



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS**

***ANÁLISIS DE INDICADORES DE MALIGNIDAD POR ULTRASONIDO PREOPERATORIO Y EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DEFINITIVO EN GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES CON/SIN METÁSTASIS EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES***

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:**

**DRA. LINDA STEPHANIA GALLEGOS VELASCO**

**DR. DAVID VELÁZQUEZ FERNÁNDEZ**

***INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN***

**DRA. MARTHA CARNALLA CORTÉS**

***INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA***

**DR. JORGE MELENDEZ ZAJGLA**

***INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA***

**DRA. EN C.S. LUCÍA MÉNDEZ SÁNCHEZ**

***HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ***

**DR. GONZALO TORRES VILLALOBOS**

***INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN***

**CDMX, JUNIO 2023**



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.

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	2
RESUMEN EJECUTIVO	3
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
OBJETIVO GENERAL	10
HIPÓTESIS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
CRITERIOS DE SELECCIÓN	11
ESTRATEGIA GENERAL DEL ESTUDIO	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
IMPLICACIONES ÉTICAS	14
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIÓN	19
BIBLIOGRAFÍA	20

# **ANÁLISIS DE INDICADORES DE MALIGNIDAD POR ULTRASONIDO PREOPERATORIO Y EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DEFINITIVO EN GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES CON/SIN METÁSTASIS EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES**

## **RESUMEN EJECUTIVO**

**Antecedentes** El cáncer tiroideo es la neoplasia endocrina más frecuente, hay varios tipos de cáncer pero el más frecuente es el carcinoma papilar de tiroides (CPT) bien diferenciado que representa el 85% de todas las neoplasias malignas de la tiroides. Las metástasis en las cadenas linfáticas cervicales ocurren en el 30-80% de los casos de CPT; en pacientes sin ganglios palpables en cuello al momento del diagnóstico, aproximadamente 25% tienen metástasis ocultas.

Si bien las metástasis ganglionares ocultas no impactan directamente en el pronóstico del paciente (supervivencia), es fundamental diagnosticarlas pre-operatoriamente ya que la terapéutica quirúrgica cambia radicalmente, los pacientes con metástasis en ganglios laterales del cuello serán candidatos no sólo a tiroidectomía total sino a disección radical de cuello, ahí la importancia del diagnóstico pre-terapéutico.

Si bien la evaluación clínica (palpación) es rutinaria en todo paciente con cáncer tiroideo, es obligada la evaluación imagenológica para identificar pacientes con metástasis en ganglios aún no palpables; el ultrasonido es el método diagnóstico de imagen con mayor utilidad para ello.

El diagnóstico de las metástasis ganglionares es un reto diagnóstico para el radiólogo. El ultrasonido (US) es una excelente herramienta para este fin, hay estudios que reportan sensibilidad (S) 76%, especificidad (E) 98%, valor predictivo positivo (VPP) 87%, valor predictivo negativo (VPN) 78% y exactitud 75% para este método; sin embargo, una técnica que cada vez toma más ímpetu, es la sonoelastografía, que a pesar de los estudios limitados en la literatura promete ser una gran pauta para la evaluación prequirúrgica del paciente, incrementando la exactitud del ultrasonido hasta 93%.

**Planteamiento del problema** Existe controversia en identificar los hallazgos ultrasonográficos que más se relacionan con la presencia de metástasis ganglionares en el o los cuellos laterales (niveles I a V). Se han identificado ciertas características ultrasonográficas en ganglios cervicales, que de estar presentes los harían sospechosos de presentar metástasis; sin embargo, aún existe controversia en la utilidad ultrasonográfica de cada una de ellas.

**Justificación** Existe evidencia científica limitada en la literatura que analice la asociación entre los hallazgos del ultrasonido preoperatorio con la confirmación histopatológica en adenomegalias sospechosas o con metástasis de cáncer tiroideo bien diferenciado.

**Objetivos** Determinar la correlación que tienen cada uno de los diferentes criterios valorados por ultrasonido preoperatorio en ganglios linfáticos cervicales sospechosos de malignidad en pacientes con CPT y comparar con el diagnóstico histopatológico definitivo (estándar de oro).

**Material y Método** Se trata de un diseño de tipo observacional, de recolección prospectiva y longitudinal, de una cohorte de pacientes con diagnóstico de CPT que presenten adenopatías sospechosas o francamente malignas. Se incluyeron a todos los pacientes con CPT que presentaron recurrencia o metástasis ganglionar con indicación quirúrgica.

De acuerdo con cada tipo de escalamiento se optó por la descripción univariada y estadística de los datos con medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó la prueba de Chi cuadrada.

## **Resultados**

Se ha obtenido la información de 22 unidades (ganglios), de las cuales el 86.3% corresponden a mujeres (6/9 pacientes) y el 13.6% son hombres (2/9 pacientes). La mediana del tamaño fue 6mm y el lado derecho fue afectado más frecuentemente (59.0%), siendo el nivel III (yugular medio) en el que se encontraron la mayoría de los ganglios (45.4%). El 59.0% (12/22) de los ganglios fue maligno y el 40.9% (9/22) benigno, por histopatología. Se realizaron tablas de contingencia identificando 59.0% de ganglios malignos por ambos métodos y 40.9% benignos por histopatología de los cuales 9.0% fueron sospechosos por imagen y el 31.8% restante benignos; con un valor  $p=0.00001$ . El tamaño mayor de 1cm, ausencia de hilio graso, ecogenicidad alterada y la presencia de calcificaciones fueron las variables que se asociaron a un resultado maligno (valor  $p \leq 0.05$ ).

## **Conclusión**

El ultrasonido de cuello es fundamental en el abordaje y diagnóstico prequirúrgico de pacientes con cáncer papilar de tiroides. Todo paciente que es llevado a cirugía tiroidea debe de ser evaluado con ultrasonido pre-operatoriamente. Las pruebas con significancia estadística concordaron en más del 80% entre el ultrasonido y el diagnóstico histopatológico; sin embargo reconocemos por el tamaño de muestra no es posible determinar indicadores de eficiencia diagnóstica.

