

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR  
ZUBIRAN

**Localización y Marcaje Preoperatorio de los Ganglios  
Linfáticos Metastásicos de Cáncer Diferenciado de Tiroides:  
Valor de la Tinción Percutánea con Azul de Metileno**

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA E IMAGEN

P R E S E N T A:

**DRA. ANA PAULA PIANA BEZAURY**

ASESORES DE TESIS: DRA. PAULINA BEZAURY RIVAS

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2010



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. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ

---

JEFE DE ENSEÑANZA DEL INCMNSZ

DR. JORGE VAZQUEZ LAMADRID

---

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN MOLECULAR DEL  
INCMNSZ Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE  
RADIOLOGÍA E IMAGEN

DRA. PAULINA BEZAURY RIVAS

---

ASESOR DE TESIS Y MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE  
RADIOLOGIA E IMAGEN MOLECULAR DEL INCMNSZ.

**A mis maestros, Poli y George por su gran apoyo y enseñanza,  
no se que hubiera hecho sin ustedes.**

**A Dios, a mis abuelos, Abu y Toto; a mis papas, Gelo y  
Javier; a mis hermanas, Angelitos y Jime, por estar conmigo  
siempre.**

**Al amor de mi vida, Iván, por hacerme tan feliz!!!**

## **INDICE**

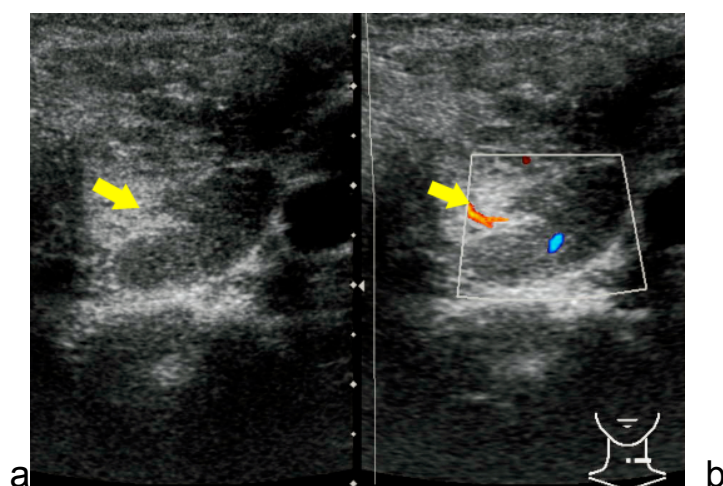
Introducción.....	1
Definición del Problema.....	4
Justificación.....	4
Hipótesis.....	4
Objetivos.....	5
Metodología.....	5
Resultados.....	9
Conclusiones.....	13
Bibliografía.....	14

## Localización y Marcaje Preoperatorio de los Ganglios Linfáticos Metastásicos de Cáncer Diferenciado de Tiroides: Valor de la Tinción Percutánea con Azul de Metileno

