



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ESPECIAL

Guía de manejo del nódulo tiroideo y del cáncer diferenciado de tiroides de la Sociedad Mexicana de Oncología

Martín Granados-García^{1*}, Francisco Gallegos-Hernández², Héctor Gurrola-Machuca³, Lorena Flores-Hernández¹, Irlanda Pacheco-Bravo¹, Michelle Aline Villavicencio-Quejairo³, Francisco Osvaldo García-Pérez¹, Juan Carlos Cruz-López⁴, Mónica Lizzette Serrano-Arévalo¹, Lidia Faridi-Villegas¹, Sergio Vázquez-Ciriaco⁵, Juan José Soto-Ávila⁶, Sevastían Salvador Medina-Ornelas¹, Federico Maldonado-Magos¹, María Yicel Bautista-Hernández⁷, Rubén Figueroa-Aragón², Samuel Rosales-Pérez², Mauricio Durán-Cruz⁸, Gabriela Núñez-Guardado³, Antonio Rojas-Calvillo⁸, Ana María Cano-Valdez¹, Kuauhyama Luna-Ortiz¹, Antonio Gómez-Pedraza¹, José Alberto Abrego-Vásquez², Ricardo C. Herrera-Alanís⁹, Francisco Ochoa-Carrillo¹ y Alberto Tavares-de la Paz¹⁰, en representación del Grupo de Investigación en Cáncer de Cabeza y Cuello (GICC) de la Sociedad Mexicana de Oncología (GICC-SMeO)

¹Médico adscrito al Instituto Nacional de Cancerología, SSA; ²Médico adscrito al Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; ³Médico adscrito al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; ⁴Médico adscrito a la Unidad de Oncología de los Servicios de Salud, Puebla; ⁵Médico adscrito al Hospital Regional de Alta Especialidad, Oaxaca; ⁶Médico adscrito al Instituto Jalisciense de Cancerología, Guadalajara; ⁷Médico adscrito al Hospital General de México; ⁸Médico adscrito al Centro Oncológico Estatal, ISSEMyM, Toluca; ⁹Médico adscrito al Hospital Centenario de la Revolución, ISSSTE, Cuernavaca; ¹⁰Médico adscrito al Hospital de Alta Especialidad del Bajío

Recibido el 3 de noviembre de 2017; aceptado el 4 de diciembre de 2017
Disponibile en Internet el 14 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;
Cirugía;
Cáncer de tiroides
localmente avanzado;
yodo 131;
teleterapia

Resumen El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) muestra un reciente y rápido incremento en su incidencia. Generalmente está asociado a un buen pronóstico de supervivencia (SV), pero las estadísticas de nuestro país sugieren que se asocia a mayor letalidad que la usualmente reportada en la literatura. Esto puede deberse a un pobre acceso a los servicios de salud, pero también a tratamientos incorrectos o incompletos. La Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), mediante el Grupo de Investigación en Cáncer de Cabeza y Cuello (GICC), ha practicado una búsqueda bibliográfica y análisis crítico de la literatura relevante publicada en la última década, que se ha asociado a reuniones para consensar conceptos y elaborar la presente guía de manejo del nódulo tiroideo (NT) y el CDT, buscando mejorar los estándares de manejo y, con ello, optimizar los resultados del tratamiento de los pacientes aquejados por esta interesante neoplasia. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

*E-mail para correspondencia: martingranadosmx@gmail.com (M. Granados-García)

doi: 10.24875/j.gamo.M18000102

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permyner México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEY WORDS

Thyroid cancer;
Surgery;
Locally advanced
thyroid cancer;
131 iodine;
Teletherapy

Abstract Differentiated thyroid cancer recently has shown a rapid increase in its incidence; usually is associated with a favorable prognoses, but statistics in our country suggest it is associated with higher lethality than observed in other countries. This can be attributed to a poor access to health services, but to incorrect or incomplete treatments too. The Sociedad Mexicana de Oncología and Grupo de Investigación en Cáncer de Cabeza y Cuello reviewed and critically analyzed most important papers published last 10 years, and organized meetings for consensus and finally redacted a guide for the management of thyroid nodule and differentiated thyroid cancer in order to contribute to a better treatment and obtain improved results in patients affected by this interesting neoplasm.

INTRODUCCIÓN

En México, en el año 2012 ocurrieron 3,036 casos de cáncer de tiroides y 702 muertes. Este cáncer involucra a tres mujeres por cada varón afectado y significa el 2.6% de las neoplasias malignas^{1,2}. El cáncer diferenciado, que representa casi 9 de cada 10 casos, suele asociarse a un excelente pronóstico. A nivel global, aunque su incidencia crece, la mortalidad parece constante, lo cual se atribuye al uso liberal de estudios de imagen, que diagnostican tumores más pequeños y con mejor pronóstico³.

El manejo del CDT se asocia a controversias debido a la carencia de estudios controlados y a la participación de varios especialistas, con frecuencia con diferente formación, en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad, con una visión parcial del fenómeno y que usan sistemas pronósticos distintos, lo cual impide hacer comparaciones directas y objetivas. Además, los buenos resultados inmediatos dan una falsa seguridad de estar haciendo lo correcto, pero un abordaje inadecuado tiene como resultado una morbilidad innecesaria, manejos indebidamente prolongados, mayores costos y un deterioro del pronóstico.

El objetivo de este trabajo es presentar la información más relevante concerniente al CDT desde el punto de vista clínico, que sirva de guía para la práctica clínica de los médicos especialistas dedicados al tratamiento del CDT. Se ha favorecido la información aplicable fuera de instituciones de alta especialización oncológica para hacer factible el correcto tratamiento en una mayor proporción de instituciones con un mínimo de infraestructura y experiencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El GICC de la SMeO, en su reunión de trabajo inicial el 19 de marzo de 2016, detectó la necesidad de consensar el manejo del CDT para obtener mejores resultados, optimizar recursos y facilitar el futuro análisis de resultados.

En dicha reunión se definió una comisión que coordinara los trabajos. Los participantes, médicos oncólogos interesados en el manejo del cáncer tiroideo, propusieron y luego consensaron preguntas relevantes para orientar la investigación bibliográfica buscando dar respuesta a los problemas clínicos más comunes. Se acordó evitar hacer posicionamientos en relación con los procedimientos diagnósticos o terapéuticos en desarrollo o investigación para asegurar información relevante para la práctica clínica en la mayor parte de las instituciones de salud del país. Además, se evitó incluir información común a la práctica oncológica general para evitar un manuscrito innecesariamente extenso.

A partir del GICC se crearon comisiones, que, de acuerdo a su formación específica y área de mayor experiencia, dieron respuesta a las interrogantes. Las comisiones hicieron la búsqueda bibliográfica de los trabajos con la mejor evidencia existente y, luego de su lectura y análisis crítico, elaboraron propuestas de respuesta a las interrogantes planteadas. Los estudios completos se obtuvieron de diversas bases (MEDLINE, *The Cochrane Library*, CANCELIT, SEER, *ClinicalTrial.gov*, LILACS, *UK PubMed Central*), así como de resúmenes de congresos, reuniones internacionales y bibliotecas personales.

Luego, a través de comunicados, se integró un texto consensado, que fue reunido por la comisión coordinadora, y se elaboró el documento global, que finalmente fue sometido a revisión por parte de los integrantes del GICC para su aprobación en la reunión del 10 de marzo de 2017.

RESULTADOS**Nódulo tiroideo**

Los NT son un problema común. Con el mayor uso de la ultrasonografía (US) de alta resolución, el 19-67% de los individuos asintomáticos pueden ser diagnosticados con NT, pero sólo el 5-15% de éstos son de naturaleza maligna y requieren manejo quirúrgico.

¿Cómo se define un nódulo tiroideo?

Un NT es una lesión discreta en la glándula que por imagen, y especialmente por US, es claramente distinta del parénquima adyacente y cuya naturaleza (benigna o maligna) es desconocida. Un NT puede ser o no palpable⁴.

Es importante recalcar que no todo aumento de volumen palpable de la glándula es un NT. Corroborar que el tumor sea distinto al parénquima adyacente es importante, ya que una proporción significativa de los nódulos sólo son evidentes por US y porque existen crecimientos que comprometen la totalidad del lóbulo, pero que no tienen la misma importancia o significado biológico del NT.

¿Cuál es la prevalencia de los nódulos tiroideos?

Se estima que el 4% de la población mayor de 40 años tiene signos físicos compatibles con NT, mientras que el 40% de la población en el mismo grupo etario tiene alguna anomalía ultrasonográfica consistente con la definición de NT.

¿Cuál es la importancia clínica de los nódulos tiroideos?

La importancia del diagnóstico preciso del NT radica en que el 5-10% son carcinomas y requieren un tratamiento específico, mientras que la enorme mayoría de los NT benignos sólo requieren observación. Los NT malignos no pueden distinguirse con seguridad sólo sobre bases clínicas, como la edad de aparición, su consistencia o su velocidad de crecimiento, y por ello requieren una evaluación completa y minuciosa. El riesgo de neoplasia maligna no es distinto en el NT solitario y el NT individual en una glándula multinodular, pero cada uno tiene un riesgo independiente, por lo que deben evaluarse individualmente. El tamaño del NT no tiene relación directa con el riesgo de malignidad.

¿Cuáles son los factores de riesgo para el cáncer diferenciado de tiroides?

Son factores de riesgo para el cáncer de tiroides en un NT el antecedente de exposición a radiaciones, la dieta pobre en yodo y el antecedente familiar. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con cáncer carece de estos factores, por lo que cualquier paciente con NT, independientemente de las manifestaciones y factores de riesgo, debe ser evaluado para descartar malignidad.

Evaluación del paciente con nódulo tiroideo

¿Cuál es la forma correcta de evaluar un nódulo tiroideo?

La evaluación del paciente con un NT palpable o detectado por algún estudio de imagen se inicia con una anamnesis que busca los antecedentes familiares y manifestaciones asociadas. Luego se practica una cuidadosa palpación del cuello y la revisión de estudios de imagen y biopsias previas. La sensibilidad de la palpación es baja en la detección de NT y adenopatías, por ello se requiere de estudios de imagen sensibles.

Además del NT, es imprescindible la evaluación de los ganglios cervicales ante un NT, un bocio multinodular o anomalías detectadas incidentalmente en la tomografía computarizada (TC), la imagen por resonancia magnética (IRM) o la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-CT) con 18 fluor-desoxi-glucosa (18 FDG). La US es insustituible. La captación focal en la PET-CT que por US corresponde a un NT se asocia a riesgo de cáncer. Se recomienda la biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD) cuando los nódulos son morfológicamente sospechosos, la tirotropina (TSH) es normal y los nódulos son mayores a 1 cm. Cuando existe captación difusa y la US y la clínica sugieren tiroiditis linfocítica, no se requiere la BAAD. Si la experiencia e infraestructura es limitada, se debe referir al paciente a un centro adecuado.

¿Qué es un incidentaloma?

Los nódulos no palpables detectados por US y otros estudios de imagen indicados por otro motivo se denominan nódulos incidentales o incidentalomas.

¿Cómo evaluar un incidentaloma?

Los nódulos no palpables tienen el mismo riesgo de malignidad que nódulos palpables del mismo tamaño y confirmados por US. Únicamente deberían evaluarse los NT mayores a 1 cm, ya que tienen mayor probabilidad de ser cánceres significativos. La evaluación de los incidentalomas es análoga a la practicada en los NT detectados por palpación⁹.

Evaluación clínica

¿Qué datos de la anamnesis y exploración física hacen sospechar malignidad?

Hacen sospechar neoplasia maligna el antecedente familiar y el crecimiento en meses o pocos años y la asociación con adenopatías. La disfagia, la disnea, la tos, los esputos hemoptoicos y los cambios en la voz no sólo sugieren malignidad, sino un tumor avanzado.

También hacen sospechar malignidad la presencia de nódulos pétreos y la coexistencia de adenopatías cervicales, en especial si son esféricas, firmes o adheridas a planos adyacentes. Ocasionalmente acuden pacientes con grandes tumores tiroideos, fijos, que invaden la piel y ulcerados; en ellos la naturaleza maligna es obvia y el enfoque diagnóstico y terapéutico es distinto.

¿Cuándo están indicados los estudios complementarios en el paciente con nódulos tiroideos?

Todo paciente con NT debe someterse a una US del tiroides y el cuello. Si el resultado es un nódulo de alta sospecha o sospecha intermedia, está indicado practicar una BAAD guiada del nódulo, o nódulos, y de los ganglios sospechosos en ambos lados del cuello.

La BAAD sólo está indicada en lesiones sospechosas y debe hacerse con múltiples pases para obtener muestras adecuadas, que deben ser fijadas en alcohol al 96%. En las lesiones de baja sospecha por ultrasonografía (USG) lo indicado es el seguimiento ultrasonográfico anual en ausencia de sintomatología.

Cuando existen manifestaciones sugestivas de una lesión invasora local o ganglios cervicales palpables o voluminosos, está indicada la TC contrastada de cuello y tórax con ventana para el mediastino. Si existe sospecha de invasión local, por ejemplo, ante síntomas de obstrucción aérea o digestiva, está indicada la endoscopia con US.

¿Cuándo efectuar la laringoscopia preoperatoria?

Todo paciente con NT debe ser sometido a una laringoscopia para evaluar la movilidad cordoaritenoides, ya que la afectación de los nervios laríngeos inferiores no siempre se asocia a una disfonía por compensación de la cuerda contralateral. Esta información es muy importante para tomar decisiones transoperatorias, ya que el daño inadvertido o deliberado de ambos nervios recurrentes conduce a una parálisis cordal bilateral y una traqueostomía permanente.

Evaluación por ultrasonografía

¿Cuáles deben ser las características de la ultrasonografía en la evaluación del nódulo tiroideo?

Todo paciente con NT inicia su evaluación con una US, ya que es un método de imagen seguro, sensible, rápido y confortable para evaluar la glándula tiroidea, pero la US debe ser practicada por un radiólogo dedicado y experimentado. Se usan sondas de alta resolución (10-15 MHz). Además de la glándula, deben evaluarse los ganglios linfáticos regionales, los nervios y el esófago; las glándulas paratiroideas sólo son visibles cuando están incrementadas en tamaño⁶.

Para mantener la precisión, se requiere evaluar al menos 30 casos de tumores tiroideos, ganglios linfáticos metastásicos, recaídas locales y al menos realizar 150 BAAD por año, con un muestreo inadecuado menor al 10%.

¿Qué puntos debe responder la exploración por ultrasonografía del paciente con un nódulo tiroideo?

El reporte de US debe contener, como mínimo, el tamaño del NT (en tres dimensiones), su localización dentro de la glándula y sus características: composición (proporción sólida, quística o esponjiforme), ecogenicidad, tipo de márgenes, presencia y tipo de calcificaciones, proporción entre la altura y la anchura, y vascularidad⁷.

¿Qué características en la ultrasonografía sugieren malignidad en un nódulo tiroideo?

Las características con mayor sensibilidad para cáncer tiroideo son las microcalcificaciones, los márgenes irregulares y una morfología más alta que ancha; sin embargo, la sensibilidad es baja para cualquier característica aislada. Unos márgenes pobremente definidos significan que la interfase entre el nódulo y el parénquima tiroideo circundante es difícil de definir y no es equivalente a márgenes irregulares. Los márgenes irregulares indican que la interfase entre el nódulo y el parénquima es visible, pero tiene un curso irregular, infiltrativo o espiculado.

La probabilidad de cáncer es más alta para los nódulos con márgenes microlobulados o con microcalcificaciones que para los nódulos hipoecoicos sin esas características. Las macrocalcificaciones combinadas con microcalcificaciones tienen el mismo riesgo de malignidad que las microcalcificaciones aisladas.

Por otro lado, un NT con calcificación periférica interrumpida, asociado a tejido blando fuera de la calcificación, tiene mayor probabilidad de malignidad y se correlaciona con el estudio histopatológico que demuestra extensión extratiroidea.

En un estudio donde el 98% de los tumores eran carcinomas papilares (CP) la vascularidad intranodular no tuvo valor predictivo independiente; sin embargo, otros dos estudios y un metaanálisis con altos porcentajes de carcinoma folicular (CF) (10-22%) demostraron que la vascularidad intranodular se asocia a carcinoma.

El CF tiene características ecográficas distintas que el CP. Estos tumores tienden a ser iso o hiperecogénicos, no calcificados, redondos (más anchos que altos), con márgenes regulares y lisos, mientras que la variedad folicular del CP tiene una apariencia ecográfica similar al CF.

La apariencia esponjiforme está fuertemente asociada a benignidad. Deriva de la presencia de múltiples componentes microquísticos en más del 50% del volumen del nódulo. Los nódulos esponjiformes podrían exhibir reflexiones brillantes y otros nódulos mixtos pueden exhibir ecos finos en la US, causados por cristales de coloide o realce acústico de la pared posterior del área microquística.

De acuerdo a las características descritas, los nódulos pueden ser categorizados de la siguiente manera:

- Nódulos de alta sospecha de malignidad (riesgo de malignidad > 70-90%): son hipoecoicos, de aspecto sólido o parcialmente quísticos, con márgenes irregulares (infiltrativos, microlobulados o espiculados) y microcalcificaciones, de morfología más alta que ancha, con interrupción de calcificación lineal con un componente hipoecoico que protruye (extensión extratiroidea). Un NT con las características descritas tiene una alta probabilidad de ser un CP; si mide más de 1 cm, se recomienda practicar una BAAD.
- Nódulos de sospecha intermedia (riesgo de malignidad: 10-20%): son nódulos hipoecoicos, sólidos, con márgenes regulares y lisos, sin microcalcificaciones, ni extensión extratiroidea, ni más altos que anchos. Aun con esta apariencia, se considera la BAAD en nódulos mayores a 1 cm.
- Nódulos de baja sospecha (riesgo de malignidad: 5-10%): son nódulos iso o hiperecogénicos, o parcialmente quísticos, con nodulaciones sólidas excéntricas, pero sin microcalcificaciones, ni márgenes irregulares o extensión extratiroidea; tampoco son más altos que anchos. Sólo el 15-20% de los carcinomas tiroideos son iso o hiperecogénicos y suelen corresponder a la variante folicular del CP o a CP. Menos del 20% son parcialmente quísticos. Pueden ser vigilados sin BAAD si son menores a 15 mm.
- Nódulos de muy baja sospecha (riesgo de malignidad < 3%): son esponjiformes y no presentan ninguna de las características ya descritas. Se considera la BAAD si son iguales o mayores a 2 cm.
- Nódulos benignos (malignidad < 1%): son quísticos; la BAAD no está indicada, pero se puede considerar la aspiración y ablación con etanol.

