en las células parafoliculares o células C, otros son linfomas, sarcomas, metástasis de tumores de otra localización y algunos inclasificables.

En la Tabla I.1. se describen los tipos de tumores de la Clasificación Internacional de la OMS<sup>40</sup>.

Los tipos histológicos más comunes de cáncer de tiroides son: carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma medular y carcinoma indiferenciado (anaplásico)<sup>40</sup>.

Tabla I.1.- Clasificación histológica de tumores tiroideos de la OMS.

<b>CARCINOMAS TIROIDEOS</b>
Carcinoma papilar
Carcinoma follicular
Carcinoma pobremente diferenciado
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma de células escamosas (epidermoide)
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia
Carcinoma mucinoso
Carcinoma mixto de células foliculares-medular
Tumor de células fusiformes con diferenciación de tipo tímico
Carcinoma mostrando diferenciación tipo tímico
<b>ADENOMA TIROIDEO Y TUMORES RELACIONADOS</b>
Adenoma follicular
Tumor trabecular hialinizante
<b>OTROS TUMORES TIROIDEOS</b>
Teratoma
Linfoma primario y plasmocitoma
Timoma ectópico
Angiosarcoma
Tumor de músculo liso
Tumor de vaina nerviosa periférica
Paraganglioma
Tumor fibroso solitario
Tumor de células foliculares dendríticas
Histiocitosis de células de Langenhans
Tumores secundarios

- **Adenoma folicular:**

Se trata de un tumor benigno, encapsulado, mostrando evidencia de diferenciación folicular. Presenta numerosas variantes: oncocítica, fetal, con células en anillo de sello, mucinoso, célula clara, con hiperplasia papilar, tóxico (hiperfuncionante), lipoadenoma, atípico o con núcleos pleomórficos (“bizarros”).

- **Carcinoma papilar:**

Representa del 60 al 80% del cáncer de tiroides. Es tres veces más frecuente en mujeres. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más prevalente de 20 a 40 años. Son tumores que se desarrollan a partir de células del epitelio folicular, productoras de hormonas tiroideas yodadas. Tiende a crecer lentamente y a extenderse primeramente a los ganglios linfáticos del cuello. A diferencia de otros tumores, el excelente pronóstico del cáncer papilar no se ve afectado por la extensión de este cáncer a los ganglios linfáticos. La exposición a la radiación externa en el cuello en altas dosis incrementa el riesgo de desarrollo de este tipo de cáncer. Más del 95% de los adultos con este tipo de cáncer sobrevive 10 años<sup>41</sup>.

El carcinoma papilar ha sido definido por la OMS como un tumor maligno epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares así como cambios nucleares característicos (aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, tamaño grande, contorno irregular, hendiduras profundas, nucleolo pequeño y pseudoinclusiones)<sup>42</sup>. La clave para su diagnóstico la constituyen las características nucleares (el núcleo de las células, redondo o algo oval, con aspecto vacío y nucléolo prominente cerca de la membrana nuclear, lo que se llama en “ojos de huerfanita Annie” o en vidrio esmerilado), mientras que la presencia de invasión vascular o capsular, no constituye un requisito necesario.

Como características histológicas fundamentales destaca la formación de papilas: un tallo fibroso recubierto de epitelio neoplásico. También es

habitual la presencia de cuerpos de psammoma, concreciones calcificadas redondeadas con laminaciones concéntricas, casi patognomónicas de cáncer papilar y que se encuentran en 40-50% de los casos. Inmunohistoquímicamente los carcinomas papilares son reactivos para citoqueratinas, tiroglobulinas y TTF-1 (factor de transcripción tiroideo) y negativos para sinaptofisina y cromogranina.

Aquellos con metástasis típicamente muestran pérdida de p27 y aumento de ciclina D1.<sup>43-45</sup>

Las alteraciones genéticas más frecuentes en este tipo de tumores están relacionadas con genes de receptores de tirosincinasas, *RET* y *TRK*. La fusión *RET/PTC* puede aparecer hasta en un 80% de los casos, siendo más frecuente tras radiaciones ionizantes. El reordenamiento de *TRK* o las mutaciones de *RAS* aparecen en un 10% aproximadamente, y también se han descrito mutaciones en el gen que codifica la catenina. Las mutaciones de *BRAF* aparecen hasta en un 70% de los carcinomas papilares, y no parece que se den en otras neoplasias tiroideas.

Los oncogenes *RET/PTC*, *BRAF* o *RAS* codifican todas ellas proteínas del mismo camino de señalización intracelular, que conduce a la activación de la cascada MAPK.

La tendencia a invadir vasos linfáticos provoca la alta multifocalidad del tumor (21-46% de los cánceres son multifocales y 19-61% bilaterales) y la elevada incidencia de metástasis ganglionares regionales, que sin embargo, no parecen tener relevancia pronóstica<sup>46</sup>.

Estudios de la Clínica Mayo ya en los años 80 demostraron que la existencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico no tenía efecto ni sobre la recurrencia ni sobre la mortalidad, siendo frecuente el hecho de la “persistencia” de afectación ganglionar en aquellos pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico.

El pronóstico es mejor para los pacientes menores de 40 años y los pacientes que tengan tumores más pequeños, incluso en el caso de que presenten afectación ganglionar.

Como variantes histológicas destacan el microcarcinoma, la variante encapsulada, la folicular, la esclerosante difusa y la oxifílica. Otras variantes son la de células altas, células columnares, trabeculares, folicular difusa, macrofolicular, exuberante con estroma como fascitis, con peculiar aclaramiento nuclear.

En la Tabla I.2 se describen los subtipos de carcinoma papilar reconocidos por la Clasificación Internacional de la OMS<sup>40</sup>

Tabla I.2.-Subtipos histopatológicos de carcinoma papilar (OMS).

<b>CARCINOMA PAPILAR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante folicular</li> <li>• Variante macrofolicular</li> <li>• Variante oncocítica</li> <li>• Variante de células claras</li> <li>• Variante esclerosante difusa</li> <li>• Variante de células altas</li> <li>• Variante de células columnares</li> <li>• Variante sólida</li> <li>• Variante cribiforme-morular</li> <li>• Variante con estroma de tipo fascitis</li> <li>• Variante con componente insular focal</li> <li>• Carcinoma papilar con carcinoma mucoepidermoide o de células escamosas</li> <li>• Carcinoma papilar con carcinoma de células fusiformes y célulasgigantes</li> <li>• Carcinoma combinado papilar y medular</li> <li>• Microcarcinoma papilar</li> </ul>

La variante folicular es el subtipo más común, constituye del 15 al 20% de todos los CPT y se caracteriza morfológicamente por la ausencia de papilas bien formadas, patrón de crecimiento folicular exclusivo o predominante y

presencia de núcleos característicos de CPT. A diferencia del CPT clásico, alberga mutaciones de *RAS* (45%), menor proporción de mutaciones de *BRAF* (5%) y menos del 5% de reordenamientos *RET/PTC*<sup>47</sup>. Esta variante tiene mayor frecuencia de encapsulación, menor tasa de metástasis a ganglios linfáticos regionales y una ligera mayor tasa de invasión vascular y metástasis a distancia. La variante “macrofolicular” es la forma más infrecuente de las variantes foliculares<sup>48</sup>, se caracteriza por la presencia de folículos de gran tamaño que constituyen más del 50% del tumor. El comportamiento clínico global es similar al del CPT clásico, si se exceptúan los subtipos “folicular encapsulado” y “folicular difuso (multinodular)” (forma agresiva con más del 80% de invasión vascular, 80% de metástasis ganglionar y 70% de extensión extraglandular)<sup>49,50</sup>.

Autores como Chan<sup>51</sup> han insistido en la necesidad de aplicar criterios estrictos a la hora de diagnosticar la variante folicular encapsulada de CPT, debido a que aun en el caso de equivocarse y diagnosticar como adenoma a esta variante, la simple escisión de la lesión es ya curativa, mientras que un falso diagnóstico de malignidad dará lugar a una tiroidectomía, a tratamiento con radioyodo y a un trauma psicológico innecesario. Aunque menos del 1% de los enfermos con la variante folicular encapsulada de CPT fallece a causa del tumor, más del 25% tiene metástasis a ganglios linfáticos regionales y esta variante puede presentarse en ocasiones como una enfermedad metastásica de primario oculto<sup>52</sup>. El grupo de patólogos de Chernobyl<sup>53</sup>, al estudiar los tumores tiroideos originados por la radiación, encontraron dificultades diagnósticas en tumores encapsulados de arquitectura folicular desde dos puntos de vista: tumores con cambios nucleares menores, similares a los del carcinoma papilar, que podrían hacer incluir a dichas neoplasias como variante folicular de carcinoma papilar y por otro lado grados menores de penetración capsular como para hacer diagnóstico de malignidad. Así establecieron una nueva terminología para esos casos límite: “well differentiated tumor of uncertain malignant potential” (WDT-UMP) cuando no había evidencia de invasión y “well differentiated carcinoma not otherwise specified” (WDC-NOS) cuando sí existía

esa invasión. Apesar de que estos autores no insistían demasiado en la distinción exacta entre distintas variables de carcinoma, se debe intentar afinar la hora de diagnosticar la variante folicular del carcinoma papilar, ya que presenta un diferente comportamiento clínico, biológico y distintas alteraciones moleculares en comparación con el carcinoma folicular. Por ejemplo, los reordenamientos *RET/PTC* aparecen en cerca del 65% de los carcinomas papilares, los reordenamientos *PAX8-PPAR* se detectan en cerca del 55% de los carcinomas foliculares y 10% de los adenomas foliculares, pero no en los papilares ni en los tumores de células de Hürthle. Sin embargo, el momento del diagnóstico es puramente morfológico y por tanto subjetivo, ya que las variantes moleculares e inmunohistoquímicas varían tanto que tienen tanto escasa especificidad como sensibilidad en el diagnóstico. Además, no existe ningún dato morfológico aislado que sea patognomónico de carcinoma papilar. Chan estableció varios criterios mayores y menores que permitirían diferenciar el diagnóstico de variante folicular encapsulada de carcinoma papilar. Es diagnóstica la presencia de los 4 criterios principales (núcleos ovales en vez de redondos, núcleos amontonados sin polaridad en el folículo, núcleos de cromatina clara o pálida, o con hendiduras llamativas y cuerpos de psammoma) o si falta alguno de ellos deberán presentarse cuatro o más criterios secundarios (papilas abortivas, folículos elongados de forma irregular, tinción oscura del coloide, pseudoinclusiones intranucleares o histiocitos multinucleados en la luz folicular).

La variante oncocítica (de células de Hürthle, oxifílica) de CPT tiene una prevalencia inferior al 1%. Los tumores están formados por células de abundante citoplasma de tipo oncocítico (Hürthle) y núcleos típicos del CPT clásico<sup>54,55</sup>. Hay metástasis ganglionares en el 5% a 15% de los casos y el pronóstico es similar al del CPT clásico. Se han descrito mutaciones de *BRAF* en el 50% de los casos, frecuentes reordenamientos *RET/PTC*, y en algunos casos mutaciones del gen *GRIM-19*<sup>56</sup>. La variante de tipo Warthin se considera un subtipo de CPT oncocítico que predomina en mujeres y su pronóstico no es diferente del CPT clásico<sup>57</sup>.

La variante de células claras tiene un patrón de crecimiento papilar, folicular y/o sólido con células de citoplasma claro (>50%) y núcleos característicos de CPT<sup>24,40</sup>.

La variante esclerosante difusa se caracteriza por afectar difusamente a uno o ambos lóbulos tiroideos. El tumor no suele mostrar una masa dominante y al microscopio se caracteriza por la afectación difusa de la glándula, fibrosis densa, amplia infiltración linfocítica, numerosos cuerpos de psammoma, y frecuente metaplasia escamosa<sup>24,40</sup>. Constituye el 2% de los CPT y predomina en mujeres con una edad media que oscila entre 18 y 29 años. Se asocia a metástasis ganglionares en el 80% de los casos, pero a pesar de esta agresividad biológica, la supervivencia es del 93% a los 10 años.

La variante de células altas se caracteriza porque al menos el 50% de las células tumorales tiene una altura 3 veces superior al ancho de la célula. Esta definición<sup>40</sup> es más restrictiva que la previa de Hawk y Hazard (1976) en la cual, la altura celular debe ser el doble de la anchura. Este subtipo tumoral constituye el 5% a 10% de los CPT. En la mayoría de las series afecta a pacientes mayores, los tumores tienen mayor tamaño, más extensión extratiroidea y dan más metástasis a distancia que el CPT clásico<sup>58</sup>. Aunque algunos estudios indican una tasa mayor de recurrencia y un incremento en la mortalidad relacionada con el tumor (22% a 25%), no está claro si es debido a una mayor agresividad intrínseca de esta variante de células altas o al mayor estadio en el momento del diagnóstico. Un estudio de casos de CPT de células altas sin extensión extratiroidea evidenció mayor tasa de metástasis ganglionares y a distancia y mayor tendencia a recurrencia que el CPT clásico con independencia de la edad, género y el tamaño tumoral. Esta variante es responsable de gran parte de los carcinomas tiroideos que son positivos con la FDG-PET y refractarios al tratamiento con yodoradioactivo<sup>59</sup>. La mayor expresión de *MUC1* y colagenasa tipo IV en esta variante puede permitir más degradación del estroma y más invasividad en comparación con la forma clásica de CPT y la variante folicular. Tiene la mayor prevalencia de mutaciones de *BRAF* en esta variante (80%) en comparación con el CPT

clásico (55%) puede estar también relacionada con su mayor agresividad biológica.

La variante de células columnares está caracterizada por el predominio de células de tipo columnar (prismáticas, altas) con marcada pseudoestratificación nuclear. La mayoría de los casos muestran una combinación variable de patrones papilar, folicular, trabecular y/o sólido. Los folículos con frecuencia parecen glándulas tubulares<sup>60-62</sup>. Las células son positivas paratiroglobulina y TTF-1. Esta variante fue descrita originalmente como una forma infrecuente de neoplasia tiroidea más agresiva que los carcinomas diferenciados. En la descripción original los 2 pacientes desarrollaron metástasis a distancia y fallecieron por el tumor a los 20 y 23 meses. Estudios posteriores ha mostrado que sólo los casos con franca invasión tienen un curso tan agresivo, mientras que los tumores encapsulados tienen un pronóstico más favorable. Para los carcinomas columnares que son invasivos, hay una predilección por los varones (de 9:6), la edad media es de 55 años, hay frecuentes metástasis a pulmón, vértebras y ganglios linfáticos regionales, y la mortalidad es del 77%. Por otra parte, en los tumores encapsulados predominan las mujeres (18:1), la edad media es de 43 años y la supervivencia libre de enfermedad es del 88%. Un estudio más reciente<sup>62</sup> confirmó la asociación de los tumores pequeños y circunscritos o encapsulados que suelen presentarse en mujeres jóvenes con un curso clínico indolente; por el contrario, los tumores agresivos suelen ser grandes y suelen afectar a varones de edad avanzada. La prevalencia de mutaciones de *BRAF* en esta variante (33%), no difiere de la detectada en el CPT convencional. Aunque algunos consideran el carcinoma columnar como una entidad, otros, incluyendo la clasificación de la OMS, lo consideran un subtipo de CPT en base al patrón papilar, la presencia de algunos núcleos típicos de CPT y la existencia de algunos casos coexistiendo y/o en continuidad con el CPT de células altas<sup>63</sup>. La variante sólida de CPT está caracterizada por un patrón de crecimiento sólido, trabecular, o insular que afecta a más del 50% del tumor y representa el 1% a

3% de las series de CPT de adultos, pero su prevalencia es mayor en jóvenes y especialmente en los tumores de niños expuestos a radiación ionizante.

La variante sólida constituyó el 30% a 35% de los carcinomas papilares pediátricos desarrollados a consecuencia del accidente de Chernobyl.<sup>64</sup> Hay invasión vascular y extensión extratiroidea en un tercio de los casos (con una alta frecuencia de metástasis a distancia, sobre todo pulmonares). Mientras que entre los niños de Chernobyl con CPT la mortalidad fue inferior al 1% a los 10 años, en los adultos el pronóstico de esta variante es algo menos favorable. Aunque se han detectado reordenamientos *RET/PTC3* en el 80% de los tumores sólidos pediátricos y/o asociados a radiación, este tipo de reordenamiento es raro en la población adulta. La fusión *AKAP9-BRAF* se ha descrito como otro mecanismo oncogénico implicado en los carcinomas tiroideos pediátricos que aparecen precozmente (5-6 años) tras irradiación<sup>65</sup>. Es importante diferenciarla variante sólida del CPT del carcinoma pobremente diferenciado; aunque ambos comparten el patrón sólido, trabecular e insular, la existencia de núcleos de carcinoma papilar excluye al carcinoma pobremente diferenciado,<sup>66</sup> además de mostrar ausencia de focos de necrosis, actividad mitótica o mutaciones *p53*.

La variante cribiforme-morular representa el 0,1% a 0,2% de todos los CPT. Se trata de una neoplasia bien delimitada o encapsulada que al microscopio se caracteriza por la combinación de patrones de crecimiento cribiforme, folicular, papilar, trabecular, sólido y fusocelular con mórulas escamoides. Los espacios foliculares suelen estar desprovistos de coloide. Algunos núcleos, especialmente a nivel de las mórulas, tienen un peculiar aclaramiento por acumulación de biotina. Las células son columnares (altas) y de núcleos hipercromáticos con hendiduras, contorno irregular, a veces aclaramiento de la cromatina y muy ocasionalmente pseudoinclusiones intranucleares. Los cuerpos de psammoma son poco frecuentes. Hay positividad para TTF-1, citoqueratinas 7 y 9, vimentina, receptores de estrógenos y de progesterona y galectina-3. La tiroglobulina puede ser positiva

focalmente o totalmente negativa. Es el único tumor tiroideo con inmunoreactividad nuclear y citoplasmática para  $\beta$ -catenina. Esta variante es el carcinoma tiroideo asociado a poliposis adenomatosa familiar (FAP) tal como publicaron Harach et al en 1994. Cinco años después, Cameselle-Teijeiro y Chan describieron la contrapartida esporádica de este tumor como una variante “cribiforme-morular” de CPT. Esta neoplasia tiene un marcado predominio en mujeres (17:1), la edad media de presentación es de 28 años y puede preceder al diagnóstico de FAP. Este subtipo tumoral puede ser identificado también en muestras citológicas obtenidas mediante punción-aspiración con aguja fina.<sup>67</sup> Hay metástasis ganglionares en el 20% de los enfermos y la muerte por el tumor ocurre en el 5%, por lo que, salvo casos aislados, el comportamiento biológico no es diferente del CPT clásico<sup>68</sup>. Esta variante está relacionada con alteraciones en la vía de transducción de señales WNT<sup>68</sup>. En los casos de FAP hay mutación germinal del gen *APC*, localizada habitualmente en el exón 15. En los casos esporádicos suele haber mutación somática del gen *APC*<sup>69</sup> o del gen *CTNNB1* que codifica la  $\beta$ -catenina<sup>70</sup>. Al igual que en otras formas de CPT se han detectado también reordenamientos *RET/PTC1* y *RET/PTC3*<sup>68,71</sup>. No se han descrito mutaciones de *BRAF*<sup>72</sup>. El término de variante cribiforme-morular se aplica tanto a los casos esporádicos (generalmente tumores únicos), como a los que ocurren en el seno de una FAP (con frecuencia multicéntricos)<sup>68,73</sup>. Ante el diagnóstico de esta variante, el patólogo debe alertar al clínico sobre la posibilidad de FAP, especialmente si el tumor es multicéntrico.

La variante con estroma de tipo fascitis constituye menos del 1% de los CPT y no parece tener un comportamiento diferente del CPT clásico. Corresponde a aquellos CPT que se acompañan de una proporción significativa de estroma fusocelular reactivo de tipo fascitis o de tipo fibromatosis<sup>74,75</sup>. Las células son de origen miofibroblástico (positivas para vimentina y actina de músculo liso) y pueden acompañarse de áreas mixoides y/o colagenizadas de tipo queloide<sup>58</sup>. En ocasiones el componente estromal es tan predominante que puede interpretarse como una fibrosis benigna reactiva y no identificarse el componente de CPT. Por otra parte, las células estromales

son “blandas”, de núcleo alargado, cromatina fina y nucleolo pequeño que permiten su diagnóstico diferencial con la transformación tumoral en carcinoma indiferenciado fusocelular.

Una escasa proporción de CPT puede tener un componente insular focal y un patrón de crecimiento sólido-trabecular. Las células de los componentes insular, sólido y trabecular son similares a las del CPT convencional y son positivas para tiroglobulina y TTF-1. El significado clínico de un patrón insular focal no es claro<sup>76,77</sup>, pero estudios recientes sugieren que la presencia de un componente insular asociado a un carcinoma bien diferenciado (papilar o folicular), confiere peor pronóstico incluso si el componente insular es menor del 50% del tumor<sup>78</sup>.

En otras ocasiones el CPT coexiste con otros carcinomas tiroideos, como puede ser el carcinoma escamoso o carcinoma mucoepidermoide, carcinoma combinado papilar y medular (extraordinariamente infrecuentes y que deben distinguirse de los casos de coexistencia de CPT incidental separado del carcinoma medular, que se ha descrito en hasta un 17% de pacientes con carcinoma medular<sup>2</sup>, o CPT con componente focal de células fusiformes y carcinoma papilar de células gigantes,<sup>40,79,80</sup> que debe ser claramente diferenciado del carcinoma indiferenciado.

