

11262
3



**UTILIDAD DEL GANGLIO CENTINELA EN LA IDENTIFICACIÓN DE
METÁSTASIS EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES.**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
POR LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

Sede Ciudad Universitaria

ALUMNO: DR. JORGE. EMILIO ARCH FERRER

TUTOR: DR. MIGUEL F. HERRERA HERNANDEZ.

CO-TUTOR: DR. ARMANDO GAMBOA DOMINGUEZ.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán.
Departamentos de Cirugía y Patología.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

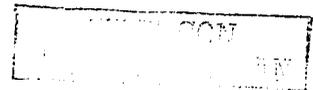
DEDICATORIA:

Dedico la presente tesis a mi esposa Carmen y a mi recién nacido hijo Jorge agradeciendo su apoyo e inspiración para seguir adelante; A mis padres y mi hermana por la educación recibida, su tiempo, confianza, apoyo, cariño, sacrificios, y ante todo por su ejemplo; A mis tías por inculcarme el deseo de superación, trabajo duro, honestidad y apoyo. A el Dr. Miguel F. Herrera por guiarme a lo largo de mi residencia y maestría, agradeciendo su ejemplo y apoyo en el desarrollo de esta tesis, su tiempo en el quirófano, en la clínica y en las sesiones. Espero siga siendo fuente de inspiración para jóvenes cirujanos. Al Dr. Armando Gamboa Domínguez por su ayuda, conocimientos y tiempo en el desarrollo del protocolo. Al Dr. David Velázquez por su amistad, ayuda y apoyo. A mis maestros en la maestría en ciencias médicas gracias por sus conocimientos y su tiempo. Al personal administrativo del programa de Maestría y Doctorado en ciencias médicas y especialmente al subcomité académico gracias por su apoyo. A mis maestros en el departamento de Cirugía de la Universidad de Alabama en Birmingham, particularmente al Dr. Kirby I. Bland, Dr. Marshall M. Urist y Dr. Martin J. Heslin por sus enseñanzas, tiempo, apoyo y confianza. Finalmente deseo agradecer a los miembros del jurado de examen de grado: Dr. Juan Rull Rodrigo, Dr. Alejandro Mohar Betancourt, Dr. Pedro Luna Pérez y Dr. Moisés Mercado Atri.

TRABAJO CON
TALLA LA ALABAMA

INDICE:

I.	Marco teórico	
	a. Antecedentes y Planteamiento del problema	4
	b. Planteamiento del problema	10
II.	Justificación	10
III.	Objetivos generales y específicos.....	11
IV.	Diseño del estudio.....	12
	a. Criterios de inclusión	12
	b. Criterios de exclusión	12
	c. Material y Métodos	13
	d. Definiciones operacionales	18
	e. Variables medidas.....	19
	f. Riesgos del estudio.....	20
V.	Resultados	21
VI.	Discusión	27
VII.	Conclusiones	33
VIII.	Bibliografía	34



MARCO TEORICO: ANTECEDENTES.

En México el cáncer tiroideo es la sexta causa de cáncer entre mujeres (2.6% de las neoplasias malignas) habiendo sido reportados por el INEGI y la Secretaría de Salud 1211 casos en 1995, siendo el cáncer papilar tiroideo la variedad mas frecuente. Por otra parte, estudios previos han reportado que hasta 90% de los casos de cáncer tiroideo presentan metástasis ganglionares al momento del diagnóstico¹⁻³. Por años ha existido una controversia importante en cuanto a la utilidad de la disección radical de cuello en los pacientes con cáncer diferenciado del tiroides, debido a su dudoso impacto en la supervivencia por la relativa baja malignidad de estas neoplasias, dado que en estadios avanzados se pueden lograr sobrevividas largas¹⁻¹². Una serie de estudios han demostrado que la disección radical de cuello en las neoplasias tiroideas bien diferenciadas como el cáncer papilar tiene utilidad sólo en cierto grupo de pacientes con factores de mal pronóstico. No obstante, la mayoría de los estudios al respecto son retrospectivos debido a que se requiere de un seguimiento de al menos 10 años, para demostrar su impacto en la recurrencia y la supervivencia^{8,10-17}.

El manejo de los ganglios clínicamente anormales en pacientes con carcinoma papilar y folicular de tiroides, generalmente incluye dos alternativas. Por un lado, la resección de los ganglios clínicamente crecidos (picking)^{9,15,18} y por el otro la realización rutinaria o profiláctica de la disección radical de cuello^{11,12}. Una minoría apoya la disección radical profiláctica basada en el hecho de que aun en ausencia de adenomegalia hasta el 67% de los pacientes cursan con micro metástasis, cifra que en el caso de tumores T4 llega a ser hasta del 90%^{11,12,19}. Otros autores, han sugerido utilidad particular de la linfadenectomía rutinaria en pacientes con tumores de alto riesgo (Factores de mal pronóstico), encontrando



que disminuye las recaídas ganglionares de un 51% a un 18%²⁰. Por otra parte, la linfadenectomía o disección radical es un procedimiento que no está exento de morbilidad. Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentra la lesión de los nervios espinal, laríngeo recurrente y frénico, así como la lesión de la desembocadura del conducto torácico y el síndrome de Horner²⁰⁻²⁶; por tanto la tendencia en el manejo es a realizar biopsias de ganglio en aquellos casos de crecimiento ganglionar (mayores de 1 cm) o sospecha de metástasis que de ser positivos deben completarse con una disección radical modificada del compartimiento afectado^{1,5,9,27}.

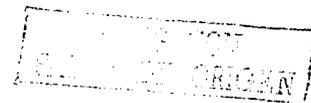
En lo que se refiere al drenaje linfático de la tiroides, se sabe que existen conexiones intra-glandulares que unen un lóbulo tiroideo con el opuesto a través de complejo sistema intratiroideo y peri-capsular de conductos linfáticos. En general, los vasos linfáticos de mayor calibre fluyen en forma eferente siguiendo las ramas de las arterias y venas tiroideas en tres direcciones: superior, lateral e inferior. La porción superior de la tiroides es drenada en forma paralela a los vasos tiroideos superiores hacia los ganglios del compartimiento yugular superior; la porción del istmo tiroideo drena hacia los ganglios delfianos o pre-laríngeos que drenan a su vez en los vasos yugulares superiores; las porciones laterales siguen la vena tiroidea media hacia los ganglios yugulares medios e inferiores y la porción inferior drena hacia los ganglios yugulares inferiores, los pre-traqueales y los para-traqueales. Existen además conexiones con los ganglios del mediastino anterior y retro-faríngeo y en forma menos frecuente conexiones hacia los ganglios sub-mandibulares y supra-hioideos. A través de los ganglios peri-capsulares, pre-traqueales y pre-laríngeos es posible obtener un drenaje cruzado^{6,27}.