Los ganglios identificados en los cuellos laterales, mayores de 10mm, con pérdida del hilio graso, con alteraciones en la ecogenicidad y los ganglios con microcalcificaciones en su interior son indicaciones, dada su asociación a metástasis, de efectuar biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido (BAAF-US) o en su defecto disección de cuello.

## ANTECEDENTES

El cáncer tiroideo es la neoplasia endocrina más frecuente, hay varios tipos de cáncer pero el más frecuente es el carcinoma papilar de tiroides (CPT) bien diferenciado que representa el 85% de todas las neoplasias malignas de la tiroides.<sup>1,2</sup> La incidencia anual en Estados Unidos ha aumentado de 3.6/100 000 en 1973 a 8.7% 100 000 en 2002, que corresponde a un incremento de 2.4 veces que parece seguir en aumento. Si bien es cierto está en relación al mayor número de pacientes con cáncer papilar de tiroides, un porcentaje importante también está dado por el aumento en la incidencia de diagnósticos 49% de tumores menores de 1cm y 87% en tumores de 2cm.<sup>3</sup>

La sobrevida es excelente excediendo el 90% a los 10 años; sin embargo, su recurrencia es mayor a 30%, a nivel mundial.<sup>1,2</sup>

La invasión extratiroidea de tumores primarios y la presencia de metástasis ganglionares son factores independientes de recurrencia regional y sistémica.<sup>4</sup> Las metástasis en las cadenas linfáticas cervicales ocurren en el 30-80% de los casos de CPT y las micrometástasis hasta en 90%, de la población mundial.<sup>1,2,3</sup>

Aunque la mayoría de los pacientes no presentan metástasis ganglionares al momento del diagnóstico, se han reportado 25% de metástasis ocultas. El sitio más común de metástasis es el compartimiento central (niveles 6 y 7) y los niveles yugular medio, inferior y el triángulo posterior (niveles 3,4 y 5). En la localización por palpación influye además de la anatomía, el tamaño de los ganglios<sup>5</sup>, Papini *et al* en una muestra de 494 pacientes siendo la mayoría mujeres (430), reportaron una prevalencia de 5-6.5% de metástasis en ganglios no palpables.<sup>6</sup>

Ji Soo Choi *et al* en una muestra de 299 pacientes, en su mayoría mujeres (255); compararon el ultrasonido con la tomografía (TC) en la etapificación de pacientes con CPT, encontrando que el ultrasonido (US) tiene una especificidad de 79.8% en los compartimientos centrales en donde la TC es más sensible; y una sensibilidad de 93.9% en los compartimientos laterales (niveles 2 a 5) que no difiere mucho de los resultados del US combinado con la TC en estos compartimientos (S 95.5%).<sup>1</sup>

Dentro de los estudios que evalúan las características para diferenciar ganglios malignos de benignos, se encuentra el de Souza de 180 pacientes (80 mujeres), en el que reporta que el 60% de las metástasis se encontraron en la cadena yugular interna. El tamaño mínimo observado fue de 6 mm en 93% (Sensibilidad (S) 93%, Especificidad (E)83%, Exac-

titud 88.5%), la forma redonda con S80%, hiperecogenicidad en el 86% y ausencia de hilio graso en 88% (Valor predictivo positivo (VPP) 92% y Exactitud 89%).<sup>7</sup>

La etapificación de las metástasis ganglionares es un reto diagnóstico para el radiólogo. Park et al, en su estudio de etapificación de cáncer de tiroides por ultrasonido, donde incluyó 94 pacientes, 74 mujeres, con ultrasonido prequirúrgico y tiroidectomía total, analizó las diferentes características de malignidad de los ganglios sospechosos encontrando:

La mayor especificidad y VPP para las calcificaciones tanto en el compartimiento central como en el lateral (100%).

La ausencia de hilio graso tuvo sensibilidad de 70% y la forma redonda de 90% en el compartimiento central

Las características evaluadas fueron la ausencia de hilio graso, forma redonda, hiperecogenicidad, calcificación, cambios quísticos y vascularidad normal, concluyendo que cualquiera de estos hallazgos tiene en el compartimiento central: S 22%, E 98%, VPP 87%, valor predictivo negativo (VPN) 74%, Exactitud 70% y en el compartimiento lateral: S 76%, E 75%, VPP 72%, VPN 78%, Exactitud 75%.<sup>4</sup>

Resultando en una sensibilidad de 76.2% del US en metástasis ganglionares de los compartimientos laterales (N1b I-V), y de 22.6% del compartimiento central (N1a VI); siendo las calcificaciones y el patrón de vascularidad anormal en el Doppler los hallazgos más significativos.<sup>4</sup>

Wunderbaldinger et al mostró que el 40% de las lesiones metastásicas del CPT tienen tendencia a la degeneración quística, aparentando ser otra patología como quistes cervicales benignos. Además de que dicha degeneración completa ocurre principalmente en adultos jóvenes (en quienes son más frecuentes los quistes branquiales) haciendo más difícil la sospecha radiológica de una lesión maligna que requiera de otros estudios de gabinete.<sup>8</sup>

Dentro de los criterios de malignidad se encuentran <sup>1,9,10,11,12</sup> :

Microcalcificaciones

Hipervascularidad

Hiperecogenicidad de acuerdo con el trabajo de Souza en un 86% de los ganglios. <sup>7</sup>

Mayor eje transversal que longitudinal con pérdida de la morfología ovoide

Pérdida de hilio graso

Tamaño del ganglio en su eje transversal

Un método que cada vez toma más ímpetu en la evaluación de los ganglios sospechosos de metástasis es la sonoelastografía, una técnica no invasiva basada en el principio similar a la palpación manual por la cual el examinador diferencia tumores por su mayor dureza respecto al tejido circundante. Se aplica una fuerza mecánica (compresión o vibración) que se propaga en el tejido y la tensión distribuida resultante se detecta y caracteriza por un método convencional de imagen como el ultrasonido; creando un mapa de la deformación de los tejidos llamado elastograma, en el cuál, las áreas más duras (menos elásticas) son más oscuras que las suaves (más elásticas).<sup>13,14,15</sup>

