



Original

Valoración del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides T1-T2. Estudio preliminar

Álvaro Larrad Jimenez *, Pedro de Quadros Borrajo y Antonio Martín Duce

Unidad de Cirugía Endocrina y Metabólica, Hospital Nuestra Sra. del Rosario y Hospital Nisa Pardo de Aravaca, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de mayo de 2011

Aceptado el 21 de febrero de 2012

On-line el 9 de abril de 2012

Palabras clave:

Ganglio centinela

Biopsia

Carcinoma papilar de tiroides

Tumores T1-T2

Linfadenectomía profiláctica

RESUMEN

Objetivo: La biopsia del ganglio centinela en el cáncer diferenciado de tiroides puede beneficiar a los pacientes sin ganglios clínicamente afectados y evitar la linfadenectomía profiláctica o de estadificación.

Metodos: Estudio prospectivo de 23 pacientes consecutivos con carcinoma papilar de tiroides sin sospecha de afectación ganglionar clínica o radiológica. Tras inyección peritumoral de azul de metileno y biopsia intraoperatoria del ganglio centinela identificado, se realizó la tiroidectomía total y linfadenectomía ipsilateral *via-b* para estudio diferido con citoqueratina. Si el ganglio centinela era positivo se realizaba linfadenectomía radical modificada ipsilateral (grupos II a V).

Resultados: En 21 de los 23 pacientes (91,3%) se identificó claramente el ganglio centinela. Siete de los 21 ganglios identificados (33,3%) fueron positivos en el estudio intraoperatorio, de los cuales 3 (42,8%) mostraron afectación del compartimento lateral. En conjunto, 9 pacientes (39,1%) mostraron afectación ganglionar en el grupo VI al identificarse 2 pacientes más con micrometástasis en el estudio diferido. La biopsia del ganglio centinela aporta una sensibilidad del 87,5%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 93,7%, con 7,1% de falsos negativos. Cinco pacientes presentaron hipocalcemia transitoria (21,7%).

Conclusiones: La identificación del ganglio centinela en pacientes con tumores T1-T2 sin sospecha de afectación ganglionar permite la selección de pacientes que deberían ser tratados con linfadenectomías selectivas.

© 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Evaluation of the sentinel lymph node in T1-T2 papillary thyroid cancer: a preliminary study

ABSTRACT

Objective: Sentinel lymph node biopsy in differentiated thyroid cancer may benefit patients with no clinically affected lymph nodes and can avoid a prophylactic or staging lymphadenectomy.

Keywords:

Sentinel lymph node

Biopsy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alarradjimenez@gmail.com (Á. Larrad Jimenez).

0009-739X/\$ - see front matter © 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2012.02.007

Thyroid papillary cancer
T1-T2 tumours
Prophylactic lymphadenectomy

Methods: A prospective study was conducted on 23 consecutive patients with papillary thyroid carcinoma with no clinical or radiological suspicion of lymph involvement. After injecting methylene blue around the tumour during the biopsy of the identified sentinel lymph node, a total thyroidectomy and a *via-b* ipsilateral lymphadenectomy was performed for the later study with cytokeratin. If the sentinel lymph node was positive, a modified ipsilateral radical lymphadenectomy was performed (groups II to V).

Results: The sentinel lymph node was clearly identified in 21 of the 23 patients (91.3%). Seven (33%) of the 21 lymph nodes identified were positive in the intra-operative study, of which 3 (42.8%) demonstrated involvement with the lateral compartment. All together, 9 patients (39.1%) showed lymph node involvement group VI, with two more patients being identified with micro-metastases in the later study. Biopsy of the sentinel lymph node had a sensitivity of 87.5%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 93.7%, with 7.1% false negatives. Five patients (21.7%) had transient hypocalcaemia.

Conclusions: The identification of the sentinel lymph node in patients with T1-T2 tumours with no suspicion of lymph node involvement helps in the selection of patients who should be treated with selective lymphadenectomies.

