



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Innovación en técnica quirúrgica

Detección del ganglio centinela mediante trazador paramagnético en el cáncer de tiroides. Estudio piloto técnico



Antonio Ríos ^{a,b,c,*}, Jose Manuel Rodríguez ^{a,b,c}, Noelia Ibañez ^{b,c}, Antonio Piñero ^{a,b,c} y Pascual Parrilla ^{a,b,c}

^a Departamento de Cirugía, Pediatría y Obstetricia y Ginecología, Universidad de Murcia, Murcia, España

^b Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Servicio Murciano de Salud, Murcia, España

^c Instituto Murciano de Investigación Bio-Sanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2018

Aceptado el 12 de diciembre de 2018

On-line el 14 de febrero de 2019

Palabras clave:

Carcinoma tiroideo

Ganglio centinela

Trazador paramagnético

RESUMEN

Introducción: La detección del ganglio centinela (GC) no se ha generalizado en la enfermedad tiroidea. Sin embargo, la recientemente detección del GC mediante trazador paramagnético está siendo útil en la cirugía del cáncer de mama y melanoma. El objetivo es evaluar la utilidad del trazador *superparamagnetic iron oxide* para la detección intraoperatoria del GC en el cáncer papilar de tiroides sin afectación ganglionar en el estudio preoperatorio.

Método: Estudio piloto unicéntrico y prospectivo con un producto sanitario de clase IIa (trazador paramagnético). Se incluyen cánceres de tiroides que tras el análisis cito-histológico son tumores T1-T2 con resultado negativo en la evaluación ganglionar preoperatoria, intervenidos de forma programada y consecutiva. Para la localización del GC se realiza una inyección intralesional de 2 ml de *superparamagnetic iron oxide*. A los 10 minutos se procede a detectar actividad ferromagnética en los ganglios adyacentes. Una vez detectado el ganglio se procede a su extracción y análisis intraoperatorio. Se evalúa la efectividad del procedimiento con la detección de GC, siendo la variable principal la detección o no de mismo.

Resultados: Se evalúa el proyecto realizados los 5 primeros casos. Se localiza el CG en todos ellos, en los 4 primeros fácilmente, pero en el quinto fue dificultosa por su localización paratraqueal, que dio interferencias con el tubo endotraqueal con electrodos de neuroestimulación recurrential. La histología intraoperatoria informó de GC positivo en el 80% (n = 4) de los casos (20% [n = 1] macrometástasis y 60% [n = 3] micrometástasis). Se realizó una tiroidectomía total y el GC condicionó la realización de vaciamientos centrales (n = 4) y un vaciamiento lateral. La histología informa de carcinoma papilar, tipo clásico en el 80% (n = 4) y en el 20% (n = 1) variante folicular. El 40% (n = 2) eran multifocales, el 40% (n = 2) presentaban afectación vascular y el 60% (n = 3) extensión extratiroidea. La estadificación condicionó la aplicación de yodoterapia (150 mCi) en el 80% de los casos (n = 4).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: arzeros@um.es, arzeros4@gmail.com (A. Ríos).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.12.003>

0009-739X/© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: El tratador paramagnético puede ser útil para detectar el GC y estadificar correctamente el carcinoma papilar.

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Detection of the sentinel node using a magnetic tracer in thyroid cancer. A technical pilot study

A B S T R A C T

Keywords:

Thyroid carcinoma
Sentinel node
Paramagnetic tracer

Introduction: There is no standard procedure for the detection of the sentinel node (SN) in thyroid disease. However, the recent detection of the SN using a paramagnetic tracer is proving to be useful in breast cancer and melanoma. The objective was to assess the utility of super paramagnetic iron oxide tracer for the intraoperative detection of the SN in patients with papillary thyroid cancer without nodal involvement in the preoperative study.