Lyshchik incluyó 141 ganglios linfáticos cervicales de pacientes con cáncer hipofaríngeo o de tiroides de los cuales 81 fueron metastásicos; el 98% de los ganglios benignos fueron 1.5 veces menos duros que el músculo y 85% de los metastásicos fueron 1.5 veces más duros que el músculo, mostrando S85%, E98%, VPP96%, VPN90% y una exactitud de 92% encontrándose esta última por arriba de los otros criterios diagnósticos examinados (diámetro en el eje corto, índice del diámetro corto/largo, hilio hiperecoico, ecogenicidad, micro o macro calcificaciones y vascularidad con ultrasonido Doppler color). Sin embargo, las otras características evaluadas en el elastograma (visualización, brillo relativo, regularidad del borde, definición del borde e índice de tensión) tuvieron una exactitud baja que es similar a la obtenida por el ultrasonido convencional.<sup>13,14,15</sup>

Alam y cols, realizaron un estudio de 85 ganglios linfáticos cervicales aumentados de tamaño, evaluándolos por ultrasonido, elastografía y combinando ambos métodos. Reportaron para el Ultrasonido modo B, S98%, E59% y exactitud de 84%, para la elastografía S83%, E100% y exactitud de 89% y para la evaluación con los métodos combinados S92%, E94% y exactitud de 93%, demostrando así el incremento en la exactitud del ultrasonido combinado con elastografía.<sup>13,14,15</sup>

La tomografía computada es el método de elección de etapificación en cáncer de cabeza y cuello debido a que demuestra la extensión de la enfermedad; sin embargo, en cáncer bien diferenciado de tiroides Choi y cols. con una muestra de 69 pacientes, demostraron que el ultrasonido preoperatorio tiene mayor sensibilidad y VPP que la TC para detectar bilateralidad ( $p < 0.001$ ) y para multiplicidad un VPP mayor ( $p = 0.0432$ ), pero la sensibilidad entre ambos no varió significativamente.

En cuanto a los niveles del cuello, en los compartimientos laterales la sensibilidad del ultrasonido combinado con tomografía fue mayor que la de la tomografía únicamente ( $p = 0.025$ ) pero no difirió mucho en estos estudios combinados comparado con únicamente el ultrasonido. En el análisis de los resultados por compartimiento comparado con el resultado de patología no se obtuvo una correlación directa.<sup>1</sup>

Otros estudios han demostrado baja sensibilidad (51-62%) pero una alta especificidad (79-98%) del ultrasonido para la detección de ganglios metastásicos en cuello.<sup>1</sup>

La tomografía por emisión de positrones con tomografía computada (PET-CT) es un método diagnóstico que combina medicina nuclear (comportamiento fisiológico) con tomografía computada (imagen anatómica) y fusiona ambos métodos en una sola imagen lo que permite correlacionar entre la captación del radionúclido con la presencia o ausencia de alguna lesión anatómica. Para la valoración de enfermedad metastásica por carcinoma papilar de tiroides se utiliza como radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG. Es importante antes de valorar captación anormal, conocer los sitios de captación fisiológica que son: tejido linfoide en las tonsilas faríngeas, palatinas, linguales, glándulas sublinguales, parótidas y submandibulares, los músculos oculares externos, esternocleidomastoideos y escalenos usualmente más intenso en su porción inferior adyacente a la inserción, grasa parda localizada por lo general en el cuello, supraclavicular, suboccipital y regiones paraespinales en cuello y tórax, perivascular en mediastino, retrocruaral e incluso perirenal.<sup>16</sup>

El carcinoma bien diferenciado de tiroides tiene una baja o nula captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG, contrario a lo que sucede con la captación de  $^{123}\text{I}$  o  $^{131}\text{I}$  (que es ávida), esta captación se invierte cuando aumentan las células indiferenciadas. Algunas de las características que modifican la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG por el tumor son el tamaño, la localización y como ya se mencionó el grado de diferenciación. Al comparar únicamente el PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG con  $^{131}\text{I}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sestamibi, Iwata y cols. concluyeron que el PET detectó más metástasis que los otros métodos.<sup>16</sup>

De acuerdo con el estudio realizado por Wang y cols, una de las utilidades del PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG es ser un indicador pronóstico independiente; en los 125 pacientes diagnosticados con cáncer bien diferenciado y enfermedad metastásica o recurrente, identificaron en el análisis univariado disminución de la sobrevida en los pacientes con captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG con relación inversa al volumen tumoral hipercaptante; es decir a mayor volumen tumoral hipermetabólico, menor sobrevida de los pacientes.<sup>16</sup>

El mayor uso de este método diagnóstico está enfocado al estadiaje de enfermedad metastásica a distancia y/o seguimiento de los pacientes para valorar respuesta al tratamiento.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es crucial en el abordaje diagnóstico de los pacientes con nódulos de sospecha tanto en la glándula tiroides<sup>17</sup> como ganglios de sospecha en los diferentes niveles del cuello<sup>18</sup>. Se ha reportado S 76-98%, E 71-100%, falsos negativos (FN) 0-5%, falsos positivos (FP) 0-5.7% y exactitud de 69-97%. Es un procedimiento costo efectivo, de mínima invasión que al ser guiado por ultrasonido es muy accesible y tiene pocas complicaciones. Aunque es superior a la palpación para el diagnóstico, dentro de sus limitaciones se encuentran obtener muestra insuficiente del tejido para el diagnóstico histopatológico o que se trate de una muestra no concordante entre los hallazgos por imagen y el diagnóstico histológico, en tales casos es necesario repetir la biopsia.<sup>19,20</sup> Cunha et al reportan S 100% en el diagnóstico de ganglios de sospe-

cha con BAAF sumada a medición de tiroglobulina en sangre (Tg), en una muestra de 67 pacientes de los cuales estudiaron 83 ganglios.<sup>5</sup>