© 2011 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los pacientes con diagnóstico pre o intraoperatorio de afectación ganglionar, la tiroidectomía total debe asociarse a una linfadenectomía radical modificada. Sin embargo, cuando no se ha llegado a este diagnóstico, la necesidad de la linfadenectomía es discutible para el tratamiento quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides, especialmente en el carcinoma papilar. La razón es que, aunque la afectación cervical linfática suele encontrarse en el 50-90% de los casos, según el tipo de linfadenectomía realizada¹⁻⁴, solo un 10% de los ganglios con afectación microscópica desarrollan enfermedad clínicamente evidente⁵. Se ha estimado que la posibilidad de recidiva ganglionar puede elevarse hasta un 30-50% a los 10 años⁶ y de acuerdo con Mazzaferri y Kloos⁷ las metástasis linfáticas, de modo especial las cervicales que son bilaterales (lo que suele ocurrir en un 10-23% de casos)^{2,8} y las mediastínicas, funcionan como variables independientes que afectan a la recidiva y a la supervivencia, de tal forma que una disección orientada a dichos compartimentos anatómicos mejora significativamente ambos parámetros en los pacientes con tumores T1-T3⁹.

Independientemente del valor pronóstico de estas linfadenectomías, no hay duda de que su realización permite lograr una correcta estadificación de la enfermedad. Se han propuesto diversas acciones técnicas que varían desde las linfadenectomías rutinarias (profilácticas) a las selectivas¹⁰ limitando la biopsia a los ganglios sospechosos, una conducta no justificada debido al elevado número de recidivas que origina, especialmente con la técnica del «node picking» (72%)¹¹. Aunque con una incidencia baja y variable, puede aparecer una metastatización discontinua^{12,13}, y por ello se ha recomendado la disección rutinaria del compartimento central (nivel VI) en todos los casos teóricamente Nx y la disección radical modificada del compartimento lateral (niveles II-V) si se confirma la afectación central, especialmente en los pacientes con carcinoma de alto riesgo de recidiva o mortalidad^{14,15}, o se demuestra la presencia clínica de ganglios laterales afectados.

Por lo que respecta a la linfadenectomía central, se reconoce que entre un 50 y un 60% de los pacientes sin sospecha clínica presentan metástasis¹⁶, de las que hasta un 25% serían microscópicas. Este grupo de pacientes se beneficiaría de la intervención profiláctica, y el resto sería sometido a una evidente sobreactuación quirúrgica. Pero, aunque el valor pronóstico de esta opción quirúrgica no es unánimemente aceptado¹⁷⁻²⁰, especialmente en lo que se refiere a las micrometástasis, se admite que puede cambiar la estadificación en un 35% de los casos²¹, evitar una reintervención por recidiva o modificar los criterios de tratamiento con ¹³¹I²², las recomendaciones expresadas en las distintas guías publicadas no muestran una opinión unánime. Estas varían desde recomendar la linfadenectomía rutinaria^{20,23} hasta no recomendarla¹⁵ o limitarla a los casos de «alto riesgo» como, por ejemplo, la de la guía ATA 2009²² que lo hace solo para los tumores T3-T4.

Por otra parte, aunque la afectación del compartimento lateral del cuello se correlaciona con la del compartimento central²⁴⁻²⁸, existen claras discrepancias sobre cuándo realizar una linfadenectomía profiláctica, especialmente si se tiene en cuenta que no existen criterios definidos sobre el valor del número de ganglios centrales afectados como factor predictivo de afectación lateral. Aunque se indica que el número clave sería 4 ganglios²⁶, un solo ganglio central afectado podría sugerir la presencia de afectación lateral²⁹, pues el porcentaje de esta afectación lateral oculta puede llegar hasta el 55%²⁶.

