

Revisión

Impacto del compromiso ganglionar en el pronóstico y la evolución del carcinoma papilar de tiroides



Mariela Margarita Mac Dermott*, Alicia Gauna y Judith E.W. de Yampey

Servicio de Endocrinología, Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de junio de 2016
Aceptado el 25 de noviembre de 2016
On-line el 6 de febrero de 2017

Palabras clave:

Carcinoma de tiroides
Ganglios
Pronóstico

Keywords:

Thyroid carcinoma
Lymph node
Prognosis

R E S U M E N

Las metástasis ganglionares regionales del cuello están presentes en un gran porcentaje de los casos con CPT. Sin embargo, en varios trabajos se pudo observar como no todo compromiso ganglionar tiene igual impacto en la evolución de dicha patología. Recientemente en Argentina, Chile y Brasil se modificaron las guías del manejo del CDT y estas recomiendan una estratificación de riesgo y abordaje terapéutico diferente según el número, el tamaño y la extensión del compromiso ganglionar. En esta monografía se analizaron las características de las metástasis ganglionares y su impacto en la evolución del CDT y esto fue realizado previamente a la reciente publicación de las nuevas guías de la ATA. Dada esta situación, se incorporaron a la monografía original algunos aspectos de las guías de ATA.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Impact of lymph node involvement on prognosis and outcome of papillary thyroid carcinoma

A B S T R A C T

Cervical lymph node metastases are usually present in a high number of cases with papillary thyroid carcinoma. However, many studies have shown that not all lymph node metastases have the same impact on the outcome of this disease. Argentina, Chile, and Brazil have recently changed their differentiated thyroid carcinoma (DTC) guidelines and recommend a different ranking of risk and therapeutic approach according to the number, size, and extension of lymph node metastasis. An analysis of lymph node metastases is presented in this article, which includes their characteristics and impact on DTC. As this analysis was

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maggiemac.dermott@hotmail.com (M.M. Mac Dermott).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.11.006>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

made before the latest publication of the new American Thyroid Association guidelines, some aspects of these guidelines have also been included.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el tumor maligno más frecuente de las células foliculares. En general, presenta un carácter indolente con una sobrevida a 10 años mayor del 90%. Sin embargo, un 5-9% presenta metástasis a distancia, con una tasa de sobrevida a 10 años de un 26%¹. La recurrencia de la enfermedad ocurre en más del 30% de los casos². Se identificaron varios factores de riesgo que influyen en el pronóstico de sobrevida y/o recurrencia de enfermedad. Entre ellos se pueden mencionar la edad del paciente al diagnóstico, el tamaño tumoral, los subtipos patológicos, la extensión extra tiroidea del tumor, la resección incompleta y las metástasis ganglionares^{2,3}.

Las metástasis ganglionares regionales del cuello son encontradas en un 50-70% de los casos con CPT⁴⁻⁷. Tanto la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) basada en el TNM para predecir el riesgo de mortalidad, como la estratificación de riesgo de persistencia/recurrencia de enfermedad propuestas por parte de las Sociedades Latinoamericana de Tiroides (SLAT), Sociedad Americana de Tiroides (ATA) y Sociedad Europea de Tiroides (ETA), consideran el compromiso ganglionar como un factor de riesgo de mortalidad y/o persistencia/recurrencia de enfermedad, respectivamente. Las metástasis ganglionares están presentes, como ya fue mencionado, en un gran número de pacientes con CPT y sin embargo es también muy grande el número de pacientes con alta sobrevida y bajo riesgo de recurrencia/persistencia de enfermedad. Es por ello que uno debe plantearse si cualquier tipo de compromiso ganglionar es igual y tiene el mismo impacto en la evolución de la enfermedad.

Existen varios estudios acerca de la influencia del compromiso ganglionar en el pronóstico de la enfermedad según el número de ganglios, el tamaño, la extensión fuera de la cápsula y la localización de los mismos^{1,2,6,8-13}.

Los objetivos de esta monografía son: a) analizar la capacidad de detección de metástasis (MTS) ganglionares en el prequirúrgico y conducta quirúrgica; b) analizar el impacto de las MTS ganglionares en la mortalidad por cáncer; c) evaluar el compromiso ganglionar y las características de los ganglios con MTS en relación con la persistencia/recurrencia de la enfermedad, y d) analizar las metástasis ganglionares de acuerdo con diferentes consensos/guías en relación a riesgos de recidiva/persistencia.

Desarrollo

Anatomía y detección prequirúrgica de metástasis ganglionares

En primer lugar, es importante conocer los diferentes compartimentos ganglionares en los que se divide el cuello para poder

Tabla 1 – Compartimentos ganglionares del cuello

Nivel	Ganglios
I	Ganglios submentonianos (Ia) y submandibulares (Ib)
II	Grupo ganglionar yugular alto: por delante del nervio espinal (IIa); por detrás del nervio espinal (IIb)
III	Grupo ganglionar yugular medio
IV	Grupo ganglionar yugular bajo
V	Grupo ganglionar del triángulo posterior: ganglios ubicados por encima del plano que pasa por el borde inferior del anillo cricoideo anterior (Va) ganglios ubicados por debajo de dicho plano (V)
VI	Grupo ganglionar del compartimento anterior (prelaríngeos, paratraqueales, pretraqueal)
VII	Grupo mediastinal superior

Adaptado de Robbins et al.¹⁴ y Carty et al.¹⁵.

identificar mejor los ganglios que son frecuentemente comprometidos en el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT). Estos pueden identificarse en la [tabla 1](#)^{14,15} y la [figura 1](#).

En la ecografía de partes blandas de cuello pueden observarse dichas adenopatías, identificar su localización y sus características ecográficas. Estas últimas son de suma importancia para detectar ganglios sospechosos y realizar su punción, evaluación citológica y tiroglobulina en el lavado de aguja prequirúrgicamente. Los signos ecográficos compatibles con metástasis ganglionar son: a) estructura ganglionar redondeada con contornos irregulares, ausencia de hilio hiperecogénico; b) presencia de micro calcificaciones; c) áreas quísticas, y d) hipervascularización ganglionar con vasos capsulares^{5,16}.

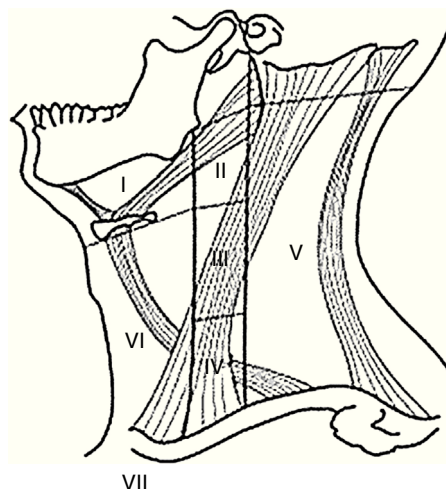


Figura 1 – Compartimentos ganglionares del cuello.

