



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”
CIRUGÍA GENERAL**

**PATRON DE DISEMINACIÓN REGIONAL EN EL CÁNCER PAPILAR
DE TIROIDES**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL
PRESENTA:**

ALEJANDRO ORDOÑEZ RUEDA

**ASESORES: DR. CÉSAR ATHIÉ GUTIERREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
CIRUGÍA GENERAL**

**DR. LUIS MAURICIO HURTADO LÓPEZ
JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**



DR. EDUARDO LICEAGA

México D.F. a 2 de Julio del 2014



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. CÉSAR ATHIÉ GUTIERREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR. LUIS MAURICIO HURTADO LÓPEZ
JEFE DE LA UNIDAD 307
CIRUGIA GENERAL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ASESOR DE TESIS

ALEJANDRO ORDÓÑEZ RUEDA
AUTOR

DEDICATORIA

A DIOS NUESTRO SEÑOR

Por darme la dicha de existir y la oportunidad de lograr mis metas hasta ahora.
GRACIAS...

A MI MADRE

Por darme la vida, por tu gran cariño de madre, por confiar en mi desde siempre a pesar de mis errores, por tu gran esfuerzo de apoyarme en todo. Gracias Madre que Dios te bendiga siempre.

A MI PADRE

Por el gran cariño y apoyo incondicional que me has brindado, así como tu gran esfuerzo por impulsarme para ser un hombre de éxito.

A MI ESPOSA

Moni, por tu amor sincero e incondicional, comprensión y sobre todo paciencia, por ser mi inspiración e impulsarme a ser mejor persona y profesionalista día a día. Te amo.

A MIS HERMANOS

IGNACIO
ARTURO
MARÍA DE LOS ANGELES
ISMAEL
SILVANA

Por su gran ejemplo, por todo su cariño que me han demostrado así como el apoyo brindado, gracias por ser mis hermanos, siempre juntos.

A MIS SOBRINOS

Mariana, Odón, Miriam, Samanta, Dante, Adriana, Marissa, Mael y Camila .

Los quiero mucho.

A MIS CUÑADOS

Por su amistad y cariño

A MIS TIOS Y PRIMOS

Por su cariño y consejos

A MIS AMIGOS DE RESIDENCIA

Oscar Alfaro Zebadúa y Daniel Núñez Valenzuela

Por su gran amistad, cariño y apoyo incondicional.

AGRADEDIMIENTOS

A LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Por mi raza hablará el espíritu, nuestra máxima casa de estudios, Goya, Goya Universidad !!!

AL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

Por permitirme formar parte de él y dejarme conocer a mis maestros quienes me proporcionaron elementos necesarios para formarme como médico especialista en cirugía general pero sobre todo ser mejor persona de lo cual estaré siempre orgulloso.

A MIS MAESTROS

Quienes son pilares principales de mi formación como especialista además de ser mis amigos.

Al Dr. Luis Mauricio Hurtado López, Jefe de Cirugía General del Hospital General de México, tutor de tesis, por compartir sus conocimientos y destrezas quirúrgicas que me dieran tanta enseñanza y ejemplo para mejorar día a día.

Al Dr. Oscar Chapa Azuela, Jefe de la Unidad 305 del Hospital General de México, por enseñarme que uno es capaz de transformar su entorno como uno quiere que sea para mejora de nuestra profesión y de nuestros pacientes.

Al Dr. Francisco Alcántara Martínez, Médico Adscrito a la Unidad 307 del Hospital General de México, por su gran cariño incondicional, enseñanza, paciencia y ejemplo de ser mejor persona siempre y principalmente que el paciente es ante todo.

Al Dr. César Athié Gutiérrez, Director General del Hospital General de México, Profesor Titular del curso de Cirugía General por permitirme aprender y formarme en el mejor hospital y escuela de Cirugía de México.

A todos aquellos pacientes que tuve la fortuna de tratar y aprender de ellos, y permitieron que alcanzará mi más anhelado sueño que es el de ser cirujano formado en el Hospital General de México. Gracias!

A mis maestros del Hospital General de Cuernavaca por compartir su experiencia y darnos las herramientas para iniciar una nueva etapa en la vida.

A todas aquellas personas que me han apoyado desde el inicio de mi vida tanto personal como profesional, algunas de ellas hoy ya no se encuentran presente entre nosotros, pero nos acompañan siempre en el pensamiento y en nuestros corazones.

Alejandro Ordóñez Rueda

RESUMEN

Título del protocolo: Patrón de Diseminación Regional del Cáncer Papilar de Tiroides.

Planteamiento del problema: en los pacientes con diagnóstico pre o intraoperatorio de afección ganglionar, la tiroidectomía total debe asociarse a una linfadenectomía radical modificada. Sin embargo cuando no se ha llegado a éste diagnóstico, la necesidad de la linfadenectomía es discutible para el tratamiento quirúrgico del carcinoma papilar de tiroides. Aunque la afectación del compartimento lateral del cuello se correlaciona con la del compartimento central, existen claras discrepancias sobre cuándo realizar una linfadenectomía profiláctica, especialmente cuando no existen criterios definidos.

Objetivo: conocer el patrón de diseminación regional en el cáncer papilar de tiroides en pacientes con ganglios metastásicos identificados preoperatoriamente y los que tengan actividad microscópica regional demostrada por ganglio centinela y en consecuencia determinar la extensión óptima de la linfadenectomía en cada uno de estos casos.

Diseño: estudio prospectivo, observacional, comparativo, transversal en dos grupos de pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

Pacientes y métodos: se incluyeron dos grupos de pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides: el primer grupo (G1) con cáncer papilar de tiroides y ganglios con actividad metastática demostrada por palpación y ultrasonido (US) preoperatorio a quienes se les realizó tiroidectomía total y disección radical modificada de cuello incluyendo niveles linfáticos de I al VI (TT + DRMC); y el grupo dos (G2) compuesto también por pacientes con cáncer papilar de tiroides, sin ganglios palpables o demostrables por US y que tuvieron ganglio centinela (detectado por azul patente) positivo a actividad metastática y en consecuencia también se les realizó TT + DRMC.

Análisis estadístico: se realizó el análisis estadístico por medidas de tendencia central y se realizaron comparaciones por medio de prueba de Fisher, Chi cuadrada (X^2), t de student, y Odds ratio, todas con nivel de significancia de $p=0$ o < 0.05 .

Resultados: el G1 estuvo compuesto por 20 mujeres y 6 hombres con un promedio de edad 42 años con un rango de 17 a 67 años, el G2 con 18 mujeres y 2 varones y un promedio de edad de 39.7 años con un rango de 19 a 58 años. En cuanto al tamaño del tumor primario para el G1 fue de 3.8 cm. (2-4 cm) y para el grupo G2 fue de 1.98 cm. (1-2.5cm). El G1 presentó 6 casos de multicentricidad, mientras que el G2 solo un caso, Se encontró invasión capsular en 16 casos del G1 y en el grupo II se encontraron 9 casos (45%). La permeación vascular estuvo presente en 12 casos de G1 y en 7 casos (35%) del G2. Al evaluar la permeación linfática, esta se encontró en 17 casos del G1 y en 5 casos del G2. En cuanto a los pacientes del G2, de los 20 ganglios centinela, las localizaciones más frecuentes fueron: nivel VI con 16 casos (de estos 8 correspondieron a ganglio paratraqueal y 8 a pretraqueales). Los restantes 4 ganglios centinela encontrados correspondieron al nivel IV. Los 8 paratraqueales y 4 del nivel IV correspondieron a tumores presente en la mitad superior del lóbulo tiroideo afectado, mientras que los 8 pretraqueales correspondieron a tumor primario presente en la mitad inferior del lóbulo afectado. El grupo I se obtuvieron un total de 585 ganglios, siendo de estos positivos a actividad metastática 189, siendo los niveles ganglionares más afectados Ila, III, IV, V y VI. En el G2 se obtuvieron un total de 347 ganglios y de estos 66 fueron positivos a actividad metastática, siendo los niveles ganglionares más afectados Ila, III, IV y VI. La comparación entre grupos para la presencia de mayor o menor cantidad de ganglios con actividad metastática no tuvo diferencia estadística ($X^2 > 0.05$).

Conclusiones: Si durante una tiroidectomía, se encuentran ganglios, no detectados previamente, con actividad metastática microscópica se deberá hacer resección de los niveles linfáticos Ila, III, IV y VI. Mientras que al tener ganglios palpables o demostrados preoperatoriamente, la linfadenectomía deberá incluir los niveles Ila, III, IV, V y VI.

INDICE

	Pag.
DEDICATORIA	1
AGRADEDIMIENTOS	2
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
GLANDULA TIROIDES	
Antecedentes	7
Embriología	8
Anatomía	9
Fisiología	13
CÁNCER DE TIROIDES	
Epidemiología	15
Factores de Riesgo	18
Patogénesis	19
Patología Oncológica	19
Patrones de diseminación	22
Cuadro clínico	23
Diagnóstico	23
Factores pronósticos	27
Etapificación	29
Tratamiento	38
Técnica quirúrgica	38
DEFINICIÓN DE LA ANATOMÍA DEL CUELLO LATERAL	
Niveles ganglionares oncológicos de cuello	42
Clasificación de disecciones ganglionares de cuello	45
Disecciones selectivas de cuello (DSC)	46
Factores clínicos en la detección de metástasis a los ganglios linfáticos laterales	52
Tratamiento dirigido al cuello	53
Evaluación transoperatoria.	54
Tratamiento en enfermedad localmente avanzada	55
Complicaciones	56
Tratamiento adyuvante o durante el postoperatorio con radioyodo	57
Terapia hormonal supresiva	58
Radioterapia	58
Seguimiento	60
SISTEMA LINFÁTICO Y GANGLIO CENTINELA	
Anatomía y fisiología del sistema linfático	61
Evolución del ganglio centinela	64
Concepto actual de Ganglio Centinela	66
Diseminación linfática	68
Técnica del ganglio centinela con radiofármaco	68
Linfogammagrafía	70
Detección quirúrgica con sonda portátil	70
Colorantes	71
Análisis del ganglio centinela. Anatomía patológica	72
Anatomía patológica intraoperatoria	73
Secciones seriadas por congelación	73
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	76
JUSTIFICACIÓN	77
OBJETIVO	77
MATERIAL Y MÉTODO	78
Tipo de estudio	
Técnica del Ganglio Centinela con colorante	
Variables	
Análisis estadístico	
RESULTADOS	79
DISCUSIÓN	80
CONCLUSION	81
BIBLIOGRAFÍA	82

Introducción

El cáncer de tiroides representa la neoplasia endócrina más frecuente, su incidencia ha aumentado hasta en un 240% en las últimas décadas, representa el 1% de todas las neoplasias malignas, las células tumorales se diseminan vía linfática en una secuencia ordenada: de la glándula tiroides al compartimiento central, compartimiento lateral ipsilateral, compartimiento lateral contralateral. [1,2]

La prevalencia de la enfermedad ganglionar al momento del diagnóstico se reporta del 80% en forma microscópica y el 35% se hace evidente clínicamente, siendo el nivel VI (compartimiento central) el más afectado con un 85.7%, siguiendo el nivel IV con un 67.5%, nivel III con un 57%, nivel II con un 35%, nivel V con un 27.3%, y finalmente el nivel I con un 2.6% [6]

Tradicionalmente para el tratamiento de estas metástasis cervicales se oferta a los pacientes la disección radical modificada de cuello terapéutica, mediante la cual se remueven los ganglios linfáticos que contienen metástasis basado en la palpación o estudios de imagen. [6]

Las metástasis ganglionares aumentan el riesgo de recidiva regional y disminuyen el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia en mayores de 45 años. Para el cirujano, el reconocimiento de las metástasis ganglionares es importante debido a que pueden ser tratadas quirúrgicamente junto con la tiroidectomía, ya sea con un linfadenectomía selectiva o radical modificada de cuello. Esto implica la prolongación del acto quirúrgico previsto, pero disminuye la necesidad de una segunda intervención o de una mayor dosis del I¹³¹. Algunas características del tumor o del paciente han sido relacionadas con la probabilidad de metástasis ganglionares (tamaño tumoral, edad) en series de vaciamiento electivo.

El objetivo del presente estudio es determinar el patrón de diseminación ganglionar cervical de nuestra población con carcinoma papilar de tiroides, así como la extensión quirúrgica (resección regional) que podrá realizarse en pacientes con ganglios clínicamente palpables y los clínicamente no palpables, mediante la presencia y distribución de metástasis ganglionares cervicales transoperatorio.

La optimización del abordaje quirúrgico es fundamental para su apropiado manejo inicial del cáncer papilar de tiroides e implica un equilibrio en los riesgos y beneficios de la tiroidectomía y disección del cuello. Debido a que el cáncer papilar de tiroides tiene un comportamiento biológico de menor agresividad en comparación con la neoplasia maligna más frecuente en el área de cabeza y cuello, como el carcinoma metastásico de células escamosas a los ganglios linfáticos del cuello, no es posible extrapolar universalmente de una enfermedad a la otra.

El conocimiento de la extensión de metástasis regional en el carcinoma papilar de tiroides adecuado permite hacer frente a la extensión de la disección de los ganglios linfáticos apropiado para el control de la extensión regional.

La diseminación del cáncer de tiroides en los ganglios linfáticos regionales puede en términos generales clasificarse como metástasis en el compartimiento central o lateral de cuello. Las metástasis en los ganglios linfáticos son más comúnmente encontradas en el compartimiento central del cuello (nivel VI). La anatomía y la terminología de la disección central del cuello se han definido previamente por la American Thyroid Association (ATA) y el Consenso americano sobre la Terminología y clasificación de la disección central del Cuello publicado en la edición de noviembre 2009 de la tiroides. Aunque menos frecuentes, las metástasis a los ganglios linfáticos en el cuello lateral, los niveles de I- V pueden estar asociados con un peor pronóstico. Existe una clara asociación entre la participación central de cuello y la probabilidad de enfermedad lateral del cuello, como un incremento en el número de ganglios linfáticos positivos del cuello central es asociado con una mayor probabilidad de enfermedad del cuello lateral.

La disección más extensa requerida para las metástasis ganglionares del cuello lateral se asocia con problemas estéticos, tal como una incisión más larga y el potencial de lesión del nervio (accesorio, marginal mandibular, simpático, frénico, vago, hipogloso, ramas sensitivas del plexo cervical superficial, plexo braquial y nervios auriculares mayores), hemorragia, fuga de quilo que no están asociados con la tiroidectomía a solas con o sin disección central del cuello. Las complicaciones de las disecciones laterales de cuello puede ser tan alta como 50 %, con un 3.6 % prevalencia de la fuga de quilo y una prevalencia de 11 % o más, el dolor crónico de cuello y entumecimiento. Algunos estudios muestran que la adición de una disección lateral del cuello a la cirugía del compartimiento central del cuello (tiroidectomía total o disección central del cuello) duplica el riesgo de hipoparatiroidismo postoperatorio transitorio. [8]

Las indicaciones estrictas para la disección lateral del cuello en cáncer papilar de tiroides es necesario optimizar un perfil de beneficio esperado que sea mayor que los riesgos del procedimiento. Muchas filosofías para el manejo de la parte lateral del cuello en cáncer papilar de tiroides se presentan en la literatura, incluyendo el muestreo ganglionar electiva, resecciones de compartimiento dirigidas por US y disección ganglionar súper selectiva es decir, los niveles III- IV, que lleva a una cierta controversia con respecto a cuándo y cómo manejar el cuello lateral en cáncer papilar de tiroides. [8]

Glándula Tiroides

Antecedentes

La glándula tiroides recibe su nombre de la palabra griega *thyreoeides* o escudo, debido a su forma bi-lobulada. La tiroides fue identificada por el anatomista Thomas Wharton en 1656 y descrita en su texto *Adonographia*, mientras que la tiroxina fue identificada en el Siglo XIX. [11,12]

Los italianos de la época del renacimiento ya habían documentado la tiroides. Leonardo da Vinci incluyó la tiroides en algunos de sus dibujos en la forma de dos glándulas separadas una a cada lado de la laringe. En 1776 Albrecht von Haller describió la tiroides como una glándula sin conducto. Se le atribuía a la tiroides varias funciones imaginativas, incluyendo la lubricación de la laringe, un reservorio de alimento y suministrar flujo continuo al cerebro y un órgano estético para mejorar la belleza del cuello femenino. [11,12]

El primer relato de una operación de tiroides para la terapéutica del bocio fue en 1170 por Roger Frugardi. La cirugía de la tiroides siempre fue un procedimiento peligroso con extremadamente elevadas tasas de mortalidad (>40%) hasta la mitad del S XIX, cuando los avances de la anestesia general, antisepsia y hemostasia permitieron a los cirujanos practicar procedimientos tiroideos con índices de mortalidad y morbilidad mucho menores. [11, 12]

Los cirujanos de tiroides más notables fueron Emil Theodor Kocher (1841 – 1917) y C.A. Theodor Billroth (1829 – 1894) quienes efectuaron miles de operaciones con resultados cada vez mejores. Empero, mientras más pacientes sobrevivían a las operaciones, se hacían evidentes nuevos problemas y aspectos. Después de la tiroidectomía total, los sujetos (sobre todo los niños) se volvían mixedematosos con rasgos cretinoides. Kocher utilizó el término “caquexia por remoción de bocio” que se atribuyó en forma equivocada al traumatismo traqueal que ocasionaba asfixia crónica. Félix Semon sugirió que el mixedema era secundario a la pérdida de la función tiroidea. George Murray trató el mixedema de forma efectiva en 1891; utilizó inyecciones subcutáneas de un extracto de tiroides de oveja: más tarde Edward Fox demostró que la terapéutica oral tenía la misma efectividad. [12]

William Halsted fue el primer cirujano en indicar que los resultados dependían de la técnica quirúrgica. [12]

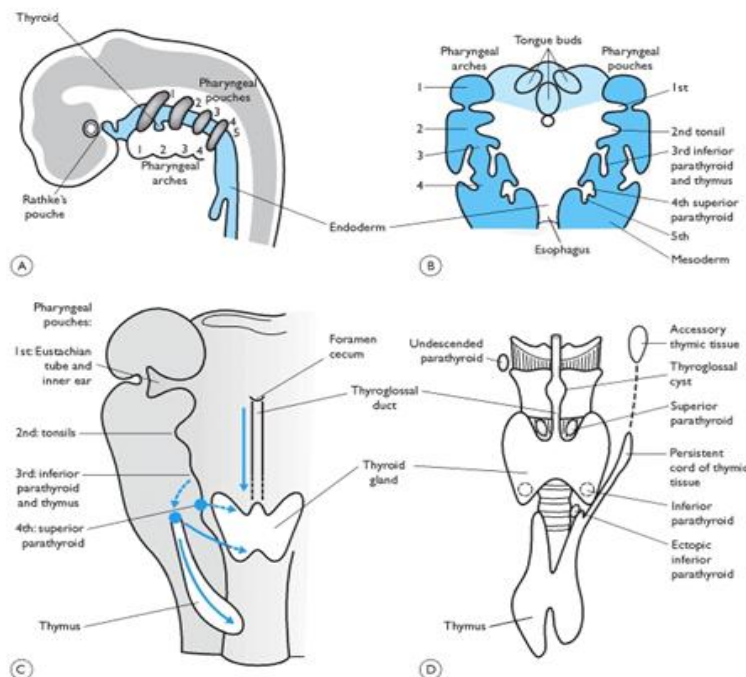
En 1909, Kocher recibe el premio nobel de medicina en reconocimiento a “su trabajo en la fisiología, patología y cirugía de la tiroides”. [12]

Embriología

La Tiroides es la primera glándula endocrina en aparecer en el desarrollo embrionario. Por la 3ª o 4ª semana de la vida embrionaria, del suelo de la faringe nace un divertículo medio, entre las 1ª y la 2ª bolsas branquiales, constituido por la proliferación endodérmica. Esta depresión se conoce como agujero ciego o *foramen caecum*. Un cordón sólido de células muestra una penetración interior tubular para formar el conducto tirogloso, y se dirige hacia abajo en sentido ventral hasta la faringe, haciendo contacto con el hueso hioides que se está formando. Al llegar a su posición definitiva, a nivel del 3er al 6º anillo traqueal, en la 7ª semana, este conducto tubular se divide en varios cordones celulares para formar el istmo y los lóbulos laterales del tiroides. [13]

El conducto tirogloso por lo regular se degenera en la 8ª semana, y en su extremo superior queda como resto el agujero ciego, y en 50% de los casos, el lóbulo piramidal del tiroides (pirámide de Lalouette), en su extremo inferior, localizada más frecuentemente del lado izquierdo. Si el conducto no se degenera completo aparecen quistes del conducto tirogloso o restos accesorios del tejido tiroides lingual. El tiroides comienza a funcionar aproximadamente hacia el final del tercer mes, momento en el cual pueden observarse los primeros folículos que contienen coloide. Las células foliculares producen el coloide que dará origen a la tiroxina y triyodotironina.

La cuarta bolsa faríngea (según otros la quinta) da origen en su región ventral al cuerpo último branquial, el que en la séptima semana queda incluido en la parte superior y media de los lóbulos tiroideos aportando las células C o parafoliculares, productoras de calcitonina y origen del carcinoma medular. La cápsula de la glándula se forma en esa etapa bastante tardía de la vida fetal, a partir del tejido mesenquimatoso vecino y, en consecuencia, dentro de ella pueden quedar tejidos que no sean estrictamente tiroideos como los de paratiroides. [13]



Anatomía

Es un órgano impar, medio, simétrico, que se apoya en la parte anterior del conducto laringotraqueal, al que se adhiere de modo íntimo, rodeándolo parcialmente. Le acompaña en todos sus movimientos.

Está situada en la cara anterior del cuello, en la unión de su tercio inferior con sus dos tercios superiores. Está mantenida en posición: 1º por una capa conjuntiva que lo rodea por todas partes, cápsula del tiroides y que no es otra cosa que una dependencia de las aponeurosis cervicales; 2º por tres ligamentos; uno medio, que se extiende de la laringe a la parte media del tiroides, y otros dos laterales, que van de los lóbulos laterales a la tráquea y al cartílago cricoides; 3º por los vasos tiroides y principalmente por sus vainas conjuntivas, que de la cápsula tiroidea van a la vaina de los vasos del cuello.

La tiroides tiene una coloración gris rosada con matices algo amarillentos; la consistencia es blanda, que se deja deprimir o desgarrar fácilmente. Su volumen en condiciones ordinarias es de 6 a 7 cm de ancho por 3 de alto, su grosor es de 4 a 6 mm en la parte media y de 15 a 20 mm en las partes laterales, varía según los individuos, la edad y el sexo. Su peso en el adulto, es de 25 a 30 gr.

Tiene la forma de un anillo, cuya concavidad, dirigida hacia atrás abraza estrechamente los dos conductos alimentario y respiratorio. Se la ha comparado con una H mayúscula. Se consideran en ella: 1º, una parte media, estrecha. El istmo; 2º dos partes laterales, mucho más voluminosas, los lóbulos laterales.

Istmo. Tiene 1 cm de altura por 5 o 6 mm de grueso, sus dos extremidades se continúan con los lóbulos. Su cara anterior, plana o ligeramente convexa, se relaciona con los músculos infrahioideos, la aponeurosis y la piel. Su cara posterior, cóncava, abraza el cricoides y los primeros anillos de la tráquea. Su borde inferior, curvo, cóncavo hacia abajo corresponde al segundo anillo de la tráquea. Su borde superior, cóncavo hacia arriba corresponde al primer anillo de la tráquea. Deja escapar una prolongación en forma de cono, la pirámide de Lalouette, la cual se dirige hacia arriba, costeano uno de los lados del plano medio (mayormente el izquierdo) y se extiende hasta el borde superior del cartílago tiroides; es muy variable en sus dimensiones y en su forma bifurcada en V o en Y invertida; falta en una cuarta parte de los casos; representa morfológicamente la parte inferior del conducto tirogloso, que, en el embrión, une la base de la lengua al vestigio tiroideo medio.

Lóbulos laterales. Cada uno de ellos toma la forma de una pirámide triangular de base inferior, y presenta, por consiguiente, base, vértice, tres caras y tres bordes.

- Base. Convexa, corresponde al sexto anillo de la tráquea. Está situada a 2 centímetros por encima del esternón.
- Vértice. Redondeado y romo corresponde al borde posterior del cartílago tiroides.
- Caras. Se dividen en interna, externa y posterior. La cara interna, cóncava, abraza las partes laterales de la tráquea, de la laringe, de la faringe y del esófago. La cara externa, convexa, está cubierta por tres planos musculares (esternotiroideo, esternocleidohioideo y omohioideo y esternocleidomastoideo), por la aponeurosis cervical superficial, el cutáneo y la piel. La cara posterior, está en relación con el paquete vasculonervioso del cuello y especialmente con la carótida primitiva.

- Bordes. Son: anterior, posteroexterno y posterointerno. El borde anterior se dirige oblicuamente del vértice del lóbulo hacia el istmo de la tiroides; va acompañado de la arteria cricotiroidea y del nervio laríngeo externo. El borde posteroexterno está en relación con la yugular interna. El borde posterointerno se insinúa entre la carótida primitiva y el conducto laringotraqueal, siendo de notar que está en relación con la arteria tiroidea inferior y con el nervio recurrente. [14]

Vasos y nervios

El cuerpo tiroides posee una abundante irrigación. Cuatro arterias voluminosas (dos a cada lado) alimentan sus redes capilares. Las venas vías de salida de la secreción tiroidea, no son menos importantes.