El adenoma y el carcinoma trabecular hialinizante comparten ciertas características con el carcinoma papilar, y hay dudas acerca de si considerarlo una variante del mismo. Tiene una apariencia general similar a los cánceres medulares y a los paragangliomas, siendo inmunohistoquímicamente positivos para tiroglobulina y negativos para cromogranina y calcitonina. También presentan características nucleares similares a las de los carcinomas papilares y cuerpos de psammoma. Existe cierto consenso acerca de componentes histológicos relacionados con el pronóstico como son la infiltración linfocítica, la asociación de cierto componente de carcinoma anaplásico o la metaplasia escamosa, además de la multicentricidad, la invasión capsular y vascular, la atipia celular, la necrosis tumoral, los cuerpos de psammoma o cambios escleróticos en el tumor<sup>81</sup>.

- **Carcinoma folicular:**

Es un tumor epitelial maligno que demuestra evidencia de diferenciación de células foliculares pero no tiene las características nucleares diagnósticas del carcinoma papilar. Representa hasta el 17% del cáncer de tiroides. Tiene tendencia a ocurrir en pacientes algo mayores que en el cáncer papilar. Son tumores que también se desarrollan a partir de células productoras de hormonas tiroideas yodadas. Como en el cáncer papilar, el cáncer folicular puede diseminarse primero hacia los ganglios linfáticos del cuello, pero tiene tendencia a diseminarse, con más frecuencia que el cáncer papilar, hacia los vasos sanguíneos y desde ahí hacia áreas distantes, particularmente los pulmones y los huesos. Es más frecuente en áreas con deficiencia de yodo.

Histológicamente se caracteriza por su similitud con la arquitectura folicular normal y por la formación de una cápsula. El diagnóstico de malignidad depende de la demostración de invasión capsular y/o vascular.

Aún así, la supervivencia suele ser buena, con una tasa de curación global de más del 90%. Puede presentar histológicamente invasión mínima (encapsulado) o invasión amplia, y tiene las variantes oxifílica, de células claras, e insular o pobremente diferenciado.

La variante de células oxifílicas, u oncocíticas, de células de Hürthle o de células de Askanazy se forma a partir de una célula que no está presente normalmente en el tiroides y que corresponde a una célula folicular modificada. Su presencia ocasional en cualquier tipo de patología tiroidea no representa necesariamente una tumoración.

Los carcinomas de células de Hürthle representan entre el 2-6% de los cánceres foliculares. Generalmente son multicéntricos y la recidiva es algo más en ganglios regionales y el pronóstico es peor que el del folicular típico.

- **Carcinoma medular:**

Es un tumor maligno de la glándula tiroides que de muestra diferenciación de células C. Representa el 5% del cáncer de tiroides. Son tumores que se desarrollan a partir de unas células que producen hormonas tiroideas no yodadas, las células C o parafoliculares, que producen calcitonina (útil en el diagnóstico y seguimiento de estos cánceres). De crecimiento muy lento, pero mucho más difíciles de controlar que los anteriores, porque se diseminan muy rápido. Uno de cada 10 casos de cáncer medular de tiroides es familiar y se asocia con otros problemas endocrinológicos. Forma parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple MEN2a o 2b y del carcinoma medular detiroides familiar (CMTF). Las formas familiares suelen ser multifocales y en esos casos el carcinoma focal se acompaña de una hiperplasia focal, nodular o difusa de células C. Es el único cáncer de tiroides que puede ser diagnosticado por pruebas genéticas de las células sanguíneas. En los familiares de una persona afectada, una prueba positiva del protooncogén RET puede permitir el diagnóstico temprano. El pronóstico del carcinoma medular varía, pero en general es peor que en los cánceres diferenciados.

Las mujeres menores de 40 años de edad tienen una mayor probabilidad de un resultado favorable y la tasa de curación es del 40 al 50%. Es un tumor neuroendocrino, por lo que puede producir alteraciones de ciertas sustancias, como son la calcitonina, el VIP, CEA, prostaglandinas, serotonina.<sup>82</sup>

- **Carcinoma pobremente diferenciado:**

Se trata de una neoplasia de células foliculares con evidencia limitada de diferenciación folicular, ocupando un espacio morfológico y de comportamiento en una zona intermedia entre los carcinomas diferenciados (folicular papilar) y los indiferenciados. Hay coexistencia de los patrones insular, trabecular y sólido.

- **Carcinoma indiferenciado (anaplásico).**

Es un grupo de tumores altamente malignos que histológicamente están total o parcialmente compuestos de células indiferenciadas que exhiben características inmunohistoquímicas o ultraestructurales indicativas de diferenciación epitelial. Representa del 5 al 18% del cáncer de tiroides, y se da a partir de los 60 años de edad. Son los tumores de tiroides que más rápido se desarrollan y se diseminan, y los más graves de todos. Es el prototipo de tumores indiferenciados de tiroides.

Tiene un periodo de vida previsto de menos de 6 meses después del diagnóstico. Pueden aparecer sobre un bocio de larga evolución o bien sobre un carcinoma bien diferenciado. Causa síntomas compresivos como disfagia, disnea, disfonía, estridor y dolor. Metastatiza precozmente e invade estructuras cervicales.

En menos de la mitad de los casos se puede realizar una tiroidectomía paliativa, pero a veces el único tratamiento posible es una traqueotomía para evitar la asfixia por compresión traqueal. Los pacientes suelen recibir quimioterapia y radioterapia con intención de paliar los síntomas locales.

## **I.2. Estado actual del tratamiento quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides.**

El tratamiento de elección es la cirugía, y debe ser realizada por cirujanos expertos, integrados en equipos multidisciplinares formados específicamente en este proceso y que operen cada año un gran número de casos, tanto primarios como recidivas.<sup>83</sup>

Aunque la extensión de la cirugía sigue siendo motivo de debate, para la mayoría de los grupos la tiroidectomía total (TT) extracapsular constituye el tratamiento inicial preferido en la mayoría de los pacientes. Este procedimiento es seguro en manos expertas y disminuye el riesgo de recidiva local<sup>84,85</sup>.

La tiroidectomía total implica la exéresis completa de la glándula tiroidea y es el procedimiento de elección en el cáncer papilar, folicular, carcinoma de células de Hürtle y el carcinoma medular de tiroides.

En general se realiza TT en todos aquellos casos considerados de alto riesgo por una mayor edad del paciente, un mayor tamaño tumoral, presencia de multifocalidad, estar localmente avanzado o por antecedentes de irradiación cervical en la infancia.

La tiroidectomía casi total consiste en dejar un pequeño resto tiroideo (aproximadamente 1g) en el lado contralateral al tumor principal con el objetivo de preservar el nervio recurrente y la glándula paratiroides superior.

Sin embargo, técnicamente no es más fácil que la TT y no aporta beneficios claros.

La hemitiroidectomía con istmectomía es la mínima cirugía que debe ofrecerse a aquellos pacientes de bajo riesgo, con tumores inferiores a 1cm.<sup>84</sup>

La tiroidectomía totalizadora o de compleción se refiere a la exéresis del lóbulo tiroideo residual contralateral después de haber realizado previamente una hemitiroidectomía con el diagnóstico de cáncer postoperatorio.

Se indica en aquellos casos con tumor grande (más de 2 cm), microcarcinoma pero con antecedentes de irradiación, presencia de lesiones contralaterales, adenopatías, afectación familiar, citología agresiva o pobremente diferenciada, multifocalidad o extensión extracapsular.<sup>84</sup>

### ***1.2.1. Ventajas de la tiroidectomía total.***

Permite hacer un tratamiento oncológico más completo, ya que puede ser multicéntrico en un 30% en algunas series, y bilateral hasta en un 80% de los casos.

Permite utilizar el tratamiento ablativo con yodo radiactivo ( $I^{131}$ ).

Permite utilizar la tiroglobulina para monitorizar la recidiva.

Hay mejores resultados tras la asociación de cirugía y  $I^{131}$ .

Tiene un menor índice de recidivas locorregionales y de reintervenciones y por tanto, menor riesgo de morbilidad.

Finalmente, disminuye el riesgo de desdiferenciación.

Por el contrario, para algunos autores, tiene inconvenientes:

- Se asume mayor riesgo de morbilidad en un cáncer con pronóstico excelente y curso indolente.
- El índice de recidiva contralateral es muy bajo, pero la recidiva ganglionar locorregional es más frecuente.

En este sentido, un estudio retrospectivo realizado sobre 52.173 pacientes a lo largo de 22 años de seguimiento concluye que la TT en tumores iguales o superiores a 1 cm obtiene menor recurrencia y mejor supervivencia del CPT frente a la lobectomía.<sup>85</sup>

### ***1.2.2. Vaciamiento ganglionar cervical.***

Aunque la supervivencia del CDT a largo plazo excede el 90%, a pesar de un tratamiento quirúrgico adecuado entre el 15 y el 30% de los pacientes presentarían recurrencia locorregional a los 10 años.<sup>86-89</sup>

El CPT se disemina por vía linfática, la presencia de adenopatías cervicales en el momento del diagnóstico es muy alta, con presencia de macrometástasis hasta en el 30% de los pacientes<sup>90-91</sup> y de micrometástasis hasta en el 62%<sup>92-94</sup>.

Sin embargo, solo en los últimos 10 o 15 años se ha reconocido el riesgo asociado de la presencia específica asociada al cáncer; de hecho, los primeros sistemas de clasificación de riesgo no incluían esta variable.<sup>95</sup>

Basándose en la asociación de metástasis ganglionares, recurrencia y supervivencia, la guía de la American Thyroid Association del año 2006 sugiere la realización rutinaria del vaciamiento profiláctico del compartimento central.<sup>96</sup> Sin embargo, en las guías revisadas del año 2009, ante la falta de evidencia se matiza y restringe esta indicación en función del riesgo.<sup>84</sup> Por otra parte, sabemos que las macrometástasis se asocian a peor pronóstico y a tumores de

gran tamaño, con extensión extratiroidea y multifocalidad.<sup>87,97-99</sup> Mientras que las micrometástasis no sabemos su significación clínica, no influyen en el pronóstico y solo son causa de recidiva locorregional en el 2% de los casos si no se actúa sobre ellas de forma profiláctica.<sup>92,100-1.</sup>

### ***1.2.3. Vías de diseminación del cáncer de tiroides.***

Actualmente, sabemos que el CDT se propaga desde el lado del tumor hasta los ganglios del compartimento central homolateral, desde aquí pasa a los ganglios del compartimento lateral homolateral, posteriormente a los compartimentos central y lateral contralateral y, finalmente, al mediastino.<sup>103-104</sup>

La incidencia de afectación ganglionar en el compartimento central es mayor que en el lateral, y a su vez, a nivel yugular es más frecuente que a nivel supraclavicular, siendo muy infrecuente la afectación de ganglios submentonianos. Hasta en un 25% de los pacientes con CPT se pueden encontrar metástasis de más de 1cm en los compartimentos contralaterales, fundamentalmente en el central.<sup>105</sup>

No hay que olvidar que las lesiones situadas en el istmo pueden diseminar al compartimento central bilateralmente y en un porcentaje no despreciable (hasta 45%) pueden aparecer metástasis laterocervicales sin diseminación previa por el compartimento central. Son las llamadas skip metastases, y corresponden generalmente a tumores situados en el polo superior del tiroides.<sup>105</sup>

La microdissección por compartimentos del tejido linfograso está indicada en casos de afectación ganglionar. Se basa en la evidencia de que la cirugía radical primaria tiene un impacto favorable en la supervivencia del grupo de alto riesgo y en la tasa de recurrencia del de bajo riesgo.

#### **1.2.4. Indicaciones del vaciamiento ganglionar.**

- **Vaciamiento ganglionar terapéutico del compartimento central.**

Se indica disección del compartimento central en todos los pacientes con afectación clínica de los ganglios centrales y laterocervicales. Hay consenso en efectuar vaciamiento ganglionar terapéutico en todos los casos en los que los estudios preoperatorios o el examen intraoperatorio muestren la presencia de metástasis ganglionares en dicho nivel (macrometástasis). Se basa en la evidencia que la cirugía radical primaria tiene un impacto favorable en la supervivencia en el grupo de pacientes de alto riesgo, y en la tasa de recidiva en los de bajo riesgo. Este riesgo de recidiva es mayor en pacientes con múltiples ganglios afectados o con extensión extraganglionar.<sup>84,106</sup>

En cuanto a la extensión del vaciamiento terapéutico, una vez confirmada intraoperatoriamente la afectación ganglionar de adenopatías sospechosas por ecografía o inspección intraoperatoria, se está de acuerdo en realizar el vaciamiento de forma bilateral. Del mismo modo, en casos con adenopatías laterocervicales positivas y metástasis ocultas del compartimento central, se indica la exéresis bilateral de este dada la alta tasa de afectación bilateral.<sup>107</sup>

- **Vaciamiento ganglionar profiláctico del compartimento central.**

No hay pruebas de que mejore las tasas de recurrencia o mortalidad, pero permite conocer exactamente el estadio de la enfermedad y definir la estrategia de tratamiento y seguimiento posterior.

En la actualidad se mantiene la controversia de si en el CPT se debe aplicar de forma sistemática un vaciamiento ganglionar del compartimento central del cuello al estar este afectado en un porcentaje muy elevado de los casos: su incidencia es mayor en el CPT y más baja en el CFT y el de células de Hürthle.

Según las guías revisadas de la American Thyroid Association, la recomendación de realizar vaciamiento ganglionar profiláctico del compartimento central se restringe exclusivamente a pacientes con tumores T3 y T4.

En el caso de tumores con estadios T1 y T2 el tema es controvertido; los expertos, en nivel de recomendación c, aconsejan no hacer linfadenectomía sistemática en este territorio: cuando no se dispone de cirujanos expertos en esta disección consideran preferible asumir el riesgo potencial de recidiva.

Por otra parte, el vaciamiento ganglionar central profiláctico no está exento de complicaciones, y así varias publicaciones han mostrado un aumento significativo de morbilidad asociada, especialmente de hipoparatiroidismo permanente (con tasa que oscilan entre el 4% reportado por Henry et al. Y el 16% de Giordano et al.<sup>108,109</sup>). Para minimizarla, se han propuesto vaciamientos centrales ipsilaterales al tumor, incluyendo los ganglios prelaríngeos, pretraqueales y los de la cadena recurrencial homolateral.<sup>110,111</sup>

Actualmente, la decisión de realizar un vaciamiento ganglionar profiláctico del compartimento central debe estar justificada en función del riesgo individual de cada paciente y la experiencia del cirujano y valorarla frente al riesgo del paciente y la posibilidad de recurrencia (que no sea superior al 2% para las micrometástasis).

- **Compartimento laterocervical.**

En este espacio se realiza vaciamiento ganglionar radical modificado o vaciamiento ganglionar funcional, que incluye los compartimentos II-III-IV-Vb y que preserva el nervio espinal, el músculo esternocleidomastoideo y la vena yugular interna.<sup>84,112,113.</sup>

En cuanto a la actuación en el V, este nivel está afectado en una baja proporción de casos (del 5 al 10%) que fundamentalmente se dan el subgrupo Vb (desde el borde inferior del cartílago cricoides hasta la clavícula), por lo que

algunos autores no recomiendan la exéresis sistemática del grupo Va (en relación con el nervio espinal) para evitar el síndrome de shoulder.<sup>114</sup>

El vaciamiento profiláctico de esta zona no ha demostrado mejorar la supervivencia, por lo que se realiza siempre de forma terapéutica cuando hay afectación ganglionar laterocervical clínica comprobada (por citología, o biopsia o por la detección de concentraciones elevadas de tiroglobulina en el aspirado). Intraoperatoriamente se puede realizar biopsia de adenopatías sospechosas.<sup>84,106,112</sup>

Desde el punto de vista técnico se aconseja que el vaciamiento ganglionar cervical sea orientado por compartimentos, evitando el “picoteo” aislado de ganglios afectados (berry picking) con el que se obtienen peores resultados oncológicos y tasas de recidiva de hasta el 71%.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la probabilidad de afectación de este compartimento está relacionada con el grado de invasión del compartimento central.

La resección de las metástasis ganglionares presentes en el compartimento lateral del cuello reduce el riesgo de recidiva y posiblemente de mortalidad. Los factores pronósticos de recidiva en el compartimento laterocervical son el tamaño tumoral y el número de ganglios positivos, tanto a nivel central como lateral, más que el número total de ganglios resecados en el compartimento lateral.<sup>115,116</sup>

El tratamiento de elección del CFT es la tiroidectomía total, que suele realizarse en dos tiempos, dada la dificultad diagnóstica de la citología y el estudio por congelación de la biopsia intraoperatoria.

Los tipos de linfadenectomía son los mismos que los propuestos para el CPT. Sin embargo, en el CFT, la indicación de la linfadenectomía se restringe exclusivamente a aquellos casos con afectación ganglionar confirmada pre o intraoperatoriamente.

No está justificada la linfadenectomía profiláctica, dada la baja tasa de afectación ganglionar que se produce en CFT.<sup>84,106</sup>

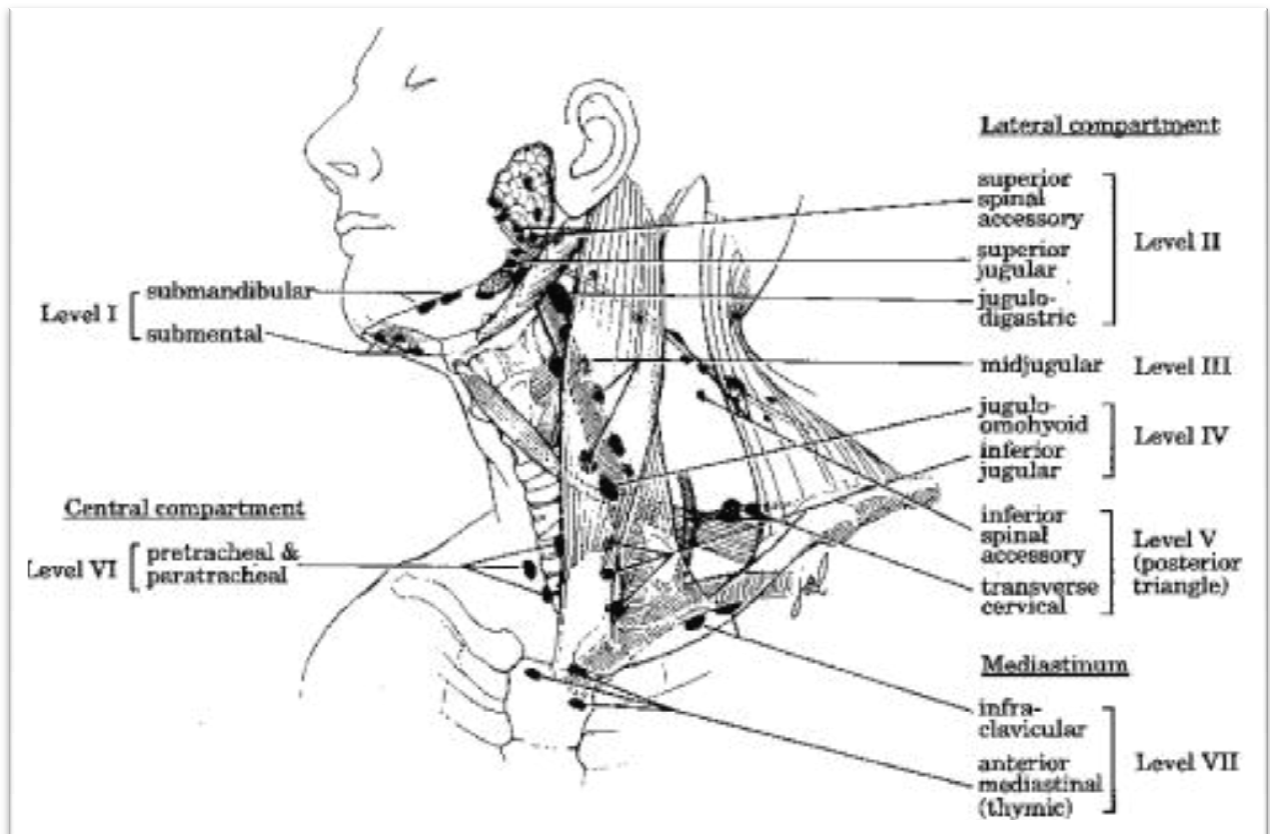


Figura I.3. Compartimentos ganglionares cervicales y mediastino.

### **I.3. Actitud quirúrgica ante la recidiva del cáncer de tiroides.**

La recurrencia se define como la persistencia y/o el aumento de tiroglobulina (Tg) sérica basal o estimulada, con o sin imágenes de lesión estructural, tras un periodo de tiempo en remisión libre de enfermedad de seis a doce meses. Puede ser precoz (antes del año) o tardía, siendo la primera muy preocupante desde el punto de vista pronóstico.<sup>117</sup>

#### ***I.3.1. Tipos de recidiva.***

De acuerdo con Coburn et al.<sup>118</sup>, las recidivas pueden ser locales, regionales, locorregionales y a distancia (metástasis). La recidiva local (cuya incidencia se cifra en un 13%) es la que aparece en el tejido tiroideo residual cuando inicialmente se ha realizado una hemitiroidectomía, en el lecho tiroideo o en el tejido peritiroideo no ganglionar. Se relaciona con el grado de invasión del tumor y el procedimiento quirúrgico utilizado inicialmente, generalmente técnicamente insuficiente. Son factores determinantes de su aparición la invasión extracapsular y la multicentricidad del tumor.<sup>119</sup> La recidiva regional, que generalmente suele ser ipsilateral, afecta al 53% de los pacientes y siempre es ganglionar, localizándose en el compartimento central y/o en los ganglios del compartimento lateral. La recidiva locorregional se cifra en el 6% y resulta muy difícil localizar su origen exacto, especialmente cuando ya ha alcanzado cierto tamaño. Por último las metástasis a distancia se cifran en el 13%, y las más frecuentes son las pulmonares y las óseas; pueden ser sincrónicas con la recidiva local o regional<sup>120</sup>. Aunque muy raras, se han descritos metástasis subcutáneas o intramusculares que aunque no agravan la supervivencia son predictoras de otras posibles lesiones a distancia.