¿Qué extensión debe tener la ultrasonografía ante la sospecha de malignidad?

La exploración por US de los ganglios linfáticos de los compartimentos central y lateral debe realizarse siempre que se detecte un NT. Si la US identifica ganglios de aspecto sospechoso, debe practicarse una BAAD.

¿Qué datos en la ultrasonografía hacen sospechar de metástasis ganglionares?

Sugieren metástasis los ganglios de dimensiones mayores de 1 cm, de morfología redondeada, con pérdida de hilio graso, presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares y formación de conglomerados.

¿Es de utilidad el sistema Thyroid Imaging Reporting and Data System?

Fernández-Sánchez, con objeto de mejorar el valor predictivo de malignidad de la US en el estudio de los NT, propuso un

versión del sistema *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TI-RADS). Éste produce una puntuación utilizando las características por US sugestivas de malignidad ya descritas, que llevan a una categoría, y ésta, a un valor predictivo de malignidad. Aunque esta versión es relativamente sencilla, no ha sido validada por otras instituciones, y por ello no ha sido ampliamente adoptada (Tabla 1)⁸.

Evaluación citológica (biopsia por aspiración con aguja delgada)

La BAAD es el procedimiento que usa una aguja delgada para obtener una muestra para su estudio citológico.

¿Cuál es el objetivo de la biopsia por aspiración con aguja delgada?

La BAAD tiene por objeto documentar o descartar malignidad. Esto sucede en al menos el 70% de las ocasiones, pero algunas veces es imposible y se consideran otros factores para tomar las decisiones (véase más adelante).

¿La biopsia por aspiración con aguja delgada debe ser guiada por ultrasonografía?

En caso de NT sospechoso no palpable, la BAAD debe ser guiada por US, que ha de practicar un ultrasonografista dedicado. Esto disminuye la tasa de falsos negativos por errores de muestreo. El uso rutinario de la biopsia guiada es eficaz en relación con el costo.

¿Cuáles son las contraindicaciones de la aspiración con aguja delgada guiada por ultrasonografía?

Son contraindicaciones para practicar una BAAD las alteraciones probadas de la coagulación. La aspiración con aguja delgada guiada por ultrasonografía (BAAD-US), aun positiva, no elimina la necesidad de practicar una hemitiroidectomía y un estudio transoperatorio (ETO), especialmente cuando el NT es la única fuente de sospecha o existe experiencia limitada en la interpretación del estudio citológico. Una contraindicación relativa para la BAAD-US es la presencia de un NT sospechoso menor de 1 cm, o de localización posterior, ya que la tasa de falsos negativos se incrementa. Otra contraindicación relativa es la TSH suprimida, que presupone un nódulo hiperfuncionante, o caliente por gammagrafía, donde el riesgo de malignidad es menor del 1%, y que requiere manejo médico.

¿Qué características debe tener la muestra para citología?

La BAAD representa un método de tamizaje eficiente y barato, ya que reduce el número de cirugías tiroideas innecesarias y, con ello, los costos y la morbilidad no justificada. La muestra para citología puede obtenerse mediante la palpación del NT con una punción a ciegas o, mejor, guiada por US, lo que incrementa la sensibilidad y abate los errores de muestreo⁹.

Realizada la biopsia, es importante la evaluación inmediata del material para disminuir el número de biopsias

Tabla 1. Características ultrasonográficas con mayor riesgo de malignidad

<ul style="list-style-type: none"> – Hipoecogenicidad – Microcalcificaciones – Nódulo parcialmente quístico con localización excéntrica del fluido y nodulación del componente sólido – Bordes irregulares – Invasión del parénquima tiroideo perinodular – Relación «más alto que ancho» – Vascularidad intranodular 		
Puntuación acorde al número de características sonográficas sospechosas de malignidad	Número de casos	Malignidad (%)
1	105	9.5
2	25	48
3-4	14	85
5 o más	10	100
TI-RADS 1:	Glándula normal, sin lesiones focales	Riesgo de malignidad
TI-RADS 2: 0 puntos	Nódulos benignos. Patrón notablemente benigno	0%
TI-RADS 3: 0 puntos	Nódulos probablemente benignos	< 5%
TI-RADS 4:	<ul style="list-style-type: none"> – 4a, nódulos indeterminados 1 punto – 4b, nódulos sospechosos 2 puntos – 4c, nódulos muy sospechosos 3-4 puntos 	<ul style="list-style-type: none"> 5-10% 10-50% 50-85%
TI-RADS 5: 5 puntos o más	Nódulos probablemente malignos	> 85%
TI-RADS 6:	Malignidad probada por biopsia	100%

inadecuadas. El rango de procedimientos inadecuados no debe alcanzar el 20%, pero la evaluación inmediata disminuye esta cifra; si la muestra es inadecuada, se repite inmediatamente la BAAD ahorrando tiempo y costos. El número óptimo de pases propuesto varía de dos a seis por nódulo^{10,11}.

¿Cómo se debe procesar la muestra para citología?

Obtenida la muestra, para la evaluación rápida se realizan 4-6 frotis, la mitad de los cuales se secan al aire libre (para tinción rápida con Hemacolor®) y los restantes se fijan inmediatamente en alcohol al 96%.

Las laminillas teñidas con Hemacolor® se valoran con los criterios del sistema Bethesda para la calidad de la muestra; deben tener al menos seis grupos con 10 células foliculares cada uno; se informa de la calidad de la muestra y se repite si la muestra es inadecuada. Del resto del material obtenido por punción (remanente en la jeringa) se obtiene el bloque celular. Si la muestra es adecuada, se efectúa una evaluación definitiva con el resto de las laminillas, que se tiñen con tinción de Papanicolaou o hematoxilina y eosina (H-E), y se realiza el diagnóstico de acuerdo al sistema Bethesda (Fig. 1).

¿Qué utilidad tiene el sistema Bethesda?

La BAAD es esencial en la evaluación inicial de pacientes con NT, para reducir las cirugías innecesarias en pacientes con nódulos benignos y para detectar aquellos casos que requieren mayor manejo diagnóstico y terapia subsecuente por cáncer de tiroides.

Se utiliza el sistema Bethesda para unificar la terminología y los criterios morfológicos, para facilitar la comunicación entre citopatólogos, endocrinólogos, radiólogos, cirujanos, etc., lo que facilita la correlación citohistológica, la investigación epidemiológica, molecular y patológica, y la colaboración entre diferentes laboratorios.

¿Cómo se interpreta el sistema Bethesda?

El sistema Bethesda consiste en seis categorías diagnósticas, desde benigno hasta maligno, con su respectivo riesgo de malignidad y manejo recomendado. En la [Tabla 2](#) se muestran las categorías diagnósticas.

A continuación se mencionan los criterios diagnósticos de cada categoría:

- Inadecuado o insatisfactorio: corresponde a especímenes con abundante sangre, frotis grueso, artifi-

cios por mala fijación o escaso número de células foliculares. El mínimo de células que debe tener una muestra es seis grupos de células foliculares, cada uno con al menos 10 células. Los especímenes de contenido de quiste (macrófagos) se consideran insatisfactorios. No se requiere este mínimo de grupos y células en el frotis con abundante coloide y en caso de tiroiditis linfocitaria. El manejo consiste en repetir la BAAD-US. Las muestras inadecuadas en un laboratorio no deben exceder el 10% del total de muestras.

- Benigno: corresponde al 60-70% de los diagnósticos emitidos. El término nódulo folicular benigno requiere muestras con adecuada celularidad, compuestas por coloide, células foliculares benignas dispuestas en microfoliculos; la mayoría corresponden a bocio multinodular o adenomas foliculares. Otras lesiones benignas incluyen la tiroiditis linfocítica (Hashimoto), la granulomatosa, la aguda y la de Riedel. El manejo es el seguimiento clínico y por US con intervalos de 6 a 18 meses. El porcentaje de falsos negativos va del 0 al 3%.
- Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto: es una categoría heterogénea en la que es posible encontrar varios escenarios: predominio de microfoliculos pero sin cumplir los criterios de neoplasia folicular; predominio de células de Hurtle en un aspirado poco celular, con escaso coloide; células de revestimiento de quiste con apariencia atípica; características focales sugestivas de CP como barras nucleares e hipocromía en un contexto benigno; escasa población de células foliculares con nucleomegalia y nucléolo prominente; infiltrado linfocitario atípico, pero sin cumplir la categoría de sospechoso de malignidad. Esta categoría explica el 3-6% de los diagnósticos de las BAAD de tiroides. El manejo es la correlación clínica y repetir la BAAD a intervalos apropiados. El riesgo de malignidad va del 5 al 15%, pero en varias instituciones es del 2-48%. En un metaanálisis con 4,455 BAAD de tiroides con atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto, el promedio de malignidad fue del 27%, mayor al rango establecido por el sistema Bethesda¹²⁻¹⁴.
- Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular: esta categoría identifica nódulos que pueden ser CF en el 15-30% de los casos. Los frotis son muy celulares, con escaso o ausente coloide. Las células se disponen en microfoliculos y trabéculas, correspon-

Tabla 2. Sistema Bethesda para la clasificación de las citologías tiroideas

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad (%)	Protocolo usual
I No diagnóstica o insatisfactoria	1-4	Repetir la BAAD con guía US
II Benigna	0-3	Seguimiento clínico
III Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado indeterminado	5-15	Repetir la BAAD
IV Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular	15-30	Lobectomía
V Sospechoso de malignidad	60-75	Lobectomía o tiroidectomía total
VI Maligno	97-99	Tiroidectomía total

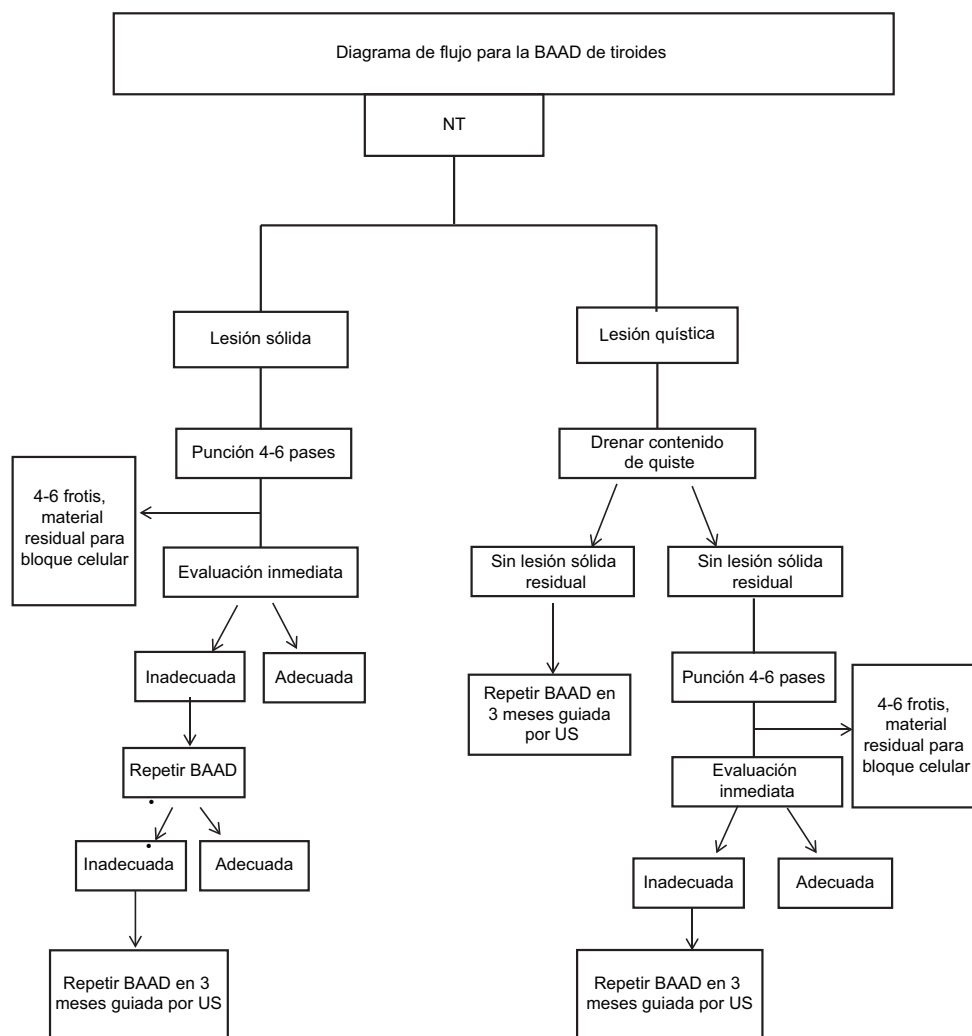


Figura 1. Diagrama de flujo para el procesamiento de las muestras de BAAD para tiroides.

diendo a más del 75% de los frotis. No deben existir características nucleares de CP. El manejo sugerido es la lobectomía.

- Sospechoso de malignidad: es una categoría heterogénea, en la cual caben varios diagnósticos, como CP, carcinoma medular, presunto linfoma y diagnóstico presuntivo de tumor maligno, sin especificar. Se emplea esta categoría cuando alguna de las características diagnósticas de malignidad está ausente o es dudosa.
- El valor predictivo positivo (VPP) se ubica entre el 50 y el 85%. Los criterios citológicos pueden clasificarse en cuatro tipos: cambios nucleares aislados, cambios nucleares incompletos, muestra de escasa celularidad y degeneración quística. Estos criterios son aplicables para el diagnóstico de CP, aunque también existen criterios para las otras entidades. Esta categoría indica cirugía, incluyendo tiroidectomía total o lobectomía con ETO.
- Maligno: el 4-8% de las BAAD de tiroides son malignas, la mayoría CP. El VPP de malignidad es del 97-99%. Los criterios citológicos para CP son: células foliculares dispuestas en papilas o monocapa, agrandamiento nuclear, barras nucleares, hipocromía, pseudoinclusio-

nes nucleares y cuerpos de psammoma, entre otros. Existen además variantes de CP, incluidas la folicular, quística, oncocítica, tipo Warthin, de células altas y cilíndricas, que tienen características citológicas específicas. Otros diagnósticos posibles son: carcinoma medular, carcinoma poco diferenciado, carcinoma anaplásico, carcinoma escamoso, carcinoma metastásico y linfoma.

¿Cómo se debe reportar la citología?

A continuación se muestran ejemplos del informe:

Sistema Bethesda para el informe de la citología de tiroides:

Adecuada

Categoría VI: maligno (CP)

Riesgo de malignidad: 97-99%

Tratamiento sugerido: tiroidectomía

Sistema Bethesda para el reporte de la citología de tiroides:

Adecuada

Categoría II: benigno (nódulo folicular benigno)

Riesgo de malignidad: 0-3%

Tratamiento sugerido: seguimiento clínico

Evaluación por estudios de laboratorio

¿Qué estudios de laboratorio son necesarios ante un nódulo tiroideo?

Las pruebas de función tiroidea no contribuyen al diagnóstico de benignidad o malignidad. Sin embargo, algunos pacientes cursan con un hipotiroidismo que requiere manejo. El cáncer tiroideo no suele asociarse con trastornos de la función, pero se requiere evaluar la función tiroidea para hacer las correcciones necesarias, especialmente si el paciente será llevado a cirugía.

¿Está indicada la tiroglobulina preoperatoria?

No, los cambios en los títulos de tiroglobulina (Tg) sérica no facilitan ni descartan el diagnóstico de CDT.

¿Está indicada la calcitonina preoperatoria?

Se ha sugerido que en todos los pacientes con un NT, especialmente si es sospechoso de malignidad por clínica, US o BAAD, se practique una prueba de calcitonina, que contribuiría a diagnosticar preoperatoriamente un carcinoma medular de tiroides. En un estudio la cifra de 100 pg/ml se asoció a un VPP del 100% para el diagnóstico de cáncer medular, pero el VPP fue de sólo el 25% en aquellos pacientes con cifras de entre 50 y 100 pg/ml¹⁵. Otro estudio, con 10,864 pacientes diagnosticados con NT y que usó controles históricos, sugiere que la determinación rutinaria de calcitonina es una forma más sensible de establecer el diagnóstico preoperatorio de cáncer medular y que este proceder mejora el desenlace clínico por ajustes en el manejo quirúrgico¹⁶. Se duda de la relación costo-eficacia cuando se aplica a todos los NT, pero sería con más probabilidad favorable cuando las características clínicas sugieren un nódulo maligno.

Evaluación gammagráfica

¿Cuáles son las indicaciones y el valor del gammagrama con yodo?

No hay indicación del gammagrama tiroideo en la evaluación preoperatoria del paciente con un NT sospechoso por clínica, US o BAAD, ya que el VPP o negativo de malignidad es muy bajo. Sin embargo, el gammagrama tiroideo puede estar indicado ante un paciente con TSH baja, lo que sugiere un nódulo autónomo o hiperfuncionante, y esto se asocia con una muy baja probabilidad de malignidad, por lo que puede ser observado estrechamente sin cirugía.

Manejo y tratamiento del nódulo tiroideo

¿Cuáles son las indicaciones de cirugía por un nódulo tiroideo?

