



Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica

# Nódulo Tiroideo y cáncer diferenciado de Tiroides

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013

**SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA**  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores

Ministerio de Salud. Guía Clínica Nódulo Tiroideo y cáncer diferenciado de Tiroides.  
Santiago, Minsal, 2013.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN:

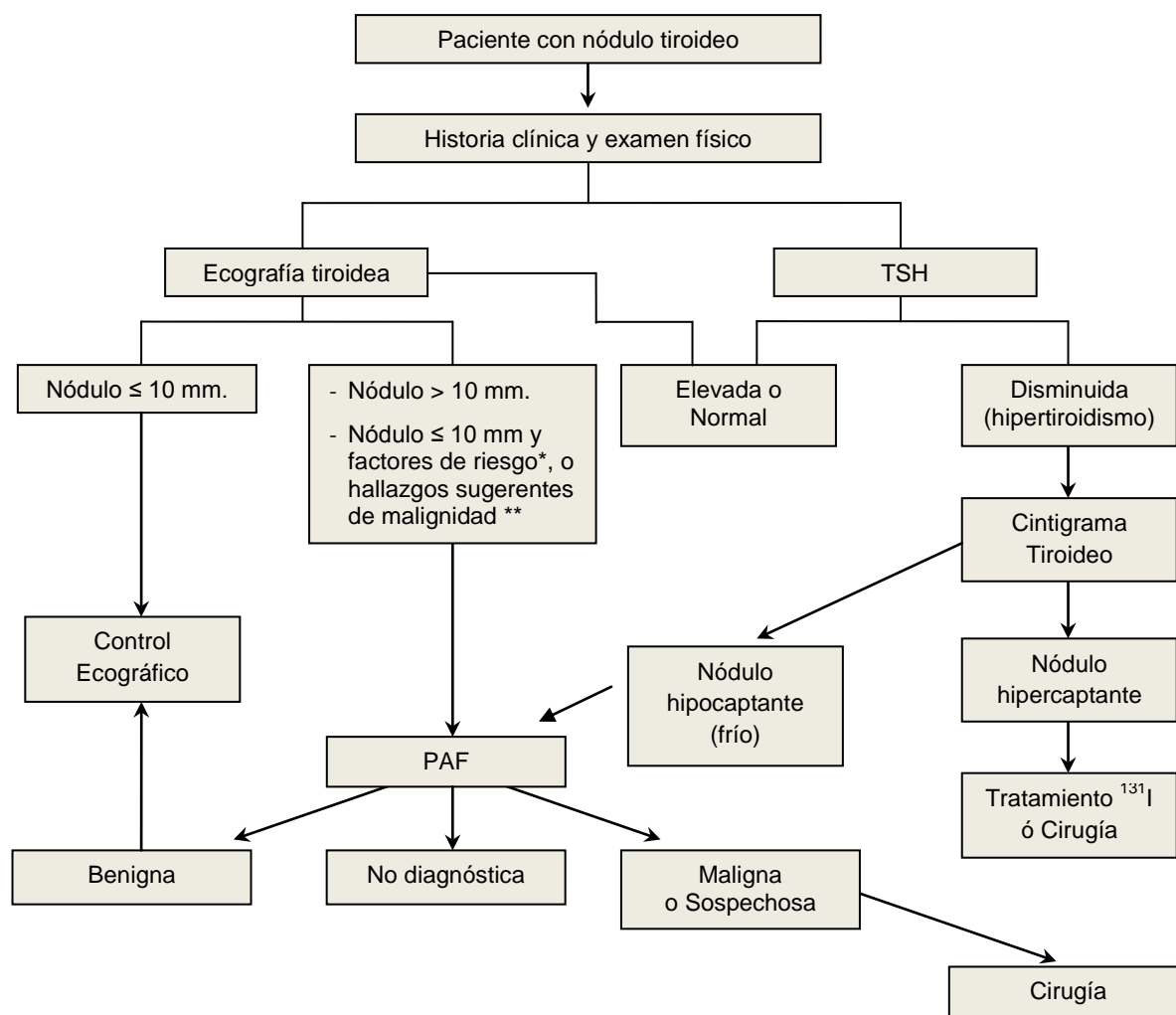
1ª Edición: septiembre 2013

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| Flujograma de Atención del Paciente con Nódulo Tiroideo .....                      | 5  |
| Seguimiento CDT .....  | 6  |
| Manejo Post Quirúrgico CDT .....   | 7  |
| RECOMENDACIONES .....  | 8  |
| ALCANCE DE LA GUÍA .....   | 10 |
| DECLARACIÓN DE INTENCIÓN .....   | 10 |
| OBJETIVOS .....  | 11 |
| PREGUNTAS CLÍNICAS ABORDADAS EN LA GUÍA .....                                      | 12 |
| NÓDULO TIROIDEO .....  | 13 |
| 1. Estudio, tratamiento, seguimiento del nódulo tiroideo .....                     | 13 |
| 1.1. Introducción .....  | 13 |
| 1.2. Evaluación inicial del Nódulo tiroideo .....                                  | 13 |
| 1.3. Rol de la ecografía en el estudio y manejo del nódulo tiroideo .....          | 15 |
| 1.4. Tratamiento de los nódulos tiroideos .....                                    | 17 |
| CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES .....  | 19 |
| 1. INTRODUCCIÓN .....  | 19 |
| 1.1. Definición, descripción y epidemiología cáncer diferenciado de Tiroides ..... | 19 |
| 1.1.1. Definición .....  | 19 |
| 1.1.2. Epidemiología .....   | 20 |
| 2. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica .....                      | 22 |
| 2.1. Prevención Primaria del Cáncer de Tiroides(42)(43)(44)(45) .....              | 22 |
| 2.2. Tamizaje del Cáncer Diferenciado del Tiroides (CDT) .....                     | 22 |
| 2.3. Sospecha diagnóstica .....  | 25 |
| 3. Tratamiento CDT .....   | 26 |
| 3.1. Estadificación preoperatoria .....  | 26 |
| 3.2. Cirugía y complicaciones .....  | 27 |
| 3.3. Clasificación de riesgo .....   | 30 |
| 4. Anatomía patológica .....   | 32 |
| 5. Estadificación .....  | 33 |

|   |    |
|---|----|
| 6. Tratamiento médico .....   | 35 |
| 6.1. Tratamiento con Radioyodo <sup>131</sup> I .....                         | 35 |
| 6.1.1. Introducción.....  | 35 |
| 6.1.2. Indicación de Radioyodo según Riesgo de Recurrencia.....               | 35 |
| 6.2. Preparación para recibir Radioyodo ( <sup>131</sup> I) .....             | 40 |
| 6.2.1. Aspectos prácticos de la Preparación.....                              | 41 |
| 6.3. Contraindicaciones para el uso de Radioyodo.....                         | 43 |
| 6.4. Efectos secundarios o adversos del tratamiento con <sup>131</sup> I..... | 44 |
| 7. Seguimiento y Rehabilitación.....  | 46 |
| 8. Casos especiales: embarazada y niños .....                                 | 60 |
| 8.1. Nódulos tiroideos y CDT en el embarazo.....                              | 60 |
| 8.2. Cáncer Diferenciado de Tiroides en Pediatría .....                       | 60 |
| IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA.....  | 63 |
| Evaluación de la implementación de la guía.....                               | 63 |
| Diseminación.....   | 63 |
| DESARROLLO DE LA GUÍA .....   | 64 |
| Formulación de Recomendaciones .....  | 64 |
| Declaración de conflictos de interés .....                                    | 67 |
| ANEXO 1. Epidemiología del Cáncer de Tiroides.....                            | 68 |
| ANEXO 2. Alteraciones moleculares en Cáncer Diferenciado de Tiroides.....     | 71 |
| ANEXO 3. Cirugía.....   | 73 |
| ANEXO 4. Rol de la Tiroglobulina de segunda generación. ....                  | 74 |
| ANEXO 5. Anatomía Patológica.....   | 76 |
| ANEXO 6. Manejo de Metástasis Específica a cada Órgano.....                   | 79 |
| ANEXO 7. Sugerencia para una Instrucción escrita a los pacientes.....         | 83 |
| ANEXO 8. Metodología de la Revisión Bibliográfica .....                       | 87 |
| ANEXO 9. Niveles de Evidencia y Recomendaciones.....                          | 90 |
| ANEXO 10. Glosario de Términos.....   | 91 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 92 |

## Flujograma de Atención del Paciente con Nódulo Tiroideo



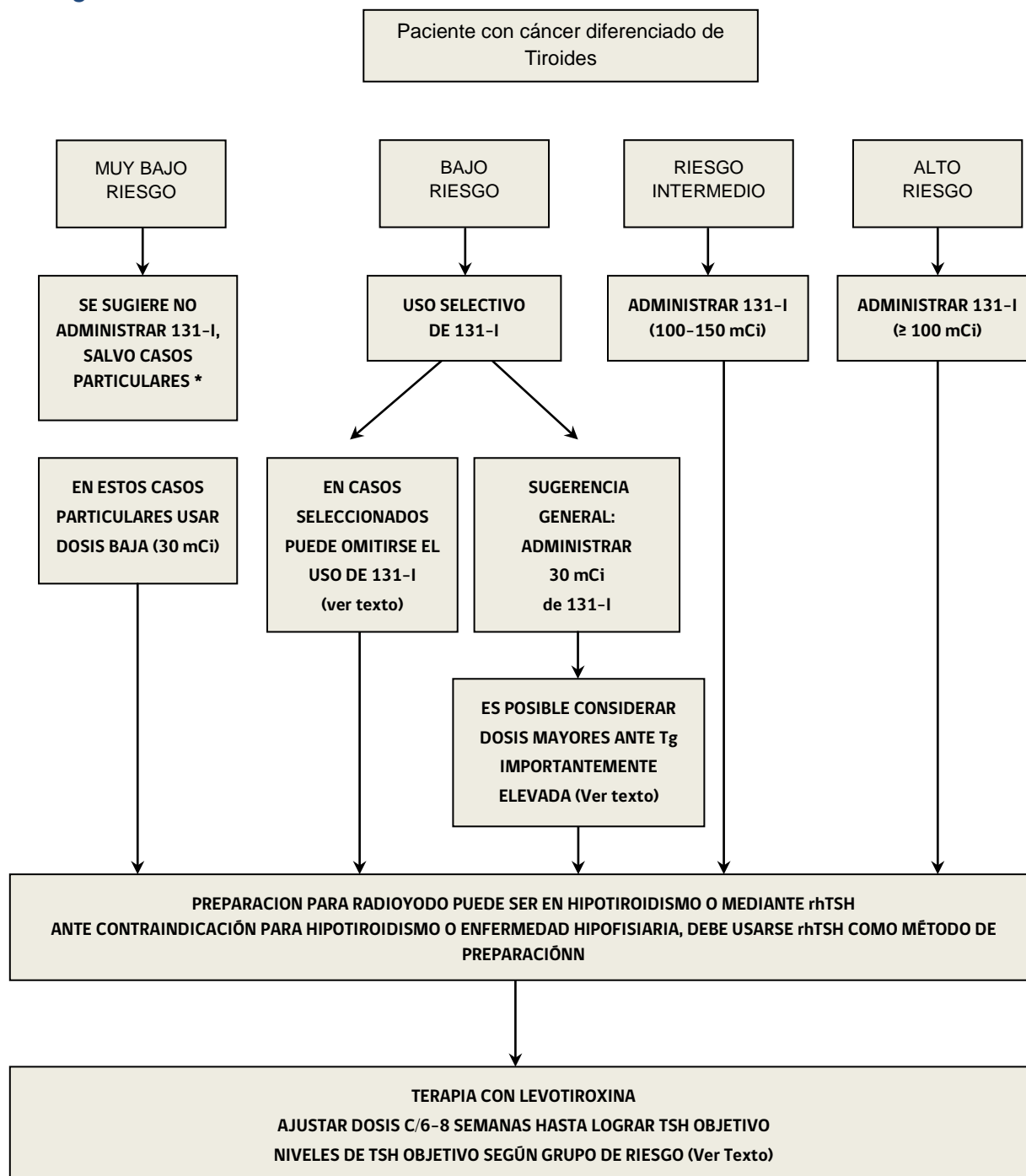
\*Factores de riesgo:

- Ver texto

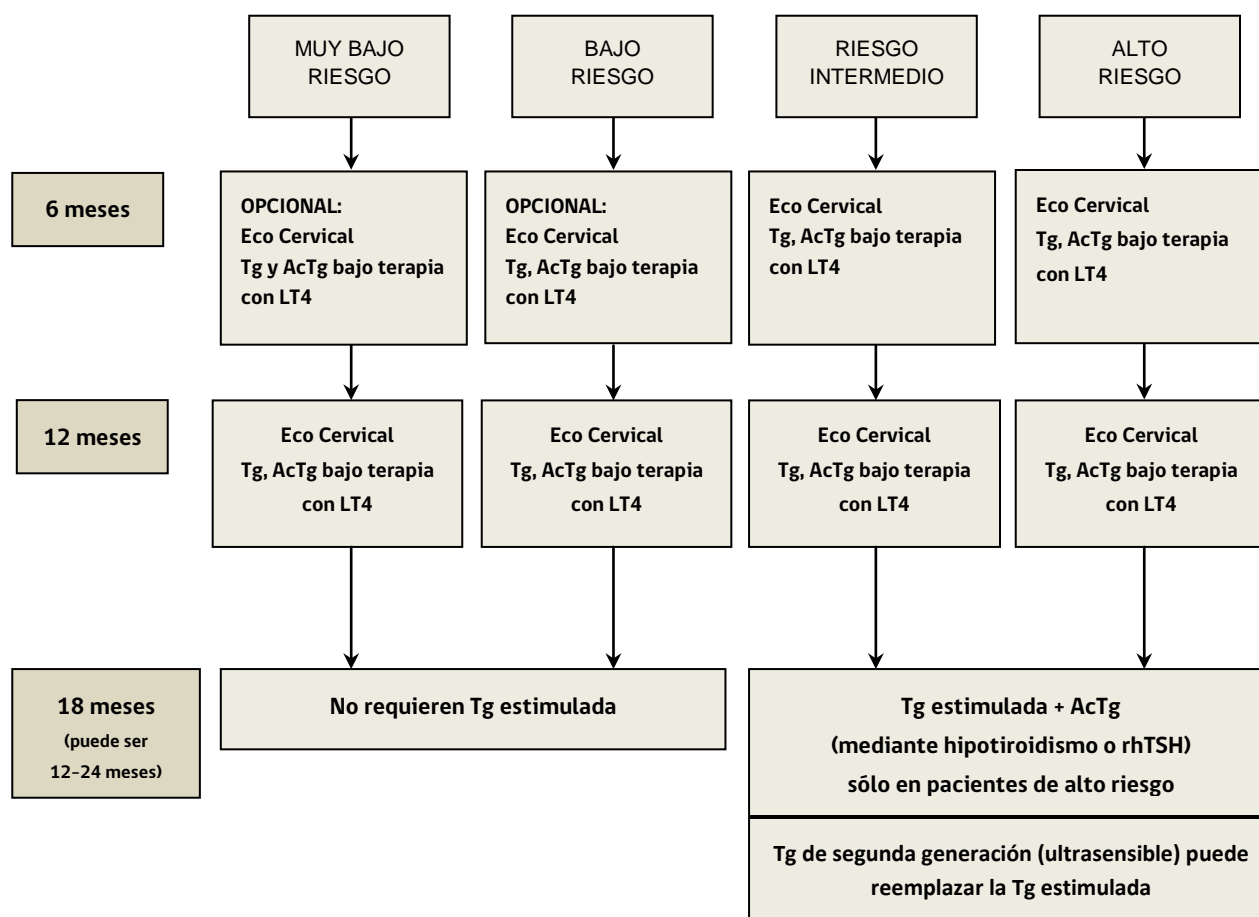
\*\* Hallazgo ecográfico sugerente de malignidad:

- Ver Texto

## Seguimiento CDT



## Manejo Post Quirúrgico CDT



**NOTA:**

Tg de segunda generación o ultrasensible:

- Puede ser utilizada en todo grupo de riesgo
- Puede reemplazar el uso de la tiroglobulina estimulada
- Siempre medir junto a AcTg
- Idealmente seguir con la misma técnica, especialmente a pacientes con valores de Tg levemente elevados medidos con ésta técnica.

## RECOMENDACIONES

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se recomienda medir niveles de TSH a todos los pacientes con nódulo tiroideo; si el valor es subnormal se debe considerar solicitar cintigrama.   | <i>Recomendación B</i> |
| Se debe realizar ecografía en todo paciente con sospecha de tener un nódulo tiroideo, bocio nodular o anormalidades imagenológicas tiroideas.   | <i>Recomendación C</i> |
| Se recomienda derivar para estudiar y evaluar punción con aguja fina a todo paciente con nódulo tiroideo > 1 cm. sólido, 1,5-2,0 cm. mixto ó 5-10 mm con antecedentes de irradiación en la infancia, antecedentes familiares de cáncer de tiroides o con 2 ó más elementos ecográficos sospechosos.   | <i>Recomendación C</i> |
| En pacientes con nódulos tiroideos benignos que residen en áreas suficientes de yodo, no se recomienda tratar con levotiroxina.   | <i>Recomendación A</i> |
| Cuando el nódulo produce: presión en el cuello, disfagia, sensación de ahogo, problemas respiratorios especialmente en posición supina, disnea de ejercicio, ronquera o dolor, la cirugía indicada es la lobectomía más istmectomía para nódulo único y tiroidectomía casi total para los bocios multinodulares independientemente si el paciente está eu o hipertiroides.          | <i>Recomendación C</i> |
| Embarazadas de primer trimestre con nódulo > 1 cm. sólidos ó 1.5- 2 cm. mixtos o de 5- 10 mm con factores de riesgo de CDT o hallazgos sospechosos a la ecografía debería considerarse la PAF y estudio citológico. Nódulos descubiertos en el segundo y tercer trimestre debieran estudiarse en el post parto  | <i>Recomendación C</i> |
| La tiroidectomía total está indicada en pacientes con nódulos tiroideos que tengan las siguientes características: nódulo indeterminado mayor de 4 cm, presencia de atipia acentuada en la biopsia, lectura de la biopsia sospechosa de carcinoma papilar, historia familiar de carcinoma de tiroides, y en pacientes con una historia de exposición a la radiación en la infancia. | <i>Recomendación C</i> |
| En pacientes con CDT el procedimiento quirúrgico inicial debe ser una tiroidectomía casi total o total a menos que existan contraindicaciones para esta cirugía, la cual deberá realizada por un cirujano con experiencia.  | <i>Recomendación D</i> |
| Se recomienda considerar la posibilidad de tamizar CDT en pacientes menores de 15 años sometidos a radioterapia externa en cabeza y cuello.   | <i>Recomendación B</i> |
| Se recomienda realizar tamizaje de CDT en pacientes expuestos a radiaciones por razones bélicas o desastres ambientales, particularmente en la infancia y pubertad.   | <i>Recomendación B</i> |
| Es recomendable tamizar para CDT a pacientes con síndromes de Cowden, Werner, poliposis colónica familiar y acromegalia.  | <i>Recomendación A</i> |
| En nódulos tiroideos con estudio citohistológico benigno, se recomienda repetir la punción (PAF) cuando el nódulo ha crecido >50% en volumen ó 20% o más en 2 de 3 diámetros (mínimo 2 mm). Si el nódulo no ha crecido contemplando los criterios previamente citados, se puede controlar en períodos de 3 a 5 años.  | <i>Recomendación C</i> |
| Los pacientes deben seguir una dieta baja en yodo desde 14 días antes hasta 48 horas después de recibir el <sup>131</sup> I. En el anexo nº 7 se especifican las recomendaciones dietéticas.  | <i>Recomendación C</i> |



|  |                               |
|--|-------------------------------|
| Se recomienda una supresión de TSH ajustada al estado de la enfermedad, al riesgo de recurrencia y al riesgo de efectos secundarios derivados de la supresión de TSH en cada paciente. | <i><b>Recomendación C</b></i> |
| Se recomienda realizar ecografía post quirúrgica de seguimiento a todos los pacientes a los 6 meses.   | <i><b>Recomendación C</b></i> |

## ALCANCE DE LA GUÍA

- a.** Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía:
- Paciente con factores de riesgo de cáncer diferenciado de tiroides.
  - Paciente con sospecha de nódulo tiroideo.
  - Paciente con diagnóstico de nódulo tiroideo y de cáncer diferenciado de tiroides.
  - Paciente en seguimiento de nódulo tiroideo y de cáncer diferenciado de tiroides.
  - Mujeres embarazadas y niños.