#### ***I.3.2. Diagnóstico de la recidiva.***

La recidiva del cáncer de un CDT puede manifestarse clínicamente en forma de una tumoración cervical con o sin síntomas de crecimiento tumoral

extratiroideo o, como es más frecuente, puede ser sospechada a raíz de un aumento de la Tg acompañado o no de una positividad en el rastreo con I<sup>131</sup>.

En los casos en los que la recidiva se diagnostica clínicamente, el proceso diagnóstico debe encaminarse hacia la búsqueda de otros focos tumorales para seleccionar la mejor terapia posible. Pero el problema fundamental es el diagnóstico del paciente en remisión, en el que se observa un aumento de la Tg (basal o estimulada) en ausencia de anticuerpos, así como un rastreo negativo. Esto ocurre en cierta frecuencia (entre el 30 y el 75%) en gran parte de las recidivas locales y sobre todo en las regionales, debido a su pequeño tamaño o a la desdiferenciación que lleva a la pérdida de la capacidad de captar yodo.

El diagnóstico debe fundamentarse en el análisis del tipo de tratamiento realizado inicialmente y en el valor absoluto de las concentraciones de Tg. Si el tratamiento inicial se considera correcto (es decir, se ha realizado intentando evitar la recidiva), habría que pensar en la posibilidad de una metástasis a distancia, especialmente si las concentraciones de Tg basal son elevadas. Si, por el contrario el tratamiento inicial es incorrecto y las cifras de Tg no son muy elevadas, habría que pensar en una recidiva locorregional o en los ganglios cervicales.

Entre las pruebas que disponemos para el diagnóstico destacan la valoración adecuada de las concentraciones plasmáticas de la Tg en ausencia de anticuerpo (e incluso la tendencia evolutiva de los propios anticuerpos), el rastreo con I<sup>131</sup>, el estudio ecográfico y otras técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC).

- **Tiroglobulina sérica.**

De acuerdo con la American Thyroid Association la persistencia o recurrencia tras tiroidectomía total y ablación de restos se define como una Tg basal mayor de 0.5ng/ml o mayor de 2ng/ml tras estimulación con tirotropina humana recombinante (TSHhr) o retirada de T4 con anticuerpos anti-Tg negativos. Asimismo, la tendencia al aumento de Tg basal de 0.3ng/ml/año es un buen indicador de recurrencia y con una sensibilidad diagnóstica del 83.3% y una especificidad del 94.4%. El tamaño de la recidiva puede condicionar la concentración plasmática de Tg<sup>121</sup>. Aunque la Tg realizada con métodos de detección modernos (y siempre con la misma técnica y laboratorio) es el mejor marcador de CDT, no hay que olvidar que la tendencia a la desdiferenciación puede hacer que la producción de Tg sea escasa. Esto no quiere decir, no obstante, que todas las recurrencias detectadas con técnicas de imagen y bajas concentraciones de Tg signifiquen un tumor desdiferenciado.

Aunque la sensibilidad para la detección de una recidiva aumenta con la estimulación de la TSH (bien mediante retirada del tratamiento hormonal o bien mediante la utilización de TSHhr)<sup>122</sup>, se admite en la actualidad que si en el momento de la ablación la concentración de TG es indetectable no es necesario obtener cifras estimuladas a los 6 ó 18 meses.<sup>123</sup>

En los casos de presencia de anticuerpos anti-Tg (lo que ocurre en al menos un 20% de los pacientes), puede utilizarse la tendencia de los anticuerpos como marcador diagnóstico y evolutivo, pues estos aumentan antes del diagnóstico de la recidiva y disminuyen paulatinamente en los pacientes libres de enfermedad.<sup>124</sup>

En la interpretación de los resultados hay que tener en cuenta que la Tg sérica obtenida bajo supresión, y menos frecuentemente la estimulada, puede no identificar pacientes con restos tumorales mínimos. La Tg estimulada puede no identificar estos pacientes debido a la presencia de anticuerpos bloqueantes o, aunque es infrecuente, a la producción o secreción definitiva o ausente de Tg por el tumor. A pesar de ello, su simple determinación estimulada con

TSHhr menor de 0.5 ng/ml en ausencia de anticuerpos tiene una sensibilidad diagnóstica para definir un paciente libre de enfermedad del 98-99.5%.<sup>125</sup>

- **Rastreo corporal.**

En los últimos años se ha pasado de utilizar rutinariamente el rastreo diagnóstico a la utilización de concentraciones plasmáticas de Tg junto con ecografía cervical, especialmente en los pacientes de bajo riesgo. En las guías actuales el rastreo diagnóstico no se recomienda como método rutinario después de un año de la administración terapéutica de yodo en pacientes de bajo riesgo con Tg estimulada negativa y ecografía cervical negativa<sup>5</sup>. Puede tener alguna utilidad en el seguimiento de casos con riesgo intermedio alto y persistencia de la enfermedad<sup>126,127</sup>, y parece ser más sensible para la detección de metástasis pulmonares y, quizás, óseas, aunque en este último caso la RM puede que aporte mejores resultados.

En los casos en los que se obtenga un rastreo positivo, la imagen funcional debe confirmarse mediante una técnica de imagen (TC-RM) y asegurarse mediante punción aspiración con aguja fina con determinación de Tg en el líquido del aspirado.

- **Ecografía cervical.**

La ecografía cervical realizada por un experto, incluyendo el estudio del lecho tiroideo y las cadena ganglionares, con punción con aspiración con aguja fina guiada y determinación de Tg en el líquido de lavado en muestras no diagnósticas se considera la primera prueba de imagen para la detección de lesiones estructurales en pacientes con carcinoma tiroideo<sup>128,129,130</sup>. Junto con la determinación de Tg, aporta una excelente sensibilidad y valor predictivo negativo en el seguimiento de pacientes de bajo riesgo. Debe realizarse a los 6 y 12 meses del tratamiento inicial con I<sup>131</sup>, y anualmente durante tres a cinco años, dependiendo del riesgo de recidiva y los valores de Tg.<sup>126</sup>

- **TC y PET-TC.**

La TC es, junto con la ecografía, una de las técnicas fundamentales para el diagnóstico de las recidivas cervicales. Además, permite explorar el mediastino y el tórax para la detección de metástasis pulmonares . Puede realizarse con contraste , pues al cabo de 30 a 45 días se ha eliminado la carga de yodo y no interfiere en la posible utilización terapéutica de I<sup>131</sup>. La TC permite planificar correctamente la intervención quirúrgica y es indispensable en casos de recidiva locales o regionales que puedan afectar a la tráquea o al esófago. Su utilización es recomendable en los pacientes con alto riesgo de recidiva o que presentan tejido tiroideo residual así como, tras la ecografía, en los pacientes con Tg elevada y rastreo negativo. En la región cervical, la resonancia magnética es menos sensible que la TC, aunque la imagen en T2 puede ser más sensible en las lesiones laterales quísticas. Su mayor utilidad puede ser en el diagnóstico de metástasis óseas.

En la actualidad la PET-TC es una prueba útil para la localización de recidivas que no captan yodo y el carcinoma de células de Hürthle<sup>131</sup>, además de tener valor pronóstico. Identifica lesiones en el 75-80% de los pacientes con Tg persistentemente elevada y rastreo negativo, y su sensibilidad aumenta en los pacientes con TSH suprimida mayor de 5 a 10 ng/ml<sup>132</sup> y en los casos de tumores menos diferenciados. Además, puede ser útil en la identificación de aquellos pacientes que pueden beneficiarse de la radioterapia externa en el cuello si existe persistencia de captación del radiofármaco utilizado<sup>133</sup>. Su sensibilidad aumenta si se realiza con TSH estimulada, a pesar de lo cual es variable; depende del tamaño de la lesión, que debe ser al menos mayor de 8mm.

### ***1.3.3. Tratamiento.***

El tratamiento de las persistencias o recidivas de CDT debe ser lo más precoz posible, antes de que sea clínicamente evidente. Pueden distinguirse tres situaciones concretas: pacientes con lesiones no localizadas (Tg positiva y rastreo negativo), pacientes con lesión estructural (anatómicamente localizada)

y casos inoperables y no captadores de yodo susceptibles a radioterapia externa.

- **Pacientes sin lesión estructural.**

Mientras que las diferentes opciones terapéuticas consideran la cirugía si la lesión está localizada y es resecable, y el tratamiento complementario con  $I^{131}$  si la lesión es captadora, en los casos de recidiva en los que se aprecian alteraciones estructurales no existe un claro consenso sobre que tratamiento es el más apropiado<sup>134</sup>. Sigue recomendándose el tratamiento empírico con dosis de 100 a 150 mCi de  $I^{131}$ , con el objetivo de intentar localizar la lesión mediante rastreo terapéutico y esperar algún efecto sobre ella. Puesto que es menos efectivo en las pequeñas lesiones ganglionares<sup>135</sup>, si se detectara algún pequeño ganglio linfático anormal en la ecografía y tras el tratamiento con  $I^{131}$  no se resolviera en seis meses, debería considerarse la extirpación quirúrgica. Por tanto, una vez localizada la lesión mediante las distintas técnicas de imagen, dependiendo de su tamaño puede utilizarse el rastreo para localizar otras lesiones de pequeño tamaño e identificar aquellas captadoras y susceptibles del tratamiento adicional con  $I^{131}$

Un problema adicional es el de los pacientes con concentraciones bajas de Tg que previamente se habían considerado libres de enfermedad<sup>136</sup>. A menudo, estos pacientes de bajo riesgo presentan concentraciones escasas de Tg difíciles de normalizar tras cirugías agresivas y dosis terapéuticas de  $I^{131}$ . En estos casos pacientes con Tg suprimida baja (menos de 5ng/ml) y rastreo diagnóstico y ecografía cervical negativa, puede observarse un descenso gradual de Tg en un periodo de cinco años, por lo que, simplemente, pueden ser mantenidos en observación.<sup>137</sup>

- **Pacientes con lesión estructural.**

En los casos en los que la recidiva está localizada anatómicamente, la cirugía es la primera línea terapéutica, aunque dependa de la localización y del tamaño de la lesión. Si la lesión es captadora de  $I^{131}$ , puede complementarse la

cirugía con una nueva dosis; por lo contrario, se evitará preoperatoriamente no captadores por su escasa eficacia. Se ha comunicado que no existen diferencias en el posible descenso de Tg o en la supervivencia libre de recurrencia entre los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con I<sup>131</sup> y los que no lo recibieron<sup>137</sup>. En los casos de recidivas locorregionales sincrónicas con metástasis a distancia se discute la necesidad de operarlas, a menos que la metástasis sea tratable con esperanza de supervivencia o que la recidiva afecte a estructuras vitales que requieran paliación.

En los pacientes en los que se actuó sobre los ganglios durante la primera intervención, el 80% de las persistencias y recidivas se localizan en el compartimento central y/o lateral. En las recidivas locales lo más frecuente es la localización en el lecho tiroideo con la posible afectación del eje aerodigestivo, y muy pocas veces con afectación de la laringe.

La cirugía linfática en segundo tiempo con intención curativa queda reservada para los casos con enfermedad clínica detectable diagnosticada en el periodo postoperatorio, en las recidivas precoces y en la enfermedad que progresa en el cuello o en el mediastino superior. La enfermedad a largo plazo bioquímicamente estable que se ha diagnosticado de novo debido a la mayor sensibilidad de las técnicas de imagen<sup>138</sup> y los casos con un número mínimo de ganglios sospechosos (generalmente laterales con tamaños medios de 13 mm) que se mantienen estables en las revisiones sucesivas con crecimientos anuales menores de 3 mm no son indicación de cirugía inmediata ganglionar y pueden ser seguidos a largo plazo, valorando cada caso de acuerdo a las características evolutivas ecográficas y bioquímicas de cada paciente.<sup>139</sup>

La afectación linfática debe ser tratada mediante linfadenectomía compartimental, ya sea central, lateral o ambas, puesto que es frecuente encontrar más adenopatía afectadas que las detectadas por la ecografía y/o TC. No hay que olvidar que las técnicas más conservadoras se acompañan de un alto porcentaje de recidivas, pues las adenopatías mayores de 1 cm en el compartimento central y de 2 cm en el lateral suelen acompañarse de crecimiento extracapsular, así como aquellas que son PET positivas<sup>126</sup>.

A nivel central deben incluirse siempre los ganglios del grupo VIb y tener en cuenta el riesgo de nervio recurrente debido a la cicatriz creada por la intervención anterior, así mismo la mayor tasa de hipoparatiroidismo que provoca la extirpación involuntaria de las paratiroides (especialmente las inferiores) al incluir en la pieza los ganglios del grupo VI y el resto tímico.

A nivel lateral la intervención debe incluir los grupos II a V, si bien el II y el V son los que se afectan con menor frecuencia, en forma de linfadenectomía radical modificada o radical clásica si la afectación yugular del nervio espinal o del esternocleidomastoideo lo exige.

En los casos en los que la recidiva se localice en un ganglio central o lateral aislado, en un paciente que ya había sido sometido previamente a una linfadenectomía reglada, se puede extirpar el ganglio afectado únicamente o tratarse con métodos alternativos como etanol, crioablación o radiofrecuencia.<sup>140,141</sup>

En los casos de enfermedad ganglionar mínima, la localización preoperatoria puede ser difícil, especialmente en segundas recidivas de pacientes que han sido operados previamente. Para facilitar la localización, en estos casos se ha propuesto la ecografía realizada por el cirujano<sup>142</sup>, la ecografía preoperatoriamente inmediata<sup>143</sup>, la ecografía intraoperatoria guiada por un colorante<sup>144</sup> o la cirugía radioguiada con <sup>99</sup>Tc<sup>145</sup> o <sup>131</sup>I<sup>146</sup>

## **I.4. Cirugía radioguiada.**

### ***I.4.1. Concepto.***

La cirugía radioguiada es aquella en la que la localización de una estructura es guiada antes y durante el propio acto quirúrgico por radiación gamma procedente de esa estructura.

El objetivo es la utilización de técnicas quirúrgicas menos agresivas con eficacia terapéutica similar a las convencionales. Surge como una necesidad de reducir la agresión quirúrgica, uno de los problemas de la cirugía de rescate es que se suele realizar a ciegas. La cirugía de rescate oncológico radioguiada persigue mejorar esta situación, con ella se pretende establecer un puente entre las técnicas de diagnóstico por imagen y la cirugía intervencionista, intentando identificar preoperatoriamente pequeños focos neoplásicos y así facilitar la labor del cirujano.

Como ventajas podemos mencionar la detección rápida y eficaz del tejido tumoral, la confirmación de la resección tumoral completa, la extirpación más circunscrita de la lesión y un mejor resultado estético.

### ***I.4.2. Antecedentes históricos.***

La evolución de los procesos diagnósticos y quirúrgicos en la últimos años ha contemplado un vertiginoso avance debido a nuevas tecnologías en el campo del diagnóstico por la imagen, así como en técnicas quirúrgicas más conservadoras con resultados incluso mejores a los clásicos.

Desde finales del siglo pasado y, especialmente , en la época inicial del siglo XXI, ha cobrado gran importancia la cirugía radioguiada, principalmente por implementación de la técnica de localización del ganglio centinela así como la localización radioguiada de lesiones ocultas (ROLL).

Hace más de 30 años Ramón Cabañas estableció el concepto de GC basándose en estudios de drenaje linfático testicular y pene y afirmó que este ganglio era la primera localización de las metástasis ganglionares, pudiendo

ser el único afecto. Concluyó que si la biopsia del GC era negativa, se podía evitar la linfadenectomía inguinal.

Sin embargo, no fue hasta 1992 cuando el Dr. Donald Morton, describió el concepto actual de ganglio centinela y la técnica del “mapa linfático”, en el melanoma maligno, recordando la idea de que la progresión de los tumores sólidos por los vasos linfáticos se realiza de forma progresiva y ordenada. La técnica fue descrita utilizando colorantes vitales con resultados optimistas pero modestos. La introducción de los coloides radiactivos y la realización de una linfogammagrafía y la posterior localización intraoperatoria con sonda detectora hizo que la técnica adquiriese robustez, fiabilidad y se pudiese realizar en cualquier hospital con Medicina Nuclear.

Alex y Krag en 1993 utilizaron la sonda de detección de rayos gamma en un modelo animal y posteriormente en pacientes con cáncer de mama y melanoma.

Giuliano en 1994 aplicó el uso intraoperatorio del colorante vital en pacientes con cáncer de mama y Albertini utilizó una combinación de ambos métodos. La hipótesis de validación del GC la efectuó Turner, quien estudió a las 103 primeras pacientes intervenidas por Giuliano, hallando metástasis sólo en un ganglio centinela. Concluyó que si el GC está libre de metástasis, la probabilidad de afectación del resto de ganglios es inferior al 0.1%.

El uso de GC en el CDT fue propuesto hace 15 años por Kelemen<sup>148</sup>, desde entonces sus indicaciones, beneficios y limitaciones han sido motivo de intenso debate, siendo la principal utilidad en el cáncer papilar de tiroides.

En 1996 el Instituto Europeo de Oncología de Milán, describió una nueva técnica para localización de lesiones no palpables de mama, a la que se denominó ROLL (radioguided occult lesion localization)<sup>149</sup>.

La técnica ROLL está basada en la inyección intratumoral de un radiofármaco con nula o escasa difusión desde la zona de inyección. La distribución uniforme de las partículas en el interior del tumor exige inyectar el radiofármaco lo más central posible. Se busca que tanto la distancia del centro

de la lesión a los márgenes de la pieza quirúrgica así como la concetricidad de la lesión alcancen un alto nivel de precisión.

Se estudiaron 196 pacientes en un año, concluyéndose que se trataba de una técnica altamente satisfactoria y reproducible, utilizándose actualmente de forma rutinaria en su instituto.

La serie más larga publicada, hasta el momento, por el grupo de Milán, incluye 812 pacientes y en ella consiguen una exéresis completa de la lesión en el 99.5% de los casos.<sup>149</sup> Ante la presencia de estos resultados se comienza a utilizar la cirugía radioguiada en otros pacientes oncológicos.<sup>150</sup>

## **Radioguided Surgery of Occult Breast Lesions**

A. Luini,<sup>1</sup> S. Zurrída,<sup>1</sup> V. Galimberti<sup>1</sup>  
and G. Paganelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Senology; and <sup>2</sup>Division of Nuclear  
Medicine, European Institute of Oncology,  
Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy

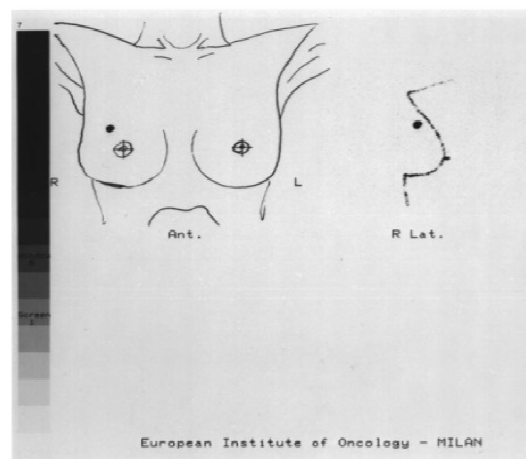


Figura I.3.- Imagen gammagráfica anterior y lateral tras localización de lesión mamaria (ROLL).

### **1.4.3. Radiofármacos.**

El radiotrazador ideal para esta técnica es el que asegura que la migración de la radiactividad desde el sitio de inyección sea la menor posible.

Los macroagregados de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  (MAA- $^{99m}\text{Tc}$ ), presentan una migración mínima debido al tamaño de las partículas, presentando el 95% de las mismas una dimensión máxima de hasta 150  $\mu\text{m}$ .

Los productos de la ruptura de macroagregados, una vez incorporados a la circulación en forma de microcoloides de albúmina, son rápidamente eliminados por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, esencialmente hígado y bazo. Tras la metabolización del microcoloide, el tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) se incorpora al sistema circulatorio, de donde es eliminado y excretado a través de la orina.

El  $^{99m}\text{Tc}$  es un radioisótopo que se desintegra con emisión de radiación gamma, presentando una energía de 140 KeV y con un periodo de semidesintegración de 6 horas a  $^{99}\text{Tc}$ , que puede considerarse cuasi estable.

## II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### II.1. Objetivo principal.

El objetivo principal de este trabajo consiste en exponer nuestra experiencia en un nuevo método de cirugía radioguiada, para la detección y terapéutica de posibles recidivas locorreionales mediante la técnica ROLL (radioguided occult lesion localisation) en pacientes diagnosticados de Cáncer Diferenciado de Tiroides, que previamente han sido tratados mediante cirugía y terapia complementaria con <sup>131</sup>I.

### II.2. Objetivos secundarios.

Estudiar las indicaciones de la técnica ROLL, tras ser valorados los pacientes en el comité de cáncer de tiroides del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, en el que ha existido previamente consenso multidisciplinar para la aplicación de este protocolo específico.

Establecer la técnica que debe ser utilizada en la práctica diaria, en cuanto a los diferentes pasos a seguir en todo el procedimiento, para que este método de cirugía radioguiada sea reproducible.

Analizar las variables que mejor predicen la presencia de una recidiva ganglionar o tumoral de cáncer diferenciado de tiroides, al estudiar y comparar las piezas de exéresis quirúrgica.

Valorar la morbimortalidad secundaria a este procedimiento comparada con la cirugía convencional para el tratamiento de la recidiva. Y la mejora que esta técnica reporta en cuanto a estancia hospitalaria, ahorro de recursos sanitarios, etc.