Una de las formas de identificar el primer relevo ganglionar hacia donde potencialmente se pudiese extender o diseminar el tumor primario es la



identificación y análisis histopatológico del ganglio centinela. Diversos investigadores han tratado de estudiar las características del ganglio centinela, como una forma de identificación de enfermedad metastásica precoz y a este ganglio se le ha llamado "ganglio linfático centinela". Los estudios iniciales provienen del año 1930 cuando el Dr. J. H. Gray inyectaba dióxido de Thorio coloidal en especímenes quirúrgicos frescos para practicar una linfangiografía indirecta (inyección intra-tisular) ²⁸. Posteriormente en 1963 se hicieron linfangiografías testiculares con diversos colorantes evolucionando hacia la evaluación con material de contraste radio-opaco inyectado en los conductos linfáticos previamente teñidos mediante linfangiografía indirecta. En 1965 se hicieron linfangiografías en mama, en 1967 del tubo digestivo superior encontrándose un promedio de 2 ganglios centinela en el 75% de los pacientes. El principal impulsor de este procedimiento fue el Dr. Ramón Cabañas quien en su tesis de pregrado en 1969 evaluó la aplicación clínica del ganglio centinela mediante el estudio de 250 linfangiografías para diversos tumores (pene, testículo, mama, melanoma, ano y recto) y posteriormente en 1976 demostró su utilidad clínica particularmente en el cáncer de pene en el cual se hacía de forma rutinaria aunado a la emasculación una linfadenectomía inguinal bilateral con la consecuente morbilidad local y el linfedema a largo plazo²⁸.

Los métodos de detección actual de los linfáticos pueden ser de 3 tipos: colorantes para detección visual, material de contraste radio-opaco para detección radiológica y radionúclidos para detección por gammagrafía. Se le llama linfangiografía indirecta cuando se inyecta el marcador en el intersticio de un tejido y los linfáticos lo transportan permitiendo observar el flujo linfático (técnica mas empleada) y linfangiografía directa cuando el material de detección se inyecta dentro del vaso linfático²⁸⁻³⁰.



Los colorantes inertes que se han empleado para la detección visual del flujo linfático son: el carmín índigo, el azul cielo directo, el azul de metileno, el azul de Berlín, el carbón, la clorofila, el azul de Isosulfán y el azul violeta. De ellos, el azul de isosulfán (Lymphazurin 1% USSC) (N-4-4(dietilamino) fenil (2,5-disulfofenil) metilen-2,5-ciclohexadien-1-ilideno-N-etilentanamino hidróxido) (Figura 1) y el azul violeta resultan ser mejores ya que sus efectos secundarios son raros y consisten básicamente en reacciones alérgicas moderadas en un porcentaje cercano al 1.5 %, por otra parte no se han descartado efectos teratogénicos y no se ha reportado toxicidad a largo plazo. Es importante saber que tñien la orina de azul por un periodo aproximado de 24 horas a partir del momento de la infiltración debido a que el 10% se elimina por vía renal y el 90% hepática sin sufrir catabolismo alguno y cuando se inyectan a través de la piel producen un tatuaje transitorio. Por otra parte se conoce que se elimina también por la leche materna por lo que su uso durante la lactancia a menos que se suspenda temporalmente está contraindicado ²⁸⁻³⁰.

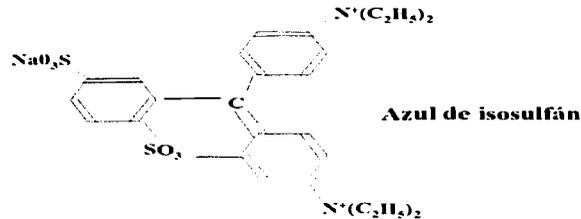
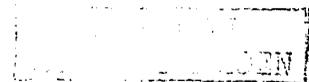


Figura 1. Estructura química del azul de isosulfán. (Lymphazurin 1% USSC) (N-4-4(dietilamino) fenil (2,5-disulfofenil) metilen-2,5-ciclohexadien-1-ilideno-N-etilentanamino hidróxido)

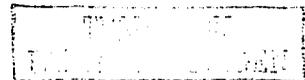


Existen varios estudios en la literatura (Kelemen G y cols. Pasiaka J y cols. Johnson y cols.) que estudian el comportamiento del ganglio centinela en nódulos tiroideos incluyendo el cáncer papilar³¹⁻³⁸. En el primero incluyeron 17 pacientes llevados a tiroidectomía a los que durante la cirugía se les aplicó 0.1 a 0.8 ml de azul de isosulfán dentro del nódulo. Se visualizó posteriormente la coloración azul en los conductos linfáticos que drenaban el área afectada permitiendo así identificar los ganglios en los que drenaban los conductos identificados. Los diagnósticos de los pacientes fueron cáncer diferenciado en 12, adenoma folicular en 3 y bocio en 2. No se pudo identificar el ganglio centinela en 2 pacientes debido a su localización retroesternal. Todos los pacientes presentaron ganglios paratraqueales y dos de ellos además presentaron ganglios yugulares. Cinco (42%) de los ganglios centinela fueron positivos efectuándose disección radical de cuello en dichos pacientes y encontrándose que sólo en 2 casos el único ganglio con metástasis había sido el centinela (17%)³⁷.

El segundo estudio incluyó 30 pacientes, en 7 no hubo tinción de los conductos linfáticos. En 6 pacientes con carcinomas diferenciados, se pudieron rastrear los conductos linfáticos a través del compartimiento central hasta el yugular, sin identificarse ganglios centinela en el compartimiento central en 3. De los 6 pacientes con carcinoma papilar, se demostraron ganglios centinela verdaderos positivos en 5 y verdaderos negativos en un caso³⁴.

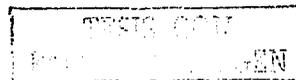
Existe un tercer estudio en el cual se evaluaron 11 pacientes con tumores de Hürtle (neoplasias foliculares), de los cuales a 3 pacientes se les estudiaron ganglios centinelas, en un paciente el estudio transoperatorio del ganglio centinela fue positivo para metástasis pero la disección radical del compartimiento central fue negativa³⁶.

Recientemente junto con la publicación de los resultados del presente estudio se publicaron dos estudios enfocados a cáncer papilar de tiroides ³¹⁻³⁸. Concluyendo ambos que el mapeo del ganglio centinela es una buena técnica para evaluar el



estado de los ganglios linfáticos cervicales en cáncer papilar, los resultados de ambos estudios serán presentados y evaluados en extenso en la discusión del presente estudio.

Los estudios anteriores han demostrado la posibilidad de identificar el ganglio centinela en forma satisfactoria, han depurado la técnica de inyección del colorante, precisado la cantidad necesaria para una adecuada visualización y han puesto de manifiesto sus posibles variantes de localización; sin embargo, la utilidad de su identificación en pacientes con neoplasias tiroideas requiere de estudios complementarios ³¹⁻³⁸.

