



## ORIGINAL

# Biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma papilar de tiroides en pacientes sin evidencia preoperatoria de metástasis ganglionar



Óscar González<sup>a</sup>, Carles Zafon<sup>b,c</sup>, Enric Caubet<sup>a</sup>, Amparo García-Burillo<sup>d</sup>, Xavier Serres<sup>e</sup>, José Manuel Fort<sup>a</sup>, Jordi Mesa<sup>b,c,\*</sup>, Joan Castell<sup>d</sup>, Isabel Roca<sup>d</sup>, Santiago Ramón y Cajal<sup>f,g</sup> y Carmela Iglesias<sup>f,g</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cirugía Endocrina, Servicio de Cirugía General, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Radiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Grupo de Patología Molecular Traslacional, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 14 de febrero de 2017; aceptado el 8 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 29 de junio de 2017

## PALABRAS CLAVE

Ganglio centinela;  
Carcinoma tiroides;  
Metástasis ganglionar

## Resumen

**Introducción:** La linfadenectomía en la cirugía del carcinoma papilar de tiroides se aconseja cuando hay evidencia de metástasis ganglionar cervical (terapéutica) o en pacientes de alto riesgo (profiláctica), como en los tumores T3 y T4 de la clasificación TNM. La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela puede mejorar el diagnóstico prequirúrgico de las metástasis ganglionares.

**Objetivo:** Analizar el resultado de la biopsia selectiva del ganglio centinela en un grupo de pacientes con carcinoma papilar de tiroides T sin evidencia de afectación ganglionar antes de la cirugía.

**Pacientes y método:** Estudio retrospectivo, unicéntrico en el que se incluyeron los pacientes intervenidos entre los años 2011-2013 que fueran clínicamente N0. La identificación del ganglio centinela se realizó mediante técnica isotópica. En todos los casos, se practicó linfadenectomía del compartimento afecto si el ganglio centinela era positivo, y del compartimento central en caso de ganglio centinela negativo.

**Resultados:** Se incluyeron 43 pacientes, 34 mujeres, con una edad media de 52,3 ( $\pm 17$ ) años. De los 170 ganglios centinela resecaados, 46 (27%) fueron positivos para metástasis, que

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmesa@vhebron.net](mailto:jmesa@vhebron.net) (J. Mesa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.05.001>

2530-0164/© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

correspondían a 24 (55,8%) pacientes. En las linfadenectomías se resecaron 612 ganglios. De ellos, 96 (15,6%) fueron positivos para metástasis. Doce de los treinta (40%) pacientes cT1N0 y cT2N0 pasaron a pN1 tras la biopsia selectiva del ganglio centinela, mientras que 12 de los 13 (92%) pacientes cT3N0 y cT4N0, acabaron siendo pN1.

**Conclusiones:** La biopsia selectiva del ganglio centinela recalifica más del 50% de pacientes de cN0 a pN1. Se confirma la necesidad de vaciamiento ganglionar en los tumores T3 y T4, pero pone al descubierto la presencia de metástasis linfáticas en el 40% de los T1-T2.

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Sentinel lymph node;  
Thyroid carcinoma;  
Lymph node  
metastasis

## Selective sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma in patients with no preoperative evidence of lymph node metastasis

### Abstract

**Introduction:** Lymphadenectomy is recommended during surgery for papillary thyroid carcinoma when there is evidence of cervical lymph node metastasis (therapeutic) or in high-risk patients (prophylactic) such as those with T3 and T4 tumors of the TNM classification. Selective sentinel lymph node biopsy may improve preoperative diagnosis of nodal metastases.

**Objective:** To analyze the results of selective sentinel lymph node biopsy in a group of patients with papillary thyroid carcinoma and no evidence of nodal involvement before surgery.

**Patients and method:** A retrospective, single-center study in patients with papillary thyroid carcinoma and no clinical evidence of lymph node involvement who underwent surgery between 2011 and 2013. The sentinel node was identified by scintigraphy. When the sentinel node was positive, the affected compartment was removed, and when sentinel node was negative, central lymph node dissection was performed.