Como alternativa a la disección central profiláctica podría proponerse el análisis del ganglio centinela, que desde la primera publicación de Keleman et al.³⁰ ha suscitado gran interés³¹⁻³³. Comunicamos en este trabajo nuestra experiencia preliminar en la detección del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides mediante una técnica colorimétrica con azul de metileno en pacientes con tumores T1-T2 que, según las recomendaciones de la guía ATA 2009, no serían candidatos a linfadenectomía profiláctica²². Analizamos también la posible relación entre la afectación central y la lateral ignorada.

Tabla 1 – Características de la serie

Total pacientes	23
Sexo	
Mujeres	21
Hombres	2
Edad media (años)	45,6 ± 16
Tamaño medio ecográfico (mm)	21 ± 9
Función tiroidea	
Normofunción	21
Hipertiroidismo subclínico	2
Anatomía patológica definitiva	
Carcinoma papilar	18
Variante folicular	5
Tamaño medio (mm)	16,7 ± 9
Intratiroides	18
Extensión extratiroides	5

Pacientes y métodos

Se han incluido en el estudio de modo prospectivo 23 pacientes consecutivos con nódulos de tiroides únicos de hasta 4 cm de diámetro ecográfico máximo. Dos presentaban sospecha citológica de lesión papilar, 21 citologías claras de carcinoma papilar de tiroides y ninguno afectación ganglionar clínica o radiológica. Las características de la serie se resumen en la tabla 1.

En todos los pacientes, una vez identificado el ganglio centinela, se realizó una tiroidectomía total, previa confirmación intraoperatoria del diagnóstico de carcinoma, seguida de una linfadenectomía de los ganglios del grupo *via-b* ipsilateral. Si el análisis intraoperatorio del ganglio centinela era informado como positivo se realizaba, además, una linfadenectomía radical modificada de los grupos laterocervicales *ii-v*. El ganglio centinela se identificó mediante inyección perinodular de 0,3-0,5 cc de azul de metileno al 2% con una jeringuilla de insulina y aguja del 27, siguiendo «de visu» la progresión del colorante hacia el primer ganglio teñido, que fue considerado el ganglio centinela. Una vez identificado, se extirparon todos los nódulos teñidos para estudio histológico intraoperatorio y

examen definitivo mediante hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica con citoqueratina para identificar posibles micrometástasis.

En este grupo de pacientes se decidió no seleccionar el tratamiento complementario con yodo radiactivo según la estadificación postoperatoria, por lo que todos los pacientes recibieron una dosis de 100 mCi de ¹³¹I.

Se analizó el número de ganglios encontrados, su localización, porcentaje de positividad, relación con los hallazgos del estudio anatomopatológico final, posible influencia de los principales factores de riesgo (edad, tamaño tumoral y extensión), resultados del seguimiento, y sensibilidad y especificidad de la técnica.

Análisis estadístico: el estudio estadístico, para un nivel de significación de $p < 0,05$, se ha realizado con el programa SPSS versión 12 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois, EE. UU.) incluyendo estudio de frecuencias, comparación de medias con T test y análisis de proporciones (valor Z calculado).

Resultados

La detección del ganglio centinela se logró con claridad en 21 de los 23 pacientes (91,3%). De los 2 casos que fueron considerados negativos, uno fue un verdadero negativo y el otro, situado en la cara anterior de la tráquea, se identificó sin teñir en el extremo de un linfático claramente teñido por el colorante.

El ganglio centinela se localizó en 20 casos (95,2%) en el compartimento central, con 19 casos en posición paratraqueal/perirrecurrencial (95%) y en un caso en posición pretraqueal (5%), mientras que el ganglio restante se identificó en posición yugular (*skip* metástasis) a la altura del grupo *iv* (4,7%). No se detectó ningún ganglio en posición contralateral, incluido un caso con afectación multifocal macroscópica.

El número de ganglios detectados fue de uno en 17 pacientes (74%) y 2 en 4 (17,4%), no identificándose ningún ganglio teñido en los 2 casos restantes (8,6%). El tamaño medio de los ganglios centinelas negativos fue de $3,7 \pm 1,1$ mm y el de los positivos $4,6 \pm 2,6$ mm ($p < 0,02$).

