



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Propuesta de Tesis para obtener el Título de Especialista en Cirugía Oncológica

Características Clínico-Patológicas de los Pacientes con Carcinoma Bien Diferenciado de Tiroides menor a 4 cm que presentan Actividad Metastásica Ganglionar en Nivel Central

Estudio de Cohorte Realizado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

ALUMNO: ADMEL ALBERTO LÓPEZ CÁRDENAS

Residente de 3° año Cirugía Oncológica MATRICULA: Extranjero

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Email: admellopez@gmail.com TEL: 5513996721

ASESOR: JOSÉ ALBERTO ABREGO VASQUEZ

Cirujano Oncólogo

Médico Adscrito de Cirugía Oncológica en Hospital de Oncología

Email: abregopepe@hotmail.com TEL: 55789790



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

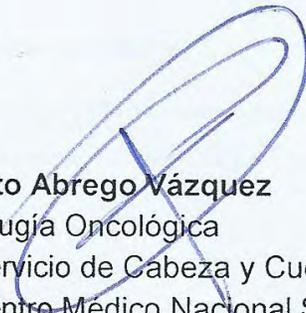
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



Dr. Admel Alberto López Cárdenas
Médico Tesista

UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS



Dr. José Alberto Abrego Vázquez
Asesor - Cirugía Oncológica

Médico Adscrito al Servicio de Cabeza y Cuello

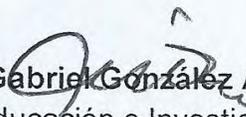
UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS



Dr. José Francisco Gallegos Hernández

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica

UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS



Dr. Gabriel González Ávila

Dirección de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS



IMSS
CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **06/05/2016**

M.C. JOSE ALBERTO ABREGO VASQUEZ

P R E S E N T E

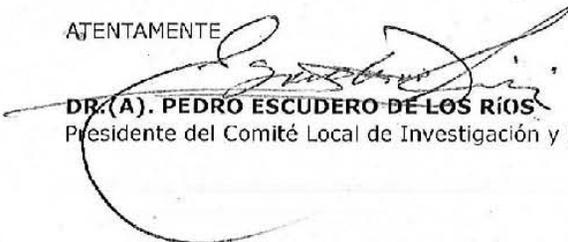
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Características Clínico-Patológicas de los Pacientes con Carcinoma Bien Diferenciado de Tiroides menor a 4cm que presentan Actividad Metastásica Ganglionar en Nivel Central Estudio de Cohorte Realizado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3602-25

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

*A mi Esposa, **Gris**,
Por siempre estar a mi lado;
En las buenas y en las malas*

*A mis Padres, **Yolanda e Iván**,
Por darme el mayor regalo que un padre puede dar,
Educación*

ALUMNO: ADMEL ALBERTO LÓPEZ CÁRDENAS

Residente de 3er año Sub-especialidad Cirugía Oncológica

Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, IMSS

Email: admellopez@gmail.com TEL: 5513996721

ASESOR: DR. JOSÉ ALBERTO ABREGO VAZQUEZ

Médico Adscrito de Cirugía Oncológica

Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, IMSS

Email: abregopepe@hotmail.com TEL: 55789790

TUTOR: JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ

Jefe Servicio Tumores de Cabeza y Cuello

Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, IMSS

Email: gal61@prodigy.net.mx TEL: 5510686006

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: DR. ROSBEL TOLEDO ORTIZ

Médico adscrito al servicio de Promoción de la Salud

Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, IMSS

Email: rosbel.toledo@gmail.com

Contenido

RESUMEN	8
TÍTULO	8
ANTECEDENTES	8
OBJETIVO	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA	9
EXPERIENCIA DEL GRUPO	10
TIEMPO A DESARROLLAR	10
MARCO TEÓRICO	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
JUSTIFICACIÓN	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
HIPÓTESIS GENERAL	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS SECUNDARIOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	23
LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	23
DISEÑO DEL ESTUDIO	24
TIPO DE ESTUDIO	24
UNIVERSO DE TRABAJO	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	24
TAMAÑO DE MUESTRA	24
TIPO DE MUESTREO	25
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	25
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28

<u>ASPECTOS ÉTICOS</u>	<u>28</u>
<u>RECURSOS HUMANOS Y TÉCNICOS</u>	<u>29</u>
<u>RECURSOS FINANCIEROS</u>	<u>29</u>
<u>FACTIBILIDAD</u>	<u>29</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>30</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>36</u>
<u>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</u>	<u>39</u>
<u>ANEXO</u>	<u>40</u>
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>42</u>

RESUMEN

TÍTULO: Características clínico-patológicas de los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides menor a 4 cm que presentan actividad metastásica ganglionar en nivel central.

Estudio de cohorte realizado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

ANTECEDENTES: El cáncer bien diferenciado de tiroides representa el 90% de todos los cánceres del tiroides. En México, afecta alrededor de 1,500 personas al año, principalmente mujeres jóvenes en una relación de 8:1 respecto a los hombres. El tratamiento es quirúrgico. El procedimiento dependerá del tamaño del tumor y la extensión de la enfermedad. El patrón de diseminación del carcinoma bien diferenciado de tiroides puede ser local, linfático y hematógeno. La diseminación linfática regional se presenta entre un 20-50% de los pacientes al momento de recibir tratamiento inicial. Este porcentaje alcanza el 90% cuando consideramos la enfermedad micrometastásica¹. El sitio más común son los ganglios del nivel central del cuello, seguidos por los ganglios laterales ipsilaterales². Las metástasis ganglionares confieren un riesgo independiente en la disminución de la supervivencia; y, un mayor riesgo de recurrencia loco-regional en aquellos pacientes mayores de 45 años, con múltiples ganglios metastásicos y, con extensión extra-capsular³.

La disección ganglionar de cuello, sobre todo, del nivel central tiene 2 indicaciones: terapéutica y electiva. Se recomienda la disección de cuello terapéutica en pacientes con ganglios clínicamente afectados. El papel de la disección del compartimiento central de manera electiva al momento de la cirugía inicial continúa siendo controversial. Los beneficios potenciales de la disección de nivel central electiva son: 1) La resección de enfermedad metastásica subclínica con la mejora subsecuente en las tasas de recurrencia; 2) Evitar la reoperación del compartimiento central, lo cual puede estar asociado a un aumento de riesgos; y 3) disminuir los niveles de tiroglobulina (Tg) durante el seguimiento. Dada las excelentes tasas de supervivencia general y la morbilidad potencial al realizar una segunda cirugía cervical,

la recurrencia locorregional es un asunto importante en el manejo de los pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides³.

De acuerdo a la guía de la Asociación Americana de Tiroides, una de las metas de la cirugía, en el manejo del cáncer bien diferenciado de tiroides, es disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad y la diseminación metastásica². La presencia de metástasis ganglionar es un factor de riesgo independiente para recurrencia. Los pacientes con cáncer papilar de tiroides y metástasis ganglionar son etapificados actualmente de acuerdo a la presencia o ausencia de metástasis ganglionar en los diferentes compartimientos. La extensión de la enfermedad en los ganglios no está considerada en los sistemas de etapificación actual¹.

OBJETIVO: Describir las características clínico-patológicas de los tumores menores de 4 cm con actividad metastásica ganglionar de nivel central.

MATERIAL Y METODOS: Se realizará una cohorte descriptiva, retrospectiva, observacional y analítica en pacientes con el diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides tratados con cualquier tipo de tiroidectomía y disección ganglionar de cuello que incluya el nivel central en el Hospital de oncología de CMN SIGLO XXI. Se recabarán los datos del expediente clínico. El análisis estadístico será analítico. Se buscará establecer el porcentaje de tumores menores de 4 cm operados en nuestra institución que presentan diseminación linfática al momento de su tratamiento quirúrgico. Y describir las características clínico-patológicas del tumor primario que podrían ser consideradas como factor pronóstico para la diseminación linfática en etapas más tempranas. Ameritando tratamiento adicional por las características de la extensión de la enfermedad.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: Se requiere de un médico adscrito responsable del proyecto, asesor metodológico, así como, médico tesista.

Expediente clínico, computadora, sistema estadístico SPSS. Infraestructura Hospital de Oncología CMN SIGLO XXI.

EXPERIENCIA DEL GRUPO: Los médicos adscritos al servicio de tumores de cabeza y cuello cuentan con experiencia en el manejo de carcinoma bien diferenciado de tiroides. En aquellos pacientes de alto riesgo, la disección del nivel central de cuello se realiza de manera rutinaria. Y esta enfermedad es el principal motivo de consulta.