**Results:** Forty-three patients, 34 females, with a mean age of 52.3 ( $\pm 17$ ) years, were enrolled. Forty-six (27%) of the 170 SNs resected from 24 (55.8%) patients were positive for metastasis. In addition, 94 (15.6%) out of the 612 lymph nodes removed in the lymphadenectomies were positive for metastases. Twelve of the 30 (40%) low risk patients (cT1N0 and cT2N0) changed their stage to pN1, whereas 12 of 13 (92%) high risk patients (cT3N0 and cT4N0) changed to pN1 stage.

**Conclusions:** Selective sentinel lymph node biopsy changes the stage of more than 50% of patients from cN0 to pN1. This confirms the need for lymph node resection in T3 and T4 tumors, but reveals the presence of lymph node metastases in 40% of T1-T2 tumors.

© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el tumor endocrino más frecuente<sup>1</sup>. Su forma de diseminación más habitual es la linfática, por lo que es común la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, especialmente del compartimento central<sup>2</sup>. En el momento actual, se debate si la linfadenectomía profiláctica del compartimento central debe acompañar la tiroidectomía de manera rutinaria (vaciamiento ganglionar profiláctico [VGP]), o si debe efectuarse tan solo cuando se demuestra la presencia de metástasis ganglionares (MG) previamente o durante la intervención (vaciamiento ganglionar terapéutico [VGT])<sup>3-5</sup>. Como argumentos a favor del VGP se encuentran la dificultad para diagnosticar las MG antes de la cirugía, el hecho de evitar una segunda intervención para realizar la linfadenectomía y la relación existente entre la MG y el riesgo de recidivas de la enfermedad. Por el contrario, los detractores apuntan que el VGP alarga el tiempo quirúrgico, aumenta la morbilidad de la cirugía de tiroides, especialmente en

relación con el hipoparatiroidismo definitivo y no modifica la supervivencia<sup>5</sup>. Las recomendaciones actuales proponen realizar el vaciamiento ganglionar en todos los casos en que se constate la presencia de MG antes o durante el acto quirúrgico, y también en aquellas situaciones con un elevado riesgo de diseminación linfática, aunque esta no haya sido demostrada. Así, la guía de la *American Thyroid Association*<sup>6</sup> en su recomendación 36, aconseja realizar el VGP en los tumores T3 y T4 de la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer*<sup>7</sup>.

Dado que uno de los factores clave es poder planificar la intervención conociendo el estatus ganglionar del paciente, se han establecido diferentes estrategias con el fin de mejorar el diagnóstico de las MG antes o durante la intervención quirúrgica. Una de ellas es la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)<sup>8,9</sup>. La detección del ganglio centinela (GC) se puede realizar mediante un radiotrazador, un colorante vital, la combinación de ambos o incluso con la utilización de partículas magnéticas. En todos los casos se detecta la primera estación de drenaje linfático del tumor. Una vez

identificada, se extirpa durante el acto quirúrgico y se analiza histológicamente en el mismo momento, obteniéndose un dictamen provisional sobre la presencia o no de MG en el transcurso de la cirugía (estudio intraoperatorio). En caso de demostrarse MG se procede a la linfadenectomía del compartimento que corresponda.

El objetivo del presente trabajo fue analizar los resultados de la BSGC en un grupo de pacientes con CPT en los que no había evidencia de afectación ganglionar (cNO) antes de la intervención quirúrgica y que fueron sometidos a vaciamiento ganglionar.

## Pacientes y método

### Pacientes

Se revisaron de forma retrospectiva todos los pacientes diagnosticados de CPT entre los años 2011- 2013 y que cumplieran los siguientes criterios: 1) no hubiera evidencia de afectación ganglionar previa a la cirugía (cNO, según clasificación TNM). Para ello, se requería que todos los casos dispusieran de una ecografía tiroidea prequirúrgica. 2) Se les practicara la técnica de BSGC. 3) La técnica de BSGC fuera efectiva, es decir, localizara al menos un GC, y 4) se les realizara un vaciamiento ganglionar del compartimento central. En los casos en que la BSGC fue positiva, se procedía al vaciamiento del compartimento afecto, en caso que fuera negativa y como procedimiento de validación de la técnica, se practicaba vaciamiento del compartimento central homolateral al tumor. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado para la realización de las técnicas aplicadas.

