

Disección profiláctica del compartimento central del cuello en el carcinoma papilar de tiroides

Glückmann Maldonado, E.

Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Disección profiláctica del compartimento central del cuello (DPCC)

El carcinoma papilar de tiroides muestra propensión a invadir los vasos linfáticos, de ahí dos consecuencias objetivables frecuentemente: la multifocalidad del tumor y la elevada incidencias de metástasis ganglionares regionales

Entre el 21 y el 45% de los cánceres papilares son multicéntricos y entre el 19 y el 61% son bilaterales, por ello la multicentricidad comporta mayores tasas de enfermedad local persistente, adenopatías cervicales y metástasis distantes que en el carcinoma unicentrico.

La enfermedad multicentrica es mas una consecuencia de una transformación neoplásica monoclonal con invasión linfática intratiroidea que una transformación policlonal y politópica verdadera, por lo que sería más correcto hablar de *multifocalidad* que de multicentricidad.

Hay múltiples variantes histológicas y dependiendo de las características de cada variante, el comportamiento biológico y el pronostico a largo plazo, varían ampliamente en función de la estirpe celular.

Tipos histológicos del carcinoma papilar de tiroides: según Rosai y Ackerman

El Carcinoma papilar clásico supone el 90% de los papilares

Variantes

1. microcarcinoma papilar (menores a 1 cm) supone el 25% de todas las variantes
2. Carcinoma papilar encapsulado

3. Carcinoma papilar variante folicular
4. Carcinoma papilar variante esclerosante difusa
5. Carcinoma papilar variante oncocítica (oxifilica)
6. Carcinoma papilar variante de células columnares
7. Carcinoma papilar variante cribiforme
8. Carcinoma papilar con estroma pseudo fascicular nodular

Entre el 11 y el 20% de los casos el carcinoma papilar de tiroides se presenta como una o mas adenopatías cervicales metastásicas sin tumor primario objetivable en tiroides, de muy difícil palpación por no decir que imposible y al que solamente la ecografía nos pondría en evidencia el tumor al que se denomina microcarcinoma papilar ya que su tamaño no excede el centímetro.

La presencia de adenopatías cervicales metastásicas en el momento del diagnóstico no es un factor que influya de forma independiente la supervivencia, especialmente en pacientes jóvenes, *pero si comporta una mayor tasa de posibilidades de recidiva del tumor y un aumento de la prevalencia de las metástasis distantes en pacientes mayores de 60 años.*

El problema de la disección del compartimento central en el manejo del cáncer papilar de tiroides se ha convertido en uno de los principales debates en el tratamiento correcto del carcinoma papilar de tiroides en los últimos años.

Históricamente las discusiones se centraron en la tiroidectomía total solamente, frente a la asociación de la tiroidectomía con disección del compartimento central en el manejo del carcinoma papilar, este debate ha sido reemplazado por el papel de la disección profiláctica del espacio central cuando ecográficamente no se objetiven adenopatías de aspecto patológico, basada en una evidencia de que existen metástasis centrales y laterales en carcinoma papilar de un 50 al 70% de los casos.

La mayoría de estos ganglios no son detectados en el momento de la cirugía y pueden permanecer sin detectar a lo largo de la vida del paciente. Esto fue reconocido a principios de los años 60, así que la disección profiláctica del compartimento central en el carcinoma papilar fue abandonado argu-

Correspondencia: Enrique Glückmann Maldonado. Unidad de Cirugía Endocrina. UGC Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Campus Universitario Teatinos. 29010 Málaga. enriquegluckmann@hotmail.com

mentando que no aportaba beneficios de supervivencia y si solo aumento de morbilidad, mas aun cuando la ecografía cervical nos aportaba mucha información de los espacios laterales del cuello pero tiene un limitado poder en la localización de adenopatías en el espacio central del cuello (nivel VI) bilateral.