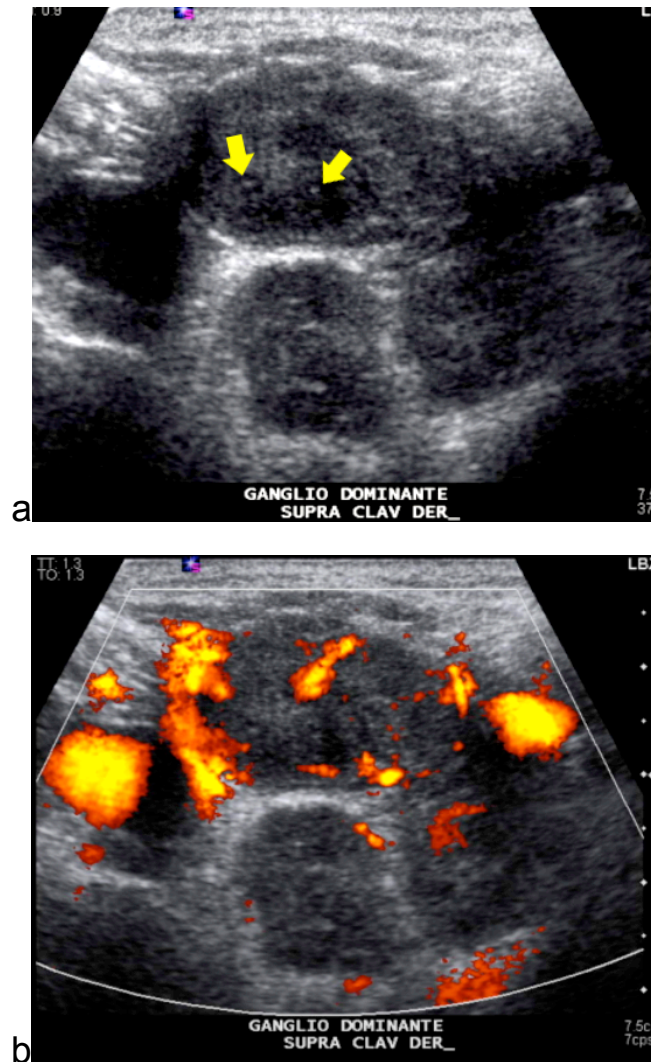
### INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tiene una tasa de recurrencia posterior a la realización de tiroidectomía total aparentemente exitosa del 15 al 30%. La mayoría de las recurrencias de CDT se presentan a pesar la terapia de ablación con  $^{131}\text{I}$ , y cerca del 90% de estas recurrencias ocurren en ganglios linfáticos cervicales. La resección quirúrgica de estas recurrencias proporciona la mejor oportunidad de curación para estos pacientes. Llevar a cabo la disección de los ganglios metastásicos no siempre es técnicamente posible, en parte debido al tejido cicatricial que se forma posterior a la tiroidectomía inicial que obstaculiza la localización precisa de la enfermedad metastásica. Por otro lado, las reintervenciones quirúrgicas del cuello se asocian a un incremento en las complicaciones, las más importantes son el hipoparatiroidismo así como el daño al nervio laríngeo recurrente.

El impresionante desarrollo y evolución de los métodos de imagen disponible en la actualidad, en particular del ultrasonido de alta resolución, es de gran ayuda para poder diferenciar los ganglios metastásicos de los inflamatorios previo a la cirugía.



**Fig.1 Ganglio inflamatorio.** a) Ultrasonido en escala de grises de un ganglio inflamatorio de aspecto ovoide, homogéneo, hipoecoico con la presencia de hilio graso (flecha) b) Doppler color que demuestra vascularidad a nivel del hilio graso, característico de ganglio benigno. (Flecha)



**Fig 2.** Ultrasonido convencional y Doppler color de conglomerado ganglionar metastático. a) Ganglio de características malignas, por escala de grises, es redondo, hipoeicoico con imágenes puntiformes ecogénicas en su interior en relación a microcalcificaciones (flecha) b) Doppler poder en donde se identifica vascularidad heterogénea de predominio periférico, característico de ganglio metastático.

La localización y mapa anatómico de los ganglios metastásicos es de gran utilidad para el cirujano como guía durante el procedimiento. Permite realizar una resección terapéutica orientada, evitando las disecciones extensa a ciegas, con mayor posibilidad de resolución de la enfermedad recurrente y al mismo tiempo con

disminución de complicaciones como mencione anteriormente el daño al nervio laríngeo recurrente o a las glándulas paratiroides.

En el pasado, la decisión de una segunda cirugía se basaba en la enfermedad mediante el diagnóstico con medicina nuclear con <sup>131</sup>I y/o por la tomografía del cuello, estudios con pobre sensibilidad para la localización exacta de la enfermedad, y es por esto que actualmente el ultrasonido se ha convertido en una herramienta indispensable para el manejo quirúrgico de los pacientes con enfermedad recurrente.

En una reintervención quirúrgica por recurrencia de CDT en el compartimiento central, el procedimiento que se recomienda es una disección completa del nivel VI. En muchos pacientes además, se identifican metástasis en los compartimientos laterales en los niveles III, IV y en el V (posterior). La disección lateral estándar para CDT debe incluir la disección de estos niveles. Finalmente, en un paciente con enfermedad metastásica de la cadena yugular alta (nivel II) se debe realizar disección lateral estándar además de reseca los ganglios del compartimiento II. No obstante, en ocasiones a pesar de la realización de ultrasonido preoperatorio para localizar los ganglios metastásicos; estos no siempre son fáciles de identificar de forma intraoperatoria, y con frecuencia las metástasis no son palpables.