- b.** Usuarios a los que está dirigida la guía

Esta guía está dirigida a:

Médicos Generales, Internistas, cirujanos generales, cirujanos oncólogos y de cabeza y cuello, endocrinólogos, ginecólogos, oncólogos médicos, médicos nucleares, radioterapeutas, endocrinólogos pediátricos, patólogos, radiólogos y todo profesional del área de la salud relacionado con manejo de pacientes con patología nodular tiroidea.

## DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

Esta guía clínica no debe ser utilizada como criterio exclusivo para determinar el financiamiento del estudio y tratamiento de los pacientes.

## OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con nódulo tiroideo y Cáncer diferenciado de Tiroides.

En ese contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

- Orientar a médicos no especialistas respecto del manejo de los pacientes con nódulo tiroideo y sospecha diagnóstica de Cáncer diferenciado de Tiroides (CDT).
- Definir las recomendaciones para médicos especialistas que permitan estandarizar y optimizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de Tiroides (CDT).

## **PREGUNTAS CLÍNICAS ABORDADAS EN LA GUÍA**

- ¿Qué pacientes tienen mayor riesgo de cáncer diferenciado de tiroides y requieren tamizaje?
- ¿Cuáles son los criterios clínicos de sospecha de nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides?
- ¿Cómo se estudia y maneja un paciente con nódulo tiroideo?
- ¿Cuál es el estudio preoperatorio, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides?
- ¿Cuál es el manejo de CDT en mujeres embarazadas y niños?

## NÓDULO TIROIDEO

### 1. Estudio, tratamiento, seguimiento del nódulo tiroideo

#### 1.1. Introducción

Los nódulos tiroideos son un problema clínico frecuente. Los estudios epidemiológicos han mostrado que la prevalencia de un nódulo tiroideo palpable es de aproximadamente un 5% en la mujer y 1% en los hombres que residen en áreas suficientes de yodo. (1) ***Nivel de evidencia 3.***

Por otro lado la ecografía puede detectar nódulos tiroideos en el 19 a 67% de individuos seleccionados aleatoriamente, siendo más frecuente en los adultos mayores, llegando a 50-70% en personas >60 años (2)(3) ***Nivel de evidencia 3.***

El 90-95% de los nódulos tiroideos son benignos y asintomáticos, por lo que no es recomendable hacer pesquisa de nódulos tiroideos en la población general, ni estudiar histológicamente a todos los pacientes con nódulos tiroideos. La importancia clínica de estudiar un nódulo radica entonces en la necesidad de excluir el cáncer de tiroides, lo cual ocurre en el 5 a 10%, dependiendo de la edad, género, exposición a la radiación en la infancia, historia familiar y otros factores.(4) Por esta razón, se recomienda elaborar un plan de pesquisa y estudio de nódulos tiroideos. La pesquisa debe realizarse con examen físico, y el estudio con ecografía y la citohistología con punción con aguja fina, cuando amerite.

#### 1.2. Evaluación inicial del Nódulo tiroideo

Entre los individuos asintomáticos con examen físico normal, se sugiere buscar nódulos tiroideos en quienes tienen antecedente de exposición a radiación ionizante, historia de cáncer papilar de tiroides familiar, familiares de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2), estudio genético compatible con formas hereditarias de cáncer medular de tiroides, aquéllos con historia de poliposis colónica familiar, Síndrome de Cowden(5) y en aquéllos que refieran aumento de volumen cervical, disfonía, disfagia, asociados al hallazgo de uno o más nódulos tiroideos al examen físico.(5) ***Nivel de evidencia 3.***

Los factores de riesgo clínicos asociados a mayor riesgo de malignidad en nódulos tiroideos, son el antecedente familiar de cáncer medular de tiroides, NEM 2 o cáncer papilar de tiroides familiar; nódulo tiroideo de crecimiento rápido, firme o adherido a tejidos vecinos; parálisis de cuerdas vocales, presencia de un adenopatía regional o de

metástasis a distancia; edad de presentación menor a 20 años o mayor a 70 años, hombres, antecedente de irradiación cervical o presencia de síntomas locales (disfonía, disfagia, tos o disnea) También se han asociado a mayor riesgo de malignidad los nódulos tiroideos que captan FDG en el estudio con PET. (6)(7)(8) **Nivel de evidencia 3.**

En cualquier nódulo con relevancia clínica (en general que mida > 1 cm) a la ecografía o con captación focal o difusa al PET CT deberá medirse TSH. Algunas guías clínicas incluyen además medición de T4L y Ac anti TPO. Si la TSH es subnormal (bajo el rango de referencia para el laboratorio) se solicitará un cintigrama de tiroides con Tc 99 con el fin de detectar si el nódulo es hipercaptante (caliente), isocaptante o hipocaptante (frío). Dado que los nódulos calientes y tóxicos rara vez son malignos, se podría prescindir de la punción. Además niveles bajos o suprimidos de TSH disminuyen la probabilidad de malignidad del nódulo (9) **Nivel de evidencia 2.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| Se recomienda medir niveles de TSH a todos los pacientes con nódulo tiroideo; si el valor es subnormal se debe considerar solicitar cintigrama | <b>Recomendación B</b> |
|--|------------------------|

La tiroglobulina (Tg) sérica puede elevarse en la mayoría de las enfermedades tiroideas por lo que tiene poca sensibilidad y especificidad para detectar CDT y no es necesaria su medición rutinaria(10) **Nivel de evidencia 3.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| No se recomienda medir tiroglobulina sérica en forma rutinaria para el diagnóstico de CDT. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

El medir rutinariamente calcitonina sérica a todos los pacientes con nódulos tiroideos es controversial. En general todas las sociedades de tiroides apoyan su medición en pacientes con sospecha de cáncer medular de tiroides( CMT) o de neoplasia endocrina múltiple tipo 2(11).

Un estudio reciente de costo efectividad en EEUU sugirió que realizar tamizaje con calcitonina era costo efectivo. Sin embargo la prevalencia estimada de CMT en ese estudio incluyó microcarcinomas medulares e hiperplasia de células C, ambas entidades con significancia clínica incierta.(12)

Algunos autores recomiendan medir calcitonina cuando la citología de la PAF dio una Neoplasia Folicular o de células de Hürthle, ya que el cáncer medular del tiroides puede presentarse con hallazgos oncocíticos o con componente de neoplasia folicular (13).

De solicitarse calcitonina, un valor > 100 pg/mL es sugerente de CMT (14). **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se sugiere la medición de calcitonina en los pacientes con nódulos tiroideos en los siguientes escenarios: antecedente familiar de CMT, citohistología compatible con neoplasia folicular u oncocítica. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

Respecto a las imágenes, la Ecografía es el examen de elección y debería ser realizada en todo paciente con sospecha de tener un nódulo tiroideo, bocio nodular o anormalidades imagenológicas, por ejemplo un nódulo encontrado incidentalmente en la TC, RM o captación tiroidea en un 18F-FDG PET . Idealmente el nódulo debe puncionarse guiado por ecografía, ya que mejora el rendimiento del estudio citohistológico (15) **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se debe realizar ecografía en todo paciente con sospecha de tener un nódulo tiroideo, bocio nodular o anormalidades imagenológicas tiroideas. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

### 1.3. Rol de la ecografía en el estudio y manejo del nódulo tiroideo

El principal método de diagnóstico imagenológico para el estudio de la glándula tiroides en la actualidad, es la ecografía.

La ecografía permite visualizar una gran variedad de nódulos tiroideos palpables y no palpables y su objetivo es detectar aquellos nódulos que pudieran ser malignos.

Con el fin de mejorar su sensibilidad, se efectúa punción diagnóstica con aguja fina guiada bajo ecografía.

Criterios de selección para punción de nódulos tiroideos:

- factores de riesgo individual/familiar.
- características ecográficas dudosas o sospechosas (nódulo sólido, marcadamente hipoecogénico, de bordes espiculados o polilobulados, diámetro anteroposterior mayor, micro y macrocalcificaciones, irrigación caótica intranodular y extensión extracapsular).
- Nódulo en quiste del conducto tirogloso.
- Nódulos 18F-FDG PET (+).

Tamaño de los nódulos:

El tamaño de los nódulos no es un criterio confiable para predecir malignidad, sin embargo se usa frecuentemente para definir PAF, siguiendo los criterios de ATA 2009:

- Nódulos sospechosos incluso en < de 1 cm en pacientes con antecedentes familiares de CDT o irradiación en la infancia ó 2, ó más signos ecográficos de malignidad. El tamaño mínimo para puncionar un nódulo tiroideo va a depender del equipamiento y de la experiencia del médico que realiza el procedimiento.
- Nódulos sólidos hipoecogénicos (≥1 cm.)

- Nódulos iso o hiperecogénicos ( $\geq 1.5$  cm.)
- Nódulos mixtos sólido-quísticos indeterminados ( $\geq 1.5$  cm.)
- Nódulos mixtos sólido-quísticos no sospechosos y espongiiformes ( $\geq 2$  cm.)

No se recomienda PAF:

- Nódulos quísticos.
- Pseudonódulos ecogénicos-hiperecogénicos en tiroiditis autoinmune (presencia de células de Hürthle que puede hacer el diagnóstico erróneo de neoplasia de células de Hürthle).
- Nódulo sospechoso o indeterminado (sólido, hipoecogénico, de contornos irregulares y con calcificaciones) pero con estudios previos que muestran disminución progresiva de un nódulo coloideo.
- Áreas hipoecogénicas de bordes difuminados que corresponden a focos inflamatorios en Tiroiditis subaguda de De Quervain, se recomienda control ecotomográfico.

**Sistema Bethesda de categorías diagnósticas recomendado (the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology).**

Categorías diagnósticas

| Bethesda |   | Riesgo de malignidad | Conducta                                 |
|----------|---|----------------------|--|
| I        | No diagnóstica o insatisfactoria  | 1 - 4%               | Repetir PAF                              |
| II       | Benigno   | 0 - 3%               | Seguimiento                              |
| III      | Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto | 5 - 15%              | Repetir PAF / Estudio genético / Cirugía |
| IV       | Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular                     | 15-30%               | Cirugía / Estudio genético               |
| V        | Sospechoso de cáncer  | 60 - 75%             | Cirugía                                  |
| VI       | Maligno   | 97 - 99%             | Cirugía                                  |



#### 1.4. Tratamiento de los nódulos tiroideos

De los nódulos con citología indeterminada, 34% (14-48) resultan ser malignos en la cirugía. Tal como se menciona en la citología la clasificación de Bethesda incorporó 3 categorías cuando la citología es indeterminada (Categoría 3, 4 y 5). Este porcentaje no deja de ser significativo, de manera que en un anexo a la guía se presentan los marcadores moleculares (Clasificador expresión de genes con un buen VPN y el panel de marcadores genéticos con un buen VPP)(16)(17)(18).

Los nódulos tiroideos cuya citología reporta una Neoplasia folicular (categoría IV de Bethesda) si no es funcionante al cintigrama, corresponde la lobectomía o tiroidectomía casi total. Si el reporte corresponde a la categoría 4 (neoplasia de células de Hürthle) ó 5 (lesión sospechosa de cáncer papilar) de Bethesda, la lobectomía o tiroidectomía total será el tratamiento. En la citología categoría 6, el tratamiento, se discute en forma separada **Nivel de evidencia 3**(19).

Los nódulos tiroideos benignos deben ser seguidos con intervalos entre 6 y 18 meses ya que existe un 5% de falsos negativos y que puede ser aún más mayor en nódulos > 4 cm. El crecimiento de un nódulo no es indicio que sea maligno o benigno pero sí es indicador que la punción deberá repetirse. Los nódulos mixtos se deben repuncionar basándose en el crecimiento del componente sólido. Se sugiere seguir los nódulos mediante ecografía ya que éste es más sensible que la palpación. **Nivel de evidencia 3** (20)(21)(22).

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se recomienda re-puncionar cuando el nódulo ha crecido más de un 50% en volumen o menos del 20% ó más en 2 de 3 diámetros (mínimo 2 mm). Si el nódulo no ha crecido contemplando los criterios previamente citados, se puede controlar en períodos de 3 a 5 años. | <b>Recomendación C</b> |
|   |                        |

Múltiples estudios randomizados y 3 metaanálisis sugieren que el uso de hormona tiroidea para provocar supresión de TSH o llevarlas a niveles subnormales, podría disminuir el tamaño del nódulo y podría prevenir la aparición de nuevos nódulos en zonas del mundo donde la ingesta de yodo es baja. Sin embargo los datos en poblaciones con yodo suficiente son poco convincentes; grandes estudios sugieren que solamente entre el 17-25% de los pacientes tratados con levotiroxina en dosis supresores de TSH reducen a menos del 50 % de su tamaño. **Nivel de evidencia 1**. (23)(24).

|   |                        |
|---|------------------------|
| En pacientes con nódulos tiroideos benignos que residen en áreas suficientes de yodo, se recomienda no tratar con levotiroxina. | <b>Recomendación A</b> |
|   |                        |

La cirugía es otra opción si el nódulo produce presión en el cuello, disfagia, sensación de ahogo, problemas respiratorios especialmente en posición supina, disnea de ejercicio, ronquera, la cirugía indicada es la lobectomía más istmectomía para nódulo único y

tiroidectomía casi total para los bocios multinodulares independientemente si el paciente está eu o hipertiroideo(25) **Nivel de evidencia 2.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| Cuando el nódulo produce: presión en el cuello, disfagia, sensación de ahogo, problemas respiratorios especialmente en posición supina, disnea de ejercicio, ronquera o dolor, la cirugía indicada es la lobectomía más istmectomía para nódulo único y tiroidectomía casi total para los bocios multinodulares independientemente si el paciente está eu o hipertiroideo. | <b>Recomendación B</b> |
|--|------------------------|

En los nódulos únicos autónomos independientemente si el paciente está eu o hipertiroideo, el tratamiento es el  $^{131}\text{I}$ , generalmente dosis fija. La excepción podría ser un nódulo predominantemente quístico o que mida > 4 cm. Este tratamiento causa hipotiroidismo. En los bocios multinodulares, la indicación de  $^{131}\text{I}$  son los bocios hiperfuncionantes o bocios sintomáticos en pacientes con cirugía previa o comorbilidad asociada que sea de alto riesgo quirúrgico. Dado los pocos efectos colaterales y la reducción de un 40 a 50% en el tamaño del bocio dentro de 1 a 2 años siguiendo al tratamiento. En pacientes con bocios muy grandes y con baja captación, el uso de TSH recombinante puede incrementar la captación en 2 a 4 veces y con distribución más homogénea del radioisótopo. El problema es el costo del medicamento y el riesgo de inducir una tirotoxicosis y subsecuente hipotiroidismo. Aunque su uso no ha sido aprobado para estos fines, los estudios aleatorios doble ciego, han demostrado que puede reducir el tamaño del bocio en un 35- 56%. (26)(27)(28)(29)(30) **Nivel de evidencia 1.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| Se recomienda el uso de $^{131}\text{I}$ en pacientes con bocio multinodular y alto riesgo quirúrgico. | <b>Recomendación A</b> |
|--|------------------------|

El tratamiento de los quistes tiroideos los cuales tienen un bajo riesgo de cáncer, podría ser conservador y solo ser seguidos sin tratamiento. La aspiración diagnóstica y terapéutica podría ser otra alternativa. También podrían ser tratados con inyección percutánea con etanol o la hemitiroidectomía. La resolución espontánea puede ocurrir en quiste pequeños. Después de la aspiración los quistes recurren en el 60 a 90%(31)(32)(33). Nivel de evidencia 1.

|   |                        |
|---|------------------------|
| En aquellos pacientes con nódulos tiroideos quísticos, se recomienda manejo conservador | <b>Recomendación A</b> |
|---|------------------------|

## CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1. Definición, descripción y epidemiología cáncer diferenciado de Tiroides

##### 1.1.1. Definición

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se origina del epitelio folicular tiroideo, por alteraciones en el control de proliferación del tirocito.

Se reconocen 2 tipos histológicos principales, el carcinoma papilar y el carcinoma folicular, que en conjunto constituyen más del 90% de los cánceres tiroideos(34).

Se consideran como cánceres diferenciados, al ser posible reconocer en muchos casos algunas características histológicas y funcionales similares al tejido tiroideo normal (patrón folicular, captación de yodo, respuesta a supresión de TSH)(35).

Otros tipos histológicos de mucha menor frecuencia (no incluidos en esta Guía Clínica) son el carcinoma medular, el anaplástico y el linfoma tiroideo. La glándula también puede ser excepcionalmente afectada por metástasis a distancia de otras neoplasias malignas(36).

#### Alteraciones moleculares en Cáncer Diferenciado de Tiroides (ANEXO N°2)

El genotipo de los cánceres determina su comportamiento biológico y, en algunos casos, su respuesta a terapias específicas. En el caso del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), los principales oncogenes asociados son:

- El oncogen BRAF tiene un rol patogénico en la iniciación y progresión tumoral, y se ha asociado a menor captación de yodo y peor pronóstico.
- Los tres proto oncogenes RAS (N, H y K) que inducen el crecimiento y la proliferación celular.
- En relación al oncogen RET/ PTC, esta alteración es más común en individuos expuestos a radiación ionizante y en niños, se ha asociado a buen pronóstico.
- Otro oncogen recombinante implicado en la patogenia del cáncer diferenciado de tiroides es PAX8/PPAR $\gamma$ .
- Entre los supresores tumorales que pueden afectarse en cáncer diferenciado de tiroides, destaca PTEN, fosfatasa implicada en la inactivación de la vía PI3K.

El pronóstico del CDT es en general favorable, con una supervivencia global registrada en diferentes poblaciones superior al 95% a 5 años(37). **Nivel de evidencia 3.**

La supervivencia es altamente dependiente del estadio de la enfermedad, el que está determinado en forma primordial por el tamaño tumoral, la presencia de metástasis ganglionares y a distancia, y por la edad del paciente (38)(39).

A pesar de tener una baja letalidad, el CDT puede presentar recurrencia tumoral durante su evolución, alcanzando cifras de 10-30 % a 5 años(37) **Nivel de evidencia 3**. El riesgo de recurrencia tumoral depende de las características del tumor primario, pero también del tratamiento realizado(40).

### 1.1.2. Epidemiología

Los datos para describir la epidemiología de neoplasias tiroideas se han obtenido de las siguientes fuentes: (ANEXO N°1).

- Estudios de necropsias:

Hay 3 modalidades:

- Revisión de necropsias sin restricción de sujetos.
- Revisión de necropsias con exclusión de historia clínica previa.
- Estudio dirigida a una neoplasia.

Permiten estimar la frecuencia relativa. Es posible estimar prevalencia e incidencia si se conoce el denominador (Población de interés). La muestra se extrae de una población distinta a la población de interés. No discrimina la relevancia clínica de la neoplasia.

- Estudios con registros de neoplasias
  - Sólo son posibles con buenos registros (SEER, Registro Sueco de Neoplasias) .
  - Suelen estar sub-representadas las neoplasias benignas (Falta de obligación legal de reporte).
  - Permiten estimar la frecuencia relativa.
  - Es posible estimar prevalencia e incidencia si se conoce el denominador (Población de interés).
- Series de casos y proyección a la población
  - Son la fuente de datos más frecuente en la literatura.
  - Presentan múltiples sesgos.
  - Las estimaciones pueden aceptarse en la medida que el centro de derivación tenga una población bajo cobertura.

#### a. Incidencia

Según el último informe de registros poblacionales de cáncer de Antofagasta, Bio Bío y Los Ríos (2003-2007), se ha estimado que el cáncer de tiroides en Chile, ocupa el 10 lugar entre las mujeres (41) con 483 casos/año(TAI 5,3 x100 mil hab.) y el lugar 21 entre los hombres con139 casos/año (TAI 2,0 x 100 mil hab.).

El año 2011 se da inicio al Proyecto INCATIR cuyo objetivo fue conocer la epidemiología del cáncer de tiroides en Chile mediante un registro nacional. Entre Marzo 2011–Febrero de 2012 y contando con el 61% de los informes histopatológicos esperados se registraron 1309 cánceres en 2614 tiroidectomías (50%, IC 95% 48,2 a 52%). Esta cifra proyectada a la población del último censo podría triplicar la estimación GLOBOCAN para la incidencia de la enfermedad en Chile (1,26 casos/100.000). El 91,8 % de los cánceres correspondieron al tipo histológico papilar. Los microtumores fueron significativamente más frecuentes en las mujeres.