El tratamiento quirúrgico del carcinoma papilar de tiroides mayor de 1 cm, sin evidencia ecográfica de adenopatías patológicas a día de hoy es la tiroidectomía total y este es un paradigma que los cirujanos endocrinos debemos adoptar

Pero ha día de hoy no hay una respuesta clara para saber si la disección profiláctica del compartimento central del cuello es indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer papilar de tiroides y esto se debe a que no hay evidencia del nivel I que lo confirmen.

El principio en el que se apoya la disección del compartimento central (nivel VI), es que cuando se sabe que existen adenopatías patológicas antes de la cirugía, su extirpación reducirá el riesgo de recurrencia locorregional y también mejorara las probabilidades de supervivencia, por lo tanto parece lógico decir que si hay metástasis microscópicas en adenopatías que desconocemos antes de la cirugía, su extracción puede alcanzar beneficios similares, todo ello en el contexto de la dificultad de identificación de adenopatías en el nivel VI por su posición en el cuello, en contraposición de identificarlas mas fácilmente en los niveles II, III, IV y V.

Dada la complejidad del problema, debería conocerse que aproximadamente 1/3 de pacientes con carcinoma papilar de tiroides, tienen adenopatías patológicas detectadas antes de la cirugía. De los 2/3 que no tienen adenopatías tras el examen clínico y radiológico, se sugiere que hasta un 80% tendrá metástasis en adenopatías extirpadas (2).

La media en la literatura actual es de un 50% de adenopatías afectadas, que están clínicamente y ecográficamente, aparentemente libres de enfermedad antes de la cirugía. Esto ocurre incluso con tumores pequeños (< 1 cm), y hasta un 30% de tumores menores de 7 mm e incluso el 27% de tumores menores de 5 mm tiene adenopatías metastásicas (2,3), por ello la disección rutinaria del espacio central (nivel VI) esta recomendada si existe la evidencia de adenopatías patológicas laterales, incluso si ecográficamente y durante la intervención estos ganglios están aparentemente libres de enfermedad.

Motivos de la polémica

Hay una gran escasez de evidencia de nivel I relacionado con la disección profiláctica del compartimento central del cuello (4). Los primeros informes que sugieren que pacientes con cáncer papilar de tiroides tuvieron una supervivencia mayor cuando se asocio una cuidadosa disección del compartimento central a la tiroidectomía total, despertaron un gran interés y hubo multitud de estudios prospectivos y retrospectivos, donde la mayoría indicaban que la disección del compartimento central del cuello estaba asociada a una reducción

de las recurrencias a nivel central, pero por el contrario se asociaba a una mayor incidencia de hipoparatiroidismo transitorio y así quedo durante años hasta 2006 en que Sywak et al, en Sydney, demostró que había niveles mas bajos de tiroglobulinas cuando se asociaba a la tiroidectomía una disección del nivel VI, que cuando solamente se practicaba tiroidectomía (8), esto se uso durante años para preconizar una operación mas radical que la tiroidectomía a solas, indicando que había un menor numero de recurrencias y una mayor supervivencia en pacientes en los que no había una evidencia clínica ni ecografica de adenopatías patológicas preoperatorias.

En los últimos 15 años ha habido mas de 30 comunicaciones en la literatura anglosajona comparando tiroidectomía total con o sin disección del compartimento central, pero un reciente estudio comparativo retrospectivo ha sugerido un beneficio en el primero, con menor tasa de recurrencias y mayor supervivencia en pacientes que han recibido disección del nivel VI al tiempo de tiroidectomía total (11).

En este estudio de 10 años de seguimiento hubo un 92,5% frente a un 98% de supervivencia en 10 años en los grupos no-diseccionados y diseccionados respectivamente. Evidentemente ese análisis sufre todos los fallos asociados con estudios retrospectivos y esta además alterado por un uso muy diferente de I 131 postoperatorio por los diferentes autores, lo que complica aun mas los resultados.