Es aquí donde la tinción percutánea de los ganglios afectados es de gran relevancia, ya que dicha técnica ha sido empleada con muy buenos resultados al facilitar el diagnóstico de recurrencia local y además la resección completa de ganglios metastásicos de neoplasias de la glándula mamaria, pulmón y colon.

El azul de metileno es una tinción básica, que cuando se disuelve en agua se torna azul oscuro, es utilizado generalmente como un agente bacteriológico; a bajas concentraciones es receptor de electrones de la metahemoglobina reductasa dependiente de NADH, reduciendo la metahemoglobina en hemoglobina. Por este hecho es utilizado para el tratamiento de la metahemoglobinemia. Este colorante habitualmente se utiliza en medicina, para procedimientos diagnósticos, como la cromoendoscopia. Fue introducido para distinguir inflamación de la mucosa del colon hace 29 años. En el 2001 fue publicado el primer estudio de inyección de azul de metileno para localizar el ganglio centinela en el cáncer de mama, con un porcentaje de éxito alrededor del 90% comparable a los resultados obtenidos con azul patente y azul de isosulfán. Muchos centros utilizan azul de metileno por su disponibilidad,



accesibilidad y con menor frecuencia de efectos adversos reportados cuando se compara con el azul patente o el azul de isosulfán. Estudios recientes demuestran que el agregar azul de metileno a las soluciones intravenosas, mejora el desenlace clínico de los pacientes con choque hemorrágico. Sin embargo, en algunos casos la inyección de azul de metileno ha tenido efectos adversos ya que interfiere con las lecturas del oxímetro digital de pulso, aunque en menor grado que por el azul de isosulfán. Las reacciones en piel son más comunes, Strading y colaboradores reportaron una incidencia del 21% con un caso de lesión necrótica en la piel. Cabe mencionar que en este estudio, la inyección fue intradérmica.

Las inyecciones más profundas como la que se utilizan para marcar ganglios centinelas de la mama presentan menos problemas en la piel. Se han reportado casos aislados de reacciones anafilácticas con azul de metileno, pero cuando se ha utilizado para localizar ganglios linfáticos centinelas, no se presentan este tipo de complicaciones. Puede causar hemólisis aguda en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. El azul de metileno es absorbido y excretado por la orina y heces produciendo un color verde-azul.

### ***DEFINICIÓN DEL PROBLEMA***

Actualmente se reconoce como la mejor oportunidad de curación para los pacientes con recurrencia ganglionar de CDT, la resección quirúrgica radical de todos los ganglios afectados. El tejido cicatricial que se forma como consecuencia de la tiroidectomía previa, obstaculiza de manera importante la localización adecuada de la enfermedad recurrente e incrementa el desarrollo de complicaciones por lo que es de gran importancia desarrollar estrategias para aumentar la tasa de remisión de las recurrencias ganglionares y al mismo tiempo disminuir el número de complicaciones. En otros centros de referencia, en los que se trata una cantidad importante de pacientes con persistencia de la enfermedad de CDT, se realiza en forma rutinaria y con buenos resultados el mapeo preoperatorio de las recurrencias ganglionares. En nuestro país esta práctica no ha sido implementada en ninguno de los centros que tratan pacientes con metástasis ganglionar de CDT.

## **JUSTIFICACIÓN**

El índice de recurrencia del CDT después de la tiroidectomía y tratamiento de ablación con <sup>131</sup>I es considerable, con una frecuencia del 15 al 30%. El 90% de las recurrencias se presentan en ganglios linfáticos cervicales y se ha demostrado que la resección quirúrgica radical de estas metástasis, es fundamental si se quiere lograr la curación de los pacientes. En el Instituto se atiende un considerable número de pacientes con recurrencia ganglionar. El implementar en nuestro medio medidas para aumentar la remisión de la enfermedad recurrente dará como resultado un incremento en la curación de los pacientes y a su vez la disminución en el número de complicaciones asociadas a este tipo de cirugía.