La sensibilidad para detectar las metástasis ganglionares por ecografía es mayor en los niveles III y IV, pero es baja en los niveles II, V y VI^{17,18}. El patrón de las metástasis cervicales en el CPT es generalmente secuencial, progresando primero a los ganglios del compartimento central y subsecuentemente a los del compartimento lateral, incluyendo los de la cadena yúgulo-carotídea y el hueco supraclavicular. Hay un bajo porcentaje de pacientes que presentan metástasis en el compartimento lateral, sin haber comprometido el central^{17,19,20}. Por lo tanto, la ecografía presenta una baja sensibilidad para detectar metástasis ganglionares en una de las localizaciones más frecuentemente comprometidas, como es el compartimento central. Es por ello que muchas veces no son detectadas en el prequirúrgico. No obstante, la realización de la ecografía de partes blandas de rutina en el prequirúrgico es de fundamental importancia para estratificar al paciente como cN0 (clínicamente sin MTS ganglionares) o cN1 (clínicamente con MTS ganglionares) y en base a esto modificar el tratamiento inicial.

Impacto de las metástasis ganglionares en la mortalidad

Tradicionalmente, las metástasis ganglionares del carcinoma de tiroides no fueron consideradas como un indicador pronóstico significativo en cuanto al riesgo de mortalidad. Por ello es que no fueron incluidas en varios de los sistemas de estadificación para el CDT, donde se toman en cuenta la edad al diagnóstico, el tamaño tumoral, la extensión del tumor y las metástasis a distancia para el pronóstico, pero no consideran el estado ganglionar como un factor relevante^{17,21}. No obstante, otros estudios sí demostraron que el compromiso ganglionar es un indicador de pronóstico de sobrevida^{1,3,6,8-11,18,21-27}. En la clasificación de riesgo de mortalidad del CDT, en la cual se utiliza la estadificación del TNM —creada por el Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer—, se considera el compromiso ganglionar como un factor pronóstico (tablas 2 y 3)²⁸.

En la estadificación por riesgo de mortalidad basada en el TNM, la presencia de metástasis ganglionares traslada a un paciente > 45 años de un estadio I o II al estadio III. A su vez, se puede observar, en este mismo grupo etario de pacientes, cómo la metástasis ganglionar del compartimento lateral coloca al paciente en un estadio Iva, como mínimo. Sin embargo, de acuerdo con esta clasificación, en aquellos pacientes con menor edad, la presencia de metástasis ganglionares por sí sola no modifica el estadio y estos se mantienen en un estadio I, siempre que no presenten metástasis a distancia.

En general, los tumores de mayor tamaño, T3 o T4, tienen mayor probabilidad de presentar metástasis ganglionares. Sin embargo, varios estudios demuestran que tumores más pequeños, T1-T2, que suelen tener buen pronóstico, también tienen frecuentemente metástasis ganglionares^{26,29}. Como veremos más adelante, muchas veces estas son microscópicas y no son fácilmente identificadas al inicio del tratamiento. De esta clasificación surge el interrogante sobre la necesidad de realizar el vaciamiento ganglionar profiláctico para identificar aquellas metástasis microscópicas y lograr una estadificación más certera. Sobre este punto se profundizará más adelante.

Tabla 2 – Clasificación TNM de carcinoma diferenciado de tiroides. Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer-AJCC/UICC

Tumor primario (T)	
Tx	No se puede determinar
T0	No se evidencia tumor primario
T1	Tumor de 2 cm o menor limitado a la tiroides. T1a: tumor de 1 cm o menos limitado a tiroides. T1b: tumor mayor de 1 cm pero no mayor a 2 cm, limitado a tiroides
T2	Tumor de más de 2 cm hasta 4 cm, limitado a tiroides
T3	Tumor de más de 4 cm limitado a tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (p. ej., esternocleidomastoideo o tejidos peritiroideos)
T4a	Tumor que se extiende más allá de la cápsula tiroidea y que invade tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervios recurrentes
T4b	Tumor que invade la fascia prevertebral, carótida o vasos mediastinales
Ganglios regionales (N)	
Nx	No evaluable
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Con metástasis ganglionares N1a: metástasis a nivel VI (pretraqueales, paratraqueal y prelaríngeos). N1b: metástasis laterales cervicales uni o bilaterales, contralaterales, retrofaríngeas o mediastinales superiores
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
Adaptada de Edge et al. ²⁸ .	

Impacto de las metástasis ganglionares en el riesgo de persistencia/recurrencia de enfermedad

Son varios los estudios que consideran al compromiso ganglionar como un predictor de riesgo de recurrencia^{2,11,12,21,22,30,31}. Algunos estudios reportan una mayor incidencia de compromiso ganglionar en pacientes jóvenes y de sexo masculino, y sostienen que estas influyen negativamente en la sobrevida y el riesgo de recidiva, especialmente en tumores T1-T3³¹. Algo similar se interpreta de otros trabajos, donde se considera que la recurrencia de enfermedad está relacionada tanto con el compromiso ganglionar como con la extensión extra tiroidea del tumor, y que esta asociación varía de acuerdo con el tamaño tumoral. De esta manera, cuando el tumor mide menos de 3 cm, el compromiso ganglionar cobra mayor importancia en la recurrencia de enfermedad y cuando el tumor mide más de 3 cm, cobra mayor importancia la extensión extratiroidea que las metástasis ganglionares³².

Las diferentes clasificaciones de riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad propuestas por las guías internacionales de diferentes sociedades, como la SLAT, la ATA y la ETA, también incluyen el compromiso ganglionar como un factor de riesgo de recurrencia y persistencia de enfermedad^{4,5,33}. Estas clasificaciones de riesgo son

Tabla 3 – Estatificación del paciente con CDT de acuerdo con el tamaño (T)

Riesgo	Estadio	Carcinoma papilar o folicular		Mortalidad (11,3 años)
		Paciente < 45 años	Paciente > 45 años	
BAJO	I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1a, T1b, N0, M0	1,7%
	II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2 N0 M0	15,8%
ALTO	III		T3, N0, M0	30%
			T1, N1a, M0	
			T2, N1a, M0	
	IVa		T3, N1a, M0	60,9%
			T4a, N0, M0	
		T4a, N1a, M0		
IVb		T1, N1b, M0		
IVc		T2, N1b, M0		
		T3, N1b, M0		
		T4a, N1b, M0		
		T4b, cualquier N, M0		
		Cualquier T y/o N, M1		

M: metástasis a distancia; N: metástasis ganglionares.
Adaptada de Edge et al.²⁸.

importantes, ya que, como es sabido, cada paciente recibirá un tratamiento y seguimiento específico, sobre la base de su categoría de riesgo.