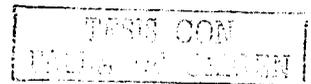


PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En México el cáncer tiroideo es la sexta cusa de cáncer en mujeres y se ha reportado que entre 40 y 90% de los cánceres bien diferenciados de tiroides presentan metástasis ganglionares al momento del diagnóstico además existe controversia sobre el impacto en el pronóstico y por tanto en la sobrevida que tiene el realizar en forma rutinaria una disección radical modificada de cuello en pacientes operados por carcinomas bien diferenciados del tiroides. Por ende, ante la evidencia existente de que, en cierto grupo de pacientes con factores de mal pronóstico y ganglios metastáticos, se puede reducir las recurrencias locales, se diseñó el presente estudio por la ausencia de datos claros, basados en estudios prospectivos que sirvan como guía para decidir la realización de una disección ganglionar o no.

JUSTIFICACION:

No se conoce la utilidad, sensibilidad ni especificidad del ganglio centinela para la identificación de metástasis ganglionares cervicales en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. Además de que se desconoce con exactitud la incidencia de metástasis y micro-metástasis en cáncer papilar de tiroides.



OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS.*General:*

Analizar la sensibilidad y especificidad para la identificación de metástasis en el primer relevo ganglionar (ganglio centinela) de la instilación de Azul de Isosulfán intratumoral en pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

Específicos:

- a) Identificar la incidencia de metástasis ganglionares en nuestra población de enfermos con carcinoma papilar de tiroides.
- b) Mostrar la distribución de las metástasis en este grupo de pacientes.
- c) Hacer una correlación clínico patológica entre diversos indicadores pronósticos tales como la edad del paciente, su sexo, el tamaño del tumor y la presencia o no de invasión local con la frecuencia de metástasis



DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal, de procedimiento en una cohorte de pacientes con cáncer papilar de tiroides; en cuanto a su estructura prospectivo analítico.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

Entre Enero del 2000 y Marzo del 2001 se incluyeron en forma prospectiva, pacientes que contaban con los siguientes critérios de inclusión:

1. Diagnóstico preoperatorio de cáncer papilar de tiroides establecido mediante biopsia por aspiración con aguja fina.
2. Aceptación por parte del paciente de participar en el estudio

Se consideraron como critérios de exclusión:

1. El antecedente de cirugía cervical previa sobre la glándula tiroides.
2. Cirugía cervical previa ipsilateral.
3. Posibilidad de embarazo.
4. Lactancia en el momento del procedimiento.
5. Rechazo por parte del paciente para participar en el estudio.
6. Historia de alergia al Azul de Isosulfán.



MATERIAL Y METODOS:

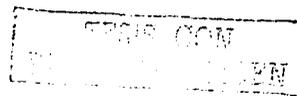
A todos los pacientes se les efectuaron como estudios preoperatorios:

1. Historia clínica completa.
2. Biometría hemática y pruebas de coagulación.
3. Ultrasonido cervical con atención a los compartimientos central y laterales.
4. Radiografía de tórax.
5. Biopsia por aspiración con aguja fina del nódulo tiroideo sospechoso.

Una vez evaluados y después de obtener el consentimiento informado, los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia general y monitoreo continuo trans-operatorio. Se abordó la glándula tiroides a través de una incisión cervical transversa, se separaron los músculos pre-tiroideos en la línea media para exponer la glándula tiroides y una vez identificado el tumor se infiltró 0.5 CC de azul de Isosulfán al 1% dentro del nódulo, aplicando posteriormente masaje sobre la glándula por 1 minuto para después buscar los conductos linfáticos aferentes al ganglio centinela y el ganglio centinela. Una vez identificado, se procedió a extirpar el ganglio centinela (Figuras 2-5), enviándose a patología para análisis definitivo.

Posteriormente se efectuó una hemitiroidectomía y una vez confirmado el diagnóstico de carcinoma papilar mediante estudio histopatológico transoperatorio se completó la tiroidectomía y se efectuó una disección radical modificada del compartimiento central, lateral e ipsilateral del cuello. Los tejidos fueron procesados en estudio definitivo.

En caso de encontrarse una adenomegalia en localización diferente a las anteriormente mencionadas en el ultrasonido preoperatorio se extirparon los ganglios crecidos identificados en el estudio. Los especímenes fueron analizados por un patólogo con experiencia en patología endocrina (Dr. Armando Gamboa D.) a quien se le aplicó una prueba de concordancia intra-observador^{16,39-41}.



Para el análisis final, se tomaron los resultados del estudio histológico definitivo en el cual se incluyó tinción inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra citoqueratina-7 (Dako, Copenhagen, Denmark) en una máquina teñidora automática (Ventana, Tucson, Az, EUA.) en caso de negatividad a metástasis con hematoxilina-eosina en el ganglio centinela con la finalidad de identificar micrometástasis y falsos negativos^{16,39-47}.



Figura 2. Inyección intra-tiroidea de azul de isosulfán. Se puede apreciar los primeros conductos linfáticos con colorante en su interior.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR



Figura 3. Identificación del ganglio centinela y de los conductos linfáticos aferentes teñidos con azul de isosulfán.

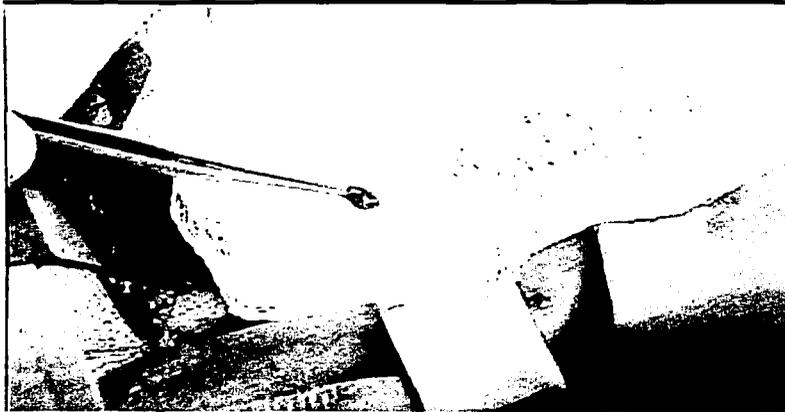
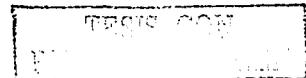


Figura 4. Ganglio centinela cosechado.