#### **b. Mortalidad del Cáncer de Tiroides (CDT)**

A nivel mundial la mortalidad por CDT es baja, como es posible observar en la siguiente tabla:

GLOBOCAN 2008

| Región  | Mortalidad<br>Muertes/100.000 |
|---------|-------------------------------|
| Europa  | 0,3                           |
| América | 0,3                           |
| África  | 0,7                           |
| Asia    | 0,4                           |
| Oceanía | 0,2                           |
| Chile   | 0,3                           |

En Chile, según el mismo informe(41) de RPC, se estima una tasa de mortalidad ajustada de 0,7% para las mujeres y de 0,4% para los hombres, es decir 63 casos/ año para las mujeres, y 29 casos/ año, para los hombres.

## 2. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

### 2.1. Prevención Primaria del Cáncer de Tiroides(42)(43)(44)(45)

En general las medidas de prevención del cáncer de tiroides son escasas. Entre los factores de riesgo el más conocido es la exposición a las radiaciones. Esto ha sido ampliamente demostrado en niños expuestos tras el accidente de Chernóbil, ya que la glándula tiroides es sensible a la oncogénesis inducida por radiación.

El riesgo de cáncer de tiroides derivado de la radiación proveniente de procedimientos diagnósticos radiológicos es controversial. Sin embargo, existen datos que indican un mayor riesgo en niños y jóvenes, especialmente cuando han sido sometidos a procedimientos radiológicos dentales repetidos.

La ingesta de yodo, ya sea deficitaria o excesiva, es aún tema de controversia.

Aun cuando en la mayoría de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides no hay una relación hereditaria, existen estudios que plantean que las hijas y hermanas de pacientes con esta enfermedad sean observadas o se realicen una ecografía cervical como tamizaje. La presencia de nódulos múltiples confiere mayor riesgo de cáncer papilar tiroides. (46)  
**Nivel de evidencia 2.**

### 2.2. Tamizaje del Cáncer Diferenciado del Tiroides (CDT)

#### 1. Exposición a Radiaciones:

**Radioterapia externa:** El riesgo de cáncer de tiroides aumenta por la exposición a radiación en menores de 15 años sometidos a radioterapia externa por patología de **cabeza y cuello**(47)(48)**Nivel de evidencia 2.**

|   |
|---|
| Considerar la posibilidad de tamizar CDT en pacientes menores de 15 años sometidos a radioterapia externa en cabeza y cuello. |
|---|

|                        |
|------------------------|
| <b>Recomendación B</b> |
|------------------------|

**Exposición por desastres ambientales y bélicos:** El riesgo de CDT luego del desastre de Chernobyl, Ucrania, aumentó cerca de 5 veces a partir del segundo año del desastre y sólo en menores de 19 años. Este efecto persistió por más de una década(49). **Nivel de evidencia 2.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se recomienda realizar tamizaje de CDT en pacientes expuestos a radiaciones por razones bélicas o desastres ambientales, particularmente en la infancia y pubertad. | <b>Recomendación B</b> |
|---|------------------------|

**Fuentes Naturales:** Se ha propuesto el vulcanismo como factor de riesgo de CDT, en el ámbito de la exposición a radiaciones. Existen datos controversiales provenientes de estudios epidemiológicos realizados principalmente en Italia (Montes Vesubio y Etna) con importantes problemas metodológicos(50). **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Aunque Chile es un país con asentamientos humanos próximos a volcanes activos, sin embargo no sería recomendable tamizar en estas áreas geográficas para CDT. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

**Procedimientos Radiológicos:** La exposición a radiaciones en imagenología, principalmente odontológica y mamografías, también se ha sugerido como factor de riesgo para CDT. No se identificaron estudios diseñados para evaluar esta asociación y la información disponible deriva del comentario casos clínicos y opiniones de expertos(42)(51). **Nivel de evidencia 2.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| No es recomendable tamizar CDT en pacientes expuestos a estudios radiológicos de segmentos próximos a la tiroides. Sólo individuos menores de 15 años sometidos a estudios radiológicos repetidos podrían ser evaluados. | <b>Recomendación B</b> |
|--|------------------------|

## 2. Factores Nutricionales:

**Ingesta de Yodo:** Los primeros estudios epidemiológicos comunicaron una asociación entre carencia en yodo y aumento en la frecuencia de carcinoma folicular del tiroides en términos absolutos. En los últimos años esta variedad histológica ha reducido su frecuencia en relación al carcinoma papilar, hecho que podría ser atribuido a cambios en los criterios diagnósticos histológicos(52). **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| No es recomendable tamizar CDT en situación de carencia de yodo. De acuerdo a la última información disponible en Chile no existen zonas de endemia de deficiencia en yodo. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

### 3. Otros factores:

**Historia Familiar:** Existen múltiples estudios de casos y controles de tamaño muestral pequeño que han reportado aumento en el riesgo de CDT en familiares de primer grado de pacientes que han tenido la enfermedad, aunque no siempre excluyeron sujetos con neoplasias tiroideas reconocidamente familiares (ej. Carcinoma medular familiar, NEM 2a). El aumento en el riesgo de CDT y de carcinoma papilar del tiroides varía de un OR de 2,12 (IC 1.26–3.55); a 4,6. 95% (CI, 1.9–11.1)(53)(54)) **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se recomienda tamizar para CDT, aquellas personas con 2 ó más familiares de primer grado con la enfermedad, especialmente en hermanas de pacientes. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

**Enfermedad autoinmune del tiroides** Evidencia proveniente de series de casos y algunos estudios de casos y controles señala que el CDT es más frecuente en pacientes con enfermedad de Basedow Graves y tiroiditis crónica de Hashimoto. En algunos estudios se precisa que el hallazgo de CDT fue en nódulos tiroideos concomitantes a la patología no maligna(55)(56)(57)(58) **Nivel de evidencia 3.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| Considerar tamizar CDT en pacientes con enfermedad de Basedow Graves, tiroiditis crónica en que la presencia de nódulo no se pueda descartar con el examen físico. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

**Enfermedades metabólicas y nutricionales:** Un meta-análisis comunicado recientemente no encontró asociación entre diabetes mellitus 2 y cáncer de tiroides. Estudios de cohortes retrospectivos han comunicado un riesgo aumentado de CDT en individuos con obesidad respecto a los eutróficos. Aunque existe abundante información de las ciencias básicas respecto a la relación entre hiperinsulinismo y oncogénesis, la asociación entre obesidad y CDT no tiene una secuencia temporal claramente definida como para establecer causalidad(59)(60)(61). **Nivel de evidencia 3.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| Se recomienda considerar la obesidad como un factor asociado a otras variables de exposición para tamizar CDT. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|



**Neoplasias Endocrinas Múltiples y otras endocrinopatías:** Una revisión sistemática han reportado que sujetos con síndromes de Werner, de Cowden, poliposis colónica familiar\_ así como acromegalia tienen un riesgo aumentado de carcinoma de tiroides no medular, con OR que llegan a 8,9. (95% CI: 4.9, 15.0)(60). **Nivel de evidencia 1.**

|  |
|--|
| Es recomendable tamizar para CDT a pacientes con síndromes de Cowden, Werner, poliposis colónica familiar y acromegalia. |
|--|

|                        |
|------------------------|
| <b>Recomendación A</b> |
|------------------------|

### 2.3. Sospecha diagnóstica

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es habitualmente asintomático por largos períodos de tiempo y comúnmente se presenta como nódulo solitario. Sin embargo, estudiar todos los nódulos tiroideos como posible cáncer parece ineficiente. Por lo demás ambos, nódulos y cáncer al ser asintomáticos, dan pocos pistas para su diagnóstico. Cerca de 50% de los nódulos malignos, se detectan por examen físico, radiológico o por cirugía de patología benigna; el otro 50% es detectado por el propio paciente.

### 3. Tratamiento CDT

#### 3.1. Estadificación preoperatoria

Objetivos: (62) (9) **Nivel de evidencia 3**

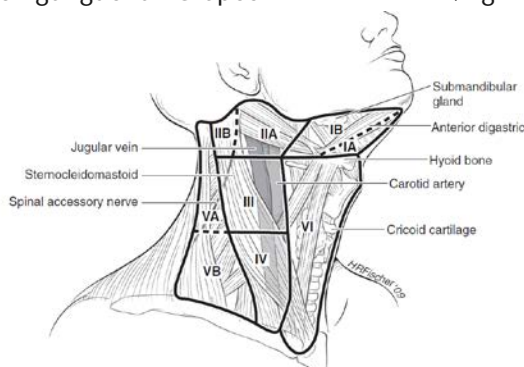
- Definir tamaño y ubicación del tumor, multifocalidad y extensión peri-tiroidea.
- Compromiso ganglionar ipsi y contralateral.
- Descartar patología cervical coexistente (paratiroides, del conducto tirogloso, glándulas salivales, etc.)
- Definir extensión a estructuras vecinas (tráquea, esófago, columna, nervio laríngeo recurrente)

El principal método de diagnóstico imagenológico para el estudio de la glándula tiroides en la actualidad, es la ecografía. Estudios como la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM)(14), no se realizan de rutina. Sin embargo, en casos de enfermedad extensa o de rápido crecimiento, en que se sospecha compromiso de tráquea, esófago o vasos cervicales, puede considerarse la estadificación preoperatoria con TC con contraste intravenoso o RM(14)(63) En estos casos, el uso de TC sola y combinada con ecografía se ha asociado a un discreto aumento de la sensibilidad para el diagnóstico de adenopatías(64)(65)(66).

En aquellos pacientes que se presentan con enfermedad voluminosa, que compromete estructuras vecinas o se asocia a gran cantidad de adenopatías cervicales, especialmente si el estudio histológico concluye un carcinoma pobremente diferenciado o cáncer de células de Hürthle, puede considerarse el estudio preoperatorio con TC de Tórax o un PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG, y además, nasofibroscopía, broncoscopía y endoscopía digestiva alta.

#### Ecografía

I. Localización ganglionar: Grupos I-II-III-IV-V-VI (fig nº1)<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Figura con autorización Revista Thyroid

II. Área tiroidea:

- Descripción del nódulo diagnosticado por PAF, principalmente su tamaño, relación con la cápsula tiroidea (la probabilidad de metástasis aumenta si se sitúa bajo la cápsula o en el istmo).
- Detectar nódulos satélites en caso de multifocalidad o bilateralidad.
- Consignar signos ecotomográficos de tiroiditis autoinmune.
- Objetivar el compromiso macroscópico de los tejidos peri-tiroideos, músculo, tráquea, esófago y grandes vasos.

III. Áreas ganglionares:

El estudio debe incluir todos los compartimentos cervicales con cuidadosa exploración de los sectores más caudales del compartimento central y grupos yugulares inferiores.

Se recomienda ecografía de estadificación pre-quirúrgica previa a cualquier tipo de cirugía tiroidea, incluyendo las cirugías efectuadas por patología benigna (detección de adenopatías cervicales en caso de microcarcinomas incidentales).

**Recomendación C**

**Signos ecográficos de metástasis ganglionar**(67)

La presencia de compromiso ganglionar por células neoplásicas borra el hilio hiperecogénico del linfonodo, luego altera su morfología, estructura interna y vascularización.

- normales/benignos: forma oval, bordes lisos, hilio hiperecogénico con discretos vasos al Doppler color.
- inespecíficos/dudosos: principalmente los del compartimento central, ganglios pequeños e hipoeecogénicos, son los primeros ganglios susceptibles de estar comprometidos.
- sospechosos: ganglios con microcalcificaciones, spots hiperecogénicos, áreas quísticas, pérdida del hilio, hipervascularizados con desarrollo de vasos capsulares, redondeados y de contornos irregulares.

El tamaño no es indicador preciso de compromiso ganglionar.

Las adenopatías de gran tamaño (> 3 cm) define peor pronóstico. Las micrometástasis no son reconocibles en ecografía y representan los falsos negativos: **Nivel de evidencia 3.**

**3.2. Cirugía y complicaciones**

Los objetivos de la cirugía de tiroides son: (ANEXO N°3)

- La certificación de un diagnóstico después de una biopsia no diagnóstica o indeterminada.
- Erradicar el cáncer de Tiroides.
- Estadificación.
- Preparación para la ablación radiactiva y el monitoreo de la tiroglobulina sérica.

Las opciones quirúrgicas para tratar el tumor primario incluyen: (68). **Nivel de evidencia 3.**

- La lobectomía con o sin istmectomía,
- La tiroidectomía casi total (extirpación de todo el tejido grueso visible tiroides, dejando sólo una pequeña cantidad [ $<1$  g] del tejido adyacente al nervio laríngeo recurrente cerca del ligamento de Berry) y
- La tiroidectomía total (extirpación de todo el tejido tiroideo groseramente visible).
- La tiroidectomía subtotal, es una operación inapropiada para el cáncer de tiroides

### **Síntesis de evidencia**

Cirugía para Bethesda III: considerar individualmente según factores de riesgo epidemiológicos, ecográficos y características del paciente.

Cirugía para Bethesda IV (ver tabla)

En los nódulos tiroideos solitarios con biopsia indeterminada ("neoplasia folicular" o "neoplasia de células Hürthle"), el riesgo de malignidad es aproximadamente 20% (69)(70). El riesgo es mayor en los tumores grandes ( $> 4$  cm), o cuando se observan características atípicas (por ejemplo, el pleomorfismo celular), cuando el informe de la biopsia es "sospechosa de carcinoma papilar", en los pacientes con antecedentes familiares de carcinoma de tiroides, y en pacientes con antecedentes de exposición a la radiación. Para los nódulos solitarios cuya biopsia es repetidamente no diagnóstica, el riesgo de cáncer es desconocido, pero es probablemente más cercano al 5 - 10%. (71) **Nivel de evidencia 3.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| En pacientes con nódulo solitario con citología indeterminada se puede considerar un procedimiento quirúrgico limitado, mediante una tiroidectomía parcial o lobectomía  | <b>Recomendación C</b> |
| La tiroidectomía total está indicada en pacientes con las siguientes características: nódulo indeterminados mayores de 4 cm., cuando se observa atipia acentuada en la biopsia, lectura de la biopsia sospechosa de carcinoma papilar, historia familiar de carcinoma de tiroides, y en pacientes con una historia de exposición a la radiación. | <b>Recomendación C</b> |
| Los pacientes con nódulos indeterminados con enfermedad nodular bilateral que prefieren someterse a una tiroidectomía total para evitar la posibilidad de una futura cirugía en el lóbulo contralateral deben someterse a una tiroidectomía total o casi parcial.  | <b>Recomendación C</b> |

**La cirugía para una biopsia de diagnóstico de malignidad Bethesda V-VI**

Se sugiere la tiroidectomía casi total o total si el carcinoma de tiroides primario es > 1cm, hay nódulos tiroideos contralaterales, presentan metástasis regionales o distante, el paciente tiene una historia personal de radioterapia a la cabeza y el cuello, o tiene antecedentes familiares de primer grado de cáncer diferenciado de tiroides, mayores de 45 años también puede ser un criterio para recomendar la tiroidectomía casi total o total de incluso con tumores <1 a 1,5 cm, debido al aumento de las tasas de recurrencia en este grupo de edad. Un aumento de la extensión de la cirugía primaria puede mejorar la supervivencia en pacientes de alto riesgo(72)(73) **Nivel de evidencia 3** y en pacientes de bajo riesgo(74). Un estudio de más de 50.000 pacientes con cáncer papilar de tiroides encontró en el análisis multivariado que la tiroidectomía total mejoró significativamente la recurrencia y las tasas de supervivencia para los tumores > 1.0 cm. **Nivel de evidencia 3** (74)(75)(76)(77).

|   |                        |
|---|------------------------|
| En pacientes con cáncer de tiroides > 1 cm. el procedimiento quirúrgico inicial debe ser una tiroidectomía casi total o total a menos que existan contraindicaciones para esta cirugía. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

|  |                        |
|--|------------------------|
| En pacientes con tumores pequeños, carcinomas papilares intratiroideos (<1 cm. de bajo riesgo unifocales y sin historia de irradiación o sin evidencia clínica de metástasis linfáticas, se puede considerar la lobectomía tiroidea. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

**Disección de los linfonodos regionales**

La frecuencia de metástasis linfáticas macroscópicas al momento del diagnóstico ocurre entre el 20 a 30% de los pacientes con carcinoma papilar y una menor proporción de pacientes con otras histologías **Nivel de evidencia 3**(78)(79). Un estudio de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) que incluyó 9904 pacientes con cáncer papilar de tiroides, concluyó mediante un análisis multivariado que tanto las metástasis linfáticas, como la edad >45 años, las metástasis a distancia, y los tumor de gran tamaño eran predictores de peor pronóstico **Nivel de evidencia 3**(80).—El riesgo de recurrencia regional es mayor en los pacientes con metástasis linfáticas, especialmente en aquellos pacientes con múltiples metástasis y/o con extensión extra-capsular. **Nivel de evidencia 3**(81).

Estas recomendaciones deben ser interpretadas a la luz de la experiencia quirúrgica disponible. Para los pacientes con, linfonodos negativos y tumores pequeños, no invasivos, el balance de riesgos y beneficios puede favorecer la tiroidectomía casi total con una inspección intraoperatoria del compartimiento central y con disección central sólo en la

presencia de adenopatías con compromiso obvio. Este enfoque podría aumentar la posibilidad futura de recurrencia loco-regional, pero este enfoque puede ser más seguro en manos quirúrgicas menos experimentados.

### **Síntesis de evidencia**

Los linfonodos del cuello lateral (compartimentos II-V), el nivel VII(mediastino anterior), y rara vez en el nivel I también pueden estar comprometidos con el cáncer de tiroides **Nivel de evidencia 3**(82)(83). Para aquellos pacientes en los que la enfermedad linfática es clínicamente evidente, por ecografía pre-operatoria asociado a una punción o por la determinación de Tg, o en el momento de la cirugía, la disección cervical puede reducir el riesgo de recurrencia y, posiblemente, la mortalidad. **Nivel de evidencia 3**. La disección funcional del compartimento en bloque se favorece por sobre la resección aislada de adenopatías. **Nivel de evidencia 3**.(84)(85)(86).

|  |
|--|
| La disección terapéutica lateral del cuello debe realizarse en pacientes con linfadenopatía cervical confirmada por biopsia. |
|--|

|                        |
|------------------------|
| <b>Recomendación B</b> |
|------------------------|

### **3.3. Clasificación de riesgo**

Considerando y adaptando la evidencia disponible, se proponen 4 categorías de riesgo de recurrencia. **Nivel de evidencia 4**.

#### **Muy bajo Riesgo**

- Microcarcinoma papilar de tiroides unifocal, excluyendo variedades histológicas de alto riesgo.
- Microcarcinoma papilar de tiroides multifocal, cuya sumatoria de focos es  $\leq 2$  cm.
- Carcinoma folicular de tiroides mínimamente invasor, sólo invasión microscópica capsular,  $\leq 2$ cm.

Deben cumplirse además todos los requisitos siguientes:

- Ausencia de extensión extratiroidea
- Ausencia de invasión vascular
- Ausencia de compromiso ganglionar
- Ausencia de metástasis a distancia
- Resección completa del tumor

#### **Bajo Riesgo**

- Microcarcinoma papilar de tiroides multifocal (si la sumatoria de focos es  $> 2$  cm).
- Cáncer papilar de tiroides, diámetro  $>1-4$  cm (T1b - T2).

- Ausencia de variedades histológicas asociadas a mayor agresividad (células altas, insular, columnar, esclerosante difuso, etc.).
- Ausencia de extensión extratiroidea, o presencia de extensión extratiroidea mínima, reportado sólo en el informe histológico que no invade tráquea, nervio laríngeo recurrente ni esófago.
- Ausencia de invasión vascular venosa.
- Compromiso de hasta 5 ganglios,  $\leq 5$  mm de diámetro mayor, sin extensión extranodal.
- Ausencia de metástasis a distancia.
- Resección completa del tumor.
- Cáncer folicular de tiroides mínimamente invasor (solo cápsula) 2 – 4 cm.

### **Riesgo Intermedio**

- Cáncer papilar de tiroides con diámetro mayor > 4 cm.
- Compromiso ganglionar clínico (evidenciado al examen físico preoperatorio, en estudio con imágenes preoperatorias o durante la cirugía) o,
- Compromiso ganglionar patológico, si la metástasis más grande es mayor a 5 mm, si hay más de 5 ganglios o si existe extensión extranodal.
- Presencia de variedades histológicas asociadas a mayor agresividad (variedad de células altas, columnar, esclerosante, etc.).
- Presencia de extensión extratiroidea macroscópica (evidenciada en cirugía), sin invasión de esófago, tráquea o nervio laríngeo recurrente.
- Presencia de invasión vascular venosa.
- Cáncer folicular de tiroides no mínimamente invasor.