En las clasificaciones tradicionales publicadas hasta el 2009, se consideraban las metástasis ganglionares como un factor pronóstico de manera absoluta, sin hacer mención de las características específicas de dichas metástasis. Es decir, cuando el compromiso ganglionar está presente, se modifica la categoría, sin importar cuán importante es esa afectación ganglionar. O dicho en otras palabras, con un mínimo compromiso de un solo ganglio, el paciente pasa a una categoría de mayor riesgo.

Cuando se evidencian clínicamente (palpación, ecografía y/o visualización quirúrgica) metástasis ganglionares, la indicación es el vaciamiento ganglionar compartimental^{15,34}. Algunos autores están a favor del vaciamiento del compartimento central ganglionar de manera profiláctica^{31,35-37}, es decir, cuando no hay evidencia clínica de compromiso, mientras que otros no apoyan dicho procedimiento debido a la mayor prevalencia de complicaciones quirúrgicas, como lesión del nervio recurrente e hipoparatiroidismo^{18,19,38-40}.

Es conocido que el CPT tiene una alta incidencia de metástasis ganglionares ocultas. Muchas veces hay micrometástasis ganglionares que no son diagnosticadas antes de la cirugía de tiroides, ya que no se ven en la ecografía prequirúrgica ni son clínicamente evidentes durante la cirugía. No obstante, respecto a dichas micrometástasis, no está demostrada y es controvertida su influencia en el pronóstico^{5,17,35,41-43}. Podemos plantearnos, en este punto, si realizar la disección ganglionar para poder identificar dichas micrometástasis influiría en el riesgo de recurrencia de enfermedad y, en consecuencia, en su seguimiento y tratamiento.

Hasta el momento, tanto el tratamiento inicial como el seguimiento se basan en la estadificación inicial y el riesgo de recurrencia de enfermedad. La presencia de adenopatías, como ya fue referido, modifica este riesgo. Esto, como ya venimos mencionando, abre diferentes interrogantes. Ante

un paciente con un tumor de pequeño tamaño (T1-T2), en el que se realiza solo tiroidectomía total, y ante un paciente de iguales características en el que, además de la tiroidectomía, se realiza vaciamiento ganglionar profiláctico hallándose micrometástasis ganglionares en su histología, ¿deberíamos considerar que el segundo paciente tiene mayor riesgo de recurrencia que el primero?, ¿debería este recibir un tratamiento y seguimiento diferente por haberse identificado metástasis ganglionares, aun siendo estas microscópicas? ¿Estas metástasis microscópicas influyen en la evolución de la enfermedad? Siguiendo esta línea de pensamiento, ¿el vaciamiento ganglionar profiláctico podría mejorar la fiabilidad de la categorización de riesgo de recurrencia y con ello mejorar el control locorregional de la enfermedad y su morbilidad a largo plazo?^{7,31,44}.

En la actualidad, no está indicado de rutina el vaciamiento ganglionar profiláctico, ya que no hay evidencias concluyentes de que estas micrometástasis tengan impacto significativo en el pronóstico, a diferencia de las metástasis ganglionares clínicamente evidentes^{10,18,27,29,35,42,45}. Actualmente es avalada la realización del vaciamiento ganglionar central profiláctico, en el tratamiento inicial, en tumores T3 o T4 y, obviamente, siempre el vaciamiento terapéutico (es decir, cuando clínicamente hay compromiso ganglionar), lo cual remarca la fundamental importancia de evaluar la posibilidad de adenopatías por palpación, ecografía de partes blandas en el prequirúrgico y evaluación intraquirúrgica^{4,16,29,35,46,47}.

Ya que dichas micrometástasis no tendrían repercusión en la recurrencia de enfermedad, a diferencia de las metástasis clínicamente evidentes, surgen varios interrogantes: ¿el tamaño ganglionar es una característica relevante en las metástasis ganglionares?, ¿habrá que considerar el diámetro del ganglio metastásico a la hora de analizar el riesgo de recurrencia de enfermedad?, ¿es lo mismo el compromiso ganglionar de un solo ganglio que el compromiso de múltiples ganglios?, ¿tendrá algún impacto en la evolución de la enfermedad si la metástasis ganglionar atraviesa la cápsula

del mismo?, ¿será importante la localización compartimental del ganglio involucrado? Analizaremos las características de las MTS ganglionares y su impacto en la evolución.

Localización de las metástasis ganglionares

El compromiso ganglionar está dividido en 2 grados en la clasificación del TNM: N1a comprende solamente los ganglios del compartimento central y N1b los del compartimento lateral y/o mediastinal. En el sistema de estadificación TNM para el CDT, el compromiso N1b es de mayor grado y varios autores así lo sostienen^{1,10,13} y, a su vez, algunos argumentan que está asociado a mayor riesgo de metástasis a distancia¹. Sin embargo, hay mucha controversia acerca de si es de peor pronóstico el compromiso N1b que el compromiso N1a^{2,9,48}. En algunos estudios la localización de las metástasis ganglionares regionales no presenta diferencias en cuanto al pronóstico⁸. Se observa en algunos estudios que, comparando a pacientes con compromiso N1a y N1b sin extensión extratiroidea, el riesgo de recurrencia y de mortalidad de ambos grupos no se modificó⁹, y la localización ganglionar no tuvo correlación con el riesgo de metástasis pulmonares, como sí lo tuvo el número de ganglios metastásicos⁴⁸.

Hasta el momento, el pronóstico de la localización de las metástasis ganglionares locorreregionales continúa siendo motivo de controversia.

Tamaño de los ganglios comprometidos

El tamaño del ganglio metastásico predice el pronóstico. En general, varios estudios coinciden en que empeora el pronóstico de recurrencia de enfermedad cuando es mayor de 2-3 cm^{2,9-11}, sobre todo en pacientes mayores de 50-55 años⁸⁻¹¹. Las metástasis ganglionares palpables son de peor pronóstico para recurrencia^{10,11,29,35,43}. Incluso, según algunos autores, el tamaño ganglionar > 3 cm afectaría también al riesgo de mortalidad^{8,11}. Es difícil determinar, hasta el momento, si el tamaño de las metástasis ganglionares es un factor de riesgo independiente importante para la supervivencia en el CPT¹⁰.