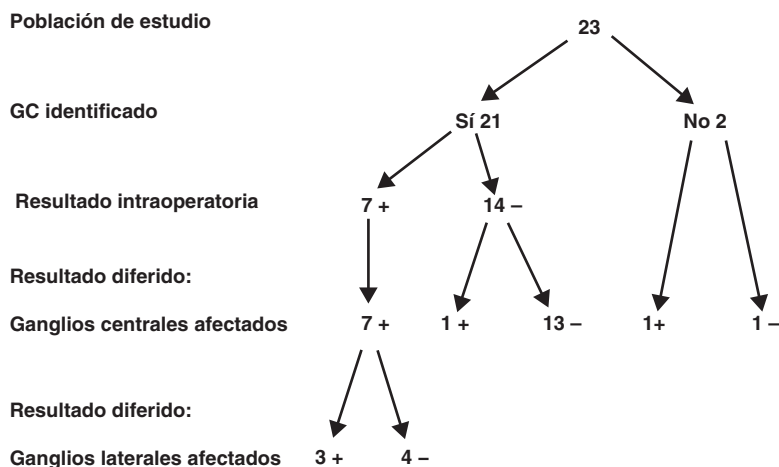


Figura 1 – Correlación entre los hallazgos intraoperatorios y el estudio anatomopatológico final del ganglio centinela tras la disección central y lateral ipsilateral.

En la figura 1 se resume la relación existente entre los hallazgos anatomopatológicos intraoperatorios y los del estudio diferido en todos los ganglios encontrados en la disección central ipsilateral (media de ganglios identificados 8,4 [rango 6-15]). De los 21 pacientes en los que se identificó correctamente el ganglio centinela, 7 (33,3%) fueron informados como positivos en el estudio intraoperatorio. Cinco de los 7 pacientes (71,4%) con ganglio centinela positivo presentaron metástasis en otros ganglios del compartimento central. De estos 7 pacientes, 3 (42,8%) presentaron metástasis en los ganglios laterales. De los 14 pacientes con ganglio centinela negativo, uno (7,1%) presentó una micrometástasis y, por último, de los 2 pacientes en los que no se pudo identificar el ganglio centinela, uno presentó 2 adenopatías positivas. En definitiva, en el conjunto de los 23 pacientes estudiados, 9 (39,1%) presentaron metástasis en los ganglios del grupo central. De acuerdo con estos resultados, la determinación del ganglio centinela aporta una sensibilidad del 87,5%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 93,7%. Asimismo, el porcentaje de falsos negativos es del 7,2% si tenemos en cuenta que de los 14 pacientes con ganglio inicialmente negativo uno presentó micrometástasis en el estudio diferido.

Cinco pacientes presentaron una hipocalcemia transitoria (21,7%), no observándose ninguna hipocalcemia definitiva ni ninguna lesión recurrencial. No se ha registrado ninguna reacción adversa al colorante.

Con una media de seguimiento de 25 meses, todos los pacientes presentan tiroglobulina indetectable, excepto el caso con ganglio no teñido y 2 adenopatías positivas en el estudio diferido que a los 24 meses presenta una tiroglobulina de 3,5 ng/ml sin localización anatómica.

Es de destacar que ni la edad, ni el tamaño tumoral o la extensión ejercen influencia sobre la positividad o negatividad final del ganglio centinela (tabla 2).

Discusión

Aunque sigue siendo objeto de discusión la influencia que sobre el pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides pueda ejercer la afectación ganglionar, parece claro que esta es la responsable del mayor número de recidivas locorregionales y que en determinados grupos de riesgo puede afectar

claramente la supervivencia^{34,35}. Aunque los porcentajes de afectación ganglionar pueden variar respecto a la técnica utilizada para detectarla, es evidente que puede presentarse en más de un 70%^{1-4,9,36}. En nuestra experiencia, la linfadenectomía sistemática del compartimento central, incluyendo cualquier tamaño tumoral, ha revelado un porcentaje de afectación del 73%, que llega al 60% en el compartimento lateral del cuello²⁴. Este porcentaje de afectación coincide con los publicados por Pereira et al.³⁷, quienes la encuentran en un 60% de casos, o con los comunicados previamente por Mirallié et al.², Gimm et al.¹³ o Goropoulos et al.³⁸ con pequeñas variaciones entre el 60-70%.