Method: A single center, prospective pilot study of a class IIA medical device (a paramagnetic tracer). The study included thyroid cancers which were T1-T2 tumors in the cytohistological analysis with a negative preoperative nodal assessment, operated on consecutively during scheduled treatment. For the localization of the SN, an interlesional injection of 2 mL of super paramagnetic iron oxide was administered. After ten minutes, ferromagnetic activity was detected in the adjacent nodes. Once the node had been detected, we proceeded by extracting it for intraoperative analysis. The effectiveness of the procedure for detecting the SN was assessed, with the main variable being whether it was detected or not.

Results: The project was assessed after the first cases had been carried out. The SN was located in all cases, which was done easily in the first four, but in the fifth case the SN detection was complicated by the interference of the reusable neurostimulation electrodes with the ferromagnetic signal. Intraoperative histology revealed the SN was positive in 80% (n = 4) of cases (20% [n = 1] were macrometastases and 60% [n = 3] micrometastases). Total thyroidectomies were carried out, with central lymph node dissection in 4 of the patients and lateral in one due to the result of the detected SN. The histology showed the carcinoma was papillary, a classic type, in 80% (n = 4) and a follicular variant in 20% (n = 1). Forty percent (n = 2) were multifocal, 40% (n = 2) had vascular infiltration, and 60% (n = 3) had extrathyroidal extension. Staging determined the application of radioactive iodine therapy (150 mCi) in 80% of cases (n = 4).

Conclusions: A paramagnetic tracer can be useful for detecting the SN and correctly staging papillary carcinoma.

© 2019 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma papilar de tiroides es el carcinoma tiroideo más frecuente¹. El tratamiento quirúrgico ha ido cambiando a lo largo de las últimas décadas. Aunque en su tratamiento se cuenta con el apoyo de la yodoterapia, el tratamiento quirúrgico sigue siendo el más eficaz².

En tal sentido un tratamiento inadecuado por defecto aumenta las recidivas, pero un tratamiento amplio incrementa de forma significativa las complicaciones². Por ello, las indicaciones de vaciamientos laterocervicales, y sobre todo del compartimento VI central son controvertidas, dado el bajo índice de afectación ganglionar en tumores sin evidencia de afectación en la valoración prequirúrgica.

Se han intentado técnicas que permitan solo realizar vaciamientos necesarios por afectación ganglionar, evitando el alto porcentaje de vaciamientos negativos, con la consiguiente morbilidad asociada.

Aunque la biopsia selectiva del ganglio centinela se ha aplicado a la enfermedad tiroidea maligna, y parece contribuir a una mejor estadificación³, la mayoría de las técnicas aplicadas para la detección del ganglio centinela hasta ahora, la mayoría de técnicas con utilización de isótopos radioactivos, son tediosas y aumentan el coste y el tiempo quirúrgico, y su utilidad es discutida⁴.

Recientemente, la detección del ganglio centinela mediante trazador paramagnético está siendo aplicada en la cirugía del cáncer de mama y melanoma con resultados esperanzadores⁵⁻⁸. Además, ofrece la ventaja de realizarse intraquirúrgico por el mismo cirujano y sin interferir en el tiempo quirúrgico⁸⁻¹⁰. Sin embargo, no se ha aplicado aún en la enfermedad tiroidea.

El objetivo de este estudio es la evaluación de la utilidad del trazador paramagnético para la detección intraoperatoria del ganglio centinela en pacientes con cáncer papilar de tiroides sin afectación ganglionar en el estudio preoperatorio.

Material y método

Selección de pacientes. Estudio piloto unicéntrico y prospectivo con un producto sanitario de clase IIa con marcaje CE, incluyendo pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides tras análisis citohistológico mediante punción-aspiración, con tumores T1-T2 según la clasificación TNM de la AJCC con resultado negativo en la evaluación ganglionar durante la estadificación preoperatoria, intervenidos de forma programada y consecutiva en un hospital de tercer nivel de referencia de cirugía endocrina.

Los criterios de inclusión fueron:

- a) Pacientes mayores de 8 años.
- b) Diagnóstico de cáncer papilar de tiroides con resultado cNO tras la evaluación clínico-ecográfica-citohistológica.