En el trabajo de Jeon et al.⁶ se observa cómo a mayor tamaño de metástasis ganglionar, mayor riesgo de recurrencia. Utilizan como corte el diámetro < 0,2 cm para las micrometástasis y > 0,2 cm para las macrometástasis. Se observa que aquellos con micrometástasis no tuvieron mayor riesgo de recurrencia que los pN0 (sin compromiso ganglionar en la histología). Además se evaluó el índice ganglionar (número de ganglios con metástasis/número de ganglios extraídos), observando también una relación directa con el riesgo de recurrencia. Teniendo en cuenta estos datos, se clasificaron en diferentes riesgos de recurrencia de enfermedad: a) bajo: bajo Índice ganglionar con micro metástasis; b) intermedio: bajo índice ganglionar con macrometástasis o alto índice ganglionar con micrometástasis, y c) alto: alto índice ganglionar con macrometástasis. Los resultados de este estudio se observan en la figura 2. Estos resultados demostraron que tanto el número de ganglios comprometidos como el tamaño de los mismos son característicos de los ganglios que influyen en el pronóstico de recurrencia de enfermedad y plantearon la necesidad de una nueva categorización para predecir el riesgo específico de recurrencia en los pacientes con pN1.

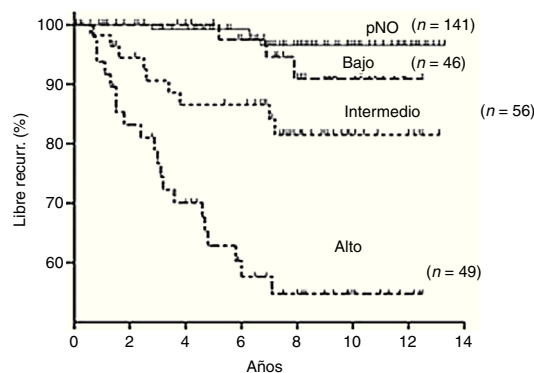


Figura 2 – Porcentaje de pacientes sin recurrencia de enfermedad a lo largo de los años, en los grupos clasificados de acuerdo al índice y al tamaño ganglionar. Bajo: bajo índice ganglionar con micro metástasis; Intermedio: bajo índice ganglionar con macro metástasis o alto índice ganglionar con micro metástasis; Alto: alto índice ganglionar con macro metástasis. Adaptado Jeon et al.⁶.

En el trabajo de Randolph et al.¹⁰ se dividieron las metástasis ganglionares de acuerdo con el tamaño, como puede observarse en la tabla 4. Se resumen las características ganglionares específicas, estudiadas por Randolph et al., que son relevantes para estimar el riesgo de recurrencia de enfermedad (tabla 5).

Son varios los estudios que consideran que las micrometástasis ganglionares no tienen un impacto significativo en el riesgo de recurrencia de enfermedad. El riesgo de recurrencia de enfermedad en pacientes sin metástasis ganglionares clínicamente evidentes (cN0) oscila de un 0-9%, con un promedio del 4%. A su vez, los pacientes con metástasis ganglionares histológicamente positivas, pero no evidentes clínicamente pN1 (identificados por la disección ganglionar profiláctica), presentan un riesgo de recurrencia de

Tabla 4 – Espectro patológico de las metástasis ganglionares basadas en el tamaño

Descripción	Tamaño
Ganglio conteniendo cuerpos de psammoma sin epitelio reconocible	Cuerpos de psammoma en el interior del ganglio o en el seno linfático subcapsular
Ganglios conteniendo células tumorales identificadas solo con inmunohistoquímica	Células aisladas o pequeños grupos de células midiendo no más de 0,02 cm
Micrometástasis	> 0,02- < 0,2 cm
Metástasis ganglionares pequeñas	0,2 cm- < 1 cm
Metástasis ganglionares intermedias	1-3 cm
Metástasis ganglionares grandes	> 3 cm

Adaptado Randolph et al.¹⁰.

Tabla 5 – Factores de riesgo que modifican la estimación del riesgo de recurrencia en el N1 standard

Enfermedad N1 con menor riesgo (< 5% riesgo de recurrencia)	Enfermedad N1 con mayor riesgo (> 20% riesgo de recurrencia)
Clínicamente N0	Metástasis ganglionares clínicamente detectables (cN1)
Micrometástasis, pequeños ganglios metastásicos ≤ 5 pequeñas metástasis ganglionares	Metástasis ganglionares > 3 cm > 5 metástasis ganglionares

Adaptado Randolph et al.¹⁰.

enfermedad similar, de aproximadamente un 6% (desde un 4 hasta un 11,5%)^{10,29,35,38,39,45}.

Ito et al.⁸ estudiaron la asociación de las metástasis ganglionares N1a y N1b, junto con el tamaño ganglionar, y su asociación con la tasa de recurrencia de enfermedad y la tasa de mortalidad. Como se observa en la **figura 3 A y B**, la tasa de supervivencia libre de recurrencia de enfermedad y la tasa de supervivencia específica de pacientes con metástasis ganglionares N1b mayores de 3 cm fueron peores que la de aquellos con metástasis N1b menores de 3 cm, y no difirieron de la de los pacientes N1a.

Por lo tanto, de acuerdo con varios estudios, existe una correlación positiva entre el tamaño del ganglio comprometido y la recurrencia de enfermedad. Sin embargo, no se encuentra correlación entre el tamaño tumoral y el tamaño del ganglio comprometido³¹.

Extensión extraganglionar

La extensión macroscópica extraganglionar aumentaría el riesgo de recurrencia^{2,9,10} y, para algunos autores, afectaría también el riesgo de mortalidad^{8,12,49}.

En el trabajo de Leboulleux et al.² se demuestra que la extensión tumoral a través de la cápsula ganglionar es un factor de riesgo independiente. También se analiza la influencia de la cantidad de ganglios comprometidos y el tamaño tumoral. Estas características permiten identificar 4 grupos de riesgo de persistencia de enfermedad: a) bajo riesgo (0-7%): aquellos pacientes sin compromiso ganglionar central o con compromiso de 5 ganglios como máximo; b) riesgo moderado (5-21%): pacientes con 10 ganglios metastásicos y/o ≤ 3 ganglios pero con extensión extracapsular y con un tamaño tumoral menor de 4 cm; c) alto riesgo (23-62%): más de 10 metástasis ganglionares o más de 3 ganglios comprometidos con extensión extracapsular y un tamaño tumoral ≤ a 4 cm, y d) muy alto riesgo (41-93%): más de 10 metástasis ganglionares o más de 3 ganglios con extensión extracapsular con tamaño tumoral mayor de 4 cm. Este trabajo demuestra que la extensión extraganglionar (o extracapsular) es indicativo de alto riesgo de recurrencia y es el único factor de riesgo independiente para recurrencia de enfermedad, demostrando una tasa de recurrencia del 2% en pacientes con 3 o menos ganglios metastásicos con extensión extracapsular y una tasa de recurrencia cercana al 38% en pacientes con más de 3 ganglios con extensión extracapsular.