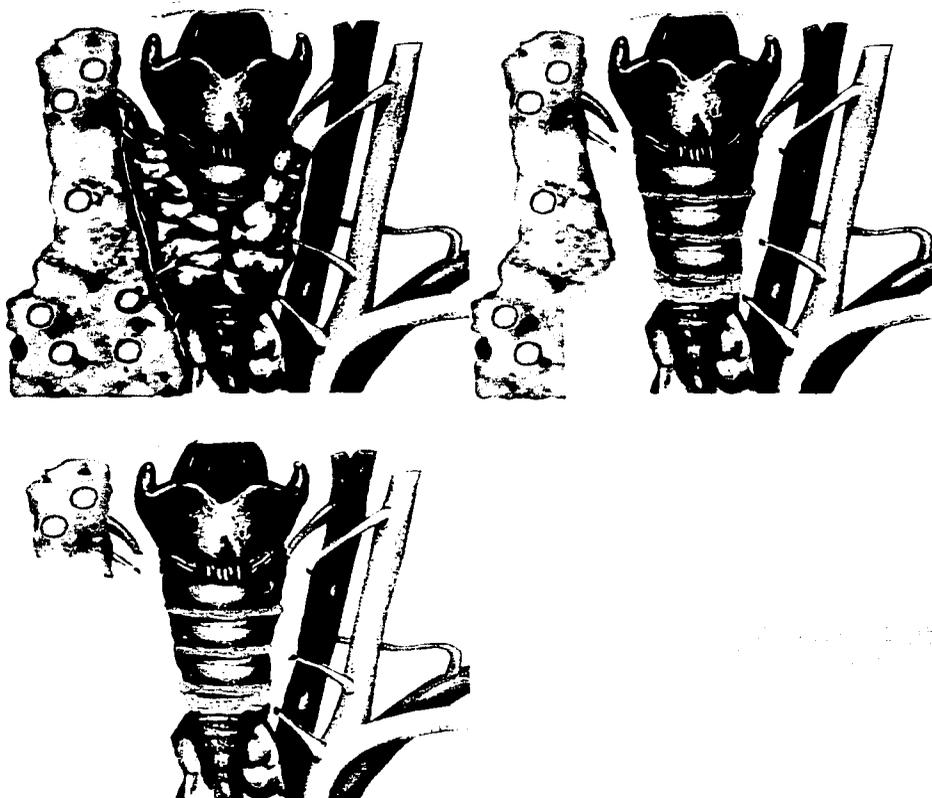


Figura 5. Podemos apreciar el compartimento central íntegro, posteriormente tras practicar la tiroidectomía y finalmente, tras completar la disección del compartimento central y el muestreo del compartimento lateral.



Figura 6. Metástasis de carcinoma papilar en ganglio centinela. (Tinción hematoxilina-eosina).

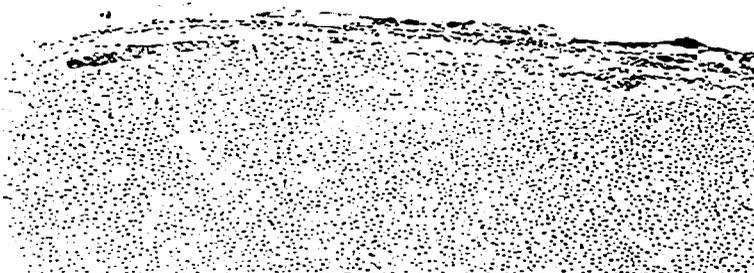


Figura 7. Micrometástasis infiltrando el seno sub-capsular de un ganglio centinela (200 X). Tinción inmunohistoquímica con citoqueratina-7 (color ocre).

Se tomó como criterio de eliminación la existencia de un diagnóstico definitivo del tumor primario diferente al de carcinoma papilar.

Todos los pacientes fueron seguidos durante el postoperatorio para evaluar complicaciones como hipocalcemia (calcio sérico postoperatorio), parálisis del nervio laríngeo recurrente, hemorragia e infecciones de herida quirúrgica.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Adenomegalia: Ganglios linfáticos con tamaño mayor a 1 cm.

Ganglio linfático centinela: Ganglio linfático en el compartimiento central o lateral con un linfático aferente teñido de Azul o ganglio linfático de color azul tras la inyección de azul de isosulfán en el tumor primario (primer relevo ganglionar).

Metástasis: Nidos celulares anormales (De células papilares) dentro del ganglio linfático.

Micrometástasis: Lesiones intra-ganglionares de tamaño menor a 0.5 mm o identificadas por inmunohistoquímica (Citoqueratina-7) o hematoxilina-eosina.

Verdaderos positivos: Ganglios centinela con metástasis detectadas por inmunohistoquímica o Hematoxilina-Eosina.

Verdaderos negativos: Ganglios centinela sin metástasis asociados a muestras ganglionares del compartimiento central y lateral negativas.

Falsos negativos: Ganglios centinela sin metástasis pero con metástasis ganglionares en otros ganglios linfáticos del compartimiento central o lateral o ganglios no centinelas.

Falsos positivos: Ganglios centinela con diagnóstico de metástasis pero con ausencia de cáncer en el nódulo tiroideo.

TESIS CON
VALOR DE ORIGEN

VARIABLES MEDIDAS.

Para la evaluación del primer objetivo se contrastó la frecuencia de metástasis en el ganglio centinela contra la frecuencia encontrada en los ganglios de cada uno de los compartimientos señalados y tomando los resultados de los cuatro compartimientos en total identificados por cualquiera de las tinciones como el estándar de oro, se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del ganglio centinela.

Para la evaluación de los objetivos secundarios se realizaron las siguientes maniobras.

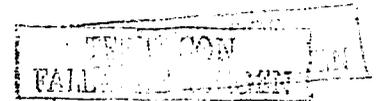
- a) Se calculó la frecuencia de metástasis ganglionares.
- b) Se analizaron los sitios en los que los ganglios fueron positivos y se describieron de acuerdo al sitio del tumor primario.
- c) Se comparó la frecuencia de metástasis ganglionares con los factores pronósticos utilizando la prueba exacta de Fisher o Chi cuadrada de Pearson dependiendo de los resultados en las tablas de 2 X 2, un valor de p inferior a 0.05 fue considerado significativo.
 - Edad: ≥ 40 años vs. < 40 años
 - Sexo: Masculino vs. femenino
 - Tamaño del tumor ≥ 4 cm. vs. < 4 cm.
 - Invasión extra-capsular vs. no invasión
- d) Se analizó la frecuencia con la que los ganglios informados como normales por ultrasonido cursaron con enfermedad metastásica vs. la frecuencia con la que los ganglios informados como crecidos fueron asiento de metástasis, tomando como límite de normalidad 1 cm.

RESULTADOS

Un total de 25 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De estos 22 tuvieron un diagnóstico definitivo de cáncer papilar de tiroides, finalmente 20 fueron evaluables debido a que se les pudo identificar un ganglio centinela. De estos pacientes, 2 fueron masculinos y 20 femeninos, la edad promedio fue de 37 ± 14 años. En un paciente se identificó linfadenopatía yugular clínica en forma preoperatoria y en dos pacientes el ultrasonido preoperatorio reportó ganglios linfáticos mayores de 1 cm. en la región yugular. Las radiografías del tórax no mostraron metástasis pulmonares en ninguno de los pacientes incluidos

El tamaño promedio de los tumores fue de 2.5 ± 1 cm. Un total de 14 tumores fueron localizados en el lóbulo derecho de la glándula tiroides, 6 en el izquierdo y 2 en el istmo. De acuerdo a la escala pronóstica de MACIS el promedio de puntos fue de 4.5 ± 1.07 . Usando la clasificación de TNM-AJCC 17 pacientes fueron estadio I, 2 estadio II, 3 estadio III y ninguno estadio IV.