## **HIPOTESIS**

La localización y marcaje preoperatorio de los ganglios linfáticos metastásicos de CDT permitirá identificar con mayor facilidad la recurrencia loco-regional que será tratada quirúrgicamente.

## **OBJETIVOS**

*Objetivo general:* Evaluar la efectividad para identificar y marcar preoperatoriamente los ganglios cervicales con azul de metileno, en el tratamiento quirúrgico de las recurrencias loco-regionales de CDT.

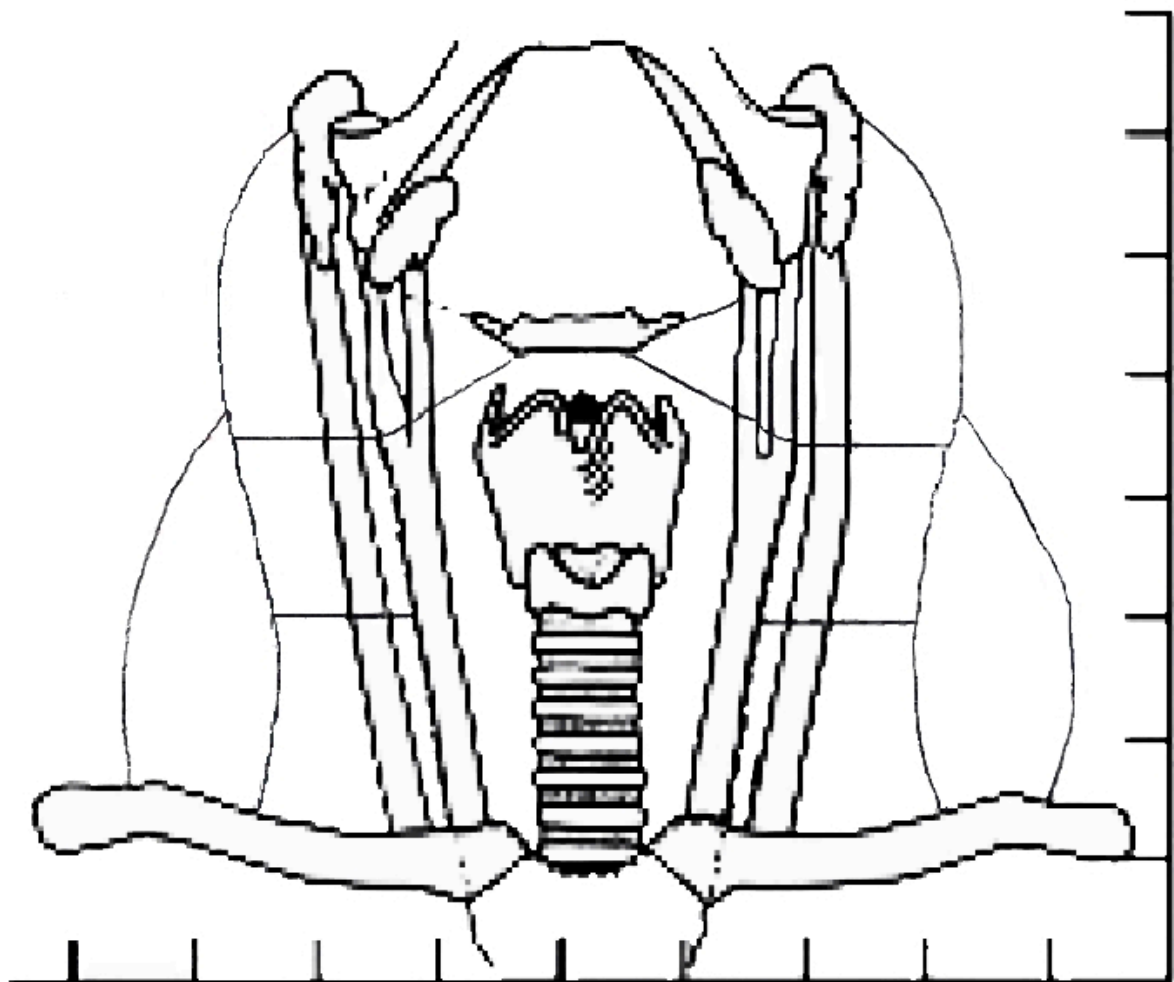
*Objetivos específicos:* Evaluar si la construcción en el preoperatorio inmediato de un mapa anatómico por medio del ultrasonido convencional y ultrasonido Doppler color y poder para la localización de las lesiones metastásicas del CDT en los diferentes segmentos cervicales, incorporando el marcaje percutáneo de estas lesiones con azul de metileno esterilizado al 1%, manejo que facilitará la resección de la recurrencia loco-regional tratada quirúrgicamente.