El tratamiento inicial de los pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides es quirúrgico. La extensión del procedimiento depende del tamaño del tumor primario y de la presencia o ausencia de enfermedad ganglionar metastásica. Las guías establecidas por la Sociedad Americana de Tiroides (ATA) establecen hemitiroidectomía en tumores menores de 4cm, de bajo riesgo, unifocales, intratiroideos y sin historia de radiación a cuello ni de metástasis ganglionares cervicales; y tiroidectomía total para aquellos mayores de 4cm y aquellos nódulos indeterminados mayores de 5cm, cuando existe atipia en la biopsia o sospecha de carcinoma papilar, en pacientes con historia de carcinoma tiroideo o de exposición a radiación.

En cuanto a la disección de cuello en estos pacientes, es clara su indicación cuando los compartimientos central o lateral tienen metástasis, disminuyendo así la recurrencia (Recomendación B de las guías de la ATA).<sup>3</sup>

La técnica quirúrgica para la disección ganglionar del compartimiento central consiste en remover el tejido linfático en bloque, el margen superior es el borde del hueso hioides, el inferior es la horquilla supraesternal, el margen lateral es el aspecto medial de la arteria carótida común y el margen medial es el borde de la tráquea.<sup>21,22</sup>

La controversia surge cuando se habla de realizar una disección rutinaria del nivel VI ya que algunos autores argumentan que se desconoce si es menor el índice de recurrencia en pacientes que se someten a este procedimiento, mientras es claro que aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas como es la parálisis cordal secundaria a lesión del nervio laríngeo recurrente y el hipoparatiroidismo con la hipocalcemia consecuente. Sin embargo, otros autores mencionan que en manos experimentadas el riesgo en ambos grupos de pacientes es similar y, además, la recurrencia y el riesgo de lesión a otras estructuras es mayor en los pacientes que se tiene que realizar disección ganglionar posterior a una tiroidectomía previa debido a la alteración de la anatomía y cicatriz.<sup>23, 24, 25, 26,27</sup>

Respecto al punto anterior Shen y cols. en un estudio retrospectivo que incluyó 295 pacientes con disección ganglionar rutinaria y en un segundo tiempo quirúrgico, menciona haber encontrado un número similar de pacientes con recurrencia en ambos grupos y complicaciones excepto en cuanto a la presencia de hipocalcemia que observaron más en los pacientes con disección ganglionar rutinaria.<sup>24</sup> Sin embargo, existen ya estudios que demuestran la presencia de metástasis ganglionares como un factor de riesgo independiente de recurrencia sobre todo porque aquellos pacientes que las tienen al momento del diagnóstico son hasta del 30%.<sup>3</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Identificando que el CPT representa el 80% de las neoplasias endócrinas con 30% de recurrencia y hasta 30% de metástasis ganglionares no palpables al momento de su diagnóstico, se considera decisiva la valoración ultrasonográfica de los ganglios cervicales en estos pacientes.

Se han identificado ciertas características que, de estar presentes, los hacen sospechosos de enfermedad metastásica; sin embargo, hay controversia entre algunos de los autores respecto a la utilidad de cada uno de los criterios para determinar la existencia o ausencia de enfermedad metastásica, como el mencionado por Souza con sensibilidad de 96% mientras que el de Park habla del 76%.<sup>4,7</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Existe evidencia limitada en la literatura que analice la utilidad de los hallazgos por ultrasonido preoperatorio comparados con el diagnóstico histopatológico definitivo de adenomegalias sospechosas de enfermedad metastásica de cáncer tiroideo bien diferenciado.

Este tema es interesante por la incidencia de la enfermedad en la población mundial; es relevante conocer la utilidad del ultrasonido en el diagnóstico de los ganglios cervicales; es novedoso poder identificar a los pacientes candidatos a una cirugía diferente a la inicialmente planeada con una herramienta tan accesible; es ético porque no se modificó el abordaje de los pacientes de lo ya establecido por las normas internacionales actuales y fue factible de realizar porque el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) es un hospital con un servicio de cirugía endocrina de años de experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer papilar de tiroides.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los hallazgos en el US preoperatorio al compararse con el diagnóstico histopatológico definitivo en ganglios cervicales sospechosos de metástasis por CPT en una muestra de pacientes operados en el INCMNSZ?

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la correlación que tienen cada uno de los diferentes criterios valorados por ultrasonido preoperatorio en ganglios linfáticos cervicales sospechosos de malignidad en pacientes con CPT y comparar con el diagnóstico histopatológico definitivo (estándar de oro).

## HIPÓTESIS

El ultrasonido tendrá una correlación mayor al 80% con el diagnóstico histopatológico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un diseño de tipo observacional, de recolección productiva y longitudinal, de una cohorte de pacientes con CPT que presenten adenopatías sospechosas o francamente malignas. Los pacientes fueron seleccionados a partir del universo de pacientes que son vistos por la consulta externa de cirugía endocrina en el INCMNSZ. Todos los pacientes con CPT que presenten recurrencia o metástasis ganglionar con indicación quirúrgica fueron candidatos para el presente proyecto. Dadas las condiciones meramente observacionales de este estudio, no hay intervención que modifique de forma alguna el tratamiento o pronóstico de los pacientes.

El tamaño muestral fue calculado de acuerdo con una variable dependiente de tipo correlativa (o concordante) que evaluará la correlación entre el diagnóstico por US preoperatorio comparado con el diagnóstico histopatológico definitivo realizado en el postoperatorio. Para un coeficiente de correlación del 30% al menos ( $\rho=0.30$ ), con un error alfa del 5% y un poder estadístico del 80% se requiere de al menos 67 unidades de observación (en este caso ganglios evaluados por US y patología).<sup>28</sup> Este cálculo fue realizado en una plataforma abierta pública libre en internet ([http://www.stattools.net/SSizcorr\\_Pgm.php](http://www.stattools.net/SSizcorr_Pgm.php)).

