



## EDITORIAL

### Biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma papilar de tiroides

### Selective sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma

Óscar González<sup>a,\*</sup>, Carles Zafón<sup>b</sup> e Isabel Roca<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad Cirugía Endocrina, Servicio Cirugía General, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Aunque en la última década se han realizado avances importantes en la etiopatogenia del cáncer diferenciado de tiroides (CDT)<sup>1</sup>, las novedades en el tratamiento quirúrgico han sido poco relevantes. Así, se han desarrollado técnicas de cervicoscopia asistidas por robot o a través de accesos diferentes a la tradicional cervicotomía transversa<sup>2</sup>. No obstante, la utilidad práctica de estas aproximaciones es muy limitada. Probablemente, una de las escasas aportaciones con impacto en la cirugía tiroidea es la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). El concepto de ganglio centinela (GC) hace referencia al primer ganglio linfático que drena un tumor. Su localización y posterior análisis nos indica si dicho tumor presenta una diseminación linfática, elemento clave para decidir el tipo de intervención a realizar.

La BSGC se encuentra perfectamente estandarizada en ciertas neoplasias, especialmente en el melanoma<sup>3</sup> y en el cáncer de mama<sup>4</sup>, y los beneficios que ha aportado en ellas son innegables. Su uso en el CDT fue propuesto hace 15 años por Kelemen et al<sup>5</sup>. Desde entonces, sus indicaciones, beneficios y limitaciones han sido motivo de intenso

debate. La principal utilidad de la BSGC se centra en el carcinoma papilar de tiroides (CPT) dado que, mientras que el carcinoma folicular tiende a la diseminación hematogena, el CPT suele metastatizar por la vía linfática. En este tipo de tumor el primer gran tema de controversia es el significado pronóstico de la afectación linfática y, con ello, la utilidad de una estadificación precisa en el acto quirúrgico<sup>6,7</sup>. Este factor ha conducido a otro de los motivos fundamentales de debate en los últimos años: la necesidad de la linfadenectomía profiláctica del compartimento central<sup>8-10</sup>. Aunque se ha apuntado la idea de que la realización de un estudio prospectivo y randomizado al respecto es inviable<sup>11</sup>, es posible que la BSGC pueda contribuir en un futuro a esclarecer el tema. El objetivo de este trabajo es revisar en qué consiste la técnica, valorar las ventajas e inconvenientes que presenta y, por último, establecer las posibles líneas de trabajo que, a partir de ahora, deberán responder los numerosos interrogantes que todavía existen sobre el uso de la BSGC en el CPT.

Primer paso: localización del GC. En el momento actual existen 2 técnicas para la identificación del GC. La primera en utilizarse fue la del colorante vital (azul de metileno o algunas variantes posteriores)<sup>5</sup>. Este colorante muestra una elevada afinidad linfática. Durante el acto quirúrgico el colorante es inyectado intratumoral o peritumoralmente.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [osgonzal@vhebron.net](mailto:osgonzal@vhebron.net) (Ó. González).

En pocos minutos drena a uno o varios ganglios linfáticos que por el cambio de coloración serán fácilmente identificados. La segunda técnica disponible consiste en la utilización como marcador de un isótopo radiactivo que es también inyectado intratumoral o peritumoralmente<sup>12,13</sup>. El isótopo más empleado es el Tc99 m que también posee una gran afinidad por los ganglios linfáticos. A dicho isótopo se le añade un nanocoloide cuya finalidad es conseguir un tamaño adecuado de la molécula para que embolice en el primer ganglio linfático y permanezca allí el tiempo suficiente para ser detectado. En el protocolo vigente en nuestro centro la administración del isótopo se realiza el día antes de la cirugía. Bajo control ecográfico se inyectan 4 mci de nanocoloide Tc99 m en un volumen de 0,1 o 0,2 ml. La inyección se realiza de preferencia intratumoralmente y si no fuese posible peritumoralmente (calcificación,quistificación o tamaño). Dos horas más tarde se toman imágenes gammagráficas y SPECT-CT. Estas imágenes ayudaran a localizar el GC el día de la cirugía. Durante el acto quirúrgico es fundamental la localización del ganglio mediante el uso de una sonda gamma (*Europrobe*). Antes de la búsqueda de los ganglios se debe extirpar el tiroides para evitar el llamado efecto de *shining trough*, es decir, que la intensidad de la radioactividad en el lecho tumoral ensombreza o contamine todas las demás áreas. Posteriormente, la sonda localizará con precisión el o los ganglios centinelas que deben ser extirpados y analizados intraoperatoriamente.