En varios trabajos de Yamashita et al.^{12,49} se observó que la invasión extracapsular en las metástasis ganglionares es un factor de riesgo importante para recurrencia de enfermedad y metástasis a distancia.

Número de ganglios comprometidos

Varios estudios demuestran que el riesgo de recurrencia está asociado a un mayor número de metástasis ganglionares a la presentación inicial^{2,10,48}. Algunos trabajos demuestran que el número de ganglios comprometidos afecta más a los pacientes más jóvenes^{8,11}. En cuanto al número de ganglios afectados, se puede mencionar varios trabajos que reportan que el riesgo

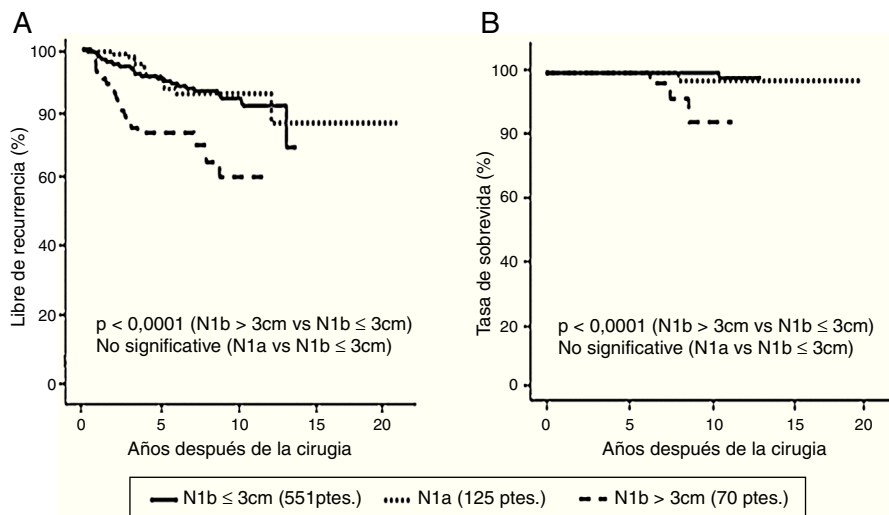


Figura 3 – A) Curva de Kaplan y Meier. Tasa de supervivencia libre de recurrencia de enfermedad en pacientes N1b con metástasis ganglionares > 3 cm, aquellos con metástasis ≤ 3 cm y pacientes N1a. B) Curva de Kaplan y Meier. Tasa de supervivencia específica en pacientes con N1b con metástasis ganglionares > 3 cm, aquellos con metástasis ≤ 3 cm y pacientes con N1a.

Adaptado Ito et al.⁸.

Tabla 6 – Clasificación de riesgo de recurrencia de enfermedad del CDT. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Tumor \leq 1 cm unifocal (T1a)	Tumor \leq 1 cm multifocal (T1a _m)	Tumor $>$ 4 cm (T3 $>$ 4 cm)	Tumor con extensa invasión extratiroidea (T4)
Sin invasión capsular	Tumor intratiroideo entre 1 y 4 cm (T1b-T2) Ausencia de extensión extracapsular o mínima extensión en tumores $<$ 4 cm (T3 $<$ 4 cm)	Histología agresiva (papilar de células altas, papilar de células columnares, esclerosante difuso, carcinoma de células de Hürthle)	Resección tumoral incompleta
Sin histología agresiva (carcinoma papilar clásico o papilar variedad folicular)	Sin histología agresiva (carcinoma papilar clásico o papilar variedad folicular)		
Carcinoma folicular mínimamente invasivo \leq 1 cm	Carcinoma folicular mínimamente invasivo $>$ 1 cm intratiroideo	Invasión vascular	Carcinoma folicular ampliamente invasivo
Sin invasión vascular	Sin invasión vascular		
N0 clínico, y/o por anatomía patológica ^a	N0 clínico o micrometástasis ($<$ 0,2 cm) o pN1 $<$ 5 ganglios con MTS $<$ 1 cm ^b	N1 clínico o pN1 $>$ 5 ganglios con MTS (entre 0,2 y 1 cm) o al menos un ganglio con metástasis $>$ 1 cm ^b	pN1 con $>$ de 3 ganglios con extensión extracapsular ^b
M0 clínico	M0 clínico	M0 clínico	M1

M: metástasis a distancia; N: metástasis ganglionares; T: tamaño tumoral.

^a N0 y M0 clínico considera ausencia de sospecha de metástasis en la semiología o en metodologías por imágenes adicionales (p. ej., ecografía de partes blandas).

^b Debe considerarse vaciamiento ganglionar completo (no muestreo ganglionar aislado que arroje, por ejemplo, 3 de 3 ganglios metastásicos). Adaptado de Pitoia et al.⁴⁶.

de recurrencia de enfermedad empeora cuando son más de 5 ganglios afectados⁸.

Para Sugitani et al. el riesgo de recurrencia en pacientes con más de 5 metástasis fue del 19% vs. un 8% de los pacientes con menos de 5 ganglios con metástasis¹¹, un resultado similar al encontrado en el trabajo de Randolph et al.¹⁰. En otros trabajos se demostró la asociación entre riesgo de recurrencia de enfermedad y más de 10 ganglios comprometidos⁵⁰. Otros indican categorías numéricas para metástasis ganglionares (0, 1-20 y más de 20 metástasis ganglionares) y refieren que esta categorización presenta una mejor correlación con metástasis pulmonares que el sistema TNM⁴⁸.

Ya se mencionó previamente la asociación entre tamaño ganglionar y recurrencia de enfermedad, que fue demostrada en el trabajo de Jeon et al.⁶. Este trabajo también evaluó la asociación de recurrencia de enfermedad con el índice ganglionar, definido como ganglios con metástasis/ganglios extraídos; tal índice representa el compromiso ganglionar y si la disección ganglionar fue completa. Se definió como índice ganglionar bajo al que fue $<$ 0,4 e índice ganglionar alto al $>$ 0,4. Luego, teniendo en cuenta el índice ganglionar y el tamaño de la metástasis ganglionar, se conformaron grupos de riesgo de recurrencia, observándose que aquellos con índice ganglionar alto, y también aquellos con macrometástasis ganglionares, aunque en

menor grado, presentaron mayor riesgo de recurrencia de enfermedad.