Aunque este grado de metastatización ganglionar es elevado, se mantiene la discusión sobre la forma de valorarla, especialmente en los casos teóricamente Nx. Dado el bajo rendimiento de las técnicas de estadificación preoperatoria, se ha propuesto la linfadenectomía profiláctica del grupo VI, e incluso también de los ganglios laterales, como única forma de poder detectar los ganglios afectados^{10,20,23,39}. Sin embargo, este proceder, como ya había indicado Cady⁴⁰, es evidente que conlleva una sobreactuación terapéutica no justificada en muchos casos (alrededor de un 40% de pacientes según los datos expuestos previamente) y se acompaña de una morbilidad nada desdeñable^{37,41}.

De acuerdo con los resultados de este trabajo, la detección inequívoca del ganglio centinela en un 91,3% de pacientes con un porcentaje de afectación del 33,3%, una sensibilidad del 87,5%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 93,7% y un porcentaje de falsos negativos del 7,1% permitiría evitar las linfadenectomías profilácticas. Estos resultados son similares a la media publicada recientemente^{32,33,42}, que oscila entre el 83 y el 96-100% dependiendo de la técnica de marcaje empleada, y muy similares a los comunicados por Fukui et al.⁴³, Dzodic et al.²⁷, Roh y Park²⁸ y Anand et al.⁴⁴ con una técnica similar a la nuestra. Además, la detección del ganglio centinela puede poner de manifiesto la presencia de metástasis discontinuas como han comunicado Chow et al.⁴⁵ o Rubello et al.⁴⁶, y hemos podido observar en el caso localizado en el grupo ganglionar IV.

Aunque se ha indicado que la inyección de coloide marcado con Tc-99 aporta un 13% más de porcentaje de detección que cuando se inyecta un colorante azul^{32,33,47-49}, esta última técnica ha sido la más utilizada, siendo el azul de metileno el que parece aportar una mejor difusión⁵⁰. Aunque con ambas técnicas se consigue un porcentaje de detección y de falsos negativos similar (11,3% para el Tc-99⁴⁷ y un 12,7% para el colorante), o se haya propuesto una técnica combinada con un poder de detección del 100%^{48,51}, el marcaje preoperatorio con coloides radiactivos está sujeto a una serie de problemas técnicos como el control ecográfico de la punción, el «shine through effect» (brillo difuso en la gammagrafía), la extravasación de contraste y la necesidad de realizar la tiroidectomía previa a la búsqueda del ganglio, que hace que sea desaconsejado por algunos autores⁴⁹. De todos modos, y a pesar de la técnica utilizada, en un pequeño porcentaje de pacientes, un 8,6% en nuestra serie, puede haber problemas de identificación que podrían estar en relación con una localización pericapsular del ganglio que es extirpado junto con el lóbulo afecto³⁰ o, incluso, ser debido a un defecto técnico relacionado

Tabla 2 – Relación del ganglio centinela con los principales factores de riesgo

	Valor p
Edad	
Con GC positivo: 45,1 años	
Con GC negativo: 45,8 años	NS
Tamaño tumoral	
Con GC positivo: 14,5 mm	
Con GC negativo: 17,6 mm	NS
Extensión extratiroidea	
Cuatro con extensión extratiroidea	
Cuatro intratiroideos	
GC: ganglio centinela; NS: no significativo.	

con la peor difusión del contraste inyectado intratumoralmente, de modo especial en tumores menores de 1 cm, en caso de rotura capsular o en tumores quísticos. No hemos tenido dificultades para identificar el ganglio centinela debido a la posible confusión con una paratiroides teñida como han indicado Wiseman et al.³¹