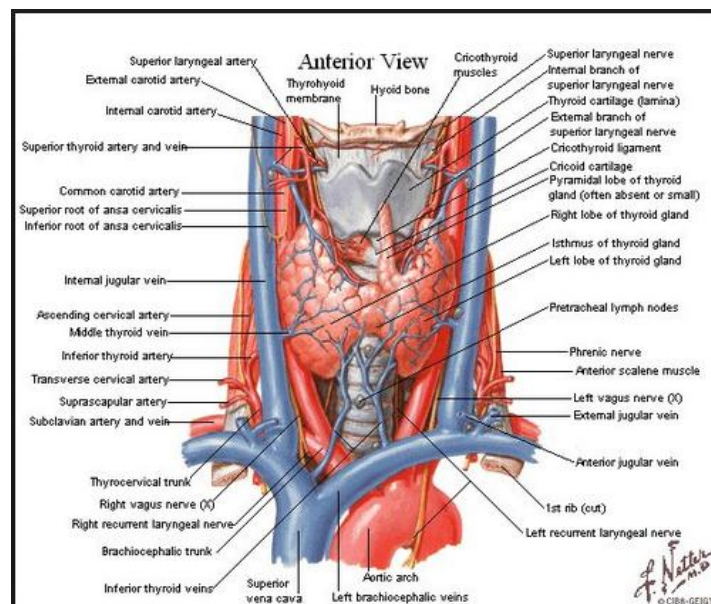
Las arterias proceden:

- 1.º de las dos arterias tiroideas superiores, ramas de la carótida externa, cada una de ellas proporcionan tres ramas al cuerpo tiroides: interna, externa y posterior.
- 2.º de las dos arterias tiroideas inferiores, ramas de la subclavia, cada una de ellas proporciona tres ramas tiroideas: inferior, posterior y profunda.
- 3.º a veces de una tiroidea media o tiroidea de Neubauer, que nace de la aorta o del tronco braquiocefálico. Las ramificaciones de esas diferentes arterias caminan primero, irregularmente flexuosas, hacia la superficie exterior de la glándula, y después penetran en su espesor, dividiéndose sucesivamente en ramos cada vez más delgados.

Las venas:

Forman alrededor de la glándula un rico plexo: el plexo tiroideo. Las venas que parten de éste se dividen en tres grupos:

- 1.º venas tiroideas superiores, que corresponden a las arterias del mismo nombre y van a abrirse en la yugular interna, ya sea directamente, ya desaguando previamente en un tronco que les es común con la facial y la lingual: el tronco tirolinguofacial;
- 2.º venas tiroideas inferiores, que nacen del borde inferior de la tiroides y van a las yugulares internas y al tronco braquiocefálico izquierdo;
- 3.º venas tiroideas medias, situadas entre las superiores y las inferiores, las cuales van a desaguar en la yugular interna. Es de notar que todas las venas tiroideas son avalvulares.

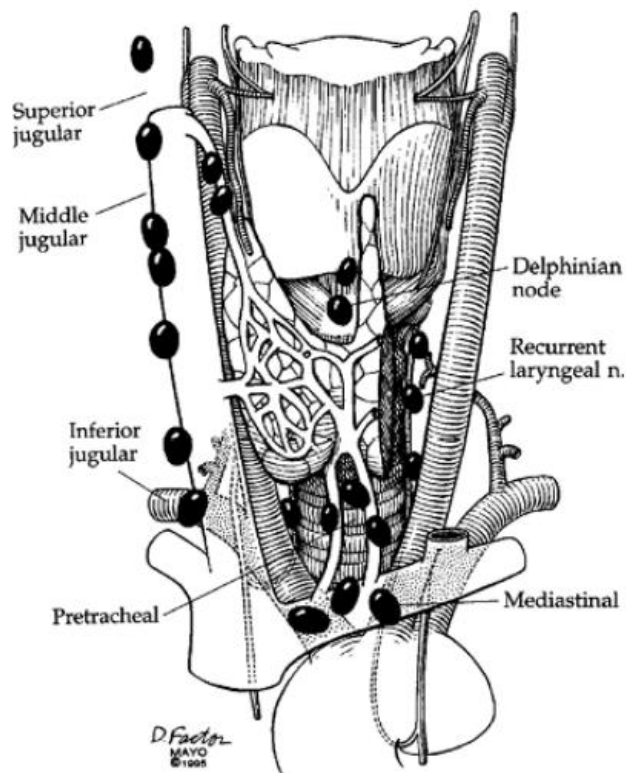


Los linfáticos:

La glándula tiroides posee una rica red linfática, lo cual se comprende, pues los linfáticos representan una de las vías de excreción (la más importante) del órgano glandular.

Forman alrededor de la glándula un plexo peritiroideo. Los troncos que parten de él se dividen en:

1. Linfáticos ascendentes o superiores, que terminan en la parte (los medios) en uno o dos ganglios prelaríngeos, y en parte (los laterales) en los ganglios laterales del cuello.
2. Linfáticos descendentes, que van a terminar en ganglios situados delante de la tráquea y encima del timo;



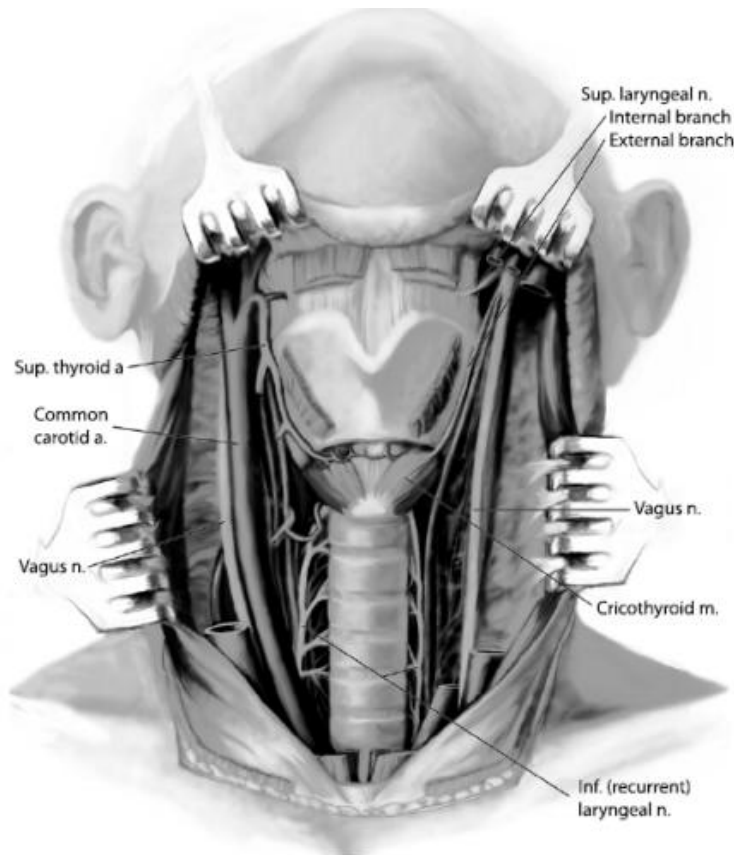
Los nervios

Proceden:

1º del tronco simpático cervical (ganglio cervical medio y segundo nervio cardiaco).

2º de los dos nervios laríngeo superior; son filetes largos y delgados que van al polo superior de la glándula.

3º del nervio laríngeo recurrente.



Nervio laríngeo superior:

- Transcurre paralelo a los vasos tiroideos superiores
- Inerva el músculo cricotiroideo, su contracción tensa las cuerdas vocales
- Lesión causa trastornos transitorios y leves (hipofonía)

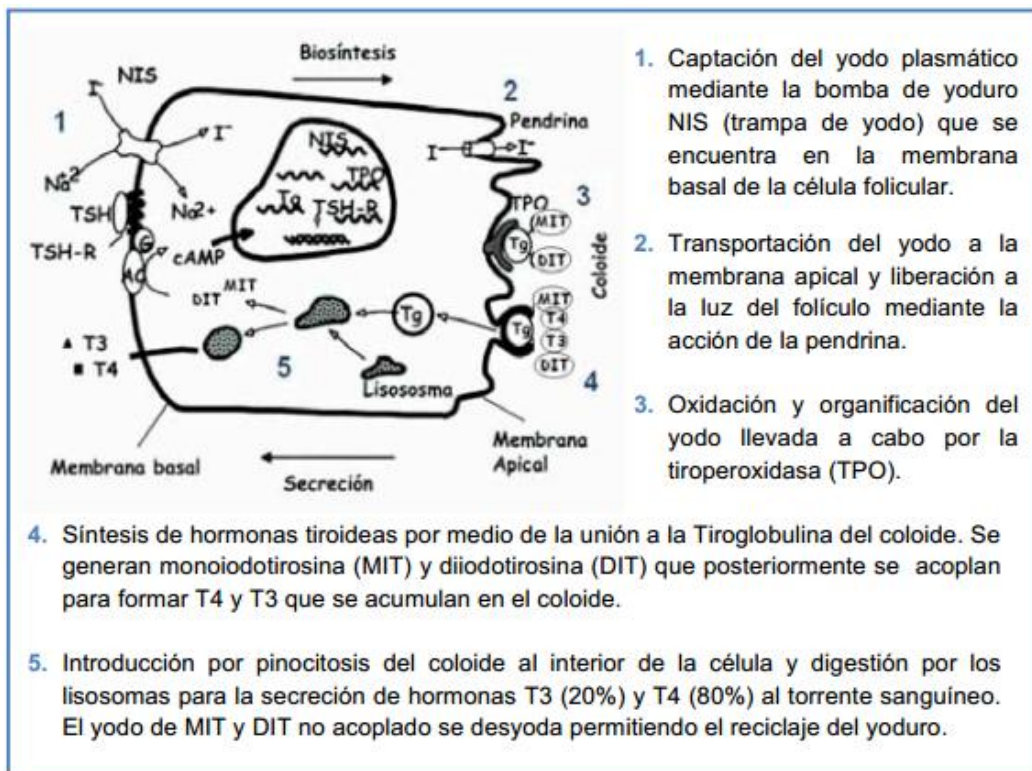
Nervio laríngeo recurrente (inferior):

- Inerva todos los músculos laríngeos excepto el cricotiroideo.
- Su lesión unilateral implica parálisis de la cuerda vocal (voz bitonal).
- Lesión bilateral, provoca afonía y dificultad respiratoria.

Fisiología

La unidad funcional de la glándula tiroides es el folículo tiroideo que está formado por un epitelio cuboidal dispuesto como sacos esferoidales con un lumen que contiene el coloide. El coloide está compuesto por una glucoproteína yodada llamada tiroglobulina. Cada folículo está rodeado por una membrana basal y por células C o parafoliculares, que secretan calcitonina, hormona que inhibe la reabsorción del hueso y disminuye la concentración plasmática de calcio. [15]

La función de la glándula tiroides consiste en tres funciones; sintetizar, almacenar y secretar las hormonas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). El yodo se absorbe a partir del aparato digestivo y se fija por un mecanismo activo en las células acinares de la glándula. Se oxida y se combina con tirosina en la tiroglobulina, para formar monoyodotirosina y diyodotirosina. Estas sustancias se acoplan para formar las hormonas activas T4 y T3, las cuales al principio son almacenadas en el coloide de la glándula. Después de la hidrólisis de la tiroglobulina, T4 y T3 son secretadas en el plasma, uniéndose casi instantáneamente a las proteínas plasmáticas. No obstante la mayor parte (80%) de T3 se produce mediante la conversión extratiroidea de T4 a T3. La vida media de T4 es de 7 días y de T3 es de 1 a 2 días. [16]



La función de la tiroides se regula mediante un mecanismo de retroalimentación que incluye al hipotálamo y a la hipófisis. La secreción de la hormona tiroidea se estimula por hormona estimulante del tiroides (TSH, tiotropina) de la hipófisis. La secreción hipofisaria de TSH se estimula a su vez, por la hormona liberadora de tiotropina (TRH), tripéptido secretado por el hipotálamo que aumenta la actividad biológica de la TSH, alterando en apariencia su glucosilación. El valor promedio de TSH es de 2 mU/L (intervalo normal 0.4-4.8 mU/L). [15,16]

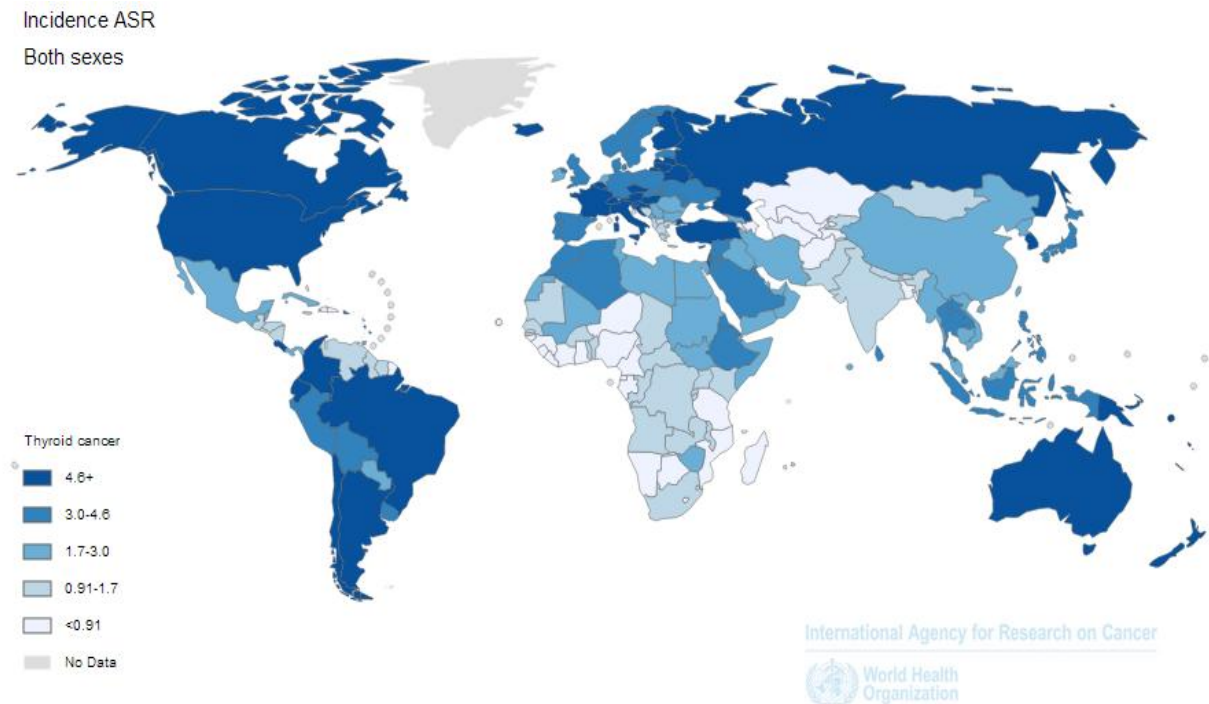
Cuando la TSH se secreta o administra, se enlaza a un receptor de TSH (TSH-R) específico en la membrana de la célula tiroidea, estimulando la actividad creciente de la adenil ciclasa esto aumenta la producción de AMPc y la función celular de la tiroides. La tiotropina también estimula la vía fosfoinosítida y, junto con AMPc, puede estimular el crecimiento tiroideo. [16]

Cáncer de tiroides

El cáncer de tiroides es la neoplasia endócrina más común y generalmente tiene un comportamiento biológico poco agresivo, pero algunos tipos histológicos pueden tener un comportamiento agresivo, por lo que se puede dividir en tres grandes grupos que tienen diferencias clínicas, patológicas y pronósticas diferentes: carcinoma diferenciado (papilar, folicular y Hürtle sumamente tratables y generalmente curables), indiferenciado (anaplásico y medular) los cuales son mucho menos comunes, y de rápida evolución, hacen metástasis y tienen un pronóstico mucho más precario. [1,3, 5]

Epidemiología

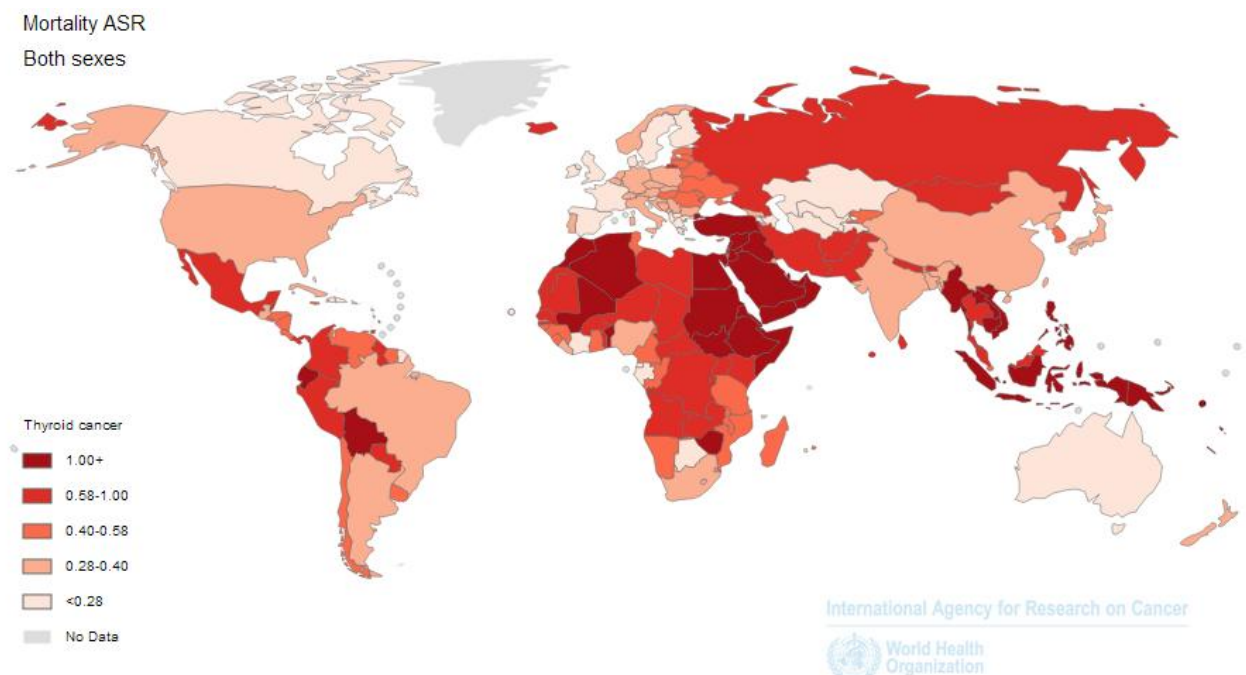
La incidencia del cáncer tiroideo es cerca de 100 000 personas al año o 10 casos por 100 000 habitantes en EUA. Se estima el cálculo de número de casos nuevos sea de 62,980 y de defunciones sea 1,890 por cáncer de tiroides en los E.U.A. en 2014. [1] La incidencia de cáncer tiroideo se ha incrementado hasta un 310% entre 1950 al 2004 pero la mortalidad ha disminuido en más del 44%. [5]. El aumento de la incidencia puede reflejar la detección temprana de la enfermedad subclínica. Sin embargo, los datos recientes muestran que la incidencia ha aumentado en grado variable en todos los tamaños de tumor. [5]



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

El carcinoma tiroideo es poco común. El riesgo de por vida de ser diagnosticado en la población de E.U.A. es menor al 1%, con la incidencia en aumento cada año, el carcinoma de tiroides es actualmente el quinto cáncer más común diagnosticado en la mujer entre las personas de 15 a 24 años, representa el 7,5% y el 10% de todos los cánceres diagnosticados. La enfermedad también se diagnostica con más frecuencia. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, el pico de incidencia es de alrededor de 49 años de edad. [5]

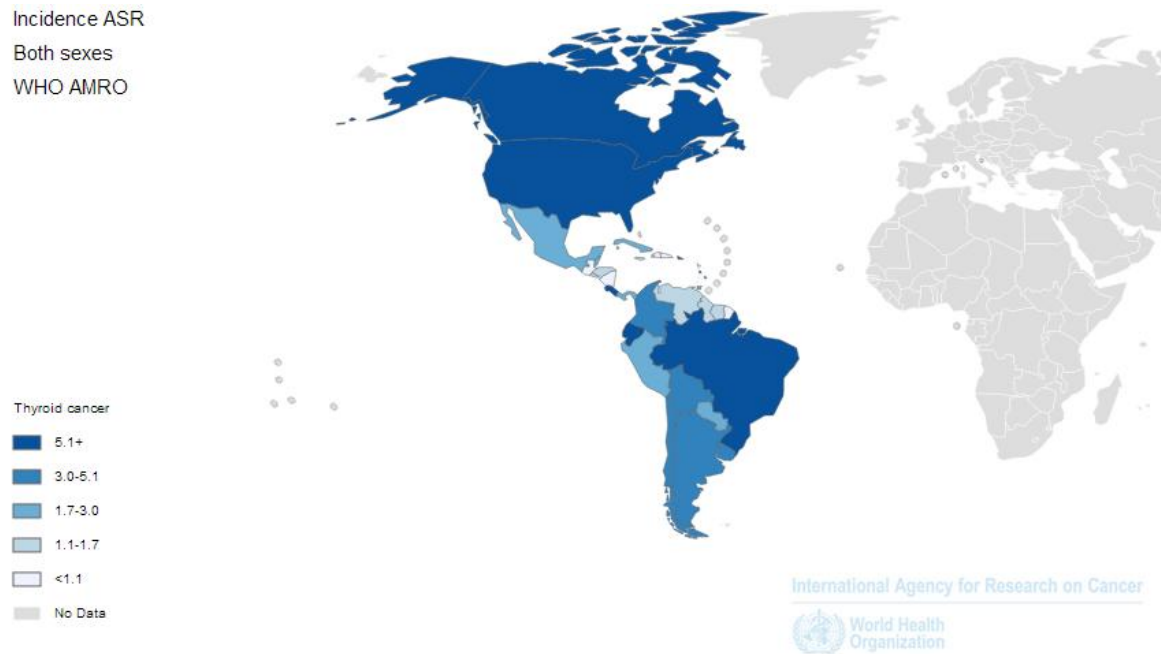
El carcinoma papilar es el subtipo más frecuente en el mundo, corresponde hasta con 90% de los casos y en las últimas décadas ha tenido un aumento notable en su incidencia, pero disminución en su mortalidad. [3]



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

En México, la estadística oficial publicada en 2008, reportó 3,195 casos de cáncer de tiroides (1,352 en varones y 1,844 en mujeres), que representaron el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes. [18]

Es una entidad con pronóstico variable en la cual no sólo la clasificación TNM es considerada, también características clínicas como género, edad, estado hormonal y variables patológicas como subtipos, invasión vascular, capsular, extensión extratiroidea, etc. [3].



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Factores de Riesgo

En el cáncer diferenciado de tiroides son pocos los factores predisponentes, pero en general la incidencia aumenta con el antecedente de radiación (RR 36.4), y aunque solo entre el 1.8 y 10% de las personas expuestas lo desarrollan en la clínica. La frecuencia es mayor en regiones con deficiencia de yodo (RR 3.4) < 100 mcg/día. [3] Dentro de los pacientes que recibieron radiación durante la lactancia y la niñez para tratar afecciones benignas de la cabeza y el cuello, como dilatación del timo, acné o hipertrofia amigdalina o adenoidea, corren un riesgo más elevado de sufrir de cáncer y otras anomalías tiroideas. [1] En este grupo de pacientes las neoplasias malignas tiroideas comienzan a aparecer tan pronto como cinco años después de la radiación o pueden surgir hasta 20 años o más después de esta. [1]

Se ha postulado un síndrome de cáncer de tiroides familiar el cual explicaría menos del 5% del cáncer papilar de tiroides y en algunos casos, puede ser clínicamente más agresivo que la forma esporádica. [2, 3]. Otros factores asociados son: tiroiditis de Hashimoto, poliposis adenomatosa familiar (RR10) y enfermedad de Codwen (RR1.3). [3] Complejo de Carney (neoplasia múltiple, síndrome lentiginoso, los cuales afectan a las glándulas endocrinas), el pronóstico para los pacientes con todos esos síndromes no es diferente al pronóstico de aquellos con los que ocurren espontáneamente para cáncer papilar de tiroides. [5].

Factores de riesgo bajo

Los pacientes que se consideran en riesgo bajo, según los criterios de riesgo de edad, metástasis, diseminación y tamaño (AMES) son las mujeres menores de 50 años y los hombres menores de 40 años sin prueba de metástasis a distancia. Dentro de este grupo de riesgo bajo se clasifica a los pacientes mayores con tumores primarios menores de 5 cm. y cáncer papilar sin prueba de invasión masiva extratiroidea o con cáncer folicular sin invasión capsular de importancia ni invasión de los vasos sanguíneos. Un estudio retrospectivo de 1,019 pacientes que usó estos criterios, mostró que la tasa de supervivencia a 20 años es de 98% en los pacientes de riesgo bajo y de 50% en los de riesgo alto. La tasa de supervivencia a 10 años relativa general de los pacientes en Estados Unidos es de 93% en el cáncer papilar, 85% en el cáncer folicular, 75% en el cáncer medular, y 14% en el cáncer no diferenciado anaplásico. [1]

Ocasionalmente, puede haber otros tumores primarios de tiroides como los sarcomas, linfomas, carcinomas epidermoides y teratomas, así como metástasis de otros cánceres, especialmente del pulmón, la mama y el riñón.