## III. MATERIAL Y MÉTODO

### III.1. Diseño del estudio.

Se ha realizado un estudio descriptivo de una serie de casos prospectivos, realizados desde Enero del año 2013 a Octubre del 2015.

Se diagnostican en nuestra área sanitaria 50 casos de cáncer de tiroides al año, de ellos un 98% son tumores operables, siendo susceptibles de cirugía y terapia con <sup>131</sup>I. De todos ellos, la recidiva locorregional tiene lugar en un 4-6% de los casos intervenidos.

### III.2. Pacientes

#### III.2.1. Población de estudio.

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva entre todos lo remitidos al comité de Cáncer de Tiroides del Hospital Universitario Virgen de las Victoria de Málaga que presentaban recidiva locorregional de cáncer de tiroides.

El HUVV es un hospital de segundo nivel del sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Da cobertura a una población de 465.523 personas. El hospital atiende a pacientes procedentes de la Serranía de Ronda y Hospital Costa del Sol.

El comité de Cáncer de Tiroides está formado por ,cirujanos, endocrinos, médicos nucleares, patólogos, radiólogos y en menor medida oncólogos y radioterapeutas.

### **III.2.2. Criterios de selección de los pacientes.**

- **Criterios de inclusión.**

- Pacientes con cáncer de tiroides confirmado histológicamente y signos de recidiva locorregional potencialmente resecable.
- Una o dos áreas de recidiva, en lecho tiroideo o adenopatías regionales.
- Estudio ecográfico compatible con infiltración tumoral.
- Valor de tiroglobulina sérica aumentado.
- Lesiones de tamaño iguales o superiores a 1 cm.
- Consentimiento informado del paciente.

- **Criterios de exclusión.**

- Carcinoma no diferenciado de tiroides.
- Recidiva locorregional multifocal, superior a dos lesiones.
- Lesiones menores de un centímetro.
- Evidencia de enfermedad metastásica.
- Mujeres gestantes o en periodo de lactancia.

- **Criterios de retirada.**

- Retirada del consentimiento por parte de la paciente en cualquier momento del estudio.
- Cualquier circunstancia que, a criterio del médico responsable del tratamiento del paciente, justifique su retirada.

### III.3. Protocolo exploratorio.

Ante la presencia de una sospecha de recidiva tumoral por aumento de Tg en sangre y rastreo corporal con  $^{131}\text{I}$  (RCT) negativo, se procedió a realizar estudio ecográfico con la finalidad de detectar posibles adenopatías infiltradas o recidivas locales y si se identificaban signos ecográficos compatibles con infiltración tumoral (aumento de tamaño, hipoecogenicidad con pérdida de la definición del hilio, hipertrofia cortical excéntrica, calcificaciones puntiformes, aumento de la vascularización...). Posteriormente se procedió a realizar una PAAF (punción aspiración con aguja fina) de la lesión sospechosa con la finalidad de obtener confirmación citológica. Seguidamente se presentó cada caso de forma individualizada en la unidad multidisciplinar de cáncer de tiroides con la finalidad de decidir de forma consensuada el procedimiento a seguir.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado protocolizado para cirugía que se modificó incluyendo el empleo de la técnica ROLL. Anexo 1 Finalmente se procedió directamente a la práctica de la cirugía.

A todos los pacientes se les administró una dosis de 0.4-0.6 mCi de  $\text{MAA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Technescan LyoMAA Spain) en un volumen de solución salina de 0.05 ml. Se puede realizar 24 horas previas a la cirugía o el mismo día de la intervención. En nuestro caso la localización radioisotópica se realizó el mismo día de la intervención.

La inyección fue intralesional con aguja intramuscular 21G (0.8x4 mm) y guiada mediante ecografía. En dos primeros casos la inyección se realizó en el servicio de Medicina Nuclear de nuestro centro, realizada por el patólogo mediante guía ecográfica, con la posterior obtención de imágenes planares en proyección anterior y estudio tomográfico SPECT-CT (Xéleris. Infinia Hawkeye 4.GE)) centrado en región cervical y así comprobar la correcta inyección del radiofármaco en la lesión. En los pacientes restantes se procedió a inyección del radiofármaco en quirófano con el paciente intubado y la colaboración del radiólogo, patólogo, médico nuclear y cirujano.

#### **III.4. Localización quirúrgica.**

Se utilizó una sonda gamma intraoperatoria (Europrobe S553U) para localizar el punto de mayor actividad en piel (sobre la zona anatómica previamente conocida), a partir de la cual se realizó la incisión. Dentro del campo operatorio se utilizó en repetidas ocasiones la sonda detectora de radiación gamma para la localización de la lesión y para guiar los márgenes de resección. Una vez resecada la pieza quirúrgica se utilizó la sonda de detección para comprobar la ausencia de radioactividad en el lecho quirúrgico.

Las piezas de resección tras su extirpación fueron tratadas de la forma convencional para su estudio histopatológico. La fijación del tejido se realizó de manera inmediata, con formol tamponado al 10%, siendo las muestras correctamente etiquetadas con los datos de identificación del paciente y enviadas al servicio de anatomía patológica. Allí el procesamiento tras fijación fue el tallado de las adenopatías/recidiva tumoral en cortes seriados de 2 mm de grosor hasta la inclusión total, posteriormente fueron procesados y teñidos con Hematoxilina y Eosina (HE) para su estudio histopatológico rutinario.



Figura III.1.- Radiofármaco (MAA-<sup>99m</sup>Tc) preparado para inyección intratecal.



Figura III.2.- Paciente intubado y con la posición correcta preparado para el procedimiento.



Figura III.3.- Valoración ecográfica para identificar la adenopatía patológica.



Figura III.4.- Inyección del radiofármaco guiado por ecografía.

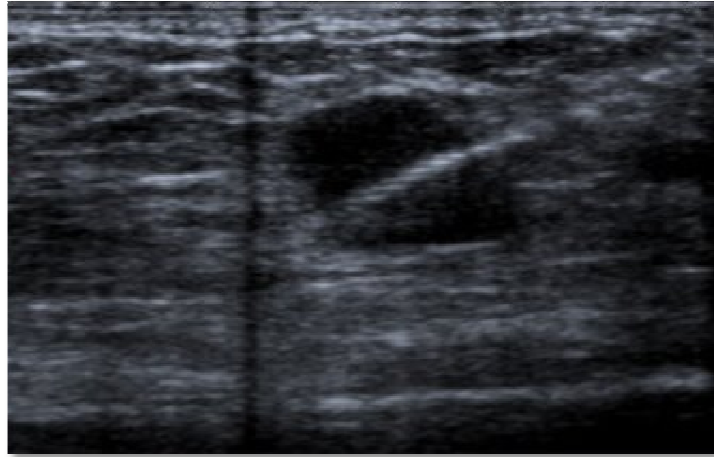


Figura III.5.-Imagen ecográfica que confirma inyección del radiofármaco intralesional.



Figura III.6.- Marca en piel del punto de inyección.



Figura III.5.- Pequeña incisión quirúrgica.



Figura III.6.- Localización mediante sonda detectora del radiofármaco.



Figura III.7.- Confirmación de actividad radiactiva en la pieza quirúrgica.



Figura III.8.- Adenopatía locorregional extraída para estudio histopatológico.



Figura III.8.-Estudio macroscópico.

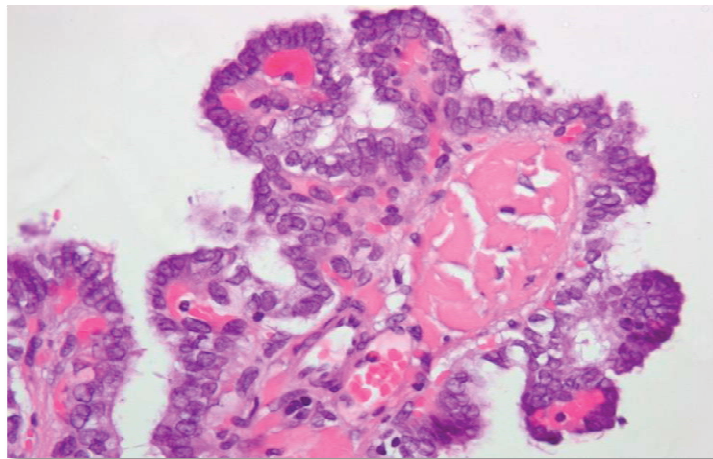


Figura III.9.- Histopatología compatible con metástasis de cáncer papilar de tiroides.

### III.5. Análisis estadístico.

Se analizaron y recogieron los datos de las diferentes variables, que englobaron aspectos epidemiológicos, los relacionados con el diagnóstico de recidiva (ecografía, tiroglobulina, PET, PAAF, lavado de tiroglobulina en la PAAF), y los datos relativos al procedimiento y procesamiento de la muestra, así como la morbilidad y estancia media. Se realizó un estudio prospectivo observacional donde las variables cualitativas se muestran en su distribución de frecuencias y las cuantitativas como media con desviación estándar o como media y rango intercuartílico.

El análisis de los datos se practicó a través de los programas estadísticos SPSS v.22, Minitab v.17 y R.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables de estudio, basado en frecuencias y gráficos.

Se realizó también contraste de asociación o dependencia estadística entre las variables, mediante test Chi-cuadrado Pearson, Chi-cuadrado Pearson-Yates, test exacto de Fisher o test de Razón de verosimilitud, según correspondía. El grado de asociación se midió mediante los coeficientes Phi y V de Cramer. Este análisis se llevó a cabo entre la variable AP y las variables explicativas.

Para la comparación de medias empleamos como test no paramétrico la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes variables.

Para los cruzamientos donde se dio una asociación estadísticamente significativa, se practicó regresión logística simple. La bondad del ajuste logístico se midió mediante las pruebas de Hosmer-Lemeshow, Desviación y Pearson. La significación individual de las variables mediante test de Wald. Se calcularon medidas diagnósticas como la odds ratio, sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC.

Se tomó un nivel de confianza del 90% en las estimaciones y pruebas estadísticas.

## IV. RESULTADOS:

### IV.1. Análisis descriptivo.

#### IV.1.1. Selección de pacientes.

Se estudiaron de forma prospectiva, entre enero de 2013 y Octubre de 2015, a 23 pacientes con posible recidiva de cáncer de tiroides, seleccionados de forma consecutiva entre los valorados en el comité de cáncer de tiroides de nuestro hospital (HUVV) que cumplían los criterios de inclusión.

De ellos, uno se retiró por tratarse de un carcinoma no diferenciado de tiroides, tipo medular. En definitiva, se han evaluado 22 pacientes.

#### IV.1.2. Características epidemiológicas y clínicas.

Los pacientes tenían una edad media de 51,95 años, con un rango comprendido entre 25 y 77 años (desviación típica 14,14), de ellos el 36,4% ( 8 pacientes) eran varones y el 63,6% (14 pacientes) mujeres.

Tabla IV.1.- Frecuencias Edad.

EDAD	Frecuencia	Porcentaje
20-29	2	9,09
30-39	3	13,64
40-49	3	13,64
50-59	6	27,27
60-69	7	31,82
70-79	1	4,55
Total	22	100

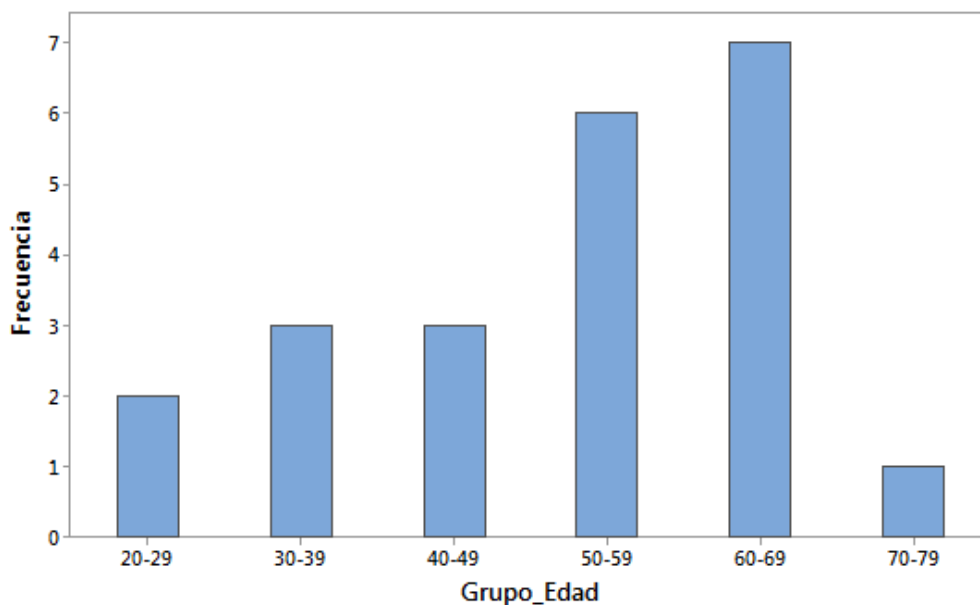


Figura IV.1. Gráficos de barras- Edad.

En relación al tipo histológico del tumor primario, el más frecuente fue el carcinoma papilar clásico que representaba un 86,4% (19 pacientes), seguido de la variante células altas en un 9,1% (2 pacientes), y por último, el carcinoma folicular de células de Hürthle en un 4,5% (1 paciente).

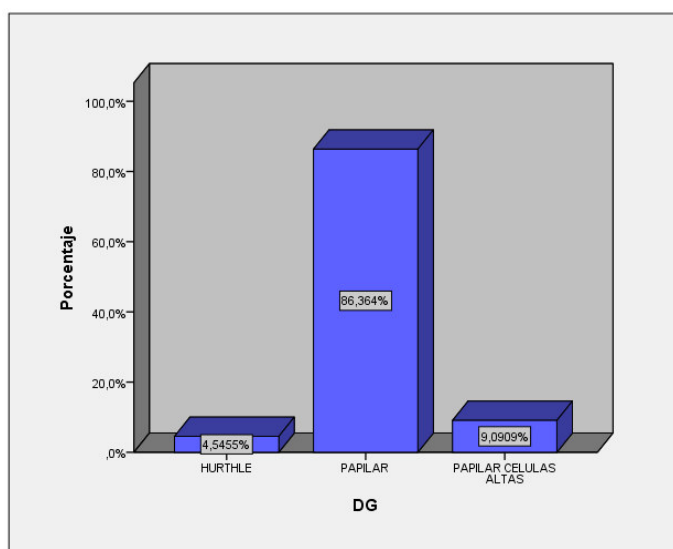


Figura IV.2.- Tipos histológicos.

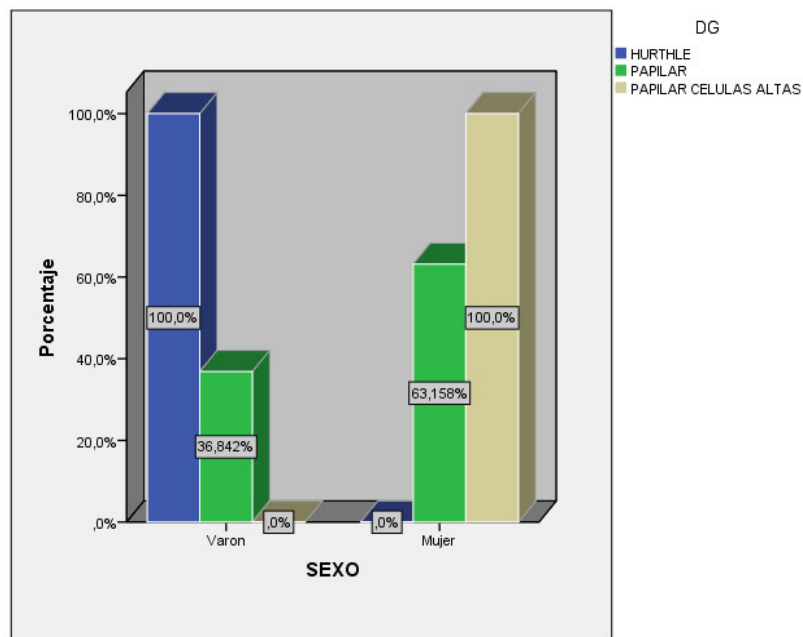


Figura IV.3.- Tipos histológicos, sexo. Diagrama de barras.

Previo a la cirugía de la recidiva, el 4,5% (1 paciente) fue intervenido en 6 ocasiones, el 4,5% (1 paciente) se reintervino en 5 ocasiones, el 4,5% fue reintervenido 4 veces, el 13,6% (3 pacientes) en 3 ocasiones, el 22,7% (5 pacientes) en dos ocasiones y el 50% de los pacientes (11 pacientes), una única vez.

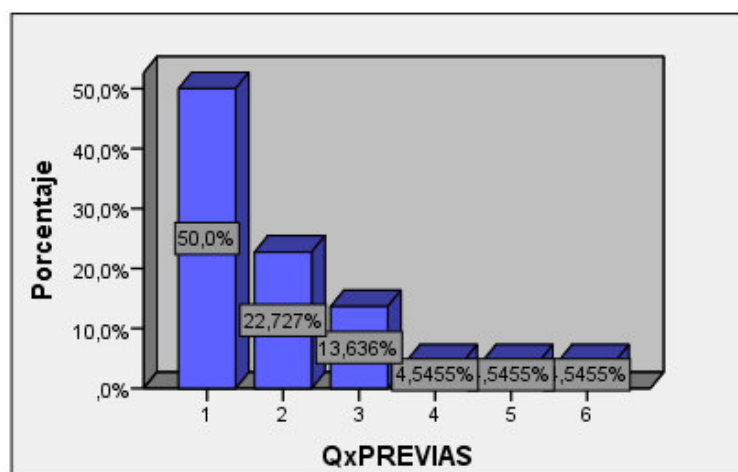


Figura IV.4.- Número de intervenciones quirúrgica.

Todos los pacientes excepto uno recibieron terapia complementaria con  $^{131}\text{I}$  después de la cirugía primaria. Con un máximo de 3 sesiones en el 9,1% (2 pacientes). El mayor porcentaje de pacientes 54,5% (12 pacientes) recibieron una dosis única de tratamiento complementario.

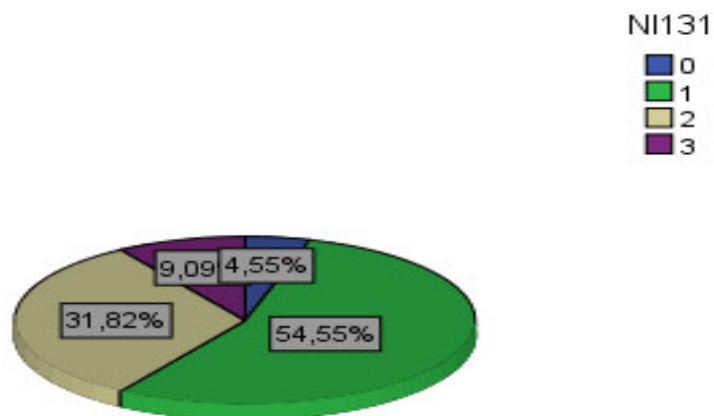


Figura IV.5.- Número de sesiones de tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .

#### IV.1.3. *Diagnostico de recidiva.*

- **Estudio ecográfico.**

La localización más habitual de la recidiva, valorado mediante estudio ecográfico fue la adenopatía, que representaba el 81,8% (18 pacientes) frente al 18,2% que se correspondía con una recidiva local, en lecho tiroideo (4 pacientes).

- **Valor de Tiroglobulina.**

El 40,9% de los pacientes presentaron un valor de Tg inferior a 1,4 ng/ml; el 50%, entre 1,4 y 78 mg/ml; y el 9,1%, superior a 78ng/ml.

Se toma como valor referencia, el usado en el laboratorio de nuestro hospital.

Tabla IV.2.- Frecuencia TG.

TG	Frecuencia	Porcentaje
< 1,4	9	40,9
1,4 - 78	11	50
>78	2	9,1
Total	22	100

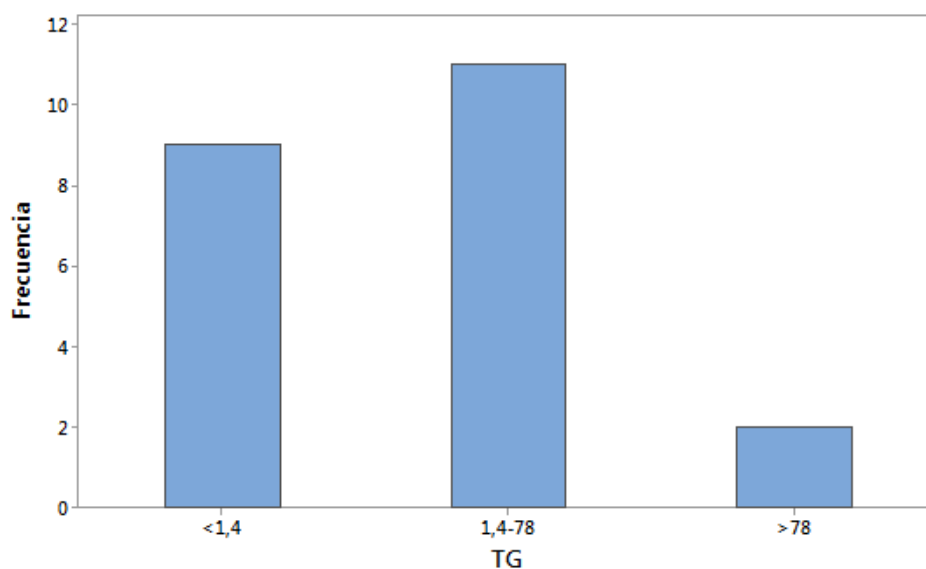


Figura IV.6.- Gráfico de barras TG.