También hicimos mención previamente, en el apartado de «Extensión extraganglionar», al trabajo de Leboulloux et al.², que evaluó la recurrencia y la persistencia de enfermedad, y su asociación entre el número de metástasis ganglionares y la extensión por fuera de la cápsula ganglionar. Los resultados de este estudio demostraron que el número de metástasis ganglionares, la extensión extracapsular ganglionar y el nivel de tiroglobulina son factores de recurrencia. Se puede observar que el riesgo de recurrencia fue significativamente mayor en pacientes con más de 10 ganglios comprometidos, alcanzando un valor del 21%, mientras que los que tuvieron entre 6 y 10 ganglios anormales el riesgo fue del 7% y aquellos con menos de 5 ganglios anormales presentaron un riesgo de recurrencia de enfermedad de aproximadamente el 3%. Este estudio también demuestra que la extensión extratiroidea mínima está fuertemente asociada a las metástasis ganglionares porque el 89% de los tumores con extensión extratiroidea mínima estuvo asociado con metástasis ganglionares. Este estudio es importante ya que propone una clasificación de riesgo de recurrencia basada en la disección ganglionar, teniendo en cuenta la localización de las metástasis ganglionares, el número de ganglios comprometidos y la extensión extracapsular de los ganglios, el

Tabla 7 – Clasificación de riesgo de recurrencia de enfermedad en CDT. Ministerio de Salud, Chile

Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
<p>Microcarcinoma papilar de tiroides unifocal, excluyendo variedades histológicas de alto riesgo (células altas, columnar, esclerosante, etc.)</p> <p>Microcarcinoma papilar de tiroides multifocal, cuya sumatoria de focos es ≤ 2 cm</p> <p>Carcinoma folicular de tiroides mínimamente invasivo, solo invasión microscópica capsular, ≤ 2 cm</p> <p>Además deben cumplirse los siguientes requisitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de extensión extra tiroidea • Ausencia de invasión vascular • Ausencia de compromiso ganglionar • Ausencia de metástasis a distancia • Resección completa del tumor 	<p>Microcarcinoma papilar de tiroides multifocal (si la sumatoria de focos es > 2 cm)</p> <p>Carcinoma papilar de tiroides diámetro $> 1-4$ cm (T1b-T2)</p> <p>Además deben cumplirse los siguientes requisitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de variedades histológicas asociadas a mayor agresividad Ausencia de extensión extra tiroidea, o presencia de extensión extratiroidea mínima, reportado solo en el informe histológico que no invade la tráquea, el nervio laríngeo recurrente ni el esófago • Ausencia de invasión vascular venosa • Compromiso de hasta 5 ganglios, ≤ 5 mm de diámetro mayor, sin extensión extranodal • Ausencia de metástasis a distancia • Resección completa del tumor • Cáncer folicular de tiroides mínimamente invasivo (solo capsula) 2-4 cm 	<p>Cáncer papilar de tiroides con diámetro >4 cm</p> <p>Compromiso ganglionar clínico (evidenciado al examen físico preoperatorio, en estudio con imágenes preoperatorias o durante la cirugía) o compromiso ganglionar patológico, si la metástasis más grande es mayor de 5 mm, si hay más de 5 ganglios o si existe extensión extra nodal</p> <p>Presencia de variedades histológicas asociadas a mayor agresividad (células altas, columnar, esclerosante, etc.)</p> <p>Presencia de extensión extratiroidea macroscópica (evidenciada en cirugía) sin invasión del esófago, tráquea o nervio laríngeo recurrente</p> <p>Presencia de invasión vascular venosa</p> <p>Cáncer folicular de tiroides no mínimamente invasivo</p>	<p>Puede cumplir cualquiera de estas características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de extensión extratiroidea macroscópica, evidenciada durante la cirugía invadiendo esófago, tráquea o nervio laríngeo recurrente (T4a) y enfermedad muy avanzada que invada fascia prevertebral y compromete la arteria carótida o vasos mediastínicos (T4b) • Cáncer pobremente diferenciado • Presencia de metástasis a distancia • Resección tumoral incompleta (R1 o R2) • Tiroglobulina preablativa inapropiadamente alta, > 50 ng/ml

Adaptado de guías MINSAL, 2013¹⁶.

Tabla 8 – Clasificación de riesgo de recurrencia de enfermedad en CDT. Consenso brasileño

Datos anátomo-patológicos e información posquirúrgica						
Riesgo	Tamaño tumoral y extensión extratiroidea	Tamaño de metástasis ganglionar	Metástasis a distancia	Histología	Resección tumoral	Captación en RCT
Alto (cualquier hallazgo)	Extensión extratiroidea. Invasión (pT4)	> 10 ganglios o > 3 con extensión extracapsular o cualquier metástasis ganglionar de más de 3 cm	M1a		Incompleta	Distancia (M1)
Intermedio (cualquier hallazgo)	>4 cm	4-10 ganglios o 1-3 ganglios con extensión extra capsular		Variedad histológica agresiva		En cuello, ectópica (ganglios)
Intermedio (ambos hallazgos)	<4 cm con extensión extratiroidea mínima (pT3) 2-4 cm sin extensión extratiroidea mínima (pT2) 2-4 cm con extensión extratiroidea mínima (pT3)	1-3 ganglios sin extensión extracapsular 1-3 ganglios sin extensión extracapsular cN0				
Bajo (todos los hallazgos)	≤4 cm sin invasión extratiroidea ≤ 2 cm sin extensión extratiroidea (pT1) ≤ 2 cm con extensión extratiroidea mínima (pT3)	cN0 1-3 ganglios sin extensión extracapsular	M0	Clásico sin invasión vascular	Completa	Lecho tiroideo
Muy bajo (todos los hallazgos)	≤ 1 cm sin extensión extratiroidea mínima (pT1a) 1-2 cm sin invasión extratiroidea (pT1b) unifocal	cN0 cN0	M0	Clásico sin invasión vascular	Completa	

Adaptado de Rosario et al.⁴⁷.

tamaño tumoral y los niveles de tiroglobulina estimulada a los 6-12 meses.