Conceptos anatómo-quirúrgicos

Hay una serie de «conceptos básicos» anatómo-quirúrgicos que deben conocerse para entender el significado de este capítulo

Compartimento central del cuello (nivel VI)

Contiene la glándula tiroides y los ganglios pre-laringeos, pre-traqueales, y para-traqueales, desde el hueso hioides superiormente hasta la horquilla esternal inferiormente, y limitado lateralmente en ambos lados por la carótida.

Compartimento central del cuello (nivel VII)

Contiene las adenopatías del mediastino superior comprendidas entre el borde superior de la horquilla esternal y el tronco braquiocefálico en su parte superior y limitado lateralmente por la carótida y la arteria innominada en el lado derecho y la carótida en el lado izquierdo. Esta limitado anteriormente por el esternón y dorsalmente por la traquea.

Disección del compartimento central del cuello

Extirpar las adenopatías y el tejido linfograso del compartimento central del cuello, preservando y conservando los vasos principales, nervios y estructuras viscerales. Incluye el compartimento central del cuello conocido como nivel VI, puede extenderse hasta el nivel VII del compartimento central del cuello. Puede ser unilateral o bilateral, incluir o no timectomía y puede ser realizado con intención profiláctica o terapéutica.

Disección Unilateral del compartimento central del cuello

Disección del compartimento central del cuello de las

adenopatías pre-laringeas , pre-traqueales y para-traqueales ipsilaterales.

Dissección bilateral del compartimento central del cuello

Dissección del compartimento central del cuello de las adenopatías pre-laringeas, pre-traqueales y para-traqueales en ambos lados (derecho e izquierdo)

Dissección profiláctica del cuello

Dissección del compartimento central del cuello cuando preoperatoriamente no se han detectado adenopatías por técnicas de imagen o intraoperatoriamente no se detectan adenopatías clínicamente (No).

Dissección terapéutica del compartimento central del cuello

Dissección del compartimento central del cuello con la intención de extirpar adenopatías metastásicas visualizadas preoperatoriamente por técnicas de radiología o clínicamente sospechosas de metástasis.

Anatomía quirúrgica del compartimento central del cuello, sus implicaciones y pronóstico

Como en muchas intervenciones por cáncer hay puntos críticos de la anatomía quirúrgica que influyen tanto en las complicaciones postoperatorias como en los resultados oncológicos.

Papel del ganglio Delfiano

Los ganglios de la línea media pre-cricoides de la laringe han sido considerados de gran valor en la cirugía del cáncer de tiroides, el ganglio Delfiano drena los polos mas altos de la glándula tiroidea, pero debido al extenso sistema linfático intratiroideo, puede drenar también otras áreas del tiroides.

Hasta un 25% de carcinoma papilar invade el ganglio Delfiano, generalmente los tumores mas grandes (11,12) y su implicación predice con alto grado de seguridad la afectación de otros ganglios en el compartimento central (3 veces mas frecuente) y también en el compartimento lateral (hasta 9 veces mas frecuente), siendo el tamaño medio de la metástasis en un ganglio Delfiano de 3 mm.

El ganglio Delfiano esta incluido en todas las variedades de dissección del compartimento central y de hecho hay que extirparlos en todas las intervenciones por cáncer de tiroides junto con cualquier lóbulo piramidal, minimizando por tanto el riesgo de recurrencia local, por contra su papel en la etapa intraoperatoria guiando una dissección profiláctica central esta por demostrar.

En ocasiones un microcarcinoma papilar puede debutar con una metástasis en esta adenopatía central del cuello, simulando un quiste tireogloso.

Ganglios para-traqueales. Diferencias entre izquierda y derecha

En el lado izquierdo los ganglios linfáticos y el tejido linfático en los niveles VI y VII, están situados en la parte anterior al nervio laríngeo recurrente (NLR) y al esófago, dorsal al timo, lateral a la traquea e interior a la carótida (13).