## **METODOLOGÍA**

a) *Diseño del estudio:* Estudio prospectivo, no aleatorizado, abierto, para evaluar una técnica sencilla y segura, cuyo propósito es hacer más eficiente la resección de las metástasis ganglionares.

b) *Descripción de la maniobra o intervención:* De forma preoperatoria y con el empleo del ultrasonido de alta resolución, se

localizan las recurrencias de CDT en los diferentes niveles cervicales evaluables por este método de estudio (I-VI). Se realiza esquema del mapa de localización anatómica (Fig. 2) de las lesiones ganglionares de características inflamatorias y sugestivas de malignidad, el cual se le entregará al equipo de cirugía encargado de realizar la intervención del paciente. En el mapa se mide el tamaño de cada una de las lesiones únicamente marcadas con azul de metileno y a cuantos centímetros de la superficie se encuentran.

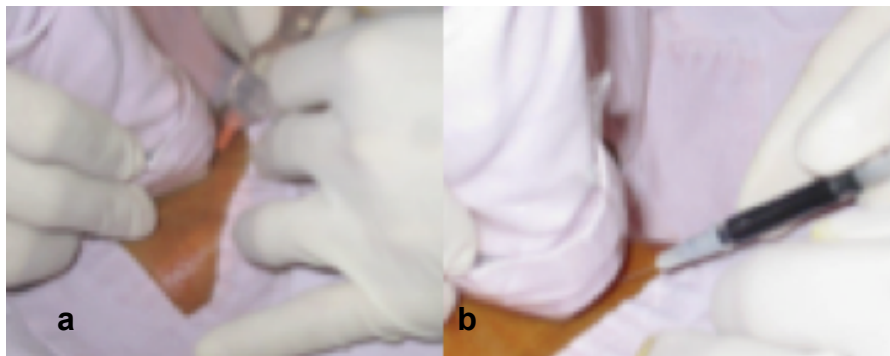


**Fig.3** Mapa de localización anatómica

Los ganglios que por ultrasonido sean sugestivos de metástasis se marcan con azul de metileno esterilizado al 1% . (Fig 4 y 5)



**Fig.4** a) Azul de metileno estéril y xilocaina, b) Asepsia de la región cervical, c) Localización del nivel ganglionar por ultrasonido



**Fig.5** a) Administración local de xilocaina, b) Infiltración de azul de metileno, c) Lesión sugestiva de metástasis nótese la aguja dentro del ganglio (flecha) para el marcaje con azul de metileno

c) Tamaño de muestra, mecanismo de asignación de la intervención

El presente trabajo es un estudio abierto en el cual se incluyen todos los pacientes en el periodo comprendido de septiembre de 2008 a agosto del 2009, los cuales se sometieron a disección ganglionar por recurrencia de CDT a nivel cervical.

d) *Duración del seguimiento individual:* El seguimiento inicial de cada paciente se realizará a los 12 meses posterior a la cirugía.

#### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN***

Pacientes con recurrencia de CDT a nivel de los ganglios cervicales de los segmentos I-VI, a los cuales se les realizará reintervención quirúrgica por disección ganglionar con fines curativos.

#### ***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN***

Pacientes con metástasis en el segmento cervical VII, ya que dicho segmento no es valorable por ultrasonido.

Pacientes con cáncer diferente al CDT.

Pacientes con síntomas compresivos por efecto de masa causado por recurrencia ganglionar extensa.