Los NT benignos (Bethesda II) no requieren un manejo específico, sólo un corto periodo de seguimiento. Los nódulos Bethesda III requieren una evaluación clínica, por USG y citología, y repetir la BAAD equívoca dos o tres meses después. La cirugía con fines diagnósticos se practica ante una BAAD con reporte de Bethesda IV, con fines diagnósticos o terapéuticos

ante Bethesda V y con fines terapéuticos ante Bethesda VI. Cuando se opta por la cirugía con fines diagnósticos, está indicada la lobectomía con ETO en cortes congelados, pero se recomienda la tiroidectomía total si la glándula tiene nódulos bilaterales sospechosos.

¿Cuándo está indicado el seguimiento de un nódulo tiroideo?

Ante un reporte de Bethesda II está indicado un seguimiento de 6 a 18 meses, que se hace con USG de tiroides y cuello por una o dos ocasiones con un intervalo de 6 a 12 meses para corroborar la ausencia de cambios significativos.

¿Existe indicación para la supresión tiroidea?

La supresión tiroidea (tratamiento con hormonas tiroideas para mantener la TSH por debajo de la cifra normal) no está indicada en el cáncer de tiroides, ni en los nódulos benignos cuando no se asocian a hipotiroidismo.

¿Cuál es la cirugía tiroidea mínima ante un nódulo tiroideo benigno?

Un NT claramente benigno no requiere cirugía, a menos que exista una compresión de las vías aéreas o digestivas, o por razones estéticas, lo cual es excepcional. Si se sospecha malignidad, ésta debe corroborarse con una lobectomía más ETO.

¿Cuál es el valor del estudio transoperatorio?

El ETO se practica para corroborar la malignidad antes de proceder a una cirugía más extensa y mórbida. Sin embargo, ante el diagnóstico de neoplasia folicular, rara vez se obtiene un diagnóstico definitivo con el estudio de los cortes congelados (véase el siguiente apartado).

Manejo del paciente con reporte de atipia de significado incierto (Bethesda III) y neoplasia folicular (Bethesda IV)

¿Qué significa atipia de significado incierto y neoplasia folicular?

La atipia de significado incierto a menudo significa una muestra de mala calidad o insuficiente para documentar o descartar la malignidad subyacente. Está indicado repetir la BAAD-US al cabo de dos o tres meses, lo cual suele resolver la duda.

El reporte de neoplasia folicular, o sospechoso de neoplasia folicular, significa que la muestra es adecuada, pero el citopatólogo no puede precisar si corresponde a una neoplasia benigna o maligna, ya que las características citológicas de las células foliculares son idénticas en el adenoma folicular y el CF. La decisión de operar o no requiere considerar cuidadosamente las características ultrasonográficas y factores del paciente, como la edad, las características clínicas del nódulo, el riesgo anestésico-quirúrgico, las comorbilidades, la facilidad de seguimiento y el deseo del paciente. La mayoría de los autores recomiendan realizar una lobectomía

inmediata para obtener un diagnóstico y tomar las decisiones terapéuticas.

¿Qué indicadores clínicos sugieren malignidad ante una neoplasia folicular?

Una proporción significativa de pacientes con diagnóstico de neoplasia folicular son llevados a una lobectomía para asegurar el diagnóstico, pero con frecuencia éste permanece incierto a pesar del ETO en cortes congelados, ya que es imposible documentar o descartar invasión vascular o capsular en un número de cortes y tiempo limitados.

El reporte de neoplasia folicular por un citopatólogo experto, asociado a una lesión tiroidea mayor de 4 cm, sexo masculino o antecedente de radioterapia (RT), indica mayor riesgo de malignidad subyacente, que alcanza el 40%. Esto es particularmente cierto si las características por US son consistentes con alto riesgo de malignidad. Estos indicadores positivos deben favorecer la tiroidectomía total por un cirujano experimentado, para abatir la morbilidad innecesaria y la probabilidad de una segunda cirugía con sus costos y riesgos¹⁷. En caso contrario, se concluye la cirugía y la decisión de tratamiento complementario debe esperar el estudio definitivo.

Cáncer diferenciado de tiroides. Factores pronósticos en cáncer diferenciado de tiroides

¿Qué entidades incluye el cáncer diferenciado de tiroides?

El CDT incluye neoplasias con similitud morfológica y funcional a las células foliculares y que suelen asociarse a un pronóstico favorable; incluye el CP y el CF.

¿Cuáles son los factores pronósticos útiles en el cáncer diferenciado de tiroides?

Los factores pronósticos son variables inherentes al paciente, al tumor o al tratamiento que se correlacionan con algún desenlace clínico.

El factor pronóstico más importante asociado a la SV es la edad al diagnóstico. A medida que avanza la edad, especialmente después de los 45 años, aumentan paulatina pero significativamente la agresividad local y la capacidad metastásica. Otros factores importantes en relación con la SV son la presencia de metástasis a distancia, el tamaño tumoral creciente, en especial el mayor a 5 cm, y la extensión extratiroidea extensa. La presencia de metástasis a distancia deteriora el pronóstico de SV en un 50%, aun en pacientes jóvenes; y las metástasis extrapulmonares tienen peor pronóstico que las pulmonares. La mutación de BRAF se asocia a pobre pronóstico, especialmente en relación con la extensión extratiroidea, la multicentricidad, las metástasis ganglionares y distantes y los estadios avanzados¹⁸; por ahora no es una consideración importante en el diseño del manejo.

El tamaño tumoral mayor de 2 cm pronostica la recaída local, pero el tamaño mayor de 5 cm se asocia, además, a mayor mortalidad. La extensión extratiroidea macroscópica, que está presente en el 4-15% de los pacientes, se asocia a una recaída local y mortalidad que alcanza el 50%. La extensión extratiroidea microscópica aislada no deteriora el pronóstico de SV ostensiblemente¹⁹.

Las metástasis ganglionares microscópicas no deterioran la SV, pero las metástasis macroscópicas podrían tener un impacto sensible, especialmente cuando la relación de ganglios metastásicos versus resecados es alta o la resección es incompleta²⁰. La enfermedad multicéntrica no influye en el pronóstico de SV, pero se relaciona con la recaída local si se ha practicado una lobectomía.

La resección que deja enfermedad residual macroscópica se asocia a peor SV que la resección completa²¹. Los hombres suelen presentarse con volúmenes tumorales altos y en etapas más avanzadas, pero el pronóstico es idéntico al de las mujeres en la misma etapa clínica²².

Ciertas variedades de CP se relacionan con recaída, menor respuesta al tratamiento y peor SV, en especial cuando coinciden con otros factores pronósticos adversos; se trata de las siguientes variantes: esclerosante difusa, de células altas, sólida/trabecular, desdiferenciada y de células columnares. La evidencia de la variedad como factor pronóstico independiente es controvertida²³⁻²⁵. El carcinoma de células de Hurtle es una variedad del CF con tendencia a la recaída y a menor respuesta al ¹³¹I²⁶. La variedad insular se considera un carcinoma poco diferenciado.

El CF tiene algunos factores pronósticos independientes; también son importantes la edad, la presencia de metástasis, el tamaño tumoral y la extensión extratiroidea, pero son característicos el grado de invasión capsular y el de invasión vascular. A mayor angioinvasión, peor pronóstico de SV²⁷.

¿Cuáles son los sistemas de estadificación y pronóstico útiles en el cáncer diferenciado de tiroides?

Los sistemas de estadificación integran factores pronósticos para agrupar a los pacientes en estadios, con diferentes pronósticos de SV. Los sistemas de estadificación propuestos (*Age, Metastases, Extent, Size* [AMES]; *Age, Grade, Extent, Size* [AGES]; *Grade, Age, Metastases, Extent, Size* [GAMES]; *Metastases, Age, Completeness of resection, local Invasion, tumor Size* [MACIS]; *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* [MSKCC]; *European Organization for Research and Treatment of Cancer* [EORTC]) tienen esta característica. Aunque la SV es importante, en el interior del grupo de buena SV existen distintas necesidades de manejo debido a distintos riesgos de recaída. En el sistema AMES, el grupo de bajo riesgo, que incluye al 89% de los pacientes, se asocia a una SV libre de enfermedad (SVLE) del 98% a los 20 años, mientras que el grupo de alto riesgo, que incluye al 11% de los pacientes, tiene una SVLE del 54% a los 20 años (Tablas 3 y 4)²⁸.

¿Cómo puede estratificarse a los pacientes para efectos de tratamiento?

El tratamiento idóneo debe ser el más eficaz, el menos morbido y el menos costoso posible, y ha de ser capaz de garantizar la mejor calidad de vida.

Los sistemas de estadificación y pronóstico mencionados no están diseñados para correlacionarse con las necesidades de tratamiento; por ello, proponemos una clasificación en tres grupos de riesgo para el CP. Este sistema usa los factores de riesgo disponibles antes o que surgen durante el tratamiento. La clasificación asume que el paciente ha sido o será sometido a un procedimiento oncológico adecuado,

Tabla 3. Sistema de estadificación (AJCC, 2010)

T Tumor primario
 TX No se puede evaluar el tumor primario
 T0 No existen signos de tumor primario
 T1 Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm, limitado al tiroides
 T1a Tumor de 1 cm o menos limitado al tiroides
 T1b Tumor de más de 1 cm, pero menor de 2 cm, limitado al tiroides
 T2 Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 4 cm, limitado al tiroides
 T3 Tumor de diámetro máximo mayor de 4 cm, limitado al tiroides, o cualquier tumor con mínima extensión extratiroidea. (Extensión a músculos pretiroideos o tejidos blandos peri tiroideos)
 T4a Tumor de cualquier tamaño que sobrepasa la glándula tiroidea para invadir los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
 T4b Tumor que invade la fascia prevertebral o que envuelve la carótida o los vasos mediastínicos
 NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
 N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales
 N1 Metástasis ganglionares regionales
 N1a Metástasis en ganglios linfáticos del nivel VI (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngeo o ganglio delciano)
 N1b Metástasis en ganglios cervicales unilaterales, bilaterales, contralaterales o ganglios mediastínicos superiores
 M Metástasis a distancia
 M0 No existe evidencia de metástasis a distancia
 M1 Hay metástasis a distancia

	Menor de 45 años	De 45 años o mayor
Etapa I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
Etapa II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0 T3, N0, M0
Etapa III		T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0 T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0
Etapa IVa		T2, N1b, M0 T3a, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Etapa IVb		T4b, cualquier N, M0
Etapa IVc		Cualquier T o N, M1

Tabla 4. Clasificación pronóstica AMES de Cady, et al.

Grupo de bajo riesgo

- A. Todos los pacientes varones menores de 41 años y mujeres menores de 51 años sin metástasis a distancia
- B. Los pacientes mayores sin metástasis a distancia y:
 1. Cáncer intratiroideo o invasión capsular menor por CF y
 2. Tumor primario menor de 5 cm

Grupo de alto riesgo

- A. Todos los pacientes con metástasis a distancia
- B. Los pacientes mayores con:
 1. Cáncer extratiroideo o invasión capsular mayor por CF o
 2. Tumores primarios de 5 cm de diámetro o mayores, sin importar la extensión de la enfermedad

es decir, a la resección completa de la neoplasia. El sistema contempla la enorme mayoría de las circunstancias clínicas y permite entender mejor las necesidades de tratamiento.

El primer grupo, de riesgo bajo, se asocia a un excelente pronóstico de SV y a un riesgo bajo de recaída; otro grupo, de riesgo intermedio, conserva un buen pronóstico, pero tie-

ne riesgo de recaída local o regional, y el tercer grupo, de alto riesgo, está asociado con recaída o progresión y mal pronóstico de SV.

Carcinoma papilar

- Bajo riesgo: incluye a aquellos pacientes que reúnen todas las siguientes condiciones: CP convencional, menores de 45 años, con tumores menores de 2 cm, sin extensión extratiroidea ni metástasis. Tienen una excelente SV y muy bajo riesgo de recaída y muerte²⁹. El objetivo es obtener el control local (CL) con mínima morbilidad. Si el tumor está confinado a un lóbulo, la lobectomía es suficiente, pero se practica una tiroidectomía total si se ha documentado enfermedad multicéntrica. No hay necesidad de administrar un tratamiento adyuvante.
- Riesgo intermedio: incluye a pacientes menores de 45 años con alguna combinación de los siguientes factores: extensión extratiroidea microscópica (o macroscópica limitada a los músculos pretiroideos), o metástasis ganglionares, o tumores de 2 a 5 cm. Este grupo tiene riesgo de recaída local y regional, pero los pacientes conservan una excelente SV si son tratados correctamente. Requieren una tiroidectomía total, o la resección de todo el tejido tiroideo normal y neoplásico, incluyendo los ganglios regionales involucrados. El objetivo es eliminar la enfermedad macroscópica y optimizar el efecto del ¹³¹I adyuvante. Estos pacientes requieren supresión de TSH.
- Riesgo alto: incluye a todos los pacientes mayores de 45 años con algún factor pronóstico adverso, como CP de variedad agresiva, extensión extratiroidea extensa o macroscópica, o tamaño tumoral mayor de 5 cm, y también a todos los pacientes con metástasis a distancia, sin importar la edad. Estos pacientes tienen un pronóstico de SV menos favorable. Se busca la resección completa del tejido tiroideo normal y neoplásico, incluyendo segmentos del tracto aerodigestivo y ganglios regionales. El objetivo es optimizar el control locorregional y el efecto del yodo radiactivo sobre las metástasis distantes. Ocasionalmente estos pacientes requieren de teleterapia y siempre la supresión permanente de TSH.

Algunos pacientes tienen una enfermedad locorregional y/o metastásica muy extensa o voluminosa, y la resección completa es impracticable y la parcial contribuye poco al control de síntomas, o su morbilidad es inaceptable, por lo que sólo son tributarios de tratamiento paliativo.

Carcinoma folicular

En el CF se consideran sólo dos grupos:

- De bajo riesgo: incluye a pacientes menores de 45 años con todas las siguientes condiciones: CF mínimamente invasivo, menor de 2 cm y sin metástasis a distancia demostrables; la SV es excelente. Estos pacientes se manejan con una lobectomía, ya que la multicentricidad es rara. No requieren tratamiento adyuvante.
- De alto riesgo: incluye a pacientes mayores de 45 años con alguna o varias de las siguientes condiciones: tumores mayores de 2 cm, o con metástasis a distancia;

o portadores de un tumor extensamente angioinvasor independientemente de la edad. Se indica la resección de todo el tejido tiroideo y de los tejidos adyacentes involucrados, ¹³¹I postoperatorio y la supresión de TSH.

Cirugía para el tumor primario

¿Cuáles son los procedimientos quirúrgicos usados en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides?

Las técnicas estándar para tratar el carcinoma diferenciado de tiroides son la tiroidectomía total y la lobectomía o hemitiroidectomía³⁰. Con experiencia es posible practicar la tiroidectomía total con una morbilidad aceptable. Sin embargo, un paciente que ya ha sido tratado con una tiroidectomía subtotal o casi total y que pertenezca al grupo de riesgo intermedio no requiere la reintervención rutinaria si razonablemente se ha eliminado todo el tejido neoplásico.

A la tiroidectomía total se adiciona la resección del nervio laríngeo recurrente (NLR), los músculos pretiroideos, la tráquea, la laringe, la faringe y el esófago si están comprometidos y es posible researlos sin dejar tumor residual macroscópico. Además, a la tiroidectomía total se adiciona la disección del cuello central (nivel VI) y el cuello lateral (niveles II a V) de acuerdo a indicaciones específicas (véase más adelante).

¿Cuáles son las indicaciones de hemitiroidectomía en el cáncer diferenciado de tiroides?

Los tumores de bajo riesgo sólo requieren un CL, a menudo con una hemitiroidectomía. Son tumores T1 y T2 seleccionados, únicos, intratiroideos, sin metástasis ganglionares ni a distancia, sin extensión extratiroidea, que no sean variantes histológicas de mal pronóstico, ni tengan antecedentes de RT al cuello^{31,32}. A pesar de planear una lobectomía, es indispensable inspeccionar y palpar en el transoperatorio el lóbulo contralateral.

¿Cuáles son las indicaciones de tiroidectomía total en el cáncer diferenciado de tiroides?

Los tumores con afección bilobar o en riesgo de recaída regional por metástasis ganglionares o en riesgo de recaída a distancia requieren al menos una tiroidectomía total para optimizar el manejo con ¹³¹I. Para practicar la tiroidectomía total recomendamos el nivel de corte a 2 cm si existe la experiencia necesaria para hacerlo con baja morbilidad. Las guías internacionales han variado su recomendación desde 1 hasta 4 cm sin una explicación clara. Creemos que 2 cm tiene fundamento, ya que a partir de este tamaño se incrementa significativamente el riesgo de extensión extratiroidea, aunque los tumores mayores pueden manejarse sólo con una lobectomía si finalmente se demuestra que son totalmente intratiroideos y no existen otros factores pronósticos adversos.

En concreto, la tiroidectomía total se indica inicialmente o se completa en tumores con márgenes de resección positivos, presencia de extensión extratiroidea, multifocales,

con enfermedad ganglionar confirmada, invasión vascular extensa (por CF) y en pacientes con historia de RT previa en el área de la cabeza y el cuello.

¿Cuál debe ser la conducta ante el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y cirugía incompleta?

El diagnóstico de malignidad no indica siempre realizar una tiroidectomía total o completarla. Los pacientes con bajo riesgo pueden someterse a observación. Luego de hemitiroidectomía si tienen un CP convencional en ausencia de variantes histológicas asociadas a mal pronóstico y tumor intratiroideo, o con un CF con invasión mínima y menor de 2 cm.