Los criterios de exclusión consistieron en:

- a) Tratamiento quimioterápico sistémico previo.
- b) Cirugía previa en el área cervical, dado que pudiera alterar el drenaje linfático.
- c) Intolerancia o hipersensibilidad al hierro o compuestos de dextrano del Sienna+[®].
- d) Enfermedades que impliquen alta concentración de hierro en el organismo (hemosiderosis, hemocromatosis, anemia ferropénica de origen metabólico o circulatorio).
- e) Marcapasos u otros implantes metálicos torácicos o cervicales.
- f) Pacientes en tratamiento con quelantes del hierro.

Validación de la serie. Este proyecto se diseña en el contexto de un grupo de trabajo con experiencia en esta técnica en otros tipos de tumores sólidos que han contribuido a la validación y aplicación clínica de esta técnica de detección del ganglio centinela, sobre todo en el carcinoma de mama y melanoma. Este estudio se lleva a cabo por especialistas familiarizados con la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en otros tumores (mama y melanoma) y, concretamente, con el procedimiento utilizando el trazador ferromagnético. Esto queda refrendado en los proyectos IMAGINE e IMINEM, previamente aprobados y desarrollados en el mismo centro.

Protocolo de realización de la técnica. Para la localización del ganglio centinela los pacientes recibirán de forma intraoperatoria, una vez expuesta la lesión en el campo quirúrgico, la inyección intralesional de 2 ml de Sienna+[®] sin diluir. A los 10 minutos de la inyección se procederá a detectar actividad ferromagnética en los ganglios adyacentes a la glándula tiroides. En caso de no llegar a obtener registro de actividad se recomienda que se repita la medición a los 5 minutos. Debido al uso sistemático de neuroestimulador en la cirugía tiroidea se aconseja que, en el procedimiento de búsqueda mediante la sonda de detección magnética, la dirección de enfoque de la sonda se realce lo más distante a la tráquea y, en todo caso, dirigido hacia fuera respecto a esta, ya que su prospección hacia la misma puede mostrar actividad ferromagnética equívoca debido a los componentes metálicos de los sensores

del neuroestimulador. En el momento de la medida con SentiMag[®] se usará material quirúrgico de plástico, evitando colocar cualquier elemento metálico cerca de la sonda de SentiMag[®].

Una vez detectado el ganglio se procederá a su extracción. Tras su extracción, cada ganglio linfático marcado es medido *ex vivo* con la sonda de SentiMag[®], registrando los valores de la medida. Después, el ganglio es analizado por histología e inmunohistoquímica, según protocolo asistencial de forma diferida.

En la misma intervención se procede al tratamiento estándar de la enfermedad tiroidea mediante tiroidectomía con o sin linfadenectomía, siguiendo los protocolos asistenciales habituales. Con la tiroidectomía se elimina el resto de trazador que pueda haber quedado de forma residual en la zona de inyección.

Inclusión de pacientes y consentimiento informado. A pacientes que potencialmente pueden participar en el proyecto se les explica el objetivo, beneficios y riesgos potenciales de la técnica, y si aceptan se obtiene su consentimiento informado por escrito.

Respecto a los posibles efectos secundarios, a día de hoy no hay evidencias de reacciones adversas derivadas de la inyección intersticial (en el tejido) de Sienna+[®]. En algunos pacientes puede darse una tinción de la piel, respuesta inflamatoria o hipersensibilidad en el lugar de inyección.

No obstante, en este proyecto existe la peculiaridad de que el trazador no migrado será eliminado por completo, ya que todos los casos se someterán a la tiroidectomía y, por tanto, cualquier cantidad residual del trazador ferromagnético será extraída del paciente, lo que disminuye la posibilidad de efecto secundario ocasionado por la acción del trazador.

Tamaño muestral. Dado que se trata de un estudio piloto de valoración de la efectividad de una técnica para la detección de ganglio centinela, no existe un objetivo cuantificable y se realizará una valoración de los resultados tras reclutar 5 pacientes. En caso de resultados favorables, con detección de ganglio centinela en la mayoría de estos, se realizará una ampliación de la serie a 10.