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos géneros
- De cualquier edad  $\geq 18$  años
- Que deseen participar de manera voluntaria
- Que cuenten con expediente en el INCMNSZ
- Que sean intervenidos quirúrgicamente en el INCMNSZ
- Que tengan el diagnóstico de CPT con cualquier patrón
- Que cuenten con US preoperatorio que verifique el estado ganglionar cervical
- Se incluirán casos con microcarcinoma papilar (CPT  $\leq 10$  mm)
- Pacientes que presenten en el US preoperatorio metástasis ganglionar del compartimento central (niveles I, VI y VII) o lateral (niveles II a V)

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión antes descritos
- Pacientes con neoplasia endocrina múltiple o CPT con sospecha de origen familiar
- Pacientes con otros tipos de cáncer tiroideo como folicular, anaplásico o medular
- Con sospecha de cáncer tiroideo mal diferenciado o con transformación anaplásica

### **Criterios de Eliminación**

- Pacientes que no completan adecuadamente el US o reporte de patología
- Pacientes que no tengan un seguimiento clínico adecuado (de al menos 1 mes después de la cirugía)
- Que deseen ser eliminados del estudio

### **ESTRATEGIA GENERAL DEL ESTUDIO**

1. Se seleccionó e incluyó al paciente de acuerdo con los criterios de inclusión antes mencionados forzosamente con US preoperatorio. El US diagnóstico preoperatorio se realizó de rutina con un transductor de alta frecuencia (10-14mHz) y tuvo un costo ajustado para la clasificación socio-económica del paciente.
2. El paciente se sometió a cirugía para la linfadenectomía (ya sea por metástasis sincrónica con CPT o metacrónica). Se realizó un US transoperatorio con el equipo portátil (con transductor de alta frecuencia de 10-14mHz) siempre por el mismo observador (Dra. Linda Gallegos). Dicho ultrasonido no tuvo costo adicional.
3. Las características evaluadas fueron:
  - a. *Microcalcificaciones*
  - b. *Pérdida del hilio graso*
  - c. *Vascularidad central o periférica*
  - d. *Diámetro transversal mayor*
  - e. *Ecogenicidad*
  - f. *Nivel cervical (nivel I a VII cervical)*
  - g. *Lateralidad*
  - h. *Forma*
  - i. *Bordes*
2. Los niveles de cuello se demarcaron por los límites anatómicos:
  - a. Nivel I: Ganglios submentonianos y submandibulares.

- b. Nivel Ia: Ganglios submentonianos; internos al vientre anterior del músculo (m) digástrico en ambos lados, la sínfisis de la mandíbula en la parte superior y el hioides en la inferior.
  - c. Nivel Ib: Ganglios y glándulas submandibulares; posteriores al vientre anterior del m. digástrico, anteriores al vientre posterior e inferiores al cuerpo de la mandíbula.
  - d. Nivel II: Ganglios de la cadena yugular superior.
  - e. Nivel IIa: Ganglios yugulodigástricos; profundos al m. esternocleidomastoideo (ECM), por delante de su borde, atrás de la superficie posterior del vientre posterior del m. digástrico, arriba del nivel del hioides.
  - f. Nivel IIb: Receso submuscular; arriba del nervio espinal accesorio hasta la base de cráneo.
  - g. Nivel III: Ganglios de la cadena yugular media; abajo del hioides, profundos al m. ECM desde su borde posterior hasta los músculos en cinta en la línea media.
  - h. Nivel IV: Ganglios de la cadena yugular inferior; inferiores al nivel del cricoides, arriba de la clavícula, profundos al m. ECM desde su borde posterior hasta los músculos en cinta de la línea media.
  - i. Nivel V: Ganglios del triángulo posterior.
  - j. Nivel Va: afuera de la superficie posterior del m. ECM, abajo y adentro del esplenio de la cabeza y el trapecio, arriba del nervio espinal accesorio.
  - k. Nivel Vb: afuera de la superficie posterior del m. ECM, mediales al trapecio, abajo del nervio espinal accesorio, arriba de la clavícula.
  - l. Nivel VI: Ganglios del compartimiento anterior; abajo del hioides, arriba de la escotadura supraesternal, mediales a la extensión externa de los músculos en cinta en ambos lados.
  - m. Nivel VII: Ganglios paratraqueales; abajo de la escotadura supraesternal en el mediastino alto.
2. En quirófano se identificaron los ganglios ya conocidos para su resección, se marcaron con sedas antes de ser extirpados. Se enviaron a patología para su estudio definitivo etiquetados con las siglas del paciente, nivel ganglionar y lateralidad, el resultado de estos se incluyó en el archivo del paciente al igual que el resto de los ganglios de su resección (no incluidos en la base de datos).
3. Los ganglios se clasificaron de la siguiente manera:
- (a) *Sin metástasis/normal*
  - (b) *Sospechoso para metástasis*
  - (c) *Con metástasis*

7. Se recabaron los datos del US preoperatorio, transoperatorio y del resultado histopatológico para su comparación y análisis.

## **ANALISIS ESTADÍSTICO**

Una vez recolectados los datos clínicos y sociodemográficos de cada paciente se realizó una base de datos en formato Excel de Microsoft Office. Se codificaron todas las variables de manera cuantitativa y numérica. De acuerdo con cada tipo de escalamiento se optó por la descripción univariada y estadística de los datos con medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó la prueba de Chi cuadrada.