- **Tomografía por emisión de positrones.**

La PET fue patológica, indicativa de enfermedad residual, en el 50% de los casos (11 pacientes), en el 27,3% ( 86 pacientes) fue negativa y en 5 pacientes no se disponía de esta exploración.

Tabla IV.3.- Frecuencias PET.

PET	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	11	50
Negativo	6	27,3
Valores perdidos	5	22,7
Total	22	100

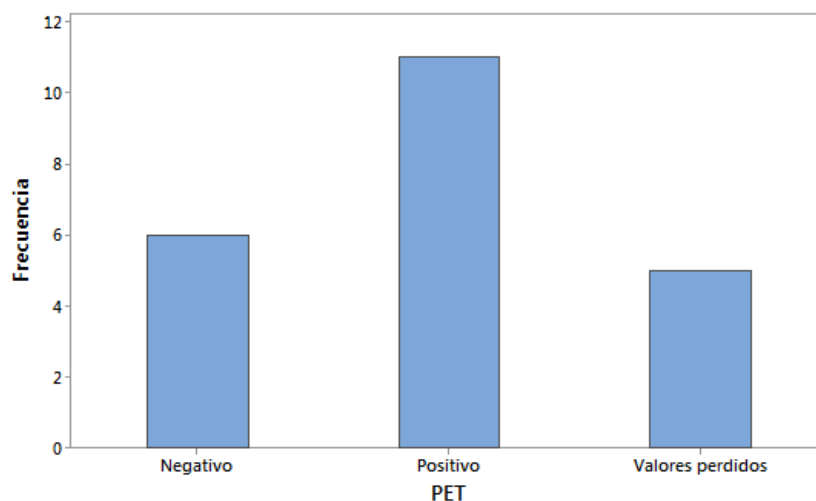


Figura IV.7.- Frecuencias PET.

- **Punción aspiración aguja fina.**

La confirmación histopatológica mediante PAAF, no se obtuvo en 3 pacientes, por muestra insuficiente, el resultado histopatológico fue negativo en el 22,7% (5 pacientes) y hubo confirmación histopatológica en el 63,6% (14 pacientes). Con un porcentaje válido del total realizado de 26,3% y 73,7% respectivamente.

Tabla IV.4.- Frecuencias PAAF.

PAAF	Frecuencia	Porcentaje
Positiva	14	63,6
Negativa	5	22,7
Valores perdidos	3	13,6
Total	22	100

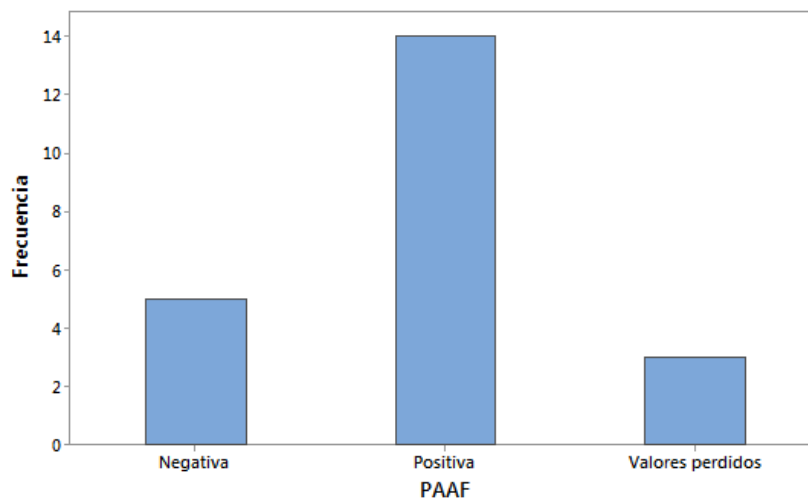


Figura IV.8.- Grafico de barras. PAAF.

- **Valor de tiroglobulina en el lavado de aguja de PAAF.**

La presencia de TG en el lavado de aguja PAAF fue negativa en el 27,3% (6 pacientes) frente al 59,1% (13 pacientes) en los que fue positiva. No se realizó en 3 pacientes (13,6%). Por tanto, el porcentaje válido, se corresponde con un 31,6% para los pacientes cuyo resultado fue negativo y un 68,4% para los que el resultado fue positivo.

Tabla IV.5.- Grafico de barras. PAAF

TGPAAF	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	13	59,1
Negativo	6	27,3
Valores perdidos	3	13,6
Total	22	100

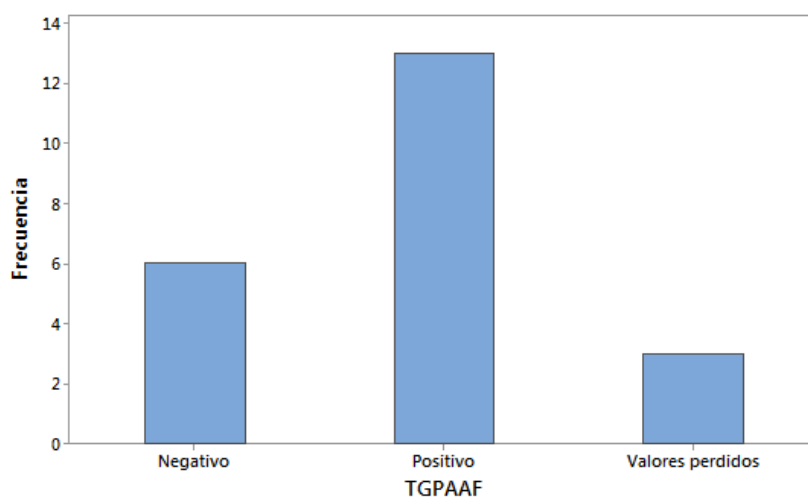


Figura IV.9.- Grafico de barras.TG PAAF.

#### IV.1.4. Procedimiento y procesamiento de la muestra.

La inyección del radiofármaco se realizó en todos los casos (22 pacientes) y en el 100% de los casos se localizó la lesión y fue extraída para su estudio histopatológico.

#### IV.1.5. Datos de estancia media y morbimortalidad.

En el 100% de los casos no hubo complicaciones durante la cirugía ni en el postoperatorio.

La estancia media hospitalaria fue de dos días en 14 pacientes (63,63%) y de un día en 8 pacientes (36,36%), por tanto la estancia media fue 1.8 días.

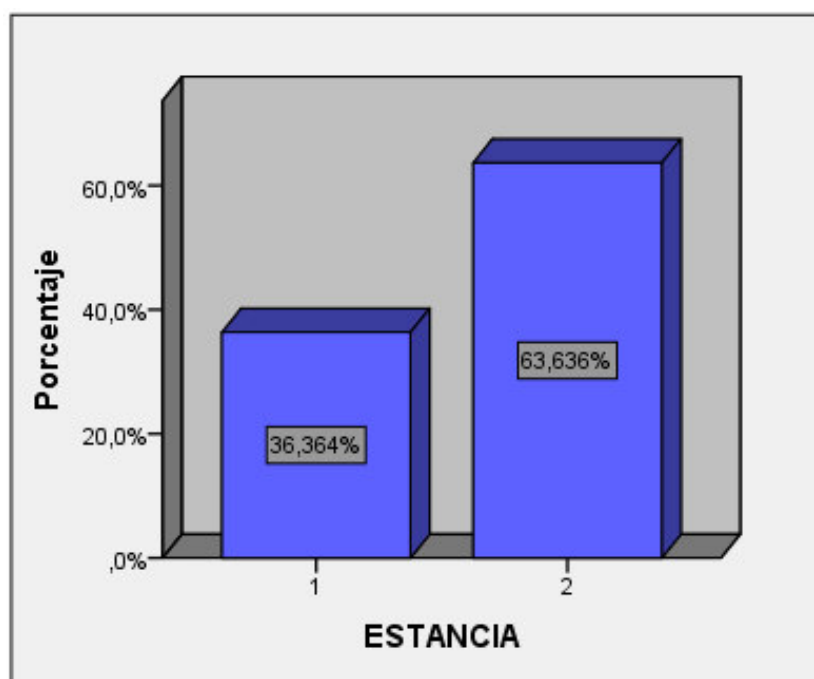


Figura IV.10.- Estancia media hospitalaria.

#### IV.1.6. Resultado histopatológico.

El resultado histopatológico no fue compatible con afectación ganglionar metastásica o recidiva local en el 27,2% de los casos (6 pacientes) y fue patológico, compatible con recidiva locorregional en el 72,7% de los casos (16 pacientes).

Tabla IV.6.- Anatomía patológica.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	
Negativa	6	27,2	27,2	
Positiva	16	72,7	72,7	
Total	22	100,0	100,0	

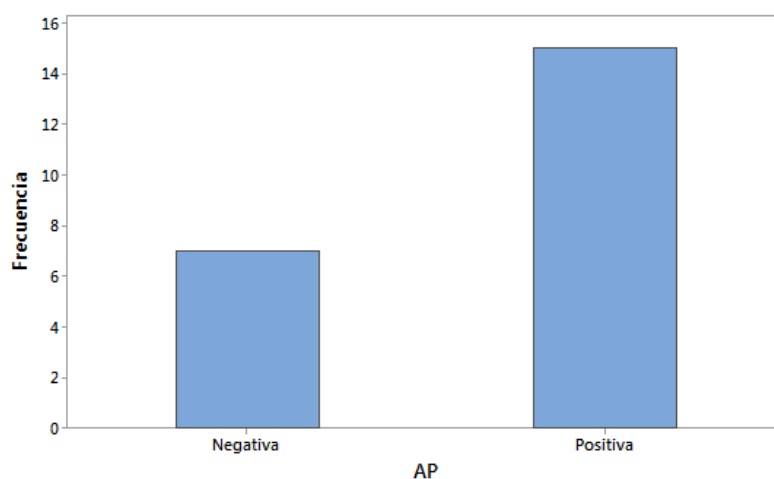


Figura IV.11.- Diagrama de barras AP.

El tipo de recidiva ganglionar fue más frecuente, correspondiéndose con un 77,3% de todos los casos (17 pacientes) frente a la recidiva local, en lecho tiroideo, que ocurrió en 5 pacientes (22,7%) de los casos intervenido.

Tabla IV.7.- Tipo de recidiva.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	
	<b>Ganglionar</b>	17	77,3	77,3	
	<b>Tumoral</b>	5	22,7	22,7	
	<b>Total</b>	22	100,0	100,0	

#### IV.1.7. Valor de Tiroglobulina post-cirugía.

El 63,6% de los pacientes presentó un valor inferior a 1,4ng/ml; el 31,8%, entre 1,4 y 78ng/ml; y el 4,5%, superior a 78ng/ml.

Tabla IV.8.- Frecuencia Tg post-cirugía.

TG	Frecuencia	Porcentaje
< 1,4	14	63,6
1,4 - 78	7	31,8
>78	1	4,5
Total	22	100

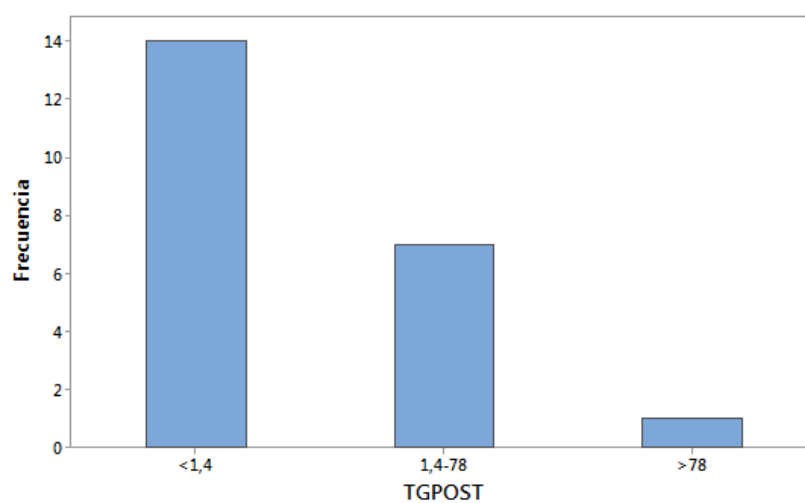


Figura IV.12.- Gráfico de barras Tg post-cirugía.

## IV.2. Análisis estadístico.

El análisis estadístico de los datos se centró en el estudio de la variable de interés ,resultado definitivo de anatomía patológica (AP), con el propósito de explicar esta a través de toda una serie de posibles variables explicativas de la misma.

### IV.2.1. Variables clínico patológicas.

- **Edad.**

De los pacientes que presentaron resultado de AP positivo, el grupo de edad predominante fue 50-59 años, con un 33,33%.

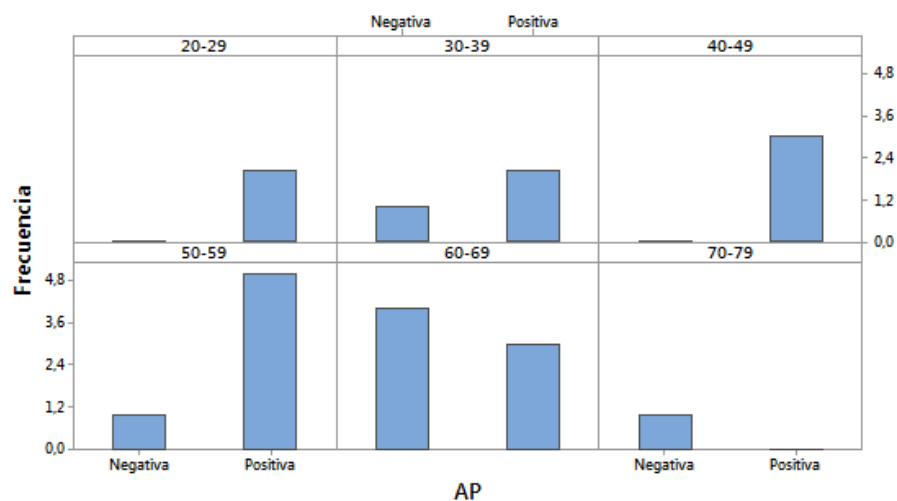


Figura IV.13.- Gráfico barras AP según edad.

Entre las variables resultado de AP y edad no se dio asociación o dependencia estadística, al 90% de confianza, según test de Razón de verosimilitud (RV=8,735; gl=5; p-valor=0,120).

- **Sexo.**

De los pacientes que presentaron resultado de AP positivo, el 73,33% fueron mujeres y el 26,67%, hombres.

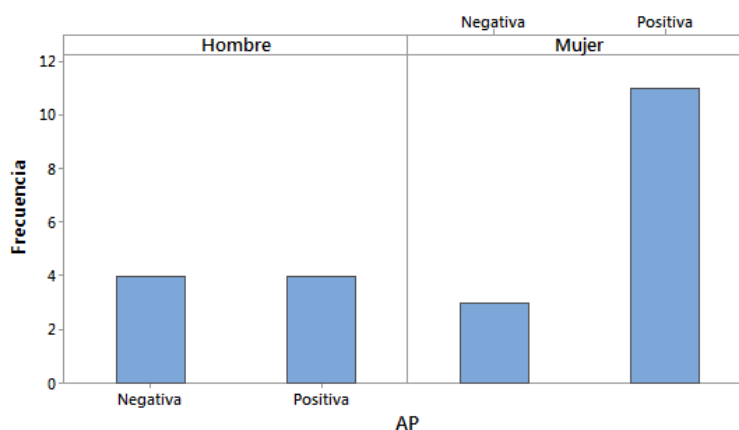


Figura IV.14.- Gráfico barras AP según sexo.

Entre las variables AP y Sexo no se dio asociación o dependencia estadística, al 90% de confianza, según test exacto de Fisher ( $p$ -valor=0,343).

- **Estudio ecográfico.**

De los pacientes con resultado AP positivo, el 86,67% se trataban de adenopatía y el 6,67% recidiva local en la valoración ecográfica.

Entre las variables AP y ecografía se dio asociación o dependencia estadística, al 90% de confianza, según test exacto de Fisher ( $p$ -valor=0,088). La asociación entre las variables fue moderada-baja, al 90% de confianza, según los coeficientes Phi y V de Cramer ( $\Phi$ =0,429;  $p$ -valor=0,049; V-Cramer=0,429;  $p$ -valor= 0,049).

Tabla IV.9.- Pruebas de asociación AP y Ecografía.

Pruebas asociación	Valor	gl	p-valor
Chi-Cuadrado Pearson	3,860	1	0,049
Chi-Cuadrado Pearson-Yates	1,892	1	0,169
Razón verosimilitud	3,685	1	0,055
Exacta Fisher	-	-	0,088

Tabla IV.10.- Medidas de asociación AP y Ecografía.

Medidas asociación	Valor	p-valor
Phi	0,429	0,049
V de Cramer	0,429	0,049

Se ajustó regresión logística entre las variables AP y Ecografía obteniéndose el siguiente modelo:

Tabla IV.11.- Modelo logístico.

Variabes	Coefficientes	Error estándar
ECO	2,277	1,289
Constante	-1,099	1,155

El ajuste logístico fue adecuado, al 90% de confianza, según las pruebas de Hosmer-Lemeshow (H-L=0; gl=1; p-valor=1), Desviación (D=22,24; gl=19; p-valor=0,262) y Pearson (P=21,04; gl=19; p-valor=0,230). La variable ecografía fue significativa individualmente, al 90% de confianza, según la prueba de Wald (Wald=3,124; gl=1; p-valor=0,077). Por tanto, el resultado de la ecografía influía en el resultado de la AP.

Tabla IV.12.- Medida diagnostica odd ratio. Ecografía.

Medidas diagnósticas	Valor	IC 90%
Odds ratio	9,75	[1,1710 ; 81,1804]

En cuanto a las medidas diagnósticas, la odds ratio fue de 9,75; lo que indica que la posibilidades de presentar un resultado de AP positivo eran 9,75 veces mayor en los pacientes con diagnostico ecográfico de adenopatía frente a recidiva local.

Tabla IV.13.- Medida diagnostica: sensibilidad especificidad y área bajo la curva ROC.

Medidas diagnósticas	Valor	IC 90%
Sensibilidad	0,9286	[0,8258 ; 1]
Especificidad	0,4286	[0,0215 ; 1]
Área bajo la curva ROC	0,679	[0,524 ; 0,99]

Por su parte, la sensibilidad del test diagnóstico asociado al modelo logístico fue del 92,86%, la especificidad del 42,86% y el área bajo la curva ROC del 67,9%; por lo que dicho test casi disponía de una capacidad de discriminación aceptable.

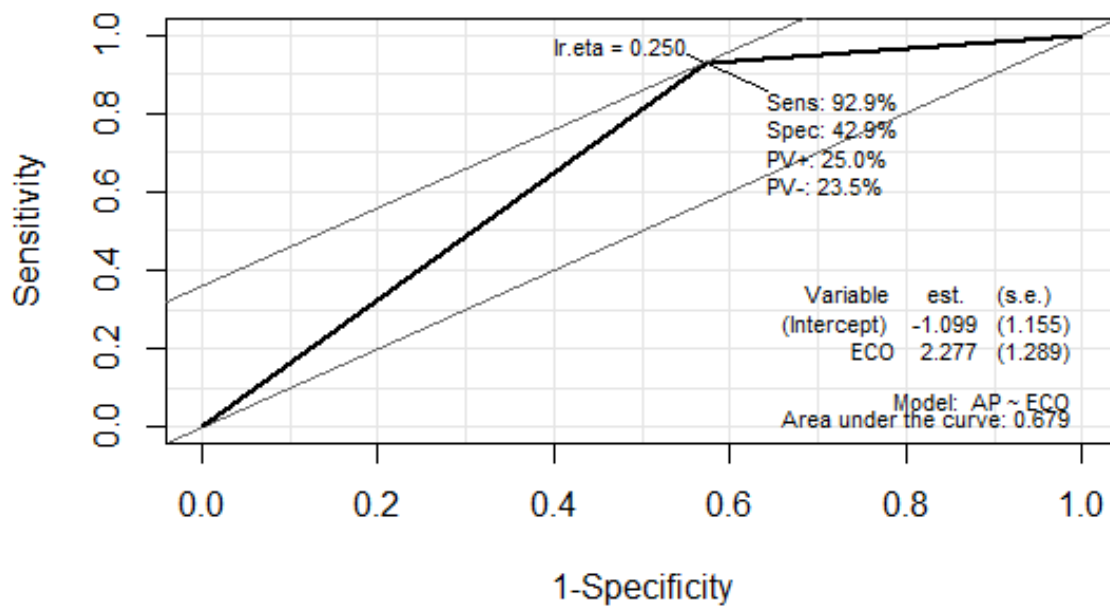


Figura IV.15.- Curva ROC. Ecografía.

- **PET.**

De los pacientes que presentaron resultado AP positivo, el 66,67% fue el PET patológico frente al 20% que la PET fue negativa.

Entre el resultado de AP definitivo y estudio previo PET se dio asociación o dependencia estadística, al 90% de confianza, según test exacto de Fisher ( $p$ -valor=0,098). La asociación entre las variables fue moderada-baja, al 90% de confianza, según los coeficientes Phi y V de Cramer (Phi=0,461;  $p$ -valor=0,057; V-Cramer=0,461;  $p$ -valor= 0,057).

Se ajustó regresión logística entre las variables , obteniéndose el siguiente modelo.

Tabla IV.14.- Modelo logístico de resultado AP según la variable PET.