Variables a estudio. El proyecto evaluará la efectividad del procedimiento en la detección de ganglio o ganglios centinelas. La variable principal será la detección o no de ganglio centinela.

Análisis estadístico

Para los cálculos estadísticos se utilizarán todos los pacientes válidos, es decir, que cumplan con los criterios de selección del estudio y dispongan de los datos necesarios para el análisis del objetivo principal. Se realizará un estudio de la tasa de detección por análisis de proporciones. En este estudio piloto, y para proseguir el diseño de posteriores estudios dirigidos a la aplicación clínica práctica de esta técnica, se considerará válido un valor superior al 80%.

Resultados

Descripción de la serie. Se realiza una evaluación del proyecto una vez realizados los primeros casos, los cuales correspon-

Tabla 1 – Datos preoperatorios de los pacientes sometidos a ganglio centinela

Caso	Edad (años)	Sexo	Localización de la lesión	Tamaño tumoral preoperatorio (mm) (AP × T × CC)
1	36	Mujer	Lóbulo tiroideo derecho	12,7 × 9,8 × 18,5
2	52	Varón	Lóbulo tiroideo derecho	10 × 9,2 × 7,3
3	50	Varón	Lóbulo tiroideo derecho-istmo	7 × 5,2 × 5
4	38	Mujer	Lóbulo tiroideo derecho-istmo	7 × 7,7 × 7,6
5	59	Varón	Lóbulo tiroideo izquierdo	13 × 12 × 18

AP × T × CC: anteroposterior × transversal × craneocaudal.

Tabla 2 – Datos de localización e histología del ganglio centinela

Caso	Localización	Resultado	Tipo de metástasis
1	Paratraqueal	Positivo	Macrometástasis
2	Compartimento lateral derecho	Positivo	Micrometástasis
3	Delfiano	Negativo	–
4	Compartimento central derecho	Positivo	Micrometástasis
5	Compartimento central izquierdo	Positivo	Micrometástasis

Tabla 3 – Cirugía realizada y resultados histológicos

Caso	Tiroidectomía total	Vaciamiento central ipsilateral	Vaciamiento central contralateral	Vaciamiento lateral ipsilateral
1	Sí	Sí (1/9) ^a	Sí (0/6)	No
2	Sí	Sí (3/7)	Sí (0/3)	Sí (1/12)
3	Sí	No	No	No
4	Sí	Sí (2/5)	Sí (2/4)	No
5	Sí	Sí (2/3)	Sí (1/2)	No

^a Ganglios positivos/ganglios totales.

Tabla 4 – Estadificación final del carcinoma papilar

Caso	Variante	Número de focos	Bilateralidad	Tamaño Tumoral (mm)	Invasión vascular	Invasión capsular	Extensión extratiroidea	Estadificación
1	Clásica	Multifocal (2)	Sí	25 (LTD) y 2 (LTI)	No	No	No	pT2N1a
2	Clásica	Unifocal	No	10	Sí	Sí	Sí	pT3N1b
3	Folicular	Unifocal	No	6	No	Sí	No	pT1aNx
4	Clásica	Multifocal (4)	No	15; 0,2; 0,3 y 0,4 LTD	No	Sí	Sí	pT3N1a
5	Clásica	Unifocal	No	30	Sí	Sí	Sí	pT3N1a

LTD: lóbulo tiroideo derecho; LTI: lóbulo tiroideo izquierdo.

den a 3 varones y 2 mujeres con una edad que oscila entre los 36 y los 59 años, como puede observarse en la [tabla 1](#). El nódulo que contiene el carcinoma papilar se sitúa en 4 casos (80%) en el lado derecho y en el caso restante (20%) en el izquierdo. En la valoración preoperatoria corresponden a un T1aN0M0 en 3 casos (60%) y a un T1bN0M0 en los 2 restantes (40%).

