



# **Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología**

## **Grupo de Consenso en Tiroides**

Bernardo Pérez Enríquez

Paloma Almeda Valdés

María del Rosario Arechavaleta Granell

Fernando Bolaños Gil de Montes

Daniel Cuevas Ramos

Armando Gamboa Domínguez

Roberto Gómez Cruz

Vilda Katherine Handal Gamundi

Alex F. Hernández Martínez

Irma Hernández García

Leonardo G. Mancillas Adame

Elisa Nishimura Meguro

Raúl Rivera Moscoso

María de la Luz Ruiz Reyes

Alejandro Sosa Caballero

Jorge A. Valdivia López

Esperanza Valentín Reyes

Alma Vergara López

María Lorena Velázquez Alcántara

## *Índice temático*

---

### *Instrucciones*

Si desea ir a una sección específica coloque el cursor sobre ella haga clic izquierdo en el mouse.  
Para regresar al índice temático coloque el cursor en el título y haga clic izquierdo con el mouse.

### [Introducción](#)

### [Epidemiología](#)

### [Manifestaciones clínicas y diagnóstico](#)

[Ultrasonido tiroideo](#)

[Biopsia por aspiración](#)

[Biopsia por aspiración guiada por ultrasonido](#)

[Nódulos tiroideos identificados incidentalmente y riesgo de cáncer](#)

[Ultrasonido y metástasis ganglionares](#)

[Inmunohistoquímica y genética molecular en el tumor folicular](#)

### [Clasificación histopatológica y agresividad biológica](#)

[Variantes histopatológicas agresivas del cáncer diferenciado de tiroides](#)

[Reporte histopatológico del cáncer tiroideo](#)

### [Sistemas de estratificación y grupos de riesgo](#)

[Sistema de estratificación por grupos de riesgo de la SMNE](#)

## Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides

### Tratamiento quirúrgico

Ultrasonido preoperatorio

Tiroidectomía en microcarcinomas diferenciados

Tiroidectomía en carcinomas diferenciados >1 cm

Dissección ganglionar del compartimento central (nivel VI)

Dissección ganglionar de los compartimentos laterales

El ultrasonido en recurrencias loco-regionales

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica unifocal

### Tratamiento médico

Preparación del paciente para el tratamiento con <sup>131</sup>I

Utilidad de la dieta baja en yodo y riesgo de hiponatremia sintomática

Utilidad del litio

Captación de <sup>131</sup>I y uso de antisépticos y compuestos yodados

Esquemas de retiro de hormonas tiroideas

Rastreo corporal diagnóstico y después del tratamiento con <sup>131</sup>I

Fenómeno de aturdimiento

TSH recombinante humana (rhTSH)

Tratamiento con <sup>131</sup>I

Tratamiento con <sup>131</sup>I de acuerdo con consensos y guías internacionales

Tratamiento con <sup>131</sup>I y sobrevida libre de enfermedad

Grupos de riesgo de la SMNE y tratamiento con <sup>131</sup>I

Precauciones para el tratamiento con <sup>131</sup>I

Efectos secundarios y complicaciones del tratamiento con <sup>131</sup>I

Terapia supresiva con hormonas tiroideas y grupos de riesgo

Efectos secundarios de la terapia supresiva con hormonas tiroideas

[Radioterapia externa](#)

[Indicaciones de radioterapia externa](#)

[Planeación del tratamiento con radioterapia externa](#)

[Quimioterapia y nuevas alternativas de tratamiento](#)

## [Seguimiento prospectivo](#)

[Tiroglobulina y cuantificación inmunométrica](#)

[Tiroglobulina en aspirados de ganglios sospechosos de metástasis](#)

[Ensayos inmunométricos de alta sensibilidad para tiroglobulina](#)

[Tratamiento de las recurrencias y enfermedad metastásica](#)

[Tratamiento de enfermedad recurrente indetectable por estudios de imagen](#)

[Utilidad de la TAC y del PET-CT](#)

[Matrices de seguimiento prospectivo](#)

## [Referencias](#)

## Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia más frecuente que tiene que evaluar y tratar el endocrinólogo. Las decisiones clínicas que debe tomar con los pacientes que padecen este tipo de neoplasias se basan en la formación que ha recibido previamente, la experiencia propia y la información científica que considera apropiada. Sin embargo, todo este proceso puede sufrir de diferentes sesgos y de esta forma brindarse una atención que podría, en ciertas situaciones, considerarse limitada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), así como otras organizaciones internacionales, han reconocido la necesidad de emplear procedimientos más rigurosos para asegurar que las recomendaciones relacionadas con el cuidado de la salud se fundamenten en la mejor evidencia de investigación disponible. Para este fin se han desarrollado diversas metodologías que establecen los pasos que se deben seguir para la realización adecuada de una guía clínica. Los Institutos de Medicina definen las guías para la práctica clínica como “los principios y declaraciones oficiales desarrollados sistemáticamente, para apoyar las decisiones de los profesionales de la salud y del paciente, sobre circunstancias clínicas específicas relacionadas con el cuidado apropiado de la salud”.

No existe investigación experimental que permita comparar los diferentes formatos para la realización de una guía clínica o estudios que comparen los diferentes componentes que las constituyen. En consecuencia no existe un estándar internacional para el desarrollo de guías clínicas. Sin embargo, se ha reconocido internacionalmente que la Red Intercolegiada Escocesa de Guías (SIGN: <http://www.sign.ac.uk/>) y el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE: <http://www.nice.org.uk/>) son organizaciones europeas ejemplares e independientes, que brindan en forma detallada la metodología para la realización de una guía clínica, que trabajan en forma conjunta y comparten información que les es mutuamente benéfica.

Basados en estas consideraciones el Grupo de Consenso en Tiroides de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología se reunió mensualmente con el apoyo de las mesas directivas, de junio del 2008 a junio del 2009, para desarrollar la Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides. Se empleó la metodología propuesta por SIGN que describe en forma detallada el proceso para el desarrollo de una guía clínica de alta calidad y de reconocimiento internacional (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>).

Las recomendaciones obtenidas mediante este proceso de análisis se sustentan en la fuerza y la calidad de la evidencia científica que dará estructura sólida a las decisiones clínicas que se tomarán en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Las acciones que se originen como consecuencia de ellas tendrán su propio nivel jerárquico de importancia clínica.

Toda guía clínica surge sobre la base de una revisión sistemática de un tópico preciso. Una revisión sistemática es un estudio de investigación, que identifica trabajos completos dirigidos a contestar una pregunta específica y evalúa los resultados de esos estudios para llegar a conclusiones acerca de la investigación en su conjunto. En este contexto, el Grupo de Consenso en Tiroides utilizó la metodología descrita en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas 4.2.6 actualizado en 2006 (<http://www.cochrane.org/resources/handbook/>).

En resumen, la revisión sistemática se realizó sobre 8 unidades temáticas, cada una de ellas constituida por preguntas claras y específicas, que se contestaron mediante la identificación exhaustiva e imparcial de estudios completos, que se obtuvieron de diversas bases de datos (MEDLINE, The Cochrane Library, CANCERLIT, SEER, ClinicalTrial.gov, LILACS, Highwire Press, J-Stage, UK PubMed Central) así como de resúmenes de congresos, reuniones internacionales y bibliotecas personales. La selección de los trabajos se fundamentó en criterios de inclusión y exclusión de acuerdo con cada pregunta en particular. El nivel de evidencia de cada estudio evaluado se estableció considerando el diseño del estudio y su calidad metodológica. Finalmente, siguiendo la metodología de SIGN se realizó el resumen de cada trabajo en una

tabla de evidencia específica diseñada por SIGN. Posteriormente, se calificó cada trabajo seleccionado para cada pregunta en particular, de acuerdo a los niveles de evidencia propuestos por SIGN ([anexo 1](#)). Una vez que se evaluaron todos los trabajos para una pregunta en particular se emitió una recomendación conceptual basada en la información analizada. Cada recomendación se estructuró con evidencia científica de calidad, considerando su impacto clínico, su aplicabilidad y su generalización en nuestro país.

*Es importante precisar que el grado de recomendación (A, B, C) se basa en la fuerza y calidad metodológica de la evidencia y no refleja la importancia clínica de la recomendación.*

De esta forma un grado de recomendación A indica que existe información de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo, un grado B se fundamenta en evidencia de alta calidad con alta probabilidad de relación causal y un grado C se cimienta en estudios bien conducidos con poco riesgo de confusores o sesgo y una probabilidad moderada de relación causal.

En consecuencia, una recomendación C puede tener gran importancia clínica aunque hasta el momento no se haya desarrollado información de mayor calidad y/o relación causal.

Finalmente, un grado de recomendación D es consecuencia de estudios no analíticos y de la opinión de expertos que ayudan a interpretar la evidencia. Esta opinión de expertos cuando surge de un consenso puede, en ausencia de evidencia de alta calidad, hacer patente el beneficio de una buena práctica clínica basada en la experiencia. En estos casos la buena práctica clínica surgida de la experiencia de los expertos se señala con el símbolo ✓.

**Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento  
del Cáncer Diferenciado de Tiroides  
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología**

## Epidemiología

Para el año 2009 se estima que en Estados Unidos habrá 32 700 casos de cáncer de tiroides con una mortalidad de 1630 casos. La incidencia del cáncer de tiroides se ha incrementado en las últimas décadas. En Estados Unidos se ha observado un aumento de 2.4 veces en la incidencia de cáncer de tiroides debido virtualmente al incremento del cáncer papilar de 2.7 a 7.9 casos por 100 000 habitantes. De 1973 a 2003 el cáncer papilar aumentó un 189% a expensas de la variante folicular del carcinoma papilar. La incidencia del carcinoma folicular no se modificó y el anaplásico disminuyó un 22%.

La revisión de los datos del SEER 9 (Programa de Resultados Finales, Epidemiología y Vigilancia del Instituto Nacional de Cáncer versión 9) permitió establecer que el incremento en la incidencia ocurrió predominantemente en mujeres con un aumento de 6 a 10.1 casos por 100 000 habitantes y en hombres de 2.2. a 3.8 casos por 100 000 habitantes. Este incremento en la incidencia del cáncer papilar se observó también en Canadá y en ambas cohortes clínicas se debió al aumento de la detección de tumores menores a 2 centímetros mediante ultrasonido de alta resolución y a una mayor frecuencia de biopsias guiadas por este método de imagen. A partir de 1988, cuando se comenzó a incluir el tamaño del cáncer papilar, el 49% (IC 95%, 47%-51%) de todos los casos correspondió a microcarcinomas  $\leq 10$  mm.

En México existen pocos datos epidemiológicos sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de tiroides. La Secretaría de Salud evaluó la prevalencia de tumores malignos basándose en los certificados de muerte procesados por el INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática) de 1980 a 1995. En este estudio al igual que en otro más, no se establece la prevalencia del cáncer diferenciado en nuestro país. Sin embargo, el Instituto Nacional de Cancerología evaluó la prevalencia de diferentes tipos de neoplasias malignas durante el periodo de 1985 a 1994. Entre 28,591 casos, el carcinoma tiroideo ocurrió en 354 pacientes (1.8%) y se encontró en el octavo lugar de las neoplasias malignas que se presentan en las mujeres. En este estudio no se reportaron casos en hombres.

En este contexto, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas que se instauró en 1994, informó en su compendio sobre morbilidad de cáncer/RHNM/2001, el registro de 1942 casos de cáncer de tiroides con una prevalencia de 1.9 casos por 100 000 habitantes y una frecuencia de 1.89% del total de neoplasias malignas reportadas. De los 1942 casos informados, 1579 fueron mujeres lo que representó una prevalencia de 3.1 casos por 100 000 habitantes y una frecuencia de 2.35% entre todas las neoplasias malignas en mujeres. El cáncer tiroideo ocupó el sexto lugar entre todas las causas de neoplasias malignas en las mujeres. Entre los hombres existieron 363 casos de cáncer tiroideo, siendo la prevalencia de 0.7 casos por 100 000 habitantes y la frecuencia de 1.01% entre todas las neoplasias malignas informadas en hombres. El cáncer de tiroides ocupó el lugar vigésimo tercero entre todas las causas de neoplasias malignas en los hombres.

En el año 2002 el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reportó 459 muertes por cáncer tiroideo (144 muertes en hombres y 315 en mujeres), lo que correspondió al 0.78% del total de muertes por cáncer en ese año (58 599 muertes por cáncer de acuerdo con los datos del INEGI).

Recientemente el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) reportó una incidencia de cáncer de tiroides del 0.2 / millón / año entre 2663 casos de cáncer en niños, en 11 estados afiliados.

De la información previa se concluye que la mayor prevalencia del cáncer papilar se debe tanto a la detección más temprana de la neoplasia por la identificación incidental de nódulos tiroideos, que con frecuencia son evaluados mediante biopsia por aspiración, así como por la búsqueda más cuidadosa que realizan actualmente los patólogos al evaluar glándulas tiroideas resecaadas por enfermedades benignas. Así mismo, en nuestro país el RHNM reportó en 2001 y 2002 una prevalencia de cáncer tiroideo de 1.9 casos por 100 000 habitantes, con una frecuencia de 1.89% entre todos los tipos de cáncer informados. El cáncer de tiroides se encuentra entre las 10 principales causas de cáncer que ocurre en las mujeres y contribuye con menos del 1% del total de muertes por neoplasias malignas.

Por otra parte, los estudios realizados en regiones con deficiencia de yodo han mostrado un mayor riesgo de cáncer diferenciado de tiroides, tanto en Italia (OR 1.4, IC 95% 0.8 a 2.7 para cáncer papilar y OR 2.3, IC 95% 0.9 a 5.7 para cáncer folicular) como en Suecia (RR 1.98 para cáncer folicular y RR 1.17 en mujeres). En otros países como Grecia, donde existe una deficiencia moderada de yodo, se ha mostrado una relación de cáncer papilar/folicular más baja, lo que indica una mayor frecuencia de cáncer folicular. Posiblemente esta mayor frecuencia de cáncer folicular en las regiones con deficiencia de yodo tiene relación con la presencia de mutaciones en el oncogen Ras.

En algunas regiones del mundo se ha observado un aumento en la incidencia del cáncer diferenciado de tiroides, relacionada con la exposición a radiaciones ionizantes, debida a la explosión a bombas atómicas (Hiroshima y Nagasaki), ensayos nucleares (Nevada, Islas Marshall) o accidentes en plantas nucleares (Chernobyl). Como consecuencia de este último, se observó una relación estrecha entre la dosis de radiación y el riesgo de cáncer en individuos menores de 18 años, en ciudades como Bielorrusia y Ucrania. En la primera, la incidencia de cáncer de tiroides se incrementó de 1 caso/millón/año a 90 casos/millón/año y en la segunda se observó una relación específica con el subtipo de cáncer papilar.

## Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El cáncer diferenciado de tiroides se manifiesta clínicamente como un nódulo tiroideo y en ocasiones como metástasis ganglionares o a distancia. La frecuencia de cáncer en los nódulos tiroideos es del 5 al 10% por lo que se deben investigar los datos, signos y síntomas sugerentes de malignidad. Sin embargo, existen algunos nódulos que se identifican incidentalmente, por diversos métodos de imagen, y con frecuencia no se asocian con sintomatología alguna.

Los datos clínicos que sugieren un mayor riesgo de malignidad en un nódulo tiroideo son: la historia familiar de carcinoma tiroideo, el género (particularmente hombres con hasta dos veces mayor riesgo), la edad (niños y ancianos quienes tienen riesgo hasta seis veces mayor), la historia de exposición a radiación ionizante, el crecimiento rápido y la fijación a estructuras subyacentes, la consistencia firme o dura, la parálisis de cuerdas vocales y la presencia de adenomegalias en cuello. Cuando cualquiera de estas características está presente, se identifica la presencia de cáncer en alrededor de dos tercios de los casos y cuando son dos las características la frecuencia es aún mayor. Debe considerarse que el riesgo de cáncer es similar cuando existe un nódulo o la presencia de bocio multinodular.

*R1. En la evaluación de un paciente con nódulo tiroideo se deben considerar las manifestaciones que sugieren mayor riesgo de malignidad, aún cuando se encuentre asintomático. La presencia de al menos dos de ellas, no obstante una citología con resultado de benignidad, deberá hacer sospechar la existencia de una neoplasia (Recomendación B).*



La palpación clínica es poco sensible e inexacta para evaluar un nódulo tiroideo ya que habitualmente permite identificar nódulos mayores de 1 cm y cuando se palpa un nódulo tiroideo se identifican otros más mediante ultrasonido en el 50% de los casos.

El gammagrama de tiroides es un método de imagen poco sensible ya que habitualmente detecta nódulos >1.5 cm. El valor predictivo positivo de malignidad en un nódulo frío o hipocaptante es muy bajo ya que el riesgo es de alrededor del 5%. Sin embargo, en el caso de los nódulos autónomos (calientes) permitirá considerar las posibilidades terapéuticas. En este contexto, el riesgo de una neoplasia maligna en los nódulos autónomos es muy bajo.

La tomografía computada y la imagen por resonancia magnética tampoco permiten precisar con un grado significativo de confianza la naturaleza de un nódulo. En algunos casos con carcinoma diferenciado permiten evaluar clínicamente la extensión del proceso neoplásico.

*R2. El gammagrama de tiroides no deberá realizarse al inicio del estudio de pacientes con un nódulo tiroideo. Podrá ser útil en aquellos nódulos diagnosticados como lesiones o neoplasias foliculares mediante biopsia, ya que la presencia de autonomía funcional disminuye la probabilidad de cáncer.*

*La tomografía computada y la imagen por resonancia magnética no brindan información adicional significativa en la evaluación inicial del nódulo tiroideo (Recomendación C).*

### Ultrasonido tiroideo

El ultrasonido de alta resolución es una prueba diagnóstica que permite detectar nódulos  $\geq 3$  mm de tamaño. En la población general, evaluada mediante ultrasonido tiroideo, se ha observado una prevalencia de nódulo tiroideo del 19% al 67%, existiendo una mayor frecuencia en mujeres y en individuos de edad avanzada.

Diversos estudios han investigado la asociación entre las características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos y el riesgo de cáncer. La característica más consistentemente señalada es la hipoeogenicidad. Otras características con fuerte asociación, aunque no en todos los estudios, son la presencia de calcificaciones, la irregularidad de los bordes y la vascularidad en el interior del nódulo.

Aunque las microcalcificaciones son más específicas como indicador de la presencia de neoplasia, las macrocalcificaciones pueden también estar presentes en lesiones malignas. Así mismo, se considera que existe un mayor riesgo de malignidad cuando el nódulo es más alto que ancho o cuando tiene una relación mayor a 1.5 entre el eje largo y el corto. En cuanto al riesgo de cáncer en nódulos de mayor tamaño la evidencia no es consistente.

Algunos autores han demostrado que la asociación de dos o más de las características descritas previamente predice con mayor certeza el riesgo de malignidad.

*R3. Las características ultrasonográficas de hipoeogenicidad, bordes irregulares, microcalcificaciones y aumento de la vascularidad dentro del nódulo y sugieren la presencia de un nódulo maligno, independientemente de su tamaño (Recomendación B).*

### Biopsia por aspiración

La biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD) es el método diagnóstico con mayor sensibilidad, especificidad y precisión en la evaluación del nódulo tiroideo. Sin embargo, existen algunas lesiones tiroideas cuyo potencial maligno no se puede distinguir desde el punto de vista citológico. Estas

lesiones se denominaron inicialmente “indeterminadas” y en la actualidad se les llama neoplasias foliculares y lesiones foliculares de significado incierto, cuyo riesgo de malignidad es del 20% al 30% y del 5% al 10% respectivamente.

De acuerdo con las guías clínicas de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y el consenso de la Sociedad Europea de Endocrinología, la BAAD es el procedimiento de elección en la evaluación de los nódulos tiroideos.

En promedio, la sensibilidad de la BAAD es del 83% (65%-98%), la especificidad del 92% (72% al 100%) y el valor predictivo positivo del 75% (50%-96%). El procedimiento tiene alrededor de 5% de falsos positivos y 5% de falsos negativos. Hasta el 20% de los aspirados obtenidos mediante BAAD no tienen suficiente material celular para que se establezca un diagnóstico citológico.

*R4. El estudio con mayor precisión diagnóstica es la biopsia por aspiración y se deberá realizar en todos los nódulos detectados por palpación y en aquellos con datos ultrasonográficos sugerentes de malignidad. Sin embargo, existen algunos casos en donde a pesar de una citología sugerente de benignidad, los datos clínicos serán de mayor valor en la decisión final del tratamiento del paciente con nódulo (Recomendación B).*

#### Biopsia por aspiración guiada por ultrasonido

Los nódulos complejos o con predominio quístico presentan una dificultad para la obtención de una muestra suficiente, la cual disminuye significativamente si la biopsia es guiada por ultrasonido.

Cuando se realice una BAAD y el resultado citológico sea no diagnóstico, se sugiere que la siguiente BAAD sea guiada por ultrasonido ya que disminuye la posibilidad de una muestra insuficiente, los falsos negativos para la presencia de malignidad y aumenta la exactitud diagnóstica del estudio.

Cuando se descubre un nódulo que no es palpable, la biopsia debe ser guiada por ultrasonido, ya que de otro modo no sería posible tener la certeza de haber obtenido una muestra del mismo.

Finalmente, los nódulos menores de un centímetro con características ultrasonográficas sugerentes de malignidad deben ser biopsiados también con guía ultrasonográfica.

*R5. Los nódulos tiroideos  $\leq 10$  mm, los incidentales con datos sospechosos de malignidad por ultrasonido, aquellos con biopsia no diagnóstica y el componente sólido de un nódulo predominantemente quístico se deberán biopsiar con guía ultrasonográfica (Recomendación C).*

#### Nódulos tiroideos identificados incidentalmente y riesgo de cáncer

Con el perfeccionamiento del ultrasonido y la tomografía computada (TAC) así como el desarrollo de nuevos métodos de imagen en Medicina Nuclear, la detección de nódulos tiroideos incidentales se ha incrementado significativamente.

De acuerdo a los diferentes estudios la frecuencia de carcinoma tiroideo en los nódulos detectados incidentalmente por ultrasonido es del 9.2% al 28.8% y por TAC del 7.6% al 11%. En los nódulos identificados por TAC no existe alguna característica morfológica distintiva asociada con la presencia de carcinoma, aunque se ha sugerido en un estudio retrospectivo que los nódulos tiroideos que correspondieron a lesiones malignas se pueden observar con mayor frecuencia en individuos de  $\leq 35$  años y en nódulos  $>2.5$  cm.

La prevalencia de captación tiroidea incidental focal o difusa de 18-fluordesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ FDG) es del 1.8% al 4.3% en la mayoría de los estudios retrospectivos publicados hasta la actualidad. Cuando la captación tiroidea de  $^{18}\text{F}$ FDG se observó mediante tomografía por emisión de positrones (PET), la prevalencia de cáncer tiroideo fue del 14% al 57%. Se ha observado que las lesiones malignas tiroideas tienen un valor de captación estandarizado (SUV) alto aunque se ha encontrado en otros estudios que existe sobreposición del SUV entre las lesiones benignas y malignas.

En diversos estudios de autopsia realizados en Estados Unidos, Canadá, Colombia, Europa y Japón la frecuencia de carcinoma papilar incidental es del 5.6% al 35.6% y entre ellos la prevalencia de microcarcinoma papilar de 3 mm a 9.9 mm es del 2.5% al 5.2%.

En un meta-análisis sobre microcarcinoma tiroideo se concluyó que la mayor parte de ellos son papilares, tienen habitualmente un tamaño mayor a 5 mm y ocurren predominantemente en mujeres entre los 42 y 55 años.

Si se considera que en Estados Unidos existe una prevalencia promedio alrededor del 40% de nódulos tiroideos identificados incidentalmente por ultrasonido (40 000 nódulos/100 000 habitantes) así como que la prevalencia del carcinoma papilar clínicamente evidente es de 8 casos/100 000 habitantes de acuerdo con la información del SEER en 2003, entonces se puede sugerir que sólo 1 de cada 5000 nódulos incidentales detectados por ultrasonido corresponderá a un carcinoma papilar que se hará clínicamente evidente. Por otra parte, de acuerdo con el meta-análisis mencionado y los datos disponibles en el SEER, del 30% al 50% de los carcinomas papilares clínicamente evidentes correspondieron a microcarcinomas ( $\leq 10$  mm) y de estos el 71% se identificó durante cirugías tiroideas por padecimientos benignos.

En este contexto, un estudio finlandés de cohorte prospectiva, demostró después de 5 años de seguimiento, que de las lesiones incidentales tiroideas identificadas por ultrasonido, una cuarta parte desapareció o se redujo de tamaño.

Diversos investigadores al igual que los consensos americanos y europeo recomiendan que se realice BAAD guiada por ultrasonido en aquellos nódulos incidentales  $\leq 10$  mm que cumplan una o más de las siguientes características: que tengan datos sugerentes de malignidad en el ultrasonido o una localización posterior por la posibilidad de invasión al nervio recurrente laríngeo, que se encuentren adyacentes a la tráquea, que el paciente tenga historia familiar de cáncer tiroideo o bien historia de radiación en cabeza y cuello, que coexistan metástasis, que tengan un crecimiento  $\geq 2$  mm en dos planos o rebasen 10 mm durante su seguimiento.

*R6. No se recomienda que se realice el tamizaje mediante ultrasonido en la búsqueda de nódulos tiroideos, por su alta prevalencia en la población general y la baja probabilidad de que correspondan a carcinomas que se harán clínicamente evidentes. ✓*

*En los nódulos incidentales, se deberá realizar BAAD guiada por ultrasonido cuando se identifique al menos una de las siguientes características: datos sugerentes de malignidad en el ultrasonido, localización posterior o cerca de la tráquea, historia familiar de cáncer tiroideo o bien historia de radiación en cabeza y cuello, coexistencia de metástasis y crecimiento  $\geq 2$  mm en dos planos o rebasen 10 mm durante su seguimiento (Recomendación C).*

### Ultrasonido y metástasis ganglionares

El ultrasonido es muy útil para identificar metástasis ganglionares y permite planear el tipo de cirugía que se realizará en un paciente con cáncer diferenciado de tiroides.

Todo ultrasonido de cuello debe rastrear los seis niveles ganglionares, especificar los hallazgos identificados y señalar en un mapa los ganglios sospechosos. Las metástasis ganglionares son más

frecuentes en el compartimento VI y posteriormente en los compartimentos laterales, aunque pueden localizarse en cualquiera de los niveles ganglionares.

Las características ultrasonográficas más relacionadas con metástasis en ganglios linfáticos son: tamaño > 7.5 mm (en niveles II al VI), la presencia de contenido quístico y microcalcificaciones intraganglionares, la forma redonda, la relación < 2 entre el eje longitudinal y el transversal, la compresión de estructuras vasculares y el aumento de la vascularidad periférica identificada con Doppler.

*R7. El ultrasonido de cuello con mapeo ganglionar es un estudio preoperatorio útil para identificar la presencia de metástasis ganglionares no palpables y definir el tipo de cirugía que se realizará en un paciente con carcinoma diferenciado de tiroides (Recomendación B).*

### Inmunohistoquímica y genética molecular en el tumor folicular

El diagnóstico de carcinoma folicular de tiroides no se puede realizar utilizando sólo los hallazgos de la citología de un nódulo, ya que se requiere la presencia de invasión capsular o invasión vascular, que sólo se demuestran con el estudio histopatológico de la lesión.

Se ha estudiado la expresión, mediante inmunohistoquímica, de marcadores genéticos y moleculares así como la identificación de oncogenes en lesiones foliculares con el fin de identificar en forma preoperatoria lesiones foliculares que correspondan a un carcinoma.