Se identificaron conductos linfáticos teñidos con azul de isosulfán en 21 pacientes, 7 pacientes presentaron conductos linfáticos cruzando hacia el compartimiento yugular (lateral) y 6 hacia el mediastino superior. Un ganglio centinela en el compartimiento central fue identificado en 17 pacientes, en 2 en el mediastino superior y en uno en el compartimiento lateral. En 5 pacientes se identificaron más de un ganglio centinela. La ubicación de los ganglios centinela identificados se presenta en la figura 6. Los ganglios centinela adicionales fueron encontrados adyacentes a el inicial en cuatro pacientes y en uno se identificó en el compartimiento yugular. Un total de 11 ganglios centinela se identificaron debido a que se tiñeron de azul, mientras que nueve se identificaron mediante un conducto linfático azul aferente. En dos pacientes no fue posible identificar un ganglio centinela. La relación entre el tumor y la ubicación del ganglio centinela se muestra en la tabla 1.



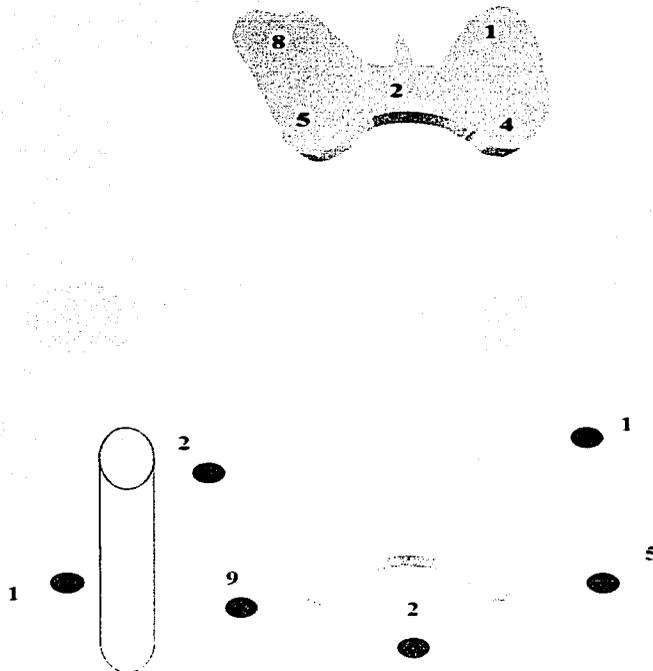


Figura 6. Superior: Localización de los tumores. Inferior: Sitios dónde fueron localizados los gánglios centinela.

TESTE CON
FALSA
BORGAN

Localización del ganglio centinela.

Localización del tumor.	Compartimiento central.	Compartimiento yugular	Mediastino superior
Polo superior	7	1	0
Polo inferior	9	1	0
Istmo	0	0	2

Tabla 1. Ubicación entre la ubicación del ganglio centinela y la ubicación del tumor.

El número promedio de ganglios linfáticos obtenidos de la disección del compartimiento central fue de 6.5 ± 3.8 y del compartimiento lateral de 8.2 ± 5.1 . Por otra parte el tiempo quirúrgico promedio fue de 162 ± 34.7 minutos (105 – 215 min.). En la tabla 2 podemos apreciar la relación entre la presencia de metástasis y el tamaño tumoral (AJCC).

Tumor	N	metástasis
T4	9	8 (88.9%)
T3	2	2 (100%)
T2	10	7 (70%)
T1	1	1(100%)

Tabla 2. Correlación del tamaño tumoral con las metástasis ganglionares

Complicaciones:



Se identificó hipocalcemia postoperatoria transitoria en 12 pacientes siendo asintomática en 6 recuperándose dos semanas después de la intervención quirúrgica. Un paciente continuaba con hipocalcemia persistente 6 meses después del procedimiento. No hubo casos identificados clínicamente de parálisis de cuerdas vocales además de que no hubo reacciones alérgicas al azul de isosulfán al igual que no hubo mortalidad operatoria.

Análisis Histopatológico:

Empleando tinción con hematoxilina-eosina, 12 ganglios centinela (60%) presentaron metástasis. En 11 de estos 12 pacientes (92%) se identificaron metástasis adicionales en los ganglios no-centinela siendo nueve en el compartimiento central, una en el yugular y una en ambos.

En 2 de los 8 pacientes con ganglios linfáticos centinela negativos detectamos metástasis en los ganglios no centinela del compartimiento central (25%) y en uno de estos dos pacientes también encontramos metástasis en el compartimiento lateral.

Al analizar con inmunohistoquímica los ganglios centinela negativos por hematoxilina-eosina encontramos metástasis en 5 ganglios previamente negativos y de estos 2 presentaban metástasis adicionales en el compartimiento central o lateral en los ganglios no centinela (Figuras 5-6), estos dos pacientes representan los ganglios centinela falsos negativos cuanto fueron teñidos con hematoxilina-eosina .

La evaluación como una prueba diagnóstica evaluando su sensibilidad, especificidad y valores predictivos son mostrados en la tabla 3.

<i>Categoría del ganglio centinela</i>	<i>H-E</i>	<i>H-E & CK-7</i>
Verdaderos positivos	12 (60%)	17 (85%)
Verdaderos negativos	3 (15%)	3 (15%)
Falsos positivos	0 (0%)	0 (0%)
Falsos negativos	5 (25%)	0 (0%)
Sensibilidad	0.70 (71%)	1.0 (100%)
Especificidad	1.0 (100%)	1.0 (100%)
Valor predictivo positivo	1.0 (100%)	1.0 (100%)
Valor predictivo negativo	0.37 (37%)	1.0 (100%)
Exactitud	0.75 (75%)	1.0 (100%)
Prevalencia	0.85 (85%)	0.85 (85%)

Tabla 3. Evaluación del ganglio centinela como una prueba diagnóstica

Considerando el número total de ganglios resecados, 36 de 131 del compartimiento central presentaron metástasis y 25 de 165 ganglios del compartimiento yugular (lateral) fueron positivos. De los dos pacientes en quienes no se pudo identificar un ganglio centinela, uno tenía metástasis ganglionares en el compartimiento lateral y otro no presentaba metástasis. Por otra parte también identificamos metástasis en el paciente con linfadenopatía clínica (palpable) y en los dos pacientes con ultrasonido cervical positivo.

Evaluando la concordancia inter-observador del patólogo para los ganglios



centinela teñidos con hematoxilina – eosina el valor de Kappa de Cohen fue de 0.9228 lo que nos habla de que hubo una excelente concordancia y por tanto la evaluación es confiable.

Finalmente en la tabla 4 podemos observar que al intentar buscar la existencia de asociación entre metástasis ganglionares (excluyendo las micrometástasis), encontramos que no existió diferencia estadística cuando se contrastó este parámetro con edad mayor de 40 años, tumor mayor de 4 cm., sexo masculino, invasión local e invasión capsular o vascular.