Detección del ganglio centinela mediante trazador paramagnético (tabla 2). Se localiza el ganglio centinela en los 5 casos. En los 4 primeros la localización fue rápida y confirmada en la pieza tras ser extraída. El quinto caso fue más dificultoso por su localización, que interfería con el tubo endotraqueal y los electrodos de la neuroestimulación recurrente. Este caso precisó de 4 biopsias para su localización y confirmación extracorpórea.

Los resultados histológicos intraoperatorios informan de ganglio positivo en el 80% (n = 4) de los casos, de los cuales el

20% (n = 1) presentaban una macrometástasis y el 60% (n = 3) restante micrometástasis. El 20% restante (n = 1) fue negativo para metástasis.

Cirugía y resultados. En todos los casos se realizó una tiroidectomía total. Los resultados del ganglio centinela condicionaron la realización de vaciamientos centrales en los 4 casos de afectación y un vaciamiento lateral en el caso 2, donde el ganglio centinela fue localizado en el compartimento IV ipsilateral. Como puede verse en la [tabla 3](#) se objetiva afectación ganglionar en todos los vaciamientos realizados.

Estadificación final de los pacientes (tabla 4). Los resultados histológicos definitivos informan de un carcinoma papilar, tipo clásico en el 80% (n = 4) y en el 20% (n = 1) variante folicular. En el 40% (n = 2) eran multifocales, en el 40% (n = 2) presentaban afectación vascular y en el 60% (n = 3) extensión extratiroidea.

Tabla 5 – Seguimiento de los pacientes con carcinoma papilar

Caso	Tratamiento con ¹³¹ I	Tiroglobulina postoperatoria	Seguimiento (meses)
1	Sí (150 mCi)	0,1	20
2	Sí (150 mCi)	0,1	8
3	No	0,1	6
4	Sí (150 mCi)	0,4	6
5	Sí (150 mCi)	0,1	6

Tratamiento adyuvante y seguimiento. La estadificación consecuencia del ganglio centinela y los vaciamentos ganglionares asociados condicionan una yodoterapia en el 80% de los casos (n = 4) de afectación ganglionar, con una dosis de 150 mCi. El caso negativo no precisó yodoterapia.

Actualmente el seguimiento, como puede verse en la [tabla 5](#), es corto pero favorable.

Discusión

Actualmente se sabe que la curación del carcinoma papilar tiroideo depende de la resección quirúrgica precoz y adecuada. Las recidivas son un factor de mal pronóstico, pues condicionan una mayor morbilidad secundaria a la enfermedad, a la cirugía y a los efectos secundarios de los tratamientos médicos aplicados a estos tumores, siendo el primer paso no dejar enfermedad activa durante la primera cirugía. Sin embargo, a veces la cirugía inicial es más agresiva de lo necesario, con vaciamentos cervicales, tanto centrales como laterocervicales innecesarios, que conllevan morbilidad innecesaria¹¹.

La técnica del ganglio centinela se ha generalizado en tumores como el cáncer de mama o el melanoma, con resultados muy favorables^{7,12,13}, pero a nivel tiroideo no ha llegado a consolidarse⁴.

Sin embargo, las nuevas técnicas con trazador paramagnético parecen mejorar los resultados en el cáncer de mama⁹, y a nivel tiroideo nuestros datos muestran que puede ser una técnica sencilla de aplicar, que no interviene con la cirugía y que va a permitir realizar una mejor estadificación intraoperatoria y llevar a cabo vaciamentos ganglionares más selectivos y eficaces. Si bien, estos son resultados muy preliminares que precisan de una mayor aportación de casos y de centros.

Destaca en la serie presentada la alta tasa de afectación del ganglio centinela, un 80% de los casos, lo cual es contrario a lo publicado para casos como los que se presentan, que son valorados como T1a o T1b preoperatoriamente. Sin embargo, hay que matizar que es una serie corta, de solo 5 casos, y donde, por coincidencia, hay pacientes de alto riesgo como son los varones, y en los casos de las mujeres existe multicentricidad, un 40% de afectación vascular y un 60% afectación extratiroidea (T3).