En cambio, son candidatos a completar una tiroidectomía total los pacientes con factores de riesgo adversos, como extensión extratiroidea extensa, enfermedad residual en el lóbulo remanente (por borde de sección positivo o enfermedad multicéntrica) y enfermedad ganglionar cervical. La reintervención se asocia a mayor morbilidad que la tiroidectomía total hecha inicialmente, por lo que la posibilidad de una tiroidectomía complementaria debe minimizarse y, en caso necesario, ha de practicarse en centros de alto volumen³³.

Cirugía para los ganglios regionales

¿Cuál es el objetivo de la linfadenectomía del cuello?

Una alta proporción de pacientes con CP tienen metástasis ganglionares que requieren tratamiento. Operativamente existe enfermedad ganglionar cuando la enfermedad es obvia o hay una BAAD probatoria. La enfermedad es obvia con ganglios mayores de 1 cm, firmes o duros, y esféricos en niveles bajos del cuello cuando ya existe un carcinoma tiroideo demostrado.

La linfadenectomía o disección del cuello disecciona el tejido adiposo-linfático involucrado, preservando las estructuras neurovasculares³⁴. La linfadenectomía debe realizarse en forma sincrónica a la tiroidectomía. Disminuye el riesgo de recaída regional, evita la progresión y la necesidad de cirugía más extensa y mórbida en el futuro, y, además, podría disminuir el riesgo de metástasis sistémicas al potenciar el tratamiento con¹³¹I.

¿Cuál es la definición de disección del cuello central y cuándo está indicada?

La diseminación ganglionar suele ser ordenada. Los primeros ganglios comprometidos son los peritiroideos (nivel VI). La disección central considera esto y consiste en la disección en bloque del tejido adiposo-linfático entre el hueso hioides y la arteria innominada, atrás de la horquilla esternal, y entre ambas vainas carótidas³⁵. Se practica sólo ante ganglios metastásicos probados en el momento de la tiroidectomía, ya que la disección diferida se acompaña de un alto riesgo de lesión del NLR e hipoparatiroidismo permanente³⁶. Debe ser practicada por médicos experimentados luego de un completo estudio preoperatorio.

La afección del nivel VI es muy probable en los pacientes con enfermedad ganglionar en el cuello lateral o nive-

les II a V (70%) y en tumores con ruptura capsular glandular y extensión a tejidos blandos o estructuras adyacentes, o tumores T3 y T4 (50%); en estas circunstancias la disección central está justificada como electiva. Además, los pacientes con enfermedad voluminosa en el cuello central y lateral suelen tener afección del mediastino superior y anterior (15%), por lo que debe estudiarse en el preoperatorio y extender la disección al mediastino, si está indicado.

¿Cuál es la definición de disección del cuello lateral?

A la afección de los ganglios del nivel VI le sigue en frecuencia la afección del cuello lateral a lo largo de la cadena yugular interna. La disección lateral considera esto e incluye la disección de los niveles II, III, IV y V por debajo del nervio espinal, conservando las estructuras neurovasculares no comprometidas. La afección del nivel I es poco común, por lo que se puede evitar su disección, minimizando la morbilidad sobre la rama marginal mandibular y la glándula submandibular, pero la disección se extiende en caso necesario, aunque rara vez se requiere una disección radical clásica o una disección radical extendida³⁷.

¿En qué pacientes está indicada la disección del cuello lateral?

De forma análoga a la disección central, la disección del cuello lateral sólo está indicada ante metástasis ganglionares obvias o probadas en la cadena yugular, ya que la disección profiláctica o electiva del cuello no ha demostrado mejorar el pronóstico de SV.

¿Cuándo está indicada la disección del cuello bilateral?

Hasta el 30% de los pacientes con enfermedad ipsilateral probada tienen enfermedad subclínica en el hemicuello contralateral, pero no se practica la disección electiva contralateral debido a que no representa ventaja; sin embargo, la disección bilateral está indicada en presencia de metástasis ganglionares bilaterales obvias o probadas por BAAD en el preoperatorio, o, rara vez, luego del hallazgo transoperatorio de ganglios metastásicos a ambos lados del cuello corroborado por ETO.

¿Cuáles son las contraindicaciones para practicar la disección del cuello?

La disección del cuello está contraindicada cuando la enfermedad es irreseccable, la morbilidad prohibitiva o si su práctica es irrelevante ante un pronóstico ominoso, específicamente cuando los ganglios están fijos a la columna, rodean la carótida primitiva o interna, comprometen ambas yugulares internas, el primario es irreseccable, ante metástasis pulmonares voluminosas que comprometen la función pulmonar o si existen comorbilidades asociadas a pobre pronóstico, como otras neoplasias diseminadas, una cardiopatía o una neumopatía severa.

¿Cuál es la morbilidad de la linfadenectomía del cuello?

La morbilidad de la disección del cuello varía ampliamente de acuerdo a la extensión, bilateralidad y experiencia del cirujano. Incluye: infección de la herida (0.6%), seroma (3.2%), hemorragia, hiperestesia, disestesias, síndrome de Horner, dehiscencia de herida, parálisis del hipogloso, lesión de la rama marginal del facial, del plexo braquial y del vago, disestesias dolorosas en el cuello y el hombro, deformidad, limitación funcional del hombro, edema facial, deformidad del cuello y la cara, cicatrices retráctiles, fístula quilosa, quilotórax, lesión vascular, accidente vascular cerebral, etc.³⁸.

¿Cuál debe ser el manejo de las glándulas paratiroides?

La tiroidectomía total pone en riesgo a las glándulas paratiroides. La prevalencia de hipoparatiroidismo permanente, definido como aquél que persiste luego de seis meses de la cirugía, promedia el 10% después de una tiroidectomía total y alcanza el 30% en algunas circunstancias. El hipoparatiroidismo permanente es una seria amenaza a la salud y la calidad de vida. Para practicar una cirugía tiroidea segura se requiere una técnica quirúrgica meticulosa y amplios conocimientos anatómicos y de la patología oncológica³⁹. Las glándulas paratiroides siempre deben ser identificadas y preservadas, tanto anatómicamente como en su vascularidad. El riesgo de hipoparatiroidismo permanente está asociado a diversas variables como la experiencia del cirujano, el tamaño tumoral, la extensión extracapsular y la necesidad de disección central. El paciente siempre debe estar informado de esta posible secuela.

Cuando se reconocen glándulas devascularizadas, éstas deben ser reimplantadas. Cuando se ha confirmado mediante un estudio histopatológico que se trata de tejido paratiroideo, la glándula se secciona en pequeños fragmentos (de 1 a 2 mm³) y se reimplanta en un músculo perfectamente vascularizado, comúnmente el esternocleidomastoideo o los músculos del antebrazo. El 60-70% de las paratiroides auto-trasplantadas funcionarán en las siguientes 6-12 semanas⁴⁰.

¿Cuál debe ser el manejo del nervio laríngeo recurrente?

Durante la tiroidectomía es necesario identificar el nervio antes de seccionar las ramas de la arteria tiroidea inferior. Se debe mantener una cuidadosa hemostasis y una disección limpia para una clara visualización. Para mantener un campo exangüe, se mantiene la presión sistólica en 90 mmHg, a menos que existan contraindicaciones. El sitio de daño más frecuente al nervio es cerca del ligamento de Berry, por una tracción excesiva, el uso de cauterio, la ramificación del nervio o suturas hemostáticas mal posicionadas.

Hasta en el 20% de las ocasiones la rama externa del laríngeo superior está dentro del campo quirúrgico⁴¹. Este nervio inerva al músculo cricotiroides que tensa las cuerdas vocales. Su lesión impide emitir tonos altos. Se evita lesionarlo haciendo una cuidadosa disección en el polo superior. La lesión del músculo cricotiroides por abuso del cauterio produce la misma secuela que la lesión nerviosa. El daño al

nervio laríngeo superior es cinco veces más frecuente en la segunda intervención⁴². En todos los casos de residual macroscópico o microscópico (R2 o R1) se ofrece tratamiento adyuvante con ¹³¹I o RT⁴³.

Los NLR deben preservarse siempre que conserven su función (evaluada preoperatoriamente). Se considera su sacrificio cuando su función está pérdida o cuando es la única forma de obtener la resección completa del tumor.

Cirugía en el cáncer localmente avanzado

¿Cuál es la definición de cáncer localmente avanzado?

La invasión de la cápsula no implica un carcinoma localmente avanzado. El cáncer localmente avanzado es un tumor de cualquier tamaño que rebasa la cápsula (extensión extratiroidea) para involucrar los músculos pretiroideos, el NLR, la tráquea, la laringe, la hipofaringe, grandes vasos o el esófago cervical; por definición no existe enfermedad distante. Los tumores localmente avanzados se estadifican como T3 a T4a-b y pueden ser o no resecables. Usualmente se asocian a enfermedad regional, por lo que es más exacto llamarlos locorregionalmente avanzados; representan el 4-15% de los casos, y el CP es el tipo más frecuente⁴⁴.

Hay una mayor incidencia de extensión extratiroidea en pacientes mayores de 50 años de edad y con tumores mayores de 4 cm⁴⁵. Estos tumores representan un desafío de tratamiento, ya que pueden alcanzar largas SV, pero la calidad de vida está en riesgo, lo cual dificulta las decisiones terapéuticas.

¿Qué circunstancias hacen sospechar un cáncer localmente avanzado?

Hacen sospechar su presencia las siguientes circunstancias: enfermedad avanzada, edad avanzada, larga evolución de la enfermedad, lesión voluminosa, cambios en la calidad de la voz, esputo hemoptoico, lesión fija, estridor, disnea, disfagia y odinofagia. Las manifestaciones más frecuentes son: disfonía (22%), hemoptisis (11-79%) y disnea (5%), pero las manifestaciones pueden ser sutiles o estar ausentes, por lo que el cirujano debe estar preparado para afrontar esta situación sin aviso previo^{46,47}.

¿Qué estudios están indicados para evaluar la extensión de la enfermedad?

Los pacientes suelen contar con una US sugestiva. La US cervical preoperatoria en manos experimentadas puede anticipar la invasión traqueal. En un estudio la US tuvo una sensibilidad del 91%, una especificidad del 93% y un VPP del 25%, con una eficacia diagnóstica del 93%⁴⁸. Otro estudio no tan optimista reportó una sensibilidad de la US del 42.9% para la invasión traqueal y del 28.6% para la invasión esofágica⁴⁹.

Si las manifestaciones hacen sospechar un tumor avanzado, es necesario realizar una TC, que puede proveer información importante con respecto a la invasión traqueal. Si la TC sugiere invasión laringotraqueal o faringoesofágica, se practican estudios endoscópicos e IRM. Esta última es excelente para evaluar la invasión esofágica, con VPP del 92

y del 100% para evaluar la pared externa e interna, respectivamente. La invasión se observa como áreas isointensas o hipointensas en secuencias T1 no contrastadas, o hiperintensitas en secuencias T2.

La TC contrastada no es muy sensible para detectar invasión esofágica (28.6%), pero es muy específica (96.2%)⁵⁰. Tanto la angiotomografía como la angiorresonancia son adecuadas para evaluar la invasión vascular y proveer información para planear el control vascular o la resección. El estudio de imagen puede complementarse con una US endoscópica, pero la experiencia es limitada.

¿Cuál es la utilidad de dichos estudios?

Las evaluaciones deben permitir planear el abordaje, la extensión de la resección y el tipo de reconstrucción. Se busca la resección completa conservando la continuidad y funciones de las vías aéreas y digestivas.

¿Cuál es la conducta ante tumores que involucran la vía aérea o digestiva?

En ausencia de metástasis, la primera consideración es la cirugía. La resección produce el mejor CL, calidad de vida, paliación e incluso curación⁵¹. La cirugía representa la posibilidad de curación, pero también produce la paliación de pacientes con enfermedad a distancia, o enfermedad en el cuello, al impedir la muerte por hemoptisis o asfixia⁵². Si el órgano involucrado es funcional, se busca preservarlo, aun dejando residual microscópico. Si es no funcional o hay invasión masiva, se efectúa su resección si se busca la curación.

Muchos pacientes sólo requieren la resección del NLR o los músculos pretiroideos, sin secuelas mayores, pero otros tienen una enfermedad que compromete la tráquea, la faringe o la laringe. Para ellos se ha propuesto la resección completa rutinaria, con márgenes amplios y libres, que significaría una resección traqueal o faringolaríngea, aduciendo una baja morbilidad y mejor CL; sin embargo, series retrospectivas sugieren que es posible eliminar la enfermedad cuando la invasión no es profunda, dejando un residual microscópico (R1), pero conservando funciones sin comprometer la SV⁵³.

El mejor enfoque parece selectivo, ya que se debe hacer la resección completa si es compatible con la preservación de funciones, o una resección con residual microscópico, si la alternativa radical significa pérdida de funciones importantes, pero existe un tercer grupo de pacientes, con invasión profunda, en quienes es necesaria la resección completa, aun con pérdida funcional, si el objetivo es la curación.

Es decir, algunos pacientes podrían ser tratados en forma conservadora mediante el «rasurado» de la tráquea, la faringe o la laringe, a condición de que no exista residual macroscópico. Existe otro grupo, con invasión intraluminal, donde un «rasurado» deja enfermedad residual macroscópica, pero es posible la resección traqueal en ventana o la circunferencial, con anastomosis primaria. Otro grupo, debido a la extensión y profundidad de la lesión, requiere una faringolaringoesofagectomía^{54,55}.

El cáncer usualmente es controlado localmente mediante cirugía y ¹³¹I, pero los análisis retrospectivos sugieren que la RT postoperatoria contribuye significativamente al CL o regional, aunque las indicaciones son controvertidas⁵⁶.

¿Está justificado dejar durante la cirugía tumor residual macroscópico?

No está justificada la cirugía en la que se pierden importantes funciones sabiendo que habrá residual macroscópico, o metástasis a distancia, ya que esto no mejora la SV ni la calidad de vida⁵⁷. Si la función de la vía aerodigestiva es normal o el tumor se adhiere íntimamente a la carótida, es aceptable dejar residual en el sitio, marcarlo y ofrecer teleterapia postoperatoria.

¿Cuál es la conducta ante un tumor que compromete el nervio laríngeo recurrente?

El NLR está involucrado en el 33-61% de los CDT localmente avanzados, por invasión directa del tumor primario o por enfermedad ganglionar. El grado de infiltración puede variar de una simple adherencia a una infiltración completa del nervio. La decisión de reseccionar o preservar el NLR en el CDT localmente avanzado es controvertida debido a que la invasión al NLR no impacta significativamente en la SV, como sucede con la invasión de otras estructuras, como la tráquea o el esófago.

Es muy importante hacer una laringoscopia preoperatoria, especialmente si se trata de una reoperación. Si la movilidad cordal es normal, pero el NLR está rodeado por tumor, éste debe ser respetado, aun si significa residual microscópico, pero puede ser sacrificado si el nervio contralateral está intacto y representa la posibilidad de resección completa; si no es posible la resección completa, es intrascendente su sacrificio y se preferirá preservarlo.

Si preoperatoriamente la movilidad cordal es adecuada e intraoperatoriamente el NLR está rodeado por tumor, pero la cuerda contralateral está parética o paralizada, es aceptable dejar residual microscópico, para respetar la función del NLR.

Si la movilidad cordal está deteriorada o es ausente y el nervio contralateral está intacto, el nervio debe ser reseccionado si con ello se logra la resección completa, pero antes de tomar la decisión hay que revisar el nervio contralateral. En caso de involucro bilateral, al menos uno de los nervios debe preservarse. Si el nervio funciona, se harán esfuerzos por conservarlo sin dejar tumor macroscópico.

Chan, et al. reportaron un análisis minucioso de 20 pacientes con invasión del NLR: 13 se llevaron a una resección casi total con rasurado, 5, a una resección completa y 2, a detumorizaciones. No hubo diferencias en la SV entre los pacientes a los que se les realizó el rasurado y los de resección completa; aquéllos con detumorización requirieron resecciones extensas, incluyendo laringectomía y esternotomía. En esta serie, en los pacientes (75%) llevados a una resección incompleta seguida de ¹³¹I y RT la mortalidad específica a los 10 años fue de sólo el 42%. Se recomendó la resección con fines curativos a menos que el paciente tuviera enfermedad sistémica o la resección radical se asociara a un riesgo inaceptable de morbilidad perioperatoria⁵⁸.

¿Cuándo está indicada la resección de los anillos traqueales?

En ocasiones, un carcinoma tiroideo penetra en la pared traqueal anterior, con o sin el segmento anterior del cricoi-

des. Si el segmento involucrado alcanza menos del 35% del perímetro, puede practicarse una ventana, de suerte que el tumor y los anillos traqueales involucrados sean extirpados en bloque; esta resección deja una fístula traqueal que puede cerrarse con los músculos pretiroideos adyacentes o con el músculo esternocleidomastoideo combinado con periostio de la clavícula. Se evita la traqueostomía.

Cuando la invasión traqueal es más extensa, se requiere la resección circunferencial y una traqueoplastia con anastomosis primaria. Cuando la longitud de la resección alcanza hasta 2.5 cm, no se requieren procedimientos adicionales, pero para una resección de 5 o 6 cm de tráquea y anastomosis se requiere una completa movilización traqueal y laríngea. La movilización traqueal implica la sección de los músculos suprahioides en el borde superior del cuerpo del hioides⁵⁹.

Se presta atención a preservar la irrigación traqueal, la cual penetra por las paredes laterales y proviene en el tercio superior de las arterias tiroideas. Es decir, que esta región tendría deterioro de su irrigación después de una tiroidectomía total. Por ello se debe evitar la esqueletización traqueal innecesaria y la presión del globo de la cánula para traqueostomía, para evitar necrosis traqueal. La anastomosis traqueal se hace con puntos separados y suturas absorbibles utilizando una aguja redonda. Se prescinde de la traqueostomía.