Patogénesis

El cáncer es producto de un desequilibrio entre los factores de crecimiento, los receptores de superficie celular, las vías de señalización intracelular y los factores de transcripción que desencadenan una proliferación desordenada, la destrucción de tejidos adyacentes y la diseminación a distancia. El gen *RET* normalmente codifica para un receptor transmembrana con actividad tirocino-cinasa que está inactivo en la vida adulta, mientras que activado induce vías de señalización intracelular con potencial carcinógeno. [18]

En el cáncer diferencial de tiroides destacan las translocaciones e inversiones del gen *RET* con genes heterólogos que originan un gen quimérico llamado *RET/PTC* activado; esto ocurre en el 3 – 60% de los casos de tipo papilar y destacan los pacientes jóvenes y los expuestos a radiaciones. Otras mutaciones, no menos importantes, son las translocaciones activadoras del gen *BRAF* (hasta en el 50% de los casos) y el gen *RAS*, que inducen la activación de la vía RET-Ras-RAF-MAP cinasa/ERK. Las mutaciones del *BRAF* son frecuentes en edad avanzada e indicadores patológicos de conducta agresiva. Estudios *in vitro* han documentado una menor expresión del transportador sodio/yoduro (NIS) y genes del receptor TSH en carcinomas papilares con *BRAF-V600E*- positivos, traduciéndose en una eficacia limitada del yodo radiactivo y la supresión de TSH como adyuvantes en el tratamiento, sin embargo, el bloqueo de la vía MAPK restauraría la expresión de estos genes. Se ha reportado que la prevalencia de *BRAF* mutado alcanza al 78 – 95% de los carcinomas refractarios al yodo y el silenciamiento de la bomba *BRAF-V600E* involucra la acetilación de histonas. Se ha utilizado la mutación de *BRAF-V600E* para discernir malignidad en aspirados indeterminados, y el uso de inhibidores de cinasas alteradas ha logrado revertir la resistencia al yodo – 131 en carcinomas metastásicos. [18]

Patología Oncológica

La clasificación actual divide los carcinomas en tumores de estirpe epitelial, entre los que se encuentran los subtipos papilar, folicular anaplásico y medular, y tumores de estirpe no epitelial como el sarcoma y el linfoma. [21]

En la glándula tiroides se originan principalmente neoplasias epiteliales (90%), seguido de las neoplasias hematolinfoides (9%) y por último los muy raros sarcomas (<1%). [3]

Los tumores más frecuentes son los del epitelio folicular, constituyen más del 90% de las neoplasias; de éstos, el carcinoma papilar representa 80 a 85%, el carcinoma folicular 5 a 10% y el resto 5 %. [2, 3]

El carcinoma papilar pertenece a un grupo de carcinomas bien diferenciados de origen epitelial folicular y es el tipo más común de cáncer tiroideo. Usualmente es un tumor infiltrante, de bordes mal delimitados, superficie blanquecina y granular debido a la presencia de papilas y que puede presentar calcificaciones, lesiones multifocales y más raramente estar encapsulado. [21]

Microscópicamente, los carcinomas papilares se caracterizan por la presencia de papilas, pero algunas variantes no contienen áreas papilares, son totalmente folicular en el patrón, y se identifican como un variante folicular. [2]

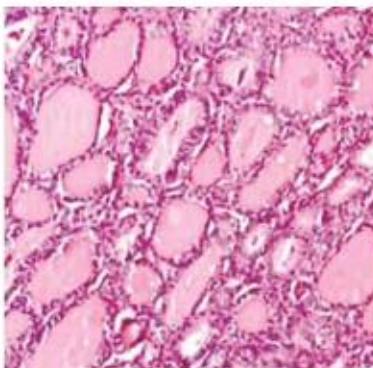
El carcinoma papilar se define histológicamente por sus características nucleares distintivas que, en conjunto, ningún otro tumor en el organismo presenta. 1.- núcleo oval de cromatina abierta, ópticamente claro; 2.- membrana nuclear reforzada y con irregularidades. 3.- hendiduras nucleares. 4.- pseudoinclusiones nucleares. 5.- nucléolo pequeño periférico. Además tiene descritos 17 patrones histológicos, de los cuales sólo algunas variantes son de mal pronóstico: células altas, esclerosante difuso, folicular infiltrante difuso, células columnares y células en tachuela. Otros factores de riesgo histológicos son la invasión capsular tiroidea, la extensión a tejidos blandos peritiroideos, la multicentricidad y las metástasis ganglionares con ruptura capsular. [3]

Se subdivide en las siguientes variables:

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

Variantes de carcinoma papilar de tiroides

Variante folicular



Compuesta por tumores de pequeño-mediano tamaño con arquitectura de predominio folicular, sin estructuras papilares visibles y frecuentemente encapsulados. El coloide que se muestra hipereosinifílico y las células que recubren los folículos contienen cambios nucleares característicos del carcinoma papilar. Las células gigantes multinucleadas intrafoliculadas son frecuentes mientras que la esclerosis estromal y los cuerpos de psammoma (calcificaciones laminares concéntricas derivadas de células neoplásicas necróticas) se ven ocasionalmente.

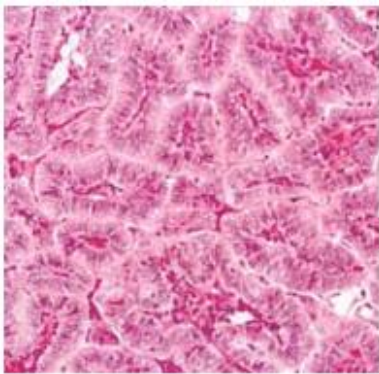
Su comportamiento es similar a la variante convencional aunque algunos autores han indicado un curso clínico más agresivo, con mayor propensión a metastatizar a distancia. Se han descrito también las variantes folicular difusa y macrofolicular. [21]

Variante sólido – trabecular

Aunque rara, es más común en niños y en pacientes con antecedentes de radioterapia. Se trata de neoplasias infiltrantes, no encapsuladas. Las células se disponen en islas o nidos sólidos rodeados por septos fibrovasculares. Estas áreas representan más del 50% del tumor. Algunos autores asocian esta variante con un comportamiento clínico agresivo y mayor frecuencia de metástasis a distancia. [21]

Variante de células altas

Ocurre en pacientes de edad avanzada con una relación hombre:mujer de 1:5 y a menudo se manifiesta con metástasis en el momento del diagnóstico. Se caracteriza por la

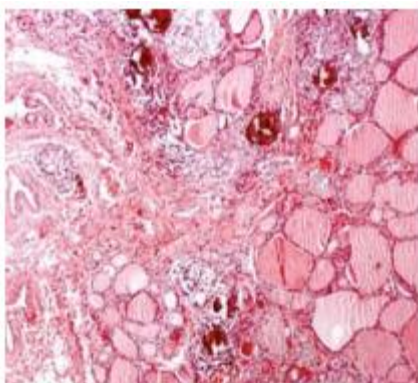


presencia de papilas cubiertas por una capa simple de células altas, cuya altura es por lo menos tres veces el ancho de las mismas y un citoplasma con abundante eosinofilia que recuerda a las células oncocíticas. Estos hallazgos deben observarse en más del 50% de las células. Suelen ser tumores grandes (más de 5 cm) y frecuentemente muestran necrosis, mitosis y extensión extratiroidea, con un curso clínico que suele ser agresivo y con mayor incidencia de recidivas, metástasis en ganglios linfáticos cervicales y a distancia.

Variante encapsulada

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

Variante esclerosante difusa



Afecta principalmente niños y adultos jóvenes. Se caracteriza por la afectación difusa de uno o ambos lóbulos tiroideos por esclerosis densa, numerosos cuerpos de psammoma, focos extensos de metaplasia escamosa y abundante infiltración linfocítica que puede ser interpretada clínicamente como una tiroiditis. Se ha reportado mayor incidencia de metástasis ganglionares y a distancia, con tiempo de supervivencia libre de enfermedad menor al de otras formas convencionales de carcinoma papilar. [21]

Microcarcinoma papilar

De acuerdo con la definición de la OMS, el microcarcinoma papilar o carcinoma esclerosante oculto, es un tumor con un tamaño ≤ 10 mm. La arquitectura puede ser clásica, folicular u oncocítica. Se asocia con metástasis cervicales en un tercio de los casos aunque las metástasis a distancia son excepcionalmente raras y el pronóstico es generalmente bueno. [21]

En cuanto a las neoplasias foliculares, 90% de las mismas corresponden a adenomas y 10% a carcinomas, la distinción entre una y otra se basa en la invasión a los vasos sanguíneos y cápsula del tumor, lo cual solo puede establecerse examinando por completo la cápsula tumoral en el estudio histopatológico definitivo. [3]

Patrones de diseminación

La diseminación neoplásica, en forma muy interesante, una vez desarrollado, el cáncer diferenciado suele permanecer confinado a la glándula por largo tiempo, pero a medida que avanza la edad en la que se hace evidente la enfermedad clínica, se relaciona con mayor agresividad local y mayor capacidad metastásica. [11]

Local. Se manifiesta por extensión extratiroidea e infiltración a los tejidos adyacentes, entre los que se incluyen los músculos pretiroideos que son los más afectados en 53%, nervio laríngeo recurrente. La invasión traqueal y laríngea en 6%. [3,11]

Linfática. Son especialmente comunes en cáncer papilar y particularmente entre los jóvenes, éstas son palpables al diagnóstico en 8.2% de los pacientes. [11] Las metástasis a los ganglios linfáticos regionales se presentan al diagnóstico entre un 20 a 90%, éste rango es amplio debido a que depende del estadio patológico del tumor. Aún en tumores menores de 1 cm (microcarcinoma), se ha reportado una incidencia del 42% al 47%. En 63% las metástasis son hacia el compartimento central, 59% lateral y 35% lateral contralateral. Sean llegado a reportar metástasis saltonas en un 5 a 15%. [3]

Otro fenómeno importante es la multicentricidad del cáncer papilar, la presencia de múltiple focos ocurre en 20 a 88% de los pacientes, en contraste, el carcinoma folicular rara vez se asocia a metástasis ganglionares, pero son frecuentes las metástasis a distancia. Histológicamente se define por la demostración de invasión capsular y vascular, a mayor invasión peor pronóstico: cuando solo ocurre invasión capsular 14% de los pacientes desarrolla metástasis a distancia, cuando solo los vasos están invadidos, 27% desarrollará metástasis, cuando hay invasión capsular y vascular 50%, y cuando los vasos capsulares, los vasos extratiroideos y los tejidos están invadidos, 75% desarrollarán metástasis. [11]

También hay correlación con el tamaño del tumor; para tumores menores de 2 cm. 17% desarrollara metástasis, cuando son de 2 a 4 cm, 32%; de 4 a 6 cm 29% y cuando el tumor es mayor a 6 cm. el 73% desarrollará metástasis. [11]

Hematógena. Se desarrollan en un 10% de los carcinomas papilares y en un 25% de los foliculares. Los sitios más frecuentes de metástasis son el pulmón (49%), Hueso (25%), sistema nervioso central y otros tejidos blandos (10%). [3]

Es importante señalar, que la recaída del cáncer diferenciado ocurre con más frecuencia en los cinco primeros años, aunque algunas recaídas ocurren después de 15 años. [11]

Cuadro clínico

Desde el punto de vista clínico son indolentes, el signo más común es el hallazgo de un nódulo tiroideo que se define como cualquier lesión dentro del parénquima tiroideo que es ultrasonográfica y clínicamente diferente al parénquima normal; sin embargo, sólo 5 a 15% de éstos son malignos. [3]

Un carcinoma asociado a un bocio es menos frecuente, y cuando ocurre es común la presencia de múltiples nódulos, aunque uno dominante, por su tamaño y consistencia (duro) sugiere malignidad asociada y debe ser sometido a estudio cuidadoso. Algunas veces el primer síntoma es dolor (21 %), disfonía (27%), disnea (7.7%), lo cual infiere un comportamiento más agresivo. Es importante tener en cuenta que la ausencia de disfonía no descarta la afección del nervio laríngeo recurrente y una parálisis cordal. [3,9]

Por otra parte, las manifestaciones debidas a metástasis son raras, aunque es relativamente común la enfermedad pulmonar metastásica en el cáncer papilar. Radiográficamente suele presentarse como infiltrado micro-nodular bilateral de predominio basal. [9]

La exploración física se enfoca en la evaluación de la tiroides y la búsqueda de ganglios regionales crecidos. [9] Alrededor del 50% de los nódulos malignos se descubren durante un examen físico de rutina, por casualidad en los estudios de imagen, o durante la cirugía para la enfermedad benigna. El otro 50% son por lo general son referidos por el propio paciente, por lo general como un nódulo asintomático. Lamentablemente, la naturaleza típicamente indolente del carcinoma de tiroides diferenciado a menudo conduce a los largos retrasos en el diagnóstico que pueden empeorar sustancialmente la evolución de la enfermedad. [5]

Diagnóstico

Se requiere de una completa anamnesis y exploración física, que incluya una cuidadosa palpación del cuello con una laringoscopia.

Pruebas de laboratorio

La medición de TSH sérica da información sobre el funcionamiento de la glándula tiroides y es la hormona esencial que se debe determinar en el estudio inicial. Se propone además acompañar la medición de TSH con la tiroxina libre (T4 L) y triyodotironina libre (T3 L), que ayudan a valorar el grado de hipertiroidismo en caso de mostrar niveles bajos de TSH y la de anticuerpos antitiroideos: anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales (TPOAb). Estos anticuerpos son positivos en un 50% y 90% respectivamente de las tiroiditis de Hashimoto y respaldan este diagnóstico en caso de niveles altos de TSH. [19]

La tiroglobulina no tiene ningún papel en la evaluación diagnóstica de los nódulos tiroideos y no es aconsejada por ninguna de las guías. Sus niveles se correlacionan con el tamaño y solamente en caso de valores muy elevados, no explicables por el tamaño del nódulo, se podría pensar en una causa metastásica. [19]

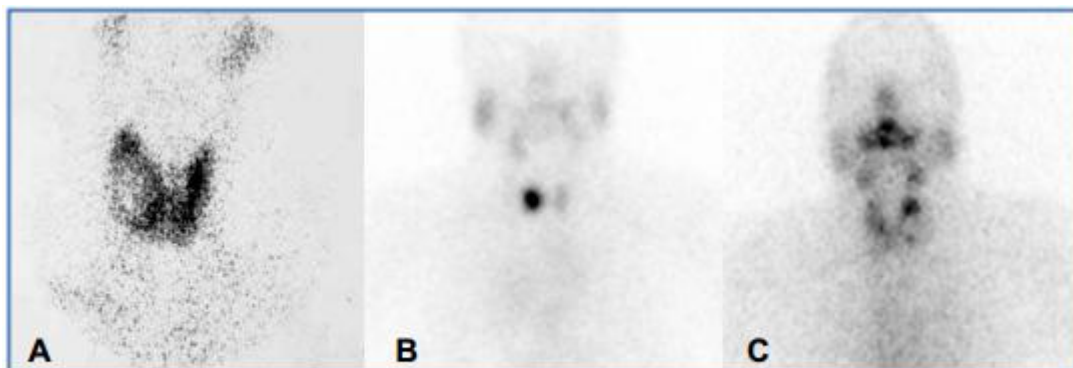
Aunque la ecografía es una prueba indispensable y el siguiente paso a seguir en aquellos pacientes con sospecha de carcinoma papilar de tiroides, en caso de niveles bajos de TSH, se aconseja la realización de una gammagrafía tiroidea. Estudio que aporta información sobre la función del nódulo y de la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

Radionúclidos

La exploración con radionúclidos, más empleada en Europa que en Estados Unidos, es la única capaz de determinar la función del nódulo a estudio respecto al resto del tejido tiroideo. Esta técnica se utiliza en pacientes con nódulos tiroideos o con bocio multinodular y TSH disminuida, aporta información sobre su función, su dominancia y/o autonomía y la extensión retroesternal de la glándula. [20]

Es una exploración que se puede realizar con I^{123} , I^{131} o con Tc^{99m} – pertecnetato, prefiriéndose éste último que es atrapado por el tiroides de la misma forma que el yodo y aclarado sin sufrir organificación. [21]

El gammagrama tiroideo con Tc^{99m} y/o con I^{131} es útil para estudiar la funcionalidad y anatomía de la tiroides; por tanto, tiene la capacidad de demostrar un nódulo hipercaptante (antes llamado caliente) que rara vez es maligno (1 a 3%), [9] pero la mayoría de los nódulos tiroideos son hipocaptantes (antes llamado frío), cuya probabilidad de representar una neoplasia alcanza entre 10 a 20%, razón por la cual el gammagrama cayó en desuso; sin embargo, si un nódulo tiroideo hipocaptante se complementa con un segundo gammagrama con metoxiisobutilisonitrilo (MIBI), se puede descartar cáncer, esto es muy útil en caso de BAAF no diagnósticas, por otro lado, un gammagrama que demuestre captación de MIBI y que se hubiera realizado como estudio inicial, es indicación absoluta de BAAF. [3]



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

Ecografía

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

El ultrasonido (US) de alta resolución ha incrementado el descubrimiento de pequeños nódulos no palpables. Permite determinar las características del nódulo (quísticas o sólidas) y si éstas sugieren malignidad, como hipoecogeneidad, márgenes irregulares, calcificaciones, composición sólida y vascularidad dentro del nódulo; sin embargo, no es una herramienta diagnóstica para decidir si un nódulo es o no cáncer, o si es o no tributario de biopsia por aspiración. Permite la realización de toma de BAAF guiada por ultrasonido, principalmente en lesiones no palpables, con componente sólido-quístico, en bocio. [3]

Biopsia por aspiración con aguja fina

Se realizará una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), que es el mejor estudio para la evaluación inicial de un nódulo tiroideo. Su sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para malignidad rebasan el 90%; se practica en el consultorio cuando el nódulo es palpable, pero el uso del ultrasonido permite guiar la toma de biopsia si aquel no se logra palpar, si la biopsia previa fue insuficiente o ante grandes lesiones para evitar errores de muestreo. [18]

Sus principales indicaciones son los nódulos, solitarios o dominantes, con sospecha ecográfica o gammagráfica de malignidad, nódulos que a pesar de no tener criterios de malignidad tienen altos factores de riesgo y en los casos en que se encuentre un ganglio linfático anómalo. [21]

La BAAF es un estudio citológico, por tanto, carece de tejido completo para hacer este diagnóstico, lo que sí se sabe es que de todos los "tumores foliculares" diagnosticados por BAAF, 14% llega a ser finalmente carcinoma folicular de tiroides. Debido a que es de vital importancia comunicar al médico tratante los hallazgos citológicos en términos que le sean clínicamente útiles, se desarrolló el sistema de reporte Bethesda para patología tiroidea. [3]

Los resultados de la citología siguen los criterios de Bethesda y pueden ser: [22]

I.- BAAF insatisfactoria o inadecuada para el diagnóstico

Se considera insatisfactoria cuando muestra ausencia de células foliculares, e inadecuada, cuando el número de células foliculares es inferior al criterio establecido previamente por cada institución. Esta categoría se da en una media de 12.9% de los nódulos sometidos a BAAF y tiene un riesgo de malignidad 1- 4%. [23] la repetición de la biopsia guiada por ecografía da lugar a resultado diagnóstico en el 75% de los nódulos sólidos y 50% de los nódulos quísticos y aumentan su efectividad si además se realiza un estudio citológico in situ. Aún así, se encuentra patología maligna en un 7% de los nódulos que quedan sin diagnóstico, por lo que estos pacientes deben llevar un

seguimiento estricto o cirugía, aconsejando ésta última cuando hay otros factores que orienten a malignidad. [21]

II.- BAAF benigna

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

Esta categoría se da en una media de 59.3% de todos los nódulos sometidos a BAAF y el riesgo de malignidad, aunque es difícil de valorar debido a que los pacientes no son sometidos a cirugía, es de aproximadamente 0.3%. éstos resultados son fiables sobretodo en aquellos casos que no muestren otros criterios de malignidad (factores de riesgo, criterios por técnicas de imagen). [21]

III y IV.- BAAF indeterminada (atipias y sospecha de cáncer folicular)

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

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

Esta categoría se da en una media de 9.3% de los nódulos sometidos a BAAF para atipias, en una media de 10.1% para cáncer folicular y células de Hürtle, con un riesgo de malignidad de 5 – 15% las atipias, 15 – 30 % el cáncer folicular y células de Hürtle. [23]

En la actualidad, se recomienda la biopsia quirúrgica de esos pacientes y la orientación diagnóstica mediante gammagrafía tiroidea en caso de alta sospecha de neoplasia folicular, sobre todo si la TSH sérica está disminuida. [21]

V.- BAAF sospechosa de malignidad

Es aquella que presenta características sugestivas, pero no concluyentes de malignidad. Se debe especificar qué tipo de variante histológica se sospecha, con el fin de intentar orientar mejor el diagnóstico previo a la intervención quirúrgica (por ejemplo, medición de calcitonina en el cáncer medular o BAAF con citometría de flujo en el linfoma maligno).

Esta categoría se da en una media de 2.7% de los nódulos sometidos a BAAF y tiene un riesgo de malignidad de 60 – 75%. El tratamiento quirúrgico está aconsejado tras la realización de una nueva ecografía. [23]

VI.- BAAF maligna

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

Esta categoría se da en una media de 5.4% de los nódulos sometidos a BAAF y tiene un riesgo de malignidad mayor 95%. El tratamiento quirúrgico esta aconsejado tras la realización de una nueva ecografía. [23]

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad (%)	Protocolo de tratamiento
I. No diagnóstica o insatisfactoria	1-4	Repetir BAAF guiada por US
II. Benigna	0-3	Seguimiento clínico
III. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado indeterminado	5-15	Repetir BAAF
IV. Neoplasia folicular o sospechosa	15-30	Lobectomía
V. Sospechosa de malignidad	60-75	Lobectomía o tiroidectomía total
VI. Maligna	97-99	Tiroidectomía total

Las técnicas de diagnóstico como el ultrasonido de alta resolución (US) y la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) permiten un diagnóstico temprano y adecuado. [3]

Otras técnicas de imagen

Técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), no están indicadas como procedimientos de rutina, pero pueden ser útiles en pacientes seleccionados. Aportan información de la extensión posterior y retroesternal, así como la afectación local avanzada o de la existencia de metástasis a distancia. Es importante resaltar que la administración de contrastes radiográficos que contengan yodo puede alterar la posterior administración terapéutica o diagnóstica de yodo radiactivo durante varios meses. [21]

La tomografía computarizada (TC) y la imagen por resonancia magnética (IRM) del cuello y mediastino superior, se indican si hay lesiones primarias grandes, la lesión se introduce al estrecho superior del tórax, se comprueban adenopatías palpables o se sospecha una invasión local. También se indican para evaluar la resecabilidad de recaídas locales o regionales. Si los resultados indican invasión traqueal, se indica broncoscopia. [3]

La placa de tórax tiene sensibilidad limitada, pero permite documentar lesiones metastásicas. Si existe disfagia se recomienda un esofagograma o una endoscopia. La laringoscopia debe practicarse en todos los pacientes para evaluar la movilidad cordal, pues aun con parálisis cordal la disfonía no puede ser evidente. [3]

Factores pronósticos

Aunque muchos factores que influyen en los resultados para los pacientes con carcinoma papilar y folicular de tiroides, la edad del paciente en el momento del tratamiento inicial y la etapa del tumor son importantes. La edad es la variable más importante para el pronóstico de la mortalidad del cáncer de tiroides. Sin embargo, el cáncer de tiroides es más agresivo en los hombres, es más letal en pacientes mayores de 40 años. [5]

El pronóstico del carcinoma diferenciado es mejor en los pacientes menores de 40 años sin extensión extracapsular o invasión vascular. [1]

La tasa de mortalidad aumenta dramáticamente después de la edad de 60 años. Sin embargo, la recurrencia del tumor muestra un comportamiento muy diferente con respecto a la edad. [5] Incluso en pacientes jóvenes la presencia de metástasis a distancia disminuye la supervivencia en un 50%. [18] La frecuencia de recurrencia son más altas (40%) para los menores de 20 años o mayores de 60 años. [5]

Algunas de las características del tumor tienen una gran influencia en el pronóstico las características más importantes son la histología, tamaño del tumor primario, [5] el tamaño tumoral mayor de 2 cm. es de mal pronóstico para recaída local y el de más de 5 cm. se asocia a mayor mortalidad. [18] La invasión local, necrosis, invasión vascular (incluso dentro de la glándula tiroides) está asociado con una enfermedad más agresiva y con una mayor incidencia de recurrencia. [5]

La extensión extratiroidea y la invasión de estructuras adyacentes al tiroides, con excepción de la invasión aislada del nervio recurrente o los músculos pretiroideos, se asocian a recaída local, con una mortalidad de hasta 50%. [18] Otros estudios mostraron que el compromiso de los ganglios linfáticos regionales no tiene ningún efecto o efecto adverso en la supervivencia. El uso de la biopsia de ganglio linfático centinela puede ayudar en la identificación de pacientes con metástasis oculta que podrían beneficiarse de una disección central de cuello. [1]

La importancia pronóstica del estado ganglionar linfático es algo polémica. Una serie quirúrgica retrospectiva con 931 pacientes de cáncer de tiroides diferenciado no tratados previamente, encontró que el género femenino, la multifocalidad y el compromiso de los ganglios regionales son factores pronósticos favorables.[1] Los pacientes varones suelen presentarse en etapas más avanzadas; sin embargo, el pronóstico es idéntico al de las mujeres en la misma etapa. [18]

Ciertas variedades de carcinoma papilar se relacionan con mal pronóstico debido a su asociación con factores pronósticos adversos conocidos; sin embargo, la evidencia de la variedad como factor pronóstico independiente es controvertida. El carcinoma de células de Hürtle es una variedad del carcinoma folicular con tendencia a la recaída y respuesta inadecuada al yodo radiactivo. [18]

Factores de riesgo y supervivencia

La inmunotinción difusa e intensa del factor de crecimiento endotelial vascular en pacientes con cáncer papilar se relaciona con un alto porcentaje de recidiva local y metástasis a distancia. [1] La concentración elevada de tiroglobulina sérica tiene una correlación alta con la recidiva del tumor cuando se encuentra en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado durante las evaluaciones postoperatorias. Los índices de tiroglobulina son más sensibles cuando los pacientes tienen hipotiroidismo y concentración sérica elevada de la hormona estimulante de la tiroides. La expresión del gen de supresión tumoral *p53*, también se relaciona con un pronóstico adverso en los pacientes con cáncer de tiroides. [1 ,5]

Etapificación

Ante el diagnóstico de malignidad e inmediatamente después de obtener información postquirúrgica, es necesario clasificar a estos pacientes según su afectación, esto para: 1) adjudicarles un índice pronóstico individualizado, 2) ajustar el tratamiento al grado de enfermedad, 3) tomar decisiones respecto al seguimiento (frecuencia e intensidad de los controles) y 4) permitir el correcto entendimiento entre diferentes grupos de trabajo. [21]

Se tienen en cuenta diferentes factores pronósticos como son la edad, la extensión y tamaño del tumor primario, las metástasis a distancia y ocasionalmente, también se incluye la implicación de los ganglios linfáticos. Todos ellos son ponderados de manera diferente entre los múltiples sistemas de estadificación, de acuerdo a su importancia en la predicción de resultados. Cada uno de éstos esquemas permite una adecuada identificación de la mayor parte de los pacientes (70 – 85 %) de bajo riesgo de mortalidad pero no existe un claro consenso sobre el cuál es el que mejor predice el comportamiento tumoral. [24]

Se han propuesto varios sistemas, pero uno de los más útiles es el AMES (edad, metástasis, extensión extratiroidea, tamaño). Según este sistema, los pacientes del grupo de bajo riesgo tienen una mortalidad a los 20 años del 2% y los del grupo de alto riesgo, del 46%, pero tanto este sistema como los otros son poco útiles para guiar el tratamiento. [11].