<i>Parámetro</i>	<i>Chi cuadrada de Prueba exacta de Pearson</i>	<i>Fisher</i>
Edad > 40 años	p=0.123	
Tumor > 4 cm.	N/A	p=1.00
Sexo masculino	N/A	p=1.00
Invasión local	p=0.464	
Invasión capsular o vascular	p=0.200	
Invasión a tejidos adyacentes	p=0.402	p=0.620

Los valores de p son a dos colas.

Tabla 4. Evaluación de la asociación entre la presencia de metástasis identificadas por hematoxilina eosina y factores pronósticos.

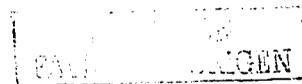
TRABAJADO CON
LA DE ORIGEN

DISCUSION

En el presente estudio encontramos que el estadio de los ganglios cervicales mediante la identificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer papilar de tiroides puede ser evaluado con reproducibilidad, seguridad y exactitud mediante esta técnica aun cuando el significado pronóstico de las metástasis ocultas, especialmente de las micrometástasis así como de la utilidad e indicación de incluir una disección ganglionar en cáncer bien diferenciado de tiroides continúa siendo una controversia³¹.

Estudios retrospectivos han buscado los factores pronósticos en cáncer bien diferenciado de tiroides y han demostrado que la presencia de metástasis a gánglios linfáticos no están asociados con una disminución en la sobrevida, pero cuando este análisis es estratificado por algunos factores como edad e invasión vascular, la presencia de metástasis en gánglios linfáticos parece disminuir la sobrevida^{5,6,50-52}. Por otra parte en lo que si se ha demostrado un impacto relacionado con la presencia de metástasis ganglionares es en un incremento en las recurrencias loco-regionales y por tanto algunos autores sugieren que el efectuar una linfadenectomía rutinaria podría ser de beneficio incrementando la sobrevida libre de enfermedad^{1-3,11,12,17,52,53}.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la presencia de ganglios linfáticos clínicamente crecidos en pacientes con cáncer papilar de tiroides correlaciona con la presencia de metástasis y por tanto indica una linfadenectomía del compartimiento afectado, por otra parte si analizamos con múltiples cortes los gánglios clínicamente normales podríamos encontrar micrometástasis en un 40 a 90% de los casos pero el significado de esta enfermedad microscópica es



desconocido en cuanto a su impacto en la sobrevida a largo plazo debido a que aun los pacientes con ganglios linfáticos clínicamente crecidos y positivos tienen sobrevidas globales prolongadas^{1-4,9-12,15,17,20,27,52-57}.

Como se describió previamente actualmente se ha buscado evaluar el estadio de los ganglios linfáticos en diversas neoplasias sólidas mediante técnicas de invasión mínima como lo es el ganglio centinela. En 1977 Cabañas propuso el que este ganglio linfático centinela pudiese ser encontrado y removido con una operación limitada y guiar la utilidad de una linfadenectomía basándose en la presencia o ausencia de metástasis. Posteriormente, Morton et al, utilizando azul de isusulfán, reportaron su utilidad en pacientes con melanoma siendo esto confirmado posteriormente por Krag et al demostrando además que al utilizar métodos de localización combinados como los colorantes y radioisótopos incrementaban la efectividad en la identificación del ganglio centinela hasta el 99%²⁸.

Estudios recientemente publicados han descrito la utilidad potencial de la biopsia de ganglio centinela en tumores tiroideos. Inicialmente la factibilidad fue evaluada en un estudio por Johnson et al³⁶, posteriormente en un estudio mejor diseñado publicado por Dixon et al con una serie de 40 pacientes presentando nódulos tiroideos, identificaron un ganglio centinela en 26 pacientes siendo de estos 14 pacientes con cáncer papilar de tiroides, en dicho estudio, la prueba diagnóstica con la que se comparó (estandar de oro) a los pacientes fue con un gamagrama posoperatorio con I-131. En dicho estudio concluyeron que es un procedimiento seguro, por otra parte sugieren que debido a la gran variabilidad que existe de el drenaje linfático tiroideo esta técnica debería ser evaluada con un mayor numero de pacientes ³⁴ (Tablas 5-6). Posteriormente y simultáneamente a la publicación del presente trabajo hubo un par de publicaciones con una metodología similar a la empleada en el presente trabajo. Inicialmente Fukui et al. incluyeron una serie de

TESIS CON
FALTA DE URGEN

22 pacientes con cáncer papilar de tiroides utilizando azul ⁵⁸ con una disección radical de cuello pero estudiando los ganglios exclusivamente con tinción de hematoxilina eosina encontrando una concordancia del 86.3% entre la disección radical de cuello y el ganglio centinela, no tuvieron complicaciones relacionadas al procedimiento o a el colorante concluyendo que esta técnica es segura y que es una buena técnica para estimar el estadio de los ganglios cervicales en cáncer papilar de tiroides (Tablas 5-6). Finalmente el mas reciente estudio fue publicado por Pelizo et al quienes incluyeron una serie de 29 pacientes con cáncer papilar de tiroides de los cuales pudieron encontrar al menos un ganglio centinela en 22 pacientes utilizando azul patente (similar al azul de isosulfán) y comparando los resultados con una disección radical de cuello mediante un análisis histopatológico con hematoxilina-eosina concluyendo que la utilización del mapeo intra-operatorio del ganglio centinela parece ayudar en evitar linfadenectomías innecesarias en pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos ³⁸ (Tabla 5-6) .

Haciendo un meta-análisis con los pacientes incluidos en las publicaciones antes descritas con una metodología similar a la del presente estudio y en estudios prospectivos podemos analizar las tablas 5 y 6, encontrando que se han publicado 7 series de pacientes buscando evaluar la utilidad y factibilidad del ganglio centinela en neoplasias tiroideas, de estos, 6 estudios son prospectivos y buscan evaluar su utilidad y reproducibilidad. Estos incluyen un total de 144 pacientes con nódulos tiroideos, encontrando en 120 (83.4%) al menos un ganglio centinela, y de estos pacientes 108 pacientes tuvieron cáncer papilar de tiroides siendo la sensibilidad de 83.3%, especificidad 100%, valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo 81.1%, ocurrieron complicaciones en 3 (2%) pacientes sin reportarse ningún caso de alergia al colorante inerte^{31,34,36-38,58,59} .