Se realizaron tablas de contingencia para cada una de variables evaluadas por ultrasonido, que se compararon con el resultado histopatológico, se sometieron a una prueba de exacta de Fisher.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Dadas que las condiciones del diseño de este proyecto son sólo observacionales, no implica ninguna maniobra o intervención que represente algún riesgo para la integridad o bienestar del paciente. Tampoco tendrá ningún costo adicional al intrínseco a su cirugía ni modificará su tratamiento o pronóstico. Todos los datos obtenidos fueron de-identificados y almacenados de forma anónima. Este proyecto fue sometido y aprobado por el comité de ética de nuestro Instituto para su consideración y evaluación y aceptado con el registro RAD - 1339 - 14/15 - 1

## **RESULTADOS**

Se obtuvo la información de 22 unidades (ganglios), de las cuales el 86.3% corresponden a mujeres (7/9 pacientes) y el 13.6% son hombres (2/9 pacientes). La mediana del tamaño fue de 6mm y el lado derecho fue el afectado más frecuentemente (59.0%), siendo el nivel III (yugular medio) en el que se encontraron la mayoría de los ganglios (45.4%). El 59.0% (13/22) de los ganglios fue maligno y el 40.9% (9/22), benigno por histopatología.

Se realizaron tablas de contingencia identificando el 52.38% de ganglios malignos por ambos métodos y el 40.9% benignos por histopatología de los cuales 9.0% fueron sospechosos por imagen y el 31.8% restante benignos; con un valor  $p=0.00001$ . Las características por las cuales se clasificaron los dos ganglios como indeterminados por imagen fueron: bordes regulares con tamaño de 2-6mm, redondos, pérdida del hilio graso, ecogenidad alterada, sin calcificaciones, vascularidad normal; todas con un valor  $p \geq 0.05$ .

Se realizaron tablas de contingencia para cada una de variables evaluadas por ultrasonido, que se compararon con el resultado histopatológico, se sometieron a una prueba de exacta de Fisher, resultando de la siguiente manera:

Para el tamaño agrupado como mayor o menor de 1cm en el eje corto; ningún ganglio benigno fue mayor de 1cm, la mayoría de los ganglios malignos fueron mayores de 1cm en 45.4%; valor  $p=0.0005$  (Cuadro 1).

Histopatología	Tamaño por Ultrasonido		Total
	Menor 1cm	Mayor 1cm	
Benigno	9 (40.9%)	0	9 (40.9%)
Maligno	3 (13.6%)	10 (45.4%)	13 (59.0%)
Total	12 (54.5%)	10 (45.4%)	22 (100%)

Para los bordes, ninguno de los ganglios benignos tuvo borde irregular, sin embargo los malignos en 50% (27.2%) tuvieron bordes regulares y bordes irregulares; valor  $p=0.07$  (Cuadro 2).

Histopatología	Bordes por Ultrasonido		Total
	Regulares	Irregulares	
Benigno	9 (40.9%)	1 (4.5%)	10 (45.4%)
Maligno	6 (27.2%)	6 (27.2%)	12 (54.5%)
Total	15 (68.1%)	7 (31.8%)	22 (100%)

La forma ovalada o redonda no mostró diferencia significativa entre los dos grupos (maligno y benigno) histopatológicos; valor  $p=0.6$  (Cuadro 3).

Histopatología	Forma por Ultrasonido		Total
	Ovalada	Redonda	
Benigno	6 (27.2%)	3 (13.6%)	9 (40.9%)
Maligno	7 (31.8%)	6 (27.2%)	13 (59%)

<b>Total</b>	13 (59.0%)	9 (40.9%)	22 (100%)
--------------	------------	-----------	-----------

Para la presencia de hilio graso central, en todos los malignos estuvo ausente 59.0%, sin embargo algunos benignos por histopatología también lo tuvieron ausente 13.6% (3/9 ganglios) dos de ellos fueron consignados como sospechosos por imagen; valor  $p=0.001$  (Cuadro 4).

Cuadro 4. Hilio del ganglio por ultrasonido y resultado de histopatología.			
Histopatología	Hilio por Ultrasonido		Total
	Presente	Ausente	
<b>Benigno</b>	6 (27.2%)	3 (13.6%)	9 (40.9%)
<b>Maligno</b>	0	13 (59%)	13 (59%)
<b>Total</b>	6 (27.2%)	16 (72.7%)	22 (100%)

Para la ecogenicidad agrupada como alterada y normal, todos los ganglios malignos la mostraron alterada 59.0%. Sin embargo algunos de los benignos por histopatología, también la mostraron alterada por lo que se consignaron como sospechosos por imagen en 9.0%, siendo la mayoría de benignos que la tuvo respetada en 31.8%; valor  $p=0.0002$  (Cuadro 5).

Cuadro 5. Ecogenicidad del ganglio por ultrasonido y resultado de histopatología.			
Histopatología	Ecogenicidad por Ultrasonido		Total
	Normal	Alterada	
<b>Benigno</b>	7 (31.8%)	2 (9.0%)	9 (40.9%)
<b>Maligno</b>	0	13 (59%)	13 (59.0%)
<b>Total</b>	7 (31.8%)	15 (68.1%)	22 (100%)

Para las calcificaciones agrupadas como presentes o ausentes, ninguno de los ganglios benignos por histopatología las tuvo, la mayoría de ganglios malignos por histopatología las tuvo 31.8% (7/13 ganglios); valor  $p=0.01$  (Cuadro 6).

Cuadro 6. Calcificaciones del ganglio por ultrasonido y resultado de histopatología.		
Histopatología	Calcificaciones por Ultrasonido	

	Ausentes	Presentes	Total
Benigno	9 (40.9%)	0	9 (40.9%)
Maligno	6 (27.2%)	7 (31.8%)	13 (59%)
Total	15 (68.1%)	7 (31.8%)	22 (100%)

Finalmente el ultrasonido resultó con 31.8% de ganglios benignos y 59.0% de ganglios malignos que concordaron con el resultado de histopatología; valor  $p=0.00001$  (Cuadro 7).