TIEMPO A DESARROLLAR: 6 meses.

MARCO TEÓRICO

El cáncer bien diferenciado de tiroides representa el 90% de todos los cánceres del tiroides. En los EEUU, aproximadamente 63,000 nuevos casos de cáncer de tiroides fueron predichos a ser diagnosticados en 2014; en comparación con los 37,200 casos en 2009 cuando las últimas guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA, por sus siglas en inglés) fueron publicadas. La incidencia anual casi se ha triplicado de 4.9 por 100,000 en 1975 a 14.3 por 100,000 en 2009⁴. Según la estadística oficial publicada en 2008, México reportó 3,195 casos de cáncer de tiroides (1,351 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 habitantes⁵.

Su incidencia ha incrementado, y la mortalidad disminuido gracias al aumento del uso del ultrasonido (US) para diagnosticar tumores pequeños. Recibiendo tratamiento temprano, con mejor pronóstico. La relación mujer:hombre es de 4.4:1⁵. El incremento de la incidencia consiste en un 49% de cánceres que miden 1 cm o menos, y en 87% aquellos que miden 2 cm o menos⁶. La máxima frecuencia tiene lugar entre los 41 y los 50 años, y el 60% de los casos acontecen entre los 31 y los 60 años⁵.

Para 2019, el estudio publicado por Aschebrook-Kilfoy B, et. al, predice que el cáncer papilar de tiroides se convertirá en el tercer cáncer más común en la mujer con un costo de 19-21 billones de dólares en los EEUU⁴.

El cáncer de tiroides bien diferenciado se origina de las células epiteliales foliculares del tiroides. De los cánceres bien diferenciados, el cáncer papilar comprende el 85% de los casos; comparado con el 12% que corresponde a la histología folicular, incluyendo al carcinoma convencional y oncocítico (Células de Hürthle), y con los tumores pobremente diferenciados que son menos de 3%⁴.

La exposición accidental o terapéutica a dosis bajas de radiación ionizante es el factor de riesgo mejor conocido para el cáncer diferenciado, aunque solo el 1.8-10% de los expuestos lo desarrollan. Otros factores son la dieta baja en yodo con bocio

preexistente, la obesidad y la predisposición genética (asociación a enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner y síndrome de Peutz-Jehgers)⁵. Se ha postulado la existencia de un síndrome de cáncer familiar en tiroides sin relación con el cáncer medular que explicaría menos del 5% de los casos y con mayor agresividad⁷. Familiares de pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides no-medular pueden ser considerados en riesgo, basados en evidencia epidemiológica que demuestra que el 5-10% de los cánceres bien diferenciados de tiroides tienen una aparición familiar⁴.

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 carcinogénico. En el cáncer bien diferenciado 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 radiaciones⁸. 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^{9,10}. 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 histonas¹¹. 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 metastásicos¹².

El carcinoma papilar convencional se caracteriza por presentar papilas y cambios nucleares típicos, como aumento de tamaño, aspecto claro o "vacío" (80%), contorno irregular con pliegues profundos en la membrana nuclear y pseudoinclusiones (80-85%). Las papilas están conformadas por un tallo fibrovascular, de longitud y espesor variables, cubierto por células neoplásicas. Las variedades histológicas de peor pronóstico son: esclerosante difusa, folicular difusa, células altas, trabecular, células columnares y desdiferenciado (carcinoma poco diferenciado/indiferenciado con componente de carcinoma papilar)¹³. Las variedades con mejor pronóstico son: encapsulada y microcarcinoma papilar. Finalmente, las variedades de pronóstico similar son: folicular, sólida, de células oxífilas (células de Hürtle), estroma similar a fascitis nodular, macrofolicular, similar a tumor de Warthin, cribiforme-morular y la variedad con estroma lipomatoso.

En el cáncer folicular, se debe buscar la invasión capsular y vascular. Se considera que hay invasión capsular cuando el tumor penetra el espesor total de la misma, en tanto que la invasión vascular se define como el crecimiento intravascular de una masa tumoral polipoide cubierta por el endotelio. Los vasos afectados deben encontrarse en el interior o fuera de la cápsula¹⁴. Se clasifica en dos tipos, con importantes implicaciones pronosticas según el grado de invasividad: mínimamente invasor (encapsulado) y ampliamente invasor¹⁵. La alta celularidad, el tipo de crecimiento sólido o el pleomorfismo nuclear no indican tumor maligno.

El cáncer bien diferenciado suele permanecer confinado a la glándula durante mucho tiempo, pero a medida que avanza la edad de presentación se relaciona con mayor agresividad local y capacidad metastásica. La agresividad local se refiere a la extensión extratiroidea y, en consecuencia, a la infiltración de los tejidos adyacentes, incluidos los músculos pretiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, la laringe, la hipofaringe, el esófago, e incluso la piel. Las metástasis ganglionares son comunes en el cáncer papilar y más frecuentes en los jóvenes; sin embargo, su presencia no significa un pobre pronóstico de supervivencia. Desde el

punto de vista histológico, el 70-80% de metástasis ganglionares se documentan en la disección electiva del cuello, siendo más frecuentes en los ganglios peritiroideos, seguidos de la cadena yugular profunda ipsilateral, los mediastínicos y, finalmente, el hemicuello contralateral. La evidencia indica que, en una proporción significativa de casos, la enfermedad permanece microscópica y subclínica, incluso durante varios años¹⁶. Las metástasis distantes son raras, pero indican un pronóstico menos favorable, principalmente en pacientes de edad avanzada. Con más frecuencia, se localizan en el pulmón, hueso, hígado y el cerebro. El concepto de multicentricidad tiene un origen policlonal¹⁷; ocurre en el 20-88% de los casos. La presencia de invasión capsular confiere un 14% de probabilidades para desarrollar metástasis a distancia; cuando solo hay invasión vascular, un 27%; con invasión capsular y vascular, un 50%; y cuando los vasos capsulares, los extratiroideos y los tejidos peritiroideos están invadidos, hasta un 75% desarrollará metástasis a distancia. El tamaño tumoral también tiene relación con el desarrollo de metástasis a distancia: tumores menores de 2 cm, un 17%; de 2 a 4 cm, un 32%; de 4 a 6 cm, un 29%, y mayores de 6 cm, un 73%¹⁸.

El cáncer bien diferenciado suele presentarse como un nódulo asintomático en una glándula normal. Estos nódulos son comunes; la prevalencia es del 5-6% en mujeres y del 0.5-1% en hombres. Al utilizar el ultrasonido de alta resolución, la prevalencia incrementa hasta el 19-67%, pero solo el 5-15% resultan malignos. Otra forma de presentación son las adenopatías cervicales sin un tumor primario evidente. Clínicamente los tumores localmente avanzados cursan con disfonía, disfagia, disnea, tos o esputo hemoptoico, pero la ausencia de síntomas no descarta la invasión local. Las manifestaciones secundarias a metástasis son raras, aun con presencia a nivel pulmonar⁵.

Para el estudio de los pacientes con sospecha de cáncer de tiroides, el ultrasonido de alta resolución nos permite valorar las lesiones del tiroides en busca de datos de malignidad. Ayuda a documentar adenopatías sospechosas, guía biopsias y permite dar seguimiento a los lóbulos remanentes después de la cirugía tiroidea. Se tiene sospecha de malignidad ante la presencia de microcalcificaciones, nódulos

heterogéneos y sólidos. Lesiones hipocóicas, de bordes irregulares, con hipervascularidad intranodular, y relación "más alto que ancho". También se descartará la malignidad en ganglios mayores de 10-15 mm de diámetro, esféricos, hipocóicos y que carezcan de hilio ecogénico. La presencia de áreas quísticas o con microcalcificaciones son sugerentes de malignidad¹⁹.

El estudio citológico, mediante una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), es el mejor método para la evaluación inicial de un nódulo tiroideo. Su sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para malignidad rebasan el 90%²⁰. La BAAF clasifica el nódulo como benigno, indeterminado o maligno. Un diagnóstico citológico benigno permite observar al paciente o tratarlo médicamente. Asimismo, la confirmación de malignidad indica la necesidad de intervenir quirúrgicamente. Existe la posibilidad de un aspirado indeterminado en el 16-25% de los casos por la presencia de células foliculares o linfoides, que pueden relacionarse con otras entidades, como adenoma, carcinoma folicular, carcinoma papilar de variante folicular, tiroiditis linfocítica o linfoma²¹.