<i>Serie</i>	<i>N</i>	<i>ganglio centinela</i>	<i>%</i>	<i>Cáncer Papilar</i>	<i>Control</i>	<i>Colorante Azul</i>	<i>Complicaciones</i>	<i>Tinción</i>
Tsugaloa	11	11	100	11	ND	ND	ND	H-E
Kelemen	17	17	100	11	DRC,γγ	Isosulfán	1	H-E,CK
Dixon	40	26	65	14	γγ	Isosulfán	1	H-E
Fukui	22	21	95.5	22	DRC	Metileno	0	H-E
Pelizzo	29	22	75.9	29	DRC	Patente	ND	H-E
Arch	25	23	92	22	DRC	Isosulfán	1	H-E,CK
Total	144	120	83.4%	108			3	

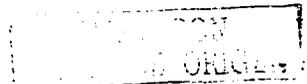
<i>Serie</i>	<i>N</i>	<i>Verd. Pos.</i>	<i>Verd. Neg.</i>	<i>Falso. Pos.</i>	<i>Falso Neg..</i>	<i>Sens.</i>	<i>Espec.</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
Tsugaloa	11	10	1	0	0	100%	100%	100%	100%
Kelemen	17	10	6	0	1	90.9%	100%	100%	85.7
Dixon	26	6	2	0	2	75%	100%	100%	50%
Fukui	21	7	12	0	2	77.7%	100%	100%	85.7%
Pelizzo	22	4	18	0	0	100%	100%	100%	100%
Arch	23	12	6	0	5	71%	100%	100%	37%
Total	120	50	45	0	10	83.3%	100%	100%	81.1%

Tablas 5 y 6 Metanálisis de las publicaciones sobre ganglio centinela en nódulos tiroideos^{31,34,36-38,58,59}.



Cuando comparamos los datos publicados con la serie actual podemos encontrar que la mayoría de las series incluyendo la presente reportan menos de 30 pacientes con cáncer papilar, por otra parte aun cuando algunas series como la de Tsugaloa y Kelemen reportan haber identificado un ganglio centinela en 100% de los pacientes el metanálisis reporta un dato mas aproximado al nuestro con un 83.4%. Por otra parte cuando analizamos el control o estándar de oro podemos ver que no todos incluyeron una disección radical modificada de cuello y utilizaron un gamagrama tiroideo que aun cuando es bastante sensible puede llegar a identificar tejido tiroideo residual o ectópico así como metástasis en otros órganos. Cuando discutimos acerca de el colorante inerte a utilizar describimos que de estudios experimentales hechos en animales y lo utilizado en forma estándar en otros órganos sabemos que el azul de isosulfán y el azul patente son los mejores colorantes por lo que creemos que el utilizar azul de metileno pudiera modificar los resultados aun cuando en el estudio de Fukui et al pudieron identificar un ganglio centinela en 95% de los casos^{31,34,36-38,58,59}.

Reportes previos han demostrado que el empleo de tinción inmunohistoquímica en ganglios centinela ayuda a reducir los falsos negativos, por otra parte el significado clínico de las micrometástasis identificadas con esta técnica sigue bajo evaluación en estudios prospectivos aleatorizados. En este estudio decidimos el utilizar citokeratinas de bajo peso molecular (CK-7) debido a que es un marcador que se llega a presentar hasta en 100% de los cánceres papilares siendo mejor cuando se compara con citokeratinas de alto peso molecular o incluso tiroglobulina. En el presente estudio el empleo de inmunohistoquímica modificó nuestra sensibilidad y nuestro valor predictivo negativo de 70.6% a 100% y de 37.5% a 100% respectivamente. Lo anterior sugiere que de emplearse el ganglio centinela para identificar la presencia o ausencia de metástasis ganglionares, el ganglio centinela debe ser evaluado por hematoxilina-eosina y de ser negativo ser teñido con inmunohistoquímica para evitar los falsos negativos. Por lo anterior consideramos



que una de las debilidades de los otros estudios es que no complementaron el estudio de los ganglios centinela negativos con estudio de inmunohistoquímica dado que lo anterior hubiese incrementado la sensibilidad, el valor predictivo negativo de lo reportado en el presente metanálisis hacia un valor cercano al 100%. Creemos que poco se puede hacer para modificar los falsos positivos salvo incluir en el estudio pacientes que no tengan cáncer y ese es el motivo de reportarlo en este y el incluir pacientes similares de otros estudios en este metanálisis^{31,34,36-38,58,59}.

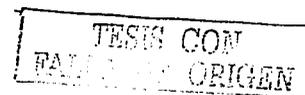
Creemos que no encontramos ninguna diferencia estadística significativa mediante la prueba de Chi cuadrada de Pearson o Fisher al comparar la presencia de metástasis, eliminando las micrometástasis, con factores conocidos de mal pronóstico como edad mayor de 40 años, tumor mayor de 4 cm., sexo masculino, invasión local, invasión vascular o invasión capsular debido a el tamaño de nuestra muestra y por tanto la posible asociación que pudiésemos inferir entre la presencia de macro metástasis y estos parámetros debe ser tomada con cautela.

Finalmente nosotros encontramos dos aplicaciones a la identificación del ganglio centinela una el seleccionar los pacientes con ganglio centinela positivo para decidir efectuar una linfadenectomía cervical y la otra identificar pacientes con mayor riesgo de recurrencia y por tanto nos pudiese auxiliar en el guiar la administración de yodo radioactivo (I-131).

TESIS DE
FALDA DE TUBO

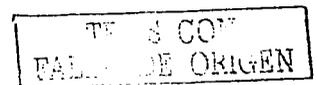
CONCLUSIONES

La evaluación de la información antes presentada y discutida arroja el hecho de que el Mapeo linfático buscando identificar y analizar el ganglio centinela en cáncer papilar de tiroides es una técnica factible, segura con complicaciones relacionadas al procedimiento alrededor del 2%, reproducible en las diversas instituciones donde se ha estudiado, con una probabilidad de identificar el ganglio centinela en 83.4% de los casos , con una especificidad y valor predictivo positivo del 100% y una sensibilidad y valor predictivo negativo superiores al 80% cuando se analiza con las técnicas habituales con hematoxilina-eosina pudiéndose incrementar la sensibilidad y especificidad hasta valores cercanos al 100% cuando se complementa el análisis histopatológico con tinciones inmunohistoquímicas de las cuales sugerimos la utilización de citokeratina-7 (mas debemos tomar con cautela el significado de las micrometástasis debido a que se requiere de un estudio prospectivo a largo plazo (15 a 20 años) en los pacientes que la presentan), lo que hace una prueba adecuada buscando guiar el efectuar una linfadenectomía en casos de positividad o el complementar en el postoperatorio nuestro tratamiento con I-131 en especial en pacientes con factores de mal pronóstico. Por otra parte la utilización de técnicas basadas en el empleo de radionúclidos como Tc radioactivo solo o combinado con azul de isosulfán buscando localizar el ganglio centinela deben evaluarse en un contexto similar al realizado en el presente estudio^{31,34,36-38,58,59}.