Otros sistemas pronósticos como AGES, DAMES, MACIS, etc. son menos útiles guiando al tratamiento ya que se requiere conocer factores que a menudo solo son definidos después de la cirugía y el estudio histopatológico de la pieza operatoria. [11]

AMES : Age, Metastases, Extent, Size (Lahey Clinic) [25]

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

Clasificación pronóstica AMES de Cady

Grupo de bajo riesgo

- a. Todos los pacientes hombres menores de 41 años y mujeres menores de 51 años, sin metástasis a distancia.
- b. Los pacientes mayores sin metástasis a distancia y:
 1. Cáncer papilar intratiroideo, o invasión capsular menor incluyendo al carcinoma folicular.
 2. Cáncer primario < 5 cm diámetro

Grupo de alto riesgo

- a. Todos los pacientes con metástasis a distancia.
- b. Los pacientes mayores con:
 1. Cáncer papilar extratiroideo, o invasión capsular mayor incluyendo al carcinoma folicular.
 2. Cáncer primario \geq 5 cm diámetro sin importar la extensión de la enfermedad

Clasificación	Sobrevida a 25 años
Bajo Riesgo	98%
Alto Riesgo	54%

Resultados del estudio original en función del grupo de riesgo

Clasificación	No. de pacientes (%)	Mortalidad (%)
Bajo Riesgo	279 (89 %)	1.8
Alto Riesgo	33 (11 %)	46

MACIS: metastases, age, completeness of resection, invasión, size (Mayo Clinic)
[26]

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

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

Metástasis a distancia	Positivo	3
	negativo	0
Edad	<39 años	3.1
	≥ 40 años	0.08 por año
Amplitud de la resección	Incompleta	1
	Completa	0
Invasión local	Positiva	1
	Negativa	0
tamaño		0.3 por cm

Grupo I: Riesgo mínimo	< 6
Grupo II: Riesgo Bajo	6.01 – 6.99
Grupo III: Riesgo Alto	7.00 – 7.99
Grupo IV: Riesgo máximo	≥ 8

Resultados del estudio original en función del grupo de riesgo

Clasificación	Número de pacientes (%)	Mortalidad a 20 años (%)
I	1,492 (83.9)	0.9
II	148 (8.3%)	11.3
III	59 (3.3)	44.4
IV	80 (4.5)	76.5

GAMES: grade, age, metastases, extent, size (memorial Sloan Kettering) [27]

Esta clasificación se publica en 1994. Se incluyeron 1038 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, clasificados en función de la fecha de diagnóstico (1957-1972 y 1973-1988) del que deriva un sistema de estadificación de 4 grupos de riesgo en función del índice pronóstico.

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

Clasificación

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

Resultados del estudio original en función del grupo de riesgo

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

TNM 7ª edición (AJCC/UICC) [28]

Esta clasificación se conoce desde la década de los 40 y la 7ª edición de la *American Joint Committee on Cancer / Union for international cancer control* (AJCC/UICC) se publica en Diciembre del 2009.

Se analiza la extensión anatómica del tumor primario (T), la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y metástasis a distancia (M), a pesar de ser uno de los pocos sistemas que tiene en cuenta la afectación ganglionar locorregional, deja de lado otras variables pronosticas independientes que pueden llevar a una clasificación errónea en algunos pacientes. Es aplicable a todos los tipos histológicos de cáncer de tiroides con variaciones en la agrupación por estadios y manteniendo el cáncer papilar y folicular en el mismo grupo. Es el único sistema que se somete a revisiones periódicas para mantenerse al día de los cambios constantes. Tanto la ATA como la ETA recomiendan ésta clasificación como procedimiento para estadificación del cáncer diferenciado de tiroides.

Clasificación

CATEGORIA	DEFINICION
Tumor primario (T) a	
TX	No se puede evaluar tumor primario
T0	No hay prueba de tumor primario
T1	El tumor mide ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T1a	El tumor mide ≤ 1 cm y se limita al tiroides
T1b	El tumor mide > 1 cm, pero ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T2	El tumor mide > 2 cm, pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T3	El tumor mide > 4 cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación mínima fuera del tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo o los tejidos blandos alrededor del tiroides).
T4a	<u>Enfermedad moderadamente avanzada</u> El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
T4b	<u>Enfermedad muy avanzada</u> El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos del mediastino.
Todos los tumores anaplásicos son considerados tumores T4	
b T4a	Carcinoma anaplásico intratiroideo
b T4b	Carcinoma anaplásico con diseminación extratiroidea macroscópica.
Ganglios linfáticos (N) c	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis al nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos/ ganglio delfiano).
N1b	Metástasis en ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (nivel VII)
Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia.

^a Todas las categorías pueden subdividirse

(s) Tumor solitario

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

^b Todos los anaplásicos son considerados T4

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

Clasificación por Estadío

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

^a Todos los carcinomas anaplásicos se consideran Estadío IV

Resultados del estudio original en función del grupo de riesgo

Clasificación	No. de pacientes (%)	Supervivencia a 5 años (%)
I	4232 (64.2)	100
II	1227 (18.6)	100
III	930 (14.1)	95.8
IV (IV A + IV B + IV C)	201 (3.1)	45.3

Cabe destacar que las clasificaciones previamente descritas son únicamente útiles para predecir el riesgo de mortalidad pero no toman en cuenta el riesgo de recidiva o permanencia de enfermedad. Esta valoración es de gran importancia para individualizar el tratamiento ya que detecta aquellos pacientes con más riesgo de recidivar y actúa sobre ellos de forma precoz y agresiva con el fin de reducir este grupo que más probablemente llevarán a complicaciones y muerte. Esta individualización del tratamiento puede llevar además a reducir el gasto médico global. [21]

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

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Todos los siguientes	Cualquiera de los siguientes	Cualquiera de los siguientes
<ul style="list-style-type: none"> - Sin metástasis locales o a distancia - Resección completa de todo el tumor macroscópico - Sin invasión a tejidos loco-regionales - Tumor que no coorresponda a una variante agresiva (células altas o columnares, folicular o de células de Hüntle) - Sin invasión vascular - Sin captación de I¹³¹ fuera del lecho tiroideo en el rastreo postratamiento, si se realiza. 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasión microscópica a los tejidos peritiroideos - Metástasis ganglionares o captación de I¹³¹ fuera del lecho tiroideo, en el RpTx, después de la ablación de remanente - Tumor que corresponde a una variante agresiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasión tumoral macroscópica - Resección incompleta del tumor con enfermedad residual evidente - Metástasis a distancia

Considerando la respuesta al tratamiento como:

Respuesta Excelente	Respuesta Aceptable	Respuesta incompleta
<p>Todos los siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tg < 1 ng/ml bajo supresión o estimulación - Ecografía de cuello sin evidencia de enfermedad. - Estudios de imagen negativos (si se realizan). 	<p>Cualquiera de los siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tg < 1ng/ml bajo supresión y Tg estimulada ≥ 1 ng/ml y < 10 ng/ml - Ecografía de cuello con cambios enespecíficos o con ganglios linfáticos < 1 cm, estables - Estudios de imagen con cambios no específicos, aunque no completamente normales. 	<p>Cualquiera de los siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tg ≥ 1 ng/ml bajo supresión o Tg estimulada ≥ 10 ng/ml. - Concentraciones de Tg que se van incrementando - Enfermedad persistente o identificada recientemente en estudios de imagen (Eco, TC, RM) o de medicina nuclear con radioyodo o 18 F-FDG.

Y por último, en un mismo intento por mejorar la estadificación del riesgo tanto de mortalidad como recurrencia, el servicio de medicina nuclear, en conjunto con el servicio de Endocrinología del hospital Universitario Vall d'Hebrón presentan en el año 2012 una nueva clasificación. En ella se propone una valoración inicial postquirúrgica modificada en función de la respuesta al tratamiento y los controles subsiguientes.

Clasificación pre-tratamiento con I¹³¹ y dosis a aplicar

Riesgo temporal	Variables	Tratamiento
Bajo riesgo	T1 - T2 N0 M0	1,11 GBq (30 mCi)
Riesgo intermedio	T1 – T2 N1 M0 T3 N0 M0	1,11 + 1,11 GBq (30 + 30 mCi) (Separados 6 – 18 meses)
Alto riesgo	T4N0M0, T3-T4 N1M0	3,7 GBq (100mCi)
Paciente con metástasis	M1	5,55 GBq (150mCi)

Una vez que se conoce la respuesta al tratamiento, se realiza la clasificación “definitiva” que orienta al tipo de seguimiento que requieren los pacientes, pudiendo posteriormente subir o bajar su nivel de riesgo en función de los resultados de sus controles. [21]

Clasificación post-tratamiento con I¹³¹:

Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo
<p>Todos los siguientes: Riesgo bajo temporal < 45 años Histología favorable 1er tratamiento: NEE</p>	<p>Riesgo bajo temporal con cualquiera de los siguientes: >45 años Histología desfavorable 1er tratamiento: NEE</p> <p>Riesgo intermedio temporal con todos los siguientes: Cualquier edad Histología desfavorable* 1er tratamiento: NEE</p>	<p>Cualquiera de los siguientes: Riesgo intermedio temporal con 1er tratamiento: NEE</p> <p>Riesgo alto temporal Pacientes con metástasis</p>

*Papilar clásico y folicular mínimamente invasivo

NEE: No Evidencia de Enfermedad

Tratamiento

El tratamiento óptimo del cáncer de tiroides es la cirugía, y de acuerdo con los factores de riesgo del paciente, el tratamiento adyuvante con ablación de yodo radiactivo y en ocasiones radioterapia externa. [3]

Aunque el tratamiento quirúrgico sigue siendo un tema de debate, está claro su enfoque inicial como técnica curativa destinada a erradicar el máximo de enfermedad clínicamente evidente. En este aspecto, los factores pronóstico permiten asignar un tratamiento racional que aumente la efectividad y disminuya la morbilidad en cada grupo de riesgo. Además el tratamiento quirúrgico de patologías benignas como el bocio multinodular lleva, de forma cada vez más frecuente, al diagnóstico intratiroideo o diferido de cáncer tiroideo tributario a reintervención quirúrgica en caso necesario. [21]

El objetivo del tratamiento es:

- a) Resecar el tumor primario, el tejido adyacente afectado, así como ganglios linfáticos metastásicos.
- b) Minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento.
- c) Permitir una exacta estadificación de la enfermedad.
- d) Facilitar el tratamiento posoperatorio con yodo radiactivo.
- e) Permitir una vigilancia a largo plazo para detectar recurrencia de la enfermedad.
- f) Minimizar el riesgo de recurrencia o enfermedad a distancia.

Técnica quirúrgica

El tratamiento quirúrgico del tiroides se realiza mayoritariamente mediante un abordaje cervical abierto, colocando al paciente en decúbito supino e hiperextensión del cuello y realizando una incisión cervical transversa de Kocher, de unos 6 a 7 cm por encima del hueco supraesternal. Se incide la piel, el tejido subcutáneo y se elevan los flaps del músculo platisma. Se realiza la apertura de la línea media y se separan los músculos pretiroideos y fascias a ambos lados hasta localizar la glándula tiroides que se puede diseccionar de forma completa o parcial con una esqueletización completa de las estructuras viscerales del cuello. Para una correcta intervención quirúrgica es imperativo un óptimo conocimiento de la anatomía cervical, así como de la fisiología endócrina que permita una correcta disección y preservación de las estructuras adyacentes y un claro reconocimiento de la morbilidad derivativa. Así pues, es imprescindible el reconocimiento de las glándulas paratiroideas y la preservación o reimplantación de un grupo muscular de, al menos, las glándulas superiores, que son más fáciles de localizar por su constante situación anatómica en el cruce de la arteria inferior con el nervio recurrente. También es crucial el reconocimiento de los nervios recurrentes en los diferentes niveles de su recorrido, siendo más fácil su localización cerca del cruce de la arteria tiroidea inferior con el borde externo

del polo inferior del tiroides y con ayudas técnicas como las lupas frontales o la neuromonitorización con NIM (Medtronic Xomed, Jacksonville; Flo, USA), que mejoran la tasa de identificación y aumentan la seguridad del cirujano en el quirófano. Y finalmente, hay que asegurar una buena hemostasia, comprobar la misma mediante la aplicación de una maniobra de Valsalva mediante el respirador y, en ocasiones, colocar un drenaje aspirativo antes del cierre de la herida. [21]

Estrategia quirúrgica e indicaciones

La cirugía es el tratamiento primario para el cáncer diferenciado de tiroides. Dos procedimientos quirúrgicos son definidos por los expertos: el primero es la lobectomía y el segundo es la tiroidectomía total. [39] La selección del tratamiento depende principalmente de la edad del paciente y el tamaño del nódulo. La supervivencia puede ser similar en ambas opciones; la diferencia entre ellas reside en la tasa de complicaciones quirúrgicas y de recidivas locales. [1]

Lobectomía con Istmectomía

Es la intervención quirúrgica mínima sobre la glándula tiroides que incluye el lóbulo tiroideo afectado, el istmo y el lóbulo piramidal de Lalouette.

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

La ATA recomienda la tiroidectomía total para todos los tumores diferenciados mayores de 1 cm, nódulos que se presentan con enfermedad regional o a distancia, historia personal de radiación en cabeza y cuello, pacientes mayores de 45 años. Para los pacientes con tumor intratiroides, menor de 1 cm sin metástasis, sin factores de riesgo y con BRAF negativo, la hemitiroidectomía más istmectomía podría ser un manejo apropiado. [3]

Tiroidectomía total

Se define como la extirpación de toda la glándula sin dejar parénquima macroscópicamente evidente. Tiroidectomía casi total se define como exéresis de toda la glándula, dejando por obligación un pequeño segmento de parénquima, no mayor a 2 gramos con el fin de preservar estructuras importantes como el nervio laríngeo recurrente, tráquea, laringe, etc. Tiroidectomía subtotal se define como la extirpación de la mayor parte de la glándula tiroides dejando intencionalmente un segmento de la glándula, no indicada en cáncer.

La cirugía amplia de tiroides tiene mayor probabilidad de eliminar la enfermedad de forma completa, incluyendo aquellos pacientes en que se diagnostica bilateralidad de forma diferida. Ello puede estar en relación con una menor recurrencia y mayor supervivencia en

los pacientes tanto de alto como de bajo riesgo y así lo demuestran estudios como el Bilimoria et al., en que se analiza recurrencia y supervivencia en función del tamaño y de la estrategia quirúrgica seguida. A pesar de que no hay diferencias significativas en los pacientes con nódulos < 1 cm, si las hay para los pacientes con nódulos > de 1 cm e incluso para aquellos con nódulos entre 1 y 2 cm.

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

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

Tratamiento orientado al riesgo

La cirugía exclusiva erradica la enfermedad en casos seleccionados de cáncer tiroideo y es fundamental en el control local de los restantes casos; su extensión guarda relación con la extensión y pronóstico de la enfermedad, pero también debe considerar la morbilidad del tratamiento.

Los sistemas pronósticos propuestos están diseñados para el pronóstico de supervivencia; por ello los autores usan y proponen un sistema de clasificación en tres grupos de riesgo para el carcinoma papilar que resumen los factores de riesgos conocidos y validados, no solo en relación con la supervivencia, sino también para el control local y regional. Este sistema permite entender mejor las necesidades de tratamiento.

El primer grupo se asocia a un excelente pronóstico de supervivencia y bajo riesgo de recaída; otro grupo conserva un buen pronóstico de supervivencia, pero presenta un riesgo intermedio de recaída local o regional, y un tercer grupo está asociado a mal pronóstico y alto riesgo de recaída distante y mortalidad. Los primeros dos grupos estarían contenidos en el grupo de buen pronóstico del sistema de Cady. En el paciente con buen pronóstico, la supervivencia no depende de la extensión de la resección quirúrgica, siempre y cuando se elimine la enfermedad macroscópica. En cambio, el paciente de mal pronóstico resulta beneficiado, en términos de supervivencia, con una resección tiroidea total, o de forma más precisa con la resección de la totalidad del tejido tiroideo normal o neoplásico. [18]

Los grupos se conforman de la siguiente manera:

- Bajo riesgo. Pacientes con carcinoma papilar convencional, menores de 45 años, tumores menores de 1 – 2 cm, sin extensión extratiroidea ni metástasis demostrables. Estos individuos tienen un excelente pronóstico de supervivencia y un bajísimo riesgo de recaída. El objetivo del tratamiento es lograr el control local

con mínima morbilidad. Si el tumor está confinado a un lóbulo, la lobectomía está indicada, pero se requiere de una tiroidectomía total si se ha documentado enfermedad multicéntrica.

- Riesgo intermedio. Los pacientes jóvenes con ruptura capsular limitada, metástasis ganglionares o tumor de 2-5 cm. presentan riesgo de recaída local y regional, pero conservan un excelente pronóstico de supervivencia. Requieren una tiroidectomía total o, mejor dicho, la resección de todo el tejido tiroideo normal o neoplásico, incluyendo los ganglios regionales involucrados. El objetivo es obtener el control locorregional y optimizar el efecto del yodo radiactivo, para disminuir el riesgo de recaída.
- Riesgo alto. Los pacientes mayores de 45 años con algún factor pronóstico adverso, como carcinoma papilar de variedad agresiva, ruptura capsular o tamaño tumoral mayor a 5 cm, y todos los pacientes con metástasis a distancia tienen un pronóstico de supervivencia menos favorable.

Deben tratarse con resección completa del tejido tiroideo normal y neoplásico, más la resección de los tejidos involucrados, incluyendo los ganglios regionales. Esto también es útil en la enfermedad de Pauci metastásica. El objetivo es optimizar el control locorregional y el efecto del yodo radiactivo sobre las metástasis distantes, eventuales o probadas.

Tratamiento del tumor primario

Solo los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados con una lobectomía; los restantes requieren la resección de los tejidos tiroideos normales o neoplásicos y otros involucrados incluidos los ganglios regionales. Sin embargo, el manejo posoperatorio también se correlaciona con el grupo de riesgo.

Además de la intervención quirúrgica sobre el tiroides, se proponen diferentes tipos de vaciamiento ganglionares experimentados por primera vez por Kocher en 1880 y establecidos por George Crile en 1906, a partir de su propuesta de vaciamiento cervical "en bloque". El vaciamiento radical es impulsado por Hayes Martin Jefe de Servicio de Cirugía de Cabeza y cuello del Memorial Hospital de Nueva York. En 1952, por su parte, el procedimiento es modificado por Suarez, quien lo varía al preservar las estructuras no linfáticas del cuello, con lo cual dio paso a la disección radical modificada o funcional de cuello (DRMC). Desde ese momento han surgido diferentes propuestas para realizar intervenciones quirúrgicas menos radicales. [21, 31]

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

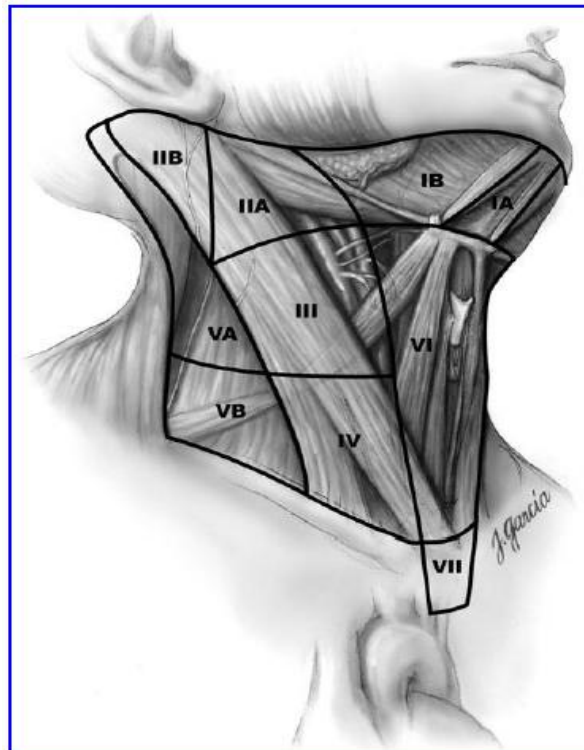
Definición de la anatomía del cuello lateral

Niveles ganglionares oncológicos de cuello

Los objetivos establecidos para el desarrollo de clasificaciones para la disección del cuello son para definir uniformemente la clínica y límites quirúrgicos de cada uno de los grupos de ganglios linfáticos extraídos en una disección del cuello y para elaborar una clasificación que se correlaciona con la biología de las metástasis cervicales cumpliendo así con la normas de escisión compartamental siguiendo los principios de oncológica básica.[8] Esta clasificación se utiliza para describir los patrones de diseminación metastásica observada en más de 1.000 pacientes de carcinoma de células escamosas que fueron tratados con disecciones cervicales desde la perspectiva de un cirujano.

A éste respecto se toman como límites de los niveles del cuello: I) en la parte superior, la base del cráneo; II) en la parte inferior, la clavícula; III) en la parte medial, la línea visceral media y IV) en la parte posterior, el borde anterior del músculo trapecio.

Los ganglios linfáticos en el cuello lateral se agrupan en los niveles I-V, correspondiente a los ganglios submandibular y submentoniana (nivel I); superior, media y linfáticos yugulares inferiores (niveles II, III, IV, respectivamente), y los ganglios del triángulo posterior (nivel V). Niveles VI y VII, comúnmente conocida como el cuello central. Este sistema de niveles ganglionares ha sido ampliamente aceptadas, permitiendo que los datos que han de comunicarse sin ambigüedad y entre los profesionales de la salud que realizan cirugía oncológica de cuello. Los límites de estos niveles son:



Nivel I: (submentoniana y submandibular)

Clínicamente está delimitado en la parte superior por la mandíbula; en la inferior, por el hueso hioides y el músculo digástrico.

Se subdivide a su vez, en dos grupos

- Ia (grupo submentoniano): entre los vientres anteriores de los músculos digástricos y el hueso hioides.
- Ib (grupo submandibular): entre el vientre anterior y posterior del músculo digástrico, en dicho espacio se incluye la glándula submaxilar y sus ganglios

Nivel II (yugular alto)

Comprende los ganglios linfáticos localizados en el tercio superior de la vena yugular interna. Su límite superior es la base del cráneo; el inferior, la bifurcación de la carótida y una línea horizontal a la altura del hueso hioides; el anterior, el músculo estilohioideo; el posterior, el borde anterosuperior del músculo trapecio.