#### ***CRITERIOS DE ELIMINACIÓN***

Pacientes embarazadas

Pacientes con alergia conocida al azul de metileno

Pacientes con deficiencia de G6PD (glucosa 6 fosfato deshidrogenasa)

#### ***RESULTADOS***

Se incluyeron 15 pacientes de los cuales fueron 11 mujeres (73%) y 4 hombres (23%), la edad promedio en las mujeres fue de 38.4 años (18 – 65 años), la edad promedio en los hombres fue de 39.9 años (35-70 años).

La primera cirugía, basados en las notas quirúrgicas de los expedientes: en 2 pacientes (13%) se utilizó la técnica de tiroidectomía subtotal (TS) y en 13 pacientes (87%) tiroidectomía total (TT). De estos 13 pacientes un 31% (4 pacientes) se realizó TT sin resección cervical, en el 31% (4 pacientes) TT con disección del compartimento central (DCC), 15% (2 pacientes) TT con DCC y

dissección de la cadena yugular derecha y por último un 23% (3 pacientes) TT con DCC y de la cadena yugular izquierda.

El diagnóstico histopatológico en 10 pacientes (66%) fue de carcinoma papilar de tiroides convencional, en 2 pacientes (13.3%) carcinoma papilar convencional y folicular, en 1 paciente (6.6%) carcinoma papilar de células altas, 1 paciente (6.6%) carcinoma papilar y folicular y en el último paciente (6.6%) carcinoma folicular.

El 67% fueron multicéntricos, el 53% con invasión capsular, 7% presentaron metástasis ganglionares en la primera cirugía, 40% extensión extratiroidea, 23% presentó márgenes positivos, 15% con invasión vascular y 6% invasión linfática. El tamaño promedio del tumor primario de tiroides fue de 3.2 cm (1.2 – 5.2 cm). Se encontraron otros diagnósticos como: bocio multinodular en 1 paciente, en 3 pacientes bocio y en 3 pacientes tiroiditis linfocítica.

Se reportaron complicaciones en dos de los procedimientos, un paciente con lesión del nervio laríngeo recurrente y en otro la resección de una glándula paratiroides.

El tiempo entre la tiroidectomía y la resección ganglionar por recurrencia de CDT fue de un promedio de 6.6 años ( 6 meses a 17.6 años).

Posterior a la realización de ultrasonido prequirúrgico de alta resolución incluyendo la modalidad de Doppler color y de poder, en los 15 pacientes, se realizó un mapa anatómico de un total de 91 ganglios (inflamatorios y sugestivos de metástasis) de todos estos ganglios, únicamente fueron marcados 37 ganglios de características malignas con azul de metileno esterilizado al 1%. El tamaño de los ganglios marcados en promedio fue de 1.6 cm. (0.6 - 2.7cm).

En forma bilateral las cadenas cervicales se marcaron: del nivel I - 3 ganglios, en el nivel II , 3 ganglios, en el nivel III- 16 ganglios, en el nivel IV -10 ganglios, en el nivel V no se marcaron ganglios y en el nivel VI se marcaron 5 ganglios (Tabla 1).

**Tabla 1**

<b>Nivel Cervical Ambos Lados</b>	<b>No. De Ganglios Marcados con Azul de Metileno</b>
I	3
II	3
III	16
IV	10
V	0
VI	5
Total	37

**Tabla 1.** Se muestran los niveles en los cuales se marcaron ganglios con azul de metileno. EL nivel cervical III, fue el más afectado, seguido del IV. Los niveles cervicales III y IV fueron los sitios donde se localizaron la mayoría de las lesiones sospechosas marcadas (70%)

En la región cervical derecha se encontró 1 ganglio en el nivel I, 8 en el nivel III, 5 en el nivel IV y 2 en el nivel VI; en la región cervical izquierda se encontraron 2 en el nivel I, 3 en el nivel II, 8 en el nivel III, 5 en el IV y 3 en el VI (Tabla 2).