### Técnica biopsia selectiva ganglio centinela

El día previo a la intervención quirúrgica se procedía a la inyección intratumoral ecodirigida de 0,1-0,2 mL de  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide (Nanocoll<sup>®</sup>). El tamaño de la partícula era de 50 y 80 nm y la actividad del trazador de 148 MBq. A las 2-4 h se practicaba SPECT/TC (General Electric, Infinia Hawkeye 4) y se marcaba en la piel la proyección de los GC detectados por la prueba de imagen. Al día siguiente, se realizaba la tiroidectomía total y a continuación se localizaban los GC mediante una sonda detectora de rayos gamma (Europrobe; Eurorad, Eckbolsheim, Francia). Posteriormente, se resecaban y se remitían al laboratorio de anatomía patológica. A continuación, se practicaba la linfadenectomía del compartimento central homolateral al tumor, y la del compartimento lateral en los casos con GC positivo en el estudio anatomopatológico. El análisis intraoperatorio de los GC se realizaba mediante impronta citológica y secciones en congelación, obteniéndose un resultado provisional. El diagnóstico definitivo de los GC se obtenía de forma diferida, con el análisis de los mismos en secciones histológicas a diferentes niveles de profundidad y teñidas mediante hematoxilina y eosina (HyE). Adicionalmente, en los GC sin aparente metástasis se practicó estudio inmunohistoquímico para citoqueratinas con el fin de descartar la presencia de depósitos metastásicos de pequeño tamaño que no hubieran sido evidenciados al examen óptico inicial de las secciones teñidas mediante HyE. El análisis de las linfadenectomías

se realizó mediante el estudio histológico de una sección central de cada ganglio teñida con HyE.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como mediana (rango intercuartil, RIC) y las categóricas como frecuencias y proporciones. La comparación de medianas se realizó mediante la prueba de U de Mann-Whitney. La relación entre variables cuantitativas se exploró mediante estudio de correlación de Pearson ( $r$ ) y el coeficiente de determinación ( $R^2$ ). Se consideró con significación estadística un valor  $p$  inferior o igual a 0,05.

### Resultados

De la serie total de 60 casos de validación de la técnica BSGC llevada a cabo en nuestro centro, un total de 43 cumplían con los criterios establecidos para este estudio. Las características principales clínico-histológicas se resumen en la [tabla 1](#).

Se resecaron 170 GC, 139 de los cuales correspondían al compartimento central (CC), y 31 al compartimento lateral (CL). La mediana de GC por paciente fue de 4 (2-5,4) (mínimo 1, máximo 9). Fueron positivos para metástasis 46 (27%), 40 del CC y 6 del CL que correspondían a 24 (55,8%) pacientes, con una mediana de ganglios positivos de 1,5 (1-3). No se observaron diferencias significativas en la mediana de ganglios centinela resecados entre los que acabaron siendo vaciamentos negativos, 3 (2-5), y los que fueron positivos, 4 (2-5);  $p=0,74$ .

En total, se realizaron 43 vaciamentos del CC y 7 del CL. Veintiuno de los centrales (48,8%) y 5 (71,4%) de los laterales fueron positivos, en cuatro pacientes hubo afectación de ambos y un paciente solo tuvo afectación del CL. Como resultado de los vaciamentos se resecaron 612 ganglios, con una mediana de 14 (8-18) ganglios por paciente. De ellos 96 (15,6%) fueron positivos para metástasis con una mediana de 3 (1,5-5,5) ganglios positivos por vaciamiento. No hubo