Se ha propuesto el sistema Bethesda para clasificar los resultados de las BAAF o aspirados²². Con este sistema, se han disminuido los aspirados indeterminados a costa de un incremento de los aspirados benignos, pero sin incremento de los malignos, disminuyendo el número de cirugías innecesarias²³ (Tabla 1).

Tabla 1. Sistema Bethesda para clasificar las citologías tiroideas

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

La radiografía de tórax es útil para documentar lesiones metastásicas. La tomografía computarizada o resonancia magnética del cuello y el mediastino superior están indicadas si existen lesiones primarias grandes; o si éstas se introducen en el

estrecho superior del tórax. También, puede estar indicada ante la presencia de múltiples adenopatías voluminosas y la sospecha de invasión local o enfermedad metastásica. Además, permiten evaluar la resecabilidad por recaídas locales o regionales²⁴.

El factor pronóstico más importante para la sobrevida es la edad: a mayor edad, especialmente después de los 40-45 años, mayor agresividad local y capacidad metastásica. Otros factores importantes son la presencia de metástasis a distancia, el tamaño tumoral y la extensión extratiroidea²⁵. Incluso en pacientes jóvenes, la presencia de metástasis a distancia disminuye la sobrevida en un 50%. 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. 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 el 50%. Las metástasis ganglionares no influyen de manera significativa en el pronóstico de sobrevida, excepto tal vez cuando la relación de ganglios metastásicos frente a resecados es alta (odds ratio [OR]: 0.42)²⁶. La enfermedad multicéntrica no influye de manera significativa en el pronóstico de sobrevida, pero se relaciona con mayor riesgo de recaída local²⁷. Hay evidencia de que el estado mutacional de BRAF es un predictor significativo de pobre pronóstico, especialmente en relación con la extensión extratiroidea, la multicentricidad, las metástasis ganglionares distantes y los estadios avanzados²⁸.

Se han propuesto varios sistemas de etapificación y pronóstico, 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. El sistema pronóstico más utilizado es el propuesto por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Según este sistema, la supervivencia observada a los cinco años para el carcinoma bien diferenciado en etapa I es del

96.4-97.9%; en la etapa II, del 86.9-93.8%; en la etapa III, del 49.8-83.6%, y en la etapa IV, del 32.7-48.7%²⁹.

El cáncer bien diferenciado de tiroides tiene buen pronóstico, pero el 10% de los pacientes muere por esta enfermedad debido a la morbilidad y recurrencia. Los pacientes de bajo riesgo con metástasis en ganglios linfáticos en cuello no tienen importancia clínica en los resultados. En un estudio del SEER de 9,904 pacientes con carcinoma papilar de tiroides, mayores de 45 años, encontró que la presencia de ganglios metastásicos, metástasis a distancia y tamaño del tumor más grande predicen significativamente pobres resultados en el análisis multivariado. La supervivencia a 14 años fue de 82% en pacientes sin metástasis a ganglios linfáticos vs 79% con los que sí tenían metástasis, con una diferencia estadísticamente significativa³⁰.

Otros registros recientes del SEER concluyeron que pacientes con ganglios linfáticos metastásicos en cuello confirieron un riesgo independiente de disminución de la supervivencia en pacientes con carcinoma folicular y pacientes con carcinoma papilar mayores de 45 años; así como el riesgo de recurrencia regional mayor, sobre todo en aquellos con múltiples ganglios con metástasis y extensión extracapsular³¹.

Los objetivos básicos en el tratamiento inicial de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado son mejorar la supervivencia general, supervivencia específica para la enfermedad, disminuir el riesgo de enfermedad persistente/recurrente, y morbilidad asociada. Los objetivos específicos de la terapia inicial son: 1) Resecar el tumor primario, la enfermedad que se ha extendido fuera de la cápsula, y las metástasis linfáticas clínicamente significativas. La resección quirúrgica completa es un determinante importante de los resultados, mientras que las metástasis ganglionares residuales representan el sitio más común de persistencia/recurrencia de la enfermedad. 2) Minimizar el riesgo de recurrencia de la enfermedad y diseminación metastásica. 3) Facilitar el tratamiento post-quirúrgico con yodo radioactivo, cuando sea apropiado. 4) Permitir una etapificación adecuada y estratificación del riesgo de la enfermedad. 5) Permitir una vigilancia a largo plazo

adecuada para recurrencia de la enfermedad. 6) Minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento.

La diseminación linfática a nivel central se presenta entre un 20-50% de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, e incluso puede estar presente cuando el tumor primario es pequeño e intratiroideo. Este porcentaje alcanza el 90% cuando consideramos la enfermedad micrometastásica.⁴

Es más común que los ganglios malignos se presenten en los niveles III, IV, y VI que en el nivel II³²; aunque esto podría no ser cierto para el cáncer papilar de tiroides ubicado en el polo superior del tiroides, el cual tiene una propensión más alta para demostrar metástasis saltonas a los niveles II y III³³.

De acuerdo a la guía de la Asociación Americana de Tiroides el abordaje quirúrgico del nivel central de cuello para una lesión maligna originada en las células foliculares es: A) Para pacientes con cáncer de tiroides > 4 cm, enfermedad extratiroidea macroscópica (T4), o enfermedad clínicamente aparente en ganglios (N1) o sitios distantes (M1), el procedimiento quirúrgico inicial es Tiroidectomía total y resección macroscópica de todo el tumor primario. B) Para pacientes con cáncer de tiroides > 1 cm y < 4 cm sin extensión extratiroidea, y sin evidencia clínica de ganglios linfáticos metastásicos (cN0), el procedimiento quirúrgico inicial puede ser bilateral (Tiroidectomía total) o unilateral (lobectomía). C) Para paciente con cáncer de tiroides < 1 cm sin extensión extratiroidea, y cN0, el tratamiento quirúrgico inicial debe ser lobectomía⁴.

El papel de la disección del compartimiento central de manera electiva al momento de la cirugía inicial continúa siendo controversial. La Asociación Americana de Tiroides recomienda la disección de ganglios linfáticos en: A) La disección terapéutica de nivel central de cuello en pacientes con ganglios centrales clínicamente involucrados debe acompañar la tiroidectomía total para eliminar la enfermedad del nivel central. B) La disección electiva de nivel central de cuello (ipsilateral o bilateral) debe ser considerada en pacientes con cáncer papilar de tiroides con ganglios centrales clínicamente negativos (cN0) que tienen tumor

primario avanzado (T3 o T4), ganglios laterales clínicamente involucrados (cN1b). C) La tiroidectomía sin disección electiva de nivel central de cuello puede ser apropiada para cáncer papilar de tiroides pequeño (T1 o T2), no invasivo, ganglios clínicamente negativos (cN0)⁴.

Las metástasis linfáticas regionales están presentes al momento del diagnóstico en la mayoría de los carcinomas papilares. Algunos estudios no han identificado un impacto; sin embargo, características de las metástasis linfáticas pueden discriminar el riesgo de recurrencia en los pacientes, especialmente en aquellos con metástasis clínicamente evidentes, múltiples metástasis, metástasis voluminosas, y/o extensión extracapsular⁴.

En muchos pacientes, las metástasis linfáticas en el nivel central no se aprecian en los estudios preoperatorios, o en la inspección durante la cirugía. Basado en información limitada, se sugiere que la disección electiva mejora la supervivencia específica para la enfermedad, recurrencia local, y los niveles post-tratamiento de tiroglobulina. También ha sido usado para determinar la terapia con yodo⁴.

La resección de los ganglios en nivel VI cN0 detecta un número substancial de pacientes con enfermedad pN1; sin embargo, el efecto directo a largo plazo es pequeño. Algunos grupos seleccionan la disección electiva en pacientes con características pronósticas asociadas con aumento en el riesgo de metástasis y recurrencia (edad avanzada o muy joven, mayor tamaño tumoral, enfermedad multifocal, extensión extra-tiroidea, metástasis lateral conocida)⁴. Algunos grupos aplicarían la disección electiva de nivel VI a pacientes con mejores características pronósticas si el paciente tendrá una tiroidectomía total, y si la información de la linfadenectomía será utilizada para tomar una decisión con respecto al tratamiento adyuvante⁴. La demostración de ganglios no involucrados en la disección profiláctica puede disminuir el uso de radioyodo por algunos grupos.