El paciente es extubado cuando el estado de alerta es adecuado. Para evitar la tensión en la sutura traqueal se usa un par de puntos de sutura entre la barbilla y la cara anterior del tórax, por cinco días. Con experiencia el procedimiento es seguro y se asocia a excelentes resultados funcionales⁶⁰.

Una variante es la resección en escalera, para los defectos traqueales laterales, en el nivel donde el NLR se introduce en la laringe. Se practica una laringectomía parcial de espesor completo y una incisión traqueal contralateral complementaria, por debajo del cricoides, que recuerda una escalera. La reconstrucción puede ser completada mediante una anastomosis laringotraqueal con puntos separados de espesor total.

Los pacientes con una invasión que alcanza la mucosa tienen peor pronóstico, pero la resección completa aún es compatible con la conservación de las funciones laríngeas. Esto es posible si se mantiene al menos un NLR intacto más la inervación sensitiva de las ramas internas del laríngeo superior. La resección de la vía aérea invadida puede producir una paliación prolongada, limitar la incidencia de complicaciones devastadoras e incluso alcanzar la curación⁶¹.

¿Cuándo está indicada la esofagectomía?

La afección faríngea y esofágica puede ser de grosor total o parcial. A menudo es posible escindir el tumor de la faringe o esófago conservando la mucosa y evitando una faringectomía o esofagectomía transmural, pero cuando la extensión es transmural, lo menos común, se requiere una faringectomía parcial de espesor total y cierre primario, o la interposición de algún colgajo para ampliar la faringe y reforzar el cierre.

Las lesiones que comprometen funcionalmente la laringe suelen tratarse con una faringolaringectomía total y reconstrucción con algún colgajo, como el fasciocutáneo antebraquial, de muslo lateral o de yeyuno. La resección debe

pugnar por dejar al paciente libre de enfermedad macro y microscópica. Si esto no es posible, o existe enfermedad metastásica a distancia, se considera la RT paliativa.

¿Cuándo está indicada la laringectomía?

El cricoides provee integridad estructural a la laringe, por lo que puede researse una porción no mayor del 35% sin afectar a las funciones laríngeas. Los tumores que afectan más de esta extensión no pueden ser reseados manteniendo la integridad funcional de la laringe. Estos tumores son candidatos a una laringectomía total. Sin embargo, los tumores que sólo invaden el ala tiroidea o el espacio paraglótico son susceptibles de una hemilaringectomía o resección conservadora de las funciones laríngeas⁶².

Cuando la extensión de la invasión laríngea impide mantener razonablemente las funciones laríngeas, se practica una laringectomía o faringolaringectomía totales, con o sin esofagectomía.

¿Cuándo está indicada la disección del cuello en tumores localmente avanzados?

Está indicada cuando hay evidencia clínica o ultrasonográfica de metástasis en el cuello lateral. No se recomienda la forma electiva, aunque Cody, et al. sugirieron practicarla, ya que hubo metástasis ocultas en cinco de seis pacientes disecados de forma electiva y cuatro de ocho pacientes observados recurrieron en el cuello⁶³.

¿Cuál es la definición operativa del cáncer diferenciado de tiroides irresecable?

Un cáncer de tiroides es irresecable cuando la probabilidad de resección completa es baja o no puede hacerse con una morbilidad razonable. La resección completa significa la resección con márgenes patológicos negativos. Indican tumores irresecables: metástasis a distancia, invasión vascular mediastinal o de los grandes vasos del cuello, invasión de la fascia prevertebral o metástasis ganglionares fijas a la columna o que envuelven la carótida.

¿Cuáles son las alternativas terapéuticas para el cáncer diferenciado de tiroides irresecable?

Las alternativas incluyen teleterapia al cuello, supresión de hormonas tiroideas o uso de inhibidores de tirosina-cinasas (ICT). El ¹³¹I no tiene utilidad como tratamiento primario (véase más adelante).

Estudio histopatológico de la pieza quirúrgica

¿Qué características debe tener el reporte histopatológico?

El reporte de patología debe incluir la descripción macroscópica de la pieza quirúrgica, el tamaño del tumor primario, si existe multicentricidad, asociación con otra enfermedad tiroidea, el tipo histológico y proporción del tejido si coexiste con variantes, si hay extensión extratiroidea y si es

mínima (tejido adiposo peritiroideo) o más extensa, si existe permeación linfática o perineural, el número de ganglios metastásicos, el de ganglios resecaados, su ubicación y si hay extensión extracapsular e invasión a tejidos adyacentes.

¿Cuáles son las variantes del cáncer diferenciado de tiroides con pronóstico distinto?

Las variedades histológicas del CP asociadas a peor pronóstico que el CP convencional, incluso con un tratamiento agresivo, son las siguientes: esclerosante difuso, folicular difuso, de células altas, trabecular, de células en estoperol, de células columnares y desdiferenciado (carcinoma poco diferenciado/indiferenciado con componente de CP)⁶⁴.

Las variedades asociadas con mejor pronóstico son la encapsulada y el microcarcinoma papilar; y con un pronóstico similar, la folicular, sólida, de células oxífilas (células de Hurtle), con estroma similar a fascitis nodular, macrofolicular, similar a un tumor de Warthin, la cribiforme-morular, micropapilar y la variedad con estroma lipomatoso. Un microcarcinoma es un CP menor de 1 cm de diámetro, y suele asociarse a un excelente pronóstico, pero ocasionalmente representa en tamaño pequeño un tumor agresivo, por lo que en el diseño del tratamiento deben considerarse todos los factores pronósticos⁶⁵.

Tratamiento adyuvante con ¹³¹I

¿Cuáles son las indicaciones para administrar ¹³¹I poscirugía?

El tratamiento adyuvante está indicado cuando no hay enfermedad medible, pero existe un riesgo significativo de recaída local, regional o distante. Son indicadores de riesgo significativo: extensión extratiroidea, ganglios regionales metastásicos, especialmente si existe ruptura capsular, y edad mayor de 45 años con algún factor de riesgo adicional, como una variante histológica asociada a mal pronóstico.

Algunos autores han propuesto la ablación aun ante un riesgo bajo aduciendo los siguientes motivos: simplificar el seguimiento, eliminar el tejido tiroideo normal productor de Tg, facilitar la identificación de recaídas mediante las elevaciones de Tg y evitar la producción continua de anticuerpos antitiroglobulina (Ac anti-Tg)⁶⁶.

Los autores de las Guías de la ATA⁶⁷ consideran que es recomendable la ablación con radio yodo o terapia adyuvante en pacientes con riesgo de ATA bajo a intermedio sin metástasis extensas en ganglios linfáticos. En estos pacientes el uso de rhTSH es una «alternativa aceptable a la abstinencia de hormona tiroidea».

Según la evidencia que muestra:

- Calidad de vida superior a corto plazo.
- No inferioridad de la eficacia de la ablación remanente.
- Sin diferencias significativas en los resultados a largo plazo (terapia adyuvante).

En los pacientes de bajo riesgo existe un excelente pronóstico de SV y muy bajo riesgo de recaída y muerte⁶⁸. El objetivo es obtener el CL con mínima morbilidad; debido al excelente pronóstico no se requiere un tratamiento adyuvante.

Los pacientes de riesgo intermedio requieren la resección de todo el tejido tiroideo normal y neoplásico, incluyendo

los ganglios regionales involucrados. El objetivo es obtener el control locorregional y optimizar el efecto del ¹³¹I adyuvante.

Los pacientes de riesgo alto tienen un pronóstico de SV menos favorable. Deben ser tratados con una resección completa del tejido tiroideo y los tejidos involucrados y accesibles a la resección, incluyendo los ganglios regionales. El objeto es optimizar el control locorregional y el efecto del yodo radiactivo sobre las metástasis distantes presentes o probables.

En cambio, en el CF existen dos grupos: pacientes de bajo riesgo, que no requieren tratamiento adyuvante, y de alto riesgo, en los que se indica la resección de todo el tejido tiroideo y los tejidos involucrados, ¹³¹I postoperatorio y la supresión de TSH.

¿Existen variantes del cáncer diferenciado de tiroides menos ávidas y que respondan mal al tratamiento con ¹³¹I?

La variedad de células altas, de células columnares, esclerosante difusa, sólida, de células en tachuela y el CF ampliamente angioinvasivo parecen tener peor pronóstico debido a su perfil genético, su comportamiento y presentación agresiva, y a la falta de respuesta al ¹³¹I⁶⁹.

¿Cuál es la dosis de ¹³¹I apropiada?

El objetivo de administrar ¹³¹I es destruir cualquier depósito microscópico de tejido residual normal o neoplásico, pero no produce beneficio objetivo en todos los pacientes. Debe administrarse sólo a pacientes con riesgo intermedio y alto. Su eficiencia es inversamente proporcional al volumen de tejido tiroideo residual y directamente proporcional a los niveles de TSH, por lo que toda la enfermedad macroscópica debe eliminarse con cirugía⁷⁰.

Actualmente existen al menos tres enfoques para determinar la dosis de ¹³¹I: dosis fijas, dosimetría de cuerpo y dosimetría tumoral cuantitativa; estas dos últimas a menudo se reservan para pacientes con metástasis y situaciones inusuales, como insuficiencia renal, niños, ancianos y pacientes con extensas metástasis pulmonares. Debido a su simplicidad, suele usarse la estrategia de dosis fijas⁷¹.

Pacientes de riesgo bajo

Los estudios prospectivos muestran que la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SV global específica no mejoran con ¹³¹I en pacientes en estadios I o II de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)^{72,73}. Un estudio retrospectivo multicéntrico evaluó 1,298 pacientes de bajo riesgo llevados a seguimiento durante 10.3 años. No encontró beneficios significativos después de la ablación con ¹³¹I en términos de SV global y SLP⁷⁴.

Pacientes de riesgo intermedio

Esta categoría genera controversia debido a discrepancias en la literatura⁷⁵. La administración de ¹³¹I en histologías agresivas (células altas, esclerosante difusa, etc.) mejora la SV global. Pero estudios en pacientes con ganglios positivos, extensión extratiroidea microscópica o tumor mayor a 4 cm muestran que la SV es similar entre los pacientes con y sin

tratamiento con ^{131}I , siempre menores a 45 años de edad, aunque el tiempo de seguimiento no superó los siete años. Por otro lado, sí hubo diferencias en los mayores de 45 años que recibieron la ablación: aunque no superó el 73%, fue superior al 69% del grupo que no la recibió⁷⁶. Es decir, la edad es un poderoso predictor pronóstico.

Lamartina, et al.⁷⁷ analizaron 13 estudios no aleatorizados que no encontraron beneficio, aunque 11 apoyaban su uso; sin embargo, la mayoría de los estudios no contaban con la evaluación de la dimensión de la afección ganglionar, las dosis variaban, hubo heterogeneidad histológica, se usaron diferentes sistemas para la clasificación de riesgo y se incluyeron pacientes de bajo riesgo.

En pacientes seleccionados de riesgo intermedio el uso de dosis de 30 mCi presenta ventajas, ya que no se requiere su hospitalización y los efectos secundarios, como sialoadenitis, edema, náusea y vómito, son menores; además, existe una menor exposición a la radiación. Análisis y revisiones sistemáticas recientes apoyan estas conclusiones^{78,79}.

Pacientes de riesgo alto

Los estudios apoyan la administración de ^{131}I en todos los pacientes de alto riesgo. Se sugiere que la primera dosis no supere los 150 mCi, en especial entre los mayores de 45 años⁸⁰.

Se apoyaba el uso de dosis fijas altas, es decir, de 100-150 mCi, si la enfermedad se encontraba confinada al lecho tiroideo; de 150-175 mCi, si había afección ganglionar; de 200-250 mCi, si había metástasis en los pulmones, y de 200-300 mCi en caso de metástasis óseas⁸¹. Sin embargo, la eficacia del ^{131}I está relacionada con la dosis de radiación liberada al tejido neoplásico y la radiosensibilidad del tejido tumoral. La radiosensibilidad es mayor en jóvenes (< 45 años), con pequeñas metástasis (< 10 mm), tumores diferenciados (CP y CF) y ávidos por ^{131}I .

Se considera que la dosis absorbida máxima tolerada (DAMT) es de 200 cGy en sangre⁸². A mayor edad o en pacientes con insuficiencia renal o falla cardíaca, el aclaramiento de ^{131}I se deteriora. Acorde con esto, Tuttle, et al.⁸³ demostraron que las dosis empíricas de 140 mCi excedían la MTRD en menos del 7% entre los menores de 70 años; el porcentaje se incrementó al 13% en los mayores de 80 años; además, las dosis empíricas de 200 y 250 mCi excedían la DAMT en los menores de 70 años en un 15 y un 22%, respectivamente, mientras que en los mayores de 70 años lo hacían hasta el 38 y el 50%, respectivamente. Por ello, no se recomienda administrar ^{131}I en dosis superiores a 200 mCi, debido a que no se ha demostrado su superioridad; por el contrario, la exposición a radiación es mayor, los efectos secundarios son más frecuentes y prolongados, y la dosis acumulada es mucho mayor sin beneficios en la SV. Sin embargo, se podrían administrar dosis mayores a 200 mCi en los menores de 65 años de edad siempre y cuando se practique dosimetría.

¿Cuáles son las estrategias para lograr la elevación de la tirotropina?

El tratamiento eficaz con ^{131}I requiere niveles elevados de TSH. Para estimular la captación de yodo por las células tumorales se suspende la levotiroxina (LT4) para elevar la TSH endógena; alternativamente se administra TSH recombinante humana (rhTSH) (Thyrogen®).

Los niveles de TSH, triyodotironina (T3) y T4 luego de una tiroidectomía total son inicialmente normales, y 2-3 semanas después la TSH comienza a elevarse, mientras que los niveles de T3 y T4 disminuyen. Regularmente se prescinde del tratamiento sustitutivo hormonal las primeras cuatro semanas posttiroidectomía si se ha decidido administrar ^{131}I adyuvante. Sin embargo, muchas instituciones inician la terapia sustitutiva hormonal con LT4 sintética y posponen la decisión de administrar ^{131}I hasta completar la evaluación poscirugía.

De cualquier forma, se busca elevar la TSH por encima de 30 mU/l para inducir la concentración de ^{131}I en las células que expresen el cotransportador sodio/yodo. Suspender la LT4 por cuatro semanas aprovecha que su vida media es de una semana⁸⁴, pero los pacientes se exponen a un periodo prolongado de hipotiroidismo y a síntomas asociados, con un deterioro en la calidad de vida y un potencial crecimiento tumoral⁸⁵. Existen alternativas para evitar el estado hipotiroideo prolongado. La más conocida es administrar rhTSH, que tiene una estructura idéntica a la TSH humana, pero mayor contenido de ácido siálico, despertando menor actividad inmunológica, menor afinidad por el receptor de TSH y menor bioactividad que la TSH humana.

En pacientes con CDT y función renal conservada que reciben 0.9 mg de rhTSH, ésta tiene una vida media aproximada de 22 h, las concentraciones de T3 y T4 se incrementan en un 54 un 89%, respectivamente, dentro de las 4-8 h subsiguientes a la administración de la rhTSH, mientras que el pico de Tg ocurre a las 48 h⁸⁶. Un estudio comparó la exposición a radiación entre individuos sometidos a suspensión de LT4 versus administración de rhTSH, y demostró que la exposición a radiación era menor con la administración de rhTSH, que inducía una estimulación menor, que dio como resultado una menor concentración de Tg y una menor captación de ^{131}I por las células tumorales. También, dos estudios aleatorizados, y prospectivos demostraron 90-95% de ablación remanente exitosa con 30 o 100 mCi (1.1 GBq a 3.7 GBq), utilizando rhTSH o supresión de LT4 en pacientes con ATA de riesgo bajo o intermedio^{87,88}. La dosis adsorbida por el foco neoplásico se relaciona con la captación y vida media efectiva del ^{131}I en sus células⁸⁹.

Existe una tercera estrategia, que se basa en la sustitución de LT4 por T3, la cual tiene una vida media mucho menor: 1-3 días (en lugar de los 7 días de LT4), y, por lo tanto, puede suspenderse por menos tiempo, usualmente una semana, para elevar los niveles de TSH⁹⁰.

Además, se recomienda una dieta baja en yodo durante dos semanas antes de la administración de ^{131}I para lograr una yoduria < 50 µg/gCr. Esto se basa en estudios donde se ha demostrado que, luego de una dieta baja en yodo, la captación de ^{131}I se incrementa hasta el doble, pero no se ha examinado si esto impacta en la recaída o la mortalidad⁹¹.

La rhTSH se usa selectivamente, en especial cuando el estado hipotiroideo puede agravar comorbilidades, como el síndrome metabólico mal controlado, la enfermedad renal crónica (TFG < 50 mg/ml), la depresión mayor, la arritmia cardíaca (en particular si requiere amiodarona y es insustituible) o en pacientes con tejido residual y/o metastásico voluminoso que condicione una incapacidad para elevar la TSH debido a la producción continua de hormonas tiroideas⁹².