Por otra parte en el lado derecho paratraqueal el tejido linfático y linfograso esta situado anterior y posterior a la derecha del nervio laríngeo recurrente (NLR), ocupando a menudo la región para-esofágica.

Para que la dissección del lado derecho esta completa, el tejido profundo al NLR se debe extirpar(13), y para quitar los dos el anterior y posterior, el NLR derecho tiene que movilizarse y las adenopatías posteriores se movilizan a la parte anterior. Las adenopatías dorsales al NLR derecho en la región para-esofágica son de especial preocupación pues es un lugar peligroso para la recurrencia central, además no es posible confirmar su implicación sin disecarlos, desafiando por tanto el propio concepto de dissección profiláctica central.

El timo y los ganglios pre-traqueales

La parte superior del timo esta dentro de los limites del compartimento central del cuello, sus relaciones con las glándulas paratiroides inferiores son bien conocidas y además esta parte del timo podría albergar adenopatías intratímicas.

Sin embargo el manejo concreto del timo es raramente abordado y la mayoría de autores piensan que el timo puede ser conservado durante la dissección central del cuello no encontrándose diferencias estadísticas entre su conservación o no, pero si mayor morbilidad en caso de su ablación.(13,15)

Las glándulas paratiroides inferiores a menudo pueden ser disecionadas con un pedículo vascular en continuidad con el timo remanente, reclinadas inferiormente y por lo tanto conservadas junto a el.

Unas palabras para el ganglio centinela...

Las biopsia para el ganglio centinela en el tiroides muestran, desafortunadamente, un patrón inconsistente de propagación de las adenopatías en la enfermedad y por lo tanto el exitoso procedimiento del ganglio centinela actualmente realizado en la cirugía del cáncer de mama, no parece estar en la actualidad en situación de ser transferido al cáncer de tiroides (26).

Relación de la dissección profiláctica del compartimento central del cuello con los niveles de tiroglobulina postoperatorios

Del estudio original de Sywak (8) se deduce que el descenso de los niveles postoperatorios de tiroglobulina y la proporción de pacientes atiroglobulinicos después de la ablación se deben a un procedimiento quirúrgico exitoso. Sin embargo similares niveles de tiroglobulina se podían obtener tras la administración de Yodo I31 y que las diferencias analíticas entre pacientes con y sin dissección profiláctica del compartimento central se diluyen significativamente a los seis meses de la ablación.

Además y para complicar mas la situación, debe conocerse que algunos estudios no han confirmado un descenso de niveles de tiroglobulina o una necesidad de reducción de dosis de I

131 cuando la disección de nivel VI se llevaba a cabo al tiempo de la tiroidectomía total (21,23).

Esta inconsistencia en la información consultada dificulta aun mas el problema de alcanzar un consenso acerca de la necesidad de realizar de forma rutinaria la disección profiláctica del compartimento central.

Relación de la disección profiláctica central con en la recurrencia loco-regional

El resultado del análisis de las comunicaciones mas recientes sugieren que pacientes a los que se les ha practicado una disección profiláctica central del cuello (DPCC), pueden tener un riesgo mas bajo (casi la mitad) de recurrencia que aquellos a los que solo se les practico tiroidectomía total, aunque esto no ha alcanzado significancia estadística relevante.

Es interesante saber que en el meta-análisis consultado (19) se realiza un análisis adicional que incluye cinco estudios que informan de una recurrencia locoregional mas pequeña.

Este hallazgo sugiere que cuando se realiza de manera rutinaria por cirujanos expertos, la DPCC puede estar asociada con un riesgo menor de recurrencia de carcinoma papilar de tiroides, un hallazgo que anteriormente no se pudo destacar en otros estudios y revisiones sistemáticas.