### **Alto Riesgo**

- Puede cumplir cualquiera de estas características:
- Presencia de extensión extratiroidea macroscópica, evidenciada durante la cirugía invadiendo esófago, tráquea o nervio laríngeo recurrente (T4a) y enfermedad muy avanzada que invade fascia prevertebral y compromete la arteria carótida o vasos mediastínicos (T4b).
- Cáncer pobremente diferenciado.
- Presencia de metástasis a distancia.
- Resección Tumoral incompleta (R1 ó R2).
- Tiroglobulina pre ablativa inapropiadamente alta > 50 ng/mL (89).

## 4. Anatomía patológica

|   |
|---|
| Clasificación histológica   |
| <b>Carcinoma papilar</b>  |
| Variantes:  |
| Clásico (usual)   |
| Células Altas*  |
| Células claras  |
| Células columnares*   |
| Cribiforme-morular  |
| Esclerosante difusa*  |
| Folicular y subtipos (macrofolicular, folicular encapsulado, folicular difuso, entre otros) |
| Oncocítica o de células de Hürthle y subtipo (Warthin-like)                                 |
| Sólida  |
| Carcinoma papilar con características "hobnail" prominentes*                                |
| <i>Carcinoma folicular mínimamente invasor</i>  |
| <i>Carcinoma folicular ampliamente invasor</i>  |
| Variantes:  |
| Células claras  |
| Oncocítico (células de Hürthle)   |
| <i>Carcinoma pobremente diferenciado (folicular, papilar y SOE)</i>                         |
| <i>Carcinoma medular</i>  |
| <i>Carcinoma indiferenciado (anaplásico)</i>  |

\*variantes agresivas de carcinoma papilar



## 5. Estadificación

La estadificación post operatoria es fundamental en el manejo del Cáncer diferenciado de tiroides (CDT) ya que permite(87): **Nivel de evidencia 3.**

- Estimar el riesgo de mortalidad y recurrencia de cada paciente,
- Guiar la terapia adyuvante, incluyendo la indicación de <sup>131</sup>I y la necesidad de supresión de TSH con levotiroxina,
- Definir la frecuencia e intensidad del seguimiento,
- Facilitar la comunicación entre los distintos profesionales involucrados en el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides,
- Evaluar el efecto de distintos tratamientos aplicados en grupos similares de pacientes.

Es importante señalar que los riesgos de recurrencia y mortalidad pueden variar en el tiempo, por lo que la estadificación debe ser dinámica y ajustarse a la respuesta que cada paciente tenga al tratamiento indicado(87)(90). **Nivel de evidencia 3.**

La clasificación TNM de la AJCC/IUCC fue diseñada para predecir mortalidad, y permite identificar grupos de riesgo considerando los factores clásicos de tamaño tumoral, presencia de metástasis ganglionar y a distancia, incluyendo la edad como factor asociado muy relevante(87)(91). **Nivel de evidencia 3.**

### Clasificación TNM propuesto por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*(63):

- T0 : Ausencia de tumor
- TX : Tumor primario de tamaño desconocido
- T1 : Tumor de 2 cm de diámetro o menos  
     T1a Tumor ≤ 1cm  
     T1b Tumor >1 hasta ≤2cm, limitado a la tiroides
- T2 : Tumor primario de diámetro > 2 hasta 4 cm
- T3 : Tumor > 4 cm de diámetro, limitado a la tiroides o con extensión extratiroidea mínima (músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos).
- T4a : Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea e invade el tejido blando subcutáneo, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
- T4b : Tumor que invade la fascia prevertebral o rodea la arteria carótida o los vasos mediastínicos.
- NX : No se determinó la presencia de adenopatías metastásicas en la cirugía
- N0 : Ausencia de adenopatías metastásicas
- N1a : Adenopatías metastásicas en el nivel VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeas/ganglios Delfiano)
- N1b : Adenopatías metastásicas cervicales unilaterales, bilaterales, contralaterales (Niveles I, II, III, IV o V); o presencia de adenopatías mediastínicas

M0 : Sin metástasis a distancia  
 M1 : Presencia de metástasis a distancia  
 MX : No se determinó la presencia de metástasis a distancia

**Tabla 1. Estadio clínico utilizando Clasificación TNM(63)**

|                   | <b>Sujetos &lt; 45 años</b>  | <b>Sujetos &gt; 45 años</b>  |
|-------------------|------------------------------|--|
| <b>Etapas I</b>   | Cualquier T, cualquier N, M0 | T1, N0, M0   |
| <b>Etapas II</b>  | Cualquier T, cualquier N, M1 | T2, N0, M0   |
| <b>Etapas III</b> |                              | T3, N0, M0<br>T1, N1a, M0<br>T2, N1a, M0<br>T3, N1a, M0                                  |
| <b>Etapas IVA</b> |                              | T4a, N0, M0<br>T4a, N1a, M0<br>T1, N1b, M0<br>T2, N1b, M0<br>T3, N1b, M0<br>T4a, N1b, M0 |
| <b>Etapas IVB</b> |                              | T4b, cualquier N, M0   |
| <b>Etapas IVC</b> |                              | Cualquier T, cualquier N, M1   |

La mortalidad global del CDT es baja, no así su recurrencia, que puede afectar al 15-20% de los pacientes. La clasificación TNM no permite predecir la probabilidad de recurrencia en forma adecuada, por lo que se han diseñado diversas clasificaciones de riesgo de recidiva, que consideran características clínicas e histológicas(87)(90)(14)**Nivel de evidencia 3.**

## 6. Tratamiento médico

### 6.1. Tratamiento con Radioyodo<sup>131</sup>I

#### 6.1.1. Introducción

El radioyodo(<sup>131</sup>I) se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides desde la década de 1940. El radioyodo es captado por las células foliculares e induce su destrucción por la emisión de radiación beta de corto alcance. La radiación gamma emitida por el <sup>131</sup>I permite visualizar la captación del isótopo por el tejido tiroideo(87)(90).

Según el riesgo de cada paciente, el objetivo de la primera dosis de <sup>131</sup>I puede ser(87)(90)(14):

1. Ablación del remanente tiroideo post quirúrgico y detección de enfermedad persistente/recurrente.
2. Terapia adyuvante, para disminuir riesgos de recurrencia y mortalidad, en pacientes con enfermedad micrometastásica subclínica .
3. Terapia de enfermedad residual o metastásica clínicamente evidente.

La efectividad del tratamiento depende de la preparación del paciente, las características del tumor y la dosis de <sup>131</sup>I administrada.

La administración de <sup>131</sup>I debe ser efectuada por un médico-cirujano calificado y poseedor de la respectiva "autorización de operador de instalaciones radiactivas de primera categoría" vigente otorgada por la Comisión Chilena de Energía Nuclear (CCHEN). Este profesional será el responsable de la dosis a administrar, de las indicaciones médicas respectivas, de las medidas de radioprotección tanto para el personal de salud como del público y del alta del paciente.

En general, los estudios retrospectivos disponibles muestran que el <sup>131</sup>I disminuye claramente el riesgo de recurrencia y de mortalidad en pacientes con riesgo alto de persistencia o recurrencia, siendo discutida su utilidad en el grupo de pacientes de riesgo bajo. (87)(90)(91).

A continuación se describe la evidencia disponible y nuestras recomendaciones del uso de radioyodo según los grupos de riesgo.

#### 6.1.2. Indicación de Radioyodo según Riesgo de Recurrencia

A continuación se resume la indicación y dosis de radioyodo sugerida según el riesgo inicial del paciente de presentar persistencia/recurrencia de enfermedad.

**I. Pacientes de muy Bajo Riesgo**

Los pacientes de muy bajo riesgo tienen tasas de recurrencia cercanas al 4% (92) y su sobrevida no es menor que la población general. En ausencia de estudios prospectivos aleatorizados que evalúen el efecto del  $^{131}\text{I}$  en estos pacientes, la evidencia disponible sugiere que la ablación con  $^{131}\text{I}$  no reduce el riesgo de recurrencia tumoral(92) **Nivel de evidencia 3.**

Muchos argumentan que la importancia de la ablación en este grupo de pacientes es facilitar su seguimiento. Sin embargo, actualmente existe evidencia de que la ausencia de ablación en realidad no afecta el seguimiento de estos pacientes. Por una parte, hay dos estudios recientes que sugieren que la medición de Tiroglobulina sería igualmente útil en ausencia de ablación con  $^{131}\text{I}$ . El primer estudio mostró que en 290 pacientes de bajo riesgo que no recibieron  $^{131}\text{I}$ , 95% logró niveles de Tg no estimulada  $< 1,0 \text{ ng/ml}$ , en comparación con aquellos que recibieron  $^{131}\text{I}$  (99% alcanzó Tg  $< 1,0 \text{ ng/mL}$ ). En este mismo estudio, al evaluar a un subgrupo de pacientes que fue seguido con Tiroglobulina de segunda generación (asociada a un VPN mayor para descartar riesgo de recurrencia), el 60% alcanzó valores indetectables ( $< 0,2 \text{ ng/mL}$ ) al primer control (3-12 meses). Durante un seguimiento promedio de 5 años, este porcentaje de pacientes que logró niveles indetectables de Tiroglobulina ( $< 0,2 \text{ ng/mL}$ ) aumentó a un 79%. Si bien 21% mantuvo valores detectables ( $> 0,2 \text{ ng/mL}$ ), sólo 1 paciente presentó aumento de los niveles de Tiroglobulina en el seguimiento. Por otra parte, el otro estudio encontró que entre 22 pacientes sometidos a tiroidectomía total por cáncer medular de tiroides, todos lograron niveles indetectables de Tiroglobulina en el post operatorio, lo que es comparable con aquellos con CDT que no reciben radioyodo **Nivel de evidencia 3.**(93)(94)

|  |                        |
|--|------------------------|
| En pacientes de muy bajo riesgo, no se recomienda la ablación con $^{131}\text{I}$ | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

**II. Pacientes de Bajo Riesgo****II.A) Indicación de  $^{131}\text{I}$** 

Existe evidencia controversial respecto al beneficio del uso de  $^{131}\text{I}$  en pacientes de bajo riesgo. Algunos estudios sugieren una reducción en el riesgo de recurrencia **Nivel de evidencia 2.** (40)(73) mientras otros no muestran tal beneficio **Nivel de evidencia 1.** (95) Las guías internacionales (96)(97)sugieren el uso selectivo de radioyodo en pacientes de bajo riesgo según la combinación de elementos tales como edad, tamaño tumoral, presencia de metástasis linfonodales o extensión extratiroidea microscópica. En nuestro país en general la tendencia es a administrar  $^{131}\text{I}$  a todo paciente de bajo riesgo con tumores  $> 1 \text{ cm}$ . **Nivel de evidencia 3.**

En los últimos años, distintos estudios han intentado evaluar criterios para seleccionar pacientes de bajo riesgo en quienes el  $^{131}\text{I}$  no tendría beneficio. Un estudio retrospectivo mostró que en pacientes con tumores < 2 cm, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad en un seguimiento promedio de 6 años fue similar entre los pacientes que recibieron y aquellos que no recibieron  $^{131}\text{I}$ , así como también fue similar el porcentaje de pacientes que logró Tg estimulada < 1 ng/mL (89% vs 84%,  $p=0.4$ ) **Nivel de evidencia 3** (98).

Otros estudios han mostrado que pacientes con tumores de bajo riesgo cuyos niveles de tiroglobulina pre-ablación (pTg) estimulada son < 1 ng/mL (en ausencia de AcTg) y que no recibieron  $^{131}\text{I}$  tienen un muy bajo riesgo de persistencia/recurrencia en el mediano plazo (**3-4 años**) **Nivel de evidencia 3**. (99)(100).

|   |                        |
|---|------------------------|
| En pacientes con tumores < 2 cm (y quizás hasta 4 cm en menores de 45 años), se podría evitar el uso de radioyodo si se cumplen los siguientes requisitos: ausencia de AcTg, Tg estimulada < 1 ng/mL, ausencia de elementos tumorales de mayor riesgo (*), paciente que probablemente van a asistir a sus controles regulares sin riesgo de pérdida en el seguimiento y controlados en un centro de alta complejidad. | <b>Recomendación C</b> |
| Se recomienda administrar $^{131}\text{I}$ , aunque su uso no es perentorio, en los pacientes que no cumplan con los siguientes criterios: ausencia de AcTg, Tg estimulada < 1 ng/mL, ausencia de elementos tumorales de mayor riesgo (*), paciente que probablemente van a asistir a sus controles regulares sin riesgo de pérdida en el seguimiento y controlados en un centro de alta complejidad.                 | <b>Recomendación C</b> |

En estas guías hemos incluido en este grupo a pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides (< 1 cm) multifocal como un subgrupo de pacientes en los cuales se puede considerar el uso de radioyodo. Algunos estudios retrospectivos sugieren un mayor riesgo de recurrencia en aquellos microcarcinomas multifocales en comparación a los unifocales; sin embargo no existe evidencia que el uso de radioyodo disminuya el riesgo de recurrencia en estos pacientes. (101)(50)(102) Algunas guías recomiendan no usar radioyodo en los microcarcinomas multifocales cuando cada uno de los focos es < 1 cm, independiente de la sumatoria. Un estudio retrospectivo de 1669 pacientes con microcarcinoma publicado el año 2012 mostró que el riesgo de recurrencia era mayor en el subgrupo de pacientes con sumatoria de focos  $\geq 2$  cm, pero no en

aquellos entre 1.0 y 1.9 cm, vs aquellos con la sumatoria de focos < 1 cm, obteniéndose en ese subgrupo de pacientes beneficio del uso de radioyodo (103) **Nivel de evidencia 2**.

|   |                        |
|---|------------------------|
| En pacientes con microcarcinoma multifocal cuya sumatoria de focos sea > 2 cm recomendamos terapia ablativa con radioyodo.  | <b>Recomendación B</b> |
| En todos los otros casos de microcarcinoma multifocal (sin otro elemento de mayor riesgo), el uso de radioyodo puede omitirse o plantearse según criterio del clínico, preferencia del paciente y posibilidad de seguimiento adecuado | <b>Recomendación B</b> |

## II.B) Dosis de <sup>131</sup>I

Recientes estudios prospectivos randomizados han demostrado que la efectividad de ablación con <sup>131</sup>I es similar en pacientes de bajo riesgo T1b-T2 (1-4 cm) y sin enfermedad linfonodal clínica al utilizar dosis bajas (30 mCi) en comparación a dosis mayor (100 mCi) **Nivel de evidencia 1**(104)(105) (63).

|  |                        |
|--|------------------------|
| En pacientes de bajo riesgo con tumores T1b-T2 sin enfermedad linfonodal clínica y que decidan ser tratados con <sup>131</sup> I, la dosis recomendada a utilizar es de 30 mCi | <b>Recomendación A</b> |
|--|------------------------|

No existe evidencia que en pacientes de bajo riesgo (tumor < 4 cm) la presencia de mínima extensión extratiroidea o enfermedad linfonodal de bajo volumen (< 5 linfonodos con metástasis, < 3 mm el mayor y sin extensión extranodal) se asocie a un mayor riesgo de recurrencia **Nivel de evidencia 3**. (106)(107). Por otro lado, el subanálisis de este grupo de pacientes en el estudio HILO mostro que el éxito de la ablación era similar en aquellos tratados con 30 y 100 mCi (104).

|  |                        |
|--|------------------------|
| En pacientes de bajo riesgo (tumores < 4 cm), con mínima extensión extratiroidea o con enfermedad linfonodal de bajo volumen (< 5 linfonodos con metástasis, < 3 mm el mayor y sin extensión extranodal) la dosis recomendada de radioyodo debe ser de 30 mCi. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

Existe evidencia que el nivel de [Tg post-operatorio](#) y pre-ablación estaría asociado al riesgo de recurrencia a corto y mediano plazo. Un reciente meta-análisis concluyó que una Tg estimulada de 10 ng/mL es un buen punto de corte para diferenciar aquellos pacientes con menor o mayor riesgo de recurrencia. (108) **Nivel de evidencia 1**. Por lo anterior, pacientes de bajo riesgo con niveles de pTg estimulada >10 ng/mL podrían beneficiarse de dosis mayores de radioyodo.

|   |                        |
|---|------------------------|
| Pacientes de bajo riesgo cuya pTg estimulada post operatoria sea > 10 ng/mL podrían beneficiarse de dosis mayor de radioyodo (30–100 mCi), lo cual dependerá del criterio del médico tratante, nivel de tiroglobulina u otro factor de riesgo asociado. | <b>Recomendación A</b> |
|---|------------------------|

### **III. Radioyodo en Pacientes de Riesgo Intermedio**

#### **III.A) Indicación de <sup>131</sup>I**

Dado que este grupo de paciente está asociado a un mayor riesgo de recurrencia, parece razonable indicar radioyodo en todos ellos. La evidencia disponible sugiere que el uso de radioyodo disminuye el riesgo de recurrencia en pacientes con tumores > 4 cm y en aquellos con metástasis linfonodal macroscópica. En el grupo de pacientes mayores de 45 años, el uso de radioyodo se asociaría además a una mejora en la sobrevida de pacientes con tumores > 4 cm y posiblemente también en aquellos con metástasis linfonodal macroscópica(109) **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se recomienda el uso de radioyodo en todo paciente con riesgo intermedio de recidiva. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

#### **III.B) Dosis de <sup>131</sup>I**

La dosis de <sup>131</sup>I a recomendar en este grupo de pacientes se basa en recomendaciones arbitrarias. Dado que la eficacia del <sup>131</sup>I en enfermedad persistente depende de la dosis intralesional de <sup>131</sup>I, se sugiere utilizar dosis mayores en pacientes cuyo riesgo de recidiva es mayor. Sin embargo, no existe evidencia clara que el riesgo de recurrencia sea menor ante dosis mayores en comparación con dosis menores **Nivel de evidencia 3.** (110).

|   |                        |
|---|------------------------|
| En el grupo de pacientes con riesgo intermedio de recidiva, se recomienda una dosis de <sup>131</sup> I comprendida entre 100 y 150 mCi. Esta dosis dependerá de la asociación de los factores de riesgo descritos: tamaño tumoral; tamaño, número y presencia de extensión extra nodal de metástasis linfonodales, edad del paciente, presencia de histología agresiva y niveles de pTg. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

### **IV. Pacientes con Alto Riesgo sin Metástasis Documentada**

#### **IV.A) Indicación de <sup>131</sup>I. Pacientes con Alto Riesgo**

Los estudios disponibles muestran que el uso de <sup>131</sup>I disminuye el riesgo de recurrencia/persistencia de enfermedad así como la mortalidad en pacientes de alto riesgo(101) **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se recomienda el uso de $^{131}\text{I}$ en todo paciente con riesgo alto de recurrencia. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

#### IV.B) Dosis de $^{131}\text{I}$ . Pacientes con Alto Riesgo

Dado el alto riesgo de persistencia/recurrencia y mortalidad de este grupo de pacientes, la tendencia general es a administrar altas dosis de  $^{131}\text{I}$ . No existen estudios adecuados que hayan evaluado cual es la mejor dosis a administrar en este grupo de pacientes. En nuestro país se utilizan dosis empíricas de  $^{131}\text{I}$ , dependiendo de la edad del paciente, grado de extensión extratiroidea, presencia de enfermedad residual y niveles de pTg.

|   |                        |
|---|------------------------|
| Enfermedad T4a, R0: Recomendamos dosis de $^{131}\text{I}$ entre 100 y 150 mCi. | <b>Recomendación C</b> |
| Enfermedad T4b, R1: Recomendamos dosis de $^{131}\text{I}$ $\geq 150$ mCi.      |                        |

### V. $^{131}\text{I}$ EN PACIENTES CON METASTASIS A DISTANCIA

Ver capítulo de seguimiento.