**Cuadro 7. Diagnóstico del ganglio por ultrasonido y resultado de histopatología.**

HISTOPATOLOGÍA	ULTRASONIDO			Total
	Benigno	Maligno	Sospechoso	
Benigno	7 (31.8%)	0	2 (9.0%)	9 (40.9%)
Maligno	0	13 (59.0%)	0	13 (59.0%)
Total	7 (31.8%)	13 (59.0%)	2 (9.0%)	22 (100%)

En este análisis no incluimos la variable de vascularidad debido a que varios de los ganglios fueron benignos por imagen, y entonces no se caracterizaron con Doppler para conocer su vascularidad, la forma de identificarlos en quirófano fue con el ultrasonido transoperatorio de forma extracorpórea en donde resulta imposible conocerla.

## DISCUSIÓN

En esta muestra identificamos que los ganglios sospechosos por imagen tuvieron en promedio cuatro hallazgos, que correspondieron con el diagnóstico histopatológico benigno. Los ganglios malignos por imagen tuvieron en promedio cinco hallazgos y correspondieron con el diagnóstico histopatológico maligno. Los ganglios benignos por imagen tuvieron en promedio un hallazgo y correspondieron con el diagnóstico histopatológico benigno.

Correlacionamos de manera transoperatoria los ganglios de sospecha en el ultrasonido diagnóstico con el diagnóstico histopatológico.

Las características que resultaron significativas con el análisis de chi cuadrada para identificar a los ganglios de aspecto maligno por imagen fueron el tamaño en el eje corto mayor de 1cm, la ausencia de hilio graso, la ecogenicidad alterada y la presencia de calcifi-

caciones. Al contrastar nuestros resultados con los de Souza<sup>7</sup>, encontramos en nuestro trabajo que el sitio de metástasis más frecuente, concuerda, siendo la cadena yugular; además todos los ganglios histopatológicamente malignos tuvieron ecogenicidad alterada (59.0%) y ausencia de hilio graso (59.0%). Al comparar con el trabajo de Park<sup>4</sup> encontramos coincidente en nuestro trabajo, la importancia de la presencia de calcificaciones y la ausencia de hilio graso para los ganglios malignos. Por otro lado, en nuestro estudio la vascularidad no se asoció significativamente con malignidad, esto puede estar en relación a la pérdida de datos para esta variable.

Ambos autores mencionan la forma redonda como una de las características más importantes; sin embargo, en este trabajo la morfología no tuvo asociación significativa. A diferencia del trabajo de Wunderbaldinger en donde menciona la degeneración quística en 40% de los ganglios metastásicos, en nuestra muestra ninguno de los ganglios tuvo degeneración quística incluidos los mayores de 1cm.<sup>8</sup>

Existen limitaciones que deben ser mencionadas. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es centro de formación de radiólogos. El ultrasonido prequirúrgico fue realizado por residentes de radiología supervisados por residentes de último año y adscritas expertas en el área por lo que es posible que esto corresponda a un sesgo en la obtención tan exacta de datos. Los casos incluidos en este estudio, fueron evaluados por dos radiólogas encargadas del ultrasonido prequirúrgico y una radióloga en el transoperatorio (Dra. Linda Gallegos); identificamos que no sólo la constancia de las observadoras sino la formación y experiencia en nuestro instituto de las mismas, homogeneizó el criterio diagnóstico permitiendo notar una diferencia significativa para las variables mencionadas y para la utilidad del ultrasonido.<sup>29</sup> Lee et al reportan del ultrasonido prequirúrgico realizado por un cirujano endocrino S 88%, E 68%, VPP 33% y VPN 97%, sin embargo no especifica la formación y experiencia de dichos cirujanos para poder contrastarla con la de las radiólogas en nuestro equipo de trabajo.<sup>30</sup>

Encontramos una asociación mayor al 80% entre el ultrasonido y el diagnóstico histopatológico; sin embargo, no es posible determinar indicadores de eficiencia diagnóstica debido al tamaño de muestra inferior al calculado de inicio.

Los resultados estadísticamente significativos de este trabajo coinciden con los reportados en la literatura; sin embargo consideramos esta, una investigación de naturaleza exploratoria por el tamaño de muestra.

Es interesante mencionar que Kouvaraki et al, encontró el ultrasonido prequirúrgico de utilidad en el diagnóstico de metástasis de ganglios en cáncer papilar de tiroides en 34% de pacientes de una muestra de 151, lo que resultó en una cirugía de mayor extensión para estos pacientes.<sup>31</sup> Uno de nuestros motivos para realizar este estudio fue saber si es posible tomar el ultrasonido prequirúrgico como herramienta decisiva para la disección ganglionar en pacientes con cáncer papilar de tiroides; consideramos que a pesar de los

hallazgos en nuestra muestra, no podemos normar una conducta terapéutica debido al número de casos. Sin embargo, como mencionamos anteriormente a pesar de que el tamaño de muestra (22 unidades/ganglios) es inferior al calculado (67 unidades/ganglios) encontramos similitudes con resultados de estudios más grandes (Souza, 80 pacientes y Park, 94 pacientes)<sup>4,7</sup>; por lo que consideramos que al realizar un estudio con una muestra mayor, evaluando las mismas características ultrasonográficas, se podría determinar sensibilidad, especificidad, exactitud y correlación y entonces, guiar las decisiones terapéuticas.

## CONCLUSIÓN

El ultrasonido de cuello es fundamental en el abordaje y diagnóstico prequirúrgico de pacientes con cáncer papilar de tiroides pues nos permite tener un panorama más amplio de la extensión de la enfermedad y permite saber al cirujano anticipadamente al escenario que se enfrenta. Todo paciente que es llevado a cirugía tiroidea debe de ser evaluado con ultrasonido pre-operatoriamente y éste debe de incluir las zonas laterales del cuello.

Los ganglios identificados en los cuellos laterales, mayores de 10mm, con pérdida del hilio graso, con alteraciones en la ecogenicidad y los ganglios con microcalcificaciones en su interior son indicaciones, dada su asociación a metástasis, de efectuar BAAF-USG o en su defecto disección de cuello. La evaluación intraoperatoria del cuello evita identificar uno de los parámetros importantes en el US, la presencia de vascularidad, por ello proponemos que el estudio deba efectuarse antes de la intervención lo cual podría aumentar la identificación de metástasis ocultas.