Complicaciones Postoperatorias inherentes a la disección profiláctica del compartimento central (DPCC)

De las muchas comunicaciones y artículos publicados no se ha podido identificar diferencias significativas en los índices de daño temporal o permanente sobre el nervio laríngeo recurrente (NLR) en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía total ó total con disección profiláctica central. Algunos estudios comparando disección central uní o bilateral han reportado índices mas altos de daño del nervio para la disección bilateral pero sin alcanzar gran diferencia estadística.(17)

La gran mayoría de estudios comparativos si reportan una mayor incidencia de hipoparatiroidismo transitorio después de la disección profiláctica central (18%) cuando se compara con tiroidectomía sola (8%), sin embargo el índice de hipoparatiroidismo permanente no es significativamente mayor en el grupo de pacientes a los que se sometió a disección profiláctica central (20,22).

Se debería poner especial énfasis de que estas series consultadas vienen de Unidades de Cirugía Endocrina con una vasta experiencia, por lo tanto el índice de complicaciones y especialmente de hipoparatiroidismo seria significativamente mayor en unidades no especializadas

Otros factores a considerar cuando se realiza una disección profiláctica del cuello (DPCC)

La extirpación rutinaria de adenopatías del nivel VI que

aparentemente no están afectadas de enfermedad nos permite identificar afectación microscópica de los mismos y podría permitirnos la estratificación para subsiguientes tratamientos postoperatorios con Iodo 131.

Cuando se consideran los pros y contras de este procedimiento, uno debe preguntarse por que NO se debería hacer y en muchos de los estudios que han defendido la DPCC, se ha comentado que este procedimiento debería estar restringido a pacientes cuyos equipos quirúrgicos tengan una gran experiencia.

Con esta actual falta de evidencia de base, hacer o no DPCC del nivel VI es una pregunta difícil de responder y solo basta decir que la ATA (American Thyroid Association), ha concluido que un estudio randomizado costaría alrededor de 20.000.000 de dólares y necesitaría 5.840 pacientes para alcanzar un nivel estadístico aceptable (24).

Permanece el debate de si tumores bilaterales o multifocales deberían tener disecciones bilaterales de nivel VI, y hay de nuevo escasez de evidencia de nivel I para poder contestar esta pregunta .

Últimamente ha habido un auge en la realización de esta operación desde el estudio publicado por Sywak en 2006 (8), donde recomendaba la disección profiláctica unilateral del nivel VI en el lado del tumor. Pero ahora esta operación es recomendada algunas veces, como disección del compartimento central del cuello con o sin timectomía y con o sin extracción de loa adenopatías del nivel VII, no obstante hay que tener cuidado al extender la magnitud de este procedimiento mas lejos de su propósito original.

Por ello es importante que los cirujanos endocrinos eviten complicaciones con operaciones mas radicales para gestionar de una forma adecuada la relación entre el riesgo y el beneficio del paciente afecto de carcinoma de papilar de tiroides

Actualmente, además de la disección del nivel VI en la operación original, hemos asistido al nacimiento de las llamadas *operaciones atípicas*, es decir aquellas que volvían a realizar una disección del nivel VI durante el curso de una reoperación para completar una tiroidectomía tras un diagnostico de Carcinoma papilar.

Esta cirugía de revisión ciertamente supone una mayor complejidad y comporta mayores riesgos de complicaciones, que una operación que se realiza por primera vez y no debe realizarse como rutina.

Por ultimo en tumores mas grandes (T₃ y T₄) se ven muy comúnmente afectadas adenopatías con metástasis tanto en el compartimento central como el lateral, por lo tanto seria lógico restringir la DPCC a aquellos tumores de alto riesgo y por lo tanto de tener mas posibilidades de adenopatías afectas (25).

Biología Molecular y su relación con la disección profiláctica del compartimento central

Con el creciente uso de pruebas moleculares, la mutación BRAF V600E puede surgir como un método fiable para la estratificación del riesgo y la planificación preoperatoria con el fin de personalizar la terapia.