Independientemente de la estrategia, se debe corroborar que los niveles de TSH previos a la administración de

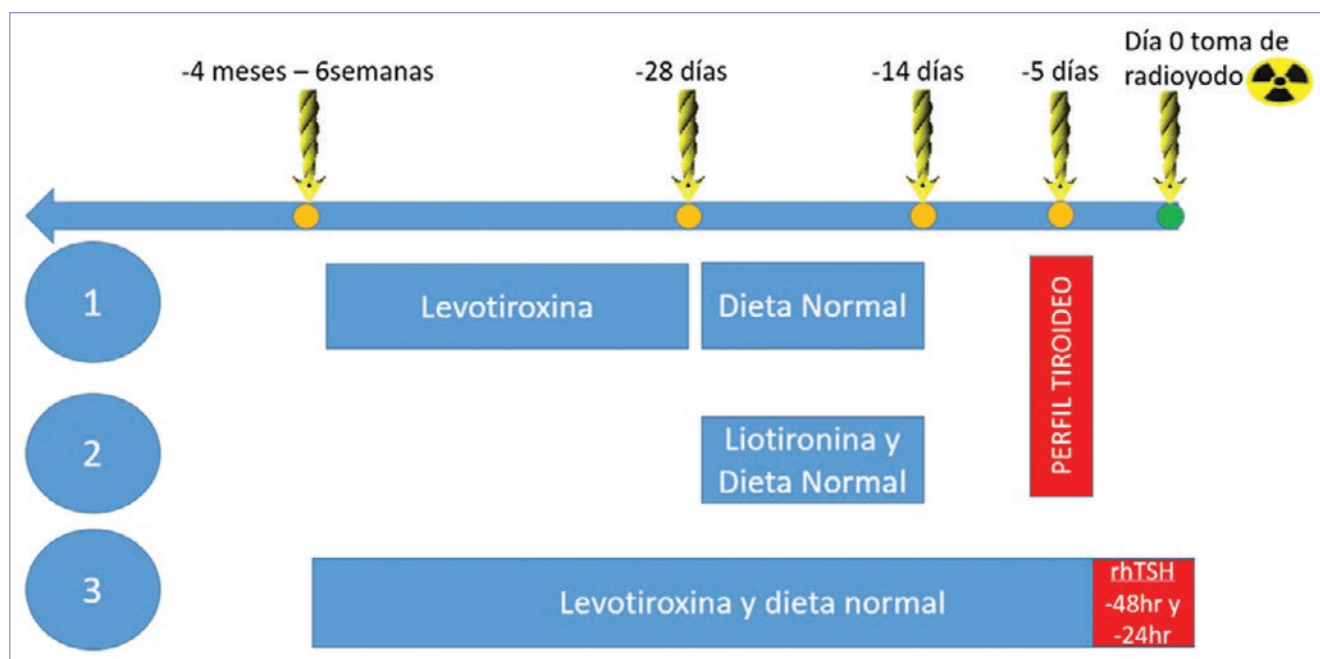


Figura 2. Estrategias para la destrucción de tejido tiroideo normal o neoplásico.

¹³¹I con fines de diagnóstico o tratamiento sean superiores a 30 mU/l⁹³ (Fig. 2).

¿Cuáles son la dosis de ¹³¹I idóneas?

Las dosis bajas (30 mCi) son tan eficaces como las altas (100 mCi) eliminando el tejido tiroideo residual en pacientes de riesgo bajo (~92% en T1-2, N0-X)⁹⁴ y riesgo intermedio (85-90%, incluyendo T3 o N1)⁹⁵, pero la administración de ¹³¹I es controvertida en los pacientes de bajo riesgo, ya que no se ha demostrado superioridad con el tratamiento.

Están indicadas dosis mayores luego de una cirugía en riesgo intermedio, por ejemplo, ante enfermedad ganglionar voluminosa, ruptura capsular macroscópica y extensión extratiroidea macroscópica. No están definidas las dosis adecuadas para cada circunstancia clínica, pero suele recurrirse a 30-100 mCi cuando sólo se documenta enfermedad local, a 150 mCi cuando se documenta enfermedad regional voluminosa y a 200 cuando existe enfermedad a distancia.

Cuándo se puede prescindir del tratamiento con ¹³¹I?

Los pacientes de bajo riesgo no requieren la ablación con yodo. Esto es especialmente cierto si la Tg postoperatoria medida un mes después de la cirugía es baja sin supresión de TSH, menor de 1 ng/ml o, mejor aún, cercana a 0.2 ng/ml.

En un análisis retrospectivo de 298 pacientes que se encontraban en los grupos de riesgo bajo (80 pacientes) y riesgo intermedio (218 pacientes) (GAMES), todos tenían Tg indetectable medida un mes después la cirugía (< 1 ng/ml) y tras una tiroidectomía total. En el grupo de pacientes de bajo riesgo 35 recibieron RAI y 45 no, y en el de pacientes de riesgo intermedio 135 recibieron RAI y

83 no. Luego de una mediana de seguimiento de 62 meses (2-116), hubo siete recaídas: seis en el grupo tratado con yodo (cinco regionales y una distante), más una recaída regional en el grupo sin yodo. No hubo muertes en ningún grupo. Los pacientes tratados con yodo tuvieron SLE similar a los tratados con yodo (97 vs. 96%; p = 0.234). Se concluyó que no todos pacientes de riesgo bajo (incluso de riesgo intermedio) se benefician del radioyodo (¹³¹I) postoperatorio⁹⁶.

¿Tiene alguna utilidad el ¹³¹I en el tratamiento de la enfermedad irreseccable?

No existe ningún estudio que justifique el uso del ¹³¹I como tratamiento primario en el paciente irreseccable.

¿Tiene alguna utilidad el rastreo previo al tratamiento con ¹³¹I?

Algunos centros de medicina nuclear practican el rastreo de cuerpo completo previo a la dosis terapéutica para estimar mejor la dosis de ¹³¹I necesaria. La sensibilidad del rastreo planar es del 41% y la especificidad, del 68%, mientras que la sensibilidad de la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) alcanza el 45% y la especificidad, el 89%; es decir, que la tomografía por emisión de fotón único con tomografía computarizada (SPECT-CT) permite una mejor identificación de la captación del ¹³¹I, y, al tener una correcta identificación y caracterización anatómica, la sensibilidad se incrementa hasta el 50% y la especificidad, hasta el 100%^{97,98}.

Avram, et al.⁹⁹, en una serie de 320 pacientes a los que se les realizó una SPECT/CT preablación con ¹³¹I, demostraron que ésta estadificó correctamente un 4% de los pacientes menores de 45 años, mientras que en mayores de 45 años la cifra se elevó hasta el 25%. El rastreo preablación ha caído en desuso para definir la dosis de

la ablación, pero es útil en pacientes en los que la enfermedad residual no puede ser evaluada con un reporte histopatológico o con US, o en aquéllos con sospecha de metástasis. Existe además una disminución de la eficacia terapéutica de dosis terapéuticas de yodo debido a la administración previa de dosis bajas, el llamado «fenómeno de aturdimiento»¹⁰⁰.

¿Tiene alguna utilidad el rastreo postratamiento con ¹³¹I?

Se recomienda el rastreo corporal 5-8 días después de la administración de la dosis adyuvante o terapéutica, ya que identifica focos metastásicos adicionales en el 10-26% de los pacientes respecto al rastreo previo a la administración de ¹³¹I; sin embargo, algunas series han reportado nuevos focos hasta en el 31%. La combinación de la SPECT/CT ha mejorado la sensibilidad hasta el 78% y la especificidad hasta el 100%, reduciendo la necesidad de estudios seccionales hasta en un 20% de casos y demostrando lesiones previamente no detectadas hasta en el 22% de los pacientes^{101,102}.

¿Cuándo está indicado un nuevo rastreo con ¹³¹I?

El rastreo de cuerpo completo más SPECT/CT con ¹³¹I está indicado 6-12 meses después de recibir una dosis terapéutica de ¹³¹I para evaluar la respuesta en tres escenarios: pacientes con captación anormal fuera del lecho tiroideo después del rastreo postratamiento; pacientes con escasa información en el rastreo postablación debido a grandes remanentes que impiden definir si ha habido captación fuera del lecho tiroideo, y pacientes con presencia o aparición *de novo* de Ac anti-Tg, aun en ausencia de hallazgos sospechosos por US. Tuttle, et al.¹⁰³ y Vaisman, et al.¹⁰⁴ definen cuatro categorías de respuesta al tratamiento:

- Respuesta completa (RC): ausencia de evidencia estructural de enfermedad (por US o SPECT/CT) y bioquímica Tg suprimida < 0.2 ng/ml, o estimulada < 1 ng/ml, y Ac anti-Tg normales o ausentes. Ocurre en el 86-91% de los pacientes con bajo riesgo, en el 57-63% de los pacientes con riesgo intermedio y en el 14-16% de los pacientes con riesgo alto usando la clasificación de la ATA.
- Respuesta bioquímica incompleta: estudio de imagen negativo pero Tg suprimida > 1 ng/ml, Tg estimulada > 10 ng/ml o elevación de Ac anti-Tg. Esto ocurre en el 11-19% de los pacientes de bajo riesgo, en el 21-22% de los pacientes de riesgo intermedio y en el 16-18% de los pacientes de riesgo alto.
- Respuesta incompleta estructural: enfermedad estructural (o funcional) por cualquier método de imagen con cualquier nivel de Tg y/o Ac anti-Tg. Está presente en el 2-6% de los pacientes de bajo riesgo, en el 19-28% de los pacientes de riesgo intermedio y en el 67-75% de los pacientes de riesgo alto.
- Respuesta indeterminada: hallazgos inespecíficos en estudios de imagen con Tg suprimida < 1 ng/ml, Tg estimulada < 10 ng/ml o niveles elevados de Ac anti-Tg. Ocurre en el 12-29% de los pacientes de bajo riesgo, en el 8-23% de los pacientes de riesgo intermedio y en el 0-4% de los pacientes de riesgo alto.

Radioterapia externa

¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia postoperatoria?

La evidencia que sustenta las indicaciones se resume de la siguiente forma^{105,106}:

- Lesiones residuales macroscópicas (R2): en este grupo la RT mejora el CL y la supervivencia específica de enfermedad (SVEE).
- Márgenes positivos (R1): la RT y el ¹³¹I mejoran el CL y la SVEE (90.1 vs. 31.7%). Con RT exclusiva el CL es del 57.1%. Con ¹³¹I exclusivo el CL a 10 años es del 79.6%. En pacientes con R1 y tumores T1-2 la RT no mejora el CL.
- Tamaño del tumor: los tumores T1 y T2 tienen bajo riesgo de recaída y la RT no tiene impacto. La probabilidad de recaída aumenta con el tamaño tumoral. En pacientes con tumores T4, la RT mejora el CL (35.8 vs. 13.8%; p = 0.002). En pacientes con T3, no existe beneficio en el CL con la RT: 6.4 versus 1.6% (p = 0.23).
- Estatus ganglionar: en pacientes con N0 y N1a la RT no mejora el CL. En pacientes con N1b la RT mejora el CL a los 10 años: 79.5 versus 58.1% (p = 0.02). Esto es particularmente cierto si existen metástasis ganglionares voluminosas con ruptura capsular.

No hay evidencia sobre la mejor secuencia para administrar RT externa y ¹³¹I, pero en bases teóricas resulta mejor administrar primero la RT para destruir el tejido tiroideo residual funcional, disminuir la secreción de hormonas tiroideas y permitir la necesaria elevación de la TSH para propiciar la captación del ¹³¹I terapéutico.

¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia definitiva?

Los estudios al respecto tienen serios problemas metodológicos, por lo que no existe evidencia que sustente su uso. Sin embargo, puede considerarse en pacientes con comorbilidades y tumores irsecables, ya que el ¹³¹I no es una opción.

¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia paliativa?

Cuando la curación es imposible, puede considerarse la RT paliativa ante síntomas como disfagia y hemorragia, o dolor por metástasis óseas, o para evitar fracturas patológicas, pero también ante enfermedad oligometastásica en el sistema nervioso central usando radiocirugía.

¿Cuáles son los efectos adversos de la radioterapia?

Son agudos aquéllos que ocurren durante el tratamiento y hasta tres meses de finalizado, e incluyen: disgeusia, xerostomía, odinofagia, disfonía y radiodermatitis. El grado e intensidad guarda una relación directa con el volumen de tratamiento, los órganos en riesgo, la dosis otorgada y la técnica de tratamiento. Son tardíos aquéllos que se presentan después del tercer mes de tratamiento e incluyen: xerostomía, disfagia, neumonitis y fibrosis cutánea. El grado e intensidad de las secuelas impacta significativamente en la calidad de vida.

¿Cuál es el papel de la supresión de la tirotropina con levotiroxina en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides?

La terapéutica supresiva de TSH con LT4 está indicada en todos los pacientes del grupo de riesgo alto, en quienes mejora la SVLE, mientras que su utilidad en el riesgo intermedio es controversial y en definitiva no está indicada en pacientes de bajo riesgo. Además, la supresión es aún la medida paliativa estándar en pacientes con enfermedad metastásica no resecable refractaria a ¹³¹I. La supresión de TSH se hace con LT4 administrada en forma permanente en pacientes de alto riesgo y en forma temporal en pacientes de riesgo intermedio para luego tornar las dosis sustitutivas cuando existe plena seguridad sobre la RC sostenida. Se busca obtener niveles de TSH menores de 0.5 mU/l en pacientes de riesgo intermedio y menores de 0.1 mU/l en pacientes de alto riesgo, ambos sin datos clínicos de tirotoxicosis. La dosis requerida de LT4 suele oscilar entre 1 y 2 µg/kg de peso corporal por día. En cambio, los pacientes de bajo riesgo sometidos a una tiroidectomía total sólo requieren la sustitución de las hormonas tiroideas.

Seguimiento

¿Cómo se practica el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides?

El seguimiento inicia cuando ha concluido el tratamiento y existe razonable seguridad de la eliminación del tejido tiroideo neoplásico, lo cual sucede cuando la Tg y los Ac anti-Tg son bajos con un rastreo negativo. El seguimiento se hace con estudios practicados en forma selectiva de acuerdo a las circunstancias clínicas. Consiste en una exploración física y determinaciones de Tg y Ac anti-Tg en pacientes de riesgo intermedio y alto, mientras que en pacientes de bajo riesgo, sometidos a una lobectomía, el pilar del seguimiento es la US del cuello.

¿Cuál es la utilidad de la tiroglobulina en el seguimiento?

El seguimiento de los pacientes sometidos a una tiroidectomía total y ¹³¹I adyuvante se fundamenta en las determinaciones de Tg y Ac anti-Tg bajo supresión de TSH. En ausencia de tejido tiroideo normal o neoplásico y de Ac antitiroideos, las cifras de Tg suelen ser inferiores a 1 ng/ml o, mejor aún, cercanas a 0.2 ng/ml. Sin embargo, estas cifras pueden variar entre instituciones, por lo que cada institución debe definir el nivel de corte idóneo.

En ausencia de Ac anti-Tg, la Tg tiene una elevada sensibilidad y especificidad para detectar la recaída o persistencia de la enfermedad. Muchos autores recomiendan medir la Tg con la TSH estimulada, debido a que puede incrementar los niveles de Tg hasta 5-10 veces y, con ello, la sensibilidad. Los niveles de Tg estimulados < 1 ng/ml en ausencia de Ac anti-Tg tienen una especificidad del 98% para ausencia de enfermedad^{107,108}; sin embargo, esto no ha demostrado mejorar los desenlaces de los pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio.

¿Cuál es la importancia de los anticuerpos antitiroglobulina en el seguimiento?

Los Ac anti-Tg se deben medir siempre que se practiquen titulaciones de Tg. Esto se hace cada seis meses los primeros cinco años y luego cada año. Hasta el 20% de los pacientes tienen Ac anti-Tg; en ellos, las cifras de Tg pierden valor, ya que los Ac interfieren en la titulación. En esta situación los rastreos con ¹³¹I y los mismos Ac constituyen los parámetros más importantes del seguimiento. Los Ac deben disminuir a lo largo del tiempo (en ausencia de tiroiditis generalmente se normalizan antes del primer año), mientras que los rastreos con ¹³¹I deben ser negativos.

Las enfermedades autoinmunes tiroideas producen Ac en los linfocitos intratiroideos y después de una tiroidectomía total los niveles permanecen altos por años sin enfermedad. La vida media de los Ac anti-Tg después de una tiroidectomía total es de 10 semanas; este decremento rápido se debe a la formación de complejos Tg-Ac anti-Tg en respuesta a la elevación de la Tg después de la cirugía^{109,110}.

La cirugía puede desencadenar la aparición *de novo* de Ac anti-Tg, los cuales deben declinar en meses. Los pacientes pueden no alcanzar un estado negativo de Ac anti-Tg durante el primer año postoperatorio, e incluso pueden mostrar aumento (o la aparición *de novo*) durante los seis meses posttratamiento con ¹³¹I por la liberación del antígeno Tg secundario al daño radiolítico del tejido tiroideo.

Para un seguimiento eficaz es fundamental utilizar un método sensible. Kim, et al.¹¹¹ encontraron que < 1% de los pacientes con un descenso mayor al 50% en los niveles de Ac anti-Tg entre 6 y 12 meses después del ¹³¹I desarrollaron una recaída; en cambio, la desarrollaron el 19% de los pacientes con un descenso menor al 50% en el mismo tiempo y el 37% de los que incrementaron los niveles.

¿Cuándo está indicada la ultrasonografía del cuello en el seguimiento?

La exploración con una US del cuello es el método de elección para el seguimiento de los pacientes sometidos a una lobectomía, ya que la Tg y los rastreos son inútiles en presencia de tejido tiroideo. La exploración por US se basa en que la recaída en el grupo de bajo riesgo se localiza generalmente en los ganglios linfáticos cervicales (60-75%), el lecho tiroideo o el lóbulo residual (20%). Por ello, la mayoría de las recaídas se detectan en el US cervical (94-96%). Se considera que las recaídas rara vez son palpables (18%) y con frecuencia < 1 cm (29-50%).

Para obtener imágenes óptimas se requiere que el equipo de US cumpla con estándares técnicos específicos y que el operador trabaje de forma conjunta con el equipo médico que evalúa la enfermedad tiroidea.

¿Cuándo está indicado el rastreo con ¹³¹I en el seguimiento?

El rastreo está indicado 6-12 meses después del rastreo postablación, posdosis adyuvante o posdosis terapéutica para evaluar la respuesta. Se repite en el seguimiento con SPECT-CT, si es posible, si la Tg o los Ac anti-Tg permanecen elevados en ausencia de enfermedad medible por estudios de imagen, generalmente US del cuello y TC sin contraste del

tórax. Si el rastreo diagnóstico es negativo, la Tg, baja y los Ac anti-Tg, bajos, no es necesario repetir el rastreo. En caso de enfermedad medible, lo indicado es la resección de la enfermedad resecable, la RT de la enfermedad confinada irresecable o una nueva dosis terapéutica ante metástasis pulmonares sensibles al ¹³¹I.