Variabes	Coefficientes	Error estándar
PET	2,303	1,329
Constante	$1,288e^{-15}$	0,8165

El ajuste logístico fue adecuado, al 90% de confianza, según las pruebas de Hosmer-Lemeshow (H-L=0;  $gl$ =1;  $p$ -valor=1), Desviación (D=21,75;  $gl$ =19;  $p$ -valor=0,297) y Pearson (P=22;  $gl$ =19;  $p$ -valor=0,284). Por su parte, las variable PET fue significativa individualmente, al 90% de confianza, según la prueba de Wald (Wald=3,001;  $gl$ =1;  $p$ -valor=0,083). Por tanto, el resultado de la PET influía en el resultado final de AP.

En cuanto a las medidas diagnósticas, la odds ratio fue de 10; lo que indica en que las posibilidades de presentar un resultado AP positivo era 10 veces mayor en los pacientes con estudio diagnóstico PET patológico.

Tabla IV.15.- Medida diagnostica odd ratio.PET.

Medidas diagnósticas	Valor	IC 90%
Odds ratio	10	[1,123 ; 89,020]

Por su parte, la sensibilidad del test diagnóstico asociado al modelo logístico fue del 76,92%, la especificidad del 75% y el área bajo la curva ROC de 76%; por lo que dicho test disponía de una capacidad de discriminación aceptable.

Tabla IV.16.- Medida diagnostica: sensibilidad especificidad y área bajo la curva ROC.PET.

Medidas diagnósticas	Valor	IC 90%
Sensibilidad	0,7692	[0,5602 ; 0,9782]
Especificidad	0,75	[0,4592; 1]
Área bajo la curva ROC	0,760	[0,466 ;0,943]

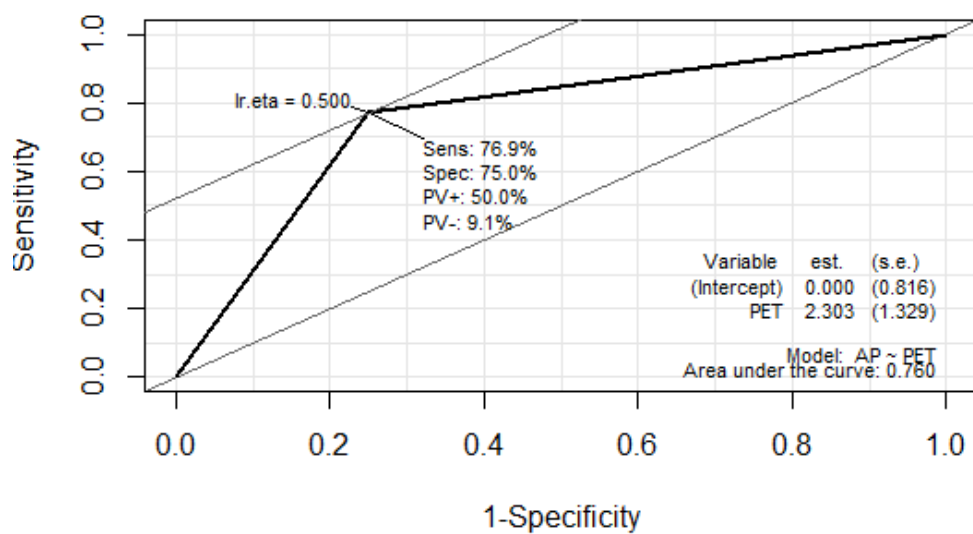


Figura IV.16.- Curva ROC.PET.

- **PAFF.**

De los pacientes que presentaron AP positiva, el 73,33% el resultado de la PAAF fue positivo y el 13,33% fue negativo en PAAF.

Entre las variables AP y PAAF no se dio asociación o dependencia estadística, al 90% de confianza, según test exacto de Fisher (p-valor=0,262).

Tabla IV.17.- Pruebas asociación AP, PAAF.

Pruebas asociación	Valor	gl	p-valor
Chi-Cuadrado Pearson	2,537	1	0,111
Chi-Cuadrado Pearson-Yates	1,066	1	0,302
Razón verosimilitud	2,421	1	0,120
Exacta Fisher	-	-	0,262

- **Tg en el lavado de aguja, PAAF.**

De los pacientes que presentaron resultado AP positivo, el 73,33% fue positivo y el 13,33% fue negativo el valor de Tg en la PAAF.

Entre las variables AP y TGPAAF se dio asociación o dependencia estadística, al 90% de confianza, según test de exacto de Fisher (p-valor=0,046). La asociación entre las variables fue moderada, al 90% de confianza, según los coeficientes Phi y V de Cramer (Phi=0,513; p-valor=0,025; V-Cramer=0,513; p-valor=0,025).

Tabla IV.18.- Pruebas asociación AP,TGPAAF.

Pruebas asociación	Valor	gl	p-valor
Chi-Cuadrado Pearson	4,997	1	0,025
Chi-Cuadrado Pearson-Yates	2,905	1	0,088
Razón verosimilitud	4,898	1	0,027
Exacta Fisher	-	-	0,046

Tabla IV.19.- Medidas de asociación AP, PAAF.

Medidas asociación	Valor	p-valor
Phi	0,513	0,025
V de Cramer	0,513	0,025

El ajuste logístico fue adecuado, al 90% de confianza, según las pruebas de Hosmer-Lemeshow (H-L=0; gl=1; p-valor=1), Desviación (D=22,62; gl=19; p-valor=0,255) y Pearson (P=22; gl=19; p-valor=0,284). Por su parte, las variable TGPAAF fue significativa individualmente, al 90% de confianza, según la prueba de Wald (Wald=4,288; gl=1; p-valor=0,038). Por tanto, TGPAAF influía en el resultado definitivo de AP.

En cuanto a las medidas diagnósticas, la odds ratio fue de 11; lo que indica que las posibilidades de presentar un resultado de AP positiva eran 11 veces mayor en los pacientes TGPAAF positiva.

Tabla IV.20.- Medida diagnostica odd ratio.TGPAAF.

Medidas diagnósticas	Valor	IC 90%
Odds ratio	11	[1,638 ; 73,891]

Por su parte, la sensibilidad del test diagnóstico asociado al modelo logístico fue del 84,61%, la especificidad del 66,67% y el área bajo la curva ROC del 75,6%; por lo que dicho test disponía de una capacidad de discriminación aceptable.

Tabla IV.21.- Medida diagnostica: sensibilidad especificidad y área bajo la curva ROC.TGAAF.

Medidas diagnósticas	Valor	IC 90%
Sensibilidad	0,8461	[0,6672 ;1]
Especificidad	0,6667	[0,35 ; 1]
Área bajo la curva ROC	0,756	[0,541 ;0,972]

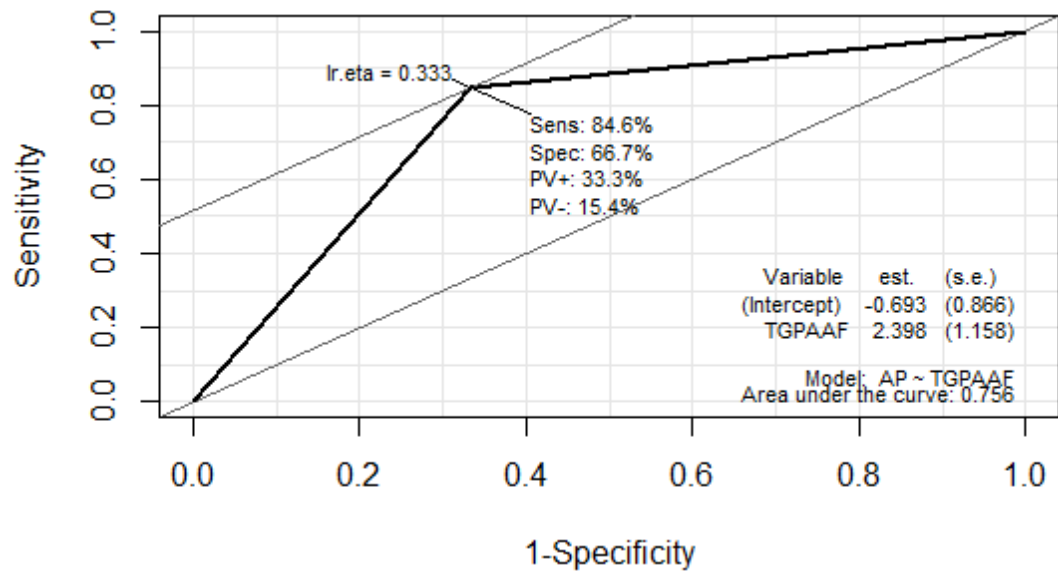


Figura IV.17.- Curva ROC.TGPAAF.

Tabla IV.22.- Frecuencias.

AP			EDAD	TG	TAMAÑO (mm)	TGPOST	
Negativa	N	Válidos	6	6	6	6	
		Perdidos	0	0	0	0	
	Media		59,00	4,7586	23,00	,3857	
	Desv. tıp.		13,153	7,95049	13,429	,49135	
	Mínimo		35	,20	15	,20	
	Máximo		77	21,10	52	1,50	
	Percentiles	25		50,00	,2000	15,00	,2000
		50		63,00	,2000	17,00	,2000
		75		63,00	9,4000	27,00	,2000
	Positiva	N	Válidos	16	16	16	16
Perdidos			0	0	0	0	
Media			48,67	25,2100	14,61	19,5333	
Desv. tıp.			13,762	36,13472	6,854	52,98397	
Mínimo			25	,20	5	,20	
Máximo			68	110,00	30	206,00	
Percentiles		25		38,00	,6000	9,00	,2000
		50		50,00	11,9000	13,00	,7000
		75		58,00	28,0000	17,00	9,8000

Figura IV.23.- Tabla de contingencia AP- TG.

		AP			
		Negativa	Positiva	Total	
TG_r	<=10	Recuento	5	6	11
		% de AP	89,7%	35,0%	50,0%
	>10	Recuento	1	10	11
		% de AP	10,3%	65,0%	50,0%
Total		Recuento	6	16	22
		% de AP	100,0%	100,0%	100,0%

Ante estos resultados el punto de corte de 10 en el valor de Tg puede tener un valor significativo.

## V. DISCUSIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides supone el 2% de todos los cánceres en Estados Unidos. Se ha convertido en el quinto tumor más frecuente en mujeres en este país, el segundo en mujeres de países árabes y la primera causa de cáncer en mujeres en Corea<sup>147</sup>. Su incidencia también ha aumentando en Europa, Asia, América del sur y Australia.<sup>151</sup> El CDT es una patología de buen pronóstico en general, presentando una evolución favorable con grandes tasas de curación. Los análisis multivariante de valoración pronóstica han demostrado que tres variables: la edad del paciente, el tipo histológico y la extensión tumoral, tienen un impacto pronóstico independiente<sup>152</sup>.

En la provincia de Málaga, en el área correspondiente a nuestro hospital (HUVV) se diagnostican 50 casos de cáncer de tiroides anuales aproximadamente, de ellos se pueden intervenir quirúrgicamente el 98% y sólo un 4-6% recidivan. Este es el motivo por el que el número de pacientes de la muestra es pequeño. La recidiva locorregional en nuestra área es baja, debido la técnica quirúrgica empleada y a la experiencia del cirujano, así como a un correcto diagnóstico y tratamiento de esta patología tumoral consensuada por grupos multidisciplinares.

En la última década hemos asistido a un cambio importante en las prácticas diagnósticas y terapéuticas del cáncer de tiroides. En la actualidad, la tendencia dominante es la combinación de cirugía menos agresiva con tratamientos complementarios locorregionales y sistémicos, que parecen no ir en detrimento de la supervivencia libre de enfermedad obteniéndose unos resultados más tolerables para los pacientes.

A pesar de la actitud reduccionista que dentro de este contexto se ha ido realizando en el acto quirúrgico, la cirugía del tiroides debe preservar sus objetivos, contribuir al control locorregional de la enfermedad y proporcionar un correcto estadiaje de la misma en lo que concierne a la información sobre características del tumor y el estado de la invasión linfática.

Aunque a lo largo del tiempo los pilares del tratamiento han sido la cirugía y la terapia metabólica con  $I^{131}$ , en la actualidad se encuentran inmersos en el centro de discusión en todos los foros mundiales. La tendencia actual consiste en garantizar el tratamiento más eficaz, pero consiguiéndolo con las consecuencias menos deletéreas para el paciente. Se intenta individualizarlo en función del tipo de tumor, estadio y riesgo de recurrencia que nos encontramos y así poder determinar qué pacientes se beneficiarán de una terapia más agresiva y cuáles serán candidatos a un tratamiento más conservador.<sup>153</sup>

Este tipo de tumores con frecuencia recidiva, afectando al 5-25% de todos los pacientes con CDT. Un 75% de ellas son recidivas ganglionares, en lecho tiroideo un 20% y un 5% en otras localizaciones. De las recidivas ganglionares del carcinoma papilar de tiroides, el 53% afecta a cadenas ganglionares laterocervicales y el 28% a estructuras ganglionares del compartimento central.<sup>154</sup> Una disección orientada a compartimentos laterales y central mejoraría significativamente la recidiva y la supervivencia en los pacientes con tumores T1-T3.<sup>86,155</sup> Uno de los principales problemas de la cirugía de rescate es que se suele realizar “a ciegas”. La cirugía de rescate oncológico “radioguiada” persigue mejorar esta situación. Con ella se pretende establecer un puente entre las técnicas de diagnóstico por imagen y la cirugía intervencionista, intentando identificar preoperatoriamente pequeños focos neoplásicos y así facilitar la labor del cirujano.<sup>156</sup>

Aunque el curso clínico de cualquier cáncer, y el tiroides no es una excepción, no es totalmente predecible, numerosos estudios han permitido clasificar estos pacientes en grupos de riesgo de recidiva y/o muerte según una serie de parámetros que clásicamente han comprendido la edad, el sexo, el tamaño tumoral, el tipo histológico y las características microscópicas, el grado local de extensión, la afectación linfática y la presencia o ausencia de metástasis. También se ha incluido el tipo de tratamiento considerando las posibilidades de resección, extensión del procedimiento quirúrgico realizado, tratamiento complementario con yodo radiactivo ( $I^{131}$ ) y tratamiento supresor

con hormona tiroidea.<sup>157</sup> Aunque estos factores clásicos de riesgo guardan una estrecha correlación con la posible aparición de una recidiva, desafortunadamente la mayor parte no pueden ser conocidos preoperatoriamente para determinar la extensión del procedimiento quirúrgico que evite su reaparición.

A pesar de las limitaciones se han desarrollado distintos sistemas de estadificación (AMES, AGES, MACIS, TNM) para intentar establecer los criterios de riesgo que pueden condicionar la recidiva. Aunque parecen aportar un aceptable grado de significación pronóstica, la realidad es que, aun después de un tratamiento inicial correcto, la recidiva o recurrencia del carcinoma diferenciado de tiroides aparece a los cinco primeros años del tratamiento inicial<sup>86</sup> en el 15% de los considerados de bajo riesgo y en el 30% de los considerados de alto riesgo<sup>158</sup> (90% de estos últimos en los ganglios linfáticos del cuello). Aproximadamente el 50% de estos pacientes morirán a consecuencia de la recidiva<sup>159</sup>, especialmente aquellos cuya recidiva se localiza en un lugar distinto del resto tiroideo, puesto que el lugar de aparición condiciona claramente el pronóstico.

La persistencia y recurrencia aunque se estudien conjuntamente, conceptualmente son diferentes.

La recurrencia se define como la persistencia y/o aumento de Tg sérica o basal estimulada, con o sin imágenes de lesión estructural, tras un periodo de tiempo en remisión libre de enfermedad de 6 a 12 meses. Puede ser precoz (antes del año) o tardía, siendo la primera muy preocupante desde el punto de vista pronóstico.<sup>117</sup>

De acuerdo con los criterios de la American Thyroid Association<sup>126</sup>, que se han mostrado muy efectivos en la predicción de persistencias/recurrencias, el porcentaje final de aparición teniendo en cuenta la respuesta al tratamiento inicial correcto se cifra en el 2% en los pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio, y en el 14% en los de alto riesgo. Estas cifras aumentan a un 13, 41 y 79%, respectivamente, en los casos en los que la respuesta al tratamiento inicial se considera incompleta.<sup>160</sup>

Sin embargo, un 20% de los pacientes sin evidencia de enfermedad y con Tg suprimida menor de 1ng/ml pueden tener una Tg estimulada mayor de 2 ng/ml al año del tratamiento correcto. Un tercio de ellos presentarán persistencia o recidiva de la enfermedad con evidencia de un aumento progresivo de las concentraciones de Tg, frente a los dos tercios restantes, en los que se demostrará una evolución libre de enfermedad con Tg estable o tendente a la disminución.<sup>161</sup> La evidencia ha demostrado que cuando la Tg es mayor de 2 ng/ml tras estimulación con TSH recombinante humana (TSHhr), resulta altamente sensible en la identificación de pacientes con persistencia tumoral. Aunque el significado clínico de las concentraciones mínimas de Tg no parece definitivo, la tendencia al aumento de Tg estimulada o no puede identificar pacientes con enfermedad residual que acabará siendo clínicamente evidente.

De acuerdo con Düren y Düren<sup>119</sup>, la prevención de la recidiva se fundamenta en un planteamiento quirúrgico adecuado, basado en el conocimiento pre- o intraoperatorio de la neoplasia, en técnica quirúrgica meticulosa, tanto en la neoplasia como en los ganglios, en un manejo adecuado del tratamiento complementario con I<sup>131</sup> y supresión con hormona tiroidea y en el uso de radioterapia externa en los casos en los que pudiera estar indicado.

Si se conoce o sospecha multifocalidad o la presencia de ganglios potencial o realmente afectados, debe plantearse realizar una correcta tiroidectomía extracapsular intencionalmente total con linfadenectomía compartimental. Se debe mantener el principio de no violación o rotura capsular tumoral, para evitar la implantación en el lecho quirúrgico, pues se ha demostrado que este procedimiento disminuye claramente el porcentaje de recidiva.<sup>162, 163</sup>

Aunque la presencia de multifocalidad en trabajos clásicos ha llegado a cifrarse en hasta el 61%<sup>164</sup>, el porcentaje de recidivas comunicado era bajo: del 4.6% en la experiencia de Tollefsen et al.<sup>165</sup>, a pesar de la imposibilidad de predecir la evolución de estos focos tumorales. Pero la realidad es que el

porcentaje de recidiva es mucho mayor, como lo demuestran los datos comunicados por Li et al.<sup>166</sup> de un 33% de recidivas en pacientes sin extensión extratiroidea y un 40% en tumores T1-T2 en pacientes hemitiroidectomizados con tumores multifocales unilaterales. Por ello, la totalización de la tiroidectomía ante la presencia de multifocalidad parece aconsejable.

Estas discrepancias en la incidencia de recidivas podrían tener una explicación en el concepto introducido por Kim et al.<sup>167</sup>. Estos autores clasifican los tumores según el número de focos existentes en solitarios (unifocales) y multifocales, subdividen estos últimos en unilaterales y bilaterales. Han demostrado que la invasión extratiroidea, la afectación linfática y el estadio TNM más avanzado son más frecuente en los tumores multifocales y que la presencia de metástasis a distancia es más frecuente en los casos de afectación bilateral. La multifocalidad, no la bilateralidad, fue un potente predictor independiente de persistencia/recurrencia y aunque ambos parámetros se asocian a una mayor agresividad, los autores concluyen que es el número total de focos tumorales y no su localización lo que condiciona la evolución tumoral.

La recidiva ganglionar se encuentra más asociada a la presencia de extensión extracapsular. Al igual que ocurre en la multifocalidad, la incidencia de afectación ganglionar oculta es alta, tanto en los ganglios del grupo central como en los laterales. Aun con el riesgo de sobretratar a un 60% de pacientes con tumores preoperatoriamente N0<sup>168,169</sup>, la linfadenectomía central profiláctica se acepta como un gesto obligado para prevenir recidiva<sup>170</sup> a pesar de que es un concepto no definitivamente aclarado. Dos recientes metaanálisis<sup>171, 172</sup> concluyen que la linfadenectomía central profiláctica no evita el riesgo de recidiva aunque puede reducirla hasta en un 35% a corto plazo (cinco años). Sin embargo esta disminución de riesgo puede estar enmascarada por el mayor uso terapéutico de yodo radiactivo en estos pacientes.

La utilización de linfadenectomía lateral profiláctica está mucho más discutida, excepto en los casos de tumores agresivos por su tamaño o extensión extratiroidea.<sup>173</sup> Aunque se ha propuesto dicha actitud quirúrgica en función de observaciones que indican que la afectación ganglionar global puede llegar al 80%<sup>174</sup> (con cifras que oscilan entre el 40.5 y el 43.6% en tumores menores de un centímetro y que aumentan según lo hace el tamaño tumoral<sup>175,176</sup>), que el riesgo de la metástasis laterocervicales sin diseminación previa por el compartimento central (skip metastase) puede aparecer hasta en un 20% de los pacientes<sup>177</sup> o que la presencia de recidivas clínicas puede llegar al 33%<sup>116</sup>, su realización sistemática no parece justificada. En los casos de riesgo de recidiva ganglionar sin linfadenectomía inicial tampoco parece justificada la reintervención ; para estos casos se ha propuesto la utilización sistemática de tratamiento complementario con I<sup>131</sup>. Sin embargo el tratamiento con I<sup>131</sup> no previene las recidivas<sup>178</sup>, posiblemente porque no reduce la erradicación total de los focos ganglionares ocultos. Incluso los paciente sometidos a linfadenectomía lateral terapéutica se ha descritos un 12% de recidivas ipsilaterales y un 7% de recidivas contralaterales, especialmente en mayores de 55 años o con ganglios mayores de 3 cm. Debido a esto último, se ha propuesto la linfadenectomía contralateral profiláctica en aquellos tumores mayores de 4 cm con extensión extratiroidea<sup>179</sup>. Resulta, por tanto, evidente que los pacientes de riesgo deben ser seguidos meticulosamente; ante la aparición de una recidiva, el diagnóstico y tratamiento precoz influyen claramente el pronóstico.