Consideración de las adenopatías en consensos y guías actuales

Como se expuso a lo largo de esta monografía, hay una gran cantidad de trabajos que demostraron que ciertas características de las metástasis ganglionares modifican el riesgo de recurrencia de enfermedad con distinto grado y que no es suficiente la presencia de una sola metástasis ganglionar aislada y pequeña para modificar la categoría de recurrencia de enfermedad de un paciente. Esto obligó a modificar las clasificaciones de riesgo de recurrencia de enfermedad, que se exponen en las tablas 6-9^{46,16,47,51}.

Más allá de lo referido para otras características, vemos que hay ciertas diferencias en los distintos consensos en cuanto a las características ganglionares que se tienen en cuenta para cada riesgo de recurrencia. Excepto la guía de ATA 2015, el resto de las guías presentan 4 categorías de riesgo, desde muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo.

En la categoría de muy bajo riesgo, las guías coinciden en que deben ser pacientes sin ganglios evidentes clínicamente

(cN0). En el Consenso de Brasil no se hace referencia a las micrometástasis. En cambio, el Consenso argentino aclara que, en caso de que se hiciera vaciamiento ganglionar, no deberían tener metástasis ganglionares histológicas. El Consenso chileno, si bien no menciona las micrometástasis como tales, ni exige su ausencia para esta categoría, considera que las metástasis ganglionares pequeñas < 0,5 cm pertenecen a la categoría de bajo riesgo.

En la categoría de bajo riesgo, tanto la guía argentina como la chilena y la ATA 2015 incluyen a los pacientes con muy pequeñas metástasis. El Consenso argentino y la ATA 2015 utilizan el corte de < 0,2 cm (micrometástasis) y el chileno < 0,5 cm y este último también agrega que, además, no deben presentar extensión extranodal. El Consenso argentino también incluye en la categoría de bajo riesgo a las metástasis > 0,2 cm, siempre y cuando sean < 1 cm y no más de 5 ganglios involucrados. En cambio, la ATA considera que deben ser menos de 5 micrometástasis, o menos de 3 o 5 ganglios comprometidos, respectivamente, según otros factores de riesgo. El Consenso brasileño no realiza mención al diámetro de las metástasis ganglionares en la categoría de bajo riesgo, pero refiere 3 ganglios como límite máximo, siempre y cuando no tengan compromiso extraganglionar y en tumores de < 2 cm.

Tabla 9 – Guía ATA 2015 para pacientes adultos con nódulos tiroideos y CDT

Riesgo	Tamaño tumoral y extensión extratiroidea	Tamaño de metástasis ganglionar	Histología
Alto	CPT con invasión extratiroidea y BRAF mutado CPT > 1 cm con TERT mutado ± BRAF mutado pT4a con extensa extensión extratiroidea	- pN1 cualquiera > 3 cm - pN1 con extensión extranodal, > 3 ganglios comprometidos	CFT con invasión vascular extensa
Intermedio	pT3 con extensión extratiroidea mínima CPT intratiroideo < 4 cm BRAF mutado	- pN1, > 5 ganglios comprometidos (0,2-3 cm) - NI clínico	Histología agresiva CPT con invasión vascular
Bajo	- CTF mínimamente invasivo - Micro CPT multifocal y unifocal intratiroideo, mutación BRAF - CPT intratiroideo de 2-4 cm variedad agresiva BRAF - CPTVF intratiroideo encapsulado ^a	- < 5 micrometástasis (< 0,2 cm) - pN1 sin invasión extranodal (menos de 3 ganglios comprometidos) - pN1 < 5 ganglios comprometidos - pN1 todos < 0,2 cm	

^a Actualmente deja de considerarse una neoplasia para ser considerado como una patología benigna.

Adaptado de Haugen et al.⁵¹.

Los pacientes cN1 para el Consenso argentino y las guías de la ATA son considerados como mínimo, de riesgo intermedio.

También podemos destacar que la presencia de extensión ganglionar extracapsular es un factor de riesgo muy importante, ya que significa un riesgo de recurrencia intermedio, como mínimo en todas las clasificaciones. Para el Consenso argentino, ATA y el brasileño, si está presente en más de 3 ganglios, el paciente presenta alto riesgo de recurrencia. En el caso del Consenso chileno, la categoría de alto riesgo no hace mención a ninguna característica ganglionar.

Conclusiones

El CPT es un tumor que ha presentado un aumento en su incidencia en los últimos tiempos; sin embargo, existe un gran espectro de pacientes con CPT y, dentro de estos, la gran mayoría presenta baja morbimortalidad, ya que suelen presentar una sobrevida a 10 años de más de un 90% y una tasa de recurrencia de enfermedad de aproximadamente el 30%.

Existen diferentes clasificaciones que permiten categorizar el riesgo de enfermedad recurrente/persistente y el riesgo de mortalidad. Estas clasificaciones permiten un seguimiento y tratamiento individualizado del paciente indicando los controles y tratamientos adecuados a cada uno de ellos para disminuir su morbimortalidad. Es importante la distinción de cada una de estas categorías para evitar el sometimiento a exámenes complementarios y tratamientos excesivos en pacientes que no lo necesitan por encontrarse en las categorías más bajas. Por dicho motivo, para lograr claros criterios de categorización de riesgo, se necesita un respaldo científico que permita identificar cuáles son los factores de riesgo que influyen en el pronóstico.

Como vimos, tradicionalmente el compromiso ganglionar no fue considerado un factor de riesgo importante de mortalidad —excepto en pacientes mayores de 45 años, en quienes su presencia sí modifica la estadificación de riesgo de mortalidad.

En el caso de las estratificaciones de riesgo de recurrencia de enfermedad, el compromiso ganglionar es considerado un factor y su presencia significa un tratamiento y seguimiento diferente de los del paciente que no presenta metástasis ganglionares.

Las metástasis ganglionares regionales del cuello están presentes hasta en el 50-70% de los casos con CPT, incluyendo aquellas metástasis microscópicas halladas en la histología. Por lo tanto, puede considerarse como una situación frecuente. Sin embargo, luego de varios estudios pertinentes, se pudo observar que no todo compromiso ganglionar es igual. El impacto ganglionar en el CPT fue el objetivo de esta monografía, para lo cual se realizó un análisis crítico de la bibliografía sobre este impacto en relación con el tamaño, número e invasión extracapsular de las adenopatías.