La decisión de realizar una disección central de cuello electiva en pacientes con enfermedad cN0 debe ser tomada en cuenta no solo para tumores T3 y T4, pero también para todas las lesiones mayores de 1 cm de diámetro, porque la revisión

patológica completa de los ganglios del nivel central puede cambiar tanto la etapa del tumor como el abordaje terapéutico, especialmente para tumores pequeños. De hecho, tumores pT1 con metástasis a nivel central (pT1pN1) usualmente son enviados a tratamiento con radioyodo, mientras que tumores más grandes tal como pT2 sin involucro ganglionar pueden evitarlo³⁴.

En el estudio retrospectivo publicado por Wai-Yin Wilson Kwan et. al, que incluye 105 pacientes dividido en 2 grupos. Grupo A tiroidectomía total (51 pacientes, 49%); Grupo B tiroidectomía total + disección compartimiento central (54 pacientes, 51%). En el grupo B, 43 pacientes presentaron tumores cT1 y cT2. En conjunto, 67% de los pacientes con disección de nivel central (36 de 54) albergan ganglios con metástasis en el nivel VI; solo uno con ganglios clínicamente positivos. Por lo tanto, el 66% (35 de 53) de los pacientes con ganglios clínicamente negativos tendrán ganglios cervicales metastásicos persistentes³⁵.

En el estudio publicado por Giovanni Conzo, et. al, se evaluaron los expedientes clínicos de 752 pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides con cuello clínicamente negativo; dividido en grupo A (tiroidectomía total, n=390 pacientes, 51.9%) y grupo B (tiroidectomía total con disección central profiláctica de cuello, n=362, 48.1%). En el grupo B con una mediana de tamaño del tumor primario de 19 ± 16 mm, la disección central profiláctica de cuello identificó metástasis linfáticas no considerada en 148 casos (41.8%). En 111 casos (30.6%) se encontraron tumores > 1 cm; mientras que, tumores < 1 cm se encontraron en 37 casos (10.2%)³⁶.

En el estudio de Sergio Zúñiga, et. al, que incluye 266 pacientes. La disección profiláctica de nivel central se realizó en 136 pacientes (51.3%). De esos, 112 (82.3%) tenían ganglios metastásicos. La tasa de positividad por tamaño fue 33% para tumores de 1 cm o menos; 88% para tumores 1.1 a 3 cm; 88% para tumores 3.1 a 5 cm; y 76% para tumores mayores de 5 cm³⁷.

En el estudio de S. Costa, et. a., que evalúa 126 pacientes con tiroidectomía total + disección nivel central (Grupo A); y 118 pacientes con tiroidectomía total sola (Grupo

B), 120 pacientes del Grupo A presentaron tumores cT1 y cT2. En el grupo A, 59 de 126 pacientes (47%) tenían metástasis linfáticas³⁸.

La limpieza de los ganglios con infiltración metastásica pueden ofrecer otros beneficios aparte de un ligero beneficio en la sobrevida. Primero que todo está la reducción en la recurrencia después de la disección de nivel central. Múltiples estudios han mostrado tasas de recurrencia alrededor del 10% después de tiroidectomía total y disección de nivel central en pacientes con o sin ganglios metastásicos conocidos en nivel central^{43,44}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una etapificación adecuada del cáncer papilar de tiroides no sería posible sin una disección electiva de nivel central. Si solo se realiza la disección terapéutica del nivel central, el 67% de los pacientes tendrán ganglios cervicales metastásicos residuales post-quirúrgicos³⁵. Este grupo de pacientes desarrollará recurrencia ganglionar cervical posteriormente, y enfrentará la morbilidad de la reoperación.

En la actualidad no existe un consenso unificado sobre qué pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides se les debe realizar disección electiva de nivel central.

En nuestro Hospital de Oncología del CMN siglo XXI no existen datos en cuanto al porcentaje de los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides tratados con tiroidectomía total y disección ganglionar de cuello que incluya el nivel central, que presentan ganglios metastásicos. Además, se deben proponer cuáles son los factores pronósticos clínico-patológicos que están asociados con una mayor incidencia de metástasis ganglionares en tumores menores de 4 cm. Y que pueden modificar el tratamiento adyuvante con la finalidad de disminuir la tasa de recurrencia en los pacientes en edad productiva que son afectados por este padecimiento.

JUSTIFICACIÓN

El carcinoma bien diferenciado de tiroides es una de las patologías que se trata con más frecuencia en el servicio de tumores de cabeza y cuello del hospital de Oncología de CMN siglo XXI, esto implica una vigilancia a largo plazo por más de 10 años. El tratamiento inicial es quirúrgico; en algunos pacientes está indicada la tiroidectomía total y disección del nivel central. Aunque las indicaciones de la disección cervical no están establecidas adecuadamente y varía de acuerdo al grupo quirúrgico.

Aunque esta patología presenta una sobrevida superior al 90% con el tratamiento basado en la tiroidectomía total solamente. La recurrencia a nivel ganglionar puede ser difícil de manejar por la manipulación previa a nivel cervical.

Este estudio tiene la finalidad de permitirnos conocer, en primer lugar, el porcentaje de nuestros pacientes con enfermedad temprana que presentan enfermedad ganglionar no identificada clínicamente. Poder describir las características clínico-patológicas presentes en el tumor primario que estén asociadas a una mayor incidencia de diseminación ganglionar, incluso en etapas tempranas. Tener las indicaciones para el tratamiento adyuvante correspondiente.

El beneficio de realizar este estudio es poder modificar el tratamiento adyuvante de acuerdo a los hallazgos histológicos obtenidos de la disección electiva de cuello; asociados a las características clínico-patológicas del tumor primario que pueden aumentar la incidencia de metástasis no identificadas clínicamente. Y, por ende, incidir en la tasa de recurrencia. Además, podría ser la base para proponer los criterios unificados para el manejo del cáncer papilar de tiroides con ganglios clínicamente negativos en nuestro centro hospitalario.

El beneficio para el IMSS será poder establecer un algoritmo de manejo adecuado para pacientes con cáncer papilar de tiroides y definir un seguimiento basado en el tratamiento adyuvante y el riesgo de recurrencia de acuerdo a los hallazgos en la disección electiva de cuello.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínico-patológicas de los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides menor a 4 cm que presentan actividad metastásica ganglionar en nivel central?

HIPÓTESIS GENERAL

Por ser un estudio descriptivo no es necesario tener una hipótesis.

OBJETIVO GENERAL:

Establecer cuáles son las características clínico-patológicas de los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides menor a 4 cm que presentan actividad metastásica ganglionar en nivel central.

Objetivos Secundarios:

1. Establecer si existe una relación entre el tamaño del tumor primario, la extensión extratiroidea y la actividad metastásica.
2. Determinar factores pronóstico para actividad metastásica en nivel central en tumores menores de 4 cm.
3. Describir la relación entre ganglios positivos y ganglios resecaados en la disección de nivel central.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: Departamento de tumores de cabeza y cuello, UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Diseño del Estudio: Cohorte Descriptiva.

Tipo de Estudio: Observacional, retrospectivo, retrolectivo, analítico.

Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides tratados en el servicio de cabeza y cuello del hospital de oncología; los cuales fueron sometidos a disección ganglionar de nivel central.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes con diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides
4. Pacientes con tratamiento quirúrgico en los cuales se haya realizado disección del nivel central de cuello en el Hospital de Oncología de CMN siglo XXI

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con cirugía previa de cabeza y cuello.
2. Pacientes con antecedente previo de cáncer de vías aerodigestivas superiores.
3. Pacientes con reporte de patología incompleto.
4. Pacientes que hayan iniciado otro tratamiento oncológico previo a la cirugía.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que el reporte de patología el tumor sea mayor de 4cm.

Tamaño de muestra

Se incluyeron a los pacientes que cumplen los criterios de forma consecutiva del periodo de enero del 2010 a diciembre del 2013, registrados en la base de datos de

procedimientos quirúrgicos del servicio de tumores de cabeza y cuello del Hospital de Oncología CMN siglo XXI.