¿Cuándo está indicada la tomografía computarizada de tórax en el seguimiento?

Se indica la TC de tórax sin contraste y la US del cuello cuando existe una elevación de las cifras de Tg, de Ac anti-Tg o de ambos en forma sostenida y significativa. En tal caso, suele sospecharse una recaída regional (ganglios metastásicos en el cuello) o distante (nódulos en el parénquima pulmonar). Los estudios mencionados son sensibles detectando la enfermedad recurrente. Se evita en lo posible la TC contrastada, ya que los medios de contraste con yodo interfieren en la administración de ¹³¹I en los 2-3 meses subsecuentes, pero esto es relativo si puede aportar información importante.

¿Cuál es el papel de la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada?

La PET-CT-FDG está indicada ante la elevación de los niveles de Tg y/o Ac anti-Tg y rastreo con ¹³¹I negativo¹¹². En neoplasias tiroideas, la captación de 18F-FDG se restringe a los tumores más agresivos o de alto grado, con nula o escasa captación por tumores bien diferenciados; este fenómeno Feine, et al.¹¹³ lo denominaron fenómeno de *flip-flop*.

La glucosa requiere proteínas transmembrana transportadoras de glucosa (GLUT) que le permitan cruzar la membrana celular. La sobreexpresión de GLUT1 en la membrana celular de las neoplasias tiroideas está relacionada con los tumores con un comportamiento biológico más agresivo. Además, la sensibilidad de la PET-CT-FDG es influenciada por los niveles de TSH^{114,115}, ya que estimula el transporte de glucosa y la actividad glucolítica en los tirocitos a través de la translocación de GLUT1 y su síntesis por la activación de la expresión génica.

Salvatori, et al.¹¹⁶ sugieren que una clara indicación de la PET-CT-FDG ocurre en pacientes con niveles elevados de Tg (> 10 ng/ml) (o Ac anti-Tg) y estudio de imagen negativo (US, rastreo con ¹³¹I), donde sirve además como herramienta pronóstica.

La significancia pronóstica radica en que la mayor parte de los pacientes con enfermedad metastásica tienen una elevada avidéz por el 18F-FDG, lo que sugiere mayor agresividad, desdiferenciación y células metabólicamente activas, mientras que una PET-CT-FDG negativa se asocia a un pronóstico favorable¹¹⁷. Wang, et al.¹¹⁸ analizaron a 400 pacientes con características de alto riesgo y observaron que la edad y el resultado de la PET-CT-FDG eran los factores pronósticos más importantes, ya que hubo una relación inversa significativa entre la SV y el número de lesiones metabólicamente activas y su avidéz.

La sensibilidad y la especificidad están influenciadas por los niveles de Tg. Lebouleux, et al.¹¹⁹ encontraron que la sensibilidad y la especificidad están fuertemente influenciadas por un punto de corte de Tg > 10 ng/ml, siendo del 83 y el 84%, respectivamente, en pacientes con enfermedad no yodocaptante. Otro análisis demostró que la sensibilidad a

niveles de Tg < 10 ng/ml, > 10 pero < 100 ng/ml y > 100 ng/ml, fue del 10.5, el 75.6 y el 91%, respectivamente. Otros factores que modifican la sensibilidad son el lugar y tamaño de las metástasis. Para metástasis ganglionares < 10 mm la sensibilidad fue del 69.7% y la especificidad, del 83.3%; mientras que para > 11 mm la sensibilidad fue del 95.7% y la especificidad, del 80%. Por otro lado, para metástasis pulmonares < 10 mm la sensibilidad fue del 41% y la especificidad, del 80%, mientras que para > 11 mm la sensibilidad fue del 94% y la especificidad, del 89%¹²⁰.

La sensibilidad del rastreo planar es menor que la de la SPECT/CT. Se ha sugerido que, ante la ausencia de hallazgos en la SPECT/CT, con niveles elevados de Tg o Ac anti-Tg, también se indica el uso de PET-CT-FDG.

Tirotropina recombinante humana en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides.

¿Cuáles son sus indicaciones y dosis?

La suspensión de hormonas tiroideas para inducir la elevación de TSH para el tratamiento con ¹³¹I o rastreos diagnósticos se asocia a incomodidades y riesgos: síntomas como fatiga, ganancia de peso, falta de productividad, agravamiento de enfermedades psiquiátricas y estimulación del crecimiento tumoral (importante en las metástasis vertebrales, cerebrales y pulmonares). Además, ocasionalmente los pacientes no elevan la TSH por encima de 30 mUI/ml por una insuficiencia hipofisaria o por la existencia de tejido residual que mantiene la secreción de hormonas tiroideas. Por último, la suspensión de hormonas tiroideas es peligrosa en pacientes con falla renal o cardíaca, ya que puede agravar su condición.

En estos pacientes se recurre a la administración de rhTSH en dosis de 0.9 mg intramuscular (IM) 48 y 24 h antes del rastreo diagnóstico, postterapéutico o postablación¹²¹. En estas circunstancias las determinaciones de Tg y Ac anti-Tg se practican 24 h después de la administración de yodo y se realiza un rastreo pos-¹³¹I 5-7 días después, para documentar los eventuales sitios de captación de ¹³¹I¹¹⁹.

Una alternativa a la rhTSH, cuando su indicación son las incomodidades del hipotiroidismo, es suspender la LT4 un mes antes, pero continuar con la administración de 75 µg de T3 por 2-3 semanas, dejando al menos una semana sin administrar hormonas tiroideas. Esto acorta el periodo de hipotiroidismo y disminuye las incomodidades.

¿Cuáles son los resultados del tratamiento con tirotropina recombinante humana?

La administración de rhTSH en pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio e incluso alto riesgo ha demostrado ser tan eficiente para la ablación de los remanentes tiroideos como la suspensión de las hormonas tiroideas¹²³.

En el estudio de Schlumberger, et al. se evaluó el éxito de la ablación a los ocho meses con una US de cuello, que fue negativa en 652 pacientes (95%), y con Tg estimulada con rhTSH < 1 ng/ml en 621 (95%). Es decir, que se obtuvo la ablación completa en 631 pacientes de 684 (92%); el 91.7% con rhTSH, el 92.9% con el retiro de hormonas tiroideas, el 91.1% con 30 mCi y el 93.5% con 100 mCi. Las diferencias no fueron estadísticamente distintas¹²⁴.

En el estudio de Mallick, et al. el éxito de la ablación se evaluó con el rastreo, que debió ser negativo (captación < 0.1%), y las mediciones de Tg < 2.0 ng/ml, tomadas 6-9 meses después de la ablación con ¹³¹I. El éxito de la ablación fue del 85.0% con dosis bajas de ¹³¹I, del 88.9% con dosis altas, del 87.1% en rhTSH y del 86.7% con el retiro de hormonas tiroideas. Las diferencias se encontraron dentro del intervalo de confianza al 95% para diferencias ± 10%, indicando no inferioridad. De otra forma: el éxito fue del 84.3% con dosis bajas más rhTSH, del 87.6% con dosis altas más retiro de hormonas y del 90.2% con dosis altas más rhTSH. Los eventos adversos fueron del 21% con las dosis bajas, del 33% con las dosis altas, del 23% con rhTSH y del 30% con el retiro de hormonas tiroideas¹²⁵.

Estos resultados muestran que la eficacia de la rhTSH es similar al retiro de hormonas tiroideas en pacientes seleccionados de bajo riesgo y riesgo intermedio.

Manejo de la enfermedad recurrente

¿Cuáles son los principios de manejo en la enfermedad recurrente?

La recaída o persistencia local confinada al lóbulo residual luego de una hemitiroidectomía requiere completar la tiroidectomía total y administrar un tratamiento adyuvante de acuerdo a indicaciones específicas.

La recaída o persistencia local confinada al lecho tiroideo requiere la resección completa seguida de un tratamiento adyuvante (véase el apartado dedicado a la enfermedad localmente avanzada). Si la recaída local o locorregional es considerada irresecable y no existe enfermedad metastásica a distancia, se considera la RT en el cuello como tratamiento definitivo, pero puede administrarse RT preoperatoria si la lesión es de dudosa resecabilidad y una respuesta a la RT facilitaría la resección (esta última aseveración no obtuvo unanimidad en el panel).

Los pacientes jóvenes que se presentan o desarrollan enfermedad confirmada en los pulmones aún son susceptibles de curación, pero las metástasis extrapulmonares se asocian a un pronóstico menos favorable. El volumen pequeño de la enfermedad, la edad temprana y la captación de ¹³¹I predicen un mejor pronóstico; en cambio, las lesiones óseas y pulmonares visibles responden menos que las detectadas mediante rastreo o incrementos de Tg.

Antes de proceder al manejo de la enfermedad metastásica es importante el control de la enfermedad locorregional, para optimizar el efecto del ¹³¹I. En el caso de la enfermedad ósea limitada con primario controlado, está indicado el tratamiento quirúrgico asociado a ¹³¹I a altas dosis, con o sin RT, especialmente cuando existe compresión medular, riesgo de fractura o metástasis solitaria resecable con mínima morbilidad¹²⁶. Si el problema es el dolor y la enfermedad ósea es múltiple, lo indicado es el tratamiento con ¹³¹I de la enfermedad no refractaria seguido de RT.

¿Cómo se define la enfermedad refractaria al ¹³¹I?

La elevación en los niveles de Tg, Ac o ambos, con estudios localizadores positivos y rastreo con ¹³¹I negativo cuando previamente captaba ¹³¹I, o captación pero falta de respues-

ta a juzgar por los niveles de Tg, define la enfermedad refractaria. Si ésta es sintomática e irresecable, el paciente se convierte en candidato a un tratamiento con ICT. Esta condición debe distinguirse de los pacientes con Tg elevada y estudios localizadores negativos, donde la administración empírica de ¹³¹I puede ser de utilidad a juzgar por los niveles de Tg que declinan o pueden normalizarse. Se estima que hasta el 60% de los pacientes con enfermedad metastásica se tornan refractarios al tratamiento con ¹³¹I. Se asume que la pérdida de captación no se explica por la contaminación con yodo o la inapropiada elevación de los niveles de TSH durante el manejo con ¹³¹I.

Operativamente se han propuesto las siguientes definiciones clínicas¹²⁷:

- Tumores que no muestran captación en el rastreo posttratamiento con ¹³¹I.
- Tumores que han progresado por estudios de imagen poco después (a los 12-16 meses del tratamiento) de la terapia con ¹³¹I a pesar de haber mostrado captación en el rastreo postratamiento.
- Pacientes con más de una lesión metastásica y al menos una lesión diana que no muestra captación de ¹³¹I en el rastreo postratamiento.
- Pacientes que han acumulado 600 mCi de ¹³¹I sin signos de respuesta.

¿Cuáles son los inhibidores de tirosina-cinasa útiles en el cáncer de tiroides?

Los ICT se han ensayado en estudios en fases I y II, e incluyen cabozantinib, axitinib, imatinib, selumetinib y sunitinib. Las respuestas globales oscilan entre el 3 y el 53%. En 2008, Sherman, et al. reportaron respuesta parcial (RP) con difosfato de motesanib, un ICT contra el receptor para el factor del endotelio vascular 1, 2 y 3 y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas¹²⁸. Sin embargo, sólo lenvatinib y sorafenib han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento del CDT refractario a yodo radioactivo.

Lenvatinib es un inhibidor multicinasas de VEGF1-3, FGF-R1-4 y PDGF-Rα que interfiere en la angiogénesis y linfangiogénesis, pero también inhibe los oncogenes *RET* y *C-KIT*. El VEGF-R es expresado en el endotelio de la membrana celular en respuesta a hipoxia, oncogenes o citocinas. Regula el crecimiento de los vasos sanguíneos, en particular la proliferación vascular y permeabilidad; trabaja con un factor antiapoptótico en la formación de nuevos vasos sanguíneos. La expresión de VEGF-R se correlaciona con peor pronóstico en varias neoplasias malignas. El PDGF-R interviene en la formación de nuevos vasos, donde VEGF-R es complementado por PDGF-R, el cual regula la angiogénesis y es necesario para la migración celular¹²⁹. El FGF-R participa en la organogénesis, la diferenciación celular, la angiogénesis y la progresión tumoral. La mutación de *RET* produce la activación constitucional de la vía tirosina-cinasa mediada por RET. Se ha comprobado que existe una correlación entre sus distintas mutaciones y el fenotipo de tumores.

Los reordenamientos RET/PTC son alteraciones encontradas en los CP en los que el dominio intracelular de RET, con actividad tirosina-cinasa, se une al extremo aminoterminal de distintos genes activadores, como *H4* y *R1*. RET/PTC1 y PTC3 representan más del 90% de los reordenamientos; és-

tos reciben señal a través de RAS, B-RAF y Akt. Estas alteraciones genéticas están asociadas con el CP en pacientes previamente expuestos a radiación ionizante y en adultos jóvenes y niños con CDT. La presencia de mutaciones puntuales en RET fue descubierta en el carcinoma medular de tiroides esporádico y hereditario; la identificación de esta mutación es relevante en el diagnóstico temprano del cáncer medular de tiroides hereditario y el pronóstico en la forma esporádica¹³⁰.

c-KIT es un protooncogén que codifica al receptor de tirosina-cinasa tipo III. c-KIT está involucrado en el crecimiento del epitelio de tiroides y puede perder su función con la transformación maligna. La diferencia más importante de lenvatinib respecto a otros ICT es su habilidad de inhibir FGF-R1, por lo que representa un fármaco efectivo en caso de resistencia a inhibidores VEGF/VEGF-R. Sorafenib es una molécula pequeña que inhibe C-RAF, B-RAF, RET, c-KIT, PDGF-R y VEGFR 1-3 (Fig. 3).

¿Cuáles son las indicaciones de los inhibidores de tirosina-cinasas en el cáncer de tiroides?

Lenvatinib y sorafenib están indicados en el tratamiento del CDT localmente avanzado o recurrente e irsecable o metastásico a distancia que se ha tornado refractario a ¹³¹I. Lenvatinib ha demostrado beneficio en pacientes previamente tratados con ICT y vírgenes a tratamiento. Antes de decidir iniciar el tratamiento con ICT se debe considerar que estos fármacos son relativamente costosos, tóxicos, que sólo han demostrado incrementar la SLP y que muchos pacientes se mantienen asintomáticos y estables por años sin tratamiento específico, por lo que un periodo de vigilancia activa inicial o considerar la cirugía o la RT en lesiones localizadas puede ser lo más apropiado.

¿Cuáles son los resultados del tratamiento con inhibidores de tirosina-cinasas en el cáncer de tiroides?

El estudio multicéntrico en fase III SELECT comparó lenvatinib con placebo en pacientes con CDT que progresaron durante el tratamiento con ¹³¹I. El objetivo fue evaluar la SLP; 261 pacientes fueron aleatorizados a recibir lenvatinib (24 mg/día en los 28 días del ciclo) y 131 pacientes recibieron placebo. La media de SLP fue significativamente mayor en el grupo de lenvatinib: 18.3 versus 3.6 meses (p < 0.001). A los seis meses, la SLP fue del 77.5% en el grupo de lenvatinib y del 25.4% en el grupo placebo. La respuesta fue superior con lenvatinib (64.8 vs. 1.5%; p < 0.001). Se logró RP en el 63.2% y RC, en el 1.5%¹³¹. Schlumberger, et al. presentaron los resultados de un estudio en fase II en otras histologías, como el cáncer medular de tiroides y el anaplásico, y evidenciaron una media de SLP de nueve meses¹³².

Brose, et al., en el estudio en fase III DECISION, evaluaron sorafenib en pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico y refractario a yodo, a dosis de 400 mg cada 12 h. Se incluyeron 416 pacientes, 207 en el grupo de sorafenib y 209 en el grupo placebo, y se encontró superioridad en el grupo de sorafenib (SLP: 10.8 vs. 5.8 meses; p < 0.0001)¹³³ (Tabla 5).

¿Cuál es la toxicidad de los inhibidores de tirosina-cinasas?

Los eventos adversos de grado III reportados en el estudio SELECT fueron del 75.9% en el grupo de lenvatinib. Los efectos más comunes fueron: hipertensión (68%), diarrea (59%), fatiga/astenia (59%), disminución del apetito (50%), pérdida de peso (46%), náusea (41%) y proteinuria (31%). Se repor-

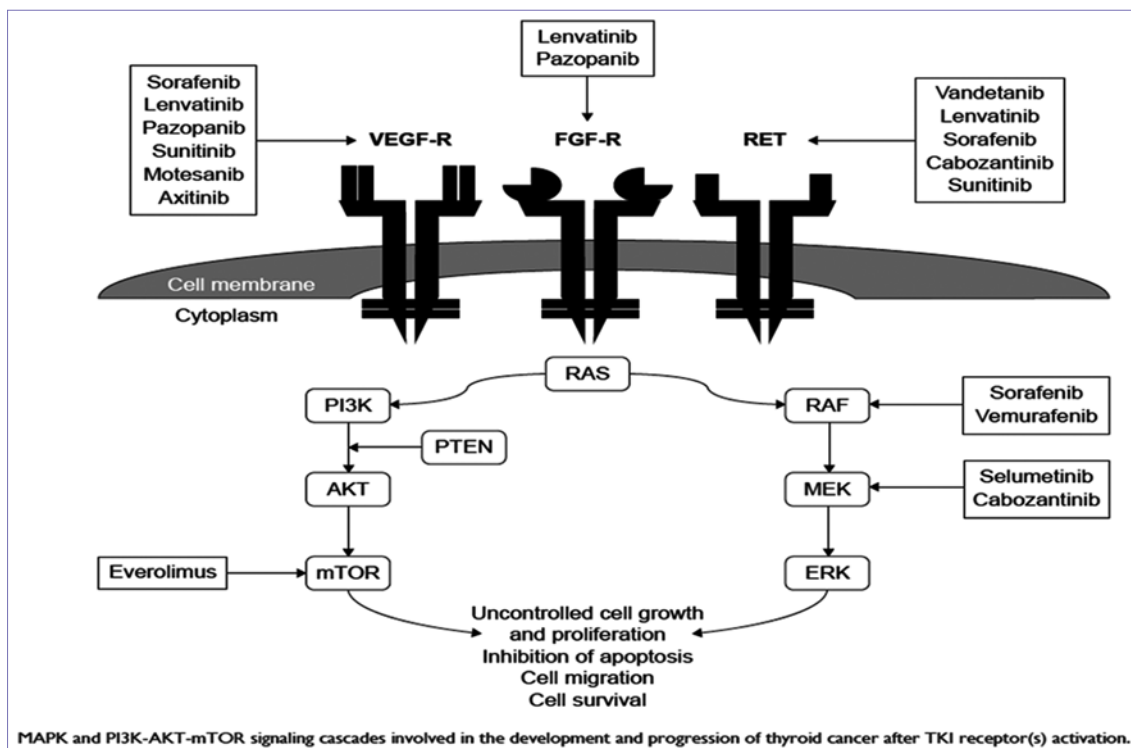


Figura 3. ICT con actividad en el cáncer de tiroides.