Dos características muy importantes para que el ultrasonido prequirúrgico cumpla dicha función son la experiencia y uniformidad de criterios entre los radiólogos que lo realizan y/o interpretan en un mismo centro y que el equipo de ultrasonido cuente con un transductor lineal de alta frecuencia.

Nuestro trabajo muestra que el ultrasonido es una herramienta útil para determinar malignidad de ganglios cervicales en pacientes con cáncer papilar de tiroides. Identificamos características ultrasonográficas de mayor sospecha y también, que a partir de 5 hallazgos los ganglios fueron en su totalidad malignos por histología; sin embargo consideramos que se requiere una muestra mayor para poder determinar la sensibilidad, especificidad, exactitud y correlación y entonces, guiar las decisiones terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Choi JS, Kim J ***Preoperative Staging of Papillary Thyroid Carcinoma: Comparison of Ultrasound Imaging and CT*** AJR 2009; 193:871-8
2. Hoang JK, Lee WW ***US Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls*** Radiographics 2007; 27:847-65
3. Cooper DS, Doherty GM, et al ***Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*** Thyroid 2009; 19(11): 1167-1214.
4. Park JS, Son K ***Performance of Preoperative Sonographic Staging of Papillary Thyroid Carcinoma Based on the Sixth Edition of the AJCC/UICC TNM Classification System*** AJR 2009; 192:66-72
5. Cunha N, Rodrigues F ***Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer*** European Journal of Endocrinology 2007; 157: 101-7
6. Papini E, Guglielmi R ***Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color- Doppler Features*** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(5): 1941-6
7. Souza PW, Faria S, et al ***Ultrasonographic Differentiation Between Metastatic and Benign Lymph Nodes in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma*** J Ultrasound Med 2005; 24:1385-9
8. Wunderbaldinger P, Harisinghani MG ***Cystic Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma*** AJR 2002; 178:693-7
9. Sohn Y, Kwak JY ***Diagnostic Approach for Evaluation of Lymph Node Metastasis From Thyroid Cancer Using Ultrasound and Fine- Needle Aspiration Biopsy*** AJR 2010; 194:38-43
10. Eisenkraft BL, Som PM ***The Spectrum of Benign and Malignant Etiologies of Cervical Node Calcification*** AJR 1999; 172: 1433-37
11. Lew JI, Solorzano CC ***Use of Ultrasound in the Management of Thyroid Cancer*** The Oncologist 2010; 15:253-8
12. Ko M, Lee JH ***Normal and Abnormal Sonographic Findings at the Thyroidectomy sites in Postoperative Patients With Thyroid Malignancy*** AJR 2010; 194: 1596-1609
13. Lyshchik A, Higashi T et al ***Cervical Lymph Node Metastases: Diagnosis at Sonoelastography- Initial Experience*** Radiology 2007; 243: 258-67
14. Nazarian LN ***Science to Practice: Can Sonoelastography Enable Reliable Differentiation between Benign and Metastatic Cervical Lymph Nodes?*** Radiology 2007; 243: 1-2
15. Alam F, Naito K et al ***Accuracy of Sonographic Elastography in the Differential Diagnosis of Enlarged Cervical Lymph Nodes: Comparison with Conventional B- Mode Sonography*** AJR 2008; 191:604-10
16. Shreve P, Townsend DW ***Clinical PET-CT in Radiology*** Springer 2011; 209-225.

17. Kwak JY, Kim E ***Papillary Thyroid Carcinoma Manifested Solely as Micro calcifications on Sonography*** AJR 2007; 189:227-31
18. Kuna SK, Bracic I ***Ultrasonographic Differentiation of Benign From Malignant Neck Lymphadenopathy in Thyroid Cancer*** J Ultrasound Med 2006; 25:1531-7
19. Kim MJ, Kim E ***US-guided Fine- Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results*** Radiographics 2008; 28: 1869-89
20. Wong KT, Ahuja AT ***Ultrasound of thyroid cancer*** Cancer Imaging 2005;5: 167-76
21. Shindo M, Wu JC et al ***The Importance of Central Compartment Elective Lymph Node Excision in the Staging and Treatment of Papillary Thyroid Cancer*** Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132:650-4
22. Hughes DT, Doherty GM ***Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Cancer*** Cancer Control 2011; 18:2
23. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al ***American Thyroid Association Design and Feasibility of a Prospective Randomized Controlled Trial of Prophylactic Central Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma*** Thyroid 2012; 22(3): 237-44.
24. Shen WT, Ogawa L, Ruan D, et al ***Central Neck Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer*** Arch Surg 2010; 145(3): 272-5.
25. Bilimoria KY, Bentrem DP et al ***Extent of Surgery Affects Survival for Papillary Thyroid Cancer*** Ann Surg 2007;246:375-84
26. Wada N, Duh Q ***Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas*** Ann Surg 2003; 237(3): 399-407
27. Kuna SK, Bracic I ***Ultrasonographic Differentiation of Benign From Malignant Neck Lymphadenopathy in Thyroid Cancer*** J Ultrasound Med 2006; 25:1531-7
28. Morales P ***El coeficiente de correlación*** 2011 Disponible en: [https://ice.unizar.es/sites/ice.unizar.es/files/users/leteo/materiales/01.\\_documento\\_1\\_correlaciones.pdf](https://ice.unizar.es/sites/ice.unizar.es/files/users/leteo/materiales/01._documento_1_correlaciones.pdf)
29. Moon HJ, Yoon JH, et al ***Positive Predictive Value and Interobserver Variability of Preoperative Staging Sonography for Thyroid Carcinoma*** AJR 2011; 197:W324-30
30. Lee CY, Snyder SK et al ***Utility of Surgeon- Performed Ultrasound Assessment of the Lateral Neck for Metastatic Papillary Thyroid Cancer*** Journal of Oncology 2011; 2012:1-4
31. Kouvaraki MA, Shapiro SE et al ***Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer*** Surgery 2003; 134: 946-54