La realización sistemática de tratamiento postoperatorio con I<sup>131</sup>y tratamiento supresor de TSH ha supuesto un gran avance en la prevención de la recidiva, si bien en la actualidad esta actitud está siendo revisada para el uso de forma individualizada. La necesidad de realizar tratamiento supresor con TSH está bien establecida, pues el porcentaje de recidivas es claramente superior en los pacientes que no la realizan, y la asociación de ambos la reduce aún más. En la clásica experiencia de Mazzaferri y Young el tratamiento

---

supresor reducía la recidiva de un 40 a un 13%; y la asociación de ambos, de un 13.1 a un 6.4%<sup>180</sup>

Todo esto hace necesario favorecer e impulsar el tratamiento y seguimiento del CDT en equipos multidisciplinares integrados por cirujanos, endocrinólogos, patólogos, oncólogos y médicos nucleares, que traten al paciente en base a protocolos generalmente aceptados.

La posibilidad de establecer una correcta localización de pequeñas lesiones tumorales tiene una importante implicación terapéutica, pues en muchas ocasiones hace posible la realización de una terapia radical, abriendo nuevas expectativas a la cirugía radioguiada.

La cirugía radioguiada surge como una necesidad de reducir la agresión quirúrgica. Como cirugía radioguiada lo más conocido es la técnica de ganglio centinela, con el fin de evitar el sobretratamiento de los pacientes con CDT y en intento de realizar linfadenectomías individualizadas, se propuso la técnica de ganglio centinela, introducida por primera vez por Kelemen et al en 1998.<sup>148</sup>. Por el momento debe considerarse una técnica en investigación, ya que aun no ha resuelto algunos problemas. Entre ellos destacan, además de la relación coste-efectividad, los metodológicos como: técnica más adecuada, problemas derivados del porcentaje de falsos negativos obtenidos con las actuales técnicas de detección mediante impronta, que no son capaces de detectar micrometástasis y establecer las verdaderas indicaciones y contraindicaciones para su realización.<sup>181</sup>

A pesar de todo, y de acuerdo a los principales metaanálisis publicados<sup>182, 183</sup>, el ganglio centinela puede ser detectado en el 83% al 96% de los casos y permite identificar hasta el 43% de los pacientes que deberían ser sometidos a linfadenectomía central, puesto que puede detectar afectación lateral ignorada en pacientes sin y con afectación central<sup>182, 184</sup>.

La técnica ROLL deriva de la inicialmente desarrollada por Luini et al<sup>149</sup>. en el Instituto Oncológico de Milán. Este equipo demostró que la técnica

---

radioisotópica de localización preoperatoria (ROLL), conlleva una correcta y precisa localización, superando a los métodos convencionales.<sup>149,185,186,187</sup>

Uno de los aspectos fundamentales a nuestro criterio para poder obtener buenos resultados, consistió en conseguir un radiofármaco que se inyectara en la lesión y que no tuviera capacidad para migrar. Se consiguió gracias a la inyección intratumoral de (MAA-<sup>99m</sup>Tc), que tiene la particularidad de presentar mínima migración desde el lugar de inyección debido al tamaño de las partículas.

En 1998 aparecen los primeros resultados en un grupo de 225 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y en 1999 alcanzan los 331 pacientes. En este último trabajo se hace también una comparación entre la localización mediante arpón frente a ROLL, los autores concluyen que la técnica ROLL permite reducir la cantidad de tejido sano extirpado, consiguiendo además que la lesión esté más centrada en la pieza. La serie más larga publicada, hasta el momento, por el grupo de Milán, incluye 812 pacientes y en ella consiguen una exéresis completa de la lesión en el 99.5% de los casos.<sup>188,189</sup> Ante la presencia de estos resultados se comienza a utilizar esta técnica de cirugía radioguiada en otros pacientes oncológicos<sup>150</sup>.

La posibilidad de poder establecer una correcta localización de pequeñas lesiones tumorales, tiene una importante implicación terapéutica, pues en muchas ocasiones hace posible la realización de una terapia radical con una cirugía menos invasiva. Para ello es primordial la realización de técnicas de imagen de alta resolución, para la detección de tejido residual o recurrente cervical, siendo la ecografía una técnica muy sensible para su valoración y además se usa como guía para la confirmación histopatológica del material extraído mediante PAAF.

En nuestro estudio los 22 pacientes fueron evaluados ecográficamente y todos ellos presentaron criterios ecográficos compatible con recidiva locorregional, a todos los que técnicamente fue posible se les realizó punción de la lesión sospechosa y si es posible determinación de Tg en el lavado de aguja de la punción.

Es recomendable que como paso previo a la cirugía radioguiada se realicen maniobras encaminadas a obtener muestras para confirmación tisular o histológica. Esto es posible cuando las lesiones son accesibles y puede dirigirse la punción, en ocasiones no es factible, bien por accesibilidad o por las condiciones físicas del paciente (fibrosis cervical secundaria a cirugías previas), es frecuente que los pacientes hayan sido sometidos a cirugía previas como ocurre en nuestra serie de pacientes, que presenta una media de intervenciones previas cervicales de (2.91).

En nuestro estudio, en el segundo pacientes realizado tuvimos un caso de una lesión de difícil acceso para la inyección guiada por ecografía de la lesión sospechosa de recidiva que se planteó para cirugía. A pesar, de las dificultades de la técnica, el procedimiento se realizó de forma completa pero el resultado final histopatológico obteniendo fue una adenopatía de características inflamatorias. Este resultado y la dificultad para realizar el procedimiento nos hizo plantear una modificación del protocolo habitual descrito en la literatura<sup>154,156,149,190,191</sup>, realizando todo el procedimiento en el quirófano con el paciente intubado y así facilitar la punción, que igualmente se hace guiada mediante ecografía, siendo más fácil el acceso y pudiendo plantearse realizar cirugía radioguiada en pacientes con difícil accesibilidad, bien por la localización de la lesión o por la fibrosis cervical que en ambas situaciones dificultan la punción, haciendo que la técnica sea muy dolorosa para el paciente y por lo tanto facilitando el movimiento, provocando que la inyección del radiofármaco no se realice en el lugar adecuado.

Unos de los inconvenientes de la modificación del protocolo, es que al realizarse en quirófano con el paciente intubado no se pueden obtener imágenes post-inyección que nos permitan la confirmación intralesional del radiofármaco.

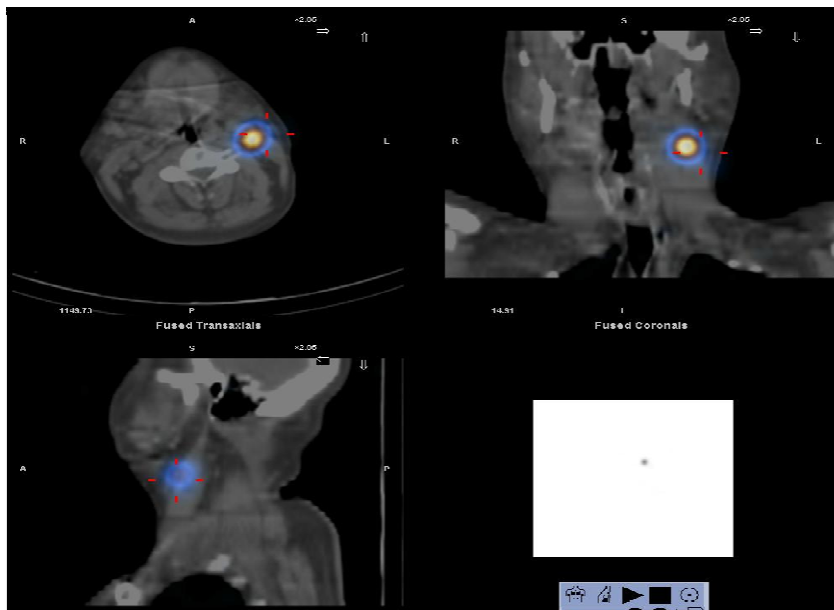


Figura V.1. SPECT-CT de adenopatía laterocervical izquierda post-inyección de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

A pesar de ello, se asume este inconveniente pretendiendo mejorar la técnica y haciéndola menos cruenta para el paciente y aumentando el número de posibles indicaciones.

También es posible realizarla en aquellos casos que no se disponga de material citológico o histológico pero que presentaran características clínicas y ecográficas compatibles con recidiva tumoral, como ocurre en nuestra serie con 3 pacientes (13,6) %, que en estos casos no se pudo hacer PAAF, por difícil acceso para la punción, pero el hecho de modificar el protocolo nos permitió acceder a la lesión sospechosa, ya que el paciente estaba intubado y eso nos facilitaba la punción.

Este tipo de cirugía nos va a proporcionar más información sobre la localización de la lesión, zona de acceso y nos permite hacer una exéresis local centrada en la lesión sospechosa de recidiva tumoral que previamente se ha marcado en la piel, en el punto donde se realiza la inyección de radiofármaco.

En nuestro estudio ha sido posible la exéresis de todas las lesiones tumorales en los 22 pacientes estudiados, siendo los resultados muy similares a los descritos en la literatura<sup>154,156,149,190,191</sup> con la salvedad, que el hecho de modificar el protocolo de la técnica, nos ha permitido aumentar la indicación de este procedimiento a pacientes con dificultad para su accesibilidad, siendo una técnica sencilla, segura y bien tolerada por el paciente y procedimiento más rápido, ya que no fue necesario tratar a los pacientes en dos estancias diferentes (servicio de Medicina Nuclear y área quirúrgica )

Otro aspecto importante relacionado con la modificación del protocolo es la presencia en quirófano del equipo multidisciplinar, radiólogo, patólogo, médico nuclear y cirujanos responsables, hecho que facilita la labor quirúrgica.

La posición del paciente es primordial, no sufre modificaciones previa y posterior a la punción, se realiza una vez intubado lo que facilita un buen abordaje quirúrgico, sin el riesgo de movimientos voluntarios del paciente que modifiquen la zona de inyección.

Por tanto, la técnica ROLL es un método preciso, fácil de usar, barato, con baja tasa de exposición a radiaciones ya que la dosis absorbida por los pacientes es de 0.45 mGy, muy baja si se compara con la recibida en otras exploraciones diagnósticas

Sin embargo y según nuestra experiencia también presenta algunos inconvenientes derivados de la punción:

- No es posible o se dificulta en caso de múltiples lesiones.
- Lesiones de muy pequeño tamaño que nos dificultan su acceso.

El hecho de que trabajemos desde una Unidad Multidisciplinar tan amplia hace que enfoquemos la recidiva tumoral desde numerosas perspectivas, siendo siempre consensuada la decisión de someter a los pacientes a esta técnica de localización tan precisa. Y así, el paciente se presenta en el comité con determinaciones clínicas, de imagen

(ECO/TAC/PET), analíticas (Tg en sangre), patológicas (PAAF/Lavado en aguja de Tg) y su historial de intervenciones previas y sesiones de terapia con  $I^{131}$ .

Aunque no hay ningún parámetro patognomónico de recidiva, sí sabemos que cuando se asociaron lesión ecográfica con criterios de malignidad, PET y lavado en aguja de TG positivos, la recidiva se confirmó en la biopsia definitiva. Igualmente de todos los parámetros analizados, los que resultaron más destacados para estar seguros de que realmente estamos interviniendo una recidiva fueron el valor de la TG en sangre, pudiendo obtener un punto de corte de 10ng/mg a partir del cual la probabilidad de que haya afectación metastásica es mayor.

Según nuestros resultados también es mayor la probabilidad de lesión metastásica en la AP definitiva si la lesión previa valorada mediante ecografía se trataba de una adenopatía.

Este tipo de cirugía nos va a proporcionar más información sobre la localización de la lesión, zona de acceso y nos permite hacer una exéresis local, siendo muy poco invasivos, al ser menos invasivos el riesgo de morbimortalidad va a ser menor, y una estancia media inferior a la cirugía tradicional.

Hemos de tener en cuenta que el resultado histopatológico final fue positivo en el 72,7% (16 pacientes) de todos los casos y negativo en el 27,2% (6 pacientes). Se puede asumir intervenir a un paciente con resultado definitivo negativo, ya que se trata de una cirugía poco cruenta y sin morbilidad añadida.

En los 22 pacientes intervenidos, en ningún caso hubo complicación derivada de la técnica quirúrgica y la estancia media osciló entre uno y dos días.

Los datos de la morbilidad aceptada en la actualidad en la cirugía de Cáncer de Tiroides son:

- Hipocalcemia transitoria: 6,9 al 25%.
- Hipocalcemia definitiva: 2% a 4%.
- Lesión de nervio laríngeo recurrente: 1%.
- Disfonía transitoria: 2,5 a 30%.
- Hemorragia y hematoma postoperatorio: 1,2% a 1,6%.
- Infección de herida quirúrgica : 0,3 a 1% y mortalidad: 0,05-0,1%.

Según diferentes trabajos revisados en la literatura el riesgo de morbilidad es similar en la cirugía primaria comparada con la cirugía clásica de la recidiva.

Tal y como describían en su trabajo Lombardi et al, 41 pacientes fueron sometidos a linfadenectomía tras detectar una recidiva local frente a un grupo control que se les hizo un vaciamiento central y tiroidectomía como tratamiento inicial. No hubo diferencias significativas en ambos grupos, referente a morbilidad. Concluyendo con unos valores de morbilidad similares en la cirugía primaria vs cirugía convencional de la recidiva.

No hubo diferencias significativas entre el grupo intervenido tras la recidiva y el grupo control, como se muestra en la Tabla V.1<sup>192</sup>

Tabla V.1. Datos demográficos, clínicos, quirúrgicos y complicaciones en ambos grupos.

	ReCND group	C group	P value
Patients	41	41	
Age ( $\pm$ SD) (range) years	45.0 $\pm$ 18.1 (13–82)	41.2 $\pm$ 14.4 (14–78)	0.296 <sup>b</sup>
Male/female	7/34	13/28	0.199 <sup>c</sup>
Distant metastases at diagnosis	2	1	1.000 <sup>c</sup>
N stage			
N0/N1a/N1b	7/8/26	7/8/26	1.000 <sup>c</sup>
Removed central neck nodes ( $\pm$ SD) (range)	11.1 $\pm$ 5.5 (6–25)	13.9 $\pm$ 7.8 (6–31)	0.064 <sup>b</sup>
Removed lateral neck nodes ( $\pm$ SD) (range)	33.1 $\pm$ 13.6 (10–59)	32.2 $\pm$ 17.7 (10–92)	0.838 <sup>b</sup>
Hospital stay ( $\pm$ SD) (range) days	4.8 $\pm$ 2.5 (2–18)	5.0 $\pm$ 1.9 (2–11)	0.684 <sup>b</sup>
Complications			
Transient hypocalcemia	17	19	0.901 <sup>c</sup>
Definitive hypoparathyroidism	0	0	–
Transient laryngeal nerve palsy	2	2	0.608 <sup>c</sup>
Definitive laryngeal nerve palsy	0	0	–
Lymphatic leakage	1	0	1.000 <sup>c</sup>
Postoperative hematoma	1	0	1.000 <sup>c</sup>
Mean follow-up time ( $\pm$ SD) (range) months	32.6 $\pm$ 14.1 (11–62)	34.9 $\pm$ 15.0 (13–62)	0.514 <sup>b</sup>
Basal sTg ( $\pm$ SD) (range) ng/ml <sup>a</sup>	1.0 $\pm$ 4.1 (0–20.9)	0.2 $\pm$ 0.2 (0–0.7)	0.260 <sup>b</sup>
Stimulated sTg ( $\pm$ SD) (range) ng/ml <sup>a</sup>	2.8 $\pm$ 3.9 (0–14.8)	1.6 $\pm$ 2.9 (0–10.9)	0.155 <sup>b</sup>
Nodal recurrence	1	1	0.474 <sup>c</sup>

Alvarado y colaboradores<sup>193</sup> describen en un estudio retrospectivo en el que comparan 170 pacientes a los que se les ha realizado vaciamiento del compartimento central en la primera cirugía con 23 pacientes sometidos a vaciamiento del compartimento central de forma secundaria tras recidiva. En este estudio los investigadores no encuentran diferencias en cuanto a morbilidad entre ambos grupos.

Tabla V.2. Datos demográficos.

	<i>Group A</i>		<i>Group B</i>		<i>P value</i>
	<i>N = 170</i>		<i>N = 23</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Sex					
Male	28	16	10	43	.002
Female	142	83	13	56	
Level VI					
Right	75	44	7	30	
Left	66	38	9	39	
Bilateral	29	17	7	30	
Ipsilateral MRND	45	26	7	30	.7
Lymph nodes sampled (mean)	9.2		10.2		.6
Level VI involvement	109	64	14	60	.76

Tabla V.3. Complicaciones

	<i>Group A</i>		<i>Group B</i>		<i>P value</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Temporary hypocalcemia	20	11	2	9	.66
Permanent hypoparathyroidism	3	2	0	0	.52
Temporary vocal cord dysfunction	5	3	1	4	.71
Wound infection	1	0.05	1	4	.09
Hematoma	1	0.05	1	4	.09
Others	7	0.4	2	9	.3

Sin embargo, otros estudios describen un incremento de la morbilidad entre ellos destaca la hipocalcemia y la parálisis de las cuerdas vocales.<sup>194</sup>

Para terminar, queremos resaltar que los parámetros diagnósticos y terapéuticos que inciden en el cáncer de tiroides, pone de relieve la necesidad de que cada paciente afecto de esta patología sea evaluado por un Comité de tumores y atendido en una unidad de cáncer de tiroides multidisciplinar. Progresivamente, estaremos en condiciones de ofrecer a cada paciente una medicina personalizada, con una estrategia terapéutica integrada e individualizada o adaptada a su particular situación clínica y biológica.

Esperemos que en un futuro próximo pueda considerarse la inclusión de la cirugía radioguiada, técnica ROLL, en las guías de práctica clínica para el tratamiento de la recidiva locorregional del cáncer de tiroides.

## VI. CONCLUSIONES

La localización preoperatoria de lesiones ocultas mediante cirugía radioguiada (ROLL) es una técnica sencilla, segura, bien tolerada por el paciente, reproducible, con baja tasa de exposición a radiaciones. Permite realizar incisiones quirúrgicas de menor tamaño, comparada con la cirugía convencional de la recidiva, reduciendo notablemente el tiempo quirúrgico. Todo ello conlleva una reducción de la estancia media hospitalaria, pudiendo ser subsidiaria de cirugía mayor ambulatoria.

La modificación del procedimiento habitual de la técnica ROLL permite aumentar el número de indicaciones, favoreciendo especialmente a los pacientes con difícil acceso quirúrgico, haciendo el proceso menos cruento. A pesar de ello también existen inconvenientes para su realización, entre ellos destacan:

- Lesiones de pequeño tamaño, inferiores a un centímetro.
- Coexistencia de múltiples lesiones sospechosas de recidiva.

Existe una relación estadísticamente significativa entre el valor de las siguientes pruebas diagnósticas prequirúrgicas y el resultado histopatológico definitivo: características ecográficas de las lesiones sospechosas de recidiva, PET, valor de Tg en suero y valor de Tg en el lavado de aguja.

En cuanto al valor de la Tg en suero, se ha podido definir un punto de corte de 10ng/ml, a partir del cual la probabilidad de resultado histopatológico positivo es mayor. A pesar de ello, sería necesario precisar de forma más exacta las indicaciones de la técnica de forma consensuada por el comité

multidisciplinar de cáncer de tiroides, con la finalidad de reducir el número de casos que histopatológicamente no son compatibles con recidiva.

Aunque la seguridad de la técnica y la ausencia de morbilidad hacen asumibles los casos negativos, todos los pacientes candidatos a la técnica ROLL deberían tener estudios prequirúrgicos positivos mediante ecografía, PET, Tg en suero y valor de Tg en el aspirado de la aguja de punción, con la finalidad de no dejar pasar una auténtica recidiva locorregional de cáncer diferenciado de tiroides.