Tipo de muestreo

No probabilístico, de casos consecutivos.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION (UNIDADES)
EDAD AL DIAGNÓSTICO	Cantidad de años cumplidos por un individuo a la fecha del diagnóstico.	Tiempo que ha vivido un ser vivo en años desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico.	UNIVERSAL	CUANTITATIVA DISCRETA (Años)
SEXO	Es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenino y masculino.	Condición orgánica que divide a los individuos en hombre y mujer según su función reproductora.	UNIVERSAL	CUALITATIVA DICOTOMICA 1.- Masculino 2.- Femenino
TAMAÑO DEL TUMOR TIROIDEO	Es el tamaño del tumor del tiroides medido en milímetros	Se tomará el diámetro mayor del tumor en milímetros referido en el reporte de patología	UNIVERSAL	CUANTITATIVA DISCRETA (Milímetros)
NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS	Es el número de ganglio linfáticos obtenidos en la disección del nivel central de cuello	De acuerdo al número de ganglios descritos en el reporte de patología correspondientes al nivel central de cuello	UNIVERSAL	CUANTITATIVA DISCRETA (Número de ganglios)

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION (UNIDADES)
NÚMERO DE GANGLIOS CON METÁSTASIS	Es el número de ganglio linfáticos obtenidos en la disección del nivel central de cuello que presentan enfermedad	De acuerdo al número de ganglios con enfermedad metastásica descritos en el reporte de patología correspondientes al nivel central de cuello	UNIVERSAL	CUANTITATIVA DISCRETA (Número de ganglios).
PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	Es la cirugía correspondiente al tratamiento del carcinoma bien diferenciado de tiroides, en la que se incluya cualquier tipo de tiroidectomía y la disección del nivel central de cuello sus límites: superior hueso hioides; inferior arteria innominada; y laterales arterias carótidas.	El tipo de cirugía realizada referida en la nota post-quirúrgica	UNIVERSAL	<p>CUALITATIVA NOMINAL</p> <p>1.-Tiroidectomía total con disección bilateral de nivel central de cuello</p> <p>2.- Tiroidectomía total con disección bilateral de nivel central de cuello más disección lateral de cuello ipsilateral</p> <p>3.- Tiroidectomía total con disección bilateral de nivel central de cuello más disección lateral de cuello bilateral</p>
INDICACION DE LA DISECCION DEL NIVEL CENTRAL DE CUELLO	<p>ELECTIVA: Ausencia de ganglios metastásicos clínicamente o por ultrasonido.</p> <p>TERAPEUTICA: presencia de ganglios metastásicos detectados clínicamente o por ultrasonido</p>	<p>ELECTIVA: Ausencia de ganglios metastásicos clínicamente o por ultrasonido.</p> <p>TERAPEUTICA: presencia de ganglios metastásicos detectados clínicamente o por ultrasonido</p>	UNIVERSAL	<p>CUALITATIVA DICOTOMICA</p> <p>1.-Terapeutica</p> <p>2.-Electiva</p>
EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR	Extensión de las células tumorales hasta la cápsula o a través de la misma en el sitio u órgano donde se originó el primario	Extensión de las células tumorales hasta la cápsula o a través de la misma en el sitio u órgano donde se originó el primario	UNIVERSAL	<p>CUALITATIVA DICOTOMICA</p> <p>1.- Sí</p> <p>2.- No</p>

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION (UNIDADES)
RELACIÓN ENTRE GANGLIOS METASTÁSICOS Y TOTAL GANGLIOS RESECADOS	Es el número de ganglios linfáticos positivos sobre el número de ganglios linfáticos resecados	El resultado de la división del número de ganglios positivos obtenidos de la disección de nivel central entre el número total de ganglios resecados en la disección de nivel central reportados en el informe de patología	UNIVERSAL	CUANTITATIVA CONTINÚA

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. El estudio se realizó en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el servicio de tumores de cabeza y cuello.
2. En la base de datos de procedimientos quirúrgicos se identificaron a los pacientes con nombre y número de seguridad social con diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides que fueron tratados en este hospital con tiroidectomía más disección del nivel central de cuello.
3. Se obtuvieron en nuestra hoja de recolección los datos de forma retrospectiva en los expedientes clínicos, tomando en cuenta la nota de valoración inicial y el reporte de los estudios de imagen con los cuales se estableció el diagnóstico. Así mismo los datos de la nota post-quirúrgica y el reporte de patología de los cuales se obtendrá el tipo de procedimiento realizado y el número de ganglios resecados del nivel central.
4. A partir de cada una de las hojas de recolección de datos, se procedió a capturar en una base de datos electrónica en el programa Excel.
5. Una vez completa la recolección de datos, se procedió a analizar la información con la finalidad de establecer el porcentaje de pacientes con

enfermedad ganglionar metastásica que no presentaban evidencia clínica de enfermedad.

6. Sometido a revisión por el CLEIS.
7. Elaboración el informe final de resultados, a fin de escribir la tesis para la obtención del grado de especialista en Cirugía Oncológica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Es un análisis descriptivo con las variables universales y de interés; se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables. Para las variables cualitativas, frecuencias simples y porcentajes, para las cuantitativas: media, mediana, desviación estándar o intervalos inter-cuartílicos.
2. Para el análisis inferencial se utilizaron prueba de T de Student o χ^2 en caso de 2 grupos siendo variable cuantitativas o cualitativas respectivamente. O bien en caso de que sean 3 o más grupos prueba de análisis de varianza con A nova.
3. Se realizó un análisis multivariado de las variables resultantes con diferencia estadística.
4. Para todos los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

ASPECTOS ÉTICOS: Se cumple con los principios de la Declaración de Helsinki. La información para este estudio ha sido recopilada del expediente médico de cada paciente sin comprometer la integridad y salud de los mismos. No amerita la firma de consentimiento informado por parte de los pacientes.

RECURSOS HUMANOS Y TÉCNICOS: Se requiere de un médico adscrito responsable del proyecto como tutor con experiencia en el manejo del carcinoma bien diferenciado de tiroides, asesor metodológico, maestro en ciencias. Médico tesista quién realizó el protocolo, el análisis estadístico e interpretación de resultados. Expediente clínico, computadora, sistema estadístico SPSS.

RECURSOS FINANCIEROS: No se requieren.

FACTIBILIDAD: Si es factible, ya que el carcinoma bien diferenciado de tiroides es el principal motivo de consulta en el servicio de cabeza y cuello del hospital de oncología. Se cuenta con los recursos humanos para realización de este protocolo sin necesidad de recursos financieros.

RESULTADOS

Un total de 125 pacientes con el diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides fueron tratados con tiroidectomía total y disección ganglionar del nivel central en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2013. De los cuales, 95 presentaron tumores menores 4 cm en el reporte final de patología.

La distribución por género fue de 73 mujeres (76.8%) y 22 hombres (23.2%). La edad promedio en nuestro estudio fue de 47.6 años (DE \pm 14.6 años, rango 18-84 años). De los 95 pacientes, 44 (46.3%) se encontraron en el grupo de menos de 45 años. Y 51 (53.7%) en el grupo de 46 años y más. (Ver tabla I)

El tipo de cirugía realizada fue Tiroidectomía total + disección de nivel central (TT + DNC) en 73 (76.8%) casos, Tiroidectomía total + disección de nivel central + disección lateral ipsilateral (TT + DNC + DLCL) en 18 (18.9%) casos, y Tiroidectomía total + disección de nivel central + disección lateral de cuello bilateral (TT + DNC + DLCLB) en 4 (4.2%) casos. La indicación para la disección de nivel central de cuello fue terapéutica en 74 (77.9%) casos. Mientras que en 21 (22.1%) casos, la indicación fue electiva. (Ver tabla I)

La media de tamaño del tumor primario en los pacientes de nuestro estudio fue 24.2 mm (DE \pm 10.5 mm, rango 1-40 mm). El estadio T en nuestro grupo de estudio fue T1 en 23 (24.1%) casos, T2 en 18 (18.9%) casos, T3 en 46 (48.4%) casos, y T4 en 8 (8.4%) casos. La extensión extratiroidea del tumor primario se reportó ausente en 41 (43.2%) casos, mínima 46 (48.4%) casos, y extensa en 8 (8.4%) casos. (Ver tabla I)

En la disección de nivel central, la media de ganglios resecaos fue 7 ganglios (DE \pm 5.7, rango 0-34 ganglios). La ausencia de ganglios metastásicos fue reportada en 40 (42.1%) casos. Mientras que la presencia de ganglios metastásicos fue reportada en 55 (57.9%) casos. La media de ganglios metastásicos fue 2.5 ganglios (DE \pm 3.5, rango 0-15 ganglios). (Ver tabla I)

La relación de ganglios metastásicos entre los ganglios totales secados (LNR) se ha considerado como una medida para catalogar a pacientes con mayor riesgo de recurrencia locorregional. En el estudio publicado por In Sun Ryu et. al³⁹, un LNR de 0.65 fue significativo para recurrencia cuando se resecan 3 o más ganglios ($p < 0.001$). En nuestros pacientes con actividad metastásica a nivel central, la media de LNR fue 0.58 (DE \pm 0.34, rango 0.13-1.0).