**Tabla 1** Características clínico-patológicas de los pacientes

N	43
Edad (años), mediana (RIC)	55 (35-65)
Sexo (mujeres), n (%)	34 (79)
Variante histológica, n (%)	
Clásica	36 (83,7)
Folicular	2 (4,6)
Otras	5 (11,6)
Tamaño tumoral (mm), mediana (RIC)	20 (10-25)
Microcarcinomas, n (%)	13 (30,2)
Multifocalidad, n (%)	18 (41,9)
Estadio T, n (%)	
cT1	21 (48,8)
cT2	9 (20,9)
cT3	12 (27,9)
cT4	1 (2,3)

diferencias en el número de ganglios por vaciamiento entre los que resultaron negativos, 12 (7,2-18) y los que fueron positivos, 14,54 (11,5-17,5);  $p=0,42$ . Hubo una correlación entre el número de GC y el número de ganglios resecados por vaciamiento ( $R^2=0,46$ ,  $p=0,002$ ); en cambio no se encontró correlación entre el número de GC y el número de ganglios totales positivos ( $R^2=0,17$ ;  $p=0,26$ ), ni entre el número de GC positivos y el número de ganglios resecados ( $R^2=0,23$ ;  $p=0,13$ ). Finalmente, hubo correlación entre el número de GC positivos y el número de ganglios resecados positivos ( $R^2=0,64$ ,  $p<0,001$ ).

La morbilidad registrada fue de 2 pacientes (4,6%) con parálisis recurrencial unilateral temporal, 4 pacientes (9,3%) con hipoparatiroidismo transitorio y un quilocérvix autolimitado. No hubo ninguna complicación asociada específicamente a la BSGC.

Todos los pacientes eran cN0, doce de los treinta (40%) cT1 y cT2 fueron pN1 tras la BSGC, mientras que 12 de los 13 (92%) cT3 y cT4 acabaron siendo pN1. Hubo dos casos en los cuales el estudio intraoperatorio del GC no detectó metástasis pero su análisis diferido, así como los vaciamientos fueron positivos en el estudio anatomopatológico final, lo que dio una tasa de falsos negativos del 8,3%. Contrariamente, no hubo ningún falso positivo (estudio intraoperatorio positivo no confirmado en el análisis histológico definitivo). Finalmente, en 4 pacientes (16,6%) el único ganglio positivo fue el centinela, siendo el resto de vaciamiento negativo.

## Discusión

El uso de la BSGC en el CPT es motivo de debate<sup>10,11</sup>. La diversidad de los protocolos y de las características de los pacientes, los distintos marcadores empleados en la identificación del GC (colorante, radioisótopo, nanopartículas de carbón o una combinación de ellos)<sup>12,13</sup>, así como las limitaciones de la técnica intraoperatoria para detectar las metástasis<sup>14,15</sup> hacen que los resultados sean muy variables entre las distintas series publicadas. La técnica isotópica es la que ofrece los porcentajes de localización del GC más elevados<sup>12,16</sup>.

El presente estudio analizó la efectividad de la técnica de la BSGC para la estadificación intraoperatoria de la afectación ganglionar cervical en el CPT. La finalidad de la técnica es delimitar aquellos pacientes que serían tributarios de linfadenectomía (en todos los casos sería terapéutica dado que se habría demostrado la afectación ganglionar). Para ello se seleccionaron tan solo los casos en los que previamente al acto quirúrgico no hubiera ninguna evidencia de MG. Además, como proceso de validación inicial de la técnica se procedía al vaciamiento ganglionar del compartimento cervical central en todos los casos, independientemente del resultado de la BSGC, por lo que se disponía del resultado histológico definitivo del estatus ganglionar del CC. Aunque el número de pacientes es limitado, se trataba de un grupo homogéneo de casos con una estadificación cN0 y, por tanto, se convertían en el prototipo de pacientes en los cuales existe la disyuntiva de realizar o no el VGP. El análisis intraoperatorio del GC demostró MG en 24 de los 43 pacientes (55,8%). Ello supone que la aplicación de la técnica hizo cambiar la estadificación (de cN0 a pN1) en más de la mitad de los casos. En un estudio parecido con 99 pacientes, Pelizzo