## VII. BIBLIOGRAFÍA.

1. American Cancer Society. Cancer fast and figures. 2009. Disponible en:  
<http://w.w.w.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/allcancerfactsfigures/index>
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin*. 2006;56(2):106-30.
3. International Agency for research of cancer (IARC): LOBOCAN. 2008. Disponible en: <http://w.w.w.globocan.iarc.fr>
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010:277-300
5. Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, Kim YJ, Choi JS. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 2013:1039-46. doi: 10.1093/jjco/hyt102
6. Morris LG, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *Am J Surg*. 2010;200:454-61
7. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013:1374-403
8. Cancer of th thyroid SEER Stat Fact Sheet. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
9. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20:525-31

10. Lope Carvajal V, Pollan Santamaría M, Pérez-Gomez B. Aragonés Sanz, Suarez Rodriguez JM. Incidencia y mortalidad por cáncer de tiroides en España. Boletín epidemiológico ISCIII. Ministerio de Sanidad 2004;12:161-72
11. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid*. 2013;1015-21
12. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;784-91
13. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid*. 2011;125-34
14. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 ;295:2164-7
15. Colonna M, Guizard AV, Schvartz C, Velten M, Raverdy N, Molinie F, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983-2000). *Eur J Cancer*. 2007;43:891-900
16. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid*. 2014;24:472-9. doi: 10.1089/thy.2013.0257
17. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. *Thyroid*. 2013;23:103-110

18. Lee TJ, Kim S, Cho HJ, LeeJH. The incidence of thyroid cancer is affected by the characteristics of a healthcare system. *J Korean Med Sci* 2012;27:1481-8
19. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid*. 2013;23:885-91
20. Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA, Han X, Ma S, Ba Y, et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid*. 2009;19:1061-6
21. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 5:61-118
22. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, et al. Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare-3 Study. *Ann Oncol* 2003;14 (suppl 5).
23. Wharton T. *Adenographia* (Translated from the Latin by Stephen Freer). Oxford: Clarendon Press, 1996
24. Nikiforof YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds.). *Diagnostic surgical pathology and molecular genetics of the thyroid*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009
25. Brunicardi F (ed.). *Schwartz Principios de cirugía*. 8ª ed. México: McGraw-Hill, 2005
26. Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA. *Endocrinología y Metabolismo*. México: McGraw-Hill, 1983
27. Kameda Y, Nishimaki T, Miura M, Jiang SX, Guillemot F. Mash1 regulates the development of C cells in mouse thyroid glands. *Dev Dyn* 2007;236:262-70
28. Rouvière H, Delmas A (eds.). *Anatomía humana: Descriptiva, Topográfica y Funcional*. 11ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson, 2005

29. Townsend CM (ed.). Sabiston Tratado de Patología quirúrgica. 16<sup>a</sup> ed. México: cGraw-Hill, 2003
30. Townsend CM (ed.). Sabiston Tratado de Patología quirúrgica. 16<sup>a</sup> ed. México: cGraw-Hill, 2003
31. Young B, Heath JW (eds.). Wheater's Histología funcional. 4<sup>a</sup> ed. Churchill Livingstone, 2000
32. Brown RA, Al-Moussa M, Beck J. Histometry of normal thyroid in man. J Clin Pathol 1986;39:475-82
33. Balibrea J (ed.). Patología quirúrgica. Madrid: Marbán, 2002. 11. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds.). Harrison Principios de Medicina Interna. 17<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill, 2008
34. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manual de Oncología Clínica. 5<sup>a</sup> ed. Barcelona: Doyma, 1992
35. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2006
36. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Kuchinskaya E, Agate L, Shavrova E, Astachova L, Chiovato L, Pinchera A. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. Lancet 1998;352:763-6
37. Lips CJ, Landsvater RM, Höppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van Veen JM, van Gils AP, de Wit MJ, Zewald RA, Berends MJ, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 1994;331:828-35
38. Decker RA, Peacock ML, Borst MJ, Sweet JD, Thompson NW. Progress in genetic screening of multiple endocrine neoplasia type 2A: is calcitonin testing obsolete? Surgery 1995;118:257-63; discussion 263-4

39. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005;353:1105-13
40. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds.). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004
41. Mazzaferri EL. Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line? *Mayo Clin Proc* 1991;66:105-11
42. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH (eds.). Histological typing of thyroid tumors. WHO International Histological Classification of Tumors, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1988
43. Khoo ML, Bealsey NJ, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1814-18
44. Khoo ML, Freeman JL, Witterick IJ, Irish JC, Rotstein LE, Gullane PJ, Asa SL. Underexpression of p27/Kip in thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:253-7
45. Khoo ML, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Cyclin D1 protein expression predicts metastatic behavior in thyroid papillary microcarcinomas but is not associated with gene amplification. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1810-3.
46. Hay ID. Nodal metastases from papillary thyroid carcinoma. *Lancet* 1986;2:1283. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Vinagre J, Soares P. Molecular pathology of thyroid tumors: diagnostic and prognostic relevance. *Int J Surg Pathol* 2010;18(3 Suppl):209S-212S
47. Sobrinho-Simões M, Máximo V, Castro IV, Fonseca E, Soares P, Garcia-Rostan G, Oliveira MC. Hürthle (oncocytic) cell tumors of

- thyroid: etiopathogenesis, diagnosis and clinical significance. *Int J Surg Pathol* 2005;13:29-35
48. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum Pathol* 1991;22:1195-205
  49. Baloch ZW, Shafique K, Flannagan M, Livolsi VA. Encapsulated classic and follicular variants of papillary thyroid carcinoma: comparative clinicopathologic study. *Endocr Pract* 2010;16:952-9
  50. Ivanova R, Soares P, Castro P, Sobrinho-Simões M. Diffuse (or multinodular) follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of ten cases of an aggressive form of differentiated thyroid carcinoma. *Virchows Arch* 2002;440:418-24
  51. Chan JKC. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:16-8
  52. Renshaw AA, Gould EW. Why there is the tendency to “overdiagnose” the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:19-21
  53. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Ito M, Rosai J, Sidorov Y, Thomas GA. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:181-3.
  54. Sobrinho-Simões M, Máximo V, Castro IV, Fonseca E, Soares P, Garcia-Rostan G, Oliveira MC. Hürthle (oncocytic) cell tumors of thyroid: etiopathogenesis, diagnosis and clinical significance. *Int J Surg Pathol* 2005;13:29-35
  55. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid

- carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg* 1992;16:669-74; discussion 774-5
56. Máximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, Amaro T, Barbosa AP, Preto A, Harach HR, Williams D, Sobrinho-Simões M. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer* 2005;92:1892-8
57. Ludvíková M, Ryska A, Korabecná M, Rydlová M, Michal M. Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthinlike tumour) of the thyroid: a distinct entity with favourable prognosis. *Histopathology* 2001;39:17-24
58. Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1996;20:964-74
59. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113:48-56
60. Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986;85:77-80
61. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 1998;82:740-53. 45.
62. Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24:739-49

63. Akslen LA, Varhaug JE. Thyroid carcinoma with mixed tall-cell and columnar-cell features. *Am J Clin Pathol* 1990;94:442-5
64. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, Lushnikov E, Rosai J, Tronko MD, Tsyb AF, Vowler SL, Thomas GA. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. *Thyroid* 2008;18:847-52.
65. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M, Zhu Z, Nikiforova MN, Rabes HM, Fagin JA, Nikiforov YE. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 2005;115:94-101
66. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, Papotti M, Bussolati G, Lloyd RV. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol* 2010;23:1269-78
67. Hirokawa M, Maekawa M, Kuma S, Miyauchi A. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma--cytological and immunocytochemical findings of 18 cases. *Diagn Cytopathol* 2010;38:890-610;23:1269-78
68. Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, Ruíz-Ponte C, Soares P, Sobrinho-Simões M. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: molecular characterization of a case with neuroendocrine differentiation and aggressive behavior. *Am J Clin Pathol* 2009;131:134-42
69. Cameselle-Teijeiro J, Ruiz-Ponte C, Loidi L, Suarez-Peñaranda J, Baltar J, Sobrinho-Simoes M. Somatic but not germline mutation of the APC gene in a case of cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2001;115:486-93
70. Xu B, Yoshimoto K, Miyauchi A, Kuma S, Mizusawa N, Hirokawa M, Sano T. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a

- pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the betacatenin gene. *J Pathol* 2003;199:58-67
71. Soravia C, Sugg SL, Berk T, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z, Asa SL, Bapat BV. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol* 1999;154:127-35
  72. Schuetze D, Hoschar AP, Seethala RR, Assaad A, Zhang X, Hunt JL. The T1799A BRAF mutation is absent in cribriform-morular variant of papillary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:803-5
  73. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, Miya A. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J* 2011;58:685-9
  74. Naganuma H, Iwama N, Nakamura Y, Ohtani N, Ohtani H, Takaya K, Sakai N. Papillary carcinoma of the thyroid gland forming a myofibroblastic nodular tumor: report of two cases and review of the literature. *Pathol Int* 2002;52:54-8
  75. Leal II, Carneiro FP, Basílio-de-Oliveira CA, Magalhães AV, Barbosa TW, da Silva FP, de Castro Montenegro FS. Papillary carcinoma with nodular fasciitis-like stroma--a case report in pregnancy. *Diagn Cytopathol* 2008;36:139-41
  76. Ashfaq R, Vuitch F, Delgado R, Albores-Saavedra J. Papillary and follicular thyroid carcinomas with an insular component. *Cancer* 1994;73:416-23.
  77. Albores-Saavedra J, Housini I, Vuitch F, Snyder WH 3rd. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma with minor insular component. *Cancer* 1997;80:1110-6

78. Rufini V, Salvatori M, Fadda G, Pinnarelli L, Castaldi P, Maussier ML, Galli G. Thyroid carcinomas with a variable insular component: prognostic significance of histopathologic patterns. *Cancer* 2007;110:1209-17
79. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28
80. Woenckhaus C, Cameselle-Teijeiro J, Ruiz-Ponte C, Abdulkader I, Reyes-Santías R, Sobrinho-Simões M. Spindle cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2004;45:424-7
81. Cameselle Teijeiro J, Sobrinho-Simões M. Carcinoma papilar de la glándula tiroides. Problemas en el diagnóstico y controversias. *Rev Esp Patol* 2003;36:373-82
82. Ruíz-García J, Ruíz de Almodóvar JM, Olea N, Pedraza V. Thyroglobulin level as a predictive factor of tumoral recurrence in differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991;32:395-8.
83. Larrad Jimenez. Sitges Serra A. Avances en el tratamiento quirúrgico. *Endocrinol Nutr* 2005;52(Suppl 1):11-7.
84. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association (ATA). Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
85. Billimoria KY, Bentrem DI, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246:375-84.
86. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.

87. Scheumann GF, Girm 0, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-67.
88. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26:879-85.
89. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-20.
90. Randolph G. Papillary cancer nodal surgery and the advisability of prophylactic central neck dissection: Primum, non nocere. *Surgery* 2010; 148: 1108-12.
91. Moreno M, Edeiken-Monroe B, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid* 2012;22:347-55.
92. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2010; 148:1100-6.
93. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pNO well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131 :249-56.
94. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative

- thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer, *Surgery* 2006;140:1000-5.
95. Randolph G, Duh QY, Keller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary Thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extensión. ATA Surgical Affairs Commitee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. *Thyroid* 2012; 11:1144-52.
  96. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated. *Thyroid cancer*, *Thyroid* 2006;16:109-42.
  97. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-controlled study. *Cancer* 2006; 106:524-31.
  98. Tisell LE, Nilsson B, Moine J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection, *World J Surg* 1996;20:854-9.
  99. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central neck dissection in differentiated thyroid cancer, *World J Surg* 2007;31 :895-904.
  100. Sadowski BM, Snyder SK, Lairmore TC. Routine bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer, *Surgery* 2009;146:696-705.
  101. Rosenbaum MA, McHenry CR. Central neck dissection for papillary thyroid cancer, *Arch Otolaryngology Head Neck Surg* 2009;135:1092-7.
  102. Giles Y, Tunca F, Boztepe H, Alagol F, Terzioglu T, Tezelman S. The long term outcome of papillary thyroid carcinoma patients without

- primary central lymph node dissection: Expected improvement of routine dissection. *Surgery* 2009;146:188-95.
103. Pereira Rodríguez JA, Sitges-Serra A. Bases anatómicas del vaciamiento ganglionar cervical central. *Cir Esp* 2002;71: 163-8 .
104. Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J, et al. Localization of cervical node metástasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999;23:970-3 [discussion 973-4].
105. Fritze D, Doherty G. Surgical management of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. In: Tufano RP, Pai SI, editors. *Otolaryngologic Clinics of North América*. Philadelphia; Elsevier Saunders; 2010. p. 285-300.
106. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the managements of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
107. Koo BS, Lim HS, Lim YC, Yoon YH, Kim YM, Park YH. Occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1101-5.
108. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, K vachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg* 1998;383:167-9
109. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, Pedroni C, Renna L, Gradoni P, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid* 2012;22:911-7
110. Wong KP, Lang BHH. The role of prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: issues and controversies, *J Oncol* 2011;2011:127929. doi:10.1155/2011/127929. Epub 2011 Sep 29.

111. Lee YS, Kim SW, Kim SW. Kim SK. Kang HS. Lee ES, et al. Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31: 1954-9.
112. Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, Hayrnat M, Shaha A, Sheth S, et al. For the American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:501-8.
113. Eskander A, Merdad M, Freeman JL. Witterick IJ. Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis, *Thyroid* 2013;23:583-92.
114. Khafif A, Medina JE, Robbins KT, Silver CE, Weber RS, Rinaldo A, et al. Level V in therapeutic neck dissections for papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2012;35:605-7.
115. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Lymph node dissection in the lateral neck for completion in central node positive papillary thyroid cancer. *Surgery* 2009;145:176-81.
116. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005;138:1095-100. [discussion 11 00-1].
117. Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome. *Thyroid*. 2009 ;19:1053-9
118. Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cáncer. Role of surgery versus radioactive iodine (1131). *Ann Surg* 1994;219:587-93.
119. Duren E, Duren M. Recurrent thyroid cancer. En: Clark OH, Duth Q-Y, Kebebew. *Text Book of Endocrine Surgery*. 2º ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, p.181-7.

120. Ciocchi R, Trastulli S, Sanguinetti A, Cattorini L, Covarelli P, Giannotti D, et al. Recurrent differentiated thyroid cancer: To cut or burn. *World J Surg Oncol* 2011;9:89-92.
121. Pacini F, Molinaro E, Castagna MC, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-73.
122. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-41.
123. Nascimento C, Borget I, AL Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:R29-40.
124. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin measurements in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3702-4.
125. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotrophin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5047-57.
126. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
127. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with

- differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
128. Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhom M, Calusen M, et al. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* 2000;128:1067-74.
129. Wong KT, Ahula A T. Ultrasound of thyroid cancer, *Cancer Imaging* 2005;5: 157-66.
130. Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K, Tomoda C, Takamura 1, Ito Y, et al. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2005;29:483-5.
131. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:753-78.
132. Na SJ, Yoo le R, Jh O, Lin C, Lin Q, Kim SH, et al. Diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomo-graphy in differentiated thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative (131)I whole body scan: evaluation by thyroglobulin level. *Ann Q Nucl Med* 2012;26:26-34.
133. Lee N, Tuttle M. The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:971-7.
134. Ringel MD, Ladenson PW. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated throid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:97-116.
135. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131I whole body scan: Comparison of patients

- treated with high  $^{131}\text{I}$  activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4092-7.
136. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
137. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. Adjuvant radioactive therapy after reoperation for locoregionally recurrent papillary thyroid cancer in patients who initially underwent total thyroidectomy and high-dose remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3695-700.
138. Steward DL. Update in utility of secondary node dissection for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3393-8.
139. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Dominguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2706-13.
140. Monchik JM, Donalini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2006;244:296-304.
141. Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim J, Sung JY, Shin JR. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: Consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2012;13:117-25.
142. Lee L, Steward DL. Sonographically-directed neck dissection for recurrent thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118:991-4.
143. McCoy KL, Yim JH, Tublin ME, Burmeister LA, Ogilvie ID, Carty SE. Same-day ultrasound guidance in reoperative for locally recurrent papillary thyroid cancer. *Surgery* 2007;142:965-72.

144. Sippel RS, Elaraj DM, Poder L, Ouh QY, Kebebew E, Clark OH. Localization of recurrent thyroid cancer using intraoperative ultrasound-guided dye injection. *World J Surg* 2009;33:434-9.
145. Erbil y, Sari S, Aocoolu O, Ersoz F, Bayraktar A, Salmaslioolu A, et al. Radio-guided excision of metastatic lymph nodes in thyroid carcinoma: A safe technique for previously operated neck compartments. *World J Surg* 2010;34:2581-8.
146. Rubello D, Salvatori M, Ardito G, Mariani G, Al-Nabhas A, Gross MD, et al. Iodine-131 radio- guided surgery in differentiated thyroid cancer: Outcome on 31 patients and review of the literature, *Biomed Pharmacother* 2007;61 :477-81.
147. Wan Wook K, Jee Soo K, Sung Mo H, Sung Hoom K, Se-Kyung L, Jae Hyuck C, et al. Radioguided surgery using an intraoperative PET probe for tumor localization and verification of complete resection in differentiated thyroid cancer: A pilot study.
148. Kelemen PR, van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1998; 133:288-92.
149. Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998;34:204-5.
150. Bitencourt AG, lima EN, Pinto PN, Martins EB, Chojniak R. New applications of radioguided surgery in oncology. *Clinics*. 2009;64(5)397-402.
151. Jin J, Phitayakorn R, wilhelm SM, Mc Henry CR. Advances in management of thyroid cancer. *Curr Probl in Surg*.2013;50 (6):241-289.
152. Muros MA, Arbizu J, Abós Md, Mitjavilla M, Caballero-Calabuig E, Vallejo JA. Los protocolos de tratamiento y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides:resultados de un cuestionario enviado a las

- Unidades de Terapia Metabólica españolas. Rev Esp Med Nucl.2011;30(3):147-155.
153. Pitoia F, Cavallo A. Cáncer de Tiroides en búsqueda del tratamiento individualizado. Medicina (Buenos Aires)2012;72:503-513.
154. Seyfettin Ilgan , Erkan Ozthurk, Ramazan Yildiz, Ozdes Emer, Ash Ayan, Semith Gorgulu et al. Combination of preoperative ultrasonographic mapping and radioguided occult lesion localization in patients with locally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. Clinical Nuclear Medicine-.2010;11(35):847-852.
155. Larrad Jimenez A, de Quadros Borrajo P, Martin Duce A. Valoración del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides T1-T2. Estudio preliminar. Cir Esp.2012;90(7):440-445.
156. García JR, Fraile M, Soler M, Bechini J, Ayuso JR, Lomeña F. Protocolo de cirugía de rescate guiada por PET/TAC. Resutados con técnica ROLL y sonda PET. Rev Espa Med Nucl.2011;30(4)217-222
157. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. psilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery. 1987;102:1088-95.
158. Harness JK, McLeod MK, Thompson NW, Noble WC, Burney RE. Deaths due to differentiated thyroid cancer: a 46-year perspective. World J Surg. 1988 ;12(5):623-9.
159. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? Surgery. 1988;104(6):954-62.
160. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates

- predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.
161. Baudin E1, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1107-11.
162. Ross DS1, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(10):1043-8.
163. Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. *J Surg Oncol* 2011;103:615-8.
164. Clark OH. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg*. 1982 ;196(3):361-70.
165. Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid. Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am J Surg*. 1972 ;124(4):468-72.
166. Li x, Zhao C, hu d, YU Y, Gao J, hemithyroidectomy increases the risk of disease recurrence in patients with ipsilateral multifocal papillary thyroid carcinoma. *Oncology Lett* 2014;5:1412-6.
167. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013 ;37(2):376-84.
168. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ, Sitges-Serra A. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005 ;138(6):1095-100.

169. Larrad Jimenez A, de Quadros Borrajo P, Martin Duce A. [Evaluation of the sentinel lymph node in T1-T2 papillary thyroid cancer: a preliminary study. *Cir Esp*. 2012;90(7):440-5.
170. McHenry CR1. Prophylactic central compartment neck dissection for papillary thyroid cancer: the search for justification continues. *Surgery*. 2011;150(6):1058-60.
171. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, Fahey TJ 3rd, Zarnegar R. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010 ;17(12):3287-93.
172. Lang BH1, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid*. 2013;23(9):1087-98.
173. Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks. *World J Surg*. 2007;31(5):905-15.
174. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer*. 1970 ;26(5):1053-60.
175. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Suzuki A, Manabe Y. Modified neck dissection for patients with nonadvanced, differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 1988;12(6):825-9.
176. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg*. 2007;31(11):2085-91.

177. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg.* 2004;139(1):43-5.
178. Kim, H. J., Kim, N. K., Choi, J. H., Kim, S. W., Jin, S.-M., Suh, S., Bae, J. C., Min, Y.-K., Chung, J. H. and Kim, S. W. (2013), Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol*, 78: 614–620.
179. Ito Y, Kudo T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Lymph node recurrence in patients with N1b papillary thyroid carcinoma who underwent unilateral therapeutic modified radical neck dissection. *World J Surg.* 2012;36(3):593-7.
180. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med.* 1981;70(3):511-8.
181. Ringel MD, Ladenson PW. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11(1):97-116.
182. Sherman SI. National Comprehensive cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Cancer V.2.2006 2006.
183. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH et al. Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2007;7(3):202-20.
184. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16(2):109-42.

185. Martino A, Monaco L, Golia R, Miletto P, Capasso P, Lombard C et al. A new radioguided procedure for localization and surgical treatment of neck node metastasis of papillary cancer. *J. Endocrinol. Invest.* 2011;33:339-342
186. Pagianelli G, Luini a, Veronesi U. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol* 2002;13:1839-40.
187. Intra M, de Cicco C, Gentilini O, Luini A, Pagianelli G. Radioguided localisation (ROLL) of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node biopsy (SNOLL): the experience of the European Institute of Oncology. *Eur Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:957-8.
188. Pagianelli G, veronesi U. Innovation in early breast cancer surgery: ROLL and sentinel node biopsy. *Nucl Med.* 2002;23:625-7.
189. Luini A, Pizzamiglio M, Pagianelli G. L'intervento e radioguidato. *Oncologia Europea. Senología.* 2000;9:19-25.
190. Terzioglu T, Senyurek YG, Tunca F, Turkmen C, Mudun A, Salmaslioglu A. et al. Excision efficiency of radioguided occult lesion localization in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Thyroid.* 2010;20(11):1271-8.
191. Borso E, Grosso M, Boni G, Manca G, Bianchi. Puccini m. et al. Radioguided occult lesion localization of cervical recurrences from differentiated thyroid cancer. technical feasibility and clinical result. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 ;57(4):401-11.
192. Lombardi C, Raffaelli M, De Crea C, Secssa L, Bellantone R. Morbidity of central neck dissection: primary surgery vs reoperation. Results of a case-control study. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399:747-753
193. Alvarado R, Sywak MS, Delbridge L. Central Lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: is there added morbidity? *Surgery* 2009;145:514-8.

194. Roh JI, Parrk JY, Rha KS. Is central neck dissection necessary for the treatment of lateral cervical nodal recurrence of papillary thyroid carcinoma? *Head Neck* 2007;29:901-6.