TABLA I - PACIENTES CON CÁNCER BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES MENORES DE 4 CM - DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

		<u>PACIENTES CON DISECCIÓN DE NIVEL CENTRAL</u>		
		N = 95	No.	%
GÉNERO				
	Masculino		22	23.2%
	Femenino		73	76.8%
EDAD				
	≤ 45 años		44	46.3%
	> 45 años		51	53.7%
TIPO CIRUGÍA				
	TT + DNC		73	76.8%
	TT + DNC + DLCI		18	18.9%
	TT + DNC + DCLB		4	4.2%
INDICACIÓN DNC				
	Terapéutica		74	77.9%
	Electiva		21	22.1%
TAMAÑO TUMOR				
	≤ 2 cm		39	41.1%
	> 2 cm		56	58.9%
ESTADIO T				
	1		23	24.2%

TABLA I - PACIENTES CON CÁNCER BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES MENORES DE 4 CM - DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

		<u>PACIENTES CON DISECCIÓN DE NIVEL CENTRAL</u>	
		N = 95	
		No.	%
EXTENSIÓN EXTRATIROIDEA	2	18	18.9%
	3	46	48.4%
	4	8	8.4%
	Ausente	41	43.2%
	Mínima	46	48.4%
	Extensa	8	8.4%
METÁSTASIS			
	Sin metástasis	40	42.1%
	Con metástasis	55	57.9%
GANGLIOS RESECADOS			
	0-5	43	45.3%
	6-10	36	37.9%
	>10	16	16.8%

Nuestro grupo de estudio se dividió, en pacientes sin actividad metastásica (40) y pacientes con actividad metastásica (55) en la disección de nivel central, para realizar un análisis inferencial con prueba X^2 con el fin de observar si alguno de los factores clínico-patológicos tienen valor estadístico como factor pronóstico para la diseminación temprana a nivel ganglionar en nivel central.

El análisis bivariado demostró que el género masculino mayor riesgo de actividad metastásica ganglionar ($p = 0.036$). Al dividir los pacientes por grupo de edad (≤ 45 años vs > 45 años), no se evidenció un valor estadístico significativo para diseminación ganglionar ($p = 0.838$). (Ver tabla II)

El tamaño del tumor mayor de 2 cm mostró una diferencia significativa en los pacientes con actividad metastásica ganglionar ($p = 0.002$). El estadio T también demostró una diferencia significativa a partir del estadio T2 (T1 vs T2 vs T3 vs T4, $p = 0.002$). La extensión extratiroidea, aunque fuese mínima, evidenció mayor actividad metastásica ganglionar en comparación con ausencia de la misma (Ausente vs Mínima vs Extensa, $p = 0.037$). (Ver tabla II)

A mayor número de ganglios resecados se apreció una mayor proporción de actividad metastásica ganglionar con valor estadístico significativo (0-5 vs 6-10 vs > 10, $p = 0.003$). (Ver tabla II)

TABLA II - ANÁLISIS UNIVARIADO (X²) DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS PARA ACTIVIDAD GANGLIONAR EN NIVEL CENTRAL

	<u>DNC SIN METÁSTASIS</u>		<u>DNC CON METÁSTASIS</u>		VALOR P
	No.	Porcentaje (%)	No.	Porcentaje (%)	
SEXO					
Masculino	5	22.7%	17	77.3%	0.036
Femenino	35	47.9%	38	52.1%	
EDAD					
≤ 45 años	18	40.9%	26	59.1%	0.838
> 45 años	22	43.1%	29	56.9%	
INDICACIÓN DNC					
Terapéutica	23	31.1%	51	68.9%	0.000
Electiva	17	80.9%	4	19.1%	
TAMAÑO TUMOR					
≤ 2 cm	24	61.5%	15	38.5%	0.002
> 2 cm	16	28.6%	40	71.4%	
ESTADIO T					
1	16	69.6%	7	30.4%	0.002
2	7	38.9%	11	61.1%	
3	16	34.8%	30	65.2%	
4	1	12.5%	7	87.5%	

TABLA II - ANÁLISIS UNIVARIADO (X²) DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS PARA ACTIVIDAD GANGLIONAR EN NIVEL CENTRAL

	<u>DNC SIN METÁSTASIS</u>		<u>DNC CON METÁSTASIS</u>		VALOR P
	No.	Porcentaje (%)	No.	Porcentaje (%)	
EXTENSIÓN EXTRATIROIDEA					
Ausente	23	56.1%	18	43.9%	0.037
Mínima	16	34.8%	30	65.2%	
Extensa	1	12.5%	7	87.5%	
GANGLIOS RESECADOS					
0-5	24	55.8%	19	44.2%	0.003
6-10	14	38.9%	22	61.1%	
> 10	2	12.5%	14	87.5%	

La disección terapéutica de cuello se indicó en nuestros pacientes por contar con un ultrasonido preoperatorio con presencia de adenopatías sospechosas de malignidad. Mientras que los pacientes con ultrasonido preoperatorio sin evidencia de malignidad en nivel central, se les realizó la disección de manera electiva. En nuestro análisis, el ultrasonido preoperatorio realizado en nuestra unidad, con la finalidad de detectar actividad ganglionar metastásica, tuvo una sensibilidad 92.7% y especificidad de 42.5%. Igualmente, el valor predictivo positivo fue de 68.9%, y el valor predictivo negativo de 80.9%.

Las características clínico-patológicas con resultados estadísticamente significativos, en el análisis bivariado, se analizaron en una regresión logística múltiple para demostrar si estos factores de riesgo para actividad metastásica ganglionar son estadísticamente significativos. Para dicho análisis, la variable “Estadio T” se resumió en 2 grupos (1: T1; 2: T2-T4). La variable “Extensión extratiroidea” se re-agrupó de la siguiente manera (1: Ausente; 2: Presente). Y la variable “Ganglios resecados” se organizó en 2 grupos (1: 0-10; 2: > 10).

El análisis de regresión logística múltiple mostró que el género femenino disminuye significativamente el riesgo de presentar actividad metastásica ganglionar al realizar la disección de nivel central con un OR 0.23 (95% IC, 0.064 – 0.86). El número de ganglios resecados, mayor de 10, incrementa el riesgo de presentar metástasis ganglionar con un OR 8.01 (95% IC, 1.48 – 43.35). Aunque no presenta una relación significativa, el tamaño de tumor presenta una tendencia hacia aumentar el riesgo de actividad ganglionar metastásica en nivel central OR 3.19 (95% IC, 0.85 – 11.89). Los demás factores de riesgo no presentaron valores estadísticamente significativos. (Ver Tabla III)

TABLA III - REGRESIÓN LOGÍSTICA DE FACTORES DE RIESGO PARA ACTIVIDAD GANGLIONAR METASTÁSICA

FACTOR DE RIESGO	OR	Intervalo de Confianza 95%	Valor P
SEXO	0.23	0.064 – 0.86	0.028
TAMAÑO TUMOR	3.19	0.85 – 11.89	0.085
ESTADIO T	1.86	0.28 – 12.42	0.520
EXTENSIÓN EXTRATIROIDEA	1.24	0.36 – 4.29	0.731
GANGLIOS RESECADOS	8.01	1.48 – 43.35	0.016

En general, nuestro estudio presentó una sensibilidad de 83.6% y especificidad de 55%. Y un área bajo la curva ROC de 0.773. (Ver Anexo 1)

DISCUSIÓN

Existe escasez de evidencia nivel 1 o evidencia directa de beneficio relacionado con la disección electiva del compartimento central de cuello en pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides. Los primeros reportes, que sugieren que los pacientes con cáncer papilar de tiroides tienen una mejora en sobrevida cuando se agrega una cuidadosa disección de nivel central a la tiroidectomía total, desencadenaron una plétora de estudios prospectivos y retrospectivos. La disección de nivel central está asociada con una reducción en la recurrencia a nivel central en algunos estudios retrospectivos. Lo que ha provocado la rápida adopción de la disección rutinaria del nivel 6 en pacientes con ganglios clínicamente y ultrasonográficamente negativos al tiempo de la tiroidectomía total para cáncer papilar de tiroides.

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con actividad ganglionar metastásica fue de 57.9%. Similar a los reportes publicados por Schneider et. al., y la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA, por sus siglas en ingles).