Tampoco puede evitarse que en un pequeño porcentaje de casos el estudio intraoperatorio no detecte la presencia de micrometástasis, muchas veces identificadas solo en el estudio diferido después de realizar múltiples cortes y emplear técnicas de inmunohistoquímica para citoqueratina o tiroglobulina, lo que puede aumentar la precisión de la técnica al 100% como han indicado Arch-Ferrer et al.⁵² o aumentar en un 15% el número de pacientes afectados³³. Si la micrometástasis, definida como un área de afectación menor de 2 mm, se identifica durante el estudio intraoperatorio somos partidarios, a pesar de su discutido valor pronóstico, de completar la linfadenectomía del grupo VI. Si se descubre en el estudio diferido, parece razonable basar la reintervención ganglionar en el tamaño del área afectada. Si esta es verdaderamente una micrometástasis menor de 2 mm en un tumor de bajo riesgo, la reintervención podría evitarse. Si, por el contrario, se considerara un caso de alto riesgo o el volumen de afectación fuera mayor de 2 mm la reintervención estaría justificada.

Por último, aunque se acepte que la afectación central predice la afectación lateral ignorada²⁴⁻²⁸, no existe un claro consenso sobre cuándo realizarla o qué número de ganglios centrales afectados podría predecirla. La determinación del ganglio centinela podría aclarar esta duda²⁶⁻²⁸ y nos parece muy significativo que, aunque en el total de nuestra serie la afectación lateral se produce en un 13% de los casos, el 42,8% de los pacientes con afectación central presenta también afectación lateral ignorada, a pesar de que el número de ganglios afectados sea solamente de uno, lo que corrobora los datos de Anand et al.⁴⁴ y Lee et al.²⁹

En resumen, a pesar de las limitaciones de este estudio realizado con una muestra relativamente pequeña debido a su carácter preliminar, los datos aportados podrían confirmar que la determinación del ganglio centinela con azul de metileno es efectiva y segura, altamente predictiva de la afectación central y, posiblemente, de la lateral ignorada, y útil para la selección de pacientes con tumores papilares T1-2 susceptibles de ser tratados con linfadenectomías selectivas orientadas por compartimentos.

Conflicto de intereses

Los autores declaman no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Larrad Jiménez A, Sitges Serra A. Avances en el tratamiento quirúrgico. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:11-7.
- Mirallié E, Visset J, Sagan C, Hamy A, LeBodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastases of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1999;23:970-4.
- Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31:823-31.
- Noguchi M, Yamada H, Ohta N, Ishida T, Tajiri K, Fujii H, et al. Regional lymph node metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg.* 1987;72:100-3.
- Hamming JF, Roukema JA. Management of regional lymph node in papillary, follicular and medullary thyroid cancer. En: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, editores. *Textbook of Endocrine Surgery.* 2.ª ed Filadelfia: Elsevier Saunders; 2005 . p. 195-206.
- Noguchi S, Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am.* 1987;67:251-61.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1447-63.
- Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: complete rational approach. *World J Surg.* 2000;24:942-51.
- Scheumann GF, Gimm O, Wegmann G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18:559-68.
- Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. *J Surg Oncol.* 2011;103:615-8.
- Larrad A, San Roman JM, Quadros P, Ramos I. Análisis de las recidivas en el carcinoma papilar de tiroides. *Cir Esp.* 2001;70:20-1.
- Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg.* 2004;139:43-5.
- Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg.* 1998;85:252-4.
- British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. 2001. Disponible en: www.british-thyroid-association.org
- AAE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocrine Practice.* 2001;7:203-20.
- Lee BJ, Lee JC, Wang SG, Kim YK, Kim IJ, Son SM. Metastasis of right upper para-esophageal lymph nodes in central compartment lymph node dissection of papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 2009;33:2094-8.
- Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognosis factors for differentiated thyroid carcinoma: A population-based, nested case-control study. *Cancer.* 2006;106:524-31.
- Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg.* 1996;20:854-9.
- Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3287-93.
- Forest VI, Clark JR, Ebrahimi A, Cho EA, Sneddon L, Gao K, et al. Central compartment dissection in thyroid papillary carcinoma. *Ann Surg.* 2011;253:123-30.
- Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2010;148:1100-7.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009;19:1167-213.
- Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese

- Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg.* 2011;35:111-21.
24. Larrad Jiménez A, Quadros P, Ramos I, Sánchez-Cabezudo C. Análisis preliminar del patrón de afectación linfática en el carcinoma papilar de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2002;49:65.
 25. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg.* 2002;26:22-8.
 26. Lim Y-S, Lee J-C, Lee YS, Lee B-J, Wang S-G, Son S-M, et al. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: Predictive factors of nodal metastases. *Surgery.* 2011;150:116-21.
 27. Dzodic R, Markovic I, Inic M, Jokic N, Djurusic I, Zegarac MA, et al. Sentinel lymph node biopsy may be used to support the decision to perform modified radical neck dissection in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2006;30:841-6.
 28. Roh JL, Park CI. Sentinel lymph node biopsy as guidance for central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2008;113:1527-31.
 29. Lee YS, Lim YS, Lee J-C, Wang SG, Kim IJ, Lee B-J. Clinical implications of the number of central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: preliminary report. *World J Surg.* 2010;34:2558-63.
 30. Keleman PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg.* 1998;133:288-92.
 31. Wiseman SM, Hicks Jr WL, Chu QD, Rigual NR. Sentinel lymph node biopsy in staging of differentiated thyroid cancer: A critical review. *Surg Oncol.* 2002;11:137-42.
 32. Rajmakers PG, Paul MA, Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: A meta-analysis. *World J Surg.* 2008;32:1961-7.
 33. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg.* 2011;98:334-44.
 34. Noguchi S, Murakami S, Yamashita H, Toda M, Kawamoto H. Papillary thyroid carcinoma. Modified radical neck dissection improves prognosis. *Arch Surg.* 1998;133:276-80.
 35. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery.* 2008;144:1070-8.
 36. Shaha AR, Shaha JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg.* 1996;172:692-4.
 37. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2005;138:1095-101.
 38. Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, Ntitsias T, Paulou K, Samaras A, et al. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2004;28:1275-81.
 39. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management of nodal metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg.* 1991;162:353-6.
 40. Cady B. Predisential address: Beyond risk groups—a new look at differentiated thyroid cancer. *Surgery.* 1998;124:947-57.
 41. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 1998;383:167-9.
 42. Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, Singer FR, Van Herle AR, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 year of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2970-5.
 43. Fukui Y, Takashi Y, Toshikatsu T, Satoshi N, Hitoshi M, Yasumasa M. Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2000;92:2868-74.
 44. Anand SM, Gologan O, Rochon L, Tamilia M, How J, Hier MP, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:1199-204.
 45. Chow TL, Lim BH, Kwok SP. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *ANZ J Surg.* 2004;74:10-2.
 46. Rubello D, Pelizzo MR, AL-Nahhas A, Salvatori M, O'Doherty MJ, Giuliano AE, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:815-6.
 47. Carcoforo P, Feggi L, Transforini G, Lanzara S, Sortini D, Zulian V, et al. Use of preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma-probe detection for identification of the sentinel lymph node in patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:1075-80.
 48. Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Mancini B, de Filippo MG, Massa R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *J Surg Oncol.* 2001;77:21-4.
 49. Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:292-309.
 50. Li X, Wang J, Zhou Z. Experimental study of sentinel lymph node biopsy in thyroid by using three kinds of vital dyes at different concentration and dose. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2007;21:988-90.
 51. Lee SK, Choi JH, Lim HI, Kim WW, Kim SM, Choe JH, et al. Sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: comparison study of blue dye method and combined radioisotope and blue dye method in papillary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:974-9.
 52. Arch-Ferrer J, Velázquez D, Fajardo R, Gamboa-Domínguez A, Herrera MF. Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2001;130:907-13.