Los estudios de identificación de oncogenes han sido de poca utilidad. Sin embargo, un estudio prospectivo reciente en donde todos los casos con lesiones foliculares fueron operados, investigó la presencia de mutaciones y rearrreglos génicos para BRAF, Ras y PAX8/PPAR $\gamma$ . Se logró establecer, en la BAAD de 21 lesiones foliculares de significado incierto, la presencia de mutaciones de los oncogenes BRAF y Ras en los 3 cánceres comprobados con cirugía y no se detectaron en las lesiones benignas. En 23 neoplasias foliculares o de células de Hürthle, en las que se buscaron además rearrreglos en PAX8/PPAR $\gamma$  el valor predictivo positivo (VPP) fue del 100% y la exactitud del 87%. Estas observaciones deberán ser comprobadas por otros grupos de investigadores para poder establecer su verdadera utilidad clínica.

Por otra parte, existe evidencia de que la expresión de marcadores moleculares es útil para la evaluación de estas lesiones. El marcador más estudiado ha sido la galectina-3. Esta proteína pertenece a la familia de las lectinas y se sintetiza en el cromosoma 14q21.3. Es un componente de ribonucleoproteínas, un factor involucrado en el empalme del RNA mensajero, participa en el control del ciclo celular e interviene en las interacciones entre célula y célula así como entre célula y matriz extracelular.

Diversos estudios han demostrado que la galectina-3 tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de carcinoma folicular. La detección de su expresión mejora la exactitud de la evaluación citológica, en la mayoría de los estudios, sobre todo cuando se utiliza la expresión simultáneamente con otros marcadores.

En forma similar a lo encontrado por otros investigadores, en nuestro medio no se reprodujo la utilidad de galectina-3 para el diagnóstico de carcinoma folicular.

Hay estudios que han investigado la expresión de otros genes, como DDIT3, ARG2, ITM1, C1orf24, met, EMMPRIN, autotaxina, adrenomedulina con resultados favorables. Sin embargo, se requieren más estudios que confirmen estos hallazgos.

*R8. La identificación de la expresión de marcadores moleculares como la galectina-3 y de marcadores genéticos como BRAF, Ras y rearrreglos de PAX8/PPARγ mejora la evaluación diagnóstica citológica convencional de las lesiones foliculares y puede ser de ayuda en la selección de pacientes con nódulos tiroideos que deben tratarse con cirugía (Recomendación C).*

## Clasificación histopatológica y agresividad biológica

La primera clasificación histológica de los tumores tiroideos publicada por la OMS, se elaboró por un comité internacional de patólogos expertos en tiroides, entre 1964 y 1972 y fue publicada en 1974. Esta clasificación sentó las bases para la realización de un gran número de estudios clínicos, patológicos y epidemiológicos. Desde entonces han existido avances en el conocimiento de diversas áreas de la patología tiroidea.

La nueva clasificación de la OMS publicada en el 2004 sigue teniendo como base la caracterización de la patología de los 4 tipos más importantes de carcinoma de tiroides: el papilar, el folicular, el anaplásico y el medular. Sin embargo, como se muestra en la [tabla 1](#) ha tenido una reestructuración como consecuencia de la identificación de nuevas variantes histopatológicas.

En relación al cáncer diferenciado de tiroides, los cambios más importantes fueron: la introducción de la variante folicular del carcinoma papilar en 1988, el reconocimiento de 15 variantes histopatológicas del carcinoma papilar, que se muestran en la [tabla 2](#) y la introducción del término de carcinoma pobremente diferenciado de tiroides, que representa un subtipo de neoplasia tiroidea aun no definido con precisión y que se ha situado en un punto intermedio del espectro de diferenciación entre el carcinoma bien diferenciado de tiroides y el carcinoma indiferenciado o anaplásico.

En la clasificación de la OMS del 2004 se hace una distinción histopatológica de 2 variantes del carcinoma folicular considerando su grado de invasión capsular y/o vascular. La probabilidad de la agresividad biológica se incrementa con la extensión de la invasión vascular. El carcinoma folicular mínimamente invasivo tiene una invasión capsular y/o vascular limitada y se asocia con un riesgo bajo de recurrencias y metástasis. El carcinoma folicular encapsulado angioinvasivo tiene una infiltración diseminada al tejido tiroideo adyacente y/o a los vasos sanguíneos y un riesgo sustancial de enfermedad metastásica.

Así mismo, dentro de las variantes histopatológicas se incluye además del carcinoma folicular convencional al carcinoma folicular oxifílico, constituido en un 75% por células oxifílicas, que tiende a ocurrir en personas de mayor edad y se asocia con metástasis ganglionares en el 30% de los casos, mayor invasión extratiroidea y recurrencias locales. La última variante corresponde al carcinoma folicular de células claras.

Por otra parte, diversos estudios clínicos han permitido reconocer un grupo de variantes agresivas del cáncer diferenciado de tiroides que se asocian con una morbilidad y mortalidad distinta a la de los carcinomas papilar y folicular clásicos.

### Variantes histopatológicas agresivas del cáncer diferenciado de tiroides

#### **Cáncer papilar de células altas**

Este es el subtipo más común de las variantes agresivas del cáncer papilar de tiroides. Aproximadamente el 12% de los carcinomas papilares pertenecen a esta variante que se caracteriza por presentar células con una altura por lo menos 2 a 3 veces mayor que el ancho de la célula, citoplasma

eosinófilo, una relación núcleo/citoplasma baja y las características nucleares propias del carcinoma papilar clásico.

En una serie de casos que compara pacientes con cáncer papilar convencional y de células altas, todos sin extensión extratiroidea, concluye que la variedad de células altas es biológicamente más agresiva, debido a que se relaciona con mayor invasión capsular y del tejido tiroideo circundante e invasión linfática.

En un estudio de cohortes retrospectivas la variante de células altas se asoció con tumores más grandes, multifocales y con invasión extratiroidea. La supervivencia a 10 años y el tiempo libre de enfermedad fue menor (79% y 67%) en el papilar de células altas que en el papilar convencional (90% y 85%). En este mismo estudio un análisis multivariado demostró que el peor pronóstico no depende del subtipo histológico, sino que correlacionó con la edad avanzada y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico, por lo que se sugiere que el tratamiento debe depender del estadio del tumor y no del subtipo histológico.

#### **Carcinoma papilar de células columnares**

Se caracteriza por la presencia de células columnares con núcleos hipercromáticos pseudoestratificados. En algunos casos, en forma focal se observan los grandes núcleos con hendiduras e inclusiones citoplásmicas típicas del cáncer papilar. Frecuentemente se encuentran agrupaciones de células con vacuolas citoplásmicas supranucleares y subnucleares. La forma encapsulada de la variante de células columnares tiene un muy bajo potencial de metástasis. Por el contrario, la variante no encapsulada de este tumor, a menudo presenta extensión extratiroidea y tiende a ser más agresivo que el carcinoma papilar convencional, por lo que algunos investigadores prefieren clasificar a estos tumores como carcinomas pobremente diferenciados.

#### **Carcinoma papilar esclerosante difuso**

Este tumor tiende a ocurrir en pacientes jóvenes y se caracteriza por el involucro difuso de uno o ambos lóbulos, con extensas áreas de esclerosis y metaplasia escamosa, infiltración de linfocitos y cuerpos de psamoma. Muchas revisiones clasifican al carcinoma difuso esclerosante como una variante agresiva porque el porcentaje de pacientes con extensión extratiroidea o con metástasis parece ser mayor que en la forma clásica, existiendo metástasis pulmonares en el 25% de los pacientes al momento del diagnóstico.

#### **Carcinoma papilar con patrón insular difuso**

El carcinoma papilar puede mostrar un patrón insular que puede ser focal (< 50% del total de las células del tumor) o difuso (>50%). En algunas series de casos es evidente la agresividad de esta variante. El carcinoma papilar insular difuso se asocia con una supervivencia del 59% a 10 años, a diferencia del insular focal, donde la supervivencia es semejante a la del carcinoma papilar convencional. En los casos con carcinoma papilar insular difuso los intervalos libres de enfermedad son menores y se asocian con un mayor número de muertes por el tumor.

En una serie de casos se identificaron 14 tumores insulares entre 127 pacientes con la variante folicular del carcinoma papilar y carcinomas foliculares. El análisis multivariado mostró que el tamaño del tumor (> 40 mm) y las metástasis a distancia se correlacionaron con el tipo insular y no hubo correlación con la extensión extratiroidea y a los ganglios linfáticos. Por lo anterior, se sugiere que debe ser incluido entre los carcinomas pobremente diferenciados, ya que representan un grado más avanzado de cáncer de tiroides y una vía común de dediferenciación de la neoplasia folicular y papilar. Sin embargo, otros investigadores opinan que no está justificado clasificarlos como pobremente diferenciados, debido a que las células muestran inmunorreactividad difusa a la tiroglobulina como los carcinomas papilares o núcleos hipercromáticos similares a los de los carcinomas foliculares. Debido a que el carcinoma papilar insular tiene un curso clínico más agresivo, debe ser identificado en el reporte de patología.

### **Carcinoma pobremente diferenciado**

El cáncer pobremente diferenciado de tiroides tiene un comportamiento biológico intermedio entre el bien diferenciado y el anaplásico en estudios retrospectivos.

Algunos investigadores sugieren que la definición del carcinoma pobremente diferenciado de tiroides debe incluir la morfología celular, la medición de la función celular por reactividad a la tiroglobulina y los patrones de crecimiento. Las células neoplásicas deben ser morfológicamente diferentes a las del carcinoma papilar o folicular y anaplásico. Deben estar presentes pocos folículos (<20% del tumor) y la inmunorreactividad a la tiroglobulina debe ser focal (< 20% del tumor). Definido así, el cáncer pobremente diferenciado representa una forma extremadamente rara de cáncer tiroideo.

Recientemente se propuso en un consenso de patólogos realizado en Turín, que los criterios para el diagnóstico de cáncer pobremente diferenciado se deben basar en la presencia de un patrón sólido/trabecular/insular de crecimiento, la ausencia de las características nucleares convencionales del carcinoma papilar y la presencia de por lo menos una de las siguientes características: núcleos enrollados, actividad mitótica  $\geq 3$  HPF (campos observados con alto poder) y necrosis tumoral.

En un estudio realizado en Japón donde se analizaron diversas definiciones del carcinoma pobremente diferenciado en una población de 189 pacientes con cáncer de tiroides, la prevalencia de cáncer pobremente diferenciado fue de 0.8% empleando los criterios de la OMS y de 0.3% según los criterios de Turín. Muchos estudios documentan el mal pronóstico que caracteriza al carcinoma pobremente diferenciado. En cuatro estudios donde se compara el carcinoma pobremente diferenciado con el bien diferenciado, la sobrevida del primero osciló de 65% a 85% a 5 años y de 34% a 67% a 10 años, a diferencia del bien diferenciado que fue superior al 90%.

En una cohorte de 183 pacientes con cáncer de tiroides con un patrón de crecimiento trabecular/sólido/insular, en la que se demostró una sobrevida de 85% y de 67% a 5 y 10 años respectivamente, se identificaron como factores de mal pronóstico la edad mayor a 45 años, el índice mitótico  $> 3$  HPF y la presencia de necrosis.

### **Reporte histopatológico del cáncer tiroideo**

El tratamiento integral, el seguimiento prospectivo y el pronóstico de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides se estructuran analizando diversas variables como el género, la edad, el tamaño del tumor, el grado de invasión local o a distancia y la variedad histopatológica. Con todas estas características se identifica el grupo de riesgo al que pertenece el paciente.

Sobre estas bases, resulta indispensable que los pacientes se analicen en forma semejante y así se podrá obtener información homogénea de las cohortes existentes en nuestro país, con el fin de que sean comparables y permitan establecer diversos aspectos epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos del cáncer diferenciado de tiroides.

Por lo anterior, es indispensable que el resultado histopatológico del cáncer diferenciado de tiroides se realice bajo criterios descriptivos uniformes. El reporte histopatológico deberá incluir los datos que permitan clasificar al cáncer diferenciado de tiroides sin lugar a duda, así como que permita situar al paciente dentro del grupo de riesgo al que corresponda, ya que a partir de esta clasificación y la estratificación clínica se decidirá el tipo de tratamiento que deberá recibir cada caso y se podrá precisar su pronóstico.

Para lograr estos fines, el grupo de consenso, sugiere que se adopte en nuestro país el mismo esquema de reporte histopatológico para la evaluación de cada caso en particular.

Como se observa en el [anexo 2](#) se ha diseñado un reporte estructurado que pudiera ser realizado fácilmente por los patólogos de cada institución hospitalaria del país. Esta acción tendrá como resultado beneficios significativos para los pacientes.



## Sistemas de estratificación y grupos de riesgo

Los sistemas de estratificación pronóstica permiten conocer el riesgo de mortalidad a mediano y largo plazo en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

Se han diseñado diferentes tipos de estratificación ([tabla 3](#)) que consideran las características clínicas e histopatológicas más significativas del cáncer de tiroides, que se obtienen mediante análisis multivariado. Algunos de ellos (TNM, NTCTCS, OSU, Universidad de Chicago) no establecen grupos de riesgo y proponen sólo la existencia de estadios o clases.

Ninguno de los esquemas que se observan en la [tabla 3](#) sugiere un sistema de predicción de riesgo de recurrencia o del tiempo de sobrevida libre de enfermedad y sólo dos de ellos (MACIS y ANKARA) consideran el efecto del tratamiento, por lo que el resto de esquemas asumen que el tratamiento no altera el desenlace. Esta última consideración tácita, excluye de la evaluación pronóstica la importancia que tiene la extensión de la tiroidectomía y el tratamiento con <sup>131</sup>I en la recurrencia y la sobrevida de los pacientes.

De acuerdo con un análisis reciente realizado en 589 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, seguidos durante 60 a 497 meses, se sugiere que los sistemas de estratificación MACIS (que es sólo para cáncer papilar) y TNM, descritos en la [tabla 4](#), tienen la mejor capacidad de predicción de sobrevida específica para cáncer.

Los consensos americano y europeo de cáncer diferenciado de tiroides sugieren el análisis de cada paciente de acuerdo con diferentes grupos de riesgo de mortalidad una vez que han sido tratados.

### Sistema de estratificación por grupos de riesgo de la SMNE

El grupo de Consenso de Tiroides, desarrolló un sistema de clasificación por grupos de riesgo, para el cáncer diferenciado de tiroides, después del análisis de la información disponible y utilizando la 6ª edición del TNM ([tabla 5](#)).

Se identificaron y establecieron 3 grupos de riesgo cuya tipificación requiere de la información histopatológica completa que se obtendrá mediante el reporte patológico propuesto así como de la caracterización clínica mediante estudios de imagen. En este sistema de estratificación se incluyen la mayoría de las posibilidades de presentación del carcinoma diferenciado de tiroides. Sin embargo, no incluye situaciones poco habituales de asociación de características. Cuando esto ocurra el juicio clínico y el conocimiento de la enfermedad deberán fundamentar las decisiones que se tomarán.

Este sistema de estratificación, a diferencia de los descritos hasta la actualidad, considera los estadios propuestos por TNM pero adiciona en el grupo de alto riesgo indicadores de agresividad biológica del tumor en estadios I y II, como son la extensión extratiroidea e invasión vascular, la presencia de metástasis ganglionares a los compartimentos laterales y las variantes histológicas agresivas, que se asocian con mayor riesgo de recurrencia y mortalidad en estudios con seguimiento y/o proyecciones de sobrevida hasta por 30 años.

### Muy bajo riesgo

- \* Paciente de cualquier edad, con neoplasia unifocal  $\leq 1$  cm, sin microinvasión vascular o capsular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia
- \* Con resección quirúrgica completa
- \* De estirpe histológica no agresiva
- \* Sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación en cuello.



### Bajo riesgo

- \* Paciente de cualquier edad, con neoplasia  $> 1 \text{ cm}$  y  $\leq 4 \text{ cm}$  o multifocal
- \* Sin microinvasión capsular o vascular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia
- \* Con resección quirúrgica completa
- \* De estirpe histológica no agresiva.

### Riesgo alto

- \* Pacientes de cualquier edad, con una o más de las siguientes características
  - + Tumor  $> 4 \text{ cm}$
  - + Invasión extratiroidea o vascular
  - + Estirpe histológica agresiva
  - + Metástasis ganglionares o a distancia
  - + Resección quirúrgica incompleta (tiroidectomía menor a la total o casi total y/o tumor remanente).

## Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides

El paciente con cáncer diferenciado de tiroides debe ser tratado en forma integral. En las decisiones terapéuticas se trabajará en forma coordinada con cirujanos, médicos nucleares y especialistas en radioterapia. El tratamiento debe estar estructurado considerando el grupo de riesgo al que corresponde el paciente. En consecuencia, el plan de trabajo debe tener todos los elementos de juicio clínico para diseñar paso a paso el proceso que seguirá el paciente.

### Tratamiento quirúrgico

El tratamiento inicial del paciente con cáncer diferenciado de tiroides comenzará con la realización de una tiroidectomía. Los diversos tipos de intervención quirúrgica de la tiroides se definen de la siguiente manera:

1. Lobectomía o hemitiroidectomía: resección total de un lóbulo tiroideo y del istmo.
2. Tiroidectomía subtotal: Resección bilateral de más de la mitad de cada lóbulo y el istmo, en la que se deja un remanente de tejido tiroideo  $> 8 \text{ gramos}$ .
3. Lobectomía bilateral: Lobectomía total e istmusectomía y lobectomía subtotal, dejando un remanente lateral de tejido tiroideo de 2 a 4 gramos.
4. Tiroidectomía casi total: Resección extracapsular total de un lóbulo e istmusectomía, con resección del lóbulo piramidal, dejando menos de 1 gramo de la porción externa del lóbulo contralateral.
5. Tiroidectomía total: resección de ambos lóbulos tiroideos, lóbulo piramidal e istmo.

### Ultrasonido preoperatorio

La exploración física antes de la cirugía es poco sensible para la detección de metástasis ganglionares cervicales. El ultrasonido es una herramienta diagnóstica capaz de detectar alteraciones tiroideas en el lóbulo contralateral, no detectadas mediante la exploración física, así como metástasis ganglionares de 2 a 3 mm. Aunque el papel del ultrasonido en la clasificación inicial de los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado ha sido menos estudiado que su utilidad para el seguimiento, tanto las guías de la ATA como las de la ACCE recomiendan la realización de ultrasonido tiroideo preoperatorio que

incluya la parte visible del compartimento central y el compartimento lateral antes de la realización de la tiroidectomía inicial ya que ha demostrado ser útil en la planeación del tipo de cirugía que se realizará en el paciente.

En el estudio de cohorte retrospectiva de la Clínica Mayo, el ultrasonido preoperatorio en pacientes con cáncer papilar permitió identificar ganglios metastásicos no palpables en compartimentos laterales y replantear el tipo de operación en el 40.5% de sus casos. El valor predictivo positivo del ultrasonido fue de 88.8% y la exactitud del 92.5%. De igual forma, el ultrasonido preoperatorio tuvo un valor predictivo de 93.3% para la identificación de metástasis ganglionares de los compartimentos laterales en el estudio realizado en el Hospital Kuma de Kobe Japón.

*R9.El ultrasonido debe ser realizado en forma rutinaria en la evaluación preoperatoria de todos los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y este debe incluir la parte visible del compartimento central (nivel VI) y el compartimento lateral (niveles II, III, IV y V) (Recomendación B).*

### Tiroidectomía en microcarcinomas diferenciados

Las guías de la ATA y de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) establecen que en pacientes con tumores intratiroides de bajo riesgo es suficiente realizar lobectomía. La Asociación Europea de Endocrinólogos (ETA) indica que los microcarcinomas unifocales sin evidencia de metástasis o antecedentes de radiación en cuello pueden tratarse con menos que una tiroidectomía total.

Algunos estudios indican que en caso de carcinoma folicular mínimamente invasivo o papilar intratiroides, en pacientes de bajo riesgo, se puede realizar hemitiroidectomía sin aumentar el riesgo de mortalidad o recurrencia. Debido a la alta frecuencia de microcarcinomas incidentales este tipo de abordaje parecería el más indicado en estos casos.

Recientemente, el NTCTCS evaluó la frecuencia de recurrencia en 611 pacientes con microcarcinoma, considerados libres de enfermedad después del tratamiento inicial y que fueron seguidos en promedio 4 años. El microcarcinoma fue unifocal, multifocal o tenía metástasis ganglionares. El 39% tuvo enfermedad multifocal y el 28% metástasis ganglionares.

En 38 pacientes (6.2%) se observó recurrencia a los  $2.8 \pm 2.4$  años (rango 0.5-10.9 años). Tuvieron una mayor frecuencia de recurrencia: los pacientes tratados con tiroidectomía menor a casi total con enfermedad multifocal en comparación con los que era unifocal (18% vs 4%,  $p < 0.01$ ) o bien aquellos con tiroidectomía menos que casi total con metástasis ganglionares al momento del diagnóstico (22% vs 5%  $p = 0.003$ ). Los pacientes con enfermedad multifocal no tratados con  $^{131}\text{I}$  tuvieron una mayor frecuencia de recurrencias que aquellos con enfermedad unifocal que tampoco recibieron  $^{131}\text{I}$  (7% vs 2%  $p < 0.02$ ). En 17 pacientes con invasión extratiroides evidente, considerados libres de enfermedad después del tratamiento inicial, se observó recurrencia en el 24%.

En variedades agresivas de carcinoma papilar, independientemente del tamaño del tumor, se debe realizar tiroidectomía total así como en pacientes con historia de radiación en cabeza y cuello.

Los microcarcinomas son bilaterales hasta en el 50% de los casos. En estos tumores la incidencia de enfermedad recurrente en el lóbulo contralateral es del 5 al 10% después de lobectomía. Hasta 25% de los pacientes con tumores  $\leq 1.5$  cm tendrán recurrencia en su seguimiento a 4.5 años.

*R10. Se recomienda la realización de tiroidectomía total o casi total en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides <1 cm cuando se cuente con el diagnóstico preoperatorio de carcinoma; especialmente si es de una variedad histológica agresiva o con historia de radiación a cabeza y cuello, debido a la alta prevalencia de afección en el lóbulo contralateral tanto de forma sincrónica como en forma de recurrencia.*

*En el caso de carcinoma diferenciado de tiroides <1 cm encontrado en forma incidental en el reporte histopatológico de hemitiroidectomía, en presencia de multicentricidad, invasión vascular o extratiroidea, estirpe agresiva o historia de radiación se recomienda completar la tiroidectomía. De lo contrario debe realizarse vigilancia sistemática informando al paciente la posibilidad de recurrencia (Recomendación A).*

### Tiroidectomía en carcinomas diferenciados >1 cm

En las guías de la ATA se recomienda la realización de la tiroidectomía total en cualquiera de las siguientes situaciones: tumor >1-1.5 cm, nódulos tiroideos contralaterales, metástasis regionales o a distancia, historia de radiación a cabeza y cuello e historia de cáncer diferenciado de tiroides en familiares de primer grado; la edad (>45 años) también puede ser un criterio. La ETA establece que los carcinomas diferenciados de tiroides >1 cm deben tratarse con tiroidectomía total o casi total.

La tiroidectomía total en tumores  $\geq 1$  cm disminuye la incidencia de recurrencias y mejora la sobrevida a largo plazo. Se ha encontrado hasta 50% de cáncer bilateral al completar la tiroidectomía. La recurrencia a 30 años en pacientes en los que se realizó cirugía menor a tiroidectomía casi total fue de 40% vs 26% en quienes se realizó tiroidectomía total, a su vez la mortalidad a 30 años en el primer grupo fue de 9% vs 6% en el segundo.

*R11. Se debe realizar tiroidectomía total o casi total en todos los pacientes con tumores  $\geq 1$  cm ya que disminuye la incidencia de recurrencias y mejora la sobrevida a largo plazo. Así mismo, se debe completar la tiroidectomía en los pacientes en los que el reporte de patología fue de carcinoma diferenciado de tiroides (Recomendación A).*

### Disección ganglionar del compartimento central (nivel VI)

En la cirugía de cáncer de tiroides se encuentran metástasis ganglionares en el compartimento central hasta en un 60% de los pacientes, por ello se recomienda su disección profiláctica.

Las guías de la AACE y la Asociación Americana de Cirujanos Endocrinos (AAES) indican que las metástasis ganglionares incrementan el riesgo de recurrencia pero tienen poco efecto en la sobrevida. Estas guías y las de la NCCN recomiendan la disección del compartimento central sólo si se identifican ganglios en esta área. Las guías de la ATA establecen que la disección del compartimento central puede mejorar la sobrevida y reducir el riesgo de recurrencia ganglionar. Como este procedimiento puede ser logrado con baja morbilidad en centros con experiencia, recomiendan la disección rutinaria del compartimento central para todos los pacientes con cáncer papilar.

En cuanto al tipo de disección existe evidencia de disminución de recurrencias si se realiza disección anatómica en lugar de disección selectiva de los ganglios afectados.

En una revisión sistemática se recomienda la realización rutinaria de la disección del compartimento central (DCC), en base a la información evaluada, ya que aunque existe mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas al realizar este tipo de procedimiento, el riesgo de dichas complicaciones en una segunda intervención es mayor. Además hay que considerar que existen otros estudios que no

demuestran mayor número de complicaciones al realizarse la disección del compartimento central junto con la tiroidectomía.

En pacientes con microcarcinoma se han encontrado metástasis ganglionares hasta en 46% de los casos, por lo que algunos grupos recomiendan realizar DCC profiláctica también en estos pacientes.

*R12. Se recomienda la realización de disección del compartimento central de forma profiláctica en todos los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, por la alta frecuencia de metástasis y porque reduce las recurrencias loco-regionales y mejora la sobrevida libre de enfermedad (Recomendación B).*

### Disección ganglionar de los compartimentos laterales

La presencia de metástasis ganglionares en el compartimento lateral se asocia a disminución en la sobrevida libre de enfermedad.

Una vez documentada la existencia de metástasis ganglionares laterales se pueden realizar 2 tipos de cirugía: resección ganglionar únicamente de los segmentos afectados o en bloque de los segmentos laterales. Existen estudios que muestran que es alta la frecuencia de afección de otros niveles ganglionares una vez que existen metástasis en los compartimentos laterales y recomiendan la realización de disección de los segmentos II a VI, aunque otros estudios recomiendan disección por segmentos.

Existen estudios que muestran que los pacientes con tumores > 3-4 cm, con extensión extratiroidea macroscópica, de género masculino o con metástasis a distancia tienen mayor riesgo de recurrencia en los compartimentos laterales, por lo que sugieren la disección ganglionar lateral profiláctica desde la cirugía inicial de esos pacientes.

*R13. La disección de los compartimentos laterales debe realizarse en todos los casos en que se documente previamente enfermedad metastásica a este nivel. No se recomienda realizar en forma rutinaria la disección profiláctica de los compartimentos laterales (Recomendación C).*

La cirugía de tiroides tiene complicaciones que son menos frecuentes cuando el cirujano es experto en ella. El hipoparatiroidismo es la complicación más frecuente de la tiroidectomía casi total. En centros especializados con cirujanos experimentados, ocurre hipoparatiroidismo transitorio en 20% de las cirugías y permanente del 0.8% al 3%.

El daño permanente al nervio laríngeo recurrente ocurre en 1% de las cirugías, pero hasta 6% tienen paresia transitoria del mismo. Se ha descrito relación con el grado de invasión del tumor y la posibilidad de daño a dicho nervio.

Una segunda intervención quirúrgica se asocia a un mayor número de complicaciones. Sin embargo, hay grupos que reportan una frecuencia similar a la que se observa en la primera cirugía. El uso de monitores electrónicos intraoperatorios para vigilar la integridad del nervio laríngeo recurrente no ha permitido lograr una reducción de las complicaciones en todos los estudios en donde se ha empleado.

### El ultrasonido en recurrencias loco-regionales

El ultrasonido es el método de elección para la detección y localización de las recurrencias loco-regionales en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Tiene una sensibilidad entre 70% y 100%.

Diferentes estudios demuestran que el ultrasonido permite detectar recurrencias no sospechadas y modificar el procedimiento quirúrgico del 40% al 70% de los casos. Del 30% al 60% de los pacientes tienen metástasis ganglionares en los compartimentos centrales y laterales, que no siempre son detectables mediante la exploración física. La planeación de la resección de recurrencias loco-regionales debe incluir un ultrasonido con mapeo ganglionar, para la búsqueda intencionada de recurrencias en todos los compartimentos.