#### 6.2. Preparación para recibir Radioyodo ( $^{131}\text{I}$ )

Para una respuesta terapéutica efectiva se requiere de una adecuada estimulación del tejido tiroideo mediante elevación de los niveles sanguíneos de TSH sobre 30 uUI/mL. Esto se logra ya sea suspendiendo la terapia con levotiroxina (LT4) o mediante la administración intramuscular de TSH humana recombinante (rhTSH). Ambas alternativas son clínicamente equivalentes en su efectividad terapéutica  $^{131}\text{I}$  (104)(105)(111), sin embargo el rendimiento de rhTSH en el tratamiento de enfermedad metastásica no ha sido demostrado. La principal ventaja del uso de rhTSH sobre la suspensión de la terapia con T4 es evitar los síntomas asociados al estado de hipotiroidismo prolongado así como la exposición a la irradiación, la cual es menor en el paciente eutiroideo preparado con rhTSH(112). Lo anterior es de importancia especialmente en ancianos o en pacientes con patologías asociadas. Asimismo, el uso de rhTSH es de gran importancia en pacientes con patología hipofisiaria en quienes no es posible elevar la TSH endógena.



### 6.2.1. Aspectos prácticos de la Preparación

#### 1. Método de Preparación mediante Suspensión de LT4 ATA

Se logra suspendiendo la terapia con LT4 por alrededor de 3-4 semanas y administrando  $^{131}\text{I}$  una vez confirmado niveles de TSH > 30 uUI/mL(113). Algunos pacientes logran obtener niveles adecuados de TSH ya a las 2 semanas. **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| En pacientes preparados mediante suspensión de LT4, se debe medir TSH y confirmar que sus niveles sean > 30 uUI/mL previo a la administración de $^{131}\text{I}$ . | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

#### 2. Método de Preparación mediante rhTSH

Para la mayoría de los pacientes, incluyendo aquellos que no pueden tolerar el hipotiroidismo o incapaces de generar una elevación de la TSH, la ablación de restos se puede lograr con rhTSH **Nivel de evidencia 3** (114).(115). Un estudio prospectivo aleatorizado encontró que retirada de la hormona tiroidea y la estimulación con rhTSH fueron igualmente eficaces en la preparación de los pacientes para la ablación remanente  $^{131}\text{I}$  con 100 mCi de mejorar significativamente la calidad de vida(116) Otro estudio aleatorizado mostró que el uso de rhTSH las tasas de ablación fueron comparables con 50 mCi en comparación con 100 mCi con una disminución significativa (33%) de irradiación de todo el cuerpo(117) Finalmente, un estudio reciente ha demostrado que la ablación tasas fueron similares, ya sea con la retirada o la preparación con rhTSH con 50 mCi de  $^{131}\text{I}$ (118) Además, la recurrencia a corto plazo las tasas se han encontrado para ser similar en pacientes preparados con la retirada de la hormona tiroidea o TSH recombinante(119) TSH recombinante humana está aprobado para la ablación remanente en los Estados Unidos, Europa, y muchos otros países de todo el mundo.

|   |                        |
|---|------------------------|
| En pacientes que no pueden tolerar el hipotiroidismo se recomienda la ablación de los restos con rhTSH. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

Los pacientes preparados mediante el uso de rhTSH deben mantener su terapia con LT4. No es necesario suspender la LT4 en ningún momento. Estos pacientes deben recibir 0.9 mg de rhTSH intramuscular por 2 veces, en dos días consecutivos, recibiendo  $^{131}\text{I}$  24 horas posterior a la segunda dosis de rhTSH.

#### 3. Dieta Baja En Yodo

Algunos estudios han mostrado que una dieta baja en yodo logra aumentar el porcentaje de captación de  $^{131}\text{I}$  en el remanente tiroideo, lo cual puede favorecer el éxito de la ablación(120)(121)(122). **Nivel de evidencia 3.** En el anexo N° 7 se especifican las recomendaciones dietéticas.

|   |                        |
|---|------------------------|
| Los pacientes deben seguir una dieta baja en yodo desde 14 días antes hasta 48 horas después de recibir el $^{131}\text{I}$ | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

#### 4. Exámenes previos a la Administración De $^{131}\text{I}$ :(91)

- Mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz previo a la administración de radioyodo y previo el inicio de radioyodo, realizar determinación de  $\beta$ -gonadotropina coriónica ( $\beta$ -hCG) para descartar embarazo. **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Toda mujer en edad fértil debe utilizar algún método anticonceptivo eficaz antes del uso de radioyodo. Debe evitarse embarazo por un período de hasta 6 meses post-radioyodo. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

|  |                        |
|--|------------------------|
| En toda mujer en riesgo de embarazo se debe realizar determinación de $\beta$ -gonadotropina coriónica ( $\beta$ -hCG) dentro de las 72 horas antes del tratamiento. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

- A todo paciente que recibirá radioyodo se debe realizar medir niveles de TSH, que deben ser mayores de 30uUI/ml **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se recomienda documentar que los niveles de TSH al momento de la administración de $^{131}\text{I}$ sean $\geq 30\text{uUI/mL}$ . | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

#### 5. Radioprotección:

En anexo N°7 se detallan recomendaciones de radioprotección y se entrega ejemplo de recomendaciones a ser entregadas a paciente.(123)

##### Medición de Tiroglobulina preablativa (pTg)

Diferentes guías clínicas otorgan distinta relevancia a la determinación de pTg: Las guías ATA mencionan que valores bajos de pTg tienen un excelente valor predictivo negativo (VPN) para enfermedad residual, pero sin incluir este criterio en ninguna recomendación específica. Guías LATS sugieren su medición rutinaria cuando la estimulación de TSH ha sido alcanzada por suspensión de la hormona tiroidea, ya que no existe claridad respecto del momento en que debe ser medida cuando la estimulación es con rhTSH. El consenso europeo recomienda la medición de pTg, incluso cuando la estimulación de TSH ha sido realizada con rhTSH, recomendando en este caso hacer la medición al tercer día después de la segunda inyección de rTSH. Experiencia nacional revela que los niveles de pTg fueron un indicador independiente para predecir remisión

(valor de corte de pTg de 10 ng/ml), VPN 98.6%, sensibilidad 92,86%, especificidad 82.2 %. A los 12 meses de seguimiento el 97.8% de los pacientes con pTg < 10 ng/ml estaban libres de enfermedad vs 57.8% de los que tenían pTg  $\geq$  10 ng/ml (razón verosimilitud negativa 0.18). La medición de pTg proporciona una herramienta útil para predecir la probabilidad de recurrencia y remisión y por lo tanto, para planificar el seguimiento de los pacientes.

Dado lo anterior, es posible plantear que los niveles de pTg podrían utilizarse para modificar la dosis de  $^{131}\text{I}$  a utilizar en un paciente determinado. Sin embargo, aún no existen estudios que hayan evaluado de manera adecuada esta posibilidad.

En los últimos años han sido publicados estudios en pacientes de bajo riesgo de recurrencia, que han mostrado que en ausencia de AcTg, niveles bajos de Tg estimulada (< 1 ng/mL), se asocian a un muy bajo riesgo de recurrencia y de enfermedad persistente en la exploración sistémica post-tratamiento(99). Esto ha motivado el desarrollo de dos estudios prospectivos no controlados, en los cuales se ofreció no recibir radioyodo a pacientes de bajo riesgo que presentaran niveles de Tg estimulada < 1 ng/mL en ausencia de AcTg. En el estudio de Vaisman, no hubo recurrencia en los 58 pacientes seguidos por 3.3 años (promedio) que no recibieron radioyodo. En el estudio de Rosario, 89% de los pacientes lograron niveles de Tg indetectables durante el seguimiento (< 0.2 ng/ml según el método ultrasensible). Solo 1 paciente presentó una recurrencia clínica (seguimiento promedio 44 meses). Por lo tanto, es posible que en un futuro la pTg pueda utilizarse para seleccionar un grupo de pacientes de bajo riesgo de recidiva que puedan abstenerse con cierto grado de seguridad del uso de  $^{131}\text{I}$ .

Todos los datos anteriores se refieren a la Tg pre-ablación estimulada en hipotiroidismo. Existe poca información respecto al uso de Tg en supresión pre-ablación medida con los métodos ultrasensibles (Tg-US). Es muy probable que cuando contemos con más estudios se demuestre algún rol de ella como pronóstico y en la toma de decisiones. ***Nivel de evidencia 3.***

### 6.3. Contraindicaciones para el uso de Radioyodo

Se considera contraindicación absoluta para el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  el embarazo y la lactancia.

#### Situaciones Especiales:

##### A. Lactancia:

En mujeres que se encuentran amamantando, se deberá esperar al menos 2 meses luego de suspendida la lactancia para recibir radioyodo (14) ***Nivel de evidencia 3.*** En

aquellas madres con riesgo bajo de recurrencia en quienes se decida utilizar radioyodo, se sugiere esperar a que cumplan 6 meses de lactancia y no suspender la lactancia con anterioridad. En aquellas mujeres con riesgo intermedio o alto se puede analizar caso a caso y discutir con la paciente el momento adecuado para recibir el radioyodo.

|   |                         |
|---|-------------------------|
| Se debe esperar al menos 2 meses luego de suspendida la lactancia para recibir radioyodo. | <b>Recomendación C.</b> |
|---|-------------------------|

|   |                         |
|---|-------------------------|
| Después de recibir <sup>131</sup> I se recomienda que las mujeres eviten embarazo en un plazo de 6-12 meses y que los hombres no engendren hijos en los siguientes 6 meses. | <b>Recomendación C.</b> |
|---|-------------------------|

#### **B. Contaminación por medio de contraste o amiodarona:**

Pacientes que han recibido medio de contraste reciente deben diferir el uso de radioyodo hasta demostrar un nivel de yoduria < 50 mcg/24 hrs. (14) **Nivel de evidencia 3.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| Se recomienda diferir el inicio de radioyodo hasta demostrar niveles de yoduria < 50 mcg/24 hrs. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

#### **C. Radioyodo en pacientes en Hemodiálisis o Peritoneodiálisis**

En pacientes con falla renal o en hemodiálisis existe un importante aumento de retención de radiación, por lo cual debe reducirse de manera significativa la dosis empírica de radioyodo, seguida de la diálisis convencional o bien realizar diálisis más frecuente. (124)(125) **Nivel de evidencia 3.**

Un pequeño estudio realizado en pacientes en peritoneodiálisis, mostró un aumento de 5 veces la vida media del radioyodo en comparación con pacientes con función renal normal. En ese estudio la dosis calculada por dosimetría debió reducirse de 150 a aproximadamente 30 mCi (20%) para no sobrepasar la dosis máxima tolerada.(126) **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se sugiere una dosis empírica que no supere los 30-45 mCi de radioyodo, en pacientes en hemodiálisis o peritoneodiálisis. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

### **6.4. Efectos secundarios o adversos del tratamiento con <sup>131</sup>I**

Si bien el propósito de la terapia es la destrucción del tejido tiroideo funcional, es posible provocar efectos indeseados en otros órganos. Los efectos secundarios del

tratamiento con radioyodo son habitualmente dependientes de la dosis de  $^{131}\text{I}$  administrada. Estos pueden ser tanto precoces como tardíos.

### Efectos Precoces

En general son bien tolerados y autolimitados. Los de mayor ocurrencia son:

- Náuseas y con menor frecuencia vómitos que se controlan con el uso de antieméticos y, eventualmente, con dexametasona.
- Sialoadenitis. El tratamiento deber ser preventivo iniciándose 2 horas después de la administración del  $^{131}\text{I}$  con sobrehidratación oral, uso de secretagogos especialmente jugo de limón puro o caramelos ácidos cada hora y dos a tres veces durante la noche. En raras ocasiones puede ser necesario el uso de dexametasona. Se debe evitar el uso de chicle ya que este se impregna de saliva radiactiva generando riesgo de radiación al ser desechado.
- Cambios transitorios autolimitados del gusto y olfato.
- Mucositis bucal, fosas nasales, conjuntivas y genital. Pude requerir uso de tratamiento tópico.
- Tiroiditis actínica del remanente o metástasis. Es infrecuente dependiendo de la cantidad de tejido involucrado. Puede requerir uso de antiinflamatorios no esteroidales.
- En pacientes con riesgo de metástasis cerebrales éstas deben descartarse mediante un examen de resonancia magnética para evitar una eventual hemorragia cerebral por radionecrosis tumoral.

### Efectos a mediano y largo plazo:

- Con dosis superiores a 150 mCi de  $^{131}\text{I}$  se puede producir disminución transitoria del recuento leucocitario o de plaquetas.
- Incremento transitorio de los valores de gonadotrofina y disminución de la espermatogénesis.
- Sialoadenitis crónica. Esta es probablemente la aquí faltó un pedazo del texto
- Carcinogénesis a largo plazo tras altas dosis acumulativas de  $^{131}\text{I}$  han sido esporádicamente reportadas, sin embargo su frecuencia es muy baja. En este caso debe primar la evaluación costo/beneficio entre el efecto beneficioso de la terapia en pacientes con enfermedad avanzada y el riesgo potencialmente muy bajo de desarrollar un cáncer producto del tratamiento.
- Se sugiere congelación espermática en hombres en quienes se estime utilizar nuevamente radioyodo.

## 7. Seguimiento y Rehabilitación

### Seguimiento en Pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides

#### I. Clasificación de respuesta a seguimiento.

La mayoría de las recurrencias ocurren dentro de los primeros 5 años después del tratamiento inicial. Sin embargo, el CDT puede recurrir hasta décadas más tarde, por lo que estos pacientes deben ser seguidos de por vida(87). **Nivel de evidencia 3.**

La frecuencia y profundidad de los controles dependerá individualmente del riesgo basal de recurrencia y de la respuesta al tratamiento(87). En a **Nivel de evidencia 3.**

En adición a la estratificación en grupos de riesgo, la American Thyroid Association propone la clasificación de la respuesta a tratamiento en 3 grupos, según la evolución de los pacientes 6-24 meses post tratamiento inicial(91). **Nivel de evidencia 3.**

Esta clasificación fue validada y ha sido aplicada en distintos estudios posteriores a la publicación de esta guía(90)(127)(128): **Nivel de evidencia 3.**

| Respuesta excelente  | Respuesta Aceptable   | Respuesta Incompleta Bioquímica   | Respuesta Incompleta Estructural   |
|--|---|---|--|
| Presencia de todos los siguientes:<br>- Tg basal y estimulada <1 ng/mL<br>- Ausencia de enfermedad en ecografía cervical<br>- TAC, PET-FDG y Exploración sistémica negativas (en caso que se hayan hecho). | Cualquiera de los siguientes:<br>- Tg basal <1 ng/mL con Tg estimulada > 1 y < 10ng/mL<br>- Hallazgos inespecíficos en estudio de imágenes. | Cualquiera de los siguientes:<br>- Tg basal > 1 ng/mL.<br>- Tg estimulada > 10 ng/mL<br>- Tg basal en ascenso.<br>- Imágenes negativas o con hallazgos inespecíficos. | Cualquiera de los siguientes, independiente del valor de Tg:<br>- Enfermedad persistente o de diagnóstico reciente en estudio de imágenes o de medicina nuclear. |

\* Aunque la clasificación de respuesta exige una Tg estimulada < 1ng/mL para incluir a los pacientes en la categoría de respuesta excelente, este examen no aumenta significativamente el valor predictivo negativo para recurrencia en pacientes de bajo riesgo de recurrencia (Tuttle, Tala, Thyroid 2010). Por lo anterior, consideramos que también pueden incluirse en este grupo los pacientes con riesgo de recurrencia inicial muy bajo o bajo, que no hayan recibido radioyodo y cumplan todos los otros requisitos para pertenecer a ella.

El pilar del seguimiento de todo paciente con cáncer de tiroides es la ecografía cervical combinada con la medición de Tg.

### Ecografía Cervical:

- La ecografía cervical es importante que sea realizada por un ecografista entrenado y con equipo de alta resolución.

### Tiroglobulina:

La medición de Tg debe ser realizada con un método cuya sensibilidad funcional sea  $\leq 1$  ng/mL, estandarizada según protocolos internacionales (CRM 457) (90). **Nivel de evidencia 3.** Cada medición de Tg debe ser realizada simultáneamente con la medición de Ac Tg, ya que su presencia puede interferir en la medición de la Tg (arroja niveles falsamente bajos cuando se mide con métodos ICMA). A mayor nivel de Ac Tg, mayor es la probabilidad de interferencia, sin embargo, cualquier nivel de Ac Tg presente puede interferir con la medición de la tiroglobulina(90)(127). **Nivel de evidencia 3.**

### Otros exámenes:

Según los hallazgos en estos exámenes, y en pacientes con riesgo alto de recurrencia, es recomendable realizar otros estudios de imágenes según el caso particular. Entre ellos: Exploración sistémica con  $^{131}\text{I}$ , TAC/RNM o PET/scan(14)(63). **Nivel de evidencia 3.**

La frecuencia y exámenes a realizar dependerán del riesgo inicial de recurrencia y de la re-evaluación entre 6-24 meses post-tratamiento inicial(87). **Nivel de evidencia 3.**

## II. Seguimiento recomendado en pacientes con respuesta excelente, de acuerdo a riesgo de recurrencia inicial.

De acuerdo a las categorías descritas de riesgo basal, se recomienda, el siguiente esquema de seguimiento para los pacientes que tengan respuesta excelente:

### Seguimiento en pacientes de riesgo muy bajo o bajo

| Tiempo de seguimiento                               | 6 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | Anual hasta 5° año | Anual post 5° año         |
|---|---------|----------|----------|----------|--------------------|---------------------------|
| Tg basal con TSH frenada                            | Si      | Si       | No       | Si       | Si                 | Si                        |
| Tg estimulada o Tg segunda generación ultrasensible | No      | No       | No       | No       | No                 | No                        |
| Eco cervical  | Si      | Si       | No       | Si       | Si                 | Ocasional (cada 2-3 años) |
| Exploración Sistémica                               | No      | No       | No       | No       | No                 | No                        |

### Seguimiento en pacientes de riesgo intermedio

|   | 6 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | Anual hasta 5° año | Anual post 5° año         |
|---|---------|----------|----------|----------|--------------------|---------------------------|
| Tg basal con TSH frenada                            | Si      | Si       | No       | Si       | Si                 | Si                        |
| Tg estimulada o Tg segunda generacion ultrasensible | No      | No       | Si       | No       | No                 | No                        |
| Eco cervical  | Si      | Si       | Si       | Si       | Si                 | Ocasional (cada 2-3 años) |
| Exploración Sistémica                               | No      | No       | No       | No       | No                 | No                        |

### Seguimiento en pacientes de riesgo alto

|  | 6 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | Anual hasta 5° año | Anual post 5° año         |
|--|---------|----------|----------|----------|--------------------|---------------------------|
| Tg basal con TSH frenada                             | Si      | Si       | No       | Si       | Si                 | Si                        |
| Tg estimulada o Tg segunda generación(ultrasensible) | No      | No       | Si       | No       | No                 | No                        |
| Eco cervical   | Si      | Si       | Si       | Si       | Si                 | Ocasional (cada 2-3 años) |
| Exploración Sistémica                                | No      | No       | Si       | No       | No                 | No                        |

\* Se cambia la indicacion de Tg estimulada y ES de 12 a 18 meses por la evidencia que sugiere que la Tg puede descender hasta 18 meses ablacion con radiyodo(129).

### III. Rol de la ecografía en el seguimiento.

Ecografía de seguimiento en pacientes tiroidectomizados (130) *Nivel de evidencia 3.*

#### ▪ 1era ecografía:

Su objetivo es descartar eventual enfermedad macroscópica persistente en el lecho operatorio y en los compartimentos ganglionares.

Idealmente efectuarla a los 6 meses postoperatorio.

Se efectúa un mapeo detallado de los ganglios visibles para su control en exploraciones futuras.

|   |                        |
|---|------------------------|
| Para el seguimiento de los pacientes se recomienda realizar ecografía post quirúrgica de seguimiento a todos los pacientes a los 6 meses. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|



▪ **Controles sucesivos:**

- -lecho operatorio, evaluar tejido remanente o recidiva tumoral
- -compartimentos cervicales
- -glándulas salivales (compromiso post radio-yodo)

Las metástasis remanentes o recidivas en la logia o ganglionares requieren de una cuidadosa evaluación para poder objetivar los cambios en los controles posteriores.

Diagnóstico ecotomográfico de recidiva en la logia o de ganglios sospechosos/dudosos.

En caso de la visualización de linfonodos sospechosos/dudosos durante los controles se puede realizar PAF o seguimiento ecotomográfico.

Al efectuar PAF de linfonodos de pequeño tamaño, de estructura mixta o quística, la posibilidad de conseguir muestra adecuada para estudio citológico podría ser insuficiente. En este caso la determinación de Tiroglobulina en el lavado de la jeringa de punción es de gran ayuda; su positividad confirma la presencia de metástasis(131). **Nivel de evidencia 3.**

#### IV. Rol de la Tiroglobulina

La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína sintetizada por el tirocito, que constituye la matriz para la síntesis y almacenamiento de las hormonas tiroideas.