En un reciente estudio prospectivo en 148 pacientes con CPT y ganglios negativos preoperatorios a los que se le realizó Tiroidectomía total y DPCC se examinó la mutación BRAF en las muestras preoperatorias de PAAF.

El análisis multivariante mostró que el tamaño del tumor de más de 1 cm, la invasión extratiroidea y la mutación BRAF positiva en la PAAF preoperatoria fueron factores de riesgo independientes para la presencia de metástasis ocultas en los ganglios del compartimento central.

La mutación BRAF predijo la invasión extratiroidea (48 vs 29%) y las metástasis ocultas en los ganglios centrales (35 vs 15%).

En el análisis multivariante, los pacientes BRAF positivos tuvieron 2,8 veces más probabilidades de tener metástasis ganglionares ocultas en el compartimento central.

Por lo tanto, el uso de pruebas moleculares para detectar mutación BRAF por un coste adicional cercano a los 100 euros por paciente para la evaluación de los ganglios, puede mejorar aún más la capacidad de identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de una DPCC.

Conclusiones y recomendaciones

Los cirujanos endocrinos no debemos olvidar que en primer lugar, el tratamiento debe minimizar los daños y los de las complicaciones más significativas después de la cirugía tiroidea incluyen la parálisis del nervio laríngeo recurrente y la disfunción paratiroidea, y que ambos tienen el potencial de ser aumentados con la disección del nivel VI

Por tanto debemos tratar de minimizar las complicaciones y dejar de realizar disecciones del nivel VI en reoperaciones para completar tiroidectomía, en las que los riesgos son muy elevados.

Recomendaríamos que la decisión de DPCC debería de ser de riesgo estratificado y por ello realizada en pacientes de alto riesgo (hombres mayores de 60 años y menores de 20) tumores de gran tamaño (T3-T4), tumores bilaterales o multifocales, pacientes con adenopatías patológicas conocidas antes de la cirugía y pacientes BRAF positivos.

Por el contrario pacientes de bajo riesgo (mujeres menores de 60 años), tumores unifocales o unilaterales y sin adenopatías patológicas objetivables preoperatoriamente, probablemente no se beneficiarían de la disección profiláctica del compartimento central del cuello (DPCC)

Por ello debido al buen pronóstico del carcinoma papilar de tiroides, la disección profiláctica del compartimento central del cuello es un procedimiento con mayor potencial iatrogénico y beneficio cuestionable, por lo que el grado de comodidad

del cirujano con el procedimiento también debe ser tomado en consideración.

Y finalmente un punto importante sino fundamental será, que estas operaciones de cáncer de tiroides fueran siempre realizadas por cirujanos expertos, en Unidades de Cirugía Endocrina con un volumen quirúrgico adecuado, y en Unidades Multidisciplinares donde la concurrencia de otros especialistas (radiólogos, médicos nucleares, patólogos, etc.) nos ayudan de forma inestimable a la hora de realizar minuciosamente estas intervenciones.

Bibliografía

- Pereira JA, Jimeno J, Miguel J, Iglesias M, Munne A, Sancho JJ, Sitges-Serra A (2005) Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 136 (6):1095-1100.
- Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Ahn CJ, Lee DH (2011) Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7 mm tumor size. *World J Surgery* 35 (2):318-323.
- Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H, (2011) Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg* 254 (4): 653-660.
- Shaha AR (2013) Central compartment dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg* 100 (4): 438-439
- Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. (1994) Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* (18): 559-567
- Roh JL, Park JY, Park CI (2007) Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence and postoperative level of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 245 (4): 604-610
- Sywak M, Comford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L, (2006) Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 140(6): 1000-1005
- So YK, Seo MY, Son YI (2012) Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery* 151(2): 192-198
- Barcynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W, (2013) Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg* 100(3): 410-418
- Isaacs JD, Lundgren CI, Sidhu SB, Sywak MS, Edhouse PJ, Delbridge LW (2008) The Delphian lymph node in thyroid cancer. *Ann Surg* 247(3): 477-482
- Iyer NG, Kumar A, Nixon IJ, Patel SG, Ganly I, Tuttle RM, Sha JP, Shaha AR (2011) Uncidence and significance of Delphian node metastasis in papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 253(5): 988-991
- Pereira JA, Sitges-Serra A (2002). Bases anatómicas del vaciamiento ganglionar cervical central. *Cir Esp* 71(3) 163-168
- Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, Randolph GW, Stack BC, Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tufano RP, Tuttle RM, Udelsman R. (2009) Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 19(11): 1153-1158
- Friedman M, Kelley K, Maley A, (2011) Central neck dissection. *Oper Tech Otolaryngol-Head Neck Surg* 22(2) 169-172