et al.<sup>9</sup> detectaron un 49% y Chow et al.<sup>17</sup> hallaron metástasis linfáticas ocultas en 10 de 15 pacientes (67%). Otros autores han publicado porcentajes menores<sup>15,18,19</sup>. Así, por ejemplo, en una reducida serie de 23 pacientes Cabrera et al.<sup>18</sup> detectaron un porcentaje del 30,4% de casos que pasaban de cN0 a pN1, similar al de Larrad et al.<sup>8</sup> y Ji et al.<sup>15</sup> que encontraban este viraje en 24 de 114 pacientes (28,6%), pero encontraban otros 7 casos de positividad en la histología definitiva del GC (6%). En una serie más reciente y con más de 340 pacientes analizados, Carcoforo et al.<sup>20</sup> detectaban MG en el 27% de los casos. En el metaanálisis de Balasubramanian y Harrison<sup>10</sup>, se constataban grandes diferencias entre los estudios incluidos, con una media del 43% de GC positivos en pacientes clínicamente N0. Uno de los argumentos del VGP es la baja sensibilidad de las pruebas de imagen en el estudio de extensión de la enfermedad. La ecografía cervical, si bien muestra un alto rendimiento en el estudio del nódulo tiroideo e incluso en las adenopatías laterocervicales, se muestra mucho menos eficaz en el diagnóstico de los ganglios del CC (el más afectado en el CPT)<sup>21</sup>.

Según la guía de la *British Thyroid Association*<sup>22</sup>, la linfadenectomía profiláctica del compartimento central debería individualizarse en todos los pacientes de alto riesgo (definidos como aquellos con alguno de los siguientes criterios: variante histológica de mayor agresividad, pacientes de más de 45 años, tumor multifocal, mayor de 4 cm o con extensión extratiroidea), y la reciente guía de la *American Thyroid Association*<sup>6</sup> cataloga este tipo de pacientes como los T3 y T4 de la clasificación TNM. En nuestra serie, 30 de los 43 casos correspondían al grupo cT1 y cT2. De ellos, 12 (40%) pasaron a pN1. Por el contrario, 12 de los 13 casos cT3 y cT4 también estaban afectados. Estos datos confirman la elevada incidencia de MG en los estadios de mayor riesgo, reforzando la indicación de VGP en pacientes con tumores avanzados. No obstante, la presencia de afectación adenopática (40%) en los pacientes de bajo riesgo, plantea la duda de si debería realizarse en este grupo. En un trabajo de Maniakas et al.<sup>23</sup> utilizando BSGC con técnica de localización con tinción, encuentran afectación metastásica en tan solo el 11% de los T1-T2 y en el 58% de los T3-T4.

Existen importantes limitaciones en el trabajo. El escaso número de pacientes y el carácter retrospectivo del estudio aconsejan ser cautos con los resultados. Se han incluido los pacientes con GC localizado, que en nuestra experiencia alcanza el 95% de los casos<sup>14</sup>. Aunque no disponíamos del resultado histológico definitivo, se procedía a realizar la linfadenectomía del compartimento afectado en casos de GC positivo durante el estudio intraoperatorio, o del compartimento central cuando el GC era negativo. Por ello, no se puede determinar la afectación real de los dos compartimentos en su conjunto, dado que no se resecaron ambos en todos los pacientes.

Desde que se propusiera por primera vez el uso de la BSGC en el CPT por Kelemen et al.<sup>24</sup> hace casi 20 años, su utilización ha sido motivo de intenso debate. Así, las características específicas del tumor y el elevado porcentaje de falsos negativos hacen que no se haya convertido en una técnica de uso rutinario como sí ocurre en otros tumores<sup>25-27</sup>. A pesar de ello, concluimos que la utilización de la BSGC consigue una estadificación más precisa de la afectación ganglionar de los pacientes con CPT. La presencia de MG



es frecuente incluso en pacientes de bajo riesgo. No obstante, se desconoce la repercusión de este hallazgo en el pronóstico a largo plazo.