Diversos trabajos aparecidos en los últimos años muestran que la técnica isotópica es más precisa en la localización del GC<sup>14-16</sup>. El método del colorante vital es una técnica visual. No obstante, la técnica isotópica tampoco está exenta de detractores. Se arguye que rompe el criterio oncológico dado que debe retirarse en primer lugar el tiroides, no siendo posible una resección en bloque, crítica que no compartimos dado que la cirugía orientada por compartimentos no queda transgredida por esta necesaria modificación. En cualquier caso, en la mayoría de las series publicadas, el éxito en la localización del GC se sitúa en un porcentaje del 80-90% mediante la técnica del colorante vital<sup>17-19</sup> y del 95-100% con el método isotópico<sup>16,20,21</sup>. Algunos autores han propuesto que la combinación de ambas mejora todavía más el rendimiento<sup>22,23</sup>.

Los fracasos en la identificación del GC se deben bien a que la punción ha sido total o parcialmente hemática y existe un paso del radionucleido al torrente circulatorio, bien por una excesiva migración del trazador que produce una contaminación de todo el lecho linfático cervical impiadiendo la individualización de un ganglio o grupo de ganglios. Un elemento clave es el número de ganglios linfáticos que se deben extraer dado que si la cantidad de GC es excesiva resulta más fácil completar la linfadenectomía que realizar el estudio de los ganglios obtenidos.

Segundo paso: análisis del GC. Tanto si se emplea la técnica del colorante como si utilizamos un marcador isotópico, el estudio intraoperatorio se realiza mediante la impronta congelada de la muestra. El análisis anatomo-patológico debe establecer si hay metástasis ganglionar o no. De ello dependerá la actitud quirúrgica posterior. Uno de los aspectos determinantes para considerar la utilidad de la BSGC es el porcentaje de falsos negativos (FN) en el estudio perioperatorio. Entendemos como FN aquellos casos en los cuales el estudio intraoperatorio del ganglio ha sido negativo (no se

detecta invasión metastásica) pero en la histología definitiva posterior se evidencia metástasis ganglionar. Una elevada tasa de FN invalidaría la técnica de manera definitiva. En el metaanálisis publicado por Balasubramanian y Harrison<sup>14</sup> esta cifra se sitúa en torno al 8-15%. El principal motivo de FN es la presencia de micrometástasis en los ganglios linfáticos. Los cortes por congelación no son suficientemente precisos y las metástasis inferiores a los 2 mm pueden no estar incluidas en el corte analizado al microscopio. En otras ocasiones, la presencia de un mazacote linfático (*bulky node*) obstruye la progresión del marcador<sup>24</sup>. Finalmente, los tumores de localización ístmica pueden mostrar un drenaje bilateral, dificultando la interpretación del resultado de la BSGC y dando FN en el GC aun existiendo diseminación ganglionar. No obstante, la técnica no debe ser contraindicada.

Dado que las micrometástasis linfáticas constituyen el principal problema en el uso de la BSGC, en el momento actual se están ensayando otras técnicas diferentes a la impronta congelada, como la aplicación de tinciones inmunohistoquímicas específicas o el uso de técnicas moleculares de diagnóstico rápido. En este campo resulta prometedora la utilización de una metodología ya empleada en otros tipos de tumores. Se trata del *One Step Nucleotid Amplification* (OSNA®, Sysmex, Kobe, Japón), una técnica rápida (de una duración total aproximada de unos 30 min) basada en la amplificación del RNA mensajero de proteínas exclusivas del tumor (citoqueratina 19)<sup>25</sup>. No existen datos publicados al respecto y actualmente se está llevando a cabo un estudio multicéntrico en nuestro país. Una tasa de FN cercana a cero consolidaría la BSGC como una técnica de elección para la valoración del vaciamiento ganglionar en el CPT.