*R14. El ultrasonido de cuello con mapeo ganglionar de todos los compartimentos es el método más apropiado para la detección de recurrencias ganglionares y tiene utilidad significativa para la planeación del tipo de procedimiento quirúrgico en un paciente con carcinoma diferenciado de tiroides (Recomendación B).*

La medición de tiroglobulina en los aspirados de ganglios sospechosos de recurrencia es una técnica que fue utilizada por primera vez por F. Pacini en 1992.

Desde entonces se han publicado diversos estudios en los que se demuestra que la concentración elevada de tiroglobulina en los aspirados de ganglios linfáticos tiene una alta sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica.

La gran ventaja de la cuantificación de tiroglobulina en el aspirado de un ganglio sospechoso es que la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina circulantes parece no afectar la concentración de tiroglobulina en los aspirados.

En comparación con la citología el procedimiento es sencillo, económico y menos operador dependiente, además es muy útil para nódulos en los cuales la citología no ha sido diagnóstica; como en muestras con poca celularidad asociadas a lesiones quísticas. El procedimiento requiere solo del lavado de la jeringa y la aguja empleada en la aspiración del ganglio con un 1 ml de solución salina o solución específica para el inmunoensayo. La tiroglobulina se cuantifica, en la solución utilizada, en el mismo ensayo inmunométrico que se utiliza para la muestra sanguínea, en dilución normal y 1:10 por el riesgo de fenómeno de gancho.

El valor de corte para considerar una medición positiva es variable de acuerdo al ensayo y unidades de medición, en general se utilizan nanogramos/aspirado. Recientemente, en un estudio de 168 pacientes, con diagnóstico histopatológico de carcinoma, se ha sugerido que un valor >10 ng/ml tiene una sensibilidad de 90.8%, una especificidad de 89.8%, un VPP de 95.6%, un valor predictivo negativo (VPN) de 80% y una exactitud del 90.5%. A pesar de la variación encontrada en los estudios, la diferencia entre los valores de las lesiones con metástasis de carcinoma diferenciado y lesiones sin metástasis es clara y en la mayoría de los casos, es posible diferenciarlas. Sin embargo, la presencia de concentraciones bajas en los aspirados se ha observado en algunos casos de carcinoma.

*R15. Se recomienda la medición de tiroglobulina en los aspirados con aguja delgada de las adenopatías del cuello sospechosas de recurrencia por carcinoma diferenciado de tiroides, como un complemento a la citología (Recomendación B).*

#### Tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica unifocal

Las metástasis pulmonares y óseas son las más frecuentes del carcinoma diferenciado de tiroides. El papel de la cirugía para el tratamiento de las metástasis a distancia no es claro y se utiliza en pocas

ocasiones. La intervención quirúrgica frecuentemente se lleva a cabo con fines paliativos para estabilizar fracturas patológicas, mejorar déficits neurológicos y para metástasis que no han respondido a radiación. Así mismo la resección puede ser potencialmente curativa para metástasis solitarias.

Las metástasis cerebrales se reportan en 0.69 a 1.2% de los casos de carcinoma diferenciado de tiroides. En estos casos, la sobrevida disminuye considerablemente. Debido a la baja incidencia, el mejor tratamiento no ha sido definido en forma clara. Por otra parte, las metástasis a hueso se reportan en 2.3 a 12.7% de los casos, con sobrevida a 10 años del 13 al 31%.

La resección paliativa de lesiones óseas está indicada en pacientes con lesiones asociadas con dolor, fracturas patológicas o síntomas neurológicos por compresión de raíces nerviosas de la médula, así como en metástasis asintomáticas en huesos que soportan peso. La resección completa de metástasis cerebrales solitarias y accesibles ha demostrado mejorar la sobrevida.

*R16. Se recomienda el tratamiento quirúrgico de metástasis óseas de carcinoma diferenciado de tiroides cuando se trate de lesiones sintomáticas o bien lesiones sin síntomas, localizadas en huesos que soporten peso.*

*Se recomienda el tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales cuando sean lesiones solitarias y accesibles.*

*En caso con metástasis pulmonares únicas resecables existe evidencia limitada que indica una mejoría en la sobrevida (Recomendación D).*

### Tratamiento médico

Una vez realizada la tiroidectomía se deberá diseñar la mejor opción terapéutica integral y de seguimiento prospectivo para el paciente. Por lo que se tendrán que cumplir los siguientes objetivos:

1. Evaluar las características clínicas e histopatológicas del paciente para precisar el estadio del cáncer diferenciado de tiroides y para situarlo en el grupo de riesgo de recurrencia y/o mortalidad que corresponda ([tabla 5](#))

2. Establecer la dosis de  $^{131}\text{I}$  más adecuada de acuerdo con la estratificación obtenida para cada caso en particular ([tabla 6](#)).

3. Diseñar un plan de seguimiento prospectivo que considere la concentración de tiroglobulina en ausencia de anticuerpos contra tiroglobulina y los estudios de imagen necesarios para determinar la presencia de persistencia, recurrencia o enfermedad metastásica (figuras 1-4).

### Preparación del paciente para el tratamiento con $^{131}\text{I}$

#### Utilidad de la dieta baja en yodo y riesgo de hiponatremia sintomática

La eficacia del  $^{131}\text{I}$  tiene una relación directa con la dosis adsorbida por el tejido tiroideo normal o neoplásico. Con esta finalidad, la ATA, la AACE y la ETA han recomendado la dieta baja en yodo, durante 2 a 4 semanas antes del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .

Una dieta baja en yodo ( $<50 \mu\text{g/día}$ ) es difícil de realizar y resulta complicado evaluar la adherencia durante intervalos prolongados. Por lo anterior, es necesario asegurarse que los pacientes han tenido un apego adecuado a ella, mediante la cuantificación de yodo urinario, ya que existe un equilibrio entre el yodo consumido en la dieta y su eliminación por orina. La cuantificación de la yoduria puede realizarse en una muestra de orina de 24 horas o en una muestra al azar y debe ser  $<50 \mu\text{g/grCr}$  cuando se ha realizado apropiadamente la dieta baja en yodo.

Se han realizado dos estudios de series de casos que muestran que la dieta baja en yodo incrementa al doble la dosis de radiación al tumor o la dosis de radiación por milicurie administrado para la ablación de tejido tiroideo residual. En otros dos se adicionó diurético a una dieta baja en yodo por 5 días y se observó aumento en la captación del  $^{131}\text{I}$  de 0.5 a 3 veces. En uno de estos estudios se determinó que la dosis de radiación corporal se había incrementado un 68%, después de 150 mCi de  $^{131}\text{I}$ , posiblemente por una disminución en la depuración renal del  $^{131}\text{I}$ , debida a la reducción de sodio y volumen circulante por el diurético.

Algunos estudios no han demostrado el beneficio de la dieta baja en yodo, ya que no mejoró el pronóstico a largo plazo de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Sin embargo, el seguimiento prospectivo que tuvieron los pacientes (4 a 42 meses) podría ser insuficiente para evaluar el pronóstico.

En otro estudio más se observó que la dieta baja en yodo durante 2 semanas fue más eficiente que la realizada durante 1 semana.

*R17. La dieta baja en yodo por 2 semanas, que permita alcanzar una concentración urinaria de yodo  $<50 \mu\text{g}/\text{grCr}$ , podría ser de utilidad para mejorar la eficacia del tratamiento con  $^{131}\text{I}$  (Recomendación D).*

Se ha descrito en reportes o series de casos, que la dieta baja en yodo se puede asociar con el desarrollo de hiponatremia sintomática. La edad mayor a 65 años se considera el principal factor de riesgo. El hipotiroidismo por suspender el tratamiento con hormonas tiroideas, el uso de diuréticos y la coexistencia de diabetes son factores de riesgo en reportes de casos aislados. Deben tenerse en consideración la presencia de SIADH e insuficiencia suprarrenal por su asociación con hiponatremia.

*R18. Los pacientes que son preparados con una dieta baja en yodo para recibir  $^{131}\text{I}$  que son mayores de 65 años o se encuentran hipotiroideos o son diabéticos o están bajo tratamiento con diuréticos, deberán ser vigilados debido a un mayor riesgo de hiponatremia sintomática (Recomendación D).*

### Utilidad del litio

El litio inhibe la liberación del yodo que se encuentra en las células tiroideas sin afectar su captación. En estudios de casos y controles, cuando se ha utilizado antes de la administración del  $^{131}\text{I}$  se ha logrado incrementar la captación del radionúclido por el tejido tiroideo normal y las células tumorales, en un 50% y 90% respectivamente, en comparación con el grupo control que no recibió litio ( $p < 0.0001$ ). Sin embargo, no se ha demostrado un beneficio para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes con estadios avanzados de cáncer diferenciado de tiroides. No existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que apoyen el uso de litio.

El principal riesgo de la administración de litio es su toxicidad, que ocurre con mayor frecuencia en pacientes hipotiroidismo o con insuficiencia renal. Otras reacciones adversas son náusea, vómito o diarrea que se presentan en el 10-20% de los casos.

*R19. Debido al poco efecto del litio sobre la reducción de la progresión del cáncer diferenciado de tiroides y a la frecuencia de reacciones adversas, no se recomienda su uso rutinario en la preparación del paciente que recibirá tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . ✓*



### Captación de $^{131}\text{I}$ y uso de antisépticos y compuestos yodados

El yodo es un agente germicida tópico de amplio espectro. Está disponible como soluciones y tintes y como compuestos de yodo con agentes no iónicos tensoactivos que aumentan su solubilidad y disminuyen su liberación hacia los tejidos, preservando su actividad germicida (yodóforos). Uno de los yodóforos más utilizados, como antiséptico en la preparación del campo quirúrgico, es la povidona que esta constituida por yodo y polivinilpirrolidona y contiene 10 mg de yodo en cada mililitro. Así mismo, el yodo estable se encuentra en diversos medicamentos como la amiodarona (75 mg/tableta), la yodoclorohidroquinina (104 mg/tableta), en medios de contraste para estudios radiográficos (333 a 483 mg/ml), en la solución de Lugol (6.3 mg/gota) y la solución saturada de yoduro de potasio (38 mg/gota).

El yodo en dosis farmacológicas bloquea la captación y secreción de hormonas tiroideas. El primer efecto se debe a la reducción de la síntesis de cotransportadores Na/I (NIS) en la célula folicular. Se han realizado estudios en voluntarios eutiroideos que evalúan la capacidad del yodo estable para inhibir la captación de radioyodo. En ellos se demostró que con dosis  $\geq 10$  mg de yoduro de potasio se lograba reducir la captación  $>90\%$ .

No existen estudios que evalúen el efecto de la povidona sobre la captación subsecuente de la dosis ablativa o terapéutica de  $^{131}\text{I}$ . Sin embargo, el uso de este antiséptico tópico antes de la cirugía en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, aumentó hasta 7 veces las concentraciones de yodo urinario en comparación con el uso de clorhexidina. En consecuencia, se ha sugerido evitarlo durante la preparación para la cirugía de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

El efecto del yodo estable sobre la captación de radioyodo dura desde semanas hasta meses dependiendo de la frecuencia de exposición, la vida media del compuesto que lo contenga y la cantidad recibida. Las guías Clínicas de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital, en su versión 7.0, establecen que los pacientes que serán tratados o se les realizará un estudio gammagráfico con radioyodo, no deberán haber recibido medios de contraste yodado al menos en los 2 meses anteriores. En este contexto el gadolinio no disminuye significativamente la captación del radioyodo, por lo que la imagen por resonancia podrá realizarse cuando resulte indispensable para decidir el tratamiento de un paciente con cáncer diferenciado de tiroides.

*R20. Cuando exista exposición a dosis farmacológicas de yodo estable, la administración de  $^{131}\text{I}$  con fines diagnósticos o terapéuticos deberá llevarse a cabo al menos 2 meses después, dependiendo del compuesto yodado.*

*En los casos que requieran un estudio de imagen para decidir el tratamiento que recibirán, se deberá considerar el uso de ultrasonido de cuello, TAC simple o resonancia magnética antes de la administración de  $^{131}\text{I}$  (Recomendación B).*

### Esquemas de retiro de hormonas tiroideas

La concentración TSH en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides debe encontrarse aumentada antes de la administración de  $^{131}\text{I}$ . Este incremento de TSH es indispensable con el fin de asegurar una captación adecuada por el tejido remanente o tumoral, cuando se planea realizar rastreos corporales diagnósticos o administrar  $^{131}\text{I}$  para el tratamiento de la neoplasia. Se desconoce la concentración óptima de TSH, pero se considera que una concentración sanguínea de  $\geq 30$  mU/L es suficiente.

Se han sugerido 2 esquemas de retiro de hormonas tiroideas:

1. Administración de triiodotironina (T3). En este esquema se suspenderá el tratamiento con hormonas tiroideas y se administrará 1  $\mu\text{g/kg}$  de peso de T3, hasta un total de 75  $\mu\text{g}$ , que se dividirá en 2



ó 3 dosis. Se mantendrá este tratamiento por 2 a 4 semanas. Después de 2 semanas sin T3 se cuantificará la concentración de TSH. Si la TSH no es  $\geq 30$  mU/L, se volverá a reevaluar en 1 ó 2 semanas. Se sugiere que este esquema no se utilice en pacientes de edad avanzada y/o con enfermedad cardiovascular.

2. Retiro de dosis supresiva de hormonas tiroideas o espera después de la tiroidectomía por 3 a 4 semanas. En estudios de series de casos, de cohortes únicas y cohortes comparativas se ha observado con este esquema un incremento de TSH  $\geq 30$  mU/L en el 90% y 100% de los casos.

*R21. Los pacientes con tiroidectomía total o casi total que serán tratados con  $^{131}\text{I}$ , deberán esperar después de la cirugía o suspender las hormonas tiroideas, durante al menos tres semanas, para que la TSH alcance una concentración sanguínea  $\geq 30$  mU/L. En todos los casos se deberá confirmar la concentración de TSH antes del tratamiento (Recomendación B).*

*En caso de no lograrse una concentración de TSH  $\geq 30$  mU/L para la cuarta semana, se deberán considerar las siguientes posibilidades: que el paciente no haya suspendido el tratamiento adecuadamente, la presencia de enfermedad metastásica funcional o el uso de fármacos que inhiban la secreción de TSH. ✓*

### Rastreo corporal diagnóstico y después del tratamiento con $^{131}\text{I}$

El rastreo corporal diagnóstico (RCD) ha sido utilizado en forma rutinaria por algunos endocrinólogos desde hace varios años.

La ATA indica que el RCD pretratamiento y la cuantificación de la captación del lecho tiroideo podrían ser útiles cuando se desconozca la cantidad de tejido remanente y no se pueda precisar por el cirujano o mediante ultrasonido y cuando pudiera modificar la decisión de tratar o la dosis de  $^{131}\text{I}$  que se administrará. Sugiere que se empleen 1 a 3 mCi de  $^{131}\text{I}$ .

La ATA también establece que después del rastreo obtenido con la dosis ablativa de  $^{131}\text{I}$ , los pacientes de bajo riesgo cuya tiroglobulina no se incremente con la estimulación de TSH y tengan un ultrasonido normal, no se les deberá realizar RCD en forma rutinaria, durante su seguimiento prospectivo. Sin embargo, indica que el RCD puede ser de utilidad después de 6 a 12 meses de la ablación del remanente, en pacientes de riesgo intermedio o alto de persistencia de la enfermedad y deberá realizarse con una dosis baja de  $^{131}\text{I}$  o con  $^{123}\text{I}$ .

La AACE establece que el resultado del RCD permitirá precisar la dosis ablativa o terapéutica de  $^{131}\text{I}$  que recibirá el paciente.

La ETA y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) no recomiendan la realización de RCD por su menor sensibilidad cuando se compara con el rastreo después de una dosis terapéutica  $^{131}\text{I}$  y por el riesgo de aturdimiento. La ETA indica que si se llegara a requerir un RCD para medir el volumen del tejido residual tiroideo, deberá realizarse junto con un ultrasonido y con una dosis de 50 a 100  $\mu\text{Ci}$  de  $^{131}\text{I}$  o bien con  $^{123}\text{I}$  para evitar el efecto de aturdimiento.

Finalmente la ATA recomienda la realización de rastreo corporal después de 5 a 8 días de la ablación del remanente, ya que permite identificar focos metastásicos adicionales en el 10% al 26% de los pacientes cuando se compara con el RCD. Los nuevos focos anormales de captación habitualmente se localizan en el cuello, pulmones y mediastino, por lo que el estadio de la enfermedad puede cambiar en aproximadamente el 10% de los pacientes y modifican el tratamiento hasta en el 15% de los casos.

*R22. El rastreo corporal diagnóstico antes de la dosis ablativa de  $^{131}\text{I}$  puede ser de utilidad cuando no es posible precisar la cantidad de tejido remanente o cuando se espera que se modifique la decisión del tipo de tratamiento que se realizará o la dosis de  $^{131}\text{I}$  que se administrará.*

*El rastreo corporal después de la dosis ablativa o terapéutica de  $^{131}\text{I}$  tiene mayor sensibilidad que el RCD y deberá realizarse en todos los casos 5 a 8 días después de la dosis, ya que permitirá identificar focos anormales de captación que podrían modificar el tratamiento subsecuente del paciente (Recomendación B).*

### Fenómeno de aturdimiento

Existen varias formas de definir el fenómeno de aturdimiento. La primera se refiere a la reducción de la captación de la dosis terapéutica de  $^{131}\text{I}$  inducida por una dosis administrada con fines diagnósticos. La segunda analiza al aturdimiento tiroideo como un fenómeno radiobiológico y lo define como una supresión temporal de la captación de yodo por las células foliculares normales o neoplásicas, como resultado de la radiación dada por una primera dosis de  $^{131}\text{I}$ , para un estudio gammagráfico. Ninguna de las dos definiciones precisa si es un fenómeno temporal donde el tejido aturrido eventualmente se recupera o si en realidad constituye una “ablación parcial” de las células que captaron el  $^{131}\text{I}$ .

El aturdimiento después de la dosis de  $^{131}\text{I}$  ha sido evaluado por estudios cuantitativos de la captación de radioyodo o por estudios cualitativos que hacen una evaluación visual, comparando un RCD con un rastreo corporal total después de tratamiento.

La presencia del aturdimiento depende de la dosis de radiación que se administra, ya que a mayor dosis adsorbida por el tejido, mayor será el efecto de aturdimiento. Las dosis utilizadas para el RCD han sido de 1 hasta 10 mCi. Los informes sobre la frecuencia de aturdimiento mediante evaluación visual indican que ocurrió del 0% al 77% de los casos y aquellos que evaluaron la cuantificación de la captación de  $^{131}\text{I}$  informan que se observó en el 0% al 100% de los pacientes. Los factores que explican las diferencias en los estudios son: la dosis utilizada para el RCD, el tiempo entre la administración de la dosis terapéutica y diagnóstica y la definición de ablación exitosa.

Diversos estudios han mostrado que cuando se administró una dosis de 2 mCi se observó el fenómeno de aturdimiento en el 7% de los casos, con una dosis 3 a 5 mCi la frecuencia de aturdimiento fue del 40% al 74% y con 10 mCi fue del 89%.

Uno de los factores modificables para evitar la presentación del aturdimiento es el tiempo transcurrido entre la aplicación de la dosis diagnóstica y la administración de la dosis terapéutica. A mayor tiempo se incrementa el riesgo.

En estudios cualitativos donde no se demostró aturdimiento, la dosis terapéutica se administró el mismo día o dentro de los 4 días después de la dosis diagnóstica.

Los estudios que han evaluado la relación entre el intervalo de las dosis diagnóstica y terapéutica de  $^{131}\text{I}$  mostraron que los pacientes con menos de 7 días entre ambas tuvieron una mayor captación (79.6% del total) en comparación con aquellos que recibieron la dosis terapéutica después de 7 días (59.6% del total), ( $p < .015$ ). Se encontró la misma tendencia cuando la dosis terapéutica fue 10 días después de la dosis diagnóstica, ya que la captación fue sólo 55% de lo esperado y al transcurrir 40 días fue de 38.2%.

El principal impacto del fenómeno de aturdimiento en los desenlaces clínicos es el no lograr una tasa óptima de éxito en la ablación. A excepción de dos estudios clínicos, la mayoría mostró la misma tasa de éxito de ablación cuando no se evidenció aturdimiento. En un estudio se demostró que la ablación fue más frecuente cuando se utilizó 1 mCi como dosis diagnóstica, que cuando la dosis fue de 3 mCi (87% vs 50%,  $p < 0.001$ ).

*R23. Cuando se requiera un rastreo corporal diagnóstico deberá realizarse con 1 a 2 mCi de  $^{131}\text{I}$ . La dosis ablativa o terapéutica de  $^{131}\text{I}$  deberá administrarse dentro de los 4 días subsecuentes para disminuir el riesgo de que exista el fenómeno aturdimiento (Recomendación C).*

Existen otros radioisótopos y radiofármacos que reducen o permiten evitar el fenómeno de aturdimiento. Entre ellos se encuentran el  $^{123}\text{I}$  que actualmente no se está disponible en el país para uso generalizado, la  $^{18}\text{F}$ FDG para los casos que carcinoma papilar o folicular que no capten  $^{131}\text{I}$ , el  $^{201}\text{Tl}$  y el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. La sensibilidad de cada uno de estos es diferente por lo que su utilidad dependerá de cada caso en particular.

### TSH recombinante humana (rhTSH)

La tecnología para la preparación de la rhTSH involucra la inserción de cDNA de la subunidad  $\alpha$  humana y una clona parcial de genoma de la subunidad  $\beta$  humana en vectores separados que se cotrasfectan en células CHO (células ováricas de hámster).

Aunque la rhTSH tiene una estructura idéntica a la TSH humana, su glucosilación es diferente ya que tiene un mayor contenido de ácido siálico. Como consecuencia, la rhTSH tiene menor actividad inmunológica, menor afinidad por el receptor de TSH y menor bioactividad *in vitro* que la TSH humana.

La actividad específica de la rhTSH se encuentra entre 5.51 y 7.63 IU por miligramo del compuesto. En los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que reciben 0.9 mg de rhTSH tiene una vida media de 22 horas. En la línea de células tiroideas de ratas FRTL-5, la rhTSH indujo un incremento significativo del RNA mensajero del NIS, después de 3 a 6 horas, siendo máximo a las 24 horas. De igual forma incrementó la captación de  $^{125}\text{I}$  después de 12 horas y fue máxima a las 72 horas. En monos *Rhesus* se observó que la rhTSH aumentó significativamente la secreción de hormonas tiroideas y duplicó la captación de  $^{123}\text{I}$ .

Los estudios realizados en humanos voluntarios eutiroideos demostraron que una dosis de 0.1 mg se asoció con un incremento significativo de la TSH a las 4 horas y después de 24 horas la concentración de TSH se había reducido. Además, las concentraciones de T3 y T4 se incrementaron 54% y 89% respectivamente, dentro de las 4 a 8 horas subsecuentes a la administración de la rhTSH, mientras que el pico de tiroglobulina ocurrió a las 48 horas. Existe una relación dosis-respuesta sobre T3, T4 y tiroglobulina, siendo mayor con 0.3 mg que con dosis menores. Sin embargo, una dosis de 0.9 mg de rhTSH no estimuló la función tiroidea más que la dosis de 0.3 mg cuando se estudiaron los mismos individuos. La dosis mínima que estimula la tiroides se encuentra alrededor de 0.01 mg. La captación de  $^{131}\text{I}$  a las 24 horas se duplicó con dosis de 0.01 y 0.03 mg cuando se administró en individuos eutiroideos con bocio nodular y no se asoció con cambios significativos en la vida media biológica del yodo. Se observó que la captación de  $^{131}\text{I}$  fue mayor si la captación basal era menor. En individuos eutiroideos sanos, en quienes la captación tiroidea se redujo significativamente con la administración de yodo estable, la rhTSH sólo logró un pequeño incremento en la captación (3% a 6%), sin alcanzar a normalizarla.

Cuando la administración de rhTSH se compara con el retiro de hormonas tiroideas, la rhTSH induce una estimulación que dura un periodo más corto, lo que resulta en una menor concentración de tiroglobulina y una menor captación de radioyodo por el tejido neoplásico. La dosis adsorbida por el foco neoplásico se relaciona con la captación y la vida media efectiva del radioyodo en sus células. La dosis de radiación adsorbida puede ser menor con la administración de rhTSH que cuando se suspenden las hormonas tiroideas. Por lo anterior, la exposición corporal al  $^{131}\text{I}$  es menor.

La administración de rhTSH tiene una eficacia similar que el retiro de hormonas tiroideas en el diagnóstico de recurrencias y en la ablación de tejido remanente después de tiroidectomía total. En pacientes con cáncer diferenciado de tiroides persistente o recurrente se observó una concordancia del 80% en imágenes de gammagrama, cuando se comparó con aquellas realizadas con el retiro de las hormonas tiroideas. Sin embargo la sensibilidad fue discretamente mayor con el retiro de las hormonas tiroideas que con la rhTSH (80% vs 69%).

En pacientes con enfermedad residual, la estimulación con rhTSH permitió lograr una precisión diagnóstica similar al retiro de hormonas tiroideas, cuando la tiroglobulina fue  $\geq 2$  ng/ml. Diversos estudios han demostrado su utilidad en la detección y diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides residual. En pacientes de bajo riesgo, con tiroglobulina baja durante el tratamiento supresivo, se logró detectar carcinoma tiroideo residual en el 8% al 10% después de la estimulación de tiroglobulina con rhTSH. En un consenso reciente se sugirió su uso con estos fines, en pacientes de bajo riesgo.

En un estudio internacional se demostró, que en pacientes tratado con tiroidectomía, la administración de rhTSH 0.9 mg, en dos días diferentes seguida de la administración de 100 mCi de  $^{131}\text{I}$ , tuvo la misma eficacia en el logro de la ablación del tejido remanente, que la que se obtuvo con el retiro de hormonas tiroideas. Por lo anterior, los consensos americano y europeo apoyan su uso en la preparación de pacientes de bajo riesgo que recibirán una dosis ablativa de  $^{131}\text{I}$ .

El protocolo que se sigue para el diagnóstico de enfermedad recurrente incluye: la inyección intramuscular de 0.9 mg de rhTSH en dos días seguidos. Al tercer día se administra la dosis para rastreo (4 mCi  $^{131}\text{I}$ ) y se cuantifica la concentración de TSH. Al quinto día de iniciada la rhTSH, se realiza rastreo corporal y se determina la concentración de tiroglobulina y anticuerpos contra tiroglobulina. Cuando se vaya a utilizar para la ablación del tejido remanente, en pacientes de bajo riesgo, se inyectarán por vía intramuscular 0.9 mg de rhTSH en dos días diferentes y al tercero se administrará la dosis ablativa.

Se ha aprobado el uso de rhTSH para la evaluación de tiroglobulina en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides (pacientes de bajo riesgo) y para la ablación del remanente tiroideo después de tiroidectomía total o casi total cuando no existe evidencia de metástasis. Otras indicaciones potenciales serían pacientes con deficiencia de TSH y aquellos que por su condición médica no pudieran suspender las hormonas tiroideas.

Por otra parte, aún cuando existen estudios que indican que su uso mejora la calidad de vida cuando se compara con el retiro de hormonas tiroideas, su costo limita su uso en nuestro país.

Se han reportado diversos efectos adversos en 2 grandes ensayos fase III, que incluyeron náusea (10.5%), cefalea (7.3%), debilidad (3.4%), vómito (2.4%), mareo (1.6%), parestesias (1.6%), escalofríos/fiebre/síndrome semejante a la gripe (1%). La urticaria ocurrió en  $<1\%$  y no se han detectado anticuerpos contra la rhTSH, en pacientes que la han recibido en varias ocasiones. La administración intravenosa de 0.3 mg en un paciente, como parte de un estudio de farmacocinética, se asoció con la presencia de náuseas, vómito, diaforesis e hipotensión. Las concentraciones de TSH en este caso fueron  $>1000$  mU/L. El paciente se recuperó en unos minutos sin secuelas.