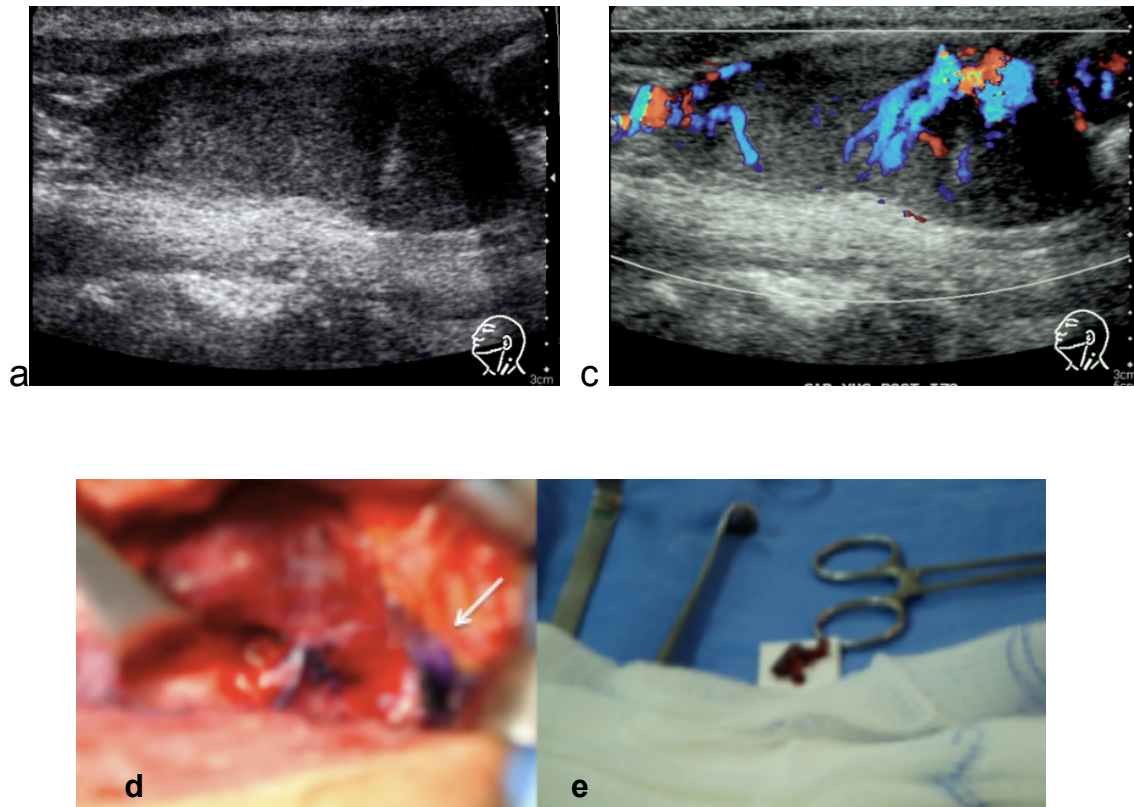
Tabla 2

Nivel Cervical Derecho	No. Ganglios Marcados	Nivel Cervical Izquierdo	No. Ganglios Marcados
I	1	I	2
II	0	II	3
III	8	III	8
IV	5	IV	5
V	0	V	0
VI	3	VI	3
Total	16	Total	21

**Tabla 2.** Se muestran los niveles en los cuales se marcaron ganglios con azul de metileno. El nivel cervical III fue el más afectado, seguido del IV. Entre ambos sitios fue donde se localizaron la mayoría de las lesiones sospechosas marcadas, el lado derecho III-IV (81%), el izquierdo III-IV (62%)

La disección ganglionar quirúrgica se realizó en forma bilateral en 4 pacientes (27%), únicamente disección de cadena yugular izquierda en 8 pacientes (53%) y en 3 pacientes (20%) disección de cadena yugular derecha.





**Fig. 6. Evaluación y resección ganglionar.** a) Exploración en escala de grises de una lesión sugestiva de metástasis de CDT, es redonda, hipoeoica con imágenes puntiformes ecogénicas en su interior adyacente a la vena yugular derecha (VYD) y de la arteria carótida común derecha (ACD), b) Evaluación con Doppler poder y c) Doppler color en donde se demuestra vascularidad difusa, d) Nótese el aspecto violáceo de la lesión marcada con azul de metileno (flecha), e) Resección quirúrgica del ganglio previamente marcado.