En síntesis: en cuanto a la localización de las metástasis ganglionares, tradicionalmente se ha considerado que las metástasis del compartimento lateral son de peor pronóstico para la mortalidad, pero en cuanto a la recurrencia, esto continúa en debate. Con respecto al tamaño ganglionar, varios estudios han demostrado que a mayor tamaño ganglionar, existe mayor riesgo de recurrencia de enfermedad. El riesgo es aún más significativo si las metástasis son evidenciables clínicamente en el prequirúrgico —a través de la palpación o ecografía cervical y/o durante la inspección intraoperatoria— y aquellas mayores de 3 cm pueden considerarse las de mayor importancia. Si bien aún existe controversia respecto a las micrometástasis ganglionares (< 0,2 cm) identificables solo histológicamente, la mayoría de las evidencias no avalan una

repercusión significativa de las mismas y, por lo tanto, no está justificado realizar el vaciamiento ganglionar profiláctico en pacientes de bajo riesgo. El mismo es de indicación ante el CPT mayor de 4 cm, cuando existe infiltración capsular o de estructuras vecinas (T3-T4), o frente a la presencia de variantes agresivas sospechadas en la citología. En cuanto al número de ganglios, es posible considerar que cuando las metástasis ganglionares son más de 5, el riesgo de recurrencia aumenta y cuando superan las 10 metástasis ganglionares el riesgo aumenta aún más. Por otro lado, son varios los trabajos que sostienen que la invasión extraganglionar es un factor de riesgo independiente en el pronóstico de recurrencia, y para algunos este es uno de los predictores de riesgo de mayor importancia y se incrementa cuando son más de 3 ganglios con invasión extracapsular.

En virtud de lo referido, se logró un aval científico suficiente para modificar lo tradicionalmente considerado en las categorías de riesgo de recurrencia/persistencia de enfermedad, con respecto a las metástasis ganglionares. Resultado de esto, las guías actuales para el manejo del CDT del Consenso de Argentina, Chile, Brasil y la ATA del 2015 toman en cuenta estas características del compromiso ganglionar a la hora de categorizar a los pacientes con CDT.

Todos estos cambios deberán ser permanentemente reevaluados en el largo plazo y permitirán una categorización de riesgo más apropiada, como ya dijimos, evitando la sobrestimación de riesgo y el sobretratamiento en pacientes que no lo requieren. Consideramos que es muy importante el manejo interdisciplinario de esta patología, teniendo en cuenta la participación del ecografista, el cirujano de cabeza y cuello y el anatomopatólogo para la correcta evaluación del compromiso ganglionar y la categorización de los pacientes. Son necesarios futuros trabajos científicos a largo plazo para discriminar más exhaustivamente las características ganglionares y el impacto en la evolución del CPT.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Jeon MJ, Kim TY, Kim WG, Han JM, Jang EK, Choi YM, et al. Differentiating the location of cervical lymph node metastasis is very useful for estimating the risk of distant metastases in papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 1-7.
- Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart J-M, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5723-9.
- 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, 1070-7-8.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787-803.
- Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, Hong SJ, Song DE, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:219-25.
- Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F. 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.
- Ito Y, Fukushima M, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashiyama T, et al. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma having clinically apparent metastasis to the lateral compartment. *Endocr J*. 2009;56:759-66.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. Prognostic values of clinical lymph node metastasis and macroscopic extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma. *Japan Endocr Soc*. 2014;61:745-50.
- Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, LiVolsi V, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22:1144-52.
- Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: Addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery*. 2004;135:139-48.
- Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer*. 1999;86:842-9.
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010;34:28-35.
- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: Revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128: 751-8.
- Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh Q-Y, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1153-8.

16. Ministerio de Salud Chile. Guía clínica. Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides. Chile: Guía del Ministerio de Salud; 2013.
17. Kang BC, Roh J-L, Lee JH, Cho K-J, Gong G, Choi S-H, et al. Candidates for limited lateral neck dissection among patients with metastatic papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2014;38:863-71.
18. Moreno M, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid*. 2012;22:347-55.
19. 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.
20. Pitoia F, Cavallo A. Artículo especial cáncer de tiroides. Epidemiología. Tratamiento quirúrgico del cáncer de tiroides: ¿Cuándo ser menos agresivos? *Medicina (B Aires)*. 2012;72:503-13.
21. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: A population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106:524-31.
22. Chow S-M, Law SCK, Chan JKC, Au S-K, Yau S, Lau W-H. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Am Cancer Soc*. 2003;98:31-40.
23. Ricarte-Filho J, Ganly I, Rivera M, Katabi N, Fu W, Shaha A, et al. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension. *Thyroid*. 2012;22:575-84.
24. Smith V, Sessions RB, Lentsch EJ. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database. *J Surg Oncol*. 2012;106:357-62.
25. Pitoia F, Cross G, Salvai ME, Abelleira E, Niepomnyszczce H. Patients with familial non-medullary thyroid cancer have an outcome similar to that of patients with sporadic papillary thyroid tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55:219-23.
26. Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, Terranova R, Marturano I, Vigneri R, et al. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1014-421.
27. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JDI. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg*. 2005;71:731-4.
28. Edge S, Byrd D, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 87-96.
29. Wada N, Duh Q, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal. *Ann Surg*. 2003;237:399-407.
30. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: Study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3713-20.
31. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18:559-67.
32. Ito Y, Fukushima M, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, et al. Investigation of the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma by tumor size. *Endocr J*. 2012;59:457-64.
33. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:884-97.
34. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:683-9.
35. Bardet S, Malville E, Rame J-P, Babin E, Samama G, de Raucourt D, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:551-60.
36. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J*. 1999;46:209-16.
37. 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.
38. Carling T, Carty SE, Giarleglio MM, Cooper DS, Doherty GM, Kim LT, 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;22:237-44.
39. Zetoun 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.
40. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2006;140:1000-5.
41. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remanent ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association. *Thyroid*. 2010;20:1341-9.
42. Teixeira G, Teixeira T, Gubert F, Chikota H, Tufano R. The incidence of central neck micrometastatic disease in patients with papillary thyroid cancer staged preoperatively and intraoperatively as N0. *Surgery*. 2011;150:1161-7.
43. Wada N, Suganuma N, Nakayama H, Masudo K, Rino Y, Masuda M, et al. Microscopic regional lymph node status in papillary thyroid carcinoma with and without lymphadenopathy and its relation to outcomes. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392:417-22.
44. Wang TS, Dubner S, Sznyster LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:110-3.
45. Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol*. 2008;17:253-8.
46. Pitoia CC, Califano F, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *RAEM*. 2014;51:85-118.
47. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57:240-64.

-
48. Machens A, Dralle H. Correlation between the number of lymph node metastases and lung metastasis in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4375-82.
 49. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer.* 1997;80:2268-72.
 50. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg.* 2006;30:1821-8.
 51. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015;26:1-92.