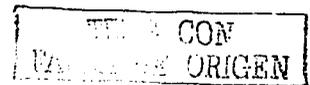


BIBLIOGRAFIA:

1. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1991; 162:353-356.
2. Noguchi M, Kumaki T, Taniya T, Miyazaki I. Bilateral cervical lymph node metastases in well-differentiated thyroid cancer. *Arch Surg* 1990; 125:804-806.
3. Noguchi M, Kumaki T, Taniya T, Segawa M, Nakano T, Ohta N, Miyazaki I. Impact of neck dissection on survival in well-differentiated thyroid cancer: a multivariate analysis of 218 cases. *Int Surg* 1990; 75:220-224.
4. Beenken S, Roye D, Weiss H, Sellers M, Urist M, Diethelm A, Goepfert H. Extent of surgery for intermediate-risk well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 2000; 179:51-56.
5. Cady B. Presidential address: beyond risk groups--a new look at differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1998; 124:947-957.
6. Clark OH, Duh QY. *Textbook of Endocrine Surgery*. WB Saunders; 97 A.D.
7. Farahati J, Mortl M, Reiners C. [The significance of lymph node status in papillary and follicular thyroid gland carcinoma for the nuclear medicine physician]. *Zentralbl Chir* 2000; 125:830-834.
8. Ferlito A, Silver CE, Pelizzo MR, Rinaldo A, Toniato A, Owen RP. Surgical management of the neck in thyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63:63-65.
9. Fliegelman LJ, Genden EM, Brandwein M, Mechanick J, Urken ML. Significance and management of thyroid lesions in lymph nodes as an incidental finding during neck dissection. *Head Neck* 2001; 23:885-891.
10. Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, Goepfert H. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990; 160:341-343.
11. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. II. Value of prophylactic lymph node excision. *Cancer* 1970; 26:1061-1064.
12. Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Toda M, Kawamoto H. Papillary thyroid carcinoma: modified radical neck dissection improves prognosis. *Arch Surg* 1998; 133:276-280.
13. Clark OH. Predictors of thyroid tumor aggressiveness. *West J Med* 1996; 165:131-138.



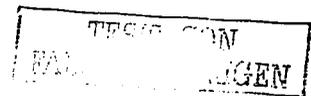
14. Coburn MC, Wanebo HJ. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer. *Am J Surg* 1995; 170:471-475.
15. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5:43-63.
16. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg* 1993; 166:353-356.
17. Ohshima A, Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Toda M, Koike E, Takatu K, Yamashita H. Indications for bilateral modified radical neck dissection in patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 2000; 135:1194-1198.
18. Rosen IB, Maitland A. Changing the operative strategy for thyroid cancer by node sampling. *Am J Surg* 1983; 146:504-508.
19. Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999; 23:970-973.
20. Simon D, Goretzki PE, Witte J, Roher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1996; 20:860-866.
21. Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF. Reoperative thyroid surgery. *World J Surg* 1997; 21:644-647.
22. Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26:1013-1016.
23. Levin KE, Clark AH, Duh QY, Demeure M, Siperstein AE, Clark OH. Reoperative thyroid surgery. *Surgery* 1992; 111:604-609.
24. Menegaux F, Leenhardt L, Dahman M, Schmitt G, Aurengo A, Chigot JP. [Repeated thyroid surgery. Indications and results]. *Presse Med* 1997; 26:1850-1854.
25. Pezzullo L, Delrio P, Losito NS, Caraco C, Mozzillo N. Post-operative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:215-218.
26. Rodriguez-Cuevas S, Labastida-Almendaro S, Briceno-Ancona N, Gonzalez-Rodriguez D. [Reintervention to complete the surgical treatment of thyroid cancer. Indications and histopathological findings]. *Gac Med Mex* 1998; 134:677-683.
27. Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31:823-831.
28. Krug DN. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: the sentinel-



- node concept. *Curr Probl Surg* 1998; 35:951-1016.
29. Sahin M, Yapici O, Dervisoglu A, Basoglu T, Canbaz F, Albayrak S, Citak A. Evaluation of lymphatic drainage of cold thyroid nodules with intratumoral injection of Tc-99m nanocolloid. *Clin Nucl Med* 2001; 26:602-605.
 30. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991; 214:637-641.
 31. Arch-Ferrer J, Velazquez D, Fajardo R, Gamboa-Dominguez A, Herrera MF. Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2001; 130:907-913.
 32. Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R, Bostick P, Kelemen P, Foshag LJ, Sostrin S, Turner RR, Morton DL. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am* 1998; 4:351-358.
 33. Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Mancini B, de Filippo MG, Massa R, Carboni M, Pasquini G. Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *J Surg Oncol* 2001; 77:21-24.
 34. Dixon E, McKinnon JG, Pasioka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg* 2000; 24:1396-1401.
 35. Haigh PI, Giuliano AE. Sentinel lymph node dissection for thyroid malignancy. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157:201-205.
 36. Johnson LW, Sehon J, Li BD. Potential utility of sentinel node biopsy in the original surgical assessment of Hurthle cell tumors of the thyroid: 23-year institutional review of Hurthle cell neoplasms. *J Surg Oncol* 1999; 70:100-102.
 37. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998; 133:288-292.
 38. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Bernante P, Piotto A, Rinaldo A, Ferlito A. The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2001; 121:421-424.
 39. Lawrence WD. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch* 2001; 439:601-603.
 40. McHenry CR, Raeburn C, Strickland T, Marty JJ. The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer. *Am J Surg* 1996; 172:658-661.
 41. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN, Reintgen DS, Shons AR, Berman C, Boulware D,



- Cox CE. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:95-101.
42. Bejarano PA, Nikiforov YE, Swenson ES, Biddinger PW. Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms
13. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; 8:189-194.
43. Dockhorn-Dworniczak B, Franke WW, Schroder S, Czernobilsky B, Gould VE, Bocker W. Patterns of expression of cytoskeletal proteins in human thyroid gland and thyroid carcinomas
20. *Differentiation* 1987; 35:53-71.
44. Duren M, Siperstein AE, Shen W, Duh QY, Morita E, Clark OH. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 1999; 126:13-19.
45. Prieto VG, Clark SH. Processing of sentinel lymph nodes for detection of metastatic melanoma
13. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6:257-264.
46. Sherman SI. Toward a standard clinicopathologic staging approach for differentiated thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:12-15.
47. van Diest PJ, Torrenge H, Meijer S, Meijer CJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes
36. *Semin Surg Oncol* 2001; 20:238-245.
48. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*
1. Australia: Duxbury; 2000.
49. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, Domino EF. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy--a common event. *Surgery* 2001; 130:439-442.
50. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979; 15:1033-1041.
51. Cady B, Rossi R, Silverman M, Wool M. Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1985; 98:1171-1178.
52. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996; 18:127-132.
53. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:328-333.



54. Alzahrani AS, Al Mandil M, Chaudhary MA, Ahmed M, Mohammed GE. Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2002; 131:443-449.
55. Balazs G, Gyory F, Lukacs G, Szakall S. Long-term follow-up of node-positive papillary thyroid carcinomas. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383:180-182.
56. Clark OH. Predictors of thyroid tumor aggressiveness. *West J Med* 1996; 165:131-138.
57. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong SJ, Turbat-Herrera E, Urist M, Maddox W. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992; 164:578-581.
58. Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T, Numoto S, Miki H, Monden Y. Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2868-2874.
59. Tsugawa K, Ohnishi I, Nakamura M, Miwa K, Yokoyama K, Michigishi T, Noguchi M, Nonomura A. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with papillary carcinoma of the thyroid gland. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 Suppl 1:100s-103s.