Este aspecto es destacable y confirma la poca utilidad de las pruebas preoperatorias para valorar la afectación metastásica, sobre todo en el compartimento central vi, y en estos casos donde la mayoría son micrometástasis. Esto confirma la

necesidad de pruebas como el ganglio centinela, que permiten rescatar los casos de afectación ganglionar.

Una limitación de esta técnica la presentan los casos donde el ganglio centinela se sitúa peritraqueal, ya que actualmente en la mayoría de las unidades de cirugía endocrina se utiliza la neuroestimulación del nervio recurrente y los electrodos interfieren con la señal del ganglio centinela. En este sentido el caso número 5 de nuestra serie, dada su localización, precisó de 4 biopsias antes de conseguir detectar el ganglio afecto en una zona donde está el nervio recurrente, y donde tras confirmar el ganglio ya se había realizado una gran parte del vaciamiento central.

En conclusión, podemos decir que el ganglio centinela mediante trazador paramagnético es factible de realizar y permite una mejor estadificación tumoral de los pacientes con cáncer papilar T1-2 y N0 en la valoración preoperatoria.

Autoría

Concepción y diseño del estudio: A. Ríos, J.M. Rodríguez y A. Piñero; Adquisición del mayor porcentaje de los datos: A. Ríos y N. Ibañez; análisis e interpretación de los datos: A. Ríos, J.M. Rodríguez y A. Piñero; borrador del manuscrito: A. Ríos y J.M. Rodríguez; Revisión crítica del manuscrito por contenido intelectual importante: A. Ríos, J.M. Rodríguez y P. Parrilla; pericia estadística: A. Ríos y N. Ibañez; supervisión: A. Ríos y J.M. Rodríguez; aprobación final de la versión para su posterior publicación: A. Ríos, J.M. Rodríguez, N. Ibañez, A. Piñero y P. Parrilla.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ríos A, Rodríguez JM, Torregrosa NM, Torregrosa B, Cepero A, Abellán MD, et al. Evaluación del nódulo tiroideo con la ecografía y la elastografía de alta resolución sin la punción-aspiración con aguja fina. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:89-96.
- Zambudio AR, Rodríguez JM, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goitres by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg*. 2004;240:18-25.
- González O, Zafon C, Caubet E, García-Burillo A, Serres X, Fort JM, et al. Selective sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma in patients with no preoperative evidence of lymph node metastasis. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:451-5.
- Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg*. 2011;98:334-44.
- Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. The Central-European SengiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast*. 2014;23:175-9.

6. Rubio IT, Dia Botero S, Esgueva A, Rodriguez R, Cortadellas T, Cordoba O, et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *EJSO*. 2014;40:1-6.
7. Piñero A, Torró JA, León JM, Castro G, Navarro J, Dominguez F, et al., Grupo de estudios senológico de la Sociedad Española de Patología Mamaria (SESPM). Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. *EJSO*. 2015;41:991-7.
8. Anninga B, White SH, Moncrieff M, Dziewulski P, Geh LCJ, Klaase J, Garmo H, Castro F, et al., (MELAMAG Multicentre Trialists Group). Magnetic technique for sentinel lymph node biopsy in melanoma: The MELAMAG Trial. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2070-8.
9. Teshome M, Wei C, Hunt KK, Thompson A, Rodriguez K, Mittendorf A. Use of a magnetic tracer for sentinel lymph node detection in early stage breast cancer patients: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1508-14.
10. Karakatsanis A, Christiansen PM, Fishcer L, Hedin C, Pistioli L, Sund M, et al. The Nordic SentiMag trial: A comparison of superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc (99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:281-94.
11. Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, Dai WY, Zhu JQ. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cNO papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1989-2000.
12. Morton DL, Thomson JF, Cochran AJ. Final trial report of centinela-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Eng J Med*. 2014;370:599-609.
13. Douek M, Klaase J, Monopenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, et al., SentiMAG Trialists Group.. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: The SentiMAG Multicenter Trial. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1237-45.