Está subdividido, a su vez, en:

- IIa: ganglios por delante del nervio espinal accesorio
- IIb: ganglios por detrás del nervio espinal accesorio

Nivel III (yugular medio)

Contiene los ganglios linfáticos de la cadena yugular media. Su límite superior es una línea horizontal a la altura del hueso hioides; el límite inferior, una línea horizontal a la altura del cartílago cricoides; límite posterior, el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo; el límite anterior, el borde lateral del músculo esternohioideo.

Nivel IV (yugular bajo)

Son ganglios adyacentes al tercio inferior de la vena yugular. Su límite superior es la línea horizontal del nivel del cricoides; el inferior, la clavícula; el posterior, el borde posterior del esternocleidomastoideo; y el anterior, el borde lateral del músculo esternohioideo. El cáncer de tiroides puede causar la enfermedad metastásica prominente en ésta región, éste nivel puede contener muchos vasos linfáticos que conectan con el conducto torácico en el lado izquierdo.

Nivel V (triángulo posterior)

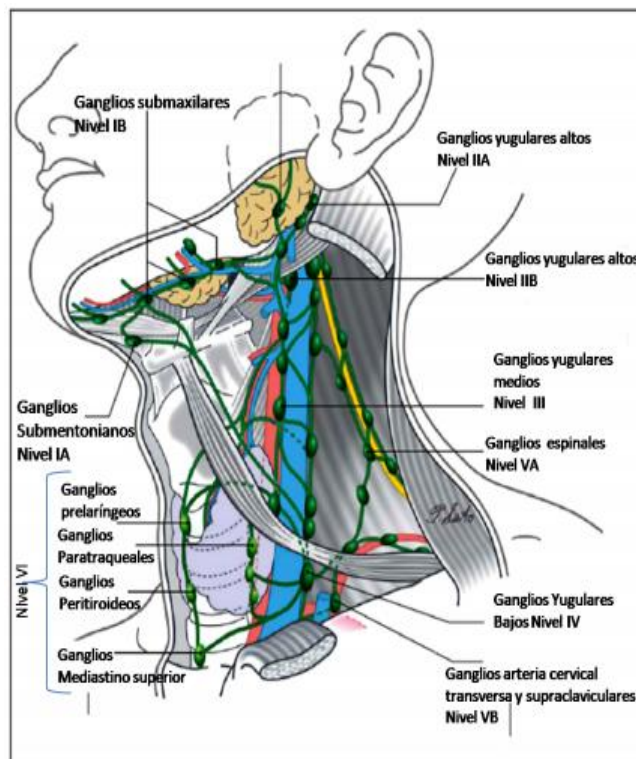
Su límite anterior es el borde posterior del esternocleidomastoideo; su límite posterior, el borde anterior del músculo trapecio; límite inferior, la clavícula.

Esta subdividido, a su vez, en

- Va: es el ápex del triángulo cervical posterior; los ganglios por encima de una línea horizontal a la altura del cartílago cricoides. Éste nivel contiene los ganglios circundantes a el nervio accesorio espinal.
- Vb: ganglios localizado por debajo del plano horizontal a la altura del cartílago cricoides. Comprenden el tejido por debajo del vientre posterior del músculo omohioideo, hasta la clavícula.

Nivel VI (compartimiento central)

Los ganglios linfáticos que se encuentran en la zona central del cuello, la cual es un compartimiento visceral donde se hallan estructuras como la hipofaringe, la laringe, la tráquea, el esófago, los nervios laríngeos recurrentes y las glándulas tiroides y paratiroides. Su límite superior es el hueso hioides; el límite inferior, la arteria innominada; los límites laterales, la arteria carótida. Allí también se encuentran los ganglios pretraqueales, paratraqueales, prelaringeos, peritiroideos y perirrecurrentes.



Clasificación de disecciones ganglionares de cuello

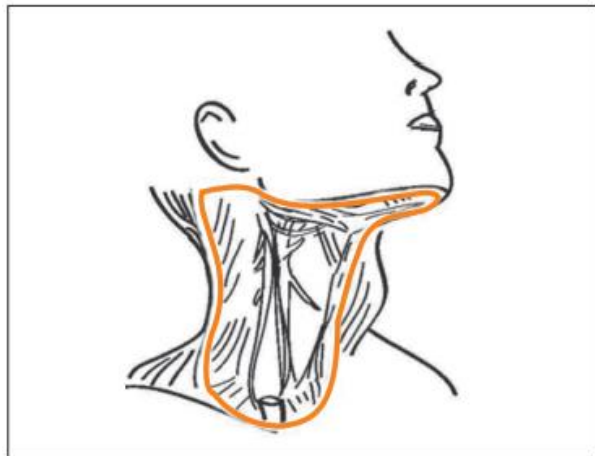
Durante la última década se han presentado múltiples respuestas para definir las disecciones del cuello; todas ellas, con el fin de hablar un solo lenguaje al respecto. Lo importante es que se realicen procedimientos con criterios oncológicos adecuados.

Los términos disección terapéutica y electiva (profiláctica) hacen referencia a la indicación de cirugía: el primero, para aquellos pacientes N (+) (metástasis cervicales preoperatorias presentes); y el segundo, para los N (-) (metástasis cervicales preoperatorias ausentes). Lo anterior, sin embargo, no define la extensión de la cirugía. [30]

Actualmente la clasificación de la American Academy of Otolaryngology y la American Head and Neck Society (AAO-HNS) es la más extensamente utilizada y propone cuatro nombres, que agrupan las principales intervenciones sobre el cuello para remover los ganglios N (+) o N (-). [30] estos son: disección radical de cuello, disección modificada de cuello, disección selectiva de cuello y disección extendida de cuello. [31]

Disección radical de cuello

Este procedimiento incluye el retiro de los grupos ganglionares ipsilaterales, el límite superior, el reborde inferior de la mandíbula, el límite inferior el reborde superior de la clavícula, el límite anterior del borde lateral del músculo esternohioideo y el hueso hioides, y el límite posterior del borde anterior del músculo trapecio. Deben retirarse los niveles ganglionares del I al V; incluso, el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal accesorio.

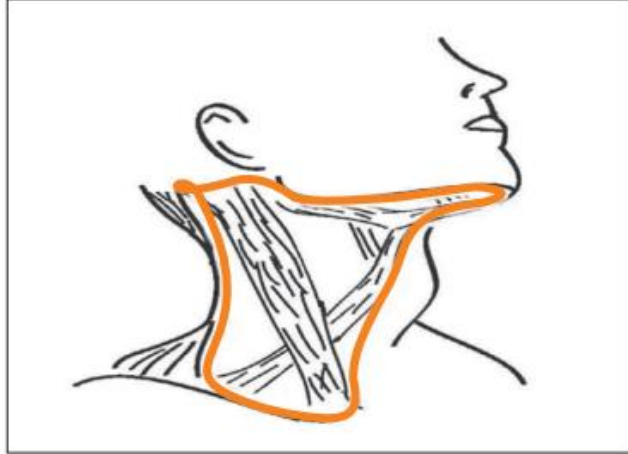


Disección radical del cuello: extirpación de los grupos ganglionares I – V ipsilaterales; incluso, del músculo ECM, la vena yugular interna y el nervio espinal accesorio

Según Friedman, el promedio de ganglios removidos de una DRC es de 31, con un rango de 19 – 63 [33]. El procedimiento está indicado en pacientes con extensa enfermedad ganglionar o compromiso extracapsular que comprometa el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal accesorio. Si una de dichas estructuras, o todas, se encuentra sin infiltración, se indicaría una disección modificada de cuello o una disección selectiva de cuello. [34]

Disección modificada de cuello (DMC)

Consiste en la remoción en bloque de los linfáticos de los niveles I-V. El margen superior es el borde de la mandíbula, el inferior, la clavícula; el anterior, el músculo esternohioideo; y el posterior, el músculo trapecio. Este tipo de disección nos permite preservar una, dos o tres de las estructuras no linfáticas; ésta disección será a su vez tipo I, II o III de acuerdo a la estructura preservada.



Disección Radical Modificada del cuello, extirpación de los niveles I – V ipsilaterales, con preservación de una o todas las estructuras: nervio espinal accesorio, vena yugular interna y músculo ECM

Tipo I preservación del nervio espinal accesorio, tipo II preservación del nervio espinal accesorio y de la vena yugular interna y el tipo III en donde además de preservar el nervio y la vena, también se preserva el músculo esternocleidomastoideo. [35] el número de ganglios resecados debe ser similar al de una DRC promedio 31 ganglios.

Éste procedimiento se indica especialmente cuando existe un N (+), sin invasión perinodal, y, sobre todo, en tumores escamocelulares del tracto aerodigestivo superior. [31]

En la disección selectiva de cuello además de las tres estructuras no ganglionares se preservan uno o dos grupos ganglionares. Estas pueden ser: supraomohioidea, lateral, antero-lateral, posterolateral o del comportamiento central. [35]

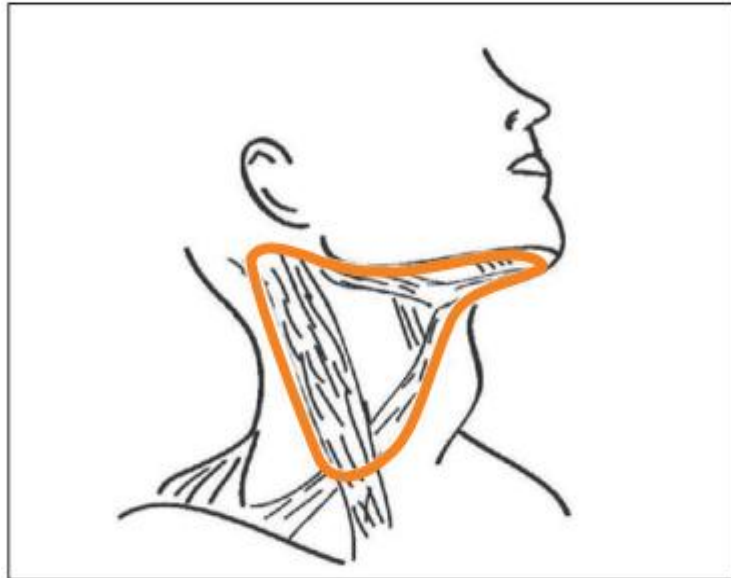
Disecciones selectivas de cuello (DSC)

Este tipo de disección comprende la preservación de uno o varios niveles que usualmente se retiran en una DRC o una DRM. Esta es la disección de cuello más comúnmente utilizado en la gestión de metástasis en el cuello lateral por cáncer de tiroides y debe ser reportado con denominación de lado y niveles nodales y subniveles disecados (es decir, la disección selectiva del cuello de los niveles de IIa, III , IV, y V b). [8,31]

Existen diferentes variantes de este tipo de disección, tales como la disección supraomohioidea (DSO), la supraomohioidea extendida (DSOe), la lateral (DLC), la central (DCC) y la posterolateral (DPLC). [31]

Disección supraomohioidea (DSO) y disección supraomohioidea extendida (DSOe)

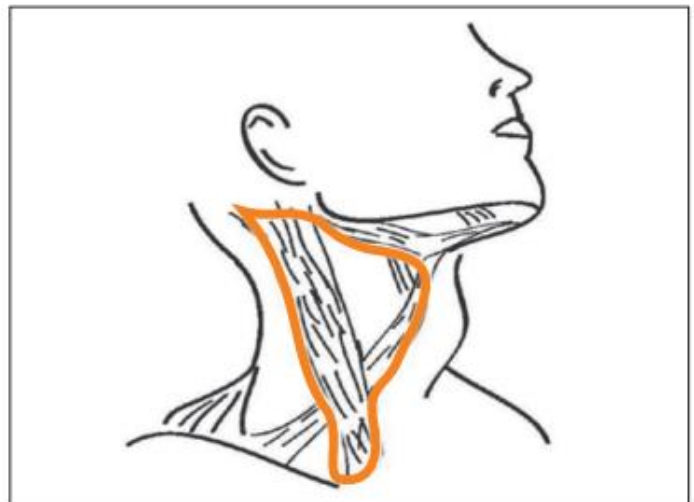
Se extraen los ganglios de los niveles I-III en la DSO, y si se reseca el nivel IV se denomina DSOe. Se preservan estructuras como la vena yugular interna, el nervio espinal y el músculo esternocleidomastoideo. Se indica en los cánceres de piel de la cara sobre la mejilla, el surco nasogeniano y la cavidad oral N (-), que tienen riesgo de metástasis al cuello; especialmente, aquellos localizado en labio inferior, la lengua oral y piso de la boca.



En tumores T3 o T4 con N (-) se recomienda adicionar a esta disección el nivel IV (DSOe). Si las lesiones se instauran en el piso de la boca o la cara ventral de la lengua, o si sobrepasan la línea media, se recomienda la DSO bilateral. El promedio de ganglios incluidos debería ser 20 con un rango de 14-26 ganglios, tal como lo indican Friedman et al. [33,36]

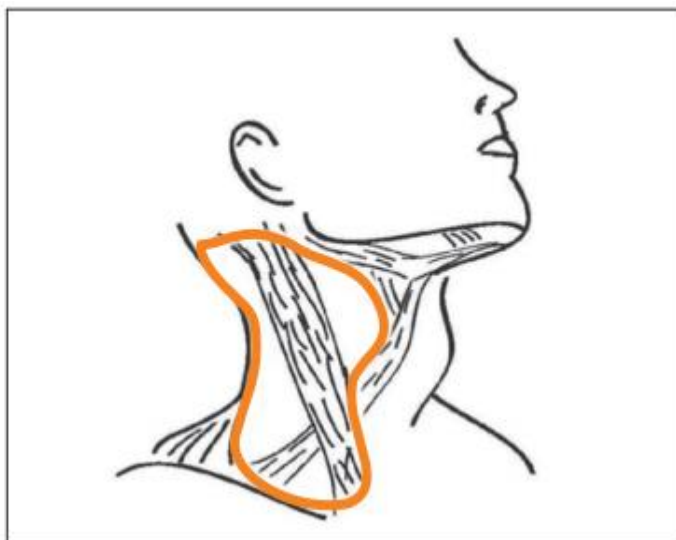
Disección lateral de cuello (DLC)

En esta disección se reseca en bloque los niveles II, III y IV, con preservación de la vena yugular interna, el nervio espinal accesorio y el músculo esternocleidomastoideo. Está indicada en los carcinomas primarios de la orofaringe, hipofaringe y laringe. Como dichas estructuras se ubican cerca de la línea media, se recomienda practicar la DLC en forma bilateral. El promedio de ganglios es de 30 con un rango de 15-43. [36]



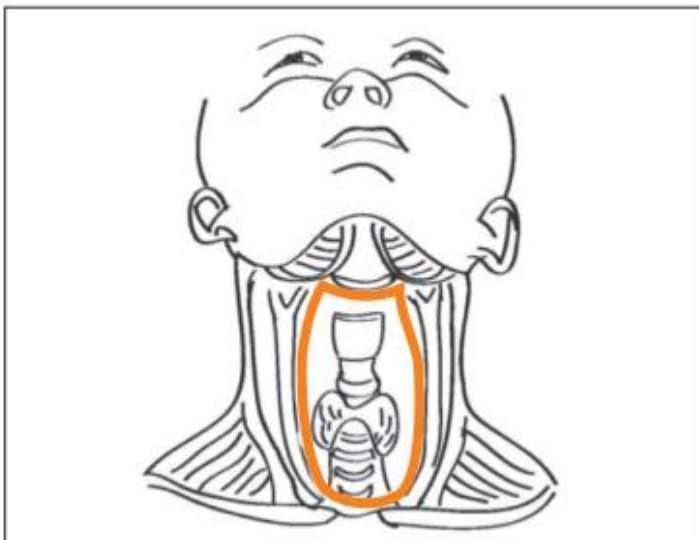
Disección posterolateral (DPLa)

Resección de las adenopatías de los niveles II-V retroauriculares y suboccipitales. Se indica especialmente en los tumores de piel con alta incidencia de posibles metástasis, los cuales se localizan en el cuero cabelludo posterior, el área occipital, la nuca y el cuello posterior.



Disección central de cuello (DCC)

Resección en bloque de las estructuras linfáticas del compartimiento VI del cuello, como los linfáticos prelaríngeos, pretraqueales, paratraqueales, perirrecurrentes y peritiroideos. Se indica, especialmente, en tumores que comprometen la glándula tiroides, la hipofaringe, la laringe y el esófago cervical. Los límites de éste procedimiento comprenden: lateralmente la fascia carotídea; superiormente el hueso hioides; inferior, la arteria innominada. A su vez se puede subdividir en bilateral o unilateral: la primera comprende el retiro de los ganglios prelaríngeos, pretraqueales, paratraqueales y perirrecurrentes derechos e izquierdos. La segunda consiste en la resección de ganglios prelaríngeos, pretraqueales; adicionalmente, uno de los lados paratraqueales y perirrecurrentes. En ocasiones es necesario extender esta disección a los retrofaríngeos, los retroesofágicos, los paralaringofaríngeos (pedículo vascular superior), o al mediastino anterosuperior (inferior a la arteria innominada, nivel VII).



Disección extendida de cuello (DEC)

Cualquiera de las disecciones descritas anteriormente puede ser extendida a estructuras que normalmente no son incluidas en las disecciones usuales de cuello (grupos ganglionares o estructuras no linfáticas), tales como las arterias carótidas, los nervios lingual, hipogloso, vago, frénico, plexo braquial y glossofaríngeo; además los músculos pretiroideos, digástrico, estilo mastoideo, trapecio o escalenos. [21,36]

Disección posterior

La disección clásica de cuello no incluye la remoción de adenopatías del nivel posterior del cuello. En pacientes con lesiones de la región del cuero cabelludo (áreas occipital y parietal posterior) se puede presentar compromiso de ganglios a nivel posterior. [37]

Disección ganglionar terapéutica

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

Disección ganglionar profiláctica

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

Tendencias actuales en la literatura sobre el uso profiláctico de la disección central del cuello en pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

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

La disección cervical electiva en el cuello con ganglios clínicamente negativos sigue siendo controvertida debido a la falta de pruebas sólidas de su beneficio de supervivencia para justificar someter al paciente a una mayor tasa de complicaciones asociadas con el procedimiento. Investigaciones recientes clinicopatológicas han revelado que la diseminación de células del tumor a través del sistema linfático se produce de modo secuencial paso a paso. El tumor se extiende inicialmente a partir de la glándula tiroides a los compartimentos cervicales centrales y laterales en el mismo lado, que representan los primeros escalones del drenaje linfático, seguido por el lateral contralateral y los compartimentos LN mediastínicos, aunque algunos casos de metástasis omitidas en el compartimento lateral sin la participación del compartimento central ha sido reportado. [9]

Por lo tanto, en pacientes con carcinoma papilar de tiroides y alto riesgo de metástasis centrales cuya evaluación clínica preoperatoria no pudo detectar participación de ningún ganglio linfático, una disección ganglionar central electiva puede prevenir la recurrencia loco-regional y metástasis a distancia. Sin embargo, la disección ganglionar central puede dar lugar a numerosas complicaciones postoperatorias, incluyendo la parálisis del nervio recurrente e hipoparatiroidismo. Por lo tanto, la identificación de factores predictivos de metástasis cervicales puede ser crucial para evitar la innecesaria morbilidad. Sin embargo, no se han realizado estudios prospectivos la evaluación de la información y de los factores de riesgo histopatológicos precisos para metástasis en el compartimento central, especialmente a la contralateral central, en pacientes con CPT con ganglios del cuello clínicamente negativo. [9]

La disección ganglionar profiláctica tiene defensores y retractores de su uso sistemático. Se exponen sus argumentos a continuación

Argumentos a favor

- Elevada frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, de predominio en compartimento central. [40,41,42]
- Posible impacto en la tasa de recurrencias supervivencia. [40,42,43,44]
- No hay un aumento significativo de morbilidad en manos expertas sino una reducción de segundas intervenciones. [40]
- Mejora la efectividad de la terapia con I¹³¹ [40]
- Mejora la estadificación

Argumentos en contra

- Técnica compleja que no siempre se lleva a cabo por cirujanos expertos y conlleva una mayor morbilidad.
- No mejora la tasa de recurrencias y supervivencia.

La necesidad de la disección ganglionar central profiláctica en el carcinoma papilar de tiroides es una de las controversias en el curso para el manejo de éste tipo de neoplasia, incluso aunque las metástasis cervicales son bastante comunes en el carcinoma papilar de tiroides, una alta proporción de pacientes con carcinoma papilar de tiroides que estaban clínicamente negativo preoperatoriamente se encontraron con afección metastásica ganglionar en el momento de la cirugía y en el estudio histopatológico definitivo. [9]

La utilidad de la disección central profiláctica suscita un gran interés actual y precisaría de un estudio prospectivo multicéntrico que aclare las dudas y acerque a los especialistas a un consenso de actuación en el cáncer papilar de tiroides, un estudio que por otro lado parece inviable.

En menor medida existen autores que describen cifras no despreciables de afección ganglionar en compartimentos laterales, no contemplados en la linfadenectomía profiláctica. [49]

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

Factores clínicos en la detección de metástasis a los ganglios linfáticos laterales

Una serie de factores importantes en la historia del paciente son relevante para el riesgo de detección de metástasis cervicales laterales en pacientes con Cáncer papilar de tiroides. En primer lugar, es importante considerar otros factores de riesgo, incluyendo pero no limitado a la edad del paciente, sexo, tamaño del tumor, la presencia de invasión linfovascular, extensión extra-tiroidea, y la presencia de enfermedad ganglionar en el compartimento central. [8]

Pacientes jóvenes y los hombres parecen tener un riesgo significativamente mayor de presentar metástasis a los ganglios linfáticos cervicales que los pacientes de edad avanzada o las mujeres. La identificación reciente de las alteraciones moleculares que predicen enfermedad más agresiva, tales como la presencia de la mutación BRAF, pueden ser marcadores importantes a considerar al evaluar el riesgo de metástasis cervicales laterales. De acuerdo con la guías ATA 2009, BRAF u otros marcadores siendo positivos solo son justificación insuficiente para hacer una disección cuello lateral profiláctica en el momento actual. [8]

En el marco del carcinoma diferenciado de tiroides primario o recurrente, las funciones como ganglios linfáticos duro / firme palpables debe impulsar una investigación exhaustiva y evaluación minuciosa de la parte lateral del cuello por examen clínico y radiográfico. La recomendación de la ATA sugiere un US de alta resolución, examen del lóbulo tiroideo

contralateral y los ganglios linfáticos cervicales es el estándar para todos los pacientes que se someterán a una cirugía de tiroides para citología maligna. [8]

Los ganglios linfáticos del cuello central pueden ser un reto a la imagen en el preoperatorio debido a la presencia de una glándula tiroides intacta, pero no existe tal limitación para la imagen lateral del cuello.

La biopsia guiada sonográficamente con nódulos sospechosos y / o en los ganglios linfáticos en el cuello lateral se deben realizar siempre que sea posible. Los ganglios linfáticos quísticos deben ser abordados con un alto grado de sospecha, ya que son con frecuencia citológicamente positivo o por Tiroglobulina. En ocasiones, el diagnóstico citológico no es posible debido al escaso material obtenido de la biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF), y el BAAF debe repetirse. [8]

Con una historia de la cirugía para el cáncer de tiroides y un aumento de la concentración sérica de tiroglobulina, una búsqueda minuciosa de persistencia de la enfermedad, recurrente y / o residual debe incluir la evaluación del cuello lateral, en un principio con un examen usando US de alta resolución. La exploración por medicina nuclear puede ser también una parte de la evaluación de diagnóstico de recurrencia. La carga de la enfermedad es más o menos reflejada en el nivel de tiroglobulina en relación con el nivel sérico de hormona estimulante del tiroides (TSH).

Determinaciones positivas de tiroglobulina medidos con un estado de TSH reprimido es más preocupante para recurrencia, enfermedad residual o voluminosa.

Tratamiento dirigido al cuello

Las metástasis a los ganglios linfáticos regionales están presentes al momento del diagnóstico en 20 a 90%. La disección central y lateral está indicada en pacientes con enfermedad clínica o por imagen en estos niveles. La morbilidad asociada a la disección central es lesión del nervio laríngeo recurrente, hipoparatiroidismo. La disección profiláctica del compartimiento central puede ser realizada en pacientes con tumores avanzados (T3-T4) aunque su grado de recomendación es C. [3]

La disección de cuello lateral (niveles II a IV) solo será terapéutica, ya que la disección profiláctica no ha demostrado mejorar el pronóstico de supervivencia. No obstante, algunos autores han propuesto la disección profiláctica del nivel VI (cuello central), ya que podría mejorar los resultados del tratamiento. Hasta ahora solo se ha demostrado un mejor control regional, pero no ha mejorado el pronóstico de supervivencia, principalmente en los pacientes con mejor pronóstico: por otra parte, se debe tomar en cuenta la morbilidad, aunque ésta puede ser mínima. [18]

Otros autores han propuesto practicar la disección central "unilateral", que presentaría un mejor balance entre morbilidad y control local, pero esto debe probarse. Cuando existen metástasis en el cuello lateral, hay un alto riesgo de metástasis no probadas en el cuello

central, por lo que se recomienda practicar la tiroidectomía total, la disección central unilateral y la disección del cuello lateral en bloque. [18]

En relación con el cuello lateral, el estándar es la disección terapéutica de los niveles I-V, pero se extiende cuando hay infiltración de los tejidos adyacentes, principalmente con enfermedad voluminosa. Sin embargo, se ha propuesto la disección limitada a los niveles IIa a IV y Vb, debido al bajo riesgo de afección del nivel I y Va en enfermedad poco voluminosa y pacientes con buen pronóstico [47], pero su eficacia aún debe probarse.