16. Son YI, Jeong HS, Baek CH, Chung MK, Ryu J, Chung JH, So YK, Jung JY, Choi J, (2008) Extend of prophylactic lymph node dissection in the central neck area of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison of limited vs comprehensive lymph node dissection in a two year safety study. *Ann Sur Oncol* 15(7): 2020-2026
17. Raffaelli M, Crea C, Sessa L, Giustacchini P, Revelli L, Bellantone C, Lombardi CP (2012) Prospective evaluation of total thyroidectomy vs ipsilateral vs bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Surg* 152(6): 957-964
18. Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, Zheng XM, Liu S, Qiu M, (2012) Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 122(4): 797-804
19. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA, (2013) A meta-analysis of effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 20:3477-3483
20. Lang BH, NG SH, Lau L, Cowling B, Wong KP, Wan KY, (September 2013) A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid cancer after total thyroidectomy. *Thyroid*: 1087-1088
21. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lombroso JD, AGhuzlan A, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP, (2009) Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than two cm: implications for radiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 94(4) 1162-1167
22. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS (2009) Systematic review and meta-analysis of adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope* 119(22): 1135-1139
23. Yoo D, Ajmal S, Macham j, Monchik J, Mazaglia P, (2012) Level VI lymph node dissection does not decrease radiodine uptake in patients undergoing radiodine ablation for differentiated thyroid cancer. *World J Surgery* 36(10): 1255-1261
24. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, Cooper DS, Doherty GM, KIM LT, Kloos RT, Mazafferri EL, Peduzzi PN, Roman SA, Sipel RS, Sosa JA, Stack BC, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM, Udelsman R, American Thyroid Association Surgical Affairs C (2012) American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 22(3): 237-244.
25. Takada H, Kikumori T, Imai T, Sawaki M, Shibata A, Kiuchi T, (2011) Patterns of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. Results from consecutive bilateral cervical lymph node dissection. *Surg* 135(7): 1560-1566
26. Arch-Ferrer J, Velazquez D, Fajardo R, Gamboa A, Herrera MF (2001) accuracy of centinela lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 130(6) 907-913
27. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra (2013) Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbecks Arch Surg* 399 (2): 155-163
28. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazafferri EL, McIver B, Paccini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM, American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid nDTC (2009) Revised American Thyroid Association Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19 (11) 1167-1214
30. Sitges-Serra A, Sancho JJ. (1999) Cirugía Endocrina Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. (1)28-36 Sección de Cirugía Endocrina. Madrid Aran Ed.
31. Rosai J, Carcangiu ML, DeLlelis RA, (1992) Tumors of the thyroid gland. En Rosai J. Editor. Atlas of tumors Pathology. Third series, fasc.5.
32. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH, He (1989) WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* (6):908-911
32. Zhou YL, Gao EL, Zhang W, Yang H, Guo GL, Zhang XH et al. (2012) Factors predictive of papillary thyroid micro-carcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study. *World J Surg Oncol* (10): 67-70
33. Clayman GL, Agarwal G, Edeiken BS, Waguespack SG, Roberts DB, Sherman SL, (2011) Long-term outcome of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent-persistent papillary thyroid carcinoma, *Thyroid* (21): 1309-1316