Al ser sintetizada específicamente por la célula tiroidea, es uno de los pilares en el seguimiento de pacientes con CDT.

Existen factores que puede influenciar la medición de los niveles plasmáticos de Tg:

- 1) Estandarización de la técnica: Existen variaciones significativas entre los distintos métodos de medición de Tiroglobulina. Dicha medición debe ser estandarizada contra Material de Referencia Certificada (CRM 457)(14). **Nivel de evidencia 3.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| La medición de tiroglobulina siempre debe realizarse con el mismo método estandarizado | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

- 2) Anticuerpos antitiroglobulina: la presencia de estos anticuerpos interfiere con la detección de Tg por métodos inmunométricos, lo que impide su utilización como marcador confiable de tejido tiroideo residual. La desaparición de los anticuerpos en el seguimiento se ha asociado con mejor pronóstico de recurrencia (36). **Nivel de evidencia 3.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| La medición de Tg debe siempre ser acompañada de la medición simultánea de anticuerpos antitiroglobulina | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

- 3) Los niveles plasmáticos de tiroglobulina pueden medirse bajo terapia de sustitución con hormona tiroidea (Tg bajo terapia) o en relación a altos niveles de TSH obtenidos por suspensión de hormona tiroidea o aporte exógeno de TSH recombinante (Tg estimulada). No se han demostrado diferencias significativas entre ambos métodos de estimulación(14). **Nivel de evidencia 3.**

#### **Tiroglobulina bajo terapia:**

Los niveles de tiroglobulina bajo terapia sustitutiva o supresiva de TSH con levotiroxina son útiles para evaluar la presencia de remanente tumoral o recurrencia, sin embargo algunos estudios han mostrado un 6–19% de falsos negativos.(133)(134) **Nivel de evidencia 3.**

Estudios más recientes han mostrado la utilidad del tiempo de doblaje de tiroglobulina bajo terapia como predictor de sobrevida, recurrencia y enfermedad metastásica (135). **Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Se recomienda medir niveles de tiroglobulina bajo terapia con levotiroxina en forma periódica, dependiendo del riesgo de recurrencia previamente establecido. La medición de Tg ultrasensible podría reemplazar la necesidad de realizar Tg estimulada en pacientes de bajo riesgo. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

#### **Tiroglobulina estimulada:**

La medición de Tg estimulada (con suspensión de levotiroxina o usando TSH recombinante permite estimar con mayor precisión la presencia o ausencia de enfermedad residual o recurrencia que la Tg bajo terapia. Estudios muestran una óptima predicción de recurrencia con niveles de Tg estimulada con rTSH > a 2,5 ug/L(136). Otros trabajos señalan que no sería necesario repetir el examen en pacientes de bajo riesgo con Tg estimulada indetectable(137)**Nivel de evidencia 3.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| La medición de Tg estimulada debe realizarse según la categoría de riesgo de recurrencia establecida, a los 18 meses post cirugía. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

#### **Rol Tg ultrasensible (Tg-US o de segunda generación)**

Desde los últimos años se encuentran disponibles técnicas de laboratorio para la medición de valores muy bajos de tiroglobulina (Tg) (ultrasensible (Tg-US) o Tg de segunda generación). (193)(194) **Nivel de evidencia 3.**

A la fecha existen al menos 7 estudios que han evaluado el rol de la medición de Tg ultrasensible en supresión en comparación con la medición de la Tg estimulada. (ver Anexo N° 2, para explicación detallada de la Tg ultrasensible y la evidencia disponible).

Pacientes que presentan una Tg-US  $\leq 0.1$  ng/mL tienen una alta probabilidad de estar libres de enfermedad (alto VPN). En el estudio de Castagna, cuando se asocia una ecografía negativa a la Tg-US  $\leq 0.1$  ng/mL, el VPN aumenta a un 100% ((193)(195)(196), **Nivel de evidencia 3** y por lo tanto, en este grupo de pacientes el test de estímulo (en hipotiroidismo o mediante el uso de rhTSH) no agrega beneficio clínico alguno. Considerando que en los distintos estudios al menos 60% de los pacientes presentan niveles de Tg-US  $\leq 0.1$  ng/mL, este examen permitiría evitar el test de estímulo en estos pacientes, con los importantes beneficios en costos y en calidad de vida asociado.

Una crítica frecuente a la Tg-US es su menor especificidad y valor predictivo positivo en comparación al uso de Tg estimulada. Sin embargo esto no invalida su uso sino que nos pone una nota de alerta de actuar con prudencia ante niveles levemente detectables de Tg-US medida en supresión. Una explicación detallada al respecto se encuentra también en el anexo N°2.

|  |                        |
|--|------------------------|
| La medición de la tiroglobulina en supresión mediante técnica ultrasensible es una buena alternativa al uso del test de estímulo en el seguimiento de pacientes con CDT. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

Al igual que cualquier otro método para medir la Tg, es indispensable la medición simultánea de Anticuerpos antitiroglobulina, ya que su presencia puede interferir en los resultados.

## VI. Tg(+) Imagen(-)

Si durante el seguimiento se evidencia una persistencia o elevación de los niveles de tiroglobulina y la ecografía no demuestra enfermedad cervical detectable en el lecho tiroideo ni en ganglios cervicales, es necesario buscar enfermedad metastásica en la región cervical no accesible a la ecografía y en el tórax, inicialmente con tomografía computada (TC) preferentemente sin contraste. Si el estudio con TC es negativo y los niveles de tiroglobulina estimulada sugieren enfermedad metastásica a distancia ( $> 10$  ng/dL), es necesario realizar un PET/CT con 18F- FDG que permita establecer la localización y volumen del tejido tumoral residual (138). También se ha recomendado realizar en estos casos un tratamiento empírico con radioyodo (100-200 mCi) con exploración sistémica posterior que permita detectar la localización del remanente tumoral y a la vez su tratamiento(139)(140), aunque esta conducta es aún sujeto de controversia(141)(142). **Nivel de evidencia 3.**

## VII. Ac Anti Tg(+)

Alrededor de 25% de los pacientes con CDT tienen Ac Tg + que interfieren con la medición de este marcador (143), frecuencia que puede ser más alta si existe una tiroiditis crónica asociada.

Existe una gran variabilidad interensayo en la detección de los Ac Tg, por lo que es recomendable realizar su medición en el mismo laboratorio, con el patrón internacional standard 65/93.

Si bien la positivización de los Ac Tg en el seguimiento es infrecuente, se recomienda su medición siempre en conjunto con la de Tg.

La disminución de los títulos y especialmente la negativización de los Ac Tg durante el seguimiento del se ha asociado en numerosos estudios a buen pronóstico(144)(145), siendo más importante su tendencia que el valor absoluto, no existiendo evidencia suficiente para su utilización confiable como marcador tumoral. En estos casos el seguimiento de los títulos y la ecografía pueden ser suficientes.

Si los títulos de Ac Tg se mantienen elevados o aumentan, es recomendable realizar además un rastreo sistémico con <sup>131</sup>I periódico, y eventualmente seguimiento con 18F FDG PET/CT (146)(147) **Nivel de evidencia 3.**

### **VIII. Rol del PET-FDG.**

Aun cuando el CDT tiene un muy buen pronóstico. Existe una tasa de recurrencia cercana al 20% y un 8% de estos muere por su enfermedad (148). El uso de tiroglobulina sérica es un valioso marcador en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina con alta sensibilidad para detectar recurrencia bioquímica de CDT. Por otra parte, la exploración sistémica de cuerpo entero con I-131, aun cuando es de gran utilidad para identificar los focos de recidiva tumoral especialmente cuando se produce desdiferenciación. La principal indicación del examen PET/CT con 18F-FDG es en pacientes que presentan tiroglobulina sérica positiva y exploración sistémica con I-131 (149). Para ello se utiliza la 18F-FDG como marcador de la actividad metabólica tumoral independiente de la capacidad de captación de I-131(150)(151). Esta técnica permite obtener imágenes tridimensionales de cuerpo entero, útil para detectar la presencia de focos tumorales tanto cervicales como extra-cervicales y considerar de este modo una eventual terapia quirúrgica o con nueva dosis empírica de radioyodo.

De acuerdo a estudios recientes la mayor sensibilidad del PET/CT con 18F-FDG se obtiene bajo estimulación de TSH (152)cuando los niveles de Tg son > 5.5 ng/mL o cuando el "tiempo de doblaje" de Tg sérica es menor de un año (153).

Adicionalmente el PET/CT con 18F-FDG tiene un importante valor pronóstico.

## IX. Manejo de enfermedad metastásica

- Pulmonar
- Ósea
- Cerebral

Metástasis a distancia ocurren en menos de un 10% de los pacientes con CDT, sin embargo cuando están presentes, se asocian a una sobrevida a 5 años de un 50%. Esta sobrevida es considerablemente mejor en pacientes menores de 40 años, aquellos con lesiones captantes, aquellos con metástasis pulmonares exclusivas y cuando estas son de bajo tamaño.

Las metástasis son detectadas al momento del diagnóstico de CDT en un 50% de los pacientes. Un 50% de los pacientes tiene metástasis solo en pulmón, un 20 % en pulmón y huesos, 25 % solo en huesos y un 5-10% en otros sitios.

El pronóstico estos pacientes es mejor cuando las lesiones son ávidas por radioyodo, lo cual ocurre en un 68% de los pacientes. La probabilidad de tener metástasis captantes es mayor a menor edad, menor tamaño de las metástasis y en tumores bien diferenciados.

Del total de pacientes con metástasis captantes, la terapia con radioyodo logra una respuesta completa en un promedio de un 45% de los pacientes, siendo en general mayor en pacientes menores de 40 años, aquellos con tumores mejor diferenciados y aquellos con enfermedad pulmonar de bajo volumen (micrometástasis pulmonares). En pacientes con metástasis óseas, la probabilidad de respuesta completa es muy baja. (154)**Nivel de evidencia 3 Recomendación C** Es importante mencionar eso sí, que es posible que la probabilidad de respuesta completa sea algo menor dado que en los grandes estudios publicados (incluyendo el de Durante) esta respuesta se estableció mediante radiografía de tórax y exploración sistémica y no mediante TAC de tórax en todos los pacientes (examen más sensible para detección de enfermedad persistente microscópica).

La norma general en el tratamiento de los pacientes con metástasis a distancia es a tratar con radioyodo a pacientes con enfermedad claramente ávida por radioyodo y en quienes se espere un beneficio claro. La continuación de tratamiento en pacientes que no han alcanzado una respuesta completa depende de la evidencia clara que el tratamiento logra algún beneficio clínico y no solo en la presencia de algunas lesiones captantes en la exploración sistémica(91)(63)**Nivel de evidencia 3.**

|   |                        |
|---|------------------------|
| Dado lo complejo del manejo del paciente con CDT metastásico, recomendamos que sean tratados de manera multidisciplinaria y en centros de alta complejidad con experiencia en este tipo de casos. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

**Tratamiento con radioyodo en metástasis a distancia****Selección de dosis:**

Existen 3 formas de definir la dosis a administrar a pacientes con metástasis a distancias tratados con radioyodo: 1) dosis empírica fija; 2) Dosis máxima tolerada que permita una radiación a las 48 hrs segura para médula y otros órganos (conocida como dosimetría corporal total), y 3) dosimetría lesional. No existen estudios que hayan demostrado un claro beneficio de una sobre otra.(91) Por otro lado, en nuestro país no existe disponibilidad de dosimetría. Por lo anterior, nuestras sugerencias se basan en el uso de dosis empíricas fijas. En un estudio retrospectivo de 328 pacientes, Tuttle mostró que dosis de 200 mCi excede la dosis máxima tolerada en un 22-38% de los pacientes mayores de 70 años, y una dosis de 250 mCi excede la dosis máxima tolerada en un 50% de aquellos mayores de 70 años. (155) **Nivel de evidencia 3.** Por lo tanto, recomienda precaución en dosis empírica a utilizar en pacientes mayores.

|   |                        |
|---|------------------------|
| En pacientes con metástasis a distancia se recomienda una estimación de dosis empírica fija.                        | <b>Recomendación C</b> |
| En pacientes mayores de 70 años se recomienda evitar dosis >200mCi o se recomienda dosis que no superen los 200mCi. | <b>Recomendación C</b> |

**Método de preparación:**

El método clásico de preparación para el tratamiento en estos pacientes es el hipotiroidismo. Existe información que sugiere que el uso de rhTSH podría tener similar eficacia en comparación al hipotiroidismo.(156)(157) Sin embargo, existen dos pequeños estudios retrospectivos **Nivel de evidencia 3.** que sugieren una absorción menor de radiación en las lesiones cuando el paciente fue preparado con rhTSH vs hipotiroidismo.(158) Por este motivo, y dado la ausencia de estudios prospectivos randomizados, se recomienda utilizar el hipotiroidismo como el método de elección para preparación en pacientes con metástasis a distancia que reciben radioyodo **Nivel de evidencia 4.** El uso de rhTSH queda reservado a pacientes en quienes se estime riesgoso presentar un período de hipotiroidismo o en aquellos que no puedan elevar TSH por patología hipofisiaria **Nivel de evidencia 3.** (159) Quedan excluidos de la posibilidad de usar rhTSH aquellos raros pacientes que no puedan elevar TSH por presentar metástasis funcionantes; estas lesiones mantienen una buena capacidad para concentrar radioyodo aún con TSH no elevada, y el uso de rhTSH puede gatillar en ellos una crisis tirotóxica.

|  |                        |
|--|------------------------|
| Hasta el momento existe información insuficiente para recomendar el uso de rhTSH como método de preparación en todo paciente con metástasis a distancia que será tratado con radioyodo. Por lo tanto, el método de preparación de elección es el hipotiroidismo. | <b>Recomendación I</b> |
|--|------------------------|

|   |                        |
|---|------------------------|
| En pacientes con metástasis a distancia en quienes el hipotiroidismo sea de riesgo o tengan enfermedad hipofisiaria que impida aumentar el nivel de TSH pueden ser preparados con rhTSH para recibir radioyodo. | <b>Recomendación C</b> |
|---|------------------------|

### **Tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica radioresistente**

#### **1. Uso de litio para aumentar captación de radioyodo:**

Existe evidencia que el uso de litio induce un leve aumento en la radiación absorbida en lesiones metastásicas captantes,(160) sin embargo, el único estudio que evaluó outcome clínico no demostró beneficio clínico alguno, aún en aquellos pacientes que aumentaron su captación de 131-I.(161)**Nivel de evidencia 3.** Por otro lado, el litio NO re-induce absorción de 131-I en lesiones que previamente no captaban, sino que solamente se ha mostrado un aumento en la intensidad de captación en aquellas que si captan. **Nivel de evidencia 3.**

|  |                        |
|--|------------------------|
| La información disponible es insuficiente para recomendar el uso de litio para mejorar la eficacia del 131-I | <b>Recomendación I</b> |
|--|------------------------|

#### **2. Uso de terapia re-diferenciadora para aumentar captación de radioyodo:**

Un estudio piloto reciente demostró que el uso de selumetinib (inhibidor de MEK de la vía de la MAP kinasa) aumentó de manera significativa la captación y efectividad del radioyodo en pacientes previamente refractarios al radioyodo. Es posible que en un futuro dicha terapia pueda utilizarse en este grupo de pacientes. **Nivel de evidencia 3.** (162)

|  |                        |
|--|------------------------|
| La información disponible es insuficiente para recomendar el uso de terapia re-diferenciadora para mejorar la eficacia del 131-I | <b>Recomendación I</b> |
|--|------------------------|

### **Manejo global de pacientes con enfermedad metastásica radioresistente**

Hasta el momento no existe tratamiento disponible que logre una respuesta completa y persistente en este grupo de pacientes. La quimioterapia clásica ha mostrado malos resultados en estos pacientes. Las nuevas terapias disponibles, son más bien cito-estáticas, es decir, logran estabilizar enfermedad que está progresando rápidamente y se debe reservar su uso solo a pacientes con enfermedad metastásica radioresistente en rápida progresión.

Dado que en la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica no ávida por radioyodo las lesiones progresan lentamente, la observación seriada con imágenes (cada 6-12 meses), medición seriada de la Tg en supresión (con determinación del tiempo de doblaje o aumento), y la mantención de TSH suprimida (< 0.1 mUI/mL si la condición cardíaca del paciente lo permite) es el tratamiento adecuado a realizar.

En pacientes que presentan lesiones metastásicas con efecto local puede beneficiarse de tratamiento localizado, tales como metastasectomía, ablación endobronquial con láser, radiación externa en caso de lesión sintomática (obstrucción bronquial o sangramiento endobronquial), drenaje pleural en caso de derrame pleural sintomático o masivo.

### **Manejo de pacientes con Cáncer de Tiroides avanzado y refractario a radioyodo**

La enfermedad metastásica es la causa más frecuente de muerte relacionada al cáncer de tiroides. El radioyodo sigue siendo la piedra angular en la terapia para pacientes con metástasis por cáncer de tiroides de tipo folicular (papilar o folicular). Sin embargo, un grupo de pacientes presentan tumores que no concentran el radioyodo en una forma clínicamente significativa (resistencia o no respondedores) o que el tumor no absorba una cantidad significativa del radioyodo (no ávido), esto determinado por un cintigrama diagnóstico o post terapia. La sobrevida a 10 años cambia notablemente si el paciente tiene una enfermedad metastásica que retiene el radioyodo (60%) versus aquellos que son refractarios (10%) (163) **Nivel de evidencia 3.**

También se deben incluir aquellos pacientes que han respondido bien a tratamientos con radioyodo pero en los cuales los riesgos de tratamientos posteriores sobrepasa los beneficios (fibrosis pulmonar o supresión de la médula ósea inducida por la exposición a la radiación) o la acumulación de radioyodo sobrepasa los 600 mCi. Varios ensayos clínicos de rediferenciación del cáncer metastásico han sido ensayados como por ejemplo el ácido retinoico, rosiglitazona o el litio, los cuales han producido beneficios clínicos modestos. (164)(161)(165) **Nivel de evidencia 3** Como se mencionó previamente aproximadamente 70% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides son portadores de mutaciones en uno de los genes que codifican los receptores de factores de crecimiento como RET o NTRK1, RAS (N, H, K) y BRAF (Mutaciones excluyentes). La activación constitutiva (ausencia de ligando) de estas proteínas estimula la vía de la proteína kinasa activada por mitógenos (MAPK), la cual inhibe la expresión de genes que sintetizan las hormonas tiroideas, incluyendo el NIS y la TPO, las cuales facilitan la captación de yodo y organificación de éste, respectivamente. (166) **Nivel de evidencia 3.**

En los últimos 5 a 10 años, el aumento del conocimiento de la genética y biología molecular del cáncer de tiroides ha permitido desarrollar ensayos clínicos multicéntricos con drogas llamadas inhibidoras de las quinasas, muchas de ellas actuando sobre múltiples quinasas a nivel de receptor, en la vías de señalización de MAPK o del fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K) dentro de la célula tumoral o a nivel de las células endoteliales (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR). Motesanib, sorafenib, pazopanib por nombrar las que han tenido un mejor efecto en la sobrevida libre de progresión; sin embargo con estas drogas no se ha logrado una respuesta completa al utilizar el criterio RECIST (, esto es desaparición total de las lesiones dianas y la respuesta parcial ha sido muy baja, lográndose más frecuentemente una estabilidad de la enfermedad, pero muchos pacientes deben o reducir la droga o sencillamente abandonar



tratamiento ya que los efectos colaterales son relativamente frecuentes, en especial la diarrea, hipertensión arterial, fatiga, síndrome de manos pie.

El 22 de noviembre de 2013 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de sorafenib para el tratamiento de cáncer de tiroides diferenciado con recurrencia local o metastásico en pacientes refractarios al tratamiento con radioyodo.

La aprobación por parte de la FDA se basó en los resultados de un ensayo clínico multicéntrico doble ciego con placebo que se realizó en 417 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado con recurrencia local o metastásico en pacientes refractarios al tratamiento con radioyodo. Las características de los pacientes fueron las siguientes: pacientes con carcinoma papilar (10%), pacientes con carcinoma folicular (25%) y pacientes con cáncer de tiroides pobremente diferenciado (10%). 96% de los pacientes tuvieron metástasis (pulmonares 86%, linfático 51% y oseo 27%).

Este estudio demostró mejoría en la sobrevida libre de progresión, con un promedio de 10.8 meses para los paciente que recibieron sorafenib por sobre el 5.8 meses para paciente que recibí placebo.