Nuevas perspectivas apuntan a técnicas como la biopsia selectiva de ganglio centinela para localizar las posibles metástasis ganglionares tanto del compartimento central, como del compartimento lateral con una cirugía mínimamente invasiva. De ésta forma, se realizarían únicamente disecciones terapéuticas en caso de diagnóstico intraoperatorio de afección ganglionar. Con ellos se conseguiría una evaluación de todos los compartimentos que llevaría a una estadificación precisa de los pacientes y a una individualización y mejoría del tratamiento y seguimiento posterior. [21]

En todos los pacientes con enfermedad ganglionar cervical macroscópica deberá evaluarse el mediastino anterosuperior, ya que hasta el 15% podrían tener una afección del mediastino que deberá ser resecada. Finalmente, se consideran irreseccables las metástasis ganglionares voluminosas y fijas a estructuras profundas (columna vertebral), o que envuelvan la carótida, y aquellas que invadan la piel de manera difusa y extensa; la evidencia es mínima, pero se pueden tratar con teleterapia en un intento de hacer quirúrgicas resecables. [18]

Evaluación transoperatoria.

La necesidad de estudio transoperatorio ha disminuido por el uso amplio de la BAAF, y se reserva cuando los hallazgos de BAAF son no concluyentes o sospechosos de malignidad. El diagnóstico no es difícil (excepto diferenciar adenoma de carcinoma folicular), se puede establecer con estudio macroscópico y citología por impronta.

El diagnóstico transoperatorio debe ser con histología por congelación; no hay estudios que sustenten que el concepto de macroscópico e impronta sea igual a estudio transoperatorio (ETO) por congelación. En el carcinoma papilar la sensibilidad y especificidad es muy alta (90 a 99%), con valor predictivo positivo de 99% y negativo de 93%; para la neoplasia folicular disminuye notablemente a cerca de 50%, pues es necesario el muestreo completo de la cápsula y no en todos los centros es posible. [3]

Reporte histológico:

Debe contener:

1. Tipo de muestra
2. Tipo histológico, variante y grado (si aplica)
3. Características del tumor: tamaño, localización, multicentricidad, encapsulación, mitosis e invasiones capsular, vascular y extratiroidea.

4. Márgenes de resección
5. Hallazgos en el parénquima no neoplásico
6. Ganglios linfáticos: número de ganglios examinados y ganglios con metástasis, implantes y tamaño del implante mayor, presencia o ausencia de extensión.

Completar tiroidectomía

Se debe completar tiroidectomía a cualquier paciente que presente un tumor mayor de 1 cm, con características tumorales de mayor agresividad o antecedentes familiares de carcinoma papilar de tiroides y antecedentes de radiación a cabeza y cuello o BRAF positivo; no se completará la tiroidectomía en aquellos pacientes con un tumor menor de 1 cm, bien encapsulado, sin metástasis regionales ni variante histológica agresiva, BRAF negativo y sin antecedentes familiares de cáncer ni de radiación. [65]

Grupos de riesgo posoperatorio

La estadificación posoperatoria permite determinar el pronóstico de un paciente (recurrencia y mortalidad), tomar decisiones acerca de terapias adyuvantes (incluyendo ablación con yodo y supresión TSH) y marcar la frecuencia del seguimiento. Son tres los grupos de riesgo.

Tratamiento en enfermedad localmente avanzada

Las estructuras más frecuentemente afectadas son los músculos pretiroideos, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, la hipofaringe, la laringe y la tráquea, y el 22% tendrán ganglios regionales afectados. Al considerar una enfermedad regional, también puede estar involucradas la vena yugular interna, la arteria carótida y el nervio vago, frénico y espinal.

Algunos pacientes (3-16%) tienen tumores primarios o recurrentes que involucran la vías aerodigestivas superiores, suelen presentar un tumor de lento crecimiento, sin metástasis a distancia, pero se hallan en riesgo de muerte por hemorragia u obstrucción respiratoria; se estima que esto sucede en 5.8% de los casos, y el 80-86% de los pacientes que mueren por cáncer tiroideo presentan enfermedad local persistente (fallecen el 30-47% por esta razón). Se ha observado que la disminución de E-cadherina podría contribuir a la naturaleza invasiva de los carcinomas.

La invasión faringoesofágica impacta en la supervivencia y la calidad de vida, pero no alcanza el impacto cuando existe invasión laringotraqueal, el mayor problema es predecir entre una resección completa asociada a morbilidad y complicaciones o una resección limitada que disminuya la posibilidad de curación.

La invasión es tan extensa que imposibilita mantener las funciones laríngeas, se realiza una laringectomía o faringolaringectomía total, con o sin esofagectomía, para eliminar por completo la enfermedad macroscópica; todos éstos pacientes tienen indicación postoperatoria de yodo-131, teleterapia o ambos.

Complicaciones

Las complicaciones de toda cirugía para el cáncer de tiroides, incluyendo disecciones laterales de cuello pueden ser minimizados cuando la operación se lleva a cabo por cirujanos de alta experiencia en cirugía de tiroides. La cirugía de tiroides no está exenta de morbilidad, siendo mayor cuando más radical sea la cirugía y sobretodo en caso de necesitar una reintervención. [8]

Las complicaciones más comunes y temidas de la cirugía de tiroides son la parálisis de las cuerdas vocales y la hipocalcemia, existen varios factores que intervienen en su recurrencia. La incidencia de lesión del nervio laríngeo recurrente que se encuentra en la literatura varían de 0 a 4.8%, siendo mayores en resecciones extensas y en los casos de reoperación. [48]

Estudios recientes de disección ganglionar en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado informó el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente en 3 % a 4 % de pacientes y parálisis de las cuerdas vocales transitoria en 3 % a 6 %. [9]

Las posibles complicaciones de la cirugía tiroidea incluyen: [49]

- Hipoparatiroidismo: la hipocalcemia postoperatoria es la complicación más frecuente de la tiroidectomía. La hipocalcemia transitoria durante los primeros 6 a 12 meses se da en un 6.9 a 46% de las tiroidectomías y es consecuencia del trauma quirúrgico sobre las glándulas paratiroides. La hipocalcemia permanente más allá de los 6-12 meses se da en un 0.4-33% y es consecuencia de la extirpación inadvertida o por discontinuidad de la vascularización. La hipocalcemia puede ser subclínica, manifestarse de forma sutil con ansiedad, parestesias y entumecimiento o de forma más grave con estridor laríngeo, convulsiones o tetania.
- Lesiones nerviosas: la más temida es la del nervio laríngeo recurrente que se da en el 0 a 14% de las cirugías y se puede producir por sección, ligadura, trauma térmico o tracción indebida, siendo más elevado en caso de reintervención quirúrgica. La lesión unilateral puede producir una disfonía que puede ser transitoria. En cambio, la lesión bilateral puede conllevar a una obstrucción de la vía aérea que precise intubación o traqueostomía y llegar a comprometer la vida.
- Otras lesiones pueden afectar el nervio laríngeo superior, encargado de inervar el músculo cricotiroideo, causando debilidad y fatiga vocal o el tronco simpático cervical causando el síndrome de Horner.
- Seroma: es una complicación relativamente poco frecuente.

- Infección de la herida: su presentación puede darse en forma de absceso o celulitis pero su prevalencia es excepcional (< 2%) debido a que se trata de una cirugía limpia.
- Hematoma: se da en el 0.4 - 4.3% de las tiroidectomías dentro de las primeras 24 hrs. Se considera una complicación grave y muy temida pues pone en peligro la vida del paciente por compresión traqueal y edema laríngeo.

Tratamiento adyuvante o durante el postoperatorio con radioyodo

La necesidad de dar tratamiento postoperatorio depende del grupo de riesgo en el que se clasifique al paciente. Los pacientes de bajo riesgo no se benefician de la ablación con yodo 131 y no requieren rastreo postoperatorio ni supresión de la TSH. [18]

Los pacientes con riesgo intermedio y alto requieren de ablación con yodo radioactivo. La ablación se practica de 4 a 6 semanas después de la intervención quirúrgica cuando las cifras de TSH son superiores a 30 mIU/l o después de administrar rhTSH. La ablación debe ir precedida por una dieta baja en yodo durante las 2 a 3 semanas previas, se deben evitar los contrastes radiográficos yodados durante tres meses. La eficiencia del yodo es inversamente proporcional al volumen del tejido tiroideo residual y directamente proporcional a los niveles de TSH, por lo que debe eliminarse de forma quirúrgica toda la enfermedad macroscópica [18]

La ablación sin un rastreo previo se practica con más frecuencia, para evitar el aturdimiento que significa una disminución significativa de la capacidad para captar yodo-131 que se traduce en menor eficacia terapéutica.

Las dosis bajas de yodo-131 (30 mCi) son tan eficaces como las altas (100 mCi) para eliminar el tejido residual en pacientes con bajo riesgo (92% en T1-2, N0-X) y de riesgo intermedio (85-90%, incluyendo T3 ó N1), aunque su utilidad es controvertida en pacientes de bajo riesgo, ya que la sobrevida y el control local suelen ser muy buenos sin ablación.

La dosis de yodo-131 guarda relación con la extensión de la enfermedad residual: si se sospecha actividad confinada al lecho tiroideo, se recomiendan 100 a 150 mCi; si hay afección de ganglios linfáticos se usan 150 – 175 mCi, y en caso de afección ósea, la dosis será de 200 – 350 mCi. De cinco a diez días después se realiza un rastreo, que suele ser más sensible que el rastreo diagnóstico. La respuesta a la dosis ablativa se evalúa mediante un rastreo diagnóstico seis meses después. Si aún existe tejido residual por persistencia de tiroglobulina o anticuerpos antitiroglobulina elevados y sin enfermedad macroscópica demostrable en estudios de imagen convencional, se administra una nueva dosis ablativa. Cuando el rastreo es negativo, la tiroglobulina es baja (< 2ng/ml) y los anticuerpos antitiroglobulina están bajos o ausentes, se practica un último rastreo diagnóstico al año.

En pacientes incapaces de tolerar el hipotiroidismo (incluyendo nefropatías y cardiopatías) se recurre a la administración de TSH recombinante humana (rhTSH) en dosis 0.9 mg IM

en las 48 horas previas al rastreo diagnóstico o rastreo postabalción, para evitar los riesgos e incomodidades del hipotiroidismo prolongado. La administración de rhTSH en pacientes de bajo riesgo e intermedio ha demostrado ser tan eficiente para la ablación de remanentes tiroideos como la suspensión de hormonas tiroideas. Una minoría de los pacientes presentan complicaciones neurológicas o pulmonares tras la administración de rhTSH o se suprimen las hormonas tiroideas, ya que se estimula el crecimiento de las metástasis localizadas en SNC, la columna vertebral y otros sitios óseos, el remanente tiroideo voluminoso o las metástasis pulmonares con reserva pulmonar disminuida. La compresión más que por el crecimiento tumoral, puede deberse a edema por la rápida evolución clínica y a buena respuesta al esteroide, por lo que se recomienda la premedicación con este, su uso es una excelente alternativa a la suspensión de las hormonas tiroideas. [18]

Terapia hormonal supresiva

Ante la idea de que las células cancerosas siguen siendo sensibles a los efectos de la TSH circulante, se propone la terapia supresiva de TSH, la cual está indicada en todos los pacientes del grupo de riesgo alto ya que ya que mejora la supervivencia libre de enfermedad, mientras que su utilidad en el grupo de riesgo intermedio es controversial. También es la medida paliativa estándar en pacientes con enfermedad metastásica refractaria a yodo.

La supresión de TSH se realiza con tiroxina o levotiroxina buscando tener niveles de TSH de 0.01-0.1 mU/L, sin datos clínicos de tirotoxicosis; la dosis requerida suele oscilar entre 1 a 2 µg/kg de peso corporal por día. En contraste los pacientes de bajo riesgo sometidos a tiroidectomía total solo requieren terapia sustitutiva de las hormonas tiroideas.

Radioterapia

El uso de radioterapia externa es controvertido, pero en conjunción con el yodo ¹³¹I puede mejorar el control local de la enfermedad residual macroscópica, o de forma exclusiva cuando la enfermedad no capta yodo ¹³¹I. La dosis recomendada es de 50 – 70 Gy, condicionada por la dosis tolerada por la médula. [18]

Quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia es una medida paliativa en una cuarta parte de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides recurrente, inoperable y que no concentra el ¹³¹I. Se han utilizado diferentes esquemas de tratamiento como doxorubicina sola o con cisplatino con una respuesta parcial en el 17 y 26% respectivamente. La combinación de radioterapia externa y doxorubicina ha tenido mejores resultados. [38]

Tratamiento de la enfermedad a distancia

Los pacientes jóvenes que desarrollan enfermedad metastásica, sobre todo si está limitada al pulmón, son susceptibles de curación. El volumen pequeño e enfermedad, la edad temprana y la captación de yodo ¹³¹I predicen un mejor pronóstico; por esta razón,

las lesiones óseas y pulmonares visibles radiográficamente responden menos que las detectadas mediante rastreo o incremento de la tiroglobulina.

Antes de dar tratamiento para la enfermedad sistémica es importante el control de la enfermedad loco-regional para optimizar el efecto del yodo 131.

Para las lesiones óseas con un primario controlado, el tratamiento quirúrgico asociado a altas dosis de yodo-131, con o sin radioterapia, está indicado cuando existe compresión medular, riesgo de fractura o metástasis solitaria resecable con mínima morbilidad. Si el problema es el dolor, el tratamiento con yodo-131 seguido de teleterapia es lo indicado.

Tratamiento de la enfermedad refractaria al yodo-131

En el 20% de las ocasiones, de forma posterior al control locorregional, se presentarán metástasis no captantes de yodo; este tipo de tumores refractarios están asociados a un pobre pronóstico. Selumetinib un inhibidor de MEK1 y MEK2, podría revertir la resistencia al yodo activando el cotransportador sodio-yodo en pacientes con cáncer de tiroides metastásico. Selumetinib produce un aumento significativo de la captación y retención de yodo en subgrupos de pacientes con cáncer de tiroides refractarios al yodo, y que la eficacia puede ser superior en aquellos con mutaciones RAS.

Sorafenib (inhibidor multikinasa que incluye Raf, receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGFR], factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF] y del gen RET) exploró la eficacia en pacientes con cáncer metastásico refractario al yodo y se concluyó ser una nueva opción para el carcinoma bien diferenciado refractario a yodo radiactivo. [18]

Rehabilitación

La complicación más grave después de la tiroidectomía total es el hipotiroidismo permanente, que se define como aquel que persiste más de seis meses y ocurre entre un 2 – 11%. En ausencia de tejido paratiroideo viable, la hipocalcemia y la hiperfosfatemia se hacen evidentes en las primeras 72 hrs. El reemplazo se iniciará lo antes posible cuando el calcio descienda a menos de 7.5 mg/dL y las cifras de fósforo asciendan a más de 5 mg/dL. De forma alternativa se puede dar tratamiento profiláctico con el objeto de facilitar el egreso temprano, pero éste se suspenderá en cuanto se tengan niveles normales de hormona paratiroidea. La hipocalcemia sintomática debe tratarse con la administración intravenosa lenta de gluconato de calcio (2 a 3 g).

La disfonía por parálisis cordal suele responder bien rehabilitación foniatría; sin embargo, la medialización de la cuerda puede ser de utilidad en los pacientes que no mejoran o persisten con aspiración meses después.

Seguimiento

También será guiado por el grupo de riesgo. En los pacientes de bajo grado no están indicados los rastreos, tomografías o determinaciones de tiroglobulina y anticuerpos, pero si el US de cuello periódico para evaluar el lóbulo remanente y detectar eventuales metástasis ganglionares. Los pacientes con riesgo intermedio y alto por lo general se tratan con cirugía más ablación y, una vez obtenido un rastreo diagnóstico negativo, se indica un rastreo conformatorio al año. Sin embargo, los rastreos solo detectará el 80% de las eventuales metástasis, ya que las restantes no captan el radiofármaco; por ello, la tiroglobulina y los anticuerpos antitiroglobulina son importantes en el seguimiento de pacientes con ausencia total de tejido tiroideo.

La determinación de tiroglobulina es más sensible cuando hay aumento de la TSH después de suspender la supresión para el rastreo, o 48 hrs después de la segunda dosis de rhTSH. El nivel de corte para la tiroglobulina que sugiere enfermedad residual o recaída varía según el método usado por el laboratorio, pero oscila entre 2 y 4 µg/l cuando hay estimulación de la TSH y es menor de 0.15 µg/l cuando la determinación se hace durante el tratamiento con levotiroxina y se usa un método de titulación muy sensible.

Los resultados pueden ser confusos, debido a la presencia de anticuerpos antitiroglobulina en el 8 – 22% de los pacientes, que pueden interferir en la titulación de tiroglobulinas produciendo falsos negativos. Aún así, los anticuerpos antitiroglobulina son muy importantes en el seguimiento. Se ha observado que en pacientes con buen pronóstico su presencia un año después de la ablación se correlaciona con persistencia y recaída, mientras que en todos los grupos de riesgo una disminución menor del 50% o la persistencia e incluso el incremento 6-12 meses después del tratamiento se correlacionan con persistencia y recaída, por lo que la disminución paulatina de los anticuerpos indica control de la enfermedad. [18]

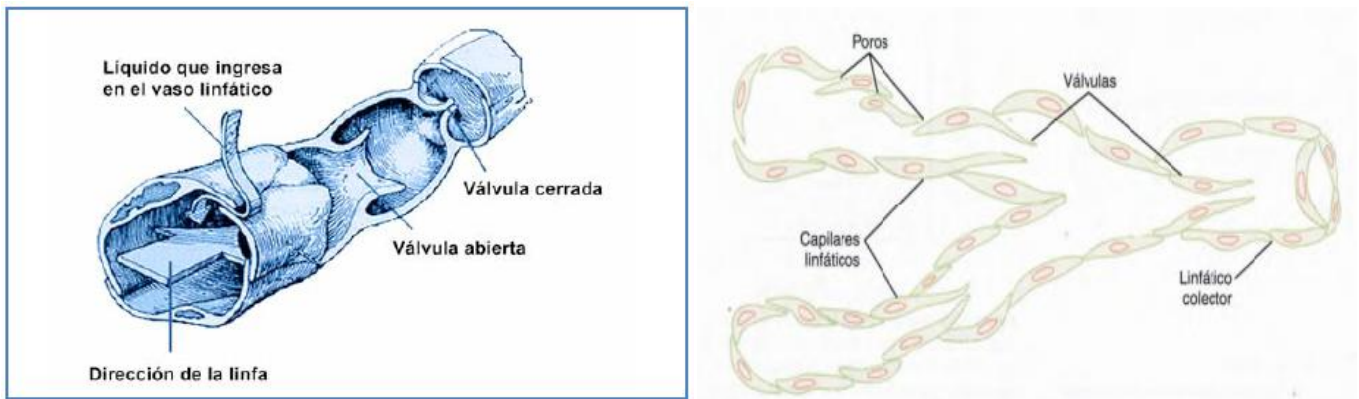
La PET/CT es muy sensible para detectar tejido tiroideo sin necesidad de suspender la supresión y también permite identificar lesiones metastásicas en el 75-80% de los pacientes cuando la tiroglobulina está elevada con un rastreo negativo.

SISTEMA LINFÁTICO Y GANGLIO CENTINELA

Anatomía y fisiología del sistema linfático

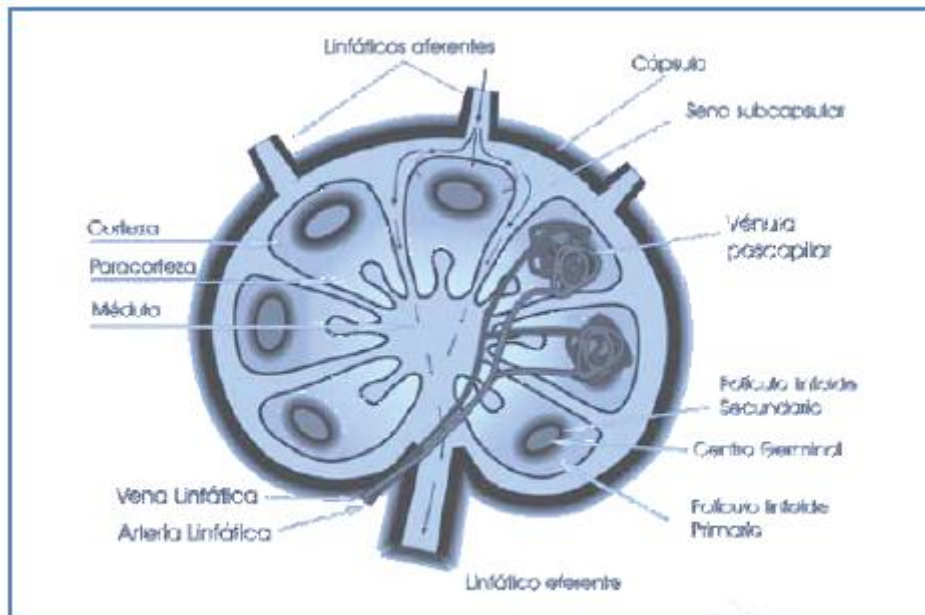
El sistema linfático está constituido por vasos y ganglios que se extienden por todo el cuerpo en estrecha relación con el sistema venoso, recogiendo el fluido y las proteínas que atraviesan sus capilares, filtrándolos en el ganglio y devolviéndolos al sistema circulatorio a través de vasos colectores más grandes, los conductos torácicos, que a su vez se vacían en el sistema venoso a nivel de la unión de la vena yugular interna con la subclavia de cada lado. [50]

El capilar linfático mide unas 10-60 micras y tiene una pared constituida por una única fila de células superpuestas que actúan como válvulas y que, junto a la contracción involuntaria del músculo liso de los vasos más grandes, facilita el desplazamiento anterógrado y unidireccional de la linfa. Los capilares están unidos al tejido adyacente por filamentos que se anclan y tiran de las células manteniéndolas abiertas y facilitando la entrada del líquido intersticial al vaso. [50]



Este líquido intersticial que atraviesa los capilares linfáticos y representa el 10% del flujo de los capilares sanguíneos se denomina linfa y está compuesto por partículas de alto peso molecular, proteínas e incluso algunas células. La linfa fluye a través de los vasos linfáticos como respuesta al aumento de volumen, a la gravedad y a la contracción muscular hasta alcanzar unos órganos encapsulados constituidos de tejido linfóide denominados ganglios linfáticos. [51]

Se encuentran unos 600 a 800 ganglios repartidos por todo el cuerpo, que actúan como reservorio de linfocitos con capacidad inmunológica y están repletos de células del sistema reticuloendotelial, principalmente macrófagos que tienen la función de filtrar y fagocitar los elementos indeseables como bacterias, células tumorales o el radiofármaco coloidal. Tiene forma de riñón y un tamaño que va desde unos milímetros, hasta unos pocos centímetros. Los vasos aferentes penetran el ganglio perforando la cápsula por su curvatura mayor y desembocando en el seno subcapsular, para penetrar los senos radiales de la corteza y llegar a través de sus trabéculas hasta la médula. Aquí la linfa es transportada entre los cordones medulares hacia el hilio en su curvatura menor, por donde entran y salen los vasos sanguíneos que irrigan el ganglio y donde se encuentra el vaso eferente por el que la linfa abandona el ganglio. [51]



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

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

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

La bibliografía sobre el estudio anatómico sobre el drenaje linfático de la glándula tiroides no es muy extensa y prácticamente no se han registrado avances relevantes desde la clásica descripción de Chevrel et al que esquematiza las rutas linfáticas de la siguiente manera.

Colectores medianos supraístmicos

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

Colectores medianos infraístmicos

Se originan del borde inferior del istmo tiroideo, son satélites de las venas tiroideas medianas y desembocan en los ganglios pretraqueales. Estas vías de drenaje aparecen de forma constante, pero varían el nivel de drenaje, que se puede producir en ganglios pretraqueales cercanos al borde inferior de la glándula tiroides, en el espesor del timo e incluso en la región de confluencia de los troncos venosos braquicefálicos. Frecuentemente, tienen conexiones transversales hacia

las cadenas cervicales transversas. Existen diversas vías anastomóticas que conectan ambas regiones medianas mediante colectores verticales.