Los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides toleran bien la rhTSH cuando se administra en dosis de 0.9 mg. Sin embargo, se han reportado ocasionalmente reacciones severas, como el incremento en el tamaño y dolor en las metástasis. En 2 casos con metástasis de cáncer folicular en el cerebro se observó el desarrollo de hemiplejía. En otros se ha informado disnea por compresión traqueal y disfagia posiblemente por edema laríngeo. Por lo anterior, se ha sugerido que se realicen estudios de imagen antes de la administración de la rhTSH cuando se sospeche la presencia de enfermedad metastásica en el cerebro, la médula espinal o en huesos.

*R24. La rTSH es útil en la identificación de enfermedad recurrente y para la ablación del remanente tiroideo después de tiroidectomía total o casi total, en pacientes de bajo riesgo (Recomendación B).*

### Tratamiento con <sup>131</sup>I

Actualmente en Estados Unidos 64.8% de pacientes con carcinoma papilar y 54.5% de pacientes con carcinoma folicular son tratados con tiroidectomía total o casi total y aproximadamente 38% reciben <sup>131</sup>I aunque hay un subregistro de esta intervención.

La ablación con <sup>131</sup>I se refiere a la destrucción del tejido residual macroscópicamente normal o remanente tiroideo después de que se realiza tiroidectomía total o casi total cáncer diferenciado de tiroides. Su finalidad es destruir el carcinoma residual microscópico y facilitar el seguimiento de los pacientes y la detección temprana de recurrencias o enfermedad metastásica mediante la medición de tiroglobulina en suero o mediante un rastreo con <sup>131</sup>I.

Las recomendaciones para la ablación de remanente son variables entre organizaciones. La mayor controversia es en relación con el uso de <sup>131</sup>I en pacientes con bajo riesgo.

### Tratamiento con <sup>131</sup>I de acuerdo con consensos y guías internacionales

En el Consenso Europeo de cáncer de tiroides se señala con respecto a la ablación con <sup>131</sup>I:

1. La ablación post-quirúrgica de focos microscópicos posiblemente disminuye la frecuencia de recurrencias y la mortalidad.
2. La ablación del tejido tiroideo residual normal con <sup>131</sup>I facilita la detección temprana de las recurrencias mediante la cuantificación de tiroglobulina y la realización rastreo corporal con <sup>131</sup>I.
3. Una dosis alta de <sup>131</sup>I permite la realización de rastreo corporal, que es más sensible que el RCD, 3 a 5 días después de su administración, y que permite revelar áreas tumorales no diagnosticadas previamente.

Las indicaciones para la ablación con <sup>131</sup>I las individualizan de acuerdo a tres grupos:

**Grupo de muy bajo riesgo:** pacientes con microcarcinoma unifocal, sin extensión más allá de la cápsula de la tiroides y sin metástasis a ganglios linfáticos. Consenso: no existe beneficio por lo que no hay indicación tratamiento con <sup>131</sup>I

**Grupo de alto riesgo:** pacientes con enfermedad persistente o con alto riesgo de persistencia o recurrencia. Consenso: la administración de <sup>131</sup>I reduce la frecuencia de recurrencias y probablemente prolonga la supervivencia así como permite la detección temprana de enfermedad persistente. Se indica una dosis alta después de retirar el tratamiento supresivo.

**Grupo de bajo riesgo:** incluye el resto de los pacientes. No hay consenso, los beneficios son controversiales y hay todavía incertidumbre si el <sup>131</sup>I debe administrarse a todos los pacientes o sólo a pacientes seleccionados. Muchos clínicos indican ablación en este contexto cuando no se tiene certeza de que la tiroidectomía haya sido completa.

Por otra parte, en las guías de la ATA se señala que las metas de la ablación del remanente son destruir el tejido tiroideo residual para disminuir el riesgo de recurrencias loco-regionales y facilitar la vigilancia a largo plazo con rastreos corporales y/o medición de tiroglobulina bajo estimulación con TSH.

Recomiendan la ablación en pacientes con enfermedad en estadios III y IV (AJCC/IUCC 6ª edición), en todos los pacientes en estadio II de 45 años o mayores y en pacientes seleccionados en estadio I, especialmente con enfermedad multifocal, metástasis ganglionares, invasión vascular o extratiroidea y/o histologías más agresivas.

Así mismo, en las guías británicas sobre el manejo de cáncer tiroideo se recomienda la ablación con <sup>131</sup>I en la mayoría de los pacientes con un tumor  $\geq 1$  cm.

#### Tratamiento con <sup>131</sup>I y sobrevida libre de enfermedad

En un meta-análisis reciente sobre pacientes tratados con <sup>131</sup>I, se demostró un 69% en la reducción de la recurrencia loco-regional y una reducción del 50% de la enfermedad metastásica. Ambos eventos son la principal causa de muerte en pacientes con carcinoma papilar. Sobre esta base, otros investigadores sugieren que el tratamiento sería benéfico en pacientes de bajo riesgo.

La ablación del remanente juega un papel central en la forma en la que se realiza el seguimiento a largo plazo. La mayoría de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides sobreviven por períodos prolongados y requieren vigilancia de por vida. La recurrencia frecuentemente se detecta solamente mediante el incremento de la concentración de tiroglobulina. Sin la ablación del remanente con <sup>131</sup>I esto no es posible.

En el meta-análisis mencionado previamente, la frecuencia de metástasis loco-regionales fue 10% en los pacientes sin tratamiento con <sup>131</sup>I y del 4% en los tratados con <sup>131</sup>I. Las metástasis a distancia ocurrieron en el 2% y 4% respectivamente. El riesgo relativo (RR) acumulado para recurrencia loco-regional, en pacientes con ablación fue 0.31 (IC 95% 0.2-0.49) y el RR acumulado para metástasis a distancia disminuyó 3% (IC 95% 1-4%). Se encontró evidencia de que la ablación reduce el riesgo de recurrencia loco-regional y a distancia, la principal causa de muerte del cáncer diferenciado de tiroides.

El riesgo de recurrencia es menor a 0.5% cuando no hay evidencia clínica de tumor después de la cirugía, si la tiroglobulina en sangre no es detectable bajo estimulación con TSH y el ultrasonido de cuello es negativo. Sin embargo, estos elementos de juicio clínico no pueden ser establecidos en presencia de tejido remanente, ya que la tiroglobulina se vuelve poco confiable y la detección de metástasis se reduce cuando se realiza un RCD. En consecuencia el estadio exacto del tumor no puede determinarse sin la realización de tiroidectomía total o casi total y ablación del tejido remanente con <sup>131</sup>I.

Los pacientes en el estudio de E. L. Mazzaferri tratados con tiroidectomía total o casi total y ablación con <sup>131</sup>I tuvieron menos recurrencias locales y a distancia que aquellos tratados con cualquier otra combinación de tiroidectomía y levotiroxina.

La tiroidectomía y el tratamiento con <sup>131</sup>I tuvieron efectos independientes en la recurrencia y mortalidad. En los pacientes >40 años con tumores >1.5 cm, la recurrencia, la recurrencia a distancia y la frecuencia de muerte por cáncer fue significativamente menor después de la ablación con <sup>131</sup>I que cuando recibieron sólo levotiroxina o no recibieron tratamiento médico.

En este análisis, 230 pacientes fueron tratados con ablación del remanente, 789 habían recibido solamente levotiroxina y 163 no habían recibido tratamiento médico. El seguimiento fue de 14.7, 20.8 y 21.2 años respectivamente. Los que recibieron sólo tratamiento con levotiroxina, después de la tiroidectomía, la recurrencia fue 4 veces mayor que aquellos tratados con ablación. En pacientes >40 años con tumores de 1.5 cm o mayores hubo menos muertes por cáncer después de ablación del remanente cuando se compararon con las otras estrategias de tratamiento. La ablación fue una variable independiente que redujo la recurrencia de cáncer, las recurrencias a distancia y la muerte por cáncer en el modelo de regresión.

Sin embargo, algunos autores han cuestionado la influencia de la ablación con <sup>131</sup>I en la recurrencia y la frecuencia de muertes. Comentan que los datos que demuestran la mejoría en la recurrencia y mortalidad no son convincentes, que la ablación no es de beneficio en pacientes con tumores pequeños intratiroideos (1-1.5 cm) y que la ablación no tiene influencia en la recurrencia, en pacientes con microcarcinomas que se asocian con metástasis ganglionares.

El estudio de E. L. Mazzaferri demostró que en pacientes con tumores de 1.5 cm o más, la recurrencia a 30 años fue 16% en 138 pacientes tratados con <sup>131</sup>I y del 38% en 802 pacientes tratados

únicamente con levotiroxina. No hubo muertes relacionadas con el cáncer, después de 30 años, en pacientes tratados con  $^{131}\text{I}$  en comparación del 8% en pacientes que no lo recibieron.

Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en series de 1542 pacientes de características semejantes tratados en la Clínica Mayo. Después de 30 años la frecuencia de recurrencia fue comparable en ambos grupos (16.6% vs 19.1%) y la frecuencia de muerte fue similar 5.9% y 7.8%. Se ha sugerido que las diferencias pueden deberse a que el grupo de la Clínica Mayo logra realizar tiroidectomías más completas. El grupo de la Clínica Mayo concluye que en pacientes con carcinoma < 1-1.5 cm la ablación con  $^{131}\text{I}$  no está indicada y en los de mayor tamaño los beneficios son controversiales después de una resección quirúrgica completa. De acuerdo con este grupo, la ablación con  $^{131}\text{I}$  debe restringirse para pacientes con indicadores de mal pronóstico para recurrencia o muerte.

Por otra parte, en pacientes con carcinoma microscópico residual papilar o folicular tratados en 13 hospitales canadienses, la enfermedad local fue controlada adecuadamente y la sobrevida a 20 años mejor en pacientes tratados con  $^{131}\text{I}$  o radioterapia que los tratados solo con levotiroxina. En los casos sin enfermedad residual obvia la ablación no incrementó la sobrevida.

Aunque continua siendo una controversia el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  en pacientes de bajo riesgo después de una tiroidectomía casi total, existen cuatro razones para su uso:

1. El tejido remanente con captación de radioyodo puede ocultar la detección de enfermedad metastásica que tenga menor captación.

2. En presencia de un remanente grande, funcionante, puede ser difícil lograr un incremento adecuado de TSH para facilitar una captación suficiente  $^{131}\text{I}$ , por lo que estos pacientes debe considerarse el totalizar tiroidectomía

3. Las dosis ablativas de  $^{131}\text{I}$  pueden destruir metástasis no detectadas o focos microscópicos de tejido tiroideo normal destinados a ser malignos

4. El seguimiento prospectivo de la concentración de tiroglobulina es un elemento clínico importante a largo plazo y permite determinar si el paciente está libre de enfermedad. La presencia de cualquier tejido residual reduce su utilidad.

En otro estudio se observó que el cáncer folicular tuvo mayor mortalidad que el cáncer papilar. La recurrencia fue mayor en los extremos de edad y en el modelo de regresión se incrementó por la invasión local, metástasis ganglionares, aumento del tamaño del tumor y se disminuyó con el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . En el modelo de regresión de Cox las variables que influyeron en la mortalidad fueron la edad, el tiempo al tratamiento, el tamaño del tumor, invasión local, metástasis ganglionares, género, extensión de la tiroidectomía y tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .

Se concluyó que el tratamiento inicial con cirugía extensa seguido de ablación con  $^{131}\text{I}$  es de beneficio, costo-efectivo y seguro. De igual forma proporciona a los pacientes la menor probabilidad de recurrencia y muerte debido a la enfermedad. La tiroidectomía seguida de radioyodo tiene efectos importantes a largo plazo, que son independientes de la edad del paciente y el diagnóstico histológico. En este estudio la mortalidad a 30 años fue del 8% y la recurrencia a 30 años 29%, ambos desenlaces se disminuyeron significativamente con el tratamiento con tiroidectomía casi total seguida de  $^{131}\text{I}$  y con levotiroxina, en pacientes con tumores >1.5 cm con o sin invasión local y metástasis regionales.

Así mismo, el reciente estudio de cohorte del NTCTC, con seguimiento corto (3 años) encontró mejoría de la sobrevida general en pacientes de alto riesgo (estadios III y IV) después de tiroidectomía casi total y la administración de  $^{131}\text{I}$ , al igual que en pacientes en estadio II. El  $^{131}\text{I}$  no se asoció con beneficio en pacientes en estadio I.



*R25. En los pacientes de bajo y alto riesgo de la estratificación de la SMNE se recomienda la administración de  $^{131}\text{I}$ , para la ablación del tejido remanente, después del tratamiento quirúrgico, ya que se ha demostrado que reduce la recurrencia y la mortalidad en el seguimiento por más de 10 años (Recomendación A).*

### Grupos de riesgo de la SMNE y tratamiento con $^{131}\text{I}$

En la [tabla 6](#) se caracterizan los grupos de riesgo establecidos por el Consenso en Tiroides de la SMNE. En ella se puede identificar el estadio TNM a que pertenecen así como las características clínicas e histopatológicas de los tumores así como la dosis recomendada para el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . Para propósitos de comparación 1 mCi (milicurie) equivale a 37 MBq (megabequerels).

Algunos endocrinólogos eligen tratar con  $^{131}\text{I}$  a todos sus pacientes que fueron operados por cáncer diferenciado de tiroides, ya que esto permite tener más precisión en el seguimiento mediante tiroglobulina en ausencia de anticuerpos contra tiroglobulina y con ultrasonido de cuello. En los casos que correspondan al grupo de muy bajo riesgo, es muy probable que una dosis de 30 mCi logre la ablación en más del 80% de los casos, cuando hayan sido tratados con tiroidectomía total o casi total.

Todos los pacientes que recibirán tratamiento con  $^{131}\text{I}$  deberán prepararse de acuerdo con lo establecido en las recomendaciones precedentes. Siempre deberá realizarse un rastreo corporal con las cuentas residuales 5 a 8 días después de la dosis.

### Precauciones para el tratamiento con $^{131}\text{I}$

La Norma Oficial Mexicana NOM-013-NUCL-1995, sobre los requerimientos de seguridad radiológica, establece que un paciente que ha permanecido bajo aislamiento hospitalario en un área diseñada apropiadamente, después de recibir una dosis de  $^{131}\text{I}$ , puede ser egresado cuando: la rapidez de exposición sea menor a  $1.3 \times 10^{-6}$  C/kg/h ó  $0.05 \text{ mSv h}^{-1}$  (5 mR/h o mR h $^{-1}$ ) a un metro de distancia o la actividad residual del  $^{131}\text{I}$  sea menor a 1110 MBq (30 mCi). Los pacientes deberán recibir y firmar los apéndices Ay B de la Norma y el acuse de recibo deberá permanecer en su expediente durante 2 años.

En las mujeres en etapa fértil se deberá realizar una prueba de embarazo antes de la administración del  $^{131}\text{I}$  así como solicitar tanto a la mujer como al hombre que eviten un embarazo durante el siguiente año de la administración del  $^{131}\text{I}$ , como se describe posteriormente.

Todo paciente que recibe tratamiento con  $^{131}\text{I}$  deberá informarse de la posibilidad de activación de alarmas localizadas en aeropuertos de Estados Unidos, Canadá y Europa. Se ha reportado la detención de pacientes que se les detectó radiactividad a su llegada al aeropuerto de alguno de estos países. En un estudio sobre la sensibilidad para la detección de radiactividad por estos sistemas, se indica que deberán transcurrir al menos 95 días del tratamiento para disminuir el riesgo de detección de la radiactividad. Se sugiere que todo paciente tratado con  $^{131}\text{I}$  debe llevar un informe médico con el diagnóstico, razón del tratamiento y de fecha, radioisótopo empleado y dosis, con el fin de brindar información de las autoridades que lo interroguen. Se debe advertir que este certificado no evitará que sean revisados.

### Efectos secundarios y complicaciones del tratamiento con $^{131}\text{I}$

El primer reporte de tratamiento del cáncer tiroideo con  $^{131}\text{I}$  fue publicado en 1948. Desde entonces varios grupos americanos y europeos han evaluado la seguridad su eficacia. Las complicaciones por el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  incluyen: enfermedad por radiación, sialoadenitis aguda y crónica, alteraciones de la médula ósea, fibrosis pulmonar, la presencia de una segunda neoplasia y alteraciones gonadales.

Por lo anterior, es necesario precisar la dosis máxima total de  $^{131}\text{I}$  que sea segura y tenga efectos secundarios leves y transitorios. Se ha establecido internacionalmente como guía para el tratamiento con



<sup>131</sup>I, mediante estudios de dosimetría, una dosis máxima tolerable de <200 cGy para sangre (médula ósea) y si existen metástasis la actividad de dosis corporal retenida deberá ser <80mCi a las 48 horas y de 120 mCi a las 48 horas en los demás casos.

Las complicaciones más frecuentes por el tratamiento con <sup>131</sup>I son:

#### **Enfermedad por radiación**

La enfermedad por radiación caracterizada por cefalea, náuseas y ocasionalmente vómito ocurren con relativa frecuencia en los pacientes que reciben dosis altas de <sup>131</sup>I. Habitualmente los síntomas se inician en un promedio de 8 horas después del tratamiento y ceden en 24 a 36 horas. En estos casos se recomienda el uso de antieméticos y analgésicos para controlar las molestias.

#### **Sialoadenitis aguda y crónica**

Esta inflamación y disfunción de las glándulas salivales ocurre del 10% al 30% de los pacientes cuando alcanzan una dosis acumulada de 200mCi. En las primeras 12 horas después de la dosis de 100 a 200 mCi la actividad radiactiva en las glándulas salivales puede ser hasta de 7 Gy. Se caracteriza por dolor e inflamación de las glándulas salivales que se inicia en promedio a los 6 días después del tratamiento y puede durar en promedio 2 años. En la mitad de las ocasiones el involucro es el de la parótida y en la otra mitad en las submandibulares. Se ha informado que existe una mayor disfunción en estas glándulas con dosis >500mCi. La sialoadenitis crónica causa xerostomía que predispone al desarrollo de caries dentales y disgeusia.

Se ha sugerido que la adecuada hidratación así como el uso de sialogogos (limón después 24 horas del tratamiento y goma de mascar) reduce el riesgo de la sialoadenitis. Igualmente el paciente se deberá mantener bien hidratado para que exista un flujo adecuado de saliva.

#### **Depresión de la médula ósea**

La depresión transitoria de la médula ósea se presenta dentro de las primeras 6 semanas de la dosis de <sup>131</sup>I y está relacionada a la dosis administrada. La depresión crónica de la médula ósea se asocia con la dosis total acumulada. Una dosis < 500 mCi se asoció con depresión medular en un 1%, con una dosis de 500-1000 mCi fue de 1.3% y con una dosis >1000 mCi existió depresión medular en el 28.6% de los casos. El riesgo de esta complicación, si comparamos a los pacientes que recibieron > 1000 mCi con los que recibieron < 1000 mCi fue significativamente alto (RM 36, IC 95%10-124).

Un estudio retrospectivo se analizaron 124 pacientes que tuvieron como limitante una radiación de médula ósea de 3 Gy y de 30 Gy para pulmón, lo que equivale a una dosis de 200-1040 mCi. Todos los pacientes que recibieron esta dosis desarrollaron depresión transitoria de la médula ósea, en las siguientes 3-5 semanas, con una recuperación espontánea en otras 3-5 semanas. Cuatro pacientes necesitaron admisión hospitalaria (previamente tenían depresión medular), dos de ellos necesitaron transfusiones de concentrados plaquetarios y globulares. Ningún paciente tuvo depresión de médula ósea crónica.

#### **Fibrosis pulmonar**

Cuando se tratan las metástasis pulmonares se puede desarrollar neumonitis si la actividad corporal retenida del <sup>131</sup>I a las 48 horas es de 70-80 mCi. Por otra parte, la fibrosis pulmonar secundaria al tratamiento de metástasis pulmonares con <sup>131</sup>I se ha reportado en 1 caso de 53 tratados.

#### **Segunda neoplasia**

Diversos estudios han demostrado que existe un riesgo bajo para desarrollar una segunda neoplasia después del tratamiento con <sup>131</sup>I. En un estudio se analizaron tres cohortes europeas (sueca, italiana y francesa), que incluyeron 6 841 pacientes con cáncer de la tiroides, diagnosticados durante el

período 1934-1995, con una edad media de 44 años y una supervivencia mayor a 2 años. De ellos, 17% fueron tratados con radioterapia externa y el 62% recibió  $^{131}\text{I}$ . La asociación entre el empleo de una dosis  $\geq 400$  mCi de  $^{131}\text{I}$  y el desarrollo de neoplasias sólidas o leucemia fue limítrofe.

En otro estudio se analizó la presencia de una segunda neoplasia en 30 278 pacientes con cáncer de tiroides, que tuvieron un seguimiento promedio de 103 meses. Se observó que los pacientes con cáncer de tiroides tuvieron un riesgo discretamente mayor para desarrollar una segunda neoplasia, cuando se compararon con la población general (RR 1.09 IC 95% 1.05-1.14). Al realizar un análisis comparando entre los pacientes que recibieron  $^{131}\text{I}$  y los que no lo recibieron, el riesgo relativo de una segunda neoplasia fue de 1.16 (IC 95% 1.05-1.27). La segunda neoplasia se presentó principalmente en los primeros 5 años del tratamiento y en pacientes jóvenes. Las neoplasias asociadas fueron del sistema nervioso central, mama, próstata, riñón, linfoma de Hodgkin, leucemia, mieloma y glándulas salivales.

En un análisis reciente que compararon 2 estudios multicéntricos de cohortes, uno de Europa y otro de Estados Unidos, se determinó el RR, en 16 502 individuos, para la presencia de una segunda neoplasia. Éste fue de 1.19 (IC95% 1.04-1.36,  $p=0.010$ ), en los sobrevivientes de cáncer tiroideo tratados con  $^{131}\text{I}$ , en comparación con aquellos con cáncer tiroideo que no lo recibieron, usando un tiempo de latencia de 2 a 3 años después del diagnóstico de cáncer tiroideo. El RR para leucemia en los sobrevivientes de cáncer tiroideo fue de 2.5 (IC95% 1.13, 5.53,  $p=0.24$ ). No se observó un incremento significativo, relacionado con el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , en el riesgo de cáncer de vejiga, mama, sistema nervioso central, tubo digestivo, riñón, pulmón, piel o melanoma.

Los autores de éste meta-análisis precisan que el exceso de riesgo absoluto para el desarrollo de una segunda neoplasia, atribuible al tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , es muy pequeño. De acuerdo con los datos de los 2 estudios multicéntricos el porcentaje total de individuos que desarrollaron una o mas segundas neoplasias fue de 7.1% en el norteamericano y 8.4% en el europeo, con un tiempo promedio de diagnóstico 8.1 años y 15 años respectivamente. De esta forma, si se asume que el riesgo absoluto en aproximadamente 5 a 10 años es alrededor del 7% al 8% para la presencia de segundas neoplasias después del diagnóstico del cáncer tiroideo y que el RR es de 1.19 con el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , se estimó que el riesgo absoluto para cualquier segunda neoplasia debería ser cerca de un 1% mayor en individuos tratados con  $^{131}\text{I}$  comparados con aquellos que no lo recibieron. En cuanto a la leucemia el riesgo absoluto debería ser un 0.4% mayor en los tratados con  $^{131}\text{I}$ .

### Efectos gonadales

Aproximadamente del 12-31% de las mujeres pueden experimentar cambios en el ciclo menstrual tanto en el tiempo, como en el flujo. La ausencia transitoria de la menstruación ocurre en el 8-27 % y se presenta en los primeros seis meses después de la administración de una dosis terapéutica de  $^{131}\text{I}$  y se asocia con una elevación de gonadotrofinas, lo que refleja una disminución temporal en la función ovárica. Estas alteraciones generalmente se resuelven dentro del primer año de la administración del  $^{131}\text{I}$ .

El tratamiento con  $^{131}\text{I}$  no se ha asociado a largo plazo con un incremento de infertilidad, mortinatos, mortalidad neonatal a un año o defectos congénitos. Sin embargo, en un estudio que analizó la frecuencia de abortos en mujeres con cáncer diferenciado de tiroides tratadas con  $^{131}\text{I}$ , informó que la frecuencia de abortos fue significativamente mayor si la mujer se embarazó dentro del primer año del tratamiento que cuando lo hacía después.

Se ha reportado en dos estudios descriptivos que las pacientes tratadas con  $^{131}\text{I}$  iniciaron la menopausia en una edad más temprana que las mujeres que no lo recibieron.

En algunas series se ha reportado que los hombres tratados con  $^{131}\text{I}$  tuvieron elevación transitoria de LH, FSH e inhibina en los primeros 2-6 meses. Estas alteraciones se resolvieron dentro de los 18 meses después de la administración de 150 mCi. Las concentraciones de testosterona no alteraron. Sin embargo, se ha observado una disminución en la cuenta y la movilidad espermática. Los hombres que recibieron

múltiples dosis de yoduro de radio o una dosis acumulada de 350 mCi tuvieron un incremento persistente de FSH.

### Terapia supresiva con hormonas tiroideas y grupos de riesgo

La TSH estimula la proliferación de células foliculares y las neoplásicas que constituyen al cáncer diferenciado de tiroides, a través de la activación de su receptor membranar y vía AMP cíclico. En diversos estudios retrospectivos se ha observado que la concentración de TSH es un predictor de riesgo de progresión en pacientes de alto riesgo. Se ha observado que los pacientes tratados con hormonas tiroideas tuvieron un 25% menos de recurrencia y un 50% menos de muertes relacionadas con la neoplasia. Una concentración de TSH  $<0.1$  mU/L disminuye la frecuencia de recurrencias cuando se compara con una concentración  $>1$  mU/L, efecto que es independiente de otras variables como edad, estadio del tumor y grado histológico.

En los estudios de cohorte prospectiva realizados por el NTCTCS se observó una relación específica entre la supresión de TSH y la progresión de la enfermedad sólo en los pacientes de alto riesgo (estadios III y IV). Igualmente se observó que la tiroidectomía total, el tratamiento con yoduro de radio y la terapia supresiva con hormonas tiroideas se asociaron independientemente con una mayor supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad en los pacientes de alto riesgo (estadios III y IV). En los que se encontraban en estadio II, la supresión de TSH se asoció con una mayor supervivencia total.

En un meta-análisis sobre la asociación de la concentración de TSH y la recurrencia del cáncer diferenciado se concluyó, mediante un análisis de regresión, que los pacientes que mantuvieron inhibida la TSH con terapia supresiva tuvieron menor riesgo de recurrencia (HR 1.41, IC95% 1.03-1.95) y mortalidad (HR 2.03, IC95% 1.22-3.37). Se identificó como umbral de TSH una concentración de 2 mU/L para diferenciar entre una supervivencia libre de recurrencia y recurrencia o muerte relacionada con cáncer tiroideo.

Sobre estas bases, existe un acuerdo unánime entre la ATA, AACE, ETA y la Sociedad Británica de Tiroides, sobre las concentraciones de TSH que deben mantener los pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides.

*R26. Considerando los grupos de riesgo propuestos por la SMNE la TSH deberá permanecer en las siguientes concentraciones:*

*Grupo de alto riesgo: si existe persistencia de la enfermedad la TSH se mantendrá  $<0.1$  mU/L en forma indefinida. Si el paciente se encuentra libre de enfermedad, la TSH se conservará entre 0.1 y 0.5 mU/L al menos durante 5 a 10 años.*

*Grupo de bajo riesgo y muy bajo riesgo: en los primeros meses la TSH deberá permanecer entre 0.1 y 0.5 mU/L y si el paciente se encuentra libre de enfermedad la TSH se mantendrá entre 0.3 y 2 mU/L (Recomendación A).*

### Efectos secundarios de la terapia supresiva con hormonas tiroideas

La terapia supresiva posiblemente tiene efectos deletéreos en algunos pacientes cuando se administra durante un tiempo prolongado. Se asocia a pérdida de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas, especialmente mayores de 65 años. En las mujeres premenopáusicas el efecto es menor y no significativo. La evidencia sobre el riesgo de fractura no es concluyente para todos los grupos de edad, pero se ha establecido un mayor riesgo en mujeres de más de 65 años. En estos casos la terapia supresiva parece contribuir a la pérdida espontánea de la densidad mineral ósea que ocurre durante la posmenopausia.