Tabla 5. Diferencias de los dos TKI aprobados para el tratamiento del CDT

ICT	Dosis	Población	ICT previo	SLP (meses)*	EE (%)	RC (%)	RP (%)	Reducción dosis†	Muertes
Lenvatinib	24 mg × 1	392 pacientes	Sí	18.3 vs. 3.6	15.3	1.5	63.2	78.5%	6
Sorafenib	400 mg × 2	416 pacientes	No	10.8 vs. 5.8	42	0	12.2	77.8%	1

*Fármaco versus placebo.
 †Reducción por efectos adversos.
 EE: enfermedad estable.

taron seis muertes: un caso de embolismo pulmonar, un EVC hemorrágico, otro por deterioro del estado general de salud y tres muertes súbitas. El 67.8% de los pacientes requirieron una reducción de dosis a 17.2 mg/día. En el 14.2% de los casos se suspendió el tratamiento por eventos adversos¹³⁴.

En cuanto a la toxicidad de sorafenib, se reportó en menor grado, grado 1 o 2 en el 98.6% versus 87.6% en el grupo de placebo; el síndrome de mano-pie fue el más frecuente (76.3%), seguido de diarrea (68.6%), alopecia (67.1%), rash o descamación (50.2%), fatiga (49.8%), pérdida de peso (46.9%) e hipertensión (40.6%). La reducción de dosis se requirió en el 64.3% de los pacientes y la suspensión por efectos adversos, en el 18.8%.

CONCLUSIONES

Recientemente existe gran interés por el CDT, a juzgar por el número de publicaciones del tema, especialmente aquellas que subrayan el incremento en su incidencia, su relativo buen pronóstico y el manejo farmacológico de la enfermedad refractaria a yodo. Sin embargo, la enfermedad es bastante más compleja que estos pocos fenómenos. Algunos pacientes se presentan con enfermedad avanzada y agresiva, pero muchos de los pacientes que desarrollan enfermedad refractaria y finalmente fallecen han sido tratados en forma incompleta o incorrecta, lo que sugiere fuertemente que el mal manejo propició el desarrollo de una enfermedad letal. Se podrían alcanzar mejores resultados del tratamiento mediante el manejo colegiado en clínicas de instituciones donde no existe suficiente experiencia individual para su manejo, aunque el ideal al que se debe aspirar es el tratamiento por parte de médicos formados y dedicados a atender esta fascinante enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean dar las gracias al Dr. Samuel Rivera, presidente de la SMEO, por su visionaria iniciativa para crear el GICC y por las facilidades brindadas para apoyar y conjuntar los esfuerzos de los autores que elaboraron esta guía. También desean expresar su gratitud al personal de apoyo de la sociedad por su dedicado trabajo, en especial a Guadalupe Palacios y Oliva Merodio, sin el cual no hubiera sido posible elaborar las presentes guías.

BIBLIOGRAFÍA

- Ferly J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Internet]. Consultado el 5 de marzo de 2017. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
- Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global Cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-45.
- Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care. *Thyroid*. 2013;23(7):885-91.
- Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017;96:1-9.
- Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J*. 2014;3(3):154-63.
- McQueen AS, Bhatia KS. Thyroid nodule ultrasound: technical advances and future horizons. *Insights Imaging*. 2015;6(2):173-88.
- Ixe C, Cox P, Taylor N, LaPorte S. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2016;7(1):77-86.
- Fernández-Sánchez J. TI-RADS classification of thyroid nodules based on a score modified according to ultrasound criteria for malignancy. *Rev Argent Radiol*. 2014;78(3):138-48.
- Edes CR, Wang HH. Cost-Effectiveness of immediate specimen adequacy assessment of thyroid fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(1):64-9.
- Zhu W, Michael CW. How important is on site adequacy assessment for thyroid FNA? An evaluation of 883 cases. *Diagn Cytopathol*. 2007;5(3):183-6.
- Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal*. 2008;5:6.
- Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, et al. A meta-Analytic Review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesion been underestimated? *Cancer Cytopathol*. 2015;713(12):713-22.
- Bongiovanni M, Krane JF, Cibas ES, Faquin WC. The atypical thyroid fine-needle aspiration: past, present, and future. *Cancer Cytopathol*. 2012;120(2):73-86.
- VanderLaan PA, Marquee E, Krane JF. Clinical outcome for atypical of undetermined significance in thyroid fine-needle aspiration: should repeated FNA be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol*. 2011;135(5):770-5.
- Constante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive Value of Serum Calcitonin Levels for Preoperative Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma in a Cohort of 5817 Consecutive Patients with Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):450-5.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2004;89(1):163-8.
- Granados-García M, Cortés-Flores AO, del Carmen González-Ramírez I, Cano-Valdez AM, Flores-Hernández L, Aguilar-Ponce JL. Follicular neoplasms of the thyroid: importance of clinical and cytological correlation. *Cir Cir*. 2010;78(6):473-8.

18. Fernandez IJ, Piccin O, Sciascia S, et al. Clinical Significance of BRAF Mutation in Thyroid Papillary Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(6):919-25.
19. Han JM, Kim WG, Kim TY, et al. Effects of low dose and high dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small-differentiated thyroid Cancer having microscopic extra-thyroidal extension. *Thyroid.* 2014;24(5):820-5.
20. Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Impact of Lymph Node Ratio on Survival in Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1906-11.
21. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConeahy WM. 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(6):1088-94.
22. Oyer SL, Smith VA, Lentsch EJ. Sex is not an independent risk factor for survival in differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2013;123(11):2913-9.
23. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2011;33(7):1052-9.
24. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1874-80.
25. Regalbuto C, Malandrino P, Frasca F, et al. The tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathological features and outcomes. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(4):249-54.
26. Sorrenti S, Trimboli P, Catania A, Ulisse S, De Antoni E, D'Armiendo M. Comparison of malignancy rate in thyroid nodules with cytology of indeterminate follicular or indeterminate Hürthle cell neoplasm. *Thyroid.* 2009;19(4):355-60.
27. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, et al. Minimally invasive follicular thyroid Cancer (MIFFC): A consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2013;399(2):165-84.
28. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988;104(6):947-53.
29. Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid Lobectomy for Papillary Thyroid Cancer: Long-term Follow-up Study of 1,088 Cases. *World J Surg.* 2014;38(1):68-79.
30. Grant CS. Papillary Thyroid Cancer: Strategies for Optimal Individualized Surgical Management. *Clin Ther.* 2014;36(7):1117-26.
31. Nixon I, Ganly I, Patel S, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery.* 2012;151(4):571-9.
32. Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014;38(1):68-79.
33. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246(3):375-81.
34. Nixon IJ, Saha AR. Management of regional nodes in thyroid cancer. *Oral Oncology.* 2013;49(7):671-5.
35. American Thyroid Association Surgery Working Group, American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1153-8.
36. Kim SK, Woo JW, Lee JH, et al. Prophylactic Central Neck Dissection Might Not Be Necessary in Papillary Thyroid Carcinoma: Analysis of 11,569 Cases from a Single Institution. *J Am Coll Surg.* 2016;222(5):853-64.
37. McNamara WF, Wang LY, Palmer FL, et al. Pattern of neck recurrence after lateral neck dissection for cervical metastases in papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2016;159(6):1565-71.
38. Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;6(4):311-22.
39. Testini M, Gurrado A, Lissidini G, Nacchiero M. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Minerva Chir.* 2007;62(5):409-15.
40. Lo CY. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *ANZ J Surg.* 2002;72(12):902-7.
41. Cernea CR, Brandão LG, Hojaj FC, et al. How to minimize complications in thyroid surgery? *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(1):1-5.
42. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central compartment reoperation for recurrent/persistent differentiated thyroid cancer: patterns of recurrence, morbidity, and prediction of postoperative hypocalcaemia. *Ann Surg Onc.* 2011;18(5):1312-8.
43. Falk SA, McCaffrey TV. Management of the recurrent laryngeal nerve in suspected and proven thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(1):42-8.
44. McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck.* 1994;16(2):165-72.
45. McCaffrey JC. Evaluation and treatment of aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control.* 2000;7(3):246-52.
46. Randolph GW, Kaman D. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery.* 2006;139(3):357-62.
47. Farrag TY, Samlan RA, Lin FR, Tufano RP. The utility of evaluating true vocal fold motion before thyroid surgery. *Laryngoscope.* 2006;116(2):235-8.
48. Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, et al. Ultrasonography as a method of screening for tracheal invasion by papillary thyroid cancer. *Surg Today.* 2005;35(10):819-22.
49. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, et al. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol.* 1998;29(1):4-10.
50. Wang J, Takashima S, Matsushita T, et al. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(1):18-25.
51. Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, et al. Locally advanced thyroid cancer: therapeutic options. *Chir Ital.* 2004;56(4):501-8.
52. Shindo ML, Caruana S, Kandil E, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid Cancer: An American Head and Neck Society consensus statement. *Head Neck.* 2014;36(10):1379-90.
53. Kim KH, Sung MW, Chang KH, Kang BS. Therapeutic dilemmas in the management of thyroid Cancer with laryngotracheal involvement. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(5):763-7.
54. Nishida T, Nakao K, Hashimoto T. Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal invasion. *Am J Surg.* 2000;179(2):86-91.
55. Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laryngotracheal invasion by well differentiated papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(5):484-90.
56. Briefly J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22(3):254-62.
57. 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(8):879-85.
58. Chan WF, Lo CY, Lam KY, Wan KY. Recurrent laryngeal nerve palsy in well-differentiated thyroid carcinoma: clinicopathologic features and outcome study. *World J Surg.* 2004;28(11):1093-8.
59. Shenoy AM, Burrah R, Rao V, et al. Tracheal resection for thyroid cancer. *J Laryngol Otol.* 2012;126(6):594-7.
60. Yang CC, Lee CH, Wang LS, Huang BS, Hsu WH, Huang MH. Resectional treatment for Thyroid Cancer with tracheal invasion. *Arch Surg.* 2000;135(6):704-7.
61. Grillo HC, Suen HC, Mathisen DJ, Wain JC. Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway. *Ann Thoracic Surg.* 1999;54(1):3-10.
62. Kim KH, Sung MW, Chang KH, Kang BS. Therapeutic dilemmas in the management of thyroid Cancer with laryngotracheal involvement. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(5):763-7.
63. Cody HS 3rd, Shah JP. Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer. 22 years' experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Am J Surg.* 1981;142(4):480-3.
64. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head Neck Pathol.* 2011;5(1):51-6.
65. Sujetan I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg.* 2010;34(6):1222-31.
66. Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(3):807-22.
67. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al: Recommendation 54. En: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):59.
68. Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid Lobectomy for Papillary Thyroid Cancer: Long-term Follow-up Study of 1,088 Cases. *World J Surg.* 2014;38(1):68-79.
69. Omur O, Baran Y. An update on molecular biology of thyroid cancers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90(3):233-52.
70. Verkooijen RB, Verburg FA, van Isselt JW, Lips CJ, Smit JW, Stokkel MP. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):301-7.

71. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The Evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005;46(Suppl 1):285-375.
72. Jonklaas J, Cooper DS, Ain KB, et al. Radioiodine therapy in patients with stage I differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(12):1423-4.
73. Jonklaas J, Sarlis N, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006;16(12):1229-42.
74. Schwartz C, Bonnetain F, Debakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine low-risk differentiated thyroid Cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1526-35.
75. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. *Laryngoscope.* 2003;113(12):2102-7.
76. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1529-36.
77. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1748-61.
78. Fellahin B, Beiki D, Takavar A, et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. *Nucl Med Commun.* 2012;33(3):275-82.
79. Rosario PW, Borges MA, Purist S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med.* 2008;49(11):1776-82.
80. Sabra M, Grewal R, Ghossein RM, Tuttle RM. Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent response in older, but not younger, papillary thyroid Cancer patients with lateral neck lymph node metastases. *Thyroid.* 2014;24(7):1088-95.
81. Granados García M, León Takahashi AM, Guerrero Huerta FJ, Taissoun Aslan ZA. [Differentiated thyroid cancer: an ancient disease with new knowledge]. *Gac Med Mex.* 2014;150(1):65-77.
82. 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(2):121-34.
83. Tuttle M, Lebeauf R, Robbins R, et al. Empiric Radioactive Iodine Dosing Regimens Frequently Exceed Maximum Tolerated Activity Levels in Elderly Patients with Thyroid Cancer. *J Nucl Med.* 2006;47(10):1587-91.
84. Golger A, Fridman TR, Eski S, Witterick IJ, Freeman JL, Walfish PG. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(10):1023-31.
85. Dow KH, Ferrell B, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid Cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid.* 1997;7(4):613-9.
86. Pérez B, Almeda P, Arechavaleta M, et al. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología; 2009.
87. Schlumberger M, Catagi B, Borget I, et al: Strategies of Radioiodine Ablation in Patients With Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012;366(18):1663-73.
88. Mallik U, Harmer C, Yap B, et al: Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-85.
89. Potzi C, Moameni A, Karanikas G, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol.* 2006;65(4):519-23.
90. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol.* 2007;67(6):839-44.
91. Sonenberg M. Low-iodine diet in the treatment of differentiated thyroid cancer with radioactive iodine. *Endocrine.* 2002;17(2):141-3.
91. 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;16(11):1121-30.
93. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(4):523-7.
94. Schlumberger M, Cartage B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1663-73.
95. Mallik U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1674-85.
96. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, et al. Indetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low and intermediate-risk papillary thyroid cancer: is there a need for radioactive iodine therapy? *Surgery.* 2012;152(6):1096-105.
97. Avram AC. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *J Nucl Med.* 2012;53(5):754-64.
98. Aide N, Huttel N, Rame JP, et al. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation 131I scintigraphy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2075-84.
99. Avram AM, Doherty GM, Fig LM, Wong K. Diagnostic 131I fusion SPECT-CT Imaging in postoperative thyroid Cancer patients: what is the impact on staging? [abstract]. *Thyroid.* 2011;21(Suppl 1):193.
100. Coakley AJ. Thyroid stunning. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(3):203-4.
101. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, et al. The effect of post therapy 131I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2010;51(9):1361-7.
102. Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, et al. Posttherapeutic (131I) SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med Moll Imaging.* 2009;36(6):886-93.
103. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid Cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010;20(12):1341-9.
104. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(1):112-9.
105. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(3):784-95.
106. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(4):1159-72.
107. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a metaanalysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2754-63.
108. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3615-27.
109. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2380-7.
110. Gorges 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(1):49-55.
111. 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(12):4683-9.
112. Palaniswamy SS, Subramanyam P. Diagnostic utility of PET-CT in thyroid malignancies: an update. *Ann Nucl Med.* 2013;27(8):681-93.
113. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1996;37(9):1468-72.
114. Schonberger J, Ruschoff J, Grimm D, et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid.* 2002;12(9):747-54.
115. Filetti S, Damante G, Foti D. Thyrotropin stimulates glucose transport in cultured rat thyroid cells. *Endocrinology.* 1987;120(6):2576-81.

116. Salvatori M, Biondi B, Rufini V. 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endo.* 2016;173(3):115-30.
117. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS. Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endocr Rev.* 2004; 25(4):568-80.
118. Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [¹⁸F] fluoro-deoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1107-13.
119. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):112-21.
120. Stokkel M, Duchateau C, Drogoiescu C. The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of the literature. *Q J Nucl Med Mol Imag.* 2006;50(1):78-87.
121. Robbins RJ, Tuttle M, Sharif RN, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal is comparable for detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):619-25.
122. Robbins RJ, Tuttle M, Sonenberg M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2001;11(9):865-9.
123. Bartenstein P, Calabuig EC, Maini C, et al. High-Risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer T4 Primary Tumors Achieve Remnant Ablation Equally Well Using rhTSH or Thyroid Hormone Withdrawal. *Thyroid.* 2014;24(3):480-7.
124. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1663-73.
125. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(18):1674-85.
126. Zetting 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(3):377-82.
127. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2010;2(5):356-8.
128. Sherman SI, Wirt LJ, Droz JP, et al. Motesanib Diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(1):31-42.
129. Glen H, Mason S, Patel H, Macleod K, Brunton VG. E7080, a multitarget tyrosine kinase inhibitor suppresses tumor cell migration and invasion. *BMC Cancer.* 2011;11:309.
130. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):192-202.
131. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30.
132. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, et al. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(1):22-32.
133. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 384(9940):319-28.
134. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagni A, et al. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6467-77.