Colectores laterales

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

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

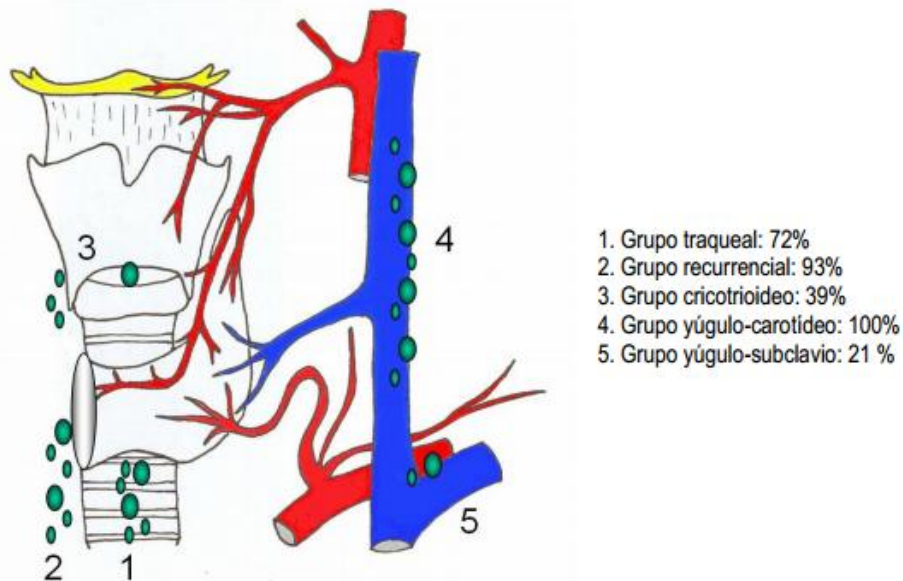
Colectores de la arteria tiroidea inferior. Proceden de las partes laterales de los polos inferiores de la glándula, son satélites de la arteria tiroidea inferior y siguen su trayecto hasta los ganglios de la cadena cervical transversa o hacia el grupo inferior de la cadena yugular interna.

Colectores posterioinferiores

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

Colectores posterosuperiores

De las partes laterales de los polos superiores se originan colectores linfáticos que se dirigen hacia el espacio retrofaríngeo y desembocan en ganglios linfáticos prevertebrales. Aparecen con una frecuencia del 20%. [53]



Drenaje linfático de glándula tiroides

Evolución del ganglio centinela

El interés renovado por la función de los ganglios linfáticos en el cáncer, como resultado de la creación de la biopsia de ganglio linfático centinela en melanoma, cáncer mamario y otras neoplasias sólidas, así como el volumen de literatura dedicada a esto, ha hecho que tome una gran importancia para el desarrollo de estudios al respecto.

Los griegos fueron los primeros en reconocer los vasos quilíferos del mesenterio, no fue, si no hasta el Renacimiento que los eruditos empezaron a cuestionar las enseñanzas de Galeno, como una extensión del interés intenso por el funcionamiento del cuerpo humano.

Los descubrimientos realizados a través de las épocas comienzan en 1622 con Gasparo Aselli, en Italia, con su descripción de los quilíferos del mesenterio. [54] En 1628, William Harvey fue el primero en describir una hipótesis básica de la circulación de la sangre. Una vez que se identificó la existencia del sistema linfático, la descripción de la anatomía macroscópica del mismo se convirtió en un esfuerzo científico. En 1651, Jean Pequet, en disecciones de de cadáveres y animales vivos, descubrió el conducto torácico y demostró su final en la confluencia de la yugular interna y la subclavia. Esta fue la primera prueba anatómica de una anastomosis separada de los linfáticos con una vascular. [55]

En 1653, Rudbeck y Bartholin utilizaron por primera vez el término linfáticos, pero sin precisar su función. En la Escuela de Anatomía de Londres, dirigidos por William Hunter al estudiar la anatomía y fisiología del sistema linfático concluyeron que “son los vasos absorbentes de todo el cuerpo y constituyen un sistema grande y general. [54] con éstos avances básicos los anatomistas empezaron a inyectar agua, tinta, cera, sustancias químicas y líquidos colorantes en los vasos linfáticos en un esfuerzo por identificarlos mejor. En 1692, Anton Nuck describió los vasos y los ganglios linfáticos del útero al utilizar inyecciones de mercurio. Paolo Mascagni hizo posibles la identificación de los linfáticos subdérmicos inyectando mercurio en los mismos. [55]

En 1806, Virchow reconoce la importancia de los ganglios linfáticos en el cáncer y creía que era una berrera para su diseminación, lo cual apoyaba la aparición de las grandes disecciones para los cánceres de mama, recto y cabeza y cuello. [54] Von Recklinghausen reconoció que el endotelio del ganglio linfático se teñía de color negro con nitrato de plata, logrando demostrar con esta técnica que los vasos linfáticos de pequeño calibre tenían una sola capa de células de grosor, y que estas estructuras no se comunicaban con los capilares sanguíneos. [55]

Gerota, en 1896, mejoró aún más la técnica al usar azul prusiano mezclado con trementina y éter para inyectar los vasos linfáticos, también en ese año, Starling proporcionó la primera prueba de que los linfáticos recogían líquido del organismo y lo regresaban al torrente sanguíneo, demostró que el flujo dinámico de la linfa dependía de la presión hidrostática en los vasos sanguíneos y de la presión osmótica inducida por las proteínas plasmáticas. La cartografía de los ganglios linfáticos se expandió en 1923, cuando el cirujano Braithwaite, durante una apendicectomía, descubrió ganglios ileocecales ennegrecidos, que pudo seguir de manera secuencial hasta la arteria mesentérica superior y el duodeno. En 1939, Gray inyectó thorotrast (dióxido de torio

coloidal) por vía intradérmica en piel extirpada en operaciones o postmortem, dedujo que desde los puntos de vista anatómico y fisiológico, los ganglios linfáticos focales podrían ser el primer asiento, y el más probable, de metástasis de cáncer hacia ganglios.[55]

La primera descripción de ganglio centinela se da en 1948 cuando Raymond H. Randall, estudiante de medicina de la Universidad de Harvard, bajo la tutela de J.H Means, describe la potencial relación entre un ganglio prelaríngeo y el comportamiento clínico del cáncer de laringe, denominándolo “ganglio delfiano”.

El término ganglio centinela fue concebido por primera vez por Gould en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio linfático encontrado en una disección radical de cuello durante una parotidectomía. Chiappa y col., en 1966, refirieron la existencia de centros linfáticos testiculares primarios, lo cual dio origen a múltiples estudios sobre sitios ganglionares metastáticos mediante exploración quirúrgica e histopatológica. Kett en 1970, tras la administración de un medio de contraste en linfáticos mamarios, visualizados a través de una inyección areolar de colorante azul, notó la existencia de flujo desde el ganglio aislado, denominado ganglio de Sorgius, hacia los ganglios y vasos linfáticos del sistema colector situados alrededor de la vena axilar. Posteriormente Haagensen en 1972, demostró que los ganglios de Sorgius no eran los que presentaban con mayor frecuencia células metastáticas pero sí los únicos involucrados en muchos casos. En 1977, Cabañas aportó la primera descripción fisiológica del ganglio centinela, refiriendo un centro linfático específico de drenaje en pacientes con carcinoma de pene, estableciendo que no sólo era el primer sitio de metástasis, sino que podría ser el único ganglio involucrado.

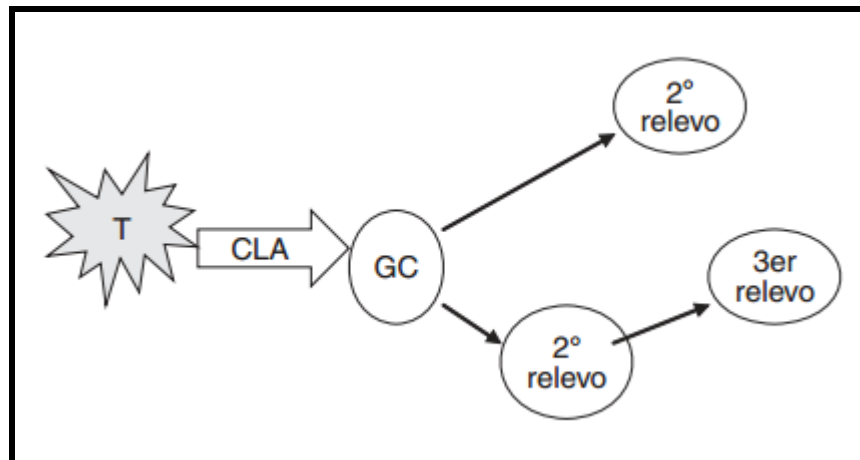
Donald Morton expandió el uso de este concepto para los melanomas cutáneos estadio I, observando que el ganglio centinela fue encontrado en 82 %, con una tasa de falsos negativos del 1 %, sin falsos positivos. Osborne y col. indicaron que un ganglio linfático regional primario que drenaba la mama podría ser identificado y correlacionado con el estatus de los ganglios axilares. Sin embargo, no es hasta 1993 cuando David Krag y col. aplicaron la técnica de la sonda gamma para la radiolocalización del ganglio centinela con el fin de determinar el estatus ganglionar axilar. Krag posteriormente aplicó esta técnica para el estadiaje del cáncer de mama. En su estudio utilizó tecnecio 99 identificando el ganglio centinela en el 82 %, sin falsos negativos. Armando Guliano y col., en 1994, modificaron la técnica de Morton usando azul de isosulfán en 174 pacientes con cáncer de mama. Se identificó el ganglio centinela en el 66 %. Se encontró una sensibilidad del 88 % y una tasa de falsos negativos de 6,5 %. [57]

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que el uso de radioisótopos y colorantes permiten una detección mayor del 90 % con una tasa de falsos negativos menor del 5 %, siendo la técnica de elección. En 1998 Miner utilizó un radiofármaco inyectado guiado por ultrasonido alrededor del tumor obteniendo un valor predictivo positivo de 98 %(10). En el mismo año, el Grupo de Veronesi en Milán, mostró las ventajas del uso del radiomarcador con la sonda gamma manual para la detección del ganglio centinela y su valor predictivo sobre la disección axilar, identificándolo en 97,6 %, valor predictivo positivo de 97,1 % y en 37,7 % el único ganglio positivo fue el centinela. [57]

Concepto actual de Ganglio Centinela

El concepto de “ganglio centinela” está basado en la hipótesis de que el drenaje linfático de los tumores malignos sigue un patrón ordenado y predecible hacia la zona linfoportadora (zlp) o ganglionar, como consecuencia, cuando la diseminación tumoral ocurre por vía linfática, el ganglio que en primer lugar recibe la linfa será el primero en contener células neoplásicas, a su vez, de este ganglio las células partirán a los demás ganglios de la zlp. [56]

En teoría, el estado histológico de este primer ganglio de relevo o “ganglio centinela” (GC) predice el estado histológico de los demás; en otras palabras, si el GC tiene metástasis es posible que los demás ganglios tengan metástasis, si el GC es negativo a metástasis los demás no serán metastásicos, de tal manera que si tenemos la capacidad de identificar al GC podremos estadificar oncológicamente una zlp sin necesidad de diseccionar todos los ganglios linfáticos. [56]



El tumor (T) envía células metastásicas por el conducto linfático aferente (CLA) hacia el ganglio centinela (GC) que es el primero en recibir la linfa proveniente del tumor y será el ganglio con mayor riesgo de tener metástasis, de él las células neoplásicas partirán a los demás relevos (2os y 3eros relevos); el estado histológico del CG predice el estado histológico de los demás ganglios de la zlp.

Este concepto fue aplicado inicialmente en pacientes con melanoma cutáneo, y subsecuentemente en pacientes con cáncer de mama, vías aerodigestivas superiores y pene, actualmente se considera que es una alternativa de estadificación en algunos los pacientes con cáncer de piel no melanoma, de cérvix uterino, de vulva, gástrico y colon, sin embargo en estas últimas neoplasias la evidencia existente sobre su utilidad práctica aún no es suficiente. [56]

Además dependiendo de la técnica elegida para la localización del GC, varia su definición en la práctica clínica, como se puede ver en la siguiente tabla.

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

Definición práctica de ganglio centinela en función de la modalidad utilizada

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en cáncer diferenciado de tiroides presenta un 20-90% de afección metastásica al diagnóstico, dependiendo de las características del tumor primario, de la técnica quirúrgica y el estudio anatomopatológico seguido y solamente el 20-31% es diagnosticada intraoperatoriamente. [38] La BSGC supone un avance en la comprensión del proceso de diseminación metastásica ganglionar y se plantea como alternativa a las estrategias quirúrgicas seguidas hasta el momento. La técnica permite un tratamiento quirúrgico individualizado que conlleva únicamente linfadenectomías terapéuticas que justifican la posible morbilidad asociada y evita aquellas innecesarias. Además, independientemente del valor pronóstico a largo plazo, la técnica del GC aporta una estadificación del compartimento central como del compartimento lateral que pueden repercutir y justificar cambios en el tratamiento y seguimientos de estos pacientes. [60]

Diseminación linfática

Uno de los objetivos en la terapéutica del cáncer es lograr control regional de la enfermedad, esto es, eliminar los ganglios linfáticos con metástasis; la posibilidad de lograr este control tiene una relación inversamente proporcional con el tamaño de las metástasis ganglionares, a menor enfermedad metastásica mayor control. La mejor forma de lograrlo es con la disección quirúrgica de los ganglios linfáticos en riesgo o con metástasis clínicamente evidentes, procedimiento conocido linfadenectomía o disección ganglionar sin embargo, es importante tomar en cuenta que la disección ganglionar no mejora el control regional ni la supervivencia en pacientes que no tienen que no tienen ganglios metastásicos. [56]

Técnica del ganglio centinela con radiofármaco

Radiofármaco: cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucléidos.

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

El radiofármaco está compuesto de una sustancia química, fármaco o trazador que determina la biodistribución desde el punto de inyección hacia el sistema linfático, donde es fagocitado por los macrófagos de los ganglios centinela, donde permanece y un isótopo radiactivo o radionúclido que se obtiene a partir de un generador de $^{99}\text{Mo}/\text{Tc}^{99}$ y emite radiación que es detectada por el instrumental específico (gammacámara o sonda portátil de rayos gamma). [56]

Radiofármaco ideal

El radiofármaco ideal para el estudio del GC debería ser estable, fisiológicamente inocuo, con semidesintegración corta y que no desencadenara reacciones alérgicas ni irritantes. Además debería presentar una rápida y completa reabsorción linfática desde el sitio de inyección con máxima acumulación en los ganglios linfáticos primarios y mínima en los secundarios y por último, debería ser económico y fácilmente disponible. [58]

Los radiofármacos utilizados actualmente para la detección del GC están mayoritariamente marcados con el isótopo radiactivo Tc⁹⁹. El Tc⁹⁹ es uno de los isótopos más utilizados en la medicina nuclear por sus grandes ventajas: una emisión gamma pura, con una energía de 140 KeV dentro del rango de detección de la gammacámara o la sonda portátil, con una semivida física y biológica cortas que se traducen en una baja exposición a la radiación, tanto para el paciente como para el personal sanitario. [59]

Este isótopo radiactivo se une principalmente a coloides, entendiéndose como coloide aquellas partículas neutras y biológicamente inertes con un diámetro que va desde 1 nm hasta 100 nm e incluyendo comúnmente en esta definición las suspensiones > 100 nm puesto que, desde el punto de vista clínico, todas ellas, hasta diámetros de 3,000 nm, sufren el mismo proceso de fagocitosis. [61]

Tras ser inyectado, el coloide es reabsorbido por el drenaje linfático, a una velocidad inversamente proporcional al tamaño de la partícula, alcanzando el seno marginal de los ganglios linfáticos donde es fagocitado por los histiocitos. [62] así pues, los coloides de menor tamaño son los primeros en drenar gracias a su rápido aclarado hacia el vaso linfático, visualizándose fácilmente los vasos aferentes, así como múltiples ganglios primarios y secundarios. Además, pueden penetrar a los capilares sanguíneos y ser captados por los macrófagos del sistema retículoendotelial. A continuación drenan las partículas de tamaño intermedio que quedan atrapadas en el ganglio y se han considerado por muchos autores los coloides de elección. Finalmente, drenan las partículas de mayor tamaño, pudiendo permanecer largo tiempo retenidas en el lugar de inyección con un menor número de ganglios centinelas detectados, hecho que facilita la selección del primer y, muchas veces, único GC, con el inconveniente de que puede infraestimar su detección. [63]

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

Lugar de inyección

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

Ambas formas son guiadas por ecografía y realizadas con una jeringa de tuberculina de 1 ml y una aguja de uso subcutáneo, siendo preferible la inyección intratumoral por la mayoría de grupos que realizan esta técnica y dejando el acceso peritumoral para lesiones de difícil acceso o drenaje posterior (calcificadas, quísticas, pequeño tamaño).

Dosis y volumen

No existe tampoco un consenso en el volumen y la dosis a inyectar, con variabilidad en la literatura y dosis que van de 6 a 120 MBq en volúmenes de 0.1 a 0.5 ml, en función del protocolo de cada centro principalmente, del tiempo que transcurre desde la inyección a la intervención.

Linfogammagrafía

Con la realización del marcaje cutáneo de los ganglios centinela visualizados, se puede planificar mejor la estrategia quirúrgica y orientar mejor la localización intraoperatoria, contribuyendo a acortar la duración de la técnica y probablemente también a aumentar la confianza y satisfacción del equipo quirúrgico. Además, la obtención de imágenes SPECT-CT permite una mejor referencia anatómica tridimensional y ha demostrado incrementar la tasa de detección intraoperatoria, facilitando la localización y disección de ganglios centinela localizados en regiones inesperadas. Es una técnica esencial en los tumores de localización profunda o compleja como pueden ser algunos tumores ginecológicos y los tumores de cabeza y cuello, entre otros. [64]

Detección quirúrgica con sonda portátil

Las sondas isotópicas son instrumentos portátiles diseñados para la detección de radiaciones, en este caso de radiación gamma, emitidas por los tejidos previamente marcados con trazadores isotópicos. Al conjunto de técnicas que utilizan estos sistemas se le denomina cirugía radiodirigida, que está diseñada para “asistir” al cirujano en el acto operatorio, pues le van a permitir ir más allá de lo que sus ojos o sus manos son capaces de ver o palpar. [62]

Así pues, la sonda portátil es un sistema detector de radioactividad que permite localizar y señalar durante el acto quirúrgico de los depósitos radiactivos previamente inyectados, en este caso emisores gamma, e indicar cuál es el posible primer relevo ganglionar que hay que disecar y analizar. La mayoría de sondas portátiles están compuestas por un elemento detector, al cual se adapta un colimador que le confiere resolución especial y direccionalidad. La radiación detectada por el pequeño cabezal llega a través del cable al analizador que la transforma en señal eléctrica, la amplía, filtra y convierte en una unidad electrónica medibles y además audible.

Existen múltiples equipos en el mercado, siendo los detectores de semiconducción de telurio de Cadmio los más empleados por su diseño compacto que le permite un mejor acceso a espacios reducidos, su excelente resolución energética y capacidad de frenado de la radiación dispersa y a pesar de tener menor sensibilidad que las sondas de centelleo y un complejo espectro energético. [65]

Las características básicas que deben valorarse en cualquier sonda isotópica portátil son. [66]

- Sensibilidad: alta resolución señal/fondo que permita detectar ganglios linfáticos con baja tasa de contaje o en localizaciones profundas.
- Blindaje: que presente una buena colimación y un efectivo blindaje lateral para evitar interferencias en la detección.
- Resolución energética: la detección de ganglios centinela próximos al punto de inyección requiere una alta resolución espectral que puede mejorar mediante la implantación de ventanas de energía estrechas alrededor del fotópico de forma que se reduce la actividad dispersa y mejora la discriminación.
- Sensibilidad angular o direccional: idealmente la sonda debe ser sensible a los fotones en un ángulo sólido limitado de forma que se asegure una buena resolución espacial para la localización de los ganglios centinela.
- Características ergonómicas: la sonda debe ser compacta y transportable con un fácil manejo y lectura del contaje como puede ser mediante la señal de audio.

Colorantes

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

Eficacia del colorante

La eficacia técnica conseguida con los colorantes vitales en tumores en que se tiene más experiencia, como el cáncer de mama y el melanoma alcanza tasas de identificación del 93% en manos expertas, tasas que son mayoritariamente inferiores respecto a la utilización, combinada (98%) o no (97%), de trazadores isotópicos.

Sin embargo, la tasa de falsos negativos es similar en todos los métodos (colorante 3-7%, radiotrazador 4% y combinada 3%). [67]

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

No obstante, el uso de colorantes presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, se debe identificar la vía aferente para llegar al ganglio centinela y ello puede comportar una disección amplia que va en contra de la idea de cirugía mínimamente invasiva que defiende la BSGC. En ocasiones el contraste no queda bien fijado en los ganglios, por lo

que es necesario repetir la inyección durante la intervención quirúrgica, al menos cada 20 minutos. Además los ganglios centinelas se pueden encontrar en territorios no abarcados en la cirugía convencional, que no se sospechan si no es con la ayuda conjunta de trazadores isotópicos que orienten su localización mediante la linfogammagrafía y/o la sonda portátil. Por último, se han descrito efectos indeseados en ciertos casos, como son la tinción de la zona de punción, en el parénquima o en la piel (hasta un año de duración) que lo hace poco adecuado estéticamente, coloración transitoria de la orina y reacciones alérgicas expresadas como prurito, eritema, rash, (en un 5% de los casos) y en su mayor grado, aunque infrecuente, como shock anafiláctico. [68]

En el caso concreto del cáncer de tiroides, existe además otros inconvenientes, como la dificultad de la visualización de los ganglios centinela por ausencia de drenaje, por extravasación de la dosis a tejido adyacente, por alteraciones de las vías de drenaje secundarias a la misma intervención quirúrgica, o como la imprescindible necesidad de localización previa de las glándulas paratiroides, pues éstas pueden quedar teñidas, al igual que el tejido fibroadiposo, llevándolo a una escisión inadvertida y la obtención de falsos positivos. [69]

Análisis del ganglio centinela. Anatomía patológica

Existen diversas técnicas para el estudio histopatológico o anatomopatológico del ganglio centinela que se llevan a cabo de forma intra-operatoria o diferida. Todas ellas buscan estudiar el ganglio al máximo, incluyendo el seno marginal, que es el punto de entrada de los conductos aferentes y donde más habitualmente se localizan las metástasis. Se considera positivo el ganglio que presenta células epiteliales atípicas, ya sean demostradas mediante el examen histopatológico convencional o mediante técnicas inmunohistoquímicas complementarias. Habitualmente se clasifican las metástasis según su tamaño, y se habla así de células tumorales aisladas, micro o macrometástasis. [60]

De acuerdo con el sistema TNM de estadificación (7ª ed) y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19, los ganglios afectados deben ser clasificados de la siguiente forma según método de estudio:[60]

Macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación):

- ≥ 2 mm de diámetro sobre la laminilla.
- Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: ≥ 5000 copias.

Micrometástasis (pN1mic, sistema TNM de estadificación):

- Tamaño de entre 0.2 y 2 mm de diámetro sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en único corte de tejido
- Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19 $\geq 250 < 5000$ copias.

Células tumorales aisladas (pN0 (mol+)) se detectan mediante técnica molecular, o pN0 (i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción H&E, según sistema TNM.

- Tamaño ≤ 0.2 mm medido sobre la laminilla o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
- Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: $\leq 250 > 100$ copias.

Anatomía patológica transoperatoria

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

Impronta citológica

El ganglio centinela llega en fresco al servicio de anatomía patológica, donde se disecciona y secciona en cortes de aproximadamente 2 mm (3-5mm). Antes de realizar el estudio por congelación se improntan todas las superficies del ganglio sobre un portaobjetos, para que se queden extendidas las células que posteriormente se fijan y se fijan y se someten a una tinción rápida (May-Grünwald-Giemsa) para su valoración. Es una técnica rápida y económica que ha reportado buenos resultados con elevada especificidad, pero menor sensibilidad y alto número de resultados inciertos respecto a la técnica de congelación. [70]

Secciones seriadas por congelación

La totalidad de las secciones del ganglio se colocan sobre una platina cubierta con una resina llamada OCT, la cual permite su rápida congelación a $-20-30^{\circ}\text{C}$., se realizan cortes finos con el criostato que posteriormente son teñidos mediante la técnica de hematoxilina & Eosina rápida. Es una técnica relativamente larga, con una duración mínima de 15-20 minutos dependiendo de la facilidad del corte. Además durante el proceso se pierde material y las muestras resultantes pueden, debido a la congelación, mostrar artefactos que dificulten su interpretación en el examen transoperatorio. Estos artefactos consisten por ejemplo en la presencia de falsas vacuolas intranucleares, cuya aparición es especialmente crítica en la identificación de metástasis de carcinoma papilar, puesto que en este tipo de tumores el aclaramiento nuclear es un criterio histopatológico de especial utilidad en el diagnóstico. Por todo esto, y sumado al hecho de que su sensibilidad no supera el 85% en condiciones óptimas, se concluye que la técnica anatomopatológica clásica es un método imperfecto para la detección transoperatoria de metástasis, especialmente en el caso de metástasis de pequeño volumen (micrometástasis). [70]

Anatomía patológica diferida

Citometría de flujo

Es una técnica no morfológica que se basa en la medición de las propiedades de las células en suspensión tras ser sometidas a una tinción con un colorante fluorescente. A pesar de sus buenos resultados, no es una técnica que se utilice de forma rutinaria en el análisis de metástasis trans - ni post-operatorio y ha buscado su salida en el estudio de punción aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos, especialmente en el caso de sospecha de síndrome proliferativo. [70,71]

Histología clásica

El material analizado en el estudio transoperatorio es fijado posteriormente en formol e incluido en un bloque de parafina para su estudio rutinario en diferido. Se realizan diferente número de cortes con una profundidad de 150µm. algunos de los cortes son destinados al estudio morfológico convencional (tinción habitual de H&E) y otros son reservados para posteriormente realización de estudio de inmunohistoquímica con citoqueratinas en caso de que proceda. Ambas técnicas suelen aplicarse a las diferentes secciones de forma alterna, aunque no existe a día de hoy un protocolo estandarizado para el estudio del ganglio centinela en CT, existiendo cierta variabilidad en el análisis entre diferentes laboratorios. [70,71]

El estudio histológico convencional tiene menor sensibilidad que la inmunohistoquímica para detectar micrometástasis, por lo que en caso de un resultado morfológico negativo se procede a completar el estudio mediante la tinción de inmunohistoquímica. [70,71]

Tinción inmunohistoquímica

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

En el caso de cáncer papilar de tiroides, a pesar de que muestra reactividad positiva para varios marcadores (TTF1, tiroglobulina, CK-19), se utiliza habitualmente una citoqueratina de amplio espectro (por ejemplo la AE1/AE3, Boehringer Mannheim), que es una mezcla de queratinas de bajo y alto peso molecular que tiñe la mayor parte de las células epiteliales y muestra, por tanto, elevada sensibilidad en su detección.