Posterior a la disección ganglionar, el servicio de patología reportó un total de 128 ganglios (inflamatorios y metastásicos) de los cuales se realizó mapeo anatómico solo en 91 ganglios; es decir, 37 ganglios menos de los encontrados por el patólogo. De los 128 ganglios reportados por patología 42 fueron ganglios metastásicos por carcinoma diferenciado de tiroides, de los cuales únicamente fueron marcados previamente 37 ganglios con azul de metileno; es decir, 5 ganglios menos de los reportados por patología.

De los 37 ganglios marcados con azul de metileno no fue posible reseccionar un ganglio localizado en el nivel VI en el hemicuello

izquierdo, por la dificultad técnica, ya que se encontraba adherido e inseparable de la pared esofágica.

Durante el estudio no se reportaron complicaciones posquirúrgicas secundarias a la resección ganglionar.

### **CONCLUSIONES**

En la cirugía inicial, el 64% de los pacientes posttiroidectomía recibieron un diagnóstico por patología de carcinoma diferenciado de tiroides tipo multicéntrico con un tamaño promedio mayor a los 3 cm, factores de riesgo para recidiva neoplásica loco-regional.

El tiempo entre la tiroidectomía y la reintervención quirúrgica por recidiva ganglionar por CDT fue de 6 años.

De los pacientes a los cuales se les realizó tiroidectomía total, únicamente a 3 pacientes (23%) se les realizó disección de la cadena yugular izquierda. Este hecho puede explicar la causa por la cual se encontraron mayor número de lesiones metastásicas en la cadena yugular izquierda en los niveles III y IV. Se desconoce la posibilidad de enfermedad metastásica previa a la tiroidectomía por CDT en cuello, probablemente por falta de estudios previos de ultrasonido de alta resolución o por exploración inadecuada del cuello por ultrasonido; ya que debemos recordar que es un método de estudio operador dependiente y por lo tanto no diagnosticados y no resecados en forma primaria durante la cirugía. Lo que sugiere la posibilidad de persistencia metastásica antes de la primera cirugía y no recidiva neoplásica local.

La localización de las metástasis cervicales de CDT por ultrasonido de alta resolución aunado a la realización del mapa anatómico y por último el marcaje con azul de metileno esterilizado al 1%, es una técnica segura que facilita al cirujano la disección ganglionar más precisa y dirigida hacia las lesiones de aspecto maligno, dando como resultado el aumento de la sobrevida del paciente y la disminución del riesgo de complicaciones posquirúrgicas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ruggiero Francis MD y cols. Outcomes in Reoperative Thyroid Cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 41:1261-1268. 2008
2. Hoang, Jenny y cols. US Features of Thyroid Malignancy: Earls and Pitfalls. *Radiographics*, 27:847-865.2007
3. Simmons Rache, MD, Thevarajah Sarmela, BA, Brennan Meghan B., Christos Paul, MPH, MS, and Osborne Michael, MD. Methylene Blue Dye as an Alternative to Isosulfan Blue Dye for Sentinel Lymph Node Localization. *Annals of Surgical Oncology*, 10(3):242–247. 2002
4. Bergkvist L., Frisell J., Liljegren G. Multicentre study of detection and false negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *British Journal of Surgery*; 88:1644-1648. 2001
5. Masannat Y., Shenoy H., Speirs V., Hanby A., Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *EJSO*; 32:381-384. 2006
6. Willekes Lourens, Boutros Cherif, Goldfarb Michael. VATS intraoperative tattooing to facilitate solitary pulmonary nodule resection. *Journal of Cardiothoracic Surgery*; 3:13. 2008
7. Lenglinger, Franz X. Schwartz Christian D., Artmann Wolfgang. Localization of Pulmonary Nodules Before Thoracoscopic Surgery: Value of Percutaneous Staining with Methylene Blue. *AJR*;163:297-300. 1994
8. Leong Stanley P. L., Donegan Elizabeth, Heffernon Wanda, Dean Susan, Katz Jeffrey A. Adverse Reactions to Isosulfan Blue During Selective Sentinel Lymph Node Dissection in Melanoma. *Annals of Surgical Oncology*; 7:361-366. 2000
9. Piñeroa Antonio, Illanaa Julián, Galindoa Pedro José, Nicolásb Francisco y Parrillaa Pascual. Estudio comparativo entre el azul de isosulfán y el azul de metileno para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Cir Esp*;75(2):81-4. 2004