Por otra parte, se ha observado con la terapia supresiva un incremento en la frecuencia cardíaca y en la incidencia de arritmias supraventriculares en pacientes jóvenes y adultos. En estos últimos también se ha observado un aumento en la masa ventricular izquierda con tendencia a la remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo. Estos cambios se acompañan con frecuencia de disfunción diastólica, disminución en la capacidad para realizar ejercicio y de la función sistólica durante el ejercicio. Aun no se han establecido las consecuencias de estos cambios cardiovasculares.

Por lo anterior, se deberá tener especial cuidado con los pacientes de edad avanzada o con aquellos que tengan enfermedad cardiovascular cuando se administre tratamiento con hormonas tiroideas.

### Radioterapia externa

En presencia de enfermedad residual macroscópica después de la cirugía, se debe administrar radioterapia externa (RE) para aumentar el tiempo libre de recurrencias loco-regionales, para mejorar la calidad de vida y/o aumentar la esperanza de vida de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides; como parte del tratamiento inicial o del control de la enfermedad recurrente o como tratamiento paliativo. Sin embargo, también tiene un papel importante como tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica.

Las evidencias de la utilidad del tratamiento con RE en el cáncer diferenciado de tiroides son exclusivamente retrospectivas

Varios estudios han demostrado que con la RE administrada de forma adyuvante se logra un mejor control en las recurrencias loco-regionales pacientes de alto riesgo que cumplen diversas características. En una serie de 97 pacientes tratados con RE ( $\geq 50$  Gy), después de una resección quirúrgica incompleta, la sobrevida a 15 años fue del 57% y del 40% a los 25 años. La sobrevida libre de recurrencia fue del 39% a 15 años. En el estudio del Hospital Princesa Margarita se consiguió control local de la enfermedad en 62% de los pacientes en 5 años.

En otro estudio compararon dos grupos de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, tratados con cirugía y radioyodo. Uno de estos grupos recibió además RE (50-60 Gy). Se evaluó el tiempo de recaída local, metástasis a distancia y recurrencia loco-regional. La radioterapia externa fue un factor predictivo para mejoría tanto para recurrencia local ( $p=0.004$ ) como para recurrencia loco-regional y a distancia ( $p=0.0003$ ). El grupo favorecido por la RE fue el de pacientes con cáncer papilar, mayores de 40 años, con involucro de ganglios linfáticos y con cáncer invasivo.

Un estudio canadiense analizó el efecto del tratamiento del  $^{131}\text{I}$  y RE en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Se demostró que en los pacientes mayores de 60 años, con extensión extratiroidea pero sin enfermedad macroscópica residual, la RE adyuvante resultó en una mayor sobrevida causa específica a 10 años en el 81% vs. 64.6% ( $p=0.04$ ) y un índice libre de recaída loco-regional a 10 años de 86.4% vs 65.7% ( $p=0.01$ ).

Otra serie de casos de Hong Kong reportó que la RE mejoró la sobrevida libre de recurrencia loco-regional ( $p<0.001$ ) y la sobrevida total ( $p=0.01$ ) en pacientes con enfermedad residual macroscópica posoperatoria. Así mismo mejoró la sobrevida libre de recurrencias en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y disminuyó las recaídas locales en pacientes con tumores T4 ( $p=0.002$ ) de la clasificación TNM. También mejoró la sobrevida libre de recurrencia locales a 10 años de 58.1% a 79.5% ( $p=0.02$ ) en un subgrupo de pacientes estadio N1b.

### Indicaciones de radioterapia externa

Las indicaciones de la radioterapia externa incluyen las siguientes situaciones clínicas:

1. Pacientes con enfermedad residual macroscópica, por resección quirúrgica incompleta de tumores con extensión macroscópica a tejidos peritiroideos (80 a 100 Gy en 25 fracciones).

2. Pacientes con enfermedad residual macroscópica después de cirugía incompleta de una recurrencia tumoral loco-regional, con extensión macroscópica a tejido peritiroideos (80 a 100 Gy en 25 fracciones).
3. Pacientes con un tumor resistente al  $^{131}\text{I}$ . Existe un tumor viable después de la cirugía, de la ablación con radioyodo y de por lo menos una dosis terapéutica adicional de 100 mCi de  $^{131}\text{I}$  con óptima preparación.
4. Pacientes en los que el tratamiento quirúrgico no haya sido considerado debido a la naturaleza avanzada de la enfermedad o al alto riesgo quirúrgico. En estos casos la radioterapia se considera un tratamiento citorreductor paliativo y se puede reevaluar posteriormente la realización de la cirugía.
5. En pacientes con metástasis óseas después de la cirugía de lesiones accesibles, que no captan  $^{131}\text{I}$ , con rápida progresión y/o dolor o limitación funcional (50 Gy en 25 sesiones).
6. Pacientes con metástasis cerebrales únicas, irresecables o con resección quirúrgica incompleta y con nula captación de yodo radioactivo.
7. Pacientes con una única lesión pulmonar metastásica que cause obstrucción o hemoptisis.

Deberá considerarse lo siguiente:

Evitar el uso de radioterapia en pacientes menores de 18 años de edad. Emplearla únicamente cuando no haya ningún otro tratamiento paliativo

En pacientes de 19 a 45 años, solamente emplear radioterapia en casos de tumor residual macroscópico, sin evidencia de metástasis a distancia.

En pacientes mayores de 45 años no se recomienda radioterapia local cuando hay evidencia de metástasis a distancia y si la esperanza de vida es  $< 2$  años.

La administración de yodo radioactivo antes de la radioterapia en la enfermedad loco-regional postquirúrgica o por recurrencia, ha sido poco documentada y no hay ensayos clínicos, controlados y aleatorizados que demuestren su utilidad.

Se recomienda que en la mayoría de las situaciones pudiera ser mejor administrar yodo radioactivo antes de la radioterapia externa, para disminuir la posibilidad de aturdimiento tiroideo. Debe tenerse en mente que para algunos tipos de cáncer el retraso en la iniciación de la radioterapia puede disminuir la posibilidad de controlar al tumor, por repoblación acelerada de clonógenos malignos. El intervalo de tiempo entre la cirugía y la radioterapia es importante y la administración de  $^{131}\text{I}$  no debe ser un motivo de un retraso para el tratamiento con radioterapia.

#### Planeación del tratamiento con radioterapia externa

En la planeación del tratamiento con radioterapia se recomienda:

1. Programar la radioterapia 8 semanas después de la cirugía, cuando la herida quirúrgica ha sanado completamente.
2. Administrar la dosis de  $^{131}\text{I}$  después de 6 semanas de la cirugía, sin tratamiento con hormonas tiroideas y realizar un rastreo corporal 7 días después.
3. Si se emplea estimulación con rhTSH, el  $^{131}\text{I}$  se puede administrar 2 semanas después de la cirugía lo que permitirá reducir también el tiempo para la administración de radioterapia.

*R27. La radioterapia externa adyuvante es de mayor beneficio para lograr el control local de la neoplasia, mejorar la sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida a 10 y 15 años, en el grupo de pacientes de alto riesgo mayores de 45 años, con tumor > 4 cm, invasión extratiroidea más allá de la capsula, así como en aquellos con resección quirúrgica incompleta y metástasis. Puede controlar la progresión y el dolor asociado con metástasis óseas y cerebrales, en casos bien seleccionados (Recomendación C).*

### Quimioterapia y nuevas alternativas de tratamiento

El tratamiento con quimioterapia es una medida paliativa en una cuarta parte de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides recurrente, inoperable y que no concentra <sup>131</sup>I.

Se ha utilizado diferentes esquemas de tratamiento como doxorrubicina sola y doxorrubicina con cisplatina con una respuesta parcial en el 17% y 26% respectivamente. El tratamiento con etopósido no logró ningún resultado. La asociación de epirubicina y carboplatino en carcinomas pobremente diferenciados sólo se asoció con una remisión completa entre 14 pacientes y otros cinco tuvieron remisiones parciales.

La combinación de radioterapia externa y doxorrubicina ha tenido los mejores resultados ya que en 22 pacientes con cáncer tiroideo (diferenciado y anaplásico) se obtuvo una respuesta completa en 91% y el control local en el 77%. La sobrevida de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides fue del 50% a 5 años.

Debido la limitada respuesta al tratamiento con diferentes esquemas de quimioterapia, se ha comenzado a investigar el efecto de nuevos agentes farmacológicos que actúan en las vías de iniciación y progresión del cáncer diferenciado de tiroides así como en receptores de tirosincinasa que se sobreexpresan en las células neoplásicas. Los pacientes que se han evaluado tienen cáncer progresivo refractario a otros tipos de tratamiento.

Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de tirosincinasa como el sorafenib que tiene un efecto citostático. Existen 2 estudios fase II en pacientes con cáncer papilar y de 20 pacientes tratados solo se han obtenido 2 respuestas parciales y 6 respuesta mínimas en 16 casos evaluados. El otro estudio en 21 pacientes con cáncer progresivo sólo el 26% ha tenido una respuesta parcial y 42% la enfermedad ha permanecido estable. En este grupo se encuentra también el difosfato de motesanib. En un estudio de 93 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en 14% se encontró respuesta parcial y en 35% la enfermedad se mantuvo estable por 24 semanas. Con axitinib se ha observado una respuesta parcial en 14 casos con cáncer diferenciado de tiroides.

El uso de talidomida como inhibidor angiogénico ha mostrado respuesta parcial y estabilidad en algunos casos con cáncer diferenciado de tiroides, al igual suberoylanilide que es un inhibidor de desacetilasa de histonas.

Finalmente, la rosiglitazona y el bexarotene como inductores de rediferenciación han mostrado un efecto limitado sobre el incremento de la captación de radioyodo.

### Seguimiento prospectivo

#### Tiroglobulina y cuantificación inmunométrica

La tiroglobulina es una glucoproteína compuesta por dos subunidades idénticas y que es producida exclusivamente por las células foliculares. En consecuencia resulta un excelente marcador de la presencia de tejido tiroideo residual o neoplásico.

En un estudio prospectivo se evaluó el VPP de la tiroglobulina con estimulación de TSH para determinar recurrencia. Bajo estimulación endógena de TSH el valor predictivo positivo (VPP) evaluado

durante el primer año después de tratamiento fue de 42% con tiroglobulina > 5 ng/ml (IC 20%-67%) y con tiroglobulina > 10 ng/ml de 53% (IC 26%-79%). Cuando se evaluó un incremento de tiroglobulina > 50%, a través del tiempo, después del retiro de hormonas tiroideas, el VPP fue de 83% (IC 36%-100%).

En un análisis retrospectivo el VPP para un valor > 2 ng/ml de tiroglobulina, bajo estimulación con rhTSH, fue del 47.4% para predecir enfermedad metastásica y en otro el VPP de tiroglobulina >2 ng/ml fue 55% para la identificación de persistencia de la enfermedad. En otro análisis prospectivo de pacientes con tiroglobulina >2 ng/ml basal, estimulada con rhTSH, se encontró VPP de 80% para predecir 3 a 5 años después persistencia de la enfermedad.

*R28. En el seguimiento prospectivo de los pacientes tratados de cáncer diferenciado de tiroides la cuantificación de tiroglobulina en sangre permite identificar la presencia de recurrencia o enfermedad metastásica.*

*La exactitud diagnóstica de la tiroglobulina en ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina durante el seguimiento prospectivo es mayor si se evalúa bajo estimulación endógena de TSH. (Recomendación B).*

El valor clínico de una determinación de tiroglobulina por un método inmunométrico está restringido por el límite de detección del ensayo o subóptima sensibilidad funcional, por la variabilidad inter-método por lo que se deberá utilizar la misma preparación internacional de referencia CRM-457, las interferencias por anticuerpos y el efecto gancho. Una limitación adicional importante es la establecida por los diferentes tipos de anticuerpos monoclonales utilizados en el reactivo, que difieren en cuanto a su especificidad por diferentes epítopes de la tiroglobulina tumoral. Esto determina una variación inter-método del 40 al 60%.

En consecuencia, se ha establecido que para lograr la mejor utilidad clínica de la tiroglobulina como marcador tumoral su cuantificación deberá realizarse siempre en el mismo laboratorio y con el mismo método inmunométrico.

Entre los métodos inmunométricos más frecuentemente utilizados para la cuantificación de tiroglobulina se encuentran el radioinmunoensayo (RIA) y el ensayo inmunométrico (IMA). En un meta-análisis se demostró que la determinación de tiroglobulina por IMA tiene mayor sensibilidad y especificidad después de la ablación de tejido tiroideo y suspensión de hormonas tiroideas. Sin embargo, todos los ensayos tienen limitaciones entre las que se encuentran el efecto de gancho, interferencia por autoanticuerpos y diferencias en estandarización.

En presencia de anticuerpos, los IMA para la medición de tiroglobulina, en general subestiman la concentración de tiroglobulina mientras que los RIA pueden sobre o subestimar las concentraciones de tiroglobulina. La concentración de los anticuerpos no se correlaciona con el grado de interferencia. En un estudio se observó interferencia en un tercio de las muestras con títulos de anticuerpos menores a 5 IU/mL.

En todas las muestras enviadas para medición de tiroglobulina se requiere la determinación de anticuerpos anti-tiroglobulina para evaluar el riesgo de interferencia. La subestimación de la tiroglobulina sérica en pacientes con anticuerpos positivos puede enmascarar la persistencia o recurrencia de cáncer diferenciado de tiroides.

La prevalencia de anticuerpos anti-tiroglobulina en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides es aproximadamente el doble que en la población general, se presentan en el 25 al 30% al inicio del seguimiento en comparación con una prevalencia reportada del 10% en la población general. El riesgo relativo de tener anticuerpos positivos con cáncer diferenciado de tiroides es de 2 (IC 2-3.2).

Los métodos de IMA están sujetos al efecto de gancho. Este problema ocasiona el reporte de concentraciones normales o incluso bajas de tiroglobulina en sueros con altas concentraciones de ella haciendo necesaria su dilución. El efecto de gancho es resultado de cantidades masivas de antígeno (10 a



10,000 veces el límite normal del intervalo del ensayo) que exceden la capacidad de unión de tiroglobulina por el anticuerpo de captura en el soporte sólido. Aunque los pacientes con enfermedad diseminada y concentraciones de tiroglobulina sérica muy elevadas representan una minoría, un reporte de tiroglobulina inapropiadamente bajo puede deberse al efecto de gancho.

En un análisis de 2731 muestras de suero analizadas se demostró que 2.9% tenían niveles de tiroglobulina mayores a 500 ng/ml, 1.3% de las cuales fueron mayores a 1000 ng/ml y 0.1% fueron mayores a 10,000 ng/ml. Por este motivo cada muestra debe ser tratada como potencialmente susceptible a tener un efecto de gancho e idealmente todos los laboratorios que utilizan un método IMA deben correr cada muestra en dos diluciones (sin diluir y 1:10).

Los métodos inmunoradiométricos (IRMA) de dos pasos que incluyen la incubación de la muestra del paciente antes de añadir el anticuerpo marcado no tienen el problema del efecto de gancho, incluso con concentraciones de tiroglobulina tan elevadas como 100,000 ng/ml. En un estudio utilizando un ensayo IRMA se encontró un efecto de gancho en sólo 1 de 356 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Por otra parte, en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides después del tratamiento con radioyodo puede ocurrir un aumento transitorio de anticuerpos anti-tiroglobulina, seguido por una disminución a su valor original.

Cuando están presentes anticuerpos anti-tiroglobulina al inicio del seguimiento de los pacientes, disminuyen en un lapso de 16 a 40 meses después del tratamiento y de mantenerse pueden implicar persistencia de la enfermedad hasta en el 49% de estos casos. La desaparición de los anticuerpos después de la cirugía es gradual y continua.

En un estudio retrospectivo de 182 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides se observó desaparición de los anticuerpos anti-tiroglobulina en promedio en 3.0 años (1.9-4.1 años). La persistencia de anticuerpos no fue distinta separando al grupo según edad, sexo de acuerdo a historia de enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto ( $p > 0.02$ ). Tampoco hubo diferencia en duración de anticuerpos entre cáncer papilar y folicular ( $p > 0.02$ ).

La persistencia de anticuerpos anti-tiroglobulina se correlaciona con la presencia de tejido tiroideo. Es decir, su persistencia puede ser un marcador de curación incompleta o de recurrencia. Por otra parte, su disminución o desaparición es un indicador del tratamiento exitoso del cáncer diferenciado. En un estudio se demostró que de los pacientes que tenían anticuerpos persistentes 49% tuvieron recurrencia o persistencia, en comparación con 3.4 % de los pacientes con anticuerpos negativos en un seguimiento promedio de 14 meses. Por ello algunos autores sugieren utilizarlos con el término de "marcador tumoral".

En algunos estudios se ha intentado predecir cuáles pacientes persistirán con anticuerpos positivos durante su seguimiento y aunque en un estudio no se encontraron factores predictores, en otro la presencia de anticuerpos se asoció a multifocalidad, metástasis a ganglios y extensión extratiroidea. La determinación de anticuerpos anti-tiroglobulina es necesaria en cada medición de tiroglobulina ya que el estatus de los anticuerpos puede cambiar en el tiempo.

Cuando se realiza la medición seriada de anticuerpos anti-tiroglobulina es necesario utilizar el mismo método, ya que los ensayos varían en sensibilidad y especificidad. Las diferencias metodológicas probablemente son el resultado de la diferente especificidad para el epítipo conformacional característico de los anticuerpos anti-tiroglobulina endógenos.

### Tiroglobulina en aspirados de ganglios sospechosos de metástasis

La determinación de tiroglobulina en el aspirado de una recurrencia loco-regional puede ser más útil que el estudio citológico de la biopsia por aspiración con aguja fina de las adenomegalias en cuello, sobre todo cuando están presentes anticuerpos anti-tiroglobulina, cuando la citología no ha sido concluyente o cuando estas adenomegalias no captan yodo radioactivo.



En algunos estudios prospectivos recientes este procedimiento alcanza una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% y un VPP de 97.2%. En consecuencia, algunos autores lo sugieren como un estudio complementario a la citología o bien de primera elección combinado con el ultrasonido, pues un resultado negativo de tiroglobulina en un aspirado puede evitar una biopsia una cirugía innecesaria.

*R29. Siempre que se realice una determinación de tiroglobulina en sangre deberá realizarse en el mismo lugar, con el mismo ensayo inmunométrico, junto con la determinación de anticuerpos contra tiroglobulina y con una dilución normal y 1:10 para evitar el fenómeno de gancho. En presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina el valor de tiroglobulina en sangre no es interpretable. Sin embargo, podría ser de utilidad, en el seguimiento prospectivo, la evaluación de las concentraciones de los anticuerpos contra tiroglobulina para sospechar la persistencia de enfermedad (Recomendación B).*

#### Ensayos inmunométricos de alta sensibilidad para tiroglobulina

En la evaluación de la tiroglobulina durante el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides es importante que el ensayo inmunométrico tenga una sensibilidad funcional de 1 ng/mL (sensibilidad funcional: concentración derivada del 20% entre las mediciones del coeficiente de variación determinado en un periodo de 6 meses, usando dos lotes de agentes y dos instrumentos de calibración durante el periodo de estudio).

La determinación de tiroglobulina durante la terapia supresiva empleando ensayos altamente sensibles tiene un VPN muy alto, por lo que se puede evitar la cuantificación de tiroglobulina durante estimulación con TSH. En esta serie de 178 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, la cuantificación de tiroglobulina utilizando un ensayo inmunométrico (ICMA), con sensibilidad funcional de  $\leq 0.1$  ng/mL, demostró un VPN de 99.2% (sólo 1/130 pacientes con ICMA  $\leq 0.1$  ng/mL tuvo recurrencia) y en combinación con el ultrasonido de cuello resultó en un VPN de 100%.

En otro estudio de 117 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, empleando un ensayo de tiroglobulina con una sensibilidad funcional 0.2 ng/mL, el VPN de la tiroglobulina durante el tratamiento supresivo fue de 96% y alcanzó hasta el 99% en combinación con el ultrasonido de cuello. El uso de rhTSH en 104 pacientes sin enfermedad aparente, identificó solo una recurrencia no detectada por tiroglobulina bajo tratamiento supresivo o por ultrasonido. Con este ensayo de alta sensibilidad el VPN de la tiroglobulina fue del 96% y cuando se usó en combinación con ultrasonido de cuello del 99%.

Sobre estas bases los ensayos inmunométricos altamente sensibles para tiroglobulina permiten detectar con una buena exactitud diagnóstica la persistencia y recurrencia de carcinoma diferenciado de tiroides, durante el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas. La exactitud diagnóstica de esta metodología permitirá en un futuro que los pacientes ya no tengan que ser evaluados bajo estimulación de TSH, ya sea endógena o con rhTSH.

*R30. Los ensayos inmunométricos altamente sensibles para tiroglobulina permiten identificar la persistencia o recurrencia de carcinoma diferenciado de tiroides, con una excelente exactitud diagnóstica, durante el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas, por lo que se recomienda su uso siempre que esté disponible (Recomendación C).*

### Tratamiento de las recurrencias y enfermedad metastásica

En el seguimiento prospectivo hasta por 30 años se puede identificar la presencia de recurrencias loco-regionales y en menor cuantía de enfermedad metastásica en un número importante de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Las recurrencias loco-regionales representan alrededor de las dos terceras partes y la enfermedad metastásica el tercio restante. Los pacientes de alto riesgo presentan ambos sitios de recurrencia con mayor frecuencia que aquellos de riesgo bajo. La presencia de recurrencia reduce la sobrevida libre de enfermedad e incrementa la mortalidad.

Las metástasis cervicales se presentan en el 30 a 80% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. El diagnóstico de la enfermedad loco-regional persistente o recurrente generalmente se realiza por medio de estudios de imagen como ultrasonido o rastreo corporal y puede confirmarse mediante la toma de biopsia de una lesión ganglionar y cuantificación de tiroglobulina en el aspirado.

Las opciones de tratamiento para enfermedad persistente o recurrente son cirugía,  $^{131}\text{I}$ , radioterapia externa y en algunos casos con quimioterapia.

El tratamiento de las metástasis loco-regionales a ganglios cervicales o tejidos blandos del cuello del cáncer diferenciado de tiroides, en ausencia de metástasis a distancia, es la resección quirúrgica, con la intención de lograr una resección completa y curación.

En presencia de ganglios linfáticos metastásicos mayores a un centímetro, se recomienda la resección quirúrgica ya que una dosis de  $^{131}\text{I}$  es poco probable que logre destruirlos. Los ganglios linfáticos no palpables que son visualizados por ultrasonido u otro estudio de imagen, presentes después del tratamiento con radioyodo también deberán ser considerados para resección quirúrgica.

Antes del procedimiento quirúrgico se debe valorar la presencia de metástasis a distancia, ya que en presencia de metástasis a distancia intratables, no es claro que la resección quirúrgica de las metástasis loco-regionales sea de beneficio en la sobrevida, excepto para paliación o prevención de obstrucción de la vía aérea.

En los pacientes de bajo riesgo a quienes se les realizó un procedimiento menor a la tiroidectomía total o casi total, está indicado completar la tiroidectomía, disección del compartimento central (nivel VI) y la disección ganglionar de los compartimentos afectados.

Para el resto de los pacientes en quienes se realizó una tiroidectomía total o casi total, se deberá realizar la resección ganglionar del compartimento central, en caso de no haber sido realizada en el momento de la tiroidectomía y del compartimento afectado. El procedimiento quirúrgico recomendado es la disección de los compartimentos con enfermedad, conservando estructuras vitales, mediante disección radical modificada (niveles II a V) conservando el nervio accesorio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo. La disección quirúrgica de todo el compartimento es preferida a la resección selectiva de ganglios linfáticos debido a que generalmente existen metástasis microscópicas en el resto de los ganglios que no pueden ser visualizadas por los estudios de imagen.

Después de la cirugía generalmente se administrará una dosis terapéutica de  $^{131}\text{I}$  o en el caso de metástasis que no captan radioyodo, radioterapia externa.

*R31. Los pacientes con enfermedad persistente o recurrente localizada en el cuello, a quienes se realizó una cirugía menor a tiroidectomía total, deberán ser sometidos a cirugía con la finalidad de completar la tiroidectomía con disección del compartimento central y de los compartimentos ganglionares afectados.*

*En pacientes con tiroidectomía total previa con presencia de enfermedad recurrente o persistente localizada en cuello, se recomienda la disección de las metástasis loco-regionales en tejidos blandos y la disección completa de compartimentos ganglionares afectados.*

*En caso de pacientes con metástasis a distancia incurables, se deberá considerar la cirugía sólo para paliación de los síntomas o prevención de obstrucción de la vía aérea (Recomendación B)*

Una vez que el paciente ha sido tratado quirúrgicamente por la presencia de enfermedad loco-regional deberá recibir una dosis empírica de 100 a 200 mCi de  $^{131}\text{I}$ . La dosis también podrá ser calculada mediante estudios de dosimetría. Los pacientes con metástasis ganglionares < 1 cm y que captan  $^{131}\text{I}$  pueden ser tratados también con la dosis anterior de radioyodo ya que con frecuencia en estos casos se logra un control adecuado de la enfermedad.

*R32. En los pacientes con enfermedad loco-regional persistente o recurrente tratada quirúrgicamente y con enfermedad no susceptible a resección quirúrgica deberá administrarse una dosis de  $^{131}\text{I}$  entre 100 y 200 mCi.*

*En los casos en donde la recurrencia o la enfermedad persistente no tengan captación de radioyodo se deberá considerar el tratamiento con otras modalidades como radioterapia externa (Recomendación B).*

Las metástasis a distancia ocurren en alrededor del 10% de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y representan la causa más frecuente de muerte específica. La respuesta de la enfermedad metastásica al tratamiento con cirugía y/o radioyodo se asocia con mejoría de la sobrevida. Adicionalmente, otras intervenciones como la radioterapia externa, pueden ser de utilidad para el control de la enfermedad y en ocasiones también son de utilidad como tratamiento paliativo.

En pacientes con metástasis a distancia la principal modalidad de tratamiento es la administración de  $^{131}\text{I}$  siempre que las metástasis tengan la habilidad de concentrarlo. El  $^{131}\text{I}$  puede ser suficiente para erradicar metástasis microscópicas en el cuello, mediastino y parénquima pulmonar, pero es menos efectivo para metástasis macroscópicas, metástasis óseas, en sistema nervioso central o paraespinales.

Las metástasis macroscópicas deben ser tratadas quirúrgicamente si esto es técnicamente posible, ya que la cirugía puede ser curativa y/o incrementar la efectividad del radioyodo para el tratamiento de la enfermedad residual.

El tratamiento quirúrgico de las recurrencias debe ser considerado en los siguientes casos: ausencia de enfermedad diseminada, función pulmonar adecuada que permita tolerar resección de la lesión pulmonar, presencia de metástasis en hueso de apoyo y metástasis cerebral que sea técnicamente resecable con el menor daño neurológico posible.

Para el tratamiento de enfermedad metastásica a distancia con  $^{131}\text{I}$ , deberá considerarse lo siguiente: que la dosis empírica no exceda 200 mCi y cuando sea posible realizar un estudio dosimétrico para administrar la mayor dosis con el menor efecto indeseable. Las dosis de  $^{131}\text{I}$  deberán separarse entre sí 12 meses. Es conveniente que después de administrar una dosis  $\geq 200$  mCi se realice un seguimiento de la toxicidad en médula ósea mediante una biometría hemática, inicialmente a las 6 semanas.

Otros grupos sugieren la utilización de dosis de 100 mCi de  $^{131}\text{I}$  para el tratamiento de enfermedad metastásica pudiendo repetirse cada 6 meses.