La inmunohistoquímica es, por tanto, una técnica fiable, que aumenta la detección de micrometástasis en un promedio de 15-20%. Sus altos valores de especificidad y sensibilidad y su buena relación coste-efectividad la hacen una técnica óptima y necesaria

para la localización de micrometástasis en aquellos ganglios inicialmente negativos con la tinción de H&E. [70,71]

Análisis molecular

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

La técnica identifica y aísla el RNAm, realiza una copia mediante la transcriptasa reversa a DNAc para que posteriormente la enzima TAQ polimerasa pueda ampliar la señal el suficiente número de veces como para poder ser detectada. Con ello se consigue la detección de una célula tumoral entre un millón de células normales.

Ello le confiere una alta sensibilidad y valor predictivo positivo, demostrando positividad hasta un 40% de pacientes con ganglios previamente etiquetados como negativos mediante H&E e inmunohistoquímica. [72]

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

Ante la crucial importancia que tiene el diagnóstico transoperatorio para la decisión terapéutica, la investigación médica se ha centrado en avanzar en esta dirección y hoy en día se proponen métodos intraoperatorios como la inmunohistoquímica rápida. [73] (Wave® Celerus Diagnostics, California, EEUU) o técnicas moleculares como el One Step Acid Nucleic Amplification (OSNA®, Sysmex, Kobe, Japón). OSNA es un método cuantitativo, automatizado y rápido, de alta sensibilidad, especificidad y reproductibilidad y con teóricamente nulos falsos negativos. Además permite analizar la totalidad del ganglio en el momento transoperatorio, obteniendo en el transcurso del acto quirúrgico un resultado definitivo y cuantificado del estado del ganglio analizado.

Se trata por tanto, de una técnica óptima para el estudio transoperatorio del ganglio linfático, bastante utilizada en cáncer de mama y con numerosos y prometedores ensayos en curso que pretendan evaluar su utilidad en tumores de pulmón, estómago, cabeza y cuello, endometrio o melanomas. [73]

Planteamiento del problema

Se reconoce que entre un 50 y un 60% de los pacientes sin sospecha clínica presenta metástasis, de las que hasta un 25% serían microscópicas, éste grupo de pacientes se beneficiaría de la intervención profiláctica, y el resto sería sometido a una evidente sobreactuación quirúrgica, aunque el valor pronóstico de esta opción quirúrgica no es unánimemente aceptada especialmente en lo que se refiere a las micrometástasis, se admite que puede cambiar la estadificación en un 35% de los casos, evitar reintervenciones por recidiva o modificar los criterios de tratamiento con I¹³¹, las recomendaciones expresadas en las distintas guías publicadas no muestran una opción unánime. Estas varían desde recomendar la linfadenectomía rutinaria hasta no recomendarla o limitarla a los casos de “alto riesgo”.

Aunque la afectación del compartimento lateral del cuello se correlaciona con la del compartimento central, existen claras discrepancias sobre cuándo realizar una linfadenectomía profiláctica ya que no se cuenta con criterios definidos sobre el valor del número de ganglios centrales afectados como valor predictivo de afección lateral. Aunque se indica que el número clave sería 4, un ganglio central afectado podría sugerir la presencia de afectación lateral, pues el porcentaje de esta afectación lateral oculta puede llegar hasta el 55%.

El conocer los ganglios linfáticos afectados preoperatoriamente ya sea clínicamente como ultrasonográficamente así como de forma transoperatoria por medio de la técnica de ganglio centinela por colorimetría pudiera tener ventajas antes de completar una disección ganglionar de cuello formal, ya que al conocer la presencia o no de metástasis ayudaría a determinar la extensión de la disección ganglionar. Por lo anterior tendríamos las siguientes interrogantes.

¿Cuál es la localización anatómica por nivel ganglionar más frecuente de las metástasis linfáticas cervicales identificadas preoperatoriamente en pacientes con cáncer papilar de tiroides de nuestro hospital?

¿Cuál es la localización anatómica por nivel ganglionar más frecuente de las micrometástasis linfáticas cervicales identificadas transoperatoriamente mediante la técnica de ganglio centinela por colorimetría en pacientes con cáncer papilar de tiroides de nuestro hospital?

¿Según la localización anatómica se podría determinar la extensión de la disección ganglionar cervical óptima en cada caso?

Justificación

En los pacientes con diagnóstico pre o transoperatorio de afección ganglionar, la tiroidectomía total debe asociarse a una linfadenectomía radical modificada. Sin embargo, cuando no se ha llegado a éste diagnóstico, la necesidad de la linfadenectomía es discutible para el tratamiento quirúrgico del carcinoma papilar de tiroides. La razón es que, aunque la afección cervical linfática suele encontrarse en el 50 – 90% de los casos, según el tipo de linfadenectomía realizada, solo un 10% de los ganglios con afección microscópica desarrollan enfermedad clínicamente evidente. [74,75] En nuestro medio se ha demostrado un impacto negativo de la presencia de ganglios linfáticos con metástasis en el periodo libre de enfermedad. [84]

Se ha estimado que la posibilidad de recidiva ganglionar puede elevarse hasta un 30 a 50% a los 10 años y de acuerdo con Mazzaferri y Kloos [85] las metástasis linfáticas, de modo especial las cervicales que son bilaterales (10-23% de los casos), las mediastínicas, funcionan como variables independientes que afectan a la recidiva y a la supervivencia, de tal forma que una disección orientada a dichos compartimentos anatómicos mejora significativamente ambos parámetros en los pacientes con tumores T1-T3. [87]

Sin embargo la disección radical de cuello modificada o algún tipo de resección linfática en este tipo de pacientes no ha sido establecida [80], por lo tanto, la disección de cuello con metástasis linfáticas puede reducir la recurrencia regional comparada con la toma de muestras (cherry picking) [84], pero la extensión de la disección de cuello aún no se determina con claridad. [85] Sin duda el identificar los ganglios linfáticos afectados dependiendo si estos están clínicamente identificados o no, previo a la cirugía, pudiera tener ventajas en determinar la extensión de resección linfática suficiente a fin de evitar diseccionar regiones del cuello cuya probabilidad de tener metástasis sean bajas o nulas.

Objetivo

Por tanto el objetivo del presente trabajo es:

1. Conocer el patrón de diseminación regional en el cáncer papilar de tiroides en:
 - Pacientes con ganglios metastásicos identificados preoperatoriamente
 - Pacientes con actividad microscópica regional demostrada por ganglio centinela
2. Determinar la extensión óptima de la linfadenectomía en cada uno de estos casos.

Material y método

Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, comparativo, transversal en dos grupos de pacientes con carcinoma papilar de tiroides, el primer grupo (G1) con cáncer papilar de tiroides y ganglios con actividad metastática demostrada por palpación y ultrasonido (US) preoperatorio a quienes se les realizó tiroidectomía total y disección radical modificada de cuello incluyendo niveles linfáticos de I al VI (TT + DRMC); y el grupo dos (G2) compuesto también por pacientes con cáncer papilar de tiroides, sin ganglios palpables o demostrables por US y que tuvieron ganglio centinela (detectado por azul patente) positivo a actividad metastática y en consecuencia también se les realizó TT + DRMC.

La disección radical modificada de cuello se realizó de acuerdo a los lineamientos de la American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer [8] y el nivel central se clasifico de acuerdo a el Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer.[83] Todos los niveles linfáticos resecados fueron separados por el cirujano en el campo quirúrgico y enviados a patología por separado.

Técnica del Ganglio Centinela con colorante

El ganglio centinela se realizó inyectando 0.5 ml de azul patente ((Isosulfan Blue Vital Dye. Lymphazurin 1%. Hirsch Industries. Richmond. VA. EEUU), dentro del tumor primario y siguiendo visualmente la vía de diseminación hasta encontrar un ganglio pintado de azul.

Variables

Las variables a evaluar fueron edad, sexo, tamaño de tumor primario, presencia de multicentricidad, invasión capsular, permeación vascular, permeación linfática, así como frecuencia de actividad metastática en los diferentes niveles linfáticos resecados.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico por medidas de tendencia central y se realizaron comparaciones por medio de prueba de Fisher, Chi cuadrada (X^2), t de student, y Odds ratio, todas con nivel de significancia de $p=0$ o < 0.05 .

Resultados

El G1 estuvo compuesto por 20 mujeres y 6 hombres con un promedio de edad 42 años con un rango de 17 a 67 años, el G2 con 18 mujeres y 2 varones y un promedio de edad de 39.7 años con un rango de 19 a 58 años. Ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa. (Exacta de Fisher $p=0.16$)

En cuanto al tamaño del tumor primario para el G1 fue de 3.8 cm. (2-4 cm) y para el grupo G2 fue de 1.98 cm. (1-2.5cm), al compararlos por medio de la prueba T de student se obtuvo una $p=0.0001$

El G1 presentó 6 casos de multicentricidad, mientras que el G2 solo un caso, la comparación por medio de X^2 Con corrección de Yates tuvo una $p=0.2012$

Se encontró invasión capsular en 16 casos (61.5%) del G1 y en el grupo II se encontraron 9 casos (45%). Al comparar ambos grupos por medio de X^2 se obtuvo una $p=0.2643$

La permeación vascular estuvo presente en 12 casos (46.1%) del G1 y en 7 casos (35%) del G2, al comparar con X^2 se tuvo una $p=0.4463$

Al evaluar la permeación linfática, esta se encontró en 17 casos del G1 y en 5 casos del G2. La comparación por X^2 dio una $p= 0.0087$, con un Odds ratio de 5.66 (95 % CI 1.55 a 20.69)

En cuanto a los pacientes del G2, de los 20 ganglios centinela, las localizaciones más frecuentes fueron: nivel VI con 16 casos (de estos 8 correspondieron a ganglio paratraqueal y 8 a pretraqueales). Los restantes 4 ganglios centinela encontrados correspondieron al nivel IV.

Los 8 paratraqueales y 4 del nivel IV correspondieron a tumores presente en la mitad superior del lóbulo tiroideo afectado, mientras que los 8 pretraqueales correspondieron a tumor primario presente en la mitad inferior del lóbulo afectado.

El grupo I se obtuvieron un total de 585 ganglios, siendo de estos positivos a actividad metastática 189, en el G2 se obtuvieron un total de 347 ganglios y de estos 66 fueron positivos a actividad metastática. La comparación entre grupos para la presencia de mayor o menor cantidad de ganglios con actividad metastática no tuvo diferencia estadística ($X^2 0>0.05$)

La distribución y porcentaje de ganglios positivos de acuerdo a los niveles estudiados por grupos se encuentra en la tabla I

Nivel ganglionar	Número de ganglios	
	G1 n (%)	G2 n(%)
Ia	0	0
Ib	0	0
Ila	35 (18.5%)	1 (1.51%)
Ilb	0	0
III	46 (24.3%)	6 (9.09%)
IV	33 (17.46%)	12 (18.18%)
Va	6 (3.17%)	0
Vb	20 (10.58%)	0
VI	49 (25.92%)	47 (71.2%)

Tabla distribución y porcentaje de ganglios positivos de acuerdo a los niveles estudiados por grupo.

Discusión

Por muchos años la presencia o no de metástasis regionales en el cáncer papilar de tiroides ha sido motivo de controversia respecto a si implican un peor pronóstico o simplemente implican una cirugía técnicamente más extensa, sin embargo trabajos recientes demuestran que es la responsable del mayor número de recidivas locorregionales y que en determinados grupos de riesgo pueden afectar claramente la supervivencia. [88]

Nuestros resultados resaltan dos situaciones muy claras, en primer lugar el tamaño del tumor primario determina la presencia de ganglios palpables o no palpables al mostrar una franca diferencia ente tumores menores de 2 centímetros y más de esta medida.

Por otra parte la permeación linfática, también marca una diferencia franca ya que al estar presente se determina que la posibilidad de tener ganglios palpables y en mayor cantidad es cinco veces más que no tener esta permeación linfática.

Encontramos una marcada diferencia entre la distribución de ganglios metastáticos ante las dos situaciones estudiadas, así cuando se tiene un tumor maligno de menos de 2 cm y sin ganglios palpables preoperatoriamente, pero que durante el intraoperatorio se determine una metástasis linfática, será suficiente la resección de los niveles linfáticos IIa, III, IV y VI. Mientras que al tener ganglios palpables o demostrados preoperatoriamente por ultrasonido, la disección radical modificada deberá interesar los niveles IIa, III, IV, V y VI.

Conclusión

Si durante una tiroidectomía, se encuentran ganglios, no detectados previamente, con actividad metastática microscópica se deberá hacer resección de los niveles linfáticos IIa, III, IV y VI. Mientras que al tener ganglios palpables o demostrados preoperatoriamente, la linfadenectomía deberá incluir los niveles IIa, III, IV, V y VI.

Bibliografía

1. American Cancer Society. Cancer Facts & figures 2014, Atlanta, GA: American Cancer Society.
2. De Vita, Hellman, and Rosenberg's . Principles & practice of Oncology. 9th Ed. P:1460-1468
3. Herrera GA, Granados GM. Manual de Oncología. Procedimientos Médico Quirúrgicos. 5ª Edición 2013 p. 379-392
4. Surgical Approaches in Thyroid Cancer and lymph node metastases. El sevier Best Practice and research. Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008; 22, (6), pp 971-987
5. NCCN, clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM). Thyroid Carcinoma Version 2013.2
6. Vásquez S, Granados GM, Luna OK, Carrillo JF. Evaluación de la morbilidad por disección del compartimiento central en cáncer papilar de tiroides. Cirujano General. 2011; 33 (2); 111-114
7. Nixon I.J, Shah J.P, Well differentiated thyroid cancer: are we over treating our patients. The Journal of Cancer Surgery. EJSO 40 (2014) 129-132
8. Brendan C. Stack, Jr. (Chair), Roberte L. Ferris, Goldenberg D, Shaha A, Sheth S. Tufano R. American Thyroid Association. Consensus Review and Statement Regarding the Anatomy, Terminology, and rationale for Lateral Neck Dissection in Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2012; 22 (5): 501-508
9. Seok KB, Chang CE, Yoon YH, Hyun KD. Predictive Factors For Ipsilateral or Contralateral Central Lymph Node Metastasis in Unilateral Papillary Thyroid Carcinoma. Ann Surg. 2009; 249 (5): 840-844
10. Sherman, S.I. Thyroid carcinoma. Lancet, 2003; 361 (9356): p.501-11
11. Granados GM, et al. Cáncer Diferenciado de la Tiroides. Aspectos generales. Cancerología 4 (2009):65-71
12. Schwartz. Principios de Cirugía 8ª Ed. p.1396-1400
13. Sadler TW; Ph. D Lagman. Embriología Médica. 6ª Ed. 1993. P 314-315
14. Testud L, Latarjet A. Anatomía Humana. Tomo III. 9ª Ed. 1980. pp 1025-1052.
15. Ganong W.F. McpheeS. Fisiopatología Médica. 2ª Ed. P 547-566.
16. Way LW. Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos. 7ª Ed.2005. P. 331-339
17. Ganong WF. Fisiología Médica 16ª Edición. p. 427-441
18. Granados GM, Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. Gaceta Médica de México. Artículo de Revisión. 2014;150:65-77
19. Guarino,E. Tarantini B, Pilli T, Checchis. Presurgical serum Thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cáncer. 2005;15(9) 1041-45
20. Pacini F, Burrón L, Ciuli C, Di Cairano G, Guarino E. Managemente of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004; 31(10):1443-49
21. Sabate M. biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer diferenciado de tiroides. Rendimiento diagnóstico y validación clínica: Barcelona 2013.
22. Cibas ES, Ali SZ, The Bethesdasystem for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2009;19(11):1159-65
23. Bongiovani M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: meta-analysis. Acta Cytol. 2012; 56(4):333-39
24. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. Ann Surg. 2007; 245(3):366-78
25. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in defferentiated thyroidcarcinoma. Surgery. 1988;104:947-53
26. Hay ID, Bergstralh EJ, Goelner JR, Ebersold JR Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery. 1993;114:1050-58
27. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of the thyroid. Surgery. 1994; 116:1036-41
28. Edge S.B Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid. En AJCC cáncer Staging Manual 7 ed. New York, NY: Springer, 2010. P. 87-96
29. Greene FL, Balch ChM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow, Page DL. AJCC cancer Staging Handbook: TNM classification of malignant Tumors,
30. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by tha American Head and Neck Society and the American

- Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:751-58
31. Ferlito A, Robbins KT, Silver CE. Classification of Neck Dissections: an evolving system. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36:127-34
 32. Garcia GJ, Alva LF, Garcia JC. Caracterización de cadenas ganglionares cervicales por USG y PET-CT. *Rev Invest Med Sur Mex.* Julio-Sept 2013;20(3):136-145
 33. Friedman M, Lim JW, Dickey W, et al. Quantification of Lymph nodes in selective neck dissection laryngoscope. 1999;109:368-70
 34. Ferlito A, Robbins T, Shaha JP, et al. Proposal for a rational classification of neck dissection. *Head and Neck* 2011;33:445-50
 35. Gallegos H, Martinez G. La disección radical de cuello en el cáncer de vías aerodigestivas superiores. Indicaciones extensión y radicalidad. *Cir. Ciruj* 2002; 70:369-376
 36. Robbins T, Classification of Neck Dissection, *Otolaryngology Clin. N. Am* 1998;3:639-55
 37. Goepfert H, Jesse RH, Ballantine AJ. Posterolateral neck dissection. *Arc. Otolaryngology* 1980;106:618-20
 38. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214
 39. Mazzaferri et al 2007
 40. Mann B, Buhr HJ. Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma- who benefits? *Langenbecks Arch Surg* 1998;383(5):355-58.
 41. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid I and II: Developing patterns of metastasis and value of prophylactic lymph node excision. *Cancer.* 1970;26:1053-64
 42. Wahl RA, Rimpl I, Luther A, Schabrem J, Differentiated thyroid gland carcinoma pT2-T3 extent of lymphadenectomy. *Lang Arch Chir Suppl Kongr.* 1998;115:203-11
 43. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2013;100(3):410-18
 44. Perrino M, Vannuchi G, Vicentini L, Cantoni G, Dazzi D, Colombo C et al Outcome predictors and impact of central node dissection and radiometabolic treatments in papillary thyroid cancers < or = 2 cm. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(1):201-10
 45. Moo TA, McGill J, Allendorf J, Lee J, Fahey T 3rd, Zamegar R. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2010;34(6):1187-91
 46. Tisell LE, Nilsson B, Mólne J, Hansson G, Fgálling M, Jonsson S, Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg.* 1996;20:854-59.
 47. Yu WB, Tao SY, Zhang NS. Is level V dissection necessary for Low Risk patients with papillary thyroid cancer metastasis in lateral neck levels II, III and IV. *Asian Pac J cancer Prev* 2012;13(9)4619-22
 48. Joao Goncalves Filho MD, Kowalsky LP, Surgical complications after thyroid surgery in a cancer hospital. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2005;132:490
 49. Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: current trends, persisting controversies and unclarified uncertainties. *Surg Oncol.* 2010, 19(2):e57-70.
 50. Guyton CG, Hall JE. Hormonas metabólicas tiroideas. En: *Tratado de fisiología médica.* 12 ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2011. p 907-920.
 51. Fernández JC, El sistema linfático: Historia, iconografía e implicaciones fisioterapeutas, Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p 39-42.
 52. Chevrel JP, Hidden G, Lassau JP, Alesandre JH, Hureau J. Le drainage veineux et lymphatique du corps thyroïde. *J Chir* 1965; 90:445-63.
 53. Pereira JA. Sitges-Serra A. Bases anatómicas del vaciamiento ganglionar cervical central. *Cir Esp* 2002; 71 (3):163-8.
 54. Hernández MG Barros Ac, Del Castillo R. Ganglio centinela en mastología.
 55. Importancia de la disección selectiva de ganglio centinela en el Ca. Papilar de tiroides.
 56. Gallegos HF. El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones prácticas en oncología. *Rev. Mex. Anestesiología* Vol. 30, Sup 1, abril -junio 2007 pp 5193-5199.
 57. Morales PE, Coromoto NB. Historia del ganglio centinela. *Rev. FAc. Med.* Vol 30 No. 1; 2007 (100-102).
 58. Vera DR, Erik WR, Stadalnik RC. Sentinel node imaging via a non particulate receptor-binding radiotracer. *J Nucl Med* 1997; 38:530-35.

59. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph node detection- an overview. *Eur J NUcl Med* . 1999; 26 (4 Suppl):S36-42.
60. Congreso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cancer de mama. Sociedad española de Senología y Patología mamaria. Marzo 2007, Madrid. *Rev senología patol mam* 2007; 20 (1), p. 16-20.
61. Sociedad española de radiofarmacia. Disponible en www.radiofarmacia.org, Ago 2013.
62. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG. The expanding clinical role of intraoperative gamma probes. En: Freeman LM. *Nucl Med Ann*. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1997. P 209-37.
63. Jimenez IR, Roca M, Vega E, García ML, Benítez A, Bajén M, Martón Comín J. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. *Nucl Med Commun*. 2008; 29(2):166-72.
64. Mucientes J, Cardona J, Delgado R, Izarduy L, Salazar G, Prieto A, et al. SPECT-CT in sentinel node detection in patients with melanoma. *Rev Esp Med Nucl*. 2009; 28(5):229-34.
65. Zanzonico P, Heller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med*. 2000; 30(1):33-48.
66. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localization. *Eur J NUcl Med*. 1998; 25 (9):1224-31.
67. Moreno Elola A, Román Santamaría JM, Ruiz Rodríguez J, González Mate A, Delgado Bolton R, Cabrera Martín MN, et al. Controversias en la biopsia del ganglio centinela de la mama. *Rev Oncol*. 2004; 6(3):122-29.
68. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7:361-66.
69. Kaczka K, Luks B, Jasion J, Pomorski L. Sentinel lymph node in thyroid tumors- own experience. *Conte,p Oncol (Pozn)* 2012; 17 (2):184-89.
70. Fernández A, Vidal-Sicart S. El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones clínicas en neoplasias de mama y melanoma. *Rev Esp Med Nucl* . 2000; 19(5):371-90.
71. Van Diest PJ; Torrenga H, Borgstein PJ, Pijpers R, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35:14- 18.
72. Blaheta HJ, Schittek B, Breuninger H, Maczey E, Kroeber S, Soltar K et al. Lymph node micrometastases of cutaneous melanoma: increased sensitivity of molecular diagnosis in comparison to immunochemistry. *Int J Cancer* 1998; 79:318-23.
73. Lee HS, Lee HE, Park do J, Park YS, Kim HH. Precise pathologic examination decreases the false negative rate of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar; 19 (3):772-8.
74. Larrad Jimenez A, Stiges Serra- Avances en el tratamiento quirúrgico. *Endocrinol Nutr* 2005;52:11-7.
75. Nocuuch M, Yamada H, OHTA N Regional Lymph Node Metastases in well differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg* 1987;72-100-3.
76. Rajeev P, Ahmed S, Ezzat TM, Sadler GP, Mihai R. The number of positive lymph nodes in the central compartment has prognostic impact in papillary thyroid cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(3):377-82.
77. Ito Y, Tsushima Y, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M, Inoue H, et al. Significance of prophylactic modified radical neck dissection for patients with low-risk papillary thyroid carcinoma measuring 1.1-3.0 cm: first report of a trial at Kuma Hospital. *Surg Today*. 2011;41(11):1486-91.
78. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope*. 2008 Dec;118(12):2161-5.
79. de Meer SG, Dauwan M, de Keizer B, Valk GD, Borel Rinkes IH, Vriens MR. Not the number but the location of lymph nodes matters for recurrence rate and disease-free survival in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2012;36(6):1262-7.
80. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
81. Wu G, Fraser S, Pai SI, Farrag TY, Ladenson PW, Tufano RP. Determining the extent of lateral neck dissection necessary to establish regional disease control and avoid reoperation after previous total thyroidectomy and radioactive iodine for papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2012;34(10):1418-21.
82. Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(5):501-8.
83. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1153-8.
84. Mirallié E, Visset J, Sagan C, Hamy A, LeBodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastases of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 1999; 23:970-4.

85. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1446-63.
86. Kebelew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer complete rational approach. *World J Surg* 2000; 24:942-51.
87. Scheumann GF, Gimm O, Wegwnwer G, Hundeshagen H, Draille H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *Worl J Surg.* 1994;18 559-68.
88. Noguchi S, Murakami S, Yamashita H, Toda M, Kawamoto H. Papillary thyroid carcinoma. Modified radical neck dissection improves prognosis. *Arch Surg.* 1998;133:276-80.