Tercer paso: toma de decisión. A efectos prácticos, las metástasis linfáticas regionales pueden detectarse en los paquetes linfáticos de compartimento central (CC) o, menos frecuentemente, en los ganglios laterocervicales o del compartimento lateral (CL). En el CPT la afectación de los ganglios linfáticos cervicales en el momento de la intervención quirúrgica es muy elevada y esta cifra es todavía mayor cuando se contemplan las micrometástasis<sup>26</sup>. Pero, además, la utilización de la BSGC ha permitido establecer que la presencia de metástasis linfáticas es superior a la detectada en el diagnóstico prequirúrgico de extensión de la enfermedad, superando la eficacia de la ecografía en su detección. Pelizzo et al.<sup>16</sup> encuentran afectación linfática en el 49% de los ganglios linfáticos y en la serie de Huang et al. la cifra se eleva al 53%<sup>22</sup>. En nuestra serie el porcentaje de pacientes con N1 linfáticas detectadas mediante BSGC es del 54%, cuando en la estadificación prequirúrgica era del 12%. No obstante, y a pesar de esta elevada incidencia de N1 linfáticas, existen serias dudas sobre el papel pronóstico que tiene la diseminación linfática local, sobre todo en el caso de las micrometástasis<sup>27</sup>. Es por ello que la indicación de linfadenectomía reglada profiláctica del CC (cuando no hay evidencia pre o perioperatoria de afectación ganglionar) no está totalmente definida.

La BSGC nos permite conocer si el tumor se encuentra localizado o no en la glándula tiroidea y, con ello, tomar la decisión sobre el abordaje de los territorios linfáticos. En el momento en que dispongamos de suficiente evidencia científica podremos reducir la tasa de vaciamientos innecesarios y las comorbilidades asociadas (hipopartiodismo

y paresia/parálisis recurrente, principalmente). Además, nos tendría que ayudar a definir si el vaciamiento linfático debería ser solamente del CC o debería extenderse al CL. Los resultados de la literatura apuntan que la BSGC es capaz de detectar la afectación de ambas localizaciones<sup>28</sup>. Así, aquellos pacientes en los que se demuestre afectación del CL deberán ser sometidos a vaciamiento de los 2 grupos linfáticos.

Pros y contras de la BSGC en el CPT: el papel de la BSGC en el CPT aún está por definir y ninguna de las grandes guías publicadas sobre el manejo del tumor la incluyen como técnica rutinaria<sup>29,30</sup>. Aunque en los últimos años han aparecido diversos estudios que analizan su potencialidad, es todavía pronto para poder obtener conclusiones definitivas. Es indudable que ofrece ventajas interesantes. Entre ellas se encuentra que permite una estadificación segura de la enfermedad. La BSGC ha mostrado que las metástasis linfáticas cervicales son todavía más frecuentes de lo que se apreciaba con las técnicas preoperatorias (especialmente la ecografía cervical) e incluso con el examen ocular intraoperatorio. Este aspecto es especialmente importante en las metástasis del CC, la zona principalmente afectada y en la que la ecografía muestra un peor rendimiento. Tanto la técnica isotópica como la colorimétrica han puesto de manifiesto la presencia de skip metástasis o la presencia de adenopatías en las cadenas ganglionares laterales sin presencia de afectación en el CC. Este hecho es especialmente frecuente en los tumores localizados en los lóbulos superiores. Por otro lado, la principal ventaja es la de definir la indicación de linfadenectomía más allá de la dudosa estrategia del vaciamiento profiláctico rutinario. Sin duda que ello reduciría tanto linfadenectomías innecesarias como morbilidades asociadas. Además, nos permitiría delimitar qué compartimentos linfáticos deberían ser resecados<sup>31</sup>. Finalmente, una aproximación quirúrgica más racional evitaría un buen número de reintervenciones.

Pero la BSGC presenta también ciertas dudas<sup>32</sup>. Más allá de los necesarios e inexistentes análisis de coste-efectividad y del debate sobre la técnica más idónea (colorante vital o isotópica) el principal inconveniente es la cifra, demasiado elevada para ciertos expertos, de FN en el estudio de la impronta congelada. Es posible que las técnicas moleculares puedan solucionar este aspecto. Otro motivo de duda es la eficacia real en detectar el GC del CL. La precisión de la técnica en la detección de N1 de esta zona tan solo podría establecerse en un estudio prospectivo en el cual se realizaran linfadenectomías del CL en todos los casos. Dado que no existe ninguna recomendación frente a tal actitud y la elevada morbilidad que comporta el estudio resultaría éticamente complejo.