Diversos autores sugieren seguir el siguiente esquema de tratamiento con  $^{131}\text{I}$  cuando existen metástasis loco-regionales y a distancia:

- Recurrencias loco-regionales en cuello con ganglios < 1 cm o que no pueden ser tratadas quirúrgicamente: 150-175 mCi.
- Metástasis pulmonares, especialmente micronodulares: 175-200 mCi.
- Metástasis óseas: 200 mCi.

Los sitios más frecuentes de metástasis fuera de los ganglios linfáticos regionales son los pulmones y hueso. Entre las metástasis pulmonares que captan radioyodo, las micronodulares (<10 mm) parecen tener un mejor pronóstico que las macronodulares. Las metástasis pulmonares macronodulares pueden ser tratadas con radioyodo si lo captan.

Con respecto a la dosis total de  $^{131}\text{I}$  que debe administrarse, se sugiere el tratamiento debe continuarse administrando hasta que las metástasis dejen de captar  $^{131}\text{I}$ . Esto se evalúa mediante el gammagrama corporal que se realiza con las cuentas residuales de la dosis terapéutica. El límite de la dosis total no se ha establecido en forma precisa pero posiblemente se encuentre alrededor de 700 a 800 mCi.

En general, se observa una respuesta completa en el 17-83% de los casos. La eficacia del tratamiento de las metástasis pulmonares con  $^{131}\text{I}$  es mucho mayor si sólo se detectan en el gammagrama que se realiza después del tratamiento y no por algún otro método de imagen. Igualmente, la respuesta es mejor en individuos jóvenes y con lesiones micronodulares (< 10 mm).

Las metástasis óseas ocurren entre 2.3-12.7% de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y son más frecuentes en el folicular. Cuando son lesiones únicas la posibilidad de respuesta es mayor. Sin embargo, su resolución en ocasiones requiere dosis repetidas de  $^{131}\text{I}$ . Cuando las metástasis óseas se localicen en sitios en donde condicionen un edema significativo, se podrán utilizar glucocorticoides.

*R33. Las metástasis pulmonares podrán tratarse con dosis hasta de 200 mCi de  $^{131}\text{I}$ , mientras continúen captándolo. Los pacientes jóvenes, con metástasis pulmonares que no se identifiquen con métodos de imagen, pero que se detecten en el gammagrama después del tratamiento, así como aquellas micronodulares, tendrán la mejor respuesta.*

*Las metástasis óseas únicas pueden tratarse con dosis repetidas de radioyodo. Se recomienda el uso de radioterapia externa en caso de metástasis óseas focales sintomáticas.*

*En el caso de las metástasis cerebrales se deberá considerar como primera opción el tratamiento quirúrgico cuando sea posible y evaluar el uso de radioterapia externa (Recomendación B).*

### Tratamiento de enfermedad recurrente indetectable por estudios de imagen

Existen pacientes con carcinoma diferenciado recurrente que se identifica por incremento de la tiroglobulina y que no se puede detectar por medios de imagen. Múltiples estudios han mostrado un efecto benéfico del  $^{131}\text{I}$  administrado en forma empírica en estos pacientes. La decisión del tratamiento deberá tomarse sobre la base de un incremento progresivo de la tiroglobulina durante el seguimiento prospectivo.

La ATA y el Consenso de la ETA consideran que este tipo de pacientes podrán tratarse con 100-200 mCi de  $^{131}\text{I}$ . Alrededor del 50% de las metástasis captan el  $^{131}\text{I}$  en estos casos. En dos estudios se detectaron en el 6% y 9% de los casos metástasis pulmonares, en el rastreo corporal después del tratamiento, cuando la tiroglobulina se encontraba mayor de 10 ng/mL. Se ha observado que alrededor del 70% de las metástasis pulmonares pueden desaparecer con un promedio de 3 a 4 tratamientos, después de casi 3 años. En una revisión sistemática se encontró que aproximadamente 60% de los pacientes tienen disminución de las cifras de tiroglobulina después del tratamiento empírico con  $^{131}\text{I}$ .

*R34. En pacientes con concentraciones de tiroglobulina persistentemente altas y que en estudios de imagen no se pueda detectar el sitio de la enfermedad, se podrá utilizar una dosis de 100-200 mCi de  $^{131}\text{I}$  con la finalidad de tratar el cáncer diferenciado de tiroides que lo capte (Recomendación C).*

### Utilidad de la TAC, PET-FDG y del PET-CT

La TAC sin medio de contraste yodado tiene una mayor sensibilidad, especificidad y VPP que la radiografía de tórax para la detección de metástasis pulmonares. La radiografía de tórax convencional sólo permite detectar alrededor del 20% de los casos con metástasis.

La TAC tiene una precisión diagnóstica para la identificación de ganglios metastásicos del 75%, la cual es menor que la del ultrasonido de cuello.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con  $^{18}\text{F}$ FDG ha permitido evaluar con mayor precisión a los pacientes en los cuales no se identifica la presencia de recurrencia mediante un rastreo gammagráfico con  $^{131}\text{I}$ . Desde los primeros estudios se ha observado un fenómeno que tiene un gran valor pronóstico. A este fenómeno se le denomina “flip-flop” (captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG por la lesión pero no del  $^{131}\text{I}$  y viceversa).

Tanto en estudios prospectivos, de cohorte y series de casos, la sensibilidad del PET con  $^{18}\text{F}$ FDG es del 85% al 94%. Si el gammagrama con  $^{131}\text{I}$  resulta negativo, la sensibilidad del PET es del 82% al 94.6%. Con una tiroglobulina mayor de 100 ng/mL, lograda por estimulación con TSH, la sensibilidad es semejante (93.3%). Con tiroglobulina < 10 ng/mL, la sensibilidad del PET con  $^{18}\text{F}$ FDG fue del 10.5%, y con >10 ng/mL fue de 75.6% en una serie de casos. Para la detección de metástasis ganglionares, se observó una sensibilidad y especificidad en ganglios metastásicos  $\leq 1$  cm de 69.7% y 83.3% y en >1 cm de 95.7% y 80% respectivamente. Esta última observación explica la existencia de falsos negativos del PET con  $^{18}\text{F}$ FDG y apoya el uso de ultrasonido cuando se sospeche la presencia de enfermedad loco-regional en cuello. Existen estudios de series de casos que sugieren una mayor sensibilidad del PET con  $^{18}\text{F}$ FDG cuando la TSH es > 20 mU/L y otros en los que fue semejante con TSH inhibida o aumentada.

Cuando se comparan los estudios obtenidos en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides mediante PET y PET-CT se ha observado en series de casos que el PET-CT tiene una mayor precisión diagnóstica, una mejor identificación anatómica de las metástasis y permite identificar lesiones falsas positivas (acumulación fisiológica o no tumoral de la  $^{18}\text{F}$ FDG) del PET, especialmente en cuello. Sin embargo, los estudios con PET-CT en pacientes con tiroglobulina aumentada y rastreo negativo con  $^{131}\text{I}$  han mostrado un VPP del 100% y un VPN 27%. Este VPN sugiere que aun el PET-CT no parece suficiente para asegurar la ausencia de enfermedad residual.

Por otra parte, en otro estudio de serie de casos la sensibilidad del PET-CT para identificar metástasis pulmonares estuvo determinada por el tamaño, siendo del 41% con lesiones < 11 mm y del 94% si son de 11 a 29 mm. Este método no permitió identificar las metástasis pulmonares < 5 mm.

Finalmente, en forma reciente se ha comenzado a utilizar  $^{124}\text{I}$  en los estudios de PET-CT encontrándose que tiene una mayor sensibilidad que la TAC y rastreo con  $^{131}\text{I}$  (100%, 56% y 83% respectivamente).

De igual forma, los pacientes con un PET positivo tienen 7.28 veces más riesgo de muerte siendo la sobrevida promedio de 53 meses. Estas observaciones se fundamentan por la demostración de que la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG se asocia con la presencia de menor diferenciación del cáncer tiroideo o la existencia de variantes agresivas

*R35. En el caso de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, la TAC simple permitirá identificar enfermedad metastásica, especialmente pulmonar. El PET-CT con  $^{18}\text{F}$ FDG es un método altamente sensible en la identificación de enfermedad recurrente y metastásica e identifica los focos neoplásicos cuando el rastreo con  $^{131}\text{I}$  es negativo (Recomendación C).*

#### Matrices de seguimiento prospectivo

Considerando todos los elementos discutidos previamente, en las figuras [1](#), [2](#) y [3](#) se describen las matrices de seguimiento prospectivo de acuerdo con el grupo de riesgo establecido por la SMNE para los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y en la [figura 4](#) el seguimiento después de 12 meses del tratamiento inicial, considerando que el paciente fue tratado con tiroidectomía total o casi total y ablación del remanente.

Debe recordarse que el seguimiento prospectivo es de por vida y que si bien la presencia de recurrencias ocurre con mayor frecuencia en los primeros 10 años, éstas se pueden presentar también posteriormente.

## TABLAS

Clasificación de carcinomas tiroideos de la OMS 2004
Carcinoma papilar
Carcinoma folicular
Carcinoma pobremente diferenciado
Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia
Carcinoma mucinoso
Carcinoma medular
Carcinoma mixto medular y de células foliculares
Carcinoma de células fusiformes con diferenciación semejante al timo
Carcinoma con diferenciación semejante al timo

[Tabla 1.](#) Clasificación histopatológica del carcinoma tiroideo. OMS 2004.

Variantes histopatológicas del carcinoma papilar (OMS 2004)
Variante folicular
Variante macrofolicular
De células altas
De células columnares
De células claras
De células oncocíticas
Difuso esclerosante
Con patrón insular
Cribiforme
Sólido
Con carcinoma de células escamosas o mucoepidermoide
Con carcinoma de células fusiformes y gigantes
Con carcinoma medular
Con estroma semejante a fascitis
Microcarcinoma papilar

[Tabla 2.](#) Variantes del carcinoma papilar. OMS 2004.



SISTEMAS DE ESTRATIFICACIÓN	EORTC	CLINICA MAYO (AGES)	CLINICA LAHEY (AMES)	U. CHICAGO	H. I. KAROLINSKA (DAMES)	CLINICA MAYO MACIS	U. BERGEN (SAG)	OSU	NOGUCHI	MEMORIAL SLOAN KETTERING (GAMES)	U. MUNSTER	NTCTS	U. ALABAMA M.D. ANDERSON	U. V. ARRIXACA	TNM 6ª Ed. AJCC/UICC	CIH	ANKARA
ELEMENTOS CLÍNICOS																	
Edad	x	x	x		x	x			x	x		x	x	x	x	x	x
Género	x								x								
ELEMENTOS HISTOPATOLÓGICOS																	
Tamaño		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x
Grado diferenciación	x	x										x					
Tipo Histológico										x		x		x			
Alteraciones celulares																	
1. Ploidia					x												
2. Atipia nuclear							x										
Necrosis							x										
Localización																	
1. Intratiroidea			x	x							x			x			
2. Multicéntrico								x				x					
Invasión																	
1. Capsular	x					x					x						
2. Extratiroidea		x		x				x				x		x	x	x	
3. Vascular							x										x
Metástasis																	
1. Ganglios cervicales				x				x	x			x					
2. A distancia	x	x	x	x		x		x		x	x	x	x		x	x	x
TRATAMIENTO																	
Resección quirúrgica						x											
Radioyodo																	x

**Tabla 3.** Sistemas de estratificación pronóstica para el cáncer diferenciado de tiroides.

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer); CLÍNICA MAYO (Age, Grade, Extent, Size o AGES); CLÍNICA LAHEY (Age, Metastases, Extent, Size o AMES); UNIVERSIDAD DE CHICAGO (Clinical Class); HOSPITAL E INSTITUTO KAROLINSKA (DNA ploidy, Age, Metastases, Extent, Size o DAMES); CLÍNICA MAYO (Metastases, Age, Complete resection, Invasion, Size o MACIS); UNIVERSIDAD DE BERGEN (Sex, Age, Grade o SAG); UNIVERSIDAD DE OHIO (OSU); CLÍNICA DE TIROIDES NOGUCHI; MEMORIAL SLOAN KETTERING (Grade, Age, Metastases, Extent, Size o GAMES); UNIVERSIDAD DE MÜNSTER (TNM); NATIONAL THYROID CANCER TREATMENT COOPERATIVE STUDY (NTCTS); UNIVERSIDAD DE ALABAMA Y M.D. ANDERSON (UAB&MDA); UNIVERSIDAD DE LA VIRGEN DE ARRIXACA; AJCC/UICC 6ª edición TNM; HOSPITAL INSTITUTO DE CÁNCER TOKYO (CIH); HOSPITAL ONCOLÓGICO ANKARA.

Clasificación TNM de la AJCC/UICC (6ª edición)	
<p><b>T1:</b> Tumor ≤ 2 cm en su diámetro mayor, limitado a la tiroides</p> <p><b>T2:</b> Tumor &gt; 2 cm, pero ≤ 4 cm, en su diámetro mayor, limitado a la tiroides</p> <p><b>T3:</b> Tumor &gt; 4 cm en su diámetro mayor limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (extensión a músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos)</p> <p><b>T4a:</b> Tumor de cualquier tamaño con extensión mas allá de la cápsula tiroidea que invade tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago, o el nervio laríngeo recurrente.</p> <p><b>T4b:</b> Tumor que invade la fascia prevertebral o rodea la carótida o a los vasos mediastinales</p> <p><b>N1a:</b> Metástasis en el nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos)</p> <p><b>N1b:</b> Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales o mediastinales superiores</p> <p><b>M1:</b> Metástasis a distancia</p>	
Menores de 45 años	Mayores de 45 años
<p><b>Estadio I:</b> Cualquier T, cualquier N, M0</p> <p><b>Estadio II:</b> Cualquier T, cualquier N, M1</p>	<p><b>Estadio I:</b> T1, N0, M0</p> <p><b>Estadio II:</b> T2, N0, M0</p> <p><b>Estadio III:</b> T3, N0, M0</p> <p>T1, N1a, M0</p> <p>T2, N1a, M0</p> <p>T3, N1a, M0</p> <p><b>Estadio IVA:</b> T4a, N0, M0</p> <p>T4a, N1a, M0</p> <p>T1, N1b, M0</p> <p>T2, N1b, M0</p> <p>T3, N1b, M0</p> <p>T4a, N1b, M0</p> <p><b>Estadio IVB:</b> T4b, cualquier N, M0</p> <p><b>Estadio IVC:</b> Cualquier T, cualquier N, M1</p>

Clínica Mayo - MACIS -
<p><b>(Metastases, Age, Complete resection, Invasion, Size )</b></p> <p><b>Elementos Clínicos</b></p> <p>Edad</p> <p><b>Elementos Histopatológicos</b></p> <p>Tamaño</p> <p>Resección quirúrgica</p> <p>Invasión local</p> <p>Metástasis a distancia</p> <p><b>Puntaje total</b> = 3.1 (si la edad es ≤ 39 años)  ó 0.08 x edad (si la edad es ≥ 40 años),  + 0.3 x tamaño de tumor en cm,  +1 (con resección quirúrgica incompleta),  +1 (con invasión local),  +3 (con metástasis a distancia)</p> <p><b>Cuatro grupos de riesgo</b></p> <p>Grupo 1 = &lt; 6</p> <p>Grupo 2 = 6.0-6.99</p> <p>Grupo 3 = 7.0-7.99</p> <p>Grupo 4 = &gt; 8.0</p>

**Tabla 4.** Clasificaciones TNM y MACIS para el cáncer diferenciado de tiroides.  
MACIS debe emplearse sólo para carcinoma papilar.

Grupo de riesgo	Características
Muy bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Paciente de cualquier edad, con neoplasia unifocal <math>\leq 1</math> cm</li> <li>* Sin microinvasión vascular o capsular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia</li> <li>* Con resección quirúrgica completa</li> <li>* De estirpe histológica no agresiva</li> <li>* Sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación en cuello</li> </ul>
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Paciente de cualquier edad, con neoplasia <math>&gt; 1</math> cm y <math>\leq 4</math> cm o multifocal</li> <li>* Sin microinvasión capsular o vascular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia</li> <li>* Con resección quirúrgica completa</li> <li>* De estirpe histológica no agresiva</li> </ul>
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Paciente de cualquier edad, con una o más de las siguientes características <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor <math>&gt; 4</math> cm</li> <li>• Invasión extratiroidea o vascular</li> <li>• Estirpe histológica agresiva</li> <li>• Metástasis ganglionares o a distancia</li> <li>• Resección quirúrgica incompleta (tiroidectomía menor a la total o casi total y/o tumor remanente)</li> </ul> </li> </ul>

[Tabla 5.](#) Grupos de riesgo en el carcinoma diferenciado de tiroides  
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE).

Riesgo	Estadio TNM	Edad	Tamaño	N	M	Observaciones	Dosis <sup>131</sup> I en mCi
Muy bajo	I	Cualquiera	≤ 1 cm* unifocal	0	M0	Con resección quirúrgica completa, sin microinvasión capsular o vascular, ni a tejidos peritiroideos o ganglios De estirpe no agresiva y sin metástasis a distancia Sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación en cuello	NR**
Bajo	I o II	Cualquiera	> 1 y ≤ 4 o multifocal	0	M0	Con resección quirúrgica completa, sin microinvasión capsular o vascular, ni a tejidos peritiroideos o ganglios De estirpe no agresiva y sin metástasis a distancia	30-100***
Alto	I o II	< 45	> 4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o invasión vascular o de estirpe agresiva****	0 1a	M0	Resección quirúrgica incompleta o con o sin metástasis al compartimento VI y sin metástasis a distancia	100-150
			> 4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea más allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	1a 1b	M0 M1	Resección quirúrgica incompleta o con metástasis ganglionares o con o sin metástasis a distancia	100-200
	III	> 45	> 4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o invasión vascular o de estirpe agresiva***	0 1a	M0	Resección quirúrgica incompleta, con o sin metástasis al compartimento VI y sin metástasis a distancia	100 -150
	IVA IVB IVC	> 45	> 4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea más allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	0 1a 1b	M0 M1	Resección quirúrgica incompleta, con o sin metástasis ganglionares o a distancia	100-200

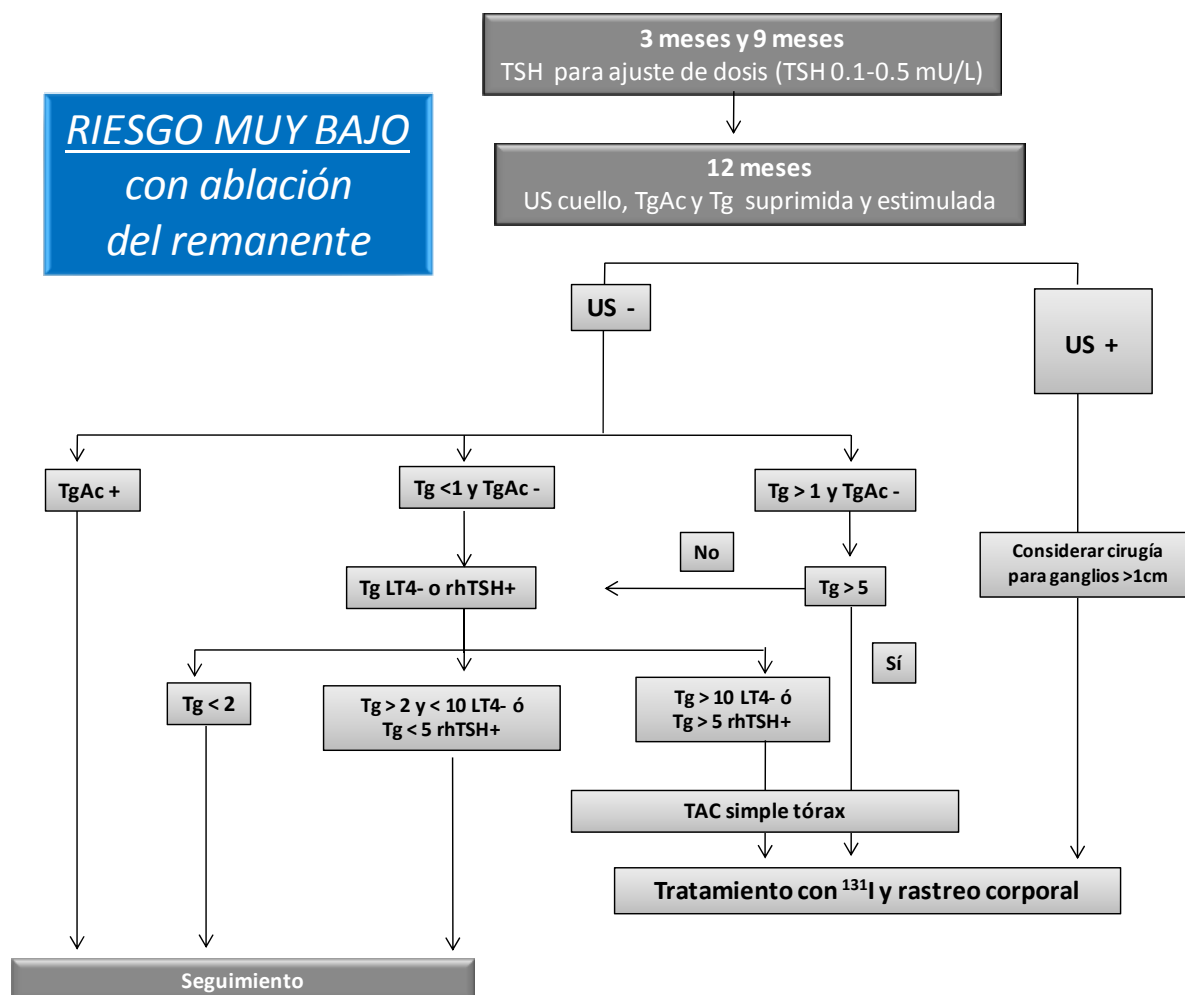
**Tabla 6.** Estratificación del cáncer diferenciado de tiroides por grupo de riesgo y dosis ablativa.

\* Carcinoma papilar o folicular mínimamente invasivo.

\*\* No recomendado. Una dosis baja de <sup>131</sup>I puede facilitar el seguimiento a largo plazo.

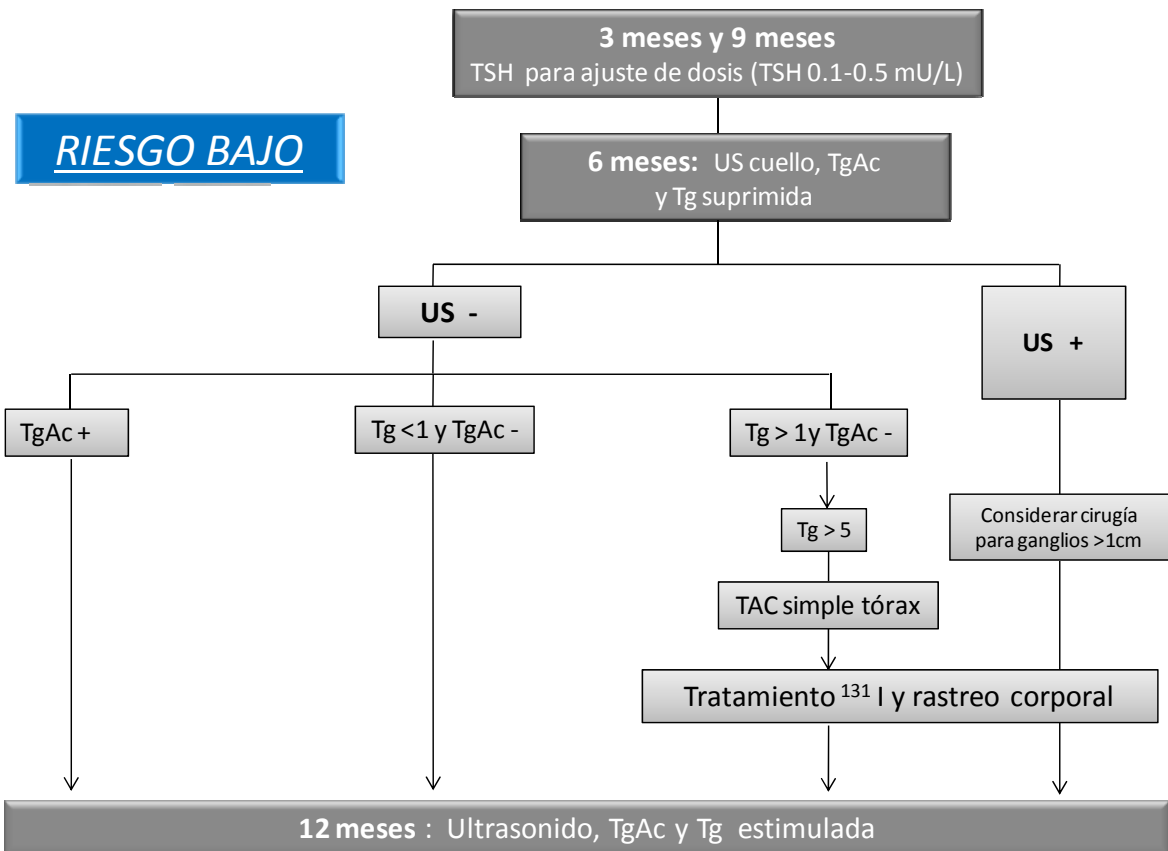
\*\*\* La tendencia actual es emplear la dosis de 75 a 100 mCi porque se logran porcentajes más altos de ablación exitosa.

\*\*\*\* Carcinoma papilar de células altas, columnar, esclerosante difuso, insular difuso o pobremente diferenciado.