La indicación para realizar una disección terapéutica de nivel central fue la presencia de un ultrasonido preoperatorio con sospecha de actividad ganglionar. La indicación de disección electiva fue la sospecha transoperatoria de enfermedad metastásica. La sensibilidad y especificidad en el estudio actual fue de 92.7% y 42.5%, respectivamente. La literatura actual menciona que el ultrasonido preoperatorio identifica las adenopatías cervicales sospechosas en un 20-31% de los casos, alterando potencialmente el abordaje quirúrgico en tan solo el 20% de los pacientes^{40,41}. Sin embargo, el ultrasonido preoperatorio identifica solo la mitad de los ganglios linfáticos encontrados durante la cirugía, debido a la presencia de la glándula tiroides suprayacente. En el estudio publicado por Ahn JE, et. al⁴², la sensibilidad del ultrasonido para la evaluación del compartimento central y lateral del cuello fue de 62%.

Las características clínico-patológicas que se asociaron a una mayor incidencia de actividad ganglionar metastásica fueron la edad, el tamaño del tumor, el estadio T, extensión extracapsular, y el número de ganglios resecaados en nivel central. Similar

a lo publicado por Cady B, et. al²⁵, donde los factores pronóstico más importantes para la sobrevida son la edad, el tamaño tumoral y la extensión extratiroidea. Sin embargo, en nuestro estudio, la edad (mayor a 45 años) no fue un factor para la actividad metastásica ganglionar.

A diferencia de la recomendación publicada en la guía de la ATA, en donde la disección electiva de nivel central de cuello se considera en pacientes con cáncer papilar de tiroides con ganglios centrales clínicamente negativos (cN0) con tumor primario avanzado (T3 o T4), o sea, mayor de 4 cm, los resultados obtenidos demostraron que los tumores mayores de 2 cm tienen riesgo de presentar actividad ganglionar en nivel central. De igual manera, la extensión extratiroidea, aunque sea mínima, presentó una diferencia significativa. Concuere da con la literatura en que el tamaño tumoral mayor de 2 cm, la extensión extratiroidea y la invasión de estructuras adyacentes al tiroides, se asocian a recaída local, con una mortalidad de hasta el 50%.

En el estudio de Sergio Zúñiga, et. al, la tasa de actividad metastásica ganglionar, en la disección de nivel central, por tamaño fue de 33% para tumores de 1 cm o menos; 88% para tumores 1.1 a 3 cm; 88% para tumores 3.1 a 5 cm. Según Podnos YD, et. al³⁰, la sobrevida a 14 años fue de 79% en pacientes con metástasis a ganglios linfáticos. Por lo que se debería considerar la disección electiva de nivel central en todos los pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides mayores a 2 cm. Y no como recomienda la guía de ATA en tumores mayores a 4 cm.

En el análisis multivariado, solo el género y el número de ganglios resecados mostraron un valor estadísticamente significativo para presentar actividad metastásica ganglionar. El tamaño de tumor presentó una tendencia hacia ser un factor para diseminación linfática. En la literatura, no existe evidencia que el género masculino sea un factor de riesgo para la actividad metastásica ganglionar. Ni existe un consenso sobre cuál es el punto de corte del número de ganglios que deben ser resecados.

En el grupo de estudio con presencia de ganglios metastásicos, la relación entre ganglios metastásicos y total de ganglios resecados fue de 0.52. El estudio publicado por In Sun Ryu et. al³⁹, un LNR de 0.65 fue significativo para recurrencia cuando se resecan 3 o más ganglios ($p < 0.001$). Como continuación de este proyecto, los pacientes con un LNR mayor a 0.65, deben mantenerse en vigilancia para detectar si tienen un mayor riesgo de recurrencia.

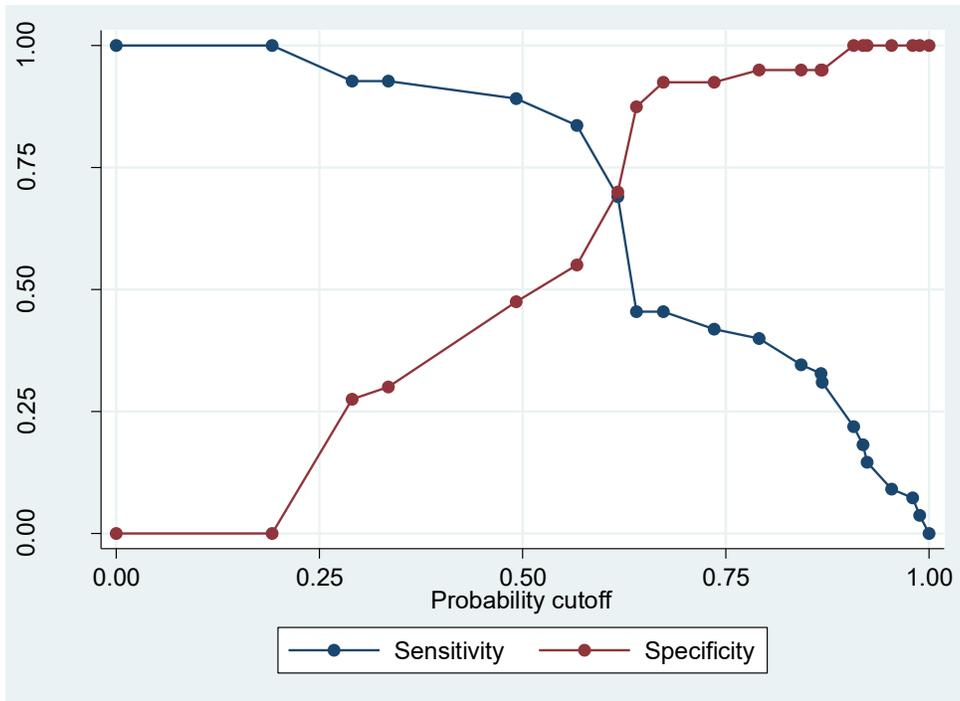
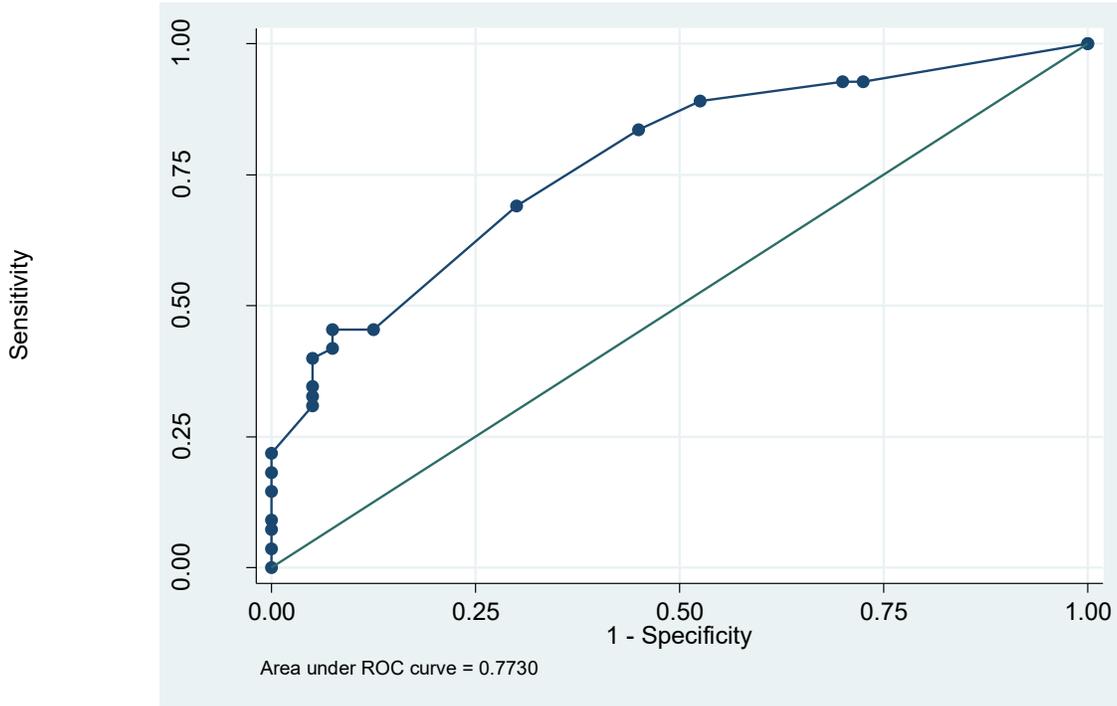
En conclusión, nuestra población presenta características clínico-patológicas y factores pronóstico para desarrollar actividad metastásica ganglionar a nivel central, similares a los reportados en la literatura. Se debe contemplar aumentar el número de pacientes, en un estudio subsecuente, para establecer si el tamaño tumor de 2 a 4 cm es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de actividad metastásica ganglionar.