Las tasas de respuesta totales fueron de 12% para pacientes que recibieron sorafenib versus 1% para los pacientes que recibieron placebo. (169)

Recientemente se ha publicado los resultados de una droga llamada selumetinib, la cual actúa en la vía MAPK, específicamente inhibiendo selectivamente a MEK. De 20 pacientes con cáncer de tiroides, refractarios al radio yodo, elegibles para este ensayo clínico, 8 pudieron recibir radioyodo, 5 tuvieron una respuesta parcial confirmada y 3 mantuvieron estabilidad en la enfermedad. Todos disminuyeron la Tg sérica y no hubo efectos grado 3 (que requirieran suspensión de la droga u hospitalización, **(170) Nivel de evidencia 3.**

Paradójicamente los mejores resultados se obtuvieron en pacientes con mutaciones de RAS y cáncer pobremente diferenciado. Los autores concluyen que selumetinib produce un incremento clínicamente significativo en la captación y retención del radioyodo en un subgrupo de pacientes con cáncer de tiroides refractarios al radioyodo, especialmente aquellos con mutaciones de RAS **(171) Nivel de evidencia 2.**

## **X. Niveles de TSH recomendados para cada situación**

Después del tratamiento inicial, independiente de la administración de radioyodo, todos los pacientes deben recibir levotiroxina para evitar el hipotiroidismo y minimizar el potencial efecto trófico de la TSH sobre el crecimiento de las células foliculares tiroideas(14)(172). **Nivel de**

**evidencia 3.** Este último punto ha sido cuestionado por la menor dependencia de TSH que tiene la proliferación celular en el cáncer de tiroides (173).

La supresión de TSH ha probado aumentar el tiempo de sobrevida libre de enfermedad, especialmente en pacientes de mayor riesgo de recurrencia(174)(175) **Nivel de evidencia 3** Sin embargo, la mantención de TSH sérica bajo 0,4 uUI/mL ha logrado la reducción máxima de tiroglobulina, sugiriendo que una supresión mayor podría no ser beneficiosa(176)(177). **Nivel de evidencia 3.**

Por otro lado, la supresión de TSH por el aporte exógeno de levotiroxina se ha asociado a mayor riesgo de arritmias, particularmente fibrilación auricular, y disfunción cardíaca en todos los grupos etarios, y a mayor riesgo de osteoporosis y fracturas en mujeres post-menopáusicas(178).

|  |                        |
|--|------------------------|
| Se recomienda una supresión de TSH ajustada al estado de la enfermedad, al riesgo de recurrencia y al riesgo de efectos secundarios derivados de la supresión de TSH en cada paciente. | <b>Recomendación C</b> |
|--|------------------------|

Se considera pacientes con mayor riesgo de efectos adversos de supresión de TSH, a aquéllos con:

- Pacientes > 75 años.
- Antecedente de enfermedad vascular: accidente vascular encefálico, ataque isquémico transitorio, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular periférica.
- Insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular.
- Antecedente de Fibrilación Auricular, especialmente en pacientes con aurícula izquierda dilatada.
- Osteoporosis o fractura por fragilidad previa.

### Manejo inicial

Niveles de TSH recomendados según riesgo de recurrencia y de efectos adversos de supresión de TSH.

|                                    |            | Riesgo de Recurrencia |                   |                 |
|------------------------------------|------------|-----------------------|-------------------|-----------------|
|                                    |            | Alto                  | Intermedio        | Muy bajo / Bajo |
| Riesgo asociado a supresión de TSH | Alto       | <0,1 <sup>a,b</sup>   | (0,1-0,4)         | 0,5-1,0         |
|                                    | Intermedio | <0,1 <sup>a</sup>     | <0,1 <sup>a</sup> | 0,5-1,0         |
|                                    | Bajo       | <0,1                  | <0,1              | 0,1-0,5         |

<sup>a</sup> En estos pacientes considere tratamiento complementario con calcio, vitamina D, antiresortivos, hipotensores o beta-bloqueadores según factores de riesgo coexistentes.

Adaptado de Biondi B, Cooper DS<sup>9</sup>.

<sup>b</sup> En pacientes de alto riesgo cardiovascular, considerar mantener TSH 0,1-0,4

## Supresión de TSH en el largo plazo

|                                    |            | Riesgo de Recurrencia/Persistencia               |  |   |                 |
|------------------------------------|------------|--|--|---|-----------------|
|                                    |            | Presencia de enfermedad estructural o bioquímica | Riesgo alto inicial  | Riesgo intermedio inicial                           | Muy bajo / Bajo |
| Riesgo asociado a supresión de TSH | Alto       | <0,1 <sup>a,b</sup>                              | 0,1-0,5 si no hay evidencia de enfermedad por 5-10 años <sup>a</sup> | <0,1-0,5 primeros 5-10 años, luego 1-2 <sup>a</sup> | 1,0-2,0         |
|                                    | Intermedio | <0,1 <sup>a</sup>                                |  |   | 0,3-2,0         |
|                                    | Bajo       |  |  |   |                 |

<sup>a</sup> En estos pacientes considere tratamiento complementario con calcio, vitamina D, antiresortivos, hipotensores o beta-bloqueadores según factores de riesgo coexistentes

Adaptado de Biondi B, Cooper DS.

<sup>b</sup> En pacientes de alto riesgo cardiovascular, considerar mantener TSH 0,1-0,4

Estas son recomendaciones generales para el manejo, pero el objetivo de TSH debe establecerse individualmente en cada paciente, considerando la relación riesgo/beneficio de la supresión de TSH(178).

## 8. Casos especiales: embarazada y niños

### 8.1. Nódulos tiroideos y CDT en el embarazo

El manejo del nódulo en el embarazo no se diferencia mayormente de la no embarazada:

Embarazadas de primer trimestre con nódulo mayor de 1 cm. sólidos ó 1.5- 2 cm. mixtos o de 5- 10 mm con factores de riesgo de CDT o hallazgos sospechosos a la ecografía debería considerarse la PAF y estudio citológico. Nódulos descubiertos en el segundo y tercer trimestre debieran estudiarse en el post parto. (179) **Nivel de evidencia 3.**

Si se realiza el diagnóstico de CDT por punción de un nódulo tiroideo o se trata de una paciente que está esperando cirugía y se embaraza, se sugieren que la cirugía debería posponerse para después del parto (180)(179) **Nivel de evidencia 3.** El CDT y en especial el papilar no presentan una conducta más agresiva. Un estudio retrospectivo de mujeres embarazadas con CDT no encontró diferencias en la recurrencia o sobrevida entre las operadas durante o después del parto (181) **Nivel de evidencia 3.** Una espera de hasta 1 año en la cirugía no afecta el resultado final. Un estudio reciente reporta una mayor tasa de complicaciones en mujeres embarazadas que van a la cirugía comparadas con aquellas que se operan sin embarazo (166) **Nivel de evidencia 3.** Un control ecográfico debiera realizarse durante el segundo trimestre. Si el nódulo experimenta un crecimiento de 50% ó hay evidencias de invasión extracapsular o aparición de metastásis de 1 cm. o más, la paciente debería ir a cirugía durante este trimestre, aunque también hay que reconocer el mayor riesgo de complicaciones para el feto. Considerar la administración de levotiroxina para mantener la TSH en el rango de 0.1- 1 mU/L.

|  |                        |
|--|------------------------|
| En mujeres embarazadas de primer trimestre con nódulos mayores de 1 cm. sólidos ó 1.5- 2 cm. mixtos o de 5- 10 mm con factores de riesgo de CDT o hallazgos sospechosos a la ecografía, se recomienda la PAF y estudio citológico. | <b>Recomendación C</b> |
| En mujeres embarazadas con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, se recomienda realizar la cirugía después del parto.  | <b>Recomendación C</b> |

### 8.2. Cáncer Diferenciado de Tiroides en Pediatría

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es una patología poco frecuente en edad pediátrica. Es diez veces más frecuente en adultos que en niños. La incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado a una tasa de 1.1% por año. (182)(183) **Nivel de evidencia 3.**

La incidencia anual ajustada por edad es de 0.54 por 100.000 personas, 1 por 1.000.000 personas en menores de 10 años, 1 por 200.000 entre los 10 a 14 años y de 1 por 75.000 entre los 14 a 19 años.(182)(183) **Nivel de evidencia 3.**

El cáncer de tiroides debe ser sospechado frente a la presencia de nódulo tiroideo. Un 26% de los nódulos tiroideos en edad pediátrica son malignos(184). **Nivel de evidencia 3.** Cuando se detecta un nódulo tiroideo se debe realizar TSH, T4-libre y ecografía tiroidea. Algunos expertos han sugerido determinar calcitonina como tamizaje de cáncer medular de tiroides, dada su mayor agresividad y diferente aproximación terapéutica, que corresponde al 3 a 5% de los cáncer de tiroides pediátricos(183)(12) **Nivel de evidencia 3.** Si la TSH esta suprimida, se debe sospechar de un nódulo hiperfuncionante y se debe realizar cintigrama tiroideo(185). **Nivel de evidencia 3.**

La ecografía debe es la primera aproximación. Es sugerente de cáncer de tiroides en caso de observarse microcalcificaciones, márgenes poco definidos, eco-estructura variable, aumento de la vascularidad intra-nodular(12)(186)(187) **Nivel de evidencia 3.** Además la ecografía cervical compartimentalizada es útil para detectar la presencia de linfonodos(186)(188)(189) **Nivel de evidencia 3.** La eco-tiroidea por sí sola no puede determinar si un nódulo es maligno o no, por ese motivo es necesario realizar una punción con aguja fina (PAF).

La PAF de un nódulo tiroideo es útil en la evaluación de malignidad(186); la sensibilidad y especificidad de éste examen es similar a la reportada en población adulta(190) **Nivel de evidencia 2.** Es materia de discusión desde que tamaño de nódulo tiroideo se debe puncionar(191). Este procedimiento debe ser realizado por radiólogo experto se pueden puncionar nódulos desde 0.5 cm muchas veces requiere sedación.

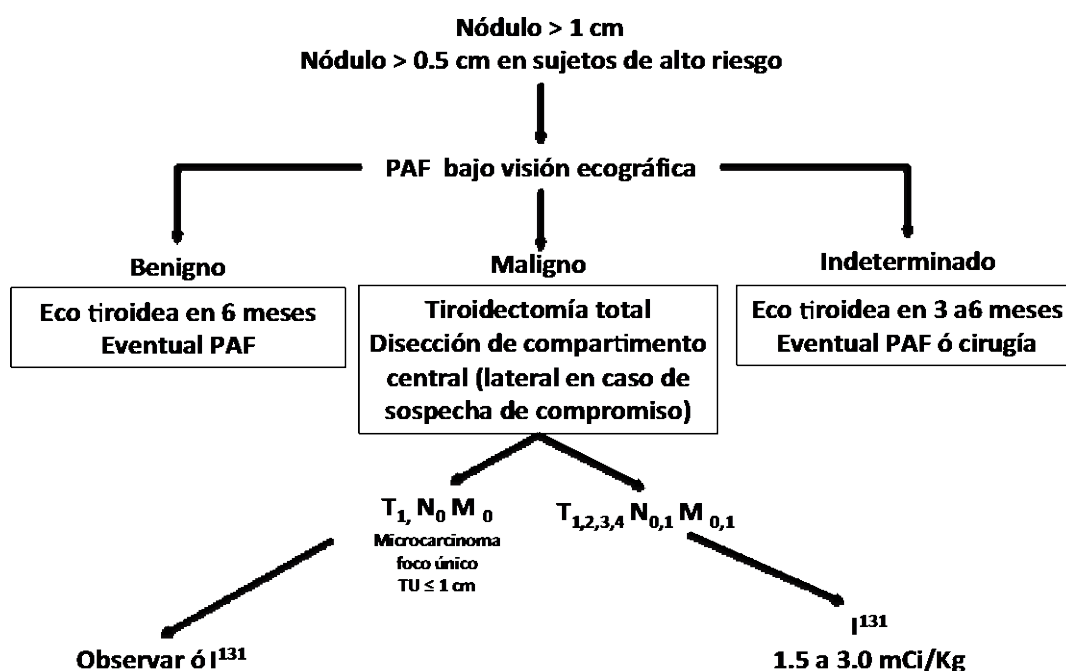
Si bien tiene excelente pronóstico, los niños debutan con mayor porcentaje de metástasis y tiene más riesgo de recurrencia que los adultos(192)(193)**Nivel de evidencia 3.** El compromiso de linfonodos es de un 40 a 90% al momento del diagnóstico(193)(194) **Nivel de evidencia 3** La prevalencia de metástasis a distancia es de un 20 a 30% comparado con un 2% de los adultos(192)(193)(195). **Nivel de evidencia 3.** La enfermedad multifocal ocurre en el 40% de los niños.

### Tratamiento

Existe poca evidencia de cuál es el tratamiento óptimo considerando la frecuencia del CDT en edad pediátrica. Las recomendaciones del tratamiento han cambiado durante la última década y es probable que continúen modificándose en el tiempo. Esto es importante al considerar la vigencia de cualquier guía de tratamiento. El tratamiento en edad pediátrica debe considerar: la excelente sobrevida de estos pacientes, la agresividad del CDT, la alta tasa de recurrencia y el prolongado tiempo de seguimiento que requieren estos pacientes.

Por este motivo se debe minimizar los efectos adversos a corto y largo plazo, tanto derivados de la tiroidectomía como del uso de yodo radio-activo. Expertos han sugerido la tiroidectomía total con disección de los linfonodos del compartimento central del cuello por un cirujano con alta experiencia en cirugía de cabeza y cuello en pediatría, terapia con yodo-radioactivo para la ablación del remanente tiroideo o enfermedad residual para la mayoría de los niños con CDT. Se recomienda un seguimiento prolongado por la alta tasa de recurrencia, incluso décadas después del diagnóstico y tratamiento. Se considera remisión o libre de enfermedad cuando la tiroglobulina esta indetectable ( $< 1.0 \text{ ug/L}$ ) en

### EVALUACIÓN DEL CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PEDIATRIA



ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina, sin evidencia de enfermedad en la ecotomografía cervical compartimentalizada, y rastreo de  $^{131}\text{I}$  negativo. Recurrencia se define como la presencia de cáncer después del tratamiento inicial con erradicación exitosa.

## IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

### Evaluación de la implementación de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces mediante alguno de los indicadores siguientes:

#### Indicadores de proceso

##### **Tasa de infección post operatoria.**

$$\frac{\text{Nº de pacientes operados CDT infectados}}{\text{Nº total de pacientes operados por CDT, período de tiempo x}} \times 100$$

FOD : Comité IIH.

##### **Letalidad operatoria y post operatoria.**

$$\frac{\text{Nº de pacientes operados CDT fallecidos durante la intervención quirúrgica y durante el post operatorio}}{\text{Nº total de pacientes operados por CDT, en período de tiempo x}} \times 100$$

FOD: REM, INE.

#### Indicadores de resultados

##### **Sobrevida global y por estadios a 2 y 5 años.**

$$\frac{\text{Nº pacientes con diagnóstico de CDT vivos en 5 años de seguimiento}}{\text{Nº total de pacientes diagnosticados de CDT}} \times 100$$

FOD: Registros Hospitalario de Tumores

## Diseminación

Esta guía estará disponible en la página del MINSAL y tendrá disponible una versión resumida en la misma página web.

No existen versiones previas de esta guía.

## DESARROLLO DE LA GUÍA

### Formulacion de Recomendaciones

El panel de expertos revisaron las recomendaciones de guía ATA y NCCN y la evidencia que las respaldaba las que fueron validadas y adaptadas al lenguaje y realidad local.

Todas las recomendaciones de esta guía fueron sometidas a revisión por parte de los especialistas participantes y de ellas fueron seleccionadas todas las que fueron consideradas como clave.

### Validación De La Guía

Esta guía no fue sometida a revisión externa.

### Vigencia Y Actualizacion De La Guia

Se actualizará cada 3 años.

La metodología de actualización se focalizará en la identificación de guías de práctica clínica disponible y revisiones sistemáticas. Cuando fuese necesario se identificarán estudios primarios posteriores a la fecha de la última revisión sistemática disponible.

Sin perjuicio de esto, la guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante.

### Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

|                   |   |
|-------------------|---|
| Dr. Nelson Wollhk | <p>Profesor Medicina Universidad de Chile</p> <p>Jefe Endocrinología Hospital del Salvador- Instituto de Neurocirugía</p> <p>Ex Presidente Sociedad Latinoamericana de Tiroides y Sociedad Chilena Endocrinología y Diabetes</p> <p>Jefe Técnico del grupo elaborador de la Guía.</p> |
|-------------------|---|



|                           |   |
|---------------------------|---|
| Dr. Pedro Pineda          | Endocrinólogo<br>Profesor Asistente Universidad de Chile<br>Sección Endocrinología y Diabetes Hospital Clínico Universidad de Chile<br>Clínica Santa María<br>Colaborador en los textos de introducción y seguimiento   |
| Dr. Hernán Tala           | Endocrinólogo<br>Clínica Alemana/UDD<br>Hospital Padre Hurtado<br>Elaborador de los textos de seguimiento y tratamiento y manejo de pacientes con metástasis  |
| Dr. José Miguel Domínguez | Endocrinólogo<br>Profesor Asistente<br>Departamento de Endocrinología,<br>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile<br>Elaborador de los textos de clasificación de riesgo , tratamiento y seguimiento   |
| Dr. Hernán González       | Profesor Asociado<br>Departamento de Cirugía Oncológica<br>Facultad de Medicina<br>Pontificia Universidad Católica de Chile<br>Representante de Sociedad Chilena de Endocrinología<br>Elaborador de los textos relacionados con cirugía   |
| Dr. Horacio Amaral        | Médico Cirujano<br>Especialista en Medicina Nuclear<br>Director Centro de Medicina Nuclear y PET/CT, Instituto Clínico Oncológico,<br>Fundación Arturo López Pérez (FALP)<br>Elaborador de los textos de tratamiento y participación en la confección de los anexos   |
| Dr. Jorge Sapunar         | Médico Internista<br>Endocrinólogo-Diabetólogo<br>Magister en Epidemiología Clínica<br>Profesor Asociado de Medicina<br>Dpto. Medicina interna<br>Unidad de Endocrinología/CIGES<br>Universidad de La Frontera<br>Vice- presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes<br>Elaborador de los textos relacionados con la epidemiología, revisor del texto final de la guía. |
| Dra. Antonieta Solar      | Profesor Asistente Anatomía Patológica<br>Pontificia Universidad católica de Chile<br>Elaboración de los textos de anatomía patológica  |

|                        |   |
|------------------------|---|
| Dra. Andrea Glasinovic | Especialista en diagnóstico por imágenes, subespecialidad en ultrasonido<br>Docente postgrado Universidad de Los Andes<br>Clínica Santa María<br>Elaboración de los textos relacionados con imágenes  |
| Dr. Alejandro Martínez | Profesor Asociado<br>Unidad de Endocrinología<br>División de Pediatría<br>Pontificia Universidad Católica de Chile<br>Elaborador de los textos relacionados con pediatría   |
| Srta. Jessica Villena  | Enfermera<br>División de Redes Asistenciales<br>Subsecretaría de Redes Asistencial<br>Ministerio de Salud   |
| Patricia Kraemer       | Documentalista<br>Revisión y selección de documentos para la elaboración de guía<br>Secretaría Técnica AUGE<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública   |
| Dra Lorena Báez        | Médico (Coordinadora del Grupo)<br>Especialista en Medicina Interna<br>Especialista en Medicina Paliativa<br>Unidad de Cáncer<br>Dpto. Enfermedades No Transmisibles<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública<br>Ministerio de Salud<br>Edición final de la guía |
| Dolores Tohá           | Médico-Cirujano, pediatra neonatóloga<br>Encargada Secretaría Técnica AUGE<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública  |

*Diseño y diagramación de la Guía*  
Lilian Madariaga S.