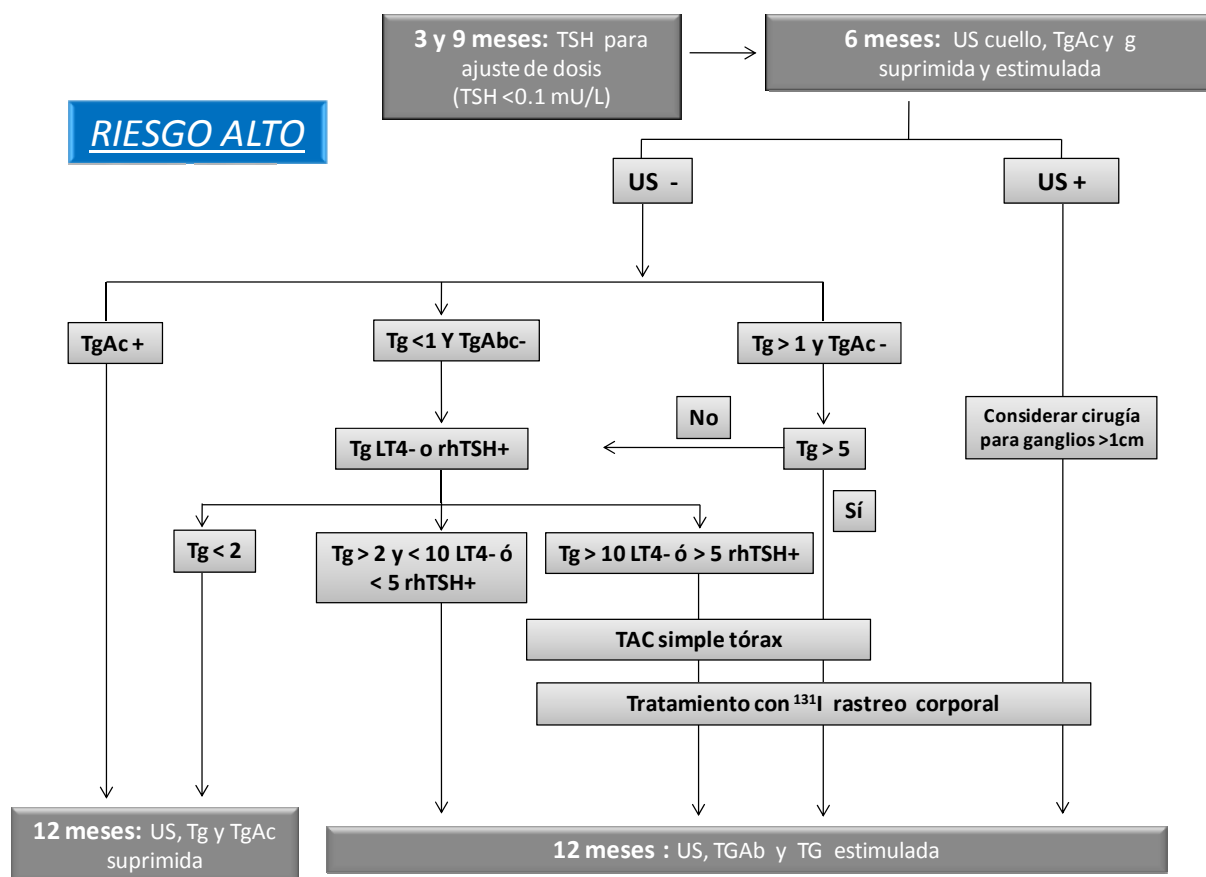
**Figura 1.** Matriz de seguimiento prospectivo del cáncer diferenciado de tiroides

US +: alta sospecha clínica y/o confirmación histopatológica; Tg: tiroglobulina; TgAc: anticuerpos vs tiroglobulina; Tg y TgAc suprimida: bajo tratamiento con LT4; Tg y TgAc estimulada: por suspensión de la levotiroxina (LT4-) o estimulación con TSH recombinante (rhTSH+)



**Figura 2.** Matriz de seguimiento prospectivo del cáncer diferenciado de tiroides

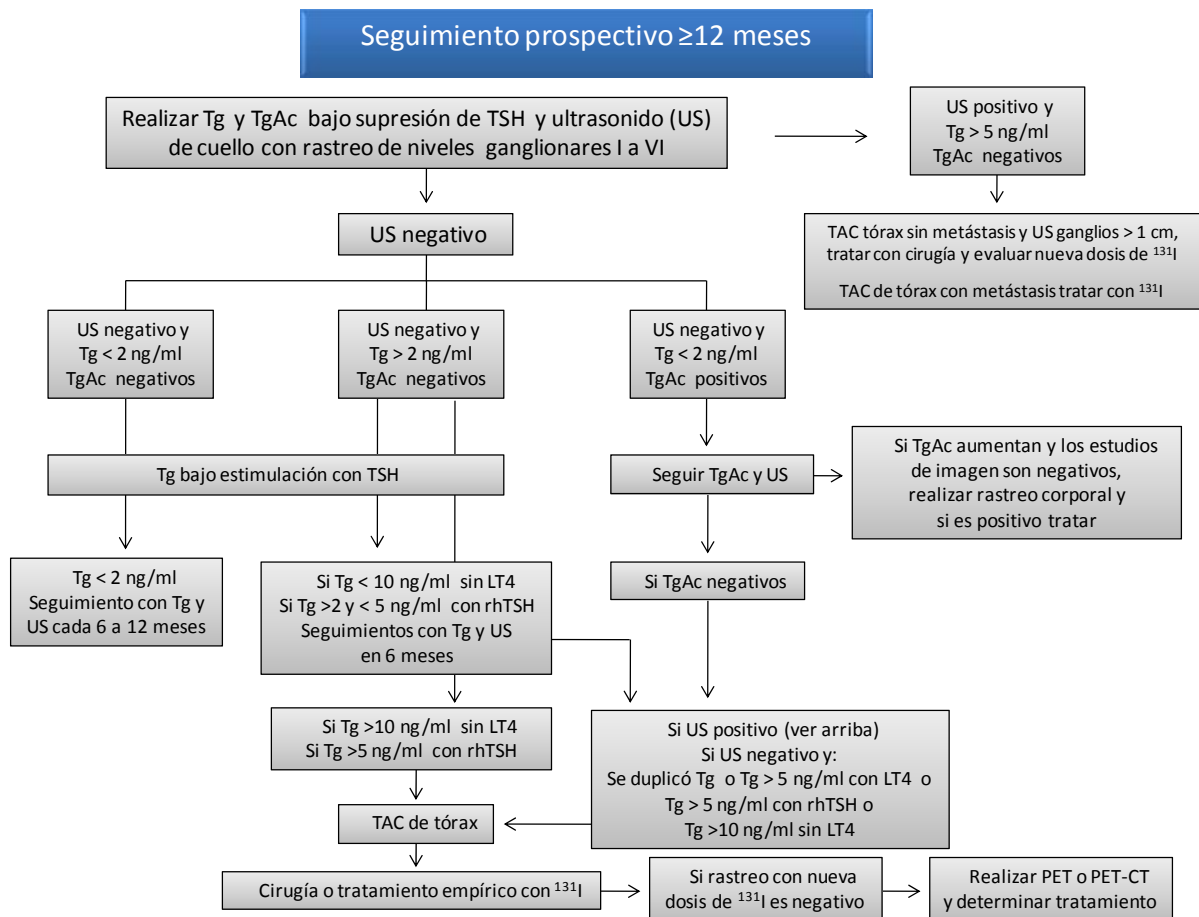
US +: alta sospecha clínica y/o confirmación histopatológica; Tg: tiroglobulina; TgAc: anticuerpos vs tiroglobulina; Tg y TgAc suprimida: bajo tratamiento con LT4; Tg y TgAc estimulada: por suspensión de la levotiroxina (LT4-) o estimulación con TSH recombinante (rhTSH+)



**Figura 3.** Matriz de seguimiento prospectivo del cáncer diferenciado de tiroides

US +: alta sospecha clínica y/o confirmación histopatológica; Tg: tiroglobulina; TgAc: anticuerpos vs tiroglobulina; Tg y TgAc suprimida: bajo tratamiento con LT4; Tg y TgAc estimulada: por suspensión de la levotiroxina (LT4-) o estimulación con TSH recombinante (rhTSH+)





**Figura 4.** Matriz de seguimiento prospectivo del cáncer diferenciado de tiroides después del primer año de tratamiento

Tg: tiroglobulina; US: ultrasonido de cuello; TgAc: anticuerpos contra tiroglobulina; rhTSH: TSH recombinante; LT4: levotiroxina; TAC: tomografía computada; PET: tomografía por emisión de positrones

## Anexo 1

### Niveles de evidencia y grados de recomendación propuestos por SIGN

<i>Nivel de evidencia</i>	
1++	Meta-análisis de alta calidad Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA's) o bien ECCA's con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Meta-análisis bien realizados Revisiones sistemáticas o bien ECCA's con bajo riesgo de sesgo.
1-	Meta-análisis Revisiones sistemáticas o bien ECCA's con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisión sistemática de alta calidad de Estudios de casos y controles y Estudios de cohortes. Estudios de casos y controles de alta calidad Estudios de cohorte de alta calidad Ambos con muy poco riesgo de confusores o sesgos y Alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Casos y controles o estudios de cohorte bien realizados Con poco riesgo de confusores o sesgo Probabilidad moderada de relación causal
2-	Casos y controles o estudios de cohortes con alto riesgo de confusores o sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como son reportes de casos o series de casos.
4	Opinión del experto.
<i>Grados de recomendación</i>	
<i>El grado de recomendación indica la fuerza y la calidad de la evidencia en la que se fundamentó la recomendación. No refleja la importancia clínica de la recomendación.</i>	
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ECCA con nivel 1++ y directamente aplicable a la población blanco o bien  Grupo de evidencia consistente principalmente de estudios con nivel 1+, directamente aplicable a la población blanco y con consistencia promedio demostrada en los resultados.
B	Grupo de evidencia que incluye estudios con nivel 2++, directamente aplicable a la población blanco y con consistencia promedio demostrada de los resultados o bien  Evidencia extrapolada de estudios con nivel 1++ o 1+.
C	Grupo de evidencia de estudios con nivel 2+, directamente aplicable a la población blanco y con consistencia promedio demostrada de los resultados o bien  Evidencia extrapolada de estudios con nivel 2++.
D	Nivel de evidencia 3 - 4 o bien Evidencia extrapolada de estudios con nivel 2+.
<i>Puntos de buena práctica</i>	
✓	Recomendación de buena práctica basada en la experiencia clínica del grupo que desarrolló las guías.

## Anexo 2

### FORMATO DEL REPORTE HISTOPATOLOGICO DEL CANCER DE TIROIDES

La información señalada en este formato de reporte incluye los datos que permiten establecer un adecuado tratamiento y pronóstico de los pacientes con cáncer de tiroides. La información solicitada ayudará a que se tomen las mejores decisiones clínicas en el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Este formato ha sido adaptado de los reportes histopatológicos del Colegio Real de Patólogos de Gran Bretaña (RCP) y del Colegio Americano de Patólogos (CAP) que se estructuró con la 6ª edición del TNM del AJCC/UICC.

REPORTES HISTOPATOLÓGICO DEL CÁNCER DE TIROIDES	
<b>TIPO DE ESPECIMEN</b> <input type="checkbox"/> Tiroidectomía total <input type="checkbox"/> Lobectomía <input type="checkbox"/> Istmusectomía <input type="checkbox"/> Otro (especificar) _____ <input type="checkbox"/> No especificado	<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>  <input type="checkbox"/> PAPILAR <input type="checkbox"/> Microscópico <input type="checkbox"/> Clásico <input type="checkbox"/> Patrón folicular <input type="checkbox"/> Sólido <input type="checkbox"/> Esclerosante difuso <input type="checkbox"/> Células altas <input type="checkbox"/> Células columnares <input type="checkbox"/> Cribiforme <input type="checkbox"/> (asociado a poliposis colónica familiar) <input type="checkbox"/> Otro (especificar) _____  <input type="checkbox"/> FOLICULAR <input type="checkbox"/> Invasión capsular mínima <input type="checkbox"/> Invasión vascular capsular o extracapsular <input type="checkbox"/> Invasión amplia <input type="checkbox"/> Variedad células de Hürthle <input type="checkbox"/> Variedad células claras  <input type="checkbox"/> CARCINOMA POCO DIFERENCIADO  <input type="checkbox"/> MEDULAR  <input type="checkbox"/> ANAPLÁSICO  <input type="checkbox"/> MIXTOS (especificar) _____  <input type="checkbox"/> LINFOMA  <input type="checkbox"/> OTROS: _____
<b>LOCALIZACIÓN DEL TUMOR</b> <input type="checkbox"/> Lóbulo derecho <input type="checkbox"/> Lóbulo izquierdo <input type="checkbox"/> Istmo <input type="checkbox"/> No especificado	
<b>DISTRIBUCIÓN</b> <input type="checkbox"/> Unifocal <input type="checkbox"/> Multifocal <input type="checkbox"/> Bilateral	
<b>EXTENSIÓN</b> <input type="checkbox"/> Intratiroideo <input type="checkbox"/> Invasión capsular <input type="checkbox"/> Invasión extratiroidea (especificar) _____	
<b>TAMAÑO</b> (lesión mayor o única) <input type="checkbox"/> Diámetro en cm <input type="checkbox"/> No evaluable	
<b>MÁRGENES</b> <input type="checkbox"/> Libres de tumor <input type="checkbox"/> Afectados <input type="checkbox"/> No evaluable	
<b>INVASIÓN VASCULAR</b> <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> No determinable	
<b>METÁSTASIS GANGLIONARES</b> <input type="checkbox"/> Ipsilateral ____ de ____ ganglios estudiados <input type="checkbox"/> Contralateral ____ de ____ ganglios estudiados <input type="checkbox"/> Bilateral ____ de ____ ganglios estudiados <input type="checkbox"/> Central ____ de ____ ganglios estudiados <input type="checkbox"/> Otro compartimento <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> No evaluable	<b>OTROS HALLAZGOS</b>  <input type="checkbox"/> Paratiroides. Número ____  <input type="checkbox"/> Bocio  <input type="checkbox"/> Tiroiditis peritumoral  <input type="checkbox"/> Enfermedad de Hashimoto  <input type="checkbox"/> Adenoma  <input type="checkbox"/> Otros (especificar) _____

## Referencias

### Epidemiología

1. Albores-Saavedra J, Earl-Henson D, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype-papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol* 2007; 18:1-7.
2. Bogdanova T, Zurnadzhy L, Greenebaum E, McConnell T, Robbins J, Epstein OV, Olinjnyk VA, Hatch M, Zablotska LB, Tronko MB. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident. *Cancer* 2006; 1071:2559-2566.
3. Cardis E, Fesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouech V, Drozdovitch V, Maceika E, Zvonova I, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:724-732.
4. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA* 2006; 295:2164-2167.
5. Estadísticas sobre tumores malignos en México. *Salud Pública Mex* 1997; 39:1-12.
6. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Mejía-Arangur JM. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45:579-592.
7. Fioretti F, Tavani A, Gallus S, Franceschi S, Negra E, La Vecchia C. Case control study of thyroid cancer in northern Italy: attributable risk. *Int J Epidemiol* 1999; 28:626-630.
8. Granados-García M. Epidemiología y etiología del cáncer de cabeza y cuello. Departamento de epidemiología y tumores de cabeza y cuello del Instituto Nacional de Cancerología. Disponible en:  
<http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1181662434.pdf>
9. Hodgson NC, Button J, Solórzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 1093-1097.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225-249.
11. Kent WDT, Hall SF, Phillip AI, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007; 177:1357-1361.
12. Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1970-1999. *Ann Oncol* 2004; 15:1712-1718.
13. Mitchell I, Livingston EH, Chang AY, Holt Sh, Snyder W, Lingvay H, Nwariaku E. Trends in thyroid cancer demographics and surgical therapy in the United States. *Surgery* 2007; 142:823-828.
14. Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macías T, de la Garza J. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública Mex* 1997; 39:253-258.
15. Petterson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Can* 1996; 65:13-6.
16. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2001. Disponible en:  
<http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>

17. Shi Y, Zou M, Schmidt H, Juhasz F, Stensky V, Robb D, Farid NR. High rates of ras codon: 61 mutations in thyroid tumors in an iodide-deficient area. *Cancer Res* 1991; 51:2690-2693.

## Manifestaciones clínicas y diagnóstico

18. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63-102.
19. Ahuja AT, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C. Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. *Clin Radiol* 1995; 50:229-231.
20. Alexander EK, Heering JP, Benson CB et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4924-4927.
21. Alzahrani AS, Alsuhaibani H, Salam AS et al. Diagnostic accuracy of high-resolution neck ultrasonography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. A prospective study. *Endocr Pract* 2005; 11:165-171.
22. Barden CB, Shister KW, Zhu B et al. Classification of follicular thyroid tumors by molecular signature. Results of gene profiling. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1792-1800
23. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001; 357: 1644-1650.
24. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008; 9:543-549.
25. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93:363-369.
26. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules. The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid* 2004; 14: 43-47.
27. Berker D, Aydin Y, Ustun I et al. The value of fine-needle aspiration biopsy in subcentimeter thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18:603-608.
28. Boelaert K, et al. Serum TSH concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by FNA. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4295-42301.
29. Braga M, Cavalcanti TC, Collac LM et al. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4089-4091.
30. Brander A, Viikinkoski P, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5 year follow-up. *Radiology* 2000; 215:801-806.
31. Brander A, Viikinkoski P, Nickels JI, Kivisaari LM. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181:683-687.
32. Bryson PC, Shores CG, Hart C et al. Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134:581-586.
33. Bursch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:663-710.
34. Cappelli CM, Castellano I, Pirola, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules *Q J Med* 2007; 100:29-35.
35. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist* 1991; 1:194-202.

36. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003; 9:128-136.
37. Cerutti JM, Delcelo R, Amadei MJ et al. A preoperative diagnostic test that distinguishes benign from malignant thyroid carcinoma based on gene expression. *J Clin Invest* 2004; 113:1234-1242.
38. Chan BK, Desser TS, McDougall R, Weigel RJ, Jeffrey RB. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1083-1090.
39. Chen W, Li G, Parsons M, Zhuang H, Alavi A. Clinical significance of incidental focal versus diffuse thyroid uptake on FDG-PET imaging. *PET Clin* 2008; 2:321-329.
40. Choi, JY. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006; 47:609-615.
41. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:1-34.
42. Court-Payen M, Nygaard B, Jacobsen GK et al. UU-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Acta Radiol* 2002; 43:131-140.
43. De Groot, Paloyan E. Thyroid carcinoma and radiation. *JAMA* 1973; 225: 487-491.
44. de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 1990; 150:1422-1427.
45. De-León-Mazariegos R, Canedo-Patzi M, Pérez-Enríquez B et al. Baja capacidad de galectina-3 para discriminar lesiones tiroideas. *Rev Invest Clin* 2004;56; 623-628.
46. Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3411-3417.
47. Durand S, Ferraro-Peyret C, Selmi-Ruby S et al. Evaluation of gene expression profiles in thyroid nodule biopsy material to diagnose thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1195-1202.
48. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3411–3417.
49. Gharib H Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-289.
50. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1995; 1: 410-417.
51. Gharib H. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:44-49.
52. Gough J, Scott-Coombes D, Palazzo FF. Thyroid incidentaloma: an evidence-based assessment of management strategy. *World J Surg* 2008; 32:1264-1268.
53. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:24-28.
54. Hall TL, Layfield LJ, et al. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; 63:718-725.
55. Hamburger JI, Husain M. Contribution of intraoperative pathology evaluation to surgical management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:509-522.
56. Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 335-339.

57. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, et al. The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicious or malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Inter Med* 1990; 150:113-116.
58. Horn-Ross P, Morris JS, Lee M, et al. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the bay area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biom and Prev* 2001; 10: 979-985.
59. Inohara H, Honjo Y, Yoshii T et al. Expression of galectin-3 in fine needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 1999; 85:2475-2484.
60. Ito Y, Amino N, Yokozawa T et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid* 2007; 17: 1269-1276.
61. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocr J* 2009; 56:177-192.
62. Ito Y, Tomoda Ch, Urano T et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg* 2004; 28:1115-1121.
63. Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE et al. Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. *Endocr Pract* 2006; 12:609-614.
64. Jin J, Wilhem SM, McHenry Ch. Incidental thyroid nodule: patterns of diagnosis and rate of malignancy- *Am J Surg* 2009; 197:320-324.
65. Kang HW, No JH, Chung JH et al. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid* 2004; 14:29-33.
66. Kang KW, Kim S, Kang HS et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4100-4104.
67. Kim E-K, Park ChS, Chung WY et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR* 2002; 178:687-691.
68. Kim MJ, Kim E-K, Kwak JY et al. Differentiation of thyroid nodules with macrocalcifications. *J Ultrasound Med* 2008; 27:1179-1184.
69. King DL. Incidence of thyroid carcinoma in fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive thyroid incidentalomas. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 137:400-404.
70. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules. *Arch Surg* 2001; 136:334-337.
71. Kovács RB, Földes J, Winkler G, Bodó M, Sági Z. The investigation of galectin-3 in diseases of the thyroid gland. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:449-453.
72. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D, Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006; 25:1531-1537.
73. Laurence L, Hejblum G, Brigitte F et al. Indications and limits of ultrasound-Guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:24-28.
74. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ, Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:99-110.



75. Lebolleux S, Girad E, Rose M et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3590-3594.
76. Lee HK, Hur MH, Ahn SM. Diagnosis of occult thyroid carcinoma by ultrasonography. *Yonsei Medical Journal*. 2003; 44: 1040-1044.
77. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:24-28.
78. Mazzaferri EL, Sipos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck ultrasonography to define the extent of tumor invasion? *Thyroid* 2008; 18: 597-602.
79. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. *Am J Med* 1992 93:359-362.
80. McHenry Cr, Slusarczyk Sj, et al. Refined use of scintigraphy in the evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 1998; 124:656-661.
81. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:291-313.
82. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 2092-2098.
83. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G et al. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:3015-3020.
84. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803.
85. Papini E, Guglielmi R, Bianchi A et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-1946.
86. Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:3-4.
87. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985; 313:428-436.
88. Rossi ED, Raffaelli M, Minimo C et al. Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasms on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies. *Cancer* 2005; 105:87-95.
89. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:659-673.
90. Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P et al. Galectin-3 as a presurgical immunocytodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5152-5158.
91. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M et al. Characterization of thyroid follicular neoplasms in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:305-317.
92. Schröder S, Marthaler B. Autonomy and malignancy of thyroid gland tumors. A critical analysis of the literature on the existence of hyperfunctioning follicular and papillary thyroid gland carcinomas. *Pathologe* 1996; 17:349-357.
93. Shetty SK. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR* 2006; 187:1349-1356.
94. Shimaoka K, Badillo J, Sopkal JE, et al. Clinical differentiation between thyroid cancer and benign goiter. *JAMA* 1962; 181:179-185.

95. Stulak JM, Grant CS, Farley DR et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006; 141:489-496.
96. Takia S, Terahatab S, Yamashita R, et al. Thyroid calcifications sonographic patterns and incidence of cancer *J Clin Imag* 2004; 28:368-371.
97. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2418-2423.
98. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas; management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126:226-231.
99. Vasko VV, Gaudart J, Allasia C et al. Thyroid follicular adenomas may display features of follicular carcinoma and follicular variant of papillary carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:779-786.
100. Wendy J Mack. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles county females. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 1999; 8:991-997.
101. Wingren G, Hatschek T, Axelson O. Determinants of papillary cancer of the thyroid. *Am J Epidemiol* 1993; 138:482-491.
102. Yi JG. Focal Uptake of fluorodeoxyglucose by the thyroid in patients undergoing initial disease staging with combined PET/CT for non-small cell lung cancer. *Radiology* 2005; 236:271-275.

#### Clasificación histopatológica y agresividad biológica

103. Albores-Saavedra J, Carrick K. Where to set the threshold between well differentiated and poorly differentiated follicular carcinomas of the thyroid. *Endocrine Pathology* 2004; 15:297-305.
104. Albores-Saavedra J, Wu J. The many faces and mimics of papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Path* 2006; 17:1-18.
105. Brown HM, Amdur RJ, Mazzaferri EL. Pathology and classification of thyroid carcinoma. En: Amdur RJ, Mazzaferri EL (eds): *Essential of thyroid cancer management*. Springer, USA 2005:19-31.
106. Carcangiu P, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:1041-1049.
107. Chao TCh, Lin JD, Chen MF. Insular Carcinoma: infrequent subtype of thyroid cancer with aggressive clinical course. *World J Surg* 2004; 28: 393-396.
108. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. IARC Press: Lyon 2004:50-76.
109. Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986; 85:77-80.
110. Evans HL. Encapsulated columnar-cell neoplasms of the thyroid. A report of four cases suggesting a favorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 20: 1205-1211.
111. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid* 2007; 17:655-661.
112. Hedinger C, Williams Dillwyn, Sobin LH, The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63:908-911.

113. Ito Y, Hirokawa M, Fukusina M, Inoue H et al. Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan. *World J Surg* 2008;7:1535-1543.
114. Lin JD, Chao TCh, Huseh Ch. Clinical characteristics of poorly differentiated thyroid carcinomas compared with those of classical papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 234. 228.
115. Machens A, Hinze R, Lautenschläger C, Dralle H. Multivariate analysis of clinicopathologic parameters for the insular subtype of differentiated thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136:941-944.
116. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Human Pathology* 2007; 38:212-219.
117. Rufini V, Salvatori M, Fadda G et al. Thyroid carcinomas with a variable insular component. *Cancer* 2007; 110:1209-17.
118. Sanders EM, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007; 31: 934-45.
119. Volante M, Collini P, Nikiforov YE et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: The Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1256-1264.
120. Volante M, Landolfi S, Chiusa L et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns. *Cancer* 2004; 100: 950-7.

## Reporte histopatológico

121. McNicol AM, Johnson S. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for thyroid cancer histopathology reports. February 2006. The Royal College of Pathologists. Disponible en: <http://www.rcpath.org/resources/pdf/ThyroidDatasetFeb06.pdf>
122. LiVolsi VA, Baloch ZW, CibullM, Mandel S, Udelsman R. Thyroid gland. Head and Neck. July 2006. The Collage of American Pathologists. Disponible en: [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2006/thyroid06\\_pw.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2006/thyroid06_pw.pdf)

## Estratificación por grupos de riesgo

123. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 72:2680 -2685.
124. Beeken S, Roye D, Weiss H, et al. Extent of surgery for intermediate risk well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 2000; 179:51-56.
125. Byar DP, Green SB, Dor P et al. A prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the EORTC Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979; 15:1033-1041.
126. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104:947-953.
127. Comparison Guide: AJCC Cancer Staging Manual, fifth versus sixth edition. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/products/ajccguide.pdf>
128. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:1-34.
129. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:414-424.

130. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. AJCC Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
131. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114:1050 -1058.
132. Hay ID, Grant CS, Taylor WF et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102:1088 -1095.
133. Lang BH, Lo Ch-Y, Chan WF, Lam K-Y, Wan K-Y. Staging systems for papillary thyroid carcinoma. A review and comparison. *Ann Surg* 2007; 245:366-378.
134. Lerch H, Schober O, Kuwert T, et al. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol*. 1997; 15:2067-2075.
135. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-428.
136. Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J Surg* 1994; 18:552-558.
137. Ortiz Sebastian S, Rodriguez Gonzalez JM, Parilla Paricio P, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg* 2000; 135:272-277.
138. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803.
139. Pasiaka JL, Zedenius J, Auer G, et al. Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1992; 112:1154 -1160.
140. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1994; 116:1036 -1041.
141. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. *Cancer* 1998; 83: 1012-1021.
142. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery*. 2004; 135:139-148.
143. Yildirim E. A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance in comparison with other classification systems. *J Am Coll Surg* 2005; 200:378-392.

## Tratamiento quirúrgico

144. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma. *Endocrine Practice* 2001; 7:202-220.
145. Acun Z, Comert M, Cihan A et al. Near-total thyroidectomy could be best treatment for thyroid disease in endemic regions. *Arch Surg* 2004;139:444-447.
146. Agarwald A, Mishra SK. Completion total thyroidectomy in the management of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Aust NZ J Surg* 1996;66:358-360.
147. Asari R Passler Ch, Kaczirek K, Scheuba Ch, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Arch Surg* 2008; 143:132-137.

148. Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J et al. Utility of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *Cytojournal* 2008; 5:1-5.
149. Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 2004; 14:959-963.
150. Bernier M-O, Leenhardt L, Hoang C et al. Survival and therapeutic modalities en patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1568-1573.
151. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246:375-384.
152. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S . The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1364-1369.
153. Borel A-L, Boizel R, Faure P et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:691-698.
154. Caron NR, Tan YY, Ogilvie JB, et al. Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer—is level I, II and V dissection always necessary? *World J Surg* 2006; 30: 833–840.
155. Chao T-C, Jeng LB, Lin J-D, Chen M-F. Completion thyroidectomy for differentiated Thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:896-899.
156. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:3637-3642.
157. Cignarelli M Ambrosi A, Marino A et al. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 2003; 13:1163-1167.
158. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:1-34.
159. Cunha N, Rodrigues F, Cuarado F et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:101-7.
160. Duren M, Yavuz N, Bukey Y et al. Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated Thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region. *World J Surg* 2000;24:1290-1294
161. Ederm E, Gülcelik MA, Kuru B, Alagöl H. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *EJSO* 2003; 29: 747-749.
162. Erbil Y Barbaros U, Issever H et al. Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Clin Otolaryngol* 2007; 32:32–37.
163. Eroglu A, Berberoglu U, Buruk F, Yildirim E. Completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 1995; 59:261-267.
164. Fish S. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37:401-417.
165. Frilling A, Görges R, Tecklenborg K et al. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* 2000; 128:1067-1074.