Aunque todos los trabajos sitúan la identificación del GC en unos porcentajes superiores al 90%, existen indicaciones y contraindicaciones en la BSGC. Será necesario acotar y definir todavía mejor qué pacientes se beneficiarían de ella y qué casos no serían tributarios. Se ha propuesto que resultaría totalmente innecesaria en aquellos pacientes en los que el diagnóstico de afectación linfática cervical se ha realizado antes de la cirugía. Algunos trabajos indican que los tumores de localización ístmica se deben incluir en los protocolos de BSGC aún a sabiendas que la detección del GC puede ser más difícil. Los casos con tumores multicéntricos también deberían incluirse, excepto que fuesen

un número muy elevado. Los tumores que aparecen en cuellos irradiados deben ser candidatos a linfadenectomía más que a BSGC. Sin embargo, es posible que el tiempo aclare este punto. Los pacientes con neoplasia de gran tamaño (T3 y T4) y aquellos que presentan invasión traqueal deben ser excluidos de los protocolos del GC.

Finalmente, cuando existe una tiroiditis autoinmunitaria, la eficacia de la BSGC disminuye considerablemente por el número de adenopatías patológicas que existen pero no contraindica la BSGC<sup>33,34</sup>.

En conclusión, la BSGC es una técnica que ha demostrado su efectividad en ciertas neoplasias como en el cáncer de mama y en el melanoma. En el CPT los resultados publicados por distintos autores son prometedores. Una vez superada la reticencia inicial atribuida a la complejidad del drenaje linfático del tiroides<sup>35</sup> la selección de los casos más idóneos y el perfeccionamiento en el diagnóstico anatomicopatológico intraoperatorio aparecen como los obstáculos más importantes que debe superar la BSGC para convertirse en una técnica rutinaria en el manejo quirúrgico del paciente con CPT.

## Bibliografía

- Zafon C, Obiols G. Vía de señalización dependiente de la proteíncinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. Endocrinol Nutr. 2009;56:176-86.
- Kang SW, Park JH, Jeong JS, Lee CR, Park S, Lee SH, et al. Prospects of robotic thyroidectomy using a gasless, transaxillary approach for the management of thyroid carcinoma. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011;21:223-9.
- Prieto VG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. Clin Lab Med. 2011;31:301-10.
- Cheng G, Kurita S, Torigian DA, Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:562-75.
- Kelemen PR, van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. Arch Surg. 1998;133:288-92.
- Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. J Surg Oncol. 2011;103:615-8.
- Randolph G, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward D, 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 ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. Thyroid. 2012;22:1144-52.
- Carling T, Long 3rd W, Udelsman R. Controversy surrounding the role for routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2010;22:30-4.
- Mazzaferrari 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.
- Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. Surg Oncol. 2010;19:e57-70.
- Carling T, Carty SE, Ciarleglio 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.

12. Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kässmann H, Galvan G. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1399–401.
13. 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.
14. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg*. 2011;98:334–44.
15. Raijmakers PG, Paul MA, Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg*. 2008;32:1961–7.
16. Pelizzo MR, Toniato A, Sorgato N, Losi A, Torresan F, Merante Boschin 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.
17. 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.
18. Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, Singer FR, van Herle AR, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2970–5.
19. Larrad Jiménez 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.
20. Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Ide EC, Casara D, Guolo A, et al. <sup>99</sup>Tc Nanocolloid sentinel node procedure in thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:705–8.
21. Carcoforo P, Feggi L, Trasforini 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.
22. 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.
23. 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.
24. Dixon E, McKinnon JG, Pasieka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg*. 2000;24:1396–401.
25. Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink AA, Pol RP, van Diest P, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer*. 2008;122:2562–7.
26. Dralle H, Machens A. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:971–87.
27. Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol*. 2008;17:253–8.
28. Lee SK, Kim SH, Hur SM, Choe JH, Kim JH, Kim JS. The efficacy of lateral neck sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2011;35:2675–82.
29. 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.
30. 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 cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–214.
31. Rubello D, Pelizzo M, 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*. 2006;32:917–21.
32. 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.
33. Amir A, Payne R, Richardson K, Hier M, Mlynarek A, Caglar D. Sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer: it can work but there are pitfalls. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:723–6.
34. Mijovic T, Richardson K, Payne R, How J. Sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer. En: Updates in the understanding and management of thyroid cancer. Thomas J. editor, Fahey. InTech; 2012. p. 217–34.
35. Sahin M, Yapıcı O, Dervisoglu A, Basoglu T, Canbaz F, Albayrak S, et al. Evaluation of lymphatic drainage of cold thyroid nodules with intratumoral injection of <sup>99</sup>mTc nanocolloid. *Clin Nucl Med*. 2001;26:602–5.