*Secretaría Técnica GES*  
*División de Prevención y Control de Enfermedades*  
*Subsecretaría de Salud Pública*  
*Ministerio de Salud*

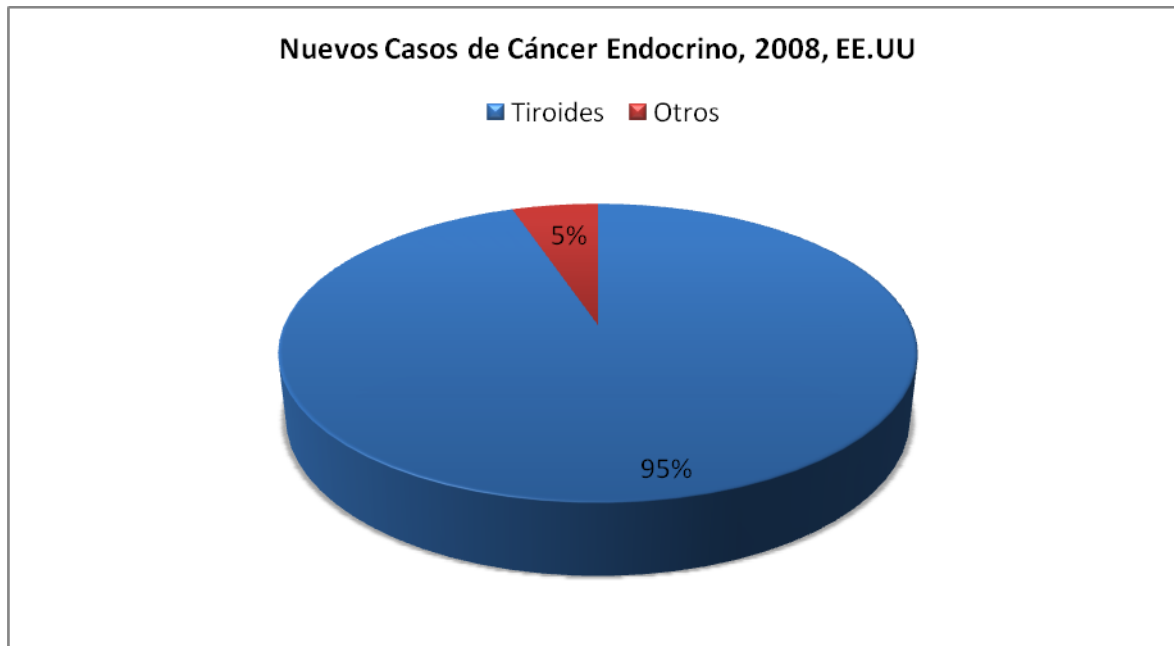
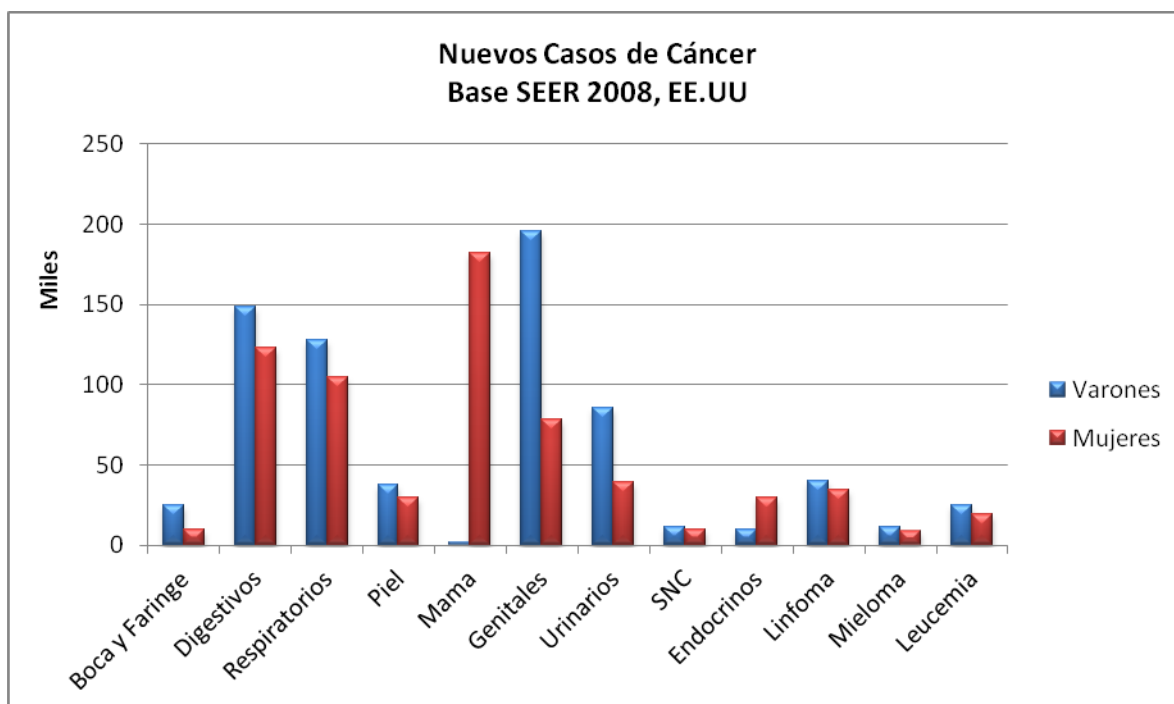
## **Declaración de conflictos de interés**

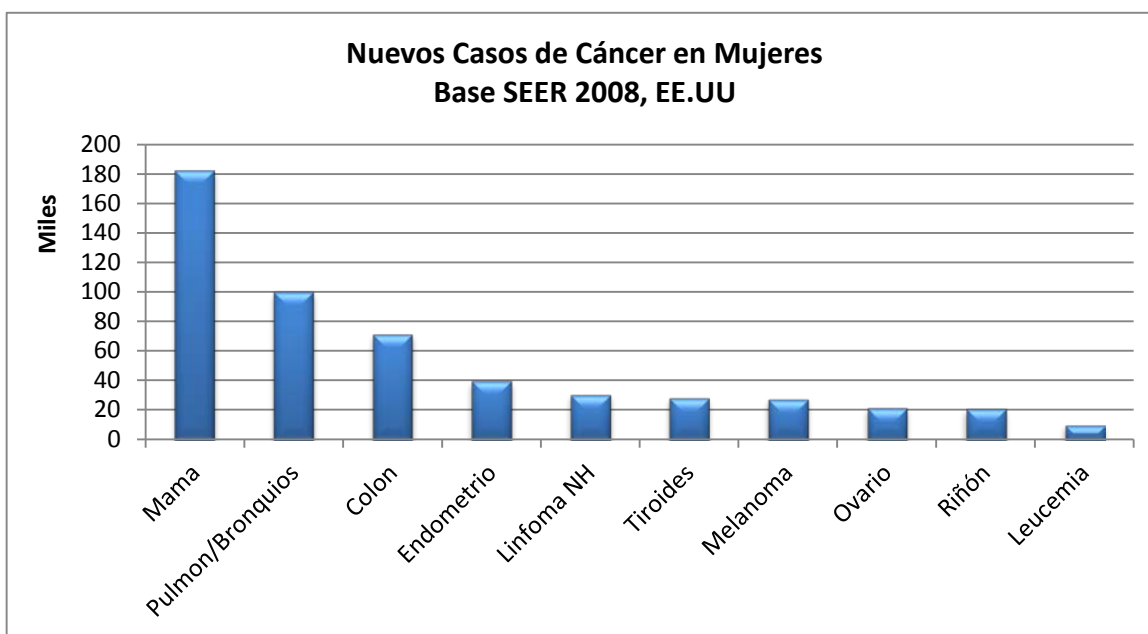
Los siguientes miembros del grupo han declarado poseer potenciales conflictos de interés respecto a los contenidos de la guía:

- Dr. Nelson Wohlk, Endocrinólogo, Hospital del Salvador, INCA, Universidad de Chile. El Dr. Wohlk ha recibido honorarios por dictar conferencias de laboratorio Novartis en julio de 2013 por el tema de Acromegalia. Ha recibido apoyos económicos e invitaciones para asistir a los siguientes congresos: SOCHED, 2011, SANOFI; ETA, 2011 (Krakow), Laboratorio Merk, Serono; LATS 2011 (Lima), Laboratorio Merk, Serono; ETA 2012 (Pisa), Laboratorio Merk, Serono; LATS 2013 (Florianópolis), Laboratorio Merk, Serono; Endosociety 2012, (Houston), Laboratorio Novartis; Endosociety 2013, (San Francisco), Laboratorio Novartis; SOCHED 2013 (Viña), Laboratorio Sanofi; SOCHED 2012 (Valdivia), Merck, Serono; COPAEN 2012 (La Habana), Merk, Serono.
- Director Técnico en Laboratorio Clínico IEMA (honorarios). Laboratorio sin fines de lucro.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

## ANEXO 1. Epidemiología del Cáncer de Tiroides





a. Frecuencia del Cáncer de Tiroides en Estudios de Necropsias

| Estudio               | Frecuencia             | Diseño/Comentario                             |
|-----------------------|------------------------|---|
| Valle LA, 2011 (1)    | 0,14% CMT<br>7,60% CPT | Revisión sistemáticas de series de necropsias |
| Tanriover O, 2010 (2) | 3,7% CPT               | Necropsias en Turquía                         |

CMT: Cáncer Medular del Tiroides CPT: Cáncer Papilar del Tiroides

b. Frecuencia del Cáncer de Tiroides por Registros Oncológicos

| Estudio                   | Frecuencia   | Diseño/Comentarios  |
|---------------------------|--|---|
| Dal Masso L, 2011 (3)     | 8/100.000 1991-5 M<br>18/100.000 2001-5 M<br>3/100.000 1991-5 H<br>6/100.000 2001-5 H        | Casos < 85 años extraídos de un registro nacional (Italia). Incidencia extrapolada a población    |
| WU QJ, 2012 (4)           | 7,6/100.000 1973-5 M<br>9,2/100.000 2003-5 M<br>1,9/100.000 1973-5 H<br>2,4/100.000 2003-5 H | Registro de Cáncer de Shangai, de personas entre 15 y 49 años. Incidencia extrapolada a población |
| Xie W-C, 2012 (5)         | 1,2/100.000 1983<br>2,49/100.000 2008  | Registro de Cáncer de Hong Kong. Incidencia estandarizada por edad                                |
| van der Zwan JM, 2012 (6) | 1,8/100.000 H<br>5,0/100.000 M<br>1995-2003  | RARECARE Project<br>Estudio de 27 países de Europa  |
| Holmes L, 2012 (7)        | 0,5/100.000 1973<br>0,6/100.000 1983   | Casos en sujetos entre 1-19 años del registro SEER  |

|                      |  |  |
|----------------------|--|--|
|                      | 0,5/100.000 1993<br>0,7/100.000 2003<br>0,7/100.000 2007   |  |
| Cramer JD, 2010 (8)  | 4,3/100.000 1973-4<br>11,1/100.000 2005-6<br>PTC<br>2,88/100.000 1973-4<br>9,25/100.000 2005-6<br>MCT<br>0,13/100.000 1973-4<br>0,21/100.000 2005-6<br>FCT<br>0,91/100.000 1973-4<br>1,08/100.000 2005-6<br>< 1cm<br>0,79/100.000 1983-4<br>3,48/100.000 2005-6<br>1,1-2 cm<br>0,92/100.000 1983-4<br>2,19/100.000 2005-6<br>2,1-5cm<br>0,92/100.000 1983-4<br>2,19/100.000 2005-6 | Registro SEER  |
| Laudico AV, 2010 (9) | 2,3/100.000 1980-2<br>2,7/100.000 1983-7<br>2,6/100.000 1988-92<br>2,6/100.000 1993-7<br>2,9/100.000 1998-02   | Registro de la Sociedad de Cáncer de Manila, Filipinas. Incidencia estandarizada por edad. |

## ANEXO 2. Alteraciones moleculares en Cáncer Diferenciado de Tiroides

El genotipo de los cánceres determina su comportamiento biológico y, en algunos casos, su respuesta a terapias específicas. En esta sección se reseñan las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer diferenciado de tiroides.

### Oncogen BRAF

BRAF es una proteína kinasa que forma parte de la vía de las MAPK kinasas (RAS/ERK). La mutación más común en cáncer papilar de tiroides es *BRAF*<sup>T1799A</sup>, que resulta en un cambio de valina por glutamato en la posición 600 (V600E). Esta proteína BRAF V600E se encuentra activa constitutivamente, por lo que estimula la proliferación y el crecimiento celular. Además de su rol patogénico, la mutación BRAF V600E se ha asociado a menor captación de yodo y peor pronóstico.

### Oncogen RAS

Los tres proto oncogenes RAS (N, H y K) codifican para proteínas G pequeñas, que son GTPasas de membrana susceptibles de ser activadas por distintos tipos de receptores. En presencia de una mutación, se mantienen unidas a GTP y permanecen activas constitutivamente, con lo que estimulan las vías intracelulares RAS/ERK y PI3K, que inducen el crecimiento y la proliferación celular. Su rol pronóstico es materia de controversia.

### Traslocación del oncogen RET (*rearranged during transfection*)

Normalmente, la expresión de RET en las células foliculares tiroideas es muy baja. La recombinación cromosómica entre el dominio carboxi terminal de RET, y el promotor y el dominio amino terminal de genes no relacionados, genera la expresión aberrante de receptores RET/PTC en las células foliculares. Se han descrito 12 formas de estos receptores aberrantes, que están activos constitutivamente y estimulan vías de señalización intracelular que estimulan el crecimiento y la proliferación celular (RAS/ERK y PI3K).

La recombinación de RET/PTC es más común en individuos expuestos a radiación ionizante y en niños. Entre la población adulta con PTC, se encuentra en cerca del 20% de los casos y se ha asociado a buen pronóstico.

### PTEN

Entre los supresores tumorales que pueden afectarse en cáncer diferenciado de tiroides, destaca PTEN, que es una fosfatasa implicada en la inactivación de la vía PI3K. Su mutación produce el Síndrome de Cowden, entidad caracterizada por mayor riesgo de cáncer diferenciado de tiroides, tumores mamarios, colónicos y diversas alteraciones cutáneas, entre otros<sup>1</sup>.

### Traslocación PAX8/PPAR $\gamma$

Es otro oncogen recombinante implicado en la patogenia del cáncer diferenciado de tiroides, y existe en alrededor de 35% de los cánceres foliculares de tiroides y los cánceres papilares de tiroides variedad folicular. La traslocación PAX8/PPAR $\gamma$  ejerce un efecto inhibitorio sobre el supresor tumoral PPAR $\gamma$ , y además activa algunos genes dependientes de PAX8, que están involucrados en el desarrollo de la célula folicular tiroidea.

### Aumento del número de copias

Se ha reportado un aumento en el número de copias de receptores tirosin kinasa y de componentes de la vía PI3K, especialmente en cánceres anaplásicos de tiroides. Como consecuencia del mayor número de copias, se produce una activación de las vías celulares RAS/ERK y PI3K, con el consiguiente efecto sobre la proliferación y el crecimiento celular<sup>2</sup>.

En la **Tabla 1** se presentan las alteraciones genéticas más relevantes implicadas en cáncer diferenciado de tiroides, y su frecuencia de acuerdo al tipo de neoplasia.

| Alteración genética                 | Tipo de tumor     | Frecuencia (%) |
|-------------------------------------|-------------------|----------------|
| <b>BRAF V600E</b>                   | CPT usual         | 45             |
|                                     | CPT-VF            | 10             |
|                                     | CPT células altas | 95-100         |
| <b>RAS (N, H, K)</b>                | CFT               | 30-50          |
|                                     | CPT-VF            | 30-45          |
|                                     | CPT-PD            | 20-40          |
| <b>PTEN</b>                         | CFT               | 15-30          |
|                                     | CPT               | 1-2            |
| <b>RET/PTC</b>                      | CPT               | 20             |
| <b>PAX8/PPAR<math>\gamma</math></b> | CFT               | 35             |

CPT: cáncer papilar de tiroides; CPT-VF: cáncer papilar de tiroides, variedad folicular; CPT-PD: cáncer papilar de tiroides, pobremente diferenciado; CFT: cáncer folicular de tiroides



## ANEXO 3. Cirugía

### Disección linfonodos

En muchos pacientes, las metástasis linfáticas en el compartimiento central Nivel de evidencia 3 (79) no aparecen anormales en las imágenes Nivel de evidencia 2 (80) o mediante la inspección en el momento de la cirugía. Se puede lograr disección del compartimiento central (terapéutico o profiláctico) con baja morbilidad en manos experimentadas Nivel de evidencia 3 (81)(82), y puede convertir a algunos pacientes de NO clínico patológica N1a, cambiando la etapa de los pacientes mayores de 45 años según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) desde el estadio I al III Nivel de evidencia 3 (83).

La disección integral del compartimiento central en forma bilateral podría mejorar la supervivencia en comparación con los controles históricos y reducir el riesgo de recidiva ganglionar Nivel de evidencia 3 (84). Además, la disección unilateral paratraqueal selectiva aumenta la proporción de pacientes libres de enfermedad con los niveles de tiroglobulina indetectables 6 meses después de la cirugía Nivel de evidencia 2 (85). Otros estudios de disección compartimiento central han demostrado una mayor morbilidad, lesión del nervio laríngeo recurrente y principalmente hipoparatiroidismo transitorio, sin reducción en la recurrencia Nivel de evidencia 3 (86)(87). En otro estudio, la disección compartimiento central (bilateral) demostró mayores tasas de hipoparatiroidismo transitorio en comparación con la disección selectiva (unilateral) sin reducción de las tasas de niveles de tiroglobulina indetectables o bajo Nivel de evidencia 3 (88). Aunque algunas metástasis linfáticas se pueden tratar con yodo radiactivo, varios tratamientos pueden ser necesarios, dependiendo de la histología, tamaño, y el número de metástasis Nivel de evidencia 2 (89).

### Totalización de tiroidectomía

La totalización de la tiroidectomía puede ser necesaria cuando el diagnóstico de malignidad se hace después de la lobectomía para una biopsia indeterminada o no diagnóstica. Algunos pacientes con tumores malignos pueden requerir totalización para proporcionar la resección completa de la enfermedad multifocal Nivel de evidencia 3 (95), y permitir la terapia con yodo radiactivo. La mayoría Nivel de evidencia 3 (96)(97), aunque no todos los (95) estudios de cáncer papilar han observado una mayor tasa de cáncer en el lóbulo contralateral cuando la enfermedad es multifocal a diferencia cuando la enfermedad es unifocal en cuyo caso estaría solo presente en el lóbulo ipsilateral. Los riesgos quirúrgicos de tiroidectomía en dos etapas (lobectomía seguido por totalización) son similares a los de una tiroidectomía total o casi total (98).

#### ANEXO 4. Rol de la Tiroglobulina de segunda generación.

Hace algunos años se encuentran disponibles técnicas de laboratorio para la medición de tiroglobulina (Tg) que permiten la detección confiable de valores menores en comparación con los métodos tradicionales<sup>(193)(196)</sup> **Nivel de evidencia 3**. Estas técnicas se conocen también como tiroglobulina ultrasensible (Tg-US) o tiroglobulina de segunda generación.

Para comprender mejor estas técnicas es importante conocer conceptos tales como la sensibilidad analítica (SA) y sensibilidad funcional (SF). La SA se refiere a la concentración mínima sobre el cual una técnica determinada es capaz de detectar un sustrato, mientras que la SF se refiere al nivel mínimo de concentración de un sustrato que una técnica mide de manera confiable (con coeficiente de variación intraensayo < a 20%)<sup>(196)</sup>. **Nivel de evidencia 3**. En general la SF es 5-10 veces superior a la SA. Las técnicas tradicionales de Tg están asociadas a una SF de 0,5 a 1 ng/mL, mientras que las técnicas ultrasensibles se asocian a una SF ≤ 0,1 ng/mL<sup>(196)</sup>. **Nivel de evidencia 3**.

A la fecha existen al menos 7 estudios que han evaluado el rol de la medición de Tg ultrasensible en supresión en comparación con la medición de la Tg estimulada. Tal como se aprecia en la tabla, pacientes que presentan Tg-Us ≤ 0,1 ng/mL tienen una alta probabilidad de estar libres de enfermedad (alto VPN)<sup>(193)(195)(196)</sup> **Nivel de evidencia 3**. En el estudio de Castagna, cuando se asocia una ecografía negativa a la Tg-US ≤ 0,1 ng/mL, el VPN aumenta a un 100% y, por lo tanto, en este grupo de pacientes el test de estímulo (en hipotiroidismo o mediante el uso de rhTSH) no agrega beneficio clínico alguno<sup>(197)</sup>.

| Autor                  | Criterio de curación | n    | Tg (SF) | Sens | Esp  | VPP  | VPN  |
|------------------------|----------------------|------|---------|------|------|------|------|
| Schlumberger 2007      | Clínico              | 944  | 0,11    | 78   | 63   | NA   | NA   |
| Smallridge 2007        | rhTSH-Tg < 2