166. Giles Y, Boztepe H, Terzioğlu T, Tezelman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. *Arch Surg* 2004; 139: 179-182.
167. Gosnell JE, Clark OH. Surgical approaches to thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37:437-455.
168. Grigsby PW, Reddy RM, Moley JF, Hall BL. Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment. *Surgery* 2006; 140:1043-1049.
169. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low or high risk papillary thyroid cancer. *Ann of Surg Oncol* 2005; 12:81-89.
170. Huan-Wen C. Thyroid carcinomas with brain or skull metastases. *The Endocrinologist*. 2005; 15:303-307.
171. Hurtado-López LM. Extensión de la cirugía del cáncer bien diferenciado de tiroides y su relación con la morbilidad quirúrgica. *Cir Ciruj* 2007; 75:71-74.
172. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg* 2007; 31:2085-2091.
173. Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits and risks. *World J Surg* 2007; 31:905-915.
174. Ito Y, Tomoda C, Uruno T et al. Ultrasonographically and anatomic-pathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2005; 29:917-920.
175. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: "complete rational approach". *World J Surg* 2000; 24:942-951.
176. Kim MJ, Kim EK, Kim BM et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates washouts: the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer *Clin Endocrinol* 2009; 70:141-151.
177. Kouvaraki M, Shapiro SE, Fornage BD et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003; 134:946-955.
178. Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004; 114:403-406.
179. Kupferman ME, Weinstock YE, Santillan AA et al. Predictors of level V metastasis in well-differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2008; 30:1469-1474.
180. Lebouleux S, Girard E, Rose M et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:3590-3594.
181. Lee MJ, Ross DS, Muller PR, Daniels GH, Dawson SL, Simeone JF. Fine-needle biopsy of cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a prospective comparison of cytopathologic and tissue marker analysis. *Radiology* 1993; 187:851-854.
182. Lee SH, Lee SS, Jin SM, Kim JH, Rho YS. Predictive factors for central compartment lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118:659-662.
183. Lin D, Chen S-T, Chao TCh, Hsueh Ch, Weng HF. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arc Surg* 2005; 140:940-945.
184. Lo CY, Chan W-F, Lam K-Y, Wan K-Y. Optimizing the treatment of AMES high-risk papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004; 28:1103-1109

185. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-428.
186. Musacchio MJ, Kim AW, VijungcoJD Prinz RA. Greater local recurrence occurs with "berry picking" than neck dissection in thyroid cancer. *Am Surg* 2003; 69:191-196.
187. National Comprehensive Cancer Network Thyroid Carcinoma. NCCN. Guidelines 2009.  
Disponibile en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
188. Sungler P, Niederle B. Surgical treatment of thyroid carcinoma. *Eur Surg* 2006;38:41-44
189. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1401-1404.
190. Paolo Miccoli, Minuto MN, Ugolini C et al. Intrathyroidal differentiated thyroid carcinoma: tumor size-based surgical concepts. *World J Surg* (2007) 31: 888-894.
191. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 2999 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 3713-3720
192. Pellizo MR, Boschin IM, Taniato A et al. Papillary thyroid carcinoma: 35-year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clin Nucl Med* 2007; 32:440-444.
193. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005;138:1095-1101
194. Rafferty MA, Goldstein DP, Rotstein L et al. Completion thyroidectomy versus total thyroidectomy: is there a difference in complication rate? An analysis of 350 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205:602-607.
195. Reddy RM, Grisgsby PW, Moley JF, Hall BL. Lymph node metastases in differentiated thyroid cancer under 2 cm. *Surgery* 2006; 140:1050-1055.
196. Roye BD, Weiss H, Sellers M, Urist M, Diethelm A, Goepfert H. Extent of surgery for intermediate-risk well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 2000; 179:51-56.
197. Saadi H, Kleidermacher P, Esseltyn C. Conservative management of patients with intrathyroidal well-differentiated follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2001; 130:30-35.
198. Seiler CA, Vorburger SA, Bürgi U, Candinas D, Schmid SW. Extended resection for thyroid disease has less operative morbidity than limited resection. *World J Surg* 2007; 31:1005-1013.
199. Sevim, T. Risk factors for permanent laryngeal nerve paralysis in patients with thyroid carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2007; 32:378-383.
200. Siassakos D, Gourgoutis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, Hadjiyannakis E. Thyroid microcarcinoma during thyroidectomy. *Singapore Med J* 2008; 49:23-25.
201. Sigstad E, Heilo A, Paus E et al. The usefulness of detecting thyroglobulin in fine-needle aspirates from patients with neck lesions using a sensitive thyroglobulin assay. *Diagn Cytopathol* 2007; 35:761-767.
202. Siperstein AE, Clark O. Surgical therapy. En *The thyroid. Fundamental and Clinical Text*. Eighth edition. Braverman L E and Utiger RD eds. Lippincott Williams and Wilkins. 2000: 898-903.
203. Snozek CLH, Chambers EP, Reading CC et al. Serum Thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4278-81.
204. Stojadinovic A, Shoup M, Ghossein RA et al. The role of operations for distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2002; 131:636-643.



205. Stulak JM, Grant CS, Farley DR et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006; 141:489-496.
206. Sugitani I, Yanagisawa A, Shimizu A, Kati M, Fujimoto Y. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. *World J Surg* 1998; 22: 731-737.
207. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, Yamamoto M. Prospective outcome of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. *World J Surg* 2008; 11:2494-2502.
208. Toniato A, Boschin IM, Piotta A et al. Complications in thyroid surgery for carcinoma: one institution's surgical experience. *World J Surg* 2008; 32:572-575.
209. Turanli S. Is the type of dissection in lateral neck metastasis for differentiated thyroid carcinoma important? *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2007; 136:957-960.
210. Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K et al. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J. Surg* 2002; 29:483-485.
211. Wada N, Suganuma N, Nakayama H et al. Microscopic regional lymph node status in papillary thyroid carcinoma with and without lymphadenopathy and its relation to outcomes. *Langenbecks Arch Surg.* 2007; 392:417-422.
212. Wanebo H, Coburn M, Teates D, Cole B. Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Annals of Surgery* 1998; 227: 912-921.
213. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007; 31: 895-904.
214. Witte J, Goretzki PE, Dieken J, Simon D, Röher HD. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26: 1017-1022.
215. Yanir Y, Doweck I. Regional metastases in well-differentiated thyroid carcinoma: pattern of spread. *Laryngoscope* 2008; 118:433-436.
216. Lundgren C, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma. A population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006; 106:524-531.
217. Ross DS, Litofsky D, Ain KB et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1043-1048.

## Tratamiento médico

### Preparación del paciente y rastreo corporal diagnóstico

218. Bajen T, Mane S, Munoz A, Garcia JR. Effect of a diagnostic dose of 185 MBq <sup>131</sup>I on postsurgical thyroid remnants. *J Nucl Med* 2000; 41:2038-2042.
219. Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Practice Epidemiol Mental Health* 2006; 2:23:1-5.
220. Christensen CR, Glowinski JV, Brown PH, Morton KA. The effect of gadolinium contrast media on radioiodine uptake by thyroid gland. *J Nucl Med Technol* 2000; 28:41-44.
221. Cholewinski SP, Yoo KS, Klieger PS, O'Mara RE. Absence of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq <sup>131</sup>I. *J Nucl Med* 2000; 41:1198-1202.
222. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:1-34.

223. De la Cruz F. Iodine absorption after topical administration. *West J Med* 1987; 146:43-45.
224. ESUR Guidelines on Contrast Media. Version 7.0. Disponible en: [http://www.esur.org/Contrast\\_media.46.0.html?&cHash=c7948c1f13&directory=&picid=23&totalCount=32](http://www.esur.org/Contrast_media.46.0.html?&cHash=c7948c1f13&directory=&picid=23&totalCount=32)
225. Goslings BM. Effect of a low iodine diet on  $^{131}\text{I}$  therapy in follicular thyroid carcinomata. *J Endocrinol* 1975; 64:30P.
226. Grisby, P. Preparation of patients with thyroid cancer for  $^{131}\text{I}$  scintigraphy or therapy by 1–3 weeks of thyroxine discontinuation. *J Nucl Med* 2004; 45: 567-570.
227. Hamburger JL. Diuretic augmentation of  $^{131}\text{I}$  in inoperable thyroid cancer *N Engl J Med* 1969; 280:1091-1094.
228. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic  $^{131}\text{I}$  and  $^{123}\text{I}$ . *Eur J Nucl Med* 2002; 29:783-88.
229. Huic D, Medvedec M, Dodig D, et al. Radioiodine uptake in thyroid cancer patients after diagnostic application of low-dose  $^{131}\text{I}$ . *Nucl Med Commun* 1996; 17:839–842.
230. Jeevanram RK, Shah DH, Sharma SM, et al. Influence of initial large dose on subsequent uptake of therapeutic radioiodine in thyroid cancer patients. *Nucl Med Biol* 1986; 13:277–279.
231. Klain, M. Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2002;29: 479-485.
232. Koong SS et al. Lithium as a potential adjuvant to  $^{131}\text{I}$  therapy of metastatic well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:912-916.
233. Krishnamurthy VR, et al. Severe hyponatremia: A Danger of Low-Iodine Diet. *Thyroid* 2007; 17:889- 892.
234. Lassmann, M, Luster M, Hanscheid H, Reiners C. Impact of  $^{131}\text{I}$  diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med* 2004; 45:619–625.
235. Lees W, Mansberg R, Roberts J, Towson J, Chua E, Turtle J. The clinical effects of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq  $^{131}\text{I}$ . *Eur J Nucl Med* 2002; 29:1421–1427.
236. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of  $^{131}\text{I}$  after 185-MBq  $^{131}\text{I}$  diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:242–246.
237. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid patients. *Clinical Endocrinology*. 2002. 57, 523-527
238. Liu YY, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin Endocrinol* 2006; 64:617-624.
239. Mandel SJ, Shankar LK, Bernard F. Superiority of  $^{123}\text{I}$  compared with  $^{131}\text{I}$  scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2001; 26:6-9.
240. Maruca J, Santner S, Miller K, Santen RJ. Prolonged iodine clearance with a depletion regimen for thyroid carcinoma: concise communication. *J Nucl Med* 1984; 25:1089-1094.
241. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, et al. Low iodine diet in  $^{131}\text{I}$  ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 1983; 8:123-126.
242. McDougall IR. 74 MBq  $^{131}\text{I}$  does not prevent uptake on therapeutic doses of  $^{131}\text{I}$  (i.e. it does not cause stunning) in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 1997; 18:505–512.

243. Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001; 11:749-755.
244. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. *Thyroid* 2003; 13:333-340.
245. Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of <sup>131</sup>I on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:1546-1550.
246. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Jost L. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2):ii99-ii101.
247. Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 28: 1888-1891.
248. Pacini F, Schlumberger M, Harmer et al. Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:651-659.
249. Park H, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga M. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of <sup>131</sup>I. *Thyroid* 1994; 4:49-54.
250. Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remanents/metastasis without stunning: An ongoing dilemma. *Thyroid* 1997; 7:277-280.
251. Phillips BD, et al. Lithium toxicity precipitated by profound hypothyroidism. *Thyroid* 2008; 18:651-654.
252. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2003; 58:428-435.
253. Sánchez R, Espinosa-de-los-Monteros AL, Mendoza V, et al. Adequate thyroid-stimulating hormone levels after levothyroxine discontinuation in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Med Res.* 2002; 478-482.
254. Schlumberger M. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N Eng J Med* January 1998; 335:297-306.
255. Shakir M, Krook LS, Schraml FV, Hays JH, Clyde PW. Symptomatic hyponatremia in association with a low-iodine diet and levothyroxine withdrawal prior to <sup>131</sup>I in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008; 18:787-792.
256. Shankar LK, Yamamoto AJ, Alavi A, Mandel SJ. Comparison of <sup>123</sup>I scintigraphy at 5 and 24 hours in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2002; 43:72-76.
257. Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, et al. The role of <sup>123</sup>I diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to <sup>131</sup>I scanning: avoidance of negative uptake due to stunning. *Clin Endocrinol* 2001; 55:515-21.
258. Silberstein EB. Comparison of outcomes after <sup>123</sup>I versus <sup>131</sup>I preablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2007; 48:1043-1046.
259. Sonenberg M. Low-iodine diet in the treatment of DTC with radioactive iodine. *Endocrine* 2002; 17:141-143.
260. Sternthal E, Lipworth L, Stanley B, Abreau C, Fang SL, Braverman LE. Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodide. *N Engl J Med* 1980; 303:1083-1088.
261. Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, et al. Reevaluation of stringent low iodine diet in outpatient preparation for radioiodine examination and therapy. *Endocr J* 2005; 52:237-240.

262. Tomoda C, Kitano H, Uruno T, et al. Transcutaneous iodine absorption in adult patients with thyroid cancer disinfected with povidone-iodine at operation. *Thyroid* 2005; 15:600-603.
263. Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, Le Guen B. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid* 2001; 4:353-360.

#### TSH recombinante humana (rhTSH)

264. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4110-4115.
265. Barbaro D, Boni G. Radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants after preparation with recombinant human TSH: Why, how and when. *Eur J Surg Oncol* 2007; 22:535-540.
266. Cooper D, Doherty G, Haugen B, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006; 16:1-33.
267. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926-932.
268. Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C, et al. Clinical experience with recombinant human thyrotrophin (rhTSH) in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2000; 15:211-217.
269. Haugen B, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3877-3885.
270. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337:888-896.
271. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:49-64.
272. Luster M. Present status of the use of recombinant human TSH in thyroid cancer management. *Acta Oncol* 2006; 45:1018-1030.
273. Mazzaferri E, Robbins R, Spencer C, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433-1441.
274. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:188-196.
275. Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, Luster M, Mazzaferri E, Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: the German perspective. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:404-414.
276. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi <sup>131</sup>I: A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4063-4068.

277. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J, 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.
278. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:878–884.
279. Robbins RJ, Driedger A, Magner J; U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid* 2006; 11:1121-1130.
280. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal is comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:619-625.
281. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001; 11:865-869.
282. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, et al. A Comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) <sup>131</sup>I administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3542–3546.
283. Woodmansee W, Haugen B. Uses for recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter. *Clin Endocrinol* 2004; 61:163–173.

#### Tratamiento con <sup>131</sup>I

284. Bal C, Kumar A, Tripathi M, et al. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 449-455.
285. Benua R, Cicale N, Sonenberg M, Rawson R. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol* 1962; 87:171-179.
286. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Brenner W, Mester J, Henze E, Clausen M. Salivary gland protection by amifostina in high-radioiodine treatment: Results of a double – blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3542-3549.
287. Watkinson JC; British Thyroid Association. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. *Nucl Med Commun* 2004; 25:897-900.
288. Brown A, Chen J, Hitchcock Y, Szabo A, Shrieve D, Tward J. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 504–515.
289. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. <sup>131</sup>I Therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: Results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3512-3515.
290. Ceccarelli C, Canale D, Vitti P. Radioactive iodine (<sup>131</sup>I) effects on male fertility. *Current Opinion in Urology* 2008; 18:598-601.

291. Chow Sm, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:992-1000.
292. Coliez R, Tubiana M, Dutreix J, Guelfi J. Results of examination of 85 cases of cancer of the thyroid with radioactive iodine. *J Radiol Electrol Arch Electr Medicale* 1951; 32:881-895.
293. Coliez R, Tubiana M, Dutreix J. Problems of dosimetry posed by the utilization of radioactive iodine in the treatment of cancer of the thyroid. *J Radiol Electrol Arch Electr Medicale* 1954; 35:22-27.
294. Coliez R, Tubiana M, Sung S. Disappearance of pulmonary metastases of a thyroid cancer under the action of radioactive iodine <sup>131</sup>I. *J Radiol Electrol Arch Electr Medicale* 1951; 32:396-399.
295. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:112-130
296. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in Outcome? *World J Surg* 1994; 18:123-130.
297. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll R, Gulec S. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. Largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 2003; 44:451-56.
298. Grunwald F, Schomburg A, Mezel C, et al. Changes in the blood picture after radioiodine therapy of thyroid cancer. *Med Klin* 1994; 10:522-8.
299. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26:879-885.
300. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C., Testicular dose and fertility in men following <sup>131</sup>I therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2002; 56:755-8.
301. Iqbal MB, Sharma R, Underwood SR, Kaddoura S. Radioisotopes and airport security. *Lancet* 2005; 366:342.
302. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16:1229-1242.
303. Mazzaferri E, Kloos R. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1447-63.
304. Mazzaferri E. A randomized trial of remnant ablation - In search of an impossible dream? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3662-3664.
305. Mazzaferri E. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-428.
306. Nakada K, Tshibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005; 46:261-266.
307. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803.
308. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metabol* 1989; 69:186-190.

309. Norma Oficial Mexicana NOM-013-NUCL-1995. Requerimientos de seguridad radiológica para egresar a pacientes a quienes se les ha administrado material radioactivo. Disponible en: <http://www.economia.gob.mx/work/normas/noms/1999/013nucl.pdf>. El Proyecto de Modificación a la Norma en el DOF publicado el 20 de agosto del 2008 en: <http://www.economia.gob.mx/work/normas/noms/kpronamo/pmod013nucl.pdf>
310. Robeson W, Ellwood J, Margulies P, Margouleff D. Outcome and toxicity associated with maximum safe dose radiiodine treatment of metastatic thyroid cancer. Clin Nuclear Med 2002; 27: 556-66.
311. Rubino C, Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer 2003; 89:1638–1644.
312. Sawka A, Lakra D, Leas J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol 2008; 69:479-490.
313. Sawka A, Leas J, Alshehris B, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol 2008; 68:610-617.
314. Sawka A, Thephamongkhol K, Browers M, Thabane L, Browman G, Gerstein H. A Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:3668-3676.
315. Sawka A, Thabane L, Parlea L et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 2009; 19:451-457.
316. Seidlin S, Oshry E, Yallow AA. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1948; 8:423–432.
317. Sinzinger H, Aiginger P, Neumann I, Havlik E. Radiation alarm at an airport after radioiodine therapy. Nucl Med Commun 2005; 26:67-68.
318. Sioka C, Kouraklis G, Zafirakis A, Manetou A, Dimakopoulos N. Menstrual cycle disorders after therapy with <sup>131</sup>I. Fertil Steril 2006; 86:625-628.
319. Souza R, Franco M, Purish S. Radioiodine therapy and age at menopause in patients with thyroid cancer. Clin Endocrinol 2006; 64: 225-226.
320. Sipos JA, Mazzaferri EL. The therapeutic management of differentiated thyroid cancer. Expert Opin Pharmacother 2008; 9:2627-2637.
321. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 78: 92-93.
322. Walter M, Turtzchi C, Schindler C, et al. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: Long-term results of a longitudinal cohort study. J Nucl Med 2007; 48:1620-1625.
323. Wartofsky L. Therapeutic controversy. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metabol 1998; 83:4195-4203.

#### Terapia supresiva con hormonas tiroideas y grupos de riesgo

324. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16:1-34.

325. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803.
326. Pujol P, Daures JP, Nsakala N et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4318-4323.
327. Cooper D, Specker B, Ho M et al. Thyrotropin suppression and disease in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8:737-744.
328. Jonklaas J, Sarlis N, Litofsky D et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16:1229-1242.
329. McGriff N J, Csako G, Gourgiotis L et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34:554-564.
330. Hovens G, Stokkel MP, Kievit J et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2610-2615.
331. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1:32-40.

#### Radioterapia externa

332. Amdur RJ, Mendenhall WM, Mazzaferri EL. Indications for external beam radiation therapy for differentiated thyroid cancer. *Essentials of Thyroid Cancer Management*. New York: Springer; 2005. p. 407-411.
333. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol* 2005; 63:418-427.
334. Brierley JD, Tang RW. External radiation therapy of papillary cancer. En: *Thyroid Cancer. A comprehensive guide to clinical management*. Wartofsky L, Van Nostrand D, eds. Human Press; 2007: 485-489.
335. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Clin Med Endocrinol Metab* 2008; 37: 497-509.
336. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma: with combination doxorubicin and radiation. *Cancer* 1987; 60:2372-2375.
337. O'Connell MA, Hern RP, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 733-739.
338. Philips P, Hanzen C, Andry G, Van Houtte P, Früuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19:399-404.
339. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:714-720.
340. Shimaoka K, Shenfeld D, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56:2155-2160.
341. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowics MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, an external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82:375-88.



342. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985; 55:2062–2071.

### Quimioterapia y nuevas alternativas de tratamiento

343. Fassnacht M, Kreissl M, Weismann D, Allolio B. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignances. *Pharmacol Ther* 2009; 123:117-141.
344. Brown R, Cohen E. Novel approaches in the treatment of thyroid cancer. *Update Cancer Ther* 2008; 3:1-11.

### Seguimiento prospectivo

345. Bal CS, Kumar A, Chandra P, Dwivedi SN, Mukhopadhyaya S. Is chest x-ray or high resolution computed tomography scan of the chest sufficient investigation to detect pulmonary metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2004; 14: 217-225
346. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003; 13:3-126.
347. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1107-1111.
348. Bernier M, Leenhardt L, Hoang C, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1568-73.
349. Borel AL, Boizel R, Faure P, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 691-298.
350. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:76-81.
351. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003; 139:346-351.
352. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3637-42.
353. Chung JK, So Y, Lee JS et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative <sup>131</sup>I whole-body scan. *J Nucl Med* 1999; 40:986-992.
354. Chung J, Park Y, Kim T, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol* 2002; 57:215-221.
355. Crocetti U, Durante C, Attard M et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2008; 18, 1049-1053.
356. David A, Blotta A, Bondanelli M, et al. Serum thyroglobulin concentrations and <sup>131</sup>I wholebody scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 2001; 42:1470–1475.

357. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole body scintigraphy in follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:1342-1348.
358. De Groot U, Hoyer K, Refetoff, et al. Serum antigen and antibodies in the diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 45:1220-1226.
359. Demers CM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry ed. Disponible en: [http://www.nacb.org/lmpg/thyroid\\_lmpg\\_pub.stm](http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_lmpg_pub.stm)
360. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2892-99.
361. Farrag TY, Agrawal N, Sheth S, et al. Algorithm for safe and effective reoperative thyroid bed surgery for recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2007; 29:1069-1074.
362. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st Part: assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Ann Biol Clin* 1996; 54:337-342.
363. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996; 37:1468-1472.
364. Frilling A, Tecklenborg K, Georges R et al. Preoperative diagnostic value of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2001; 234:804-811.
365. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, et al. Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: Comparison with recombinant human thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:648-652.
366. Giovanella L. Highly sensitive thyroglobulin measurements in differentiated thyroid carcinoma management. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1067-1073.
367. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:49-55.
368. Grünwald F, Kalicke T, Feine U et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1547-1552.
369. Hall N, Kloos R. Pet imaging in differentiated thyroid cancer: where does it fit and how do we use it? *Arch Bras Endocrinol Metab* 2007; 51:793-805.
370. Harish K. Thyroglobulin: current status in differentiated thyroid carcinoma (review). *Endocrine Regulations* 2006; 40:53-67.
371. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3877-3885.
372. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12:37-43.
373. Heller KS. Do all cancers need to be treated? The role of thyroglobulin in the management of thyroid cancer: the 2006 Hayes Martin Lecture. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:639-643.

374. Hijiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol*. 1999; 11:240–244.
375. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabescu Y, et al. <sup>131</sup>I treatment and high-resolution CT: Results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 3:825–830.
376. Kabasakal L, Selçuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I. Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1500-15004.
377. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4683-4689.
378. Kloos RT, Mazzaferri EL. A Single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5047-5057.
379. Kloos, RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1519-1525.
380. Kumar A. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1994; 4:199-202.
381. Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004; 114:403-406.
382. Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD. "Hook effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (2): 361–364.
383. Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid* 2004; 14:1091–1096.
384. Lubberink M, van Schie A, de Jong HW, van Dongen GA, Teule GJ. Acquisition settings for PET of <sup>124</sup>I administered simultaneously with therapeutic amounts of <sup>131</sup>I. *J Nucl Med* 2006; 47:1375-1381.
385. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings on serum thyroglobulin and <sup>131</sup>I whole-body scanning. *J Nucl Med* 2005; 46:1473-1480.
386. Marchesi M, Biffoni M, Biancari F, Berni A, Campana FP. Predictors of outcome for patients with differentiated and aggressive thyroid carcinoma. *Eur J Surg Suppl* 2003; 588:46–50.
387. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Assay of thyroglobulin in serum thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:468-472.
388. Mazzaferri E, Kloss RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1447-1463.
389. Mazzaferri E, Robbins R, Spencer C, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433–1441.
390. Mazzaferri EL. Empirically treating high serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 2005; 46:1079-1088.
391. Mazzaferri, E. Will highly sensitive thyroglobulin assays change the Management of thyroid cancer? *Clin Endocrinol* 2007; 67:321-323.
392. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid* 2004; 14:510-520.

393. Moog F Linke R, Manthey N et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41:1989-1995.
394. Morgenthaler NG, Froehlich J, Rendl J, et al. Technical evaluation of a new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin. *Clin Chem* 2002; 48:1077-1083.
395. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005; 115:237-243.
396. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg* 1996; 131:187-191.
397. Ort S, Goldenberg D. Management of regional metastases in well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; 41:1207-1218.
398. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, Pinchera A. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 28:1888-1891.
399. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1401-1404.
400. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5686-5690.
401. Palmedo H, Bucerius J, Joe A et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact in patient's management. *J Nucl Med* 2006; 47:616-524.
402. Pak H, Gourgiotis L, Chang WJ, et al. Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: The NIH experience. *J Surg Oncol* 2003; 82:10-18.
403. Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence on rhTSH on [(18)F] fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Molec Imaging* 2002; 29:641-647.
404. Phan HT, Jager PL, Paans AM, et al. The diagnostic value of <sup>124</sup>I-PET in patients with thyroid differentiated cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:958-965.
405. Phan HT, Jager PL, van der Wal JE, et al. The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:77-83.
406. Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:134-139.
407. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson ST, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008; 113:48-56.
408. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson S, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human TSH sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3242-3247.
409. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:498-505.

410. Ronga G, Filesi M, Montesano T, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A four years experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48:12-19.
411. Rosario PW, Purisch S. Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical Management of low risk patients with thyroid cancer with Tg on T4 < 1 ng/mL determined by traditional assays? *Clin Endocrinol* 2008; 68:338-342.
412. Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 1992; 33:1478-1480.
413. Rutten E. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clinical Endocrinol* 2004; 61:61-74.
414. Schaadt B, Feldt-Rasmussen U, Rasmusson B, et al. Assessment of the influence of thyroglobulin (Tg) autoantibodies and other interfering factors on the use of serum Tg as tumor marker in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1995; 5:165-170.
415. Schlüter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative <sup>131</sup>I scan. *J Nucl Med* 2001; 42:77-8.
416. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F et al. Long-term of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:960-967.
417. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2487-2495.
418. Schneider AB, Pervos R. Radioimmunoassay of human thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:126-137.
419. Snozek CLH, Chambers EP, Reading CC, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4278-4281.
420. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5566-5575.
421. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan C, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1121-1127.
422. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem* 1996; 42:164-173.
423. Spencer CA. Thyroid profiling for the 1990s: free T<sub>4</sub> estimate or sensitive TSH measurement. *J Clin Immunoassay* 1989; 12:82-89.
424. Tuttle MR, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36:753-778.
425. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Watanabe S. Modified radical neck dissection for differentiated thyroid cancer: operative technique. *World J Surg* 2004; 28:1199-1203.
426. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12:121-134.

427. Van Tol KM, Jager PL, de Vries EG et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative whole body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:589-596.
428. Vitale G, Lupoli GA, Ciccarelli A, et al. The use of recombinant human TSH in the follow-up of differentiated thyroid cancer: experience from a large patient cohort in a single centre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:247–252.
429. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, et al. [<sup>18</sup>F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic <sup>131</sup>I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2291-2302.
430. Wartofsky L. Management of low risk well differentiated thyroid cancer based only upon thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. The rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. *Thyroid* 2002; 12:121–134.
431. Weightman DR, Mallick UK, Fenwick JD, Perros P. Discordant serum thyroglobulin results generated by two classes of assay in patients with thyroid carcinoma: correlation with clinical outcome after 3 years of follow-up. *Cancer* 2003; 98:41-47.
432. Wesley P, Riveiro F, Alvarenga T, Pahlhano F, David L, Purish S. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significant. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48:487-492.
433. Yeo JS, Chung JK, So Y et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a presurgical evaluation modality for I-131 scan-negative thyroid carcinoma patients with local recurrence in cervical lymph nodes. *Head Neck* 2001; 23:94-103.
434. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma—Surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol* 2002; 56:377–382.