## Financiación

En parte financiado por la Beca de Investigación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Servicios de Salud (PI09/90440) 2010-2012, investigador principal: Óscar González.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Hundahl S, Fleming I, Fremgen A, Menck H. A National Center Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83:2638-48.
- Zafon C, Puig-Domingo M, Biarnés J, Halperin I, Bella MR, Castells I, et al. A descriptive study of the characteristics of differentiated thyroid cancer in Catalonia during the period 1998-2012 The CECaT registry. *Endocrinol Nutr*. 2015;62:264-9.
- Lang BH-H, Ng S-H, Lau LLH, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid*. 2013;23:1087-98.
- Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3477-83.
- Zhu W, Zhong M, Ai Z. Systematic evaluation of prophylactic neck dissection for the treatment of papillary thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:883-8.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Ed, Nueva York: Springer-Verlag; 2010.
- Larrad Jimenez A, de Quadros Borrajo P, Martin Duce A. Valoración del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides T1-T2 Estudio preliminar. *Cir Esp*. 2012;90:440-5.
- Pelizzo M, Toniato A, Sorgato N, Losi A, Torresan F, Merante Boschini I. <sup>99</sup>Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29:321-5.
- Balasubramanian S, Harrison B. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg*. 2011;98:334-44.
- Raijmakers P, Paul M, Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg*. 2008;32:1961-7.
- Kaczka K, Celnik A, Luks B, Jasion J, Pomorski L. Sentinel lymph node biopsy techniques in thyroid pathologies-a meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2012;63:222-31.
- Hao RT, Chen J, Zhao LH, Liu C, Wang OC, Huang GL, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol J*. 2012;38:718-24.
- García-Burillo A, Roca Bielsa I, Gonzalez O, Zafon C, Sabate M, Castellvi J, et al. SPECT/CT sentinel lymph node identification in papillary thyroid cancer: lymphatic staging and surgical management improvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1645-55.
- Ji YB, Lee KJ, Park YS, Hong SM, Paik SS, Tae K. Clinical efficacy of sentinel lymph node biopsy using methylene blue dye in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1868-73.
- Rubello D, Pelizzo M, Al-Nahhas A, Salvatori M, O'Doherty M, Giuliano A, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:917-21.
- Chow T-L, Lim B-H, Kwok SP-Y. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *ANZ J Surg*. 2004;74:10-2.
- Cabrera RN, Chone CT, Zantut-Wittmann D, Matos P, Ferreira DM, Pereira PSG, et al. Value of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: initial results of a prospective trial. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 2015;272:971-9.
- Roh J, Park C. Sentinel lymph node biopsy as guidance for central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008;113:1527-31.
- Carcoforo P, Portinari M, Feggi L, Panareo S, De Troia A, Zatelli MC, et al. Radio-guided selective compartment neck dissection improves staging in papillary thyroid carcinoma: a prospective study on 345 patients with a 3-year follow-up. *Surgery*. 2014;156:147-57.
- Wu L-M, Gu H-Y, Qu X-H, Zheng J, Zhang W, Yin Y, et al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012;81:1798-805.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
- Maniakas A, Forest V-I, Jozaghi Y, Saliba J, Hier MP, Mlynarek A, et al. Tumor classification in well-differentiated thyroid carcinoma and sentinel lymph node biopsy outcomes: a direct correlation. *Thyroid*. 2014;24:671-4.
- Kelemen P, van Herle A, Giuliano A. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1998;133:288-92.
- Balasubramanian SP, Brignall J, Lin HY, Stephenson TJ, Wadswley J, Harrison BJ, et al. Sentinel node biopsy in papillary thyroid cancer-what is the potential? *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399:245-51.
- Huang O, Wu W, Wang O, You J, Li Q, Huang D, et al. Sentinel lymph node biopsy is unsuitable for routine practice in younger female patients with unilateral low-risk papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer*. 2011;11:386.
- Portinari M, Carcoforo P. Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg*. 2016;5:591-602.