Se puede sugerir establecer un algoritmo para el manejo de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado. En el cual, los pacientes con tumores mayores de 2 cm, deben ser programados para realizar disección electiva de nivel central cuando el ultrasonido preoperatorio es negativo a sospecha de malignidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	FEB 2016	MAR 2016	ABR 2016	MAY 2016	JUN 2016	JUL 2016	AGO 2016
Revisión Bibliográfica	XX						
Realización Protocolo		XX					
Revisión Protocolo		XX					
Corrección Protocolo			XX				
Aprobación Protocolo			XX				
Colección de Datos				XX			
Análisis de Datos					XX		
Redacción de la Tesis						XX	
Entrega de Tesis						XX	

ANEXO 1



ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Características Clínico-Patológicas de los Pacientes con Carcinoma Bien Diferenciado de Tiroides menor a 4cm que presentan Actividad Metastásica Ganglionar en Nivel Central

Número Progresivo: _____

Nombre del Paciente: _____

Número de Afiliación: _____

Edad al diagnóstico: _____ Sexo: _____

Cirugía realizada: _____

1.-tiroidectomía total con disección ipsilateral de nivel central de cuello

2.-tiroidectomía total con disección bilateral de nivel central de cuello

3.- tiroidectomía total con disección bilateral de nivel central de cuello más disección lateral de cuello ipsilateral

4.- tiroidectomía total con disección bilateral de nivel central de cuello más disección lateral de cuello bilateral

Fecha de la cirugía: _____

Nombre del cirujano: _____

Indicación de la disección del nivel central de cuello: _____

Terapéutica (1), Profiláctica (2)

Tamaño del tumor en mm: _____

Extensión del tumor: _____

Nivel central: número de ganglios disecados: _____

Nivel central: Número de ganglios metastásicos: _____

Extensión extra-capsular de los ganglios número: _____

Número de glándulas paratiroides resecadas: _____

A:0 B:1 C:2 D:3 E:4 F:no reportadas.

Lesión del nervio laríngeo recurrente: _____

Si (1), no (2)

Hipoparatiroidismo: _____

Ausente (1), Transitorio (2), permanente (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Schneider, David F; Mazeh, Haggi; Chen, Herbert; et. al. Lymph Node Ratio Predicts Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *The Oncologist*. 2013; 18:157–162
2. Wang, Tracy S; Cheung, Kevin; Farrokhyar, Forough; et. al. A Meta-analysis of the Effect of Prophylactic Central Compartment Neck Dissection on Locoregional Recurrence Rates in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol*. (2013) 20:3477-3483
3. Popadich, Aleksandra; Levin, Olga; Lee, James C, et. al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery*. December 2011. Volume 150(6)
4. Alexander, Erik K; Bible, Keith C; Doherty, Gerard M; et. al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* ©2015 American Thyroid Association DOI: 10.1089/thy.2015.0020
5. Granados G, Martín; León T, Alberto M; Guerrero H, Francisco J; et. al. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México*. 2014; 150:65-77
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients With Thyroid Nodules and Differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 11(19):1167-1214
7. Malchoff CD, Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Sem Surg Oncol*. 1999; 16:16-8
8. Leeman-Neill RJ, Brenner AV, Little MP, et al. RET/PTC and PAX8/PPAR γ chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics. *Cancer*. 2013;119(10):1792-9

9. Romei C, Ciampi R, Faviana P, et al. BRAFV600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15(2):511-20
10. Knauf JA, Ma X, Smith EP, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res*. 2005; 65(10):4238-45
11. Liu D, Hu S, Hou P, Jiang D, Condouris S, Xing M. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(4):1341-9
12. Ho al, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368 (7):623-32
13. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2011; 33(7):1052-9
14. Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the fibrous capsule. *Am J Surg Pathol*. 1992; 16:392-400
15. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Sem Diagn Pathol*. 1985; 2:101-22
16. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope*. 2008;118(12):2161-5
17. Shattuck T, Westra W, Larderson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *New Eng J Med*. 2005; 352:2406-12
18. Emerick GT, Duh QY, Saperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993; 72:3287-95

19. Adamczewski Z, Lewi Ski A. Proposed algorithm for management of patients with thyroid nodules/focal lesions, based on ultrasound (US) and fine-needle aspiration biopsy (FNAB); our own experience. *Thyroid Res.* 2013;6(1):6
20. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1,945 cases. *Diagn Cytopathol.* 2012;40 Suppl 1: E27-32
21. Jogai S, Al-Jassar A, Temmim L, Dey P, Adesina AO, Amanguno HG. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a cytohistologic study with evaluation of discordant cases. *Acta Cytol.* 2005;49(5):483-8
22. Cibas E, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159-65
23. Richmond BK, O'Brien BA, Mangano W, Thompson S, Kemper S. The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the surgical treatment of thyroid nodules. *Am Surg.* 2012;78(6):706-10
24. Urhan M, Velioglu M, Rosenbaum J, Basu S, Alavi A. Imaging for the diagnosis of thyroid cancer. *Expert Opin Med Diagn.* 2009;3(3):237-49
25. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988;104:947-53
26. Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Impact of Lymph Node Ratio on Survival in Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1906-11
27. Grant CS, Hay D. Local recurrence of papillary thyroid carcinoma after unilateral or bilateral thyroidectomy. *Wien Klin Wochenschr.* 1988;100(11):342-6
28. Fernandez IJ, Piccin O, Sciascia S, et al. Clinical Significance of BRAF Mutation in Thyroid Papillary Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(6):919-25

29. American Joint Committee on Cancer Staging Handbook. 7.a ed. Nueva York: Springer; 2010. p. 111-22
30. Podnos YD, Smith D, Wagman LD et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005; 71:731–734.
31. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E et. al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5723–5729
32. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, et. al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92:3590-3594 293
33. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, et. al. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med.* 2006 25:1531-1537
34. Giugliano G., Proh M., Gibelli B., et. al. Central Neck Dissection in Differentiated Thyroid Cancer: Technical Notes. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2014; 34:9-14
35. Wai-Yin Wilson Kwan, Tam-Lin Chow, et. al. Complication rates of central compartment dissection in papillary thyroid cancer. *ANZ J Surg* 85 (2015) 274–278
36. Giovanni Conzo, Pietro Giorgio Calo, Antonio A. Sinisi, et. al. Impact of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence of differentiated thyroid cancer in clinically node-negative patients: A retrospective study of a large clinical series. *Surgery*. June 2014. Volume 155, Number 6

37. Sergio Zuniga, Alvaro Sanabria. Prophylactic Central Neck Dissection in Stage N0 Papillary Thyroid Carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Vol 135(11). Nov 2009
38. S. Costa, G. Giugliano, L. Santoro, et. al. Role of prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid cancer. Acta Otorhinolaryngologica Italica 2009; 29:61-69
39. In Sun Ryu, Chan Il Song, Seung-Ho Choi, et. al. Lymph Node Ratio of the Central Compartment is a Significant Predictor for Locoregional Recurrence After Prophylactic Central Neck Dissection in Patients with Thyroid Papillary Carcinoma. Ann Surg Oncol (2014) 21:277-283
40. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, et. al. Surgeon-Performed Ultrasound in the Management of Thyroid Malignancy. Am Surg 2004; 70: 576-580
41. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, et. al. Preoperative Staging of Thyroid Papillary Carcinoma with Ultrasonography. Eur J Radiol (1998) 29: 4-10
42. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, et. al. Diagnostic Accuracy of CT and Ultrasonography for Evaluating Metastatic Cervical Lymph Nodes in Patients with Thyroid Cancer. World J Surg. 2008; 32: 1552-1558
43. Ahn D, Sohn JH, Park JY, et. al. Surgical Complications and Recurrence after Central Neck Dissection in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma. Auris Nasus Larynx 2014; 41(1): 63-8
44. Forest VI, Clark JR, Ebrahimi A, et. al. Central Compartment Dissection in Thyroid Papillary Carcinoma. Ann Surg 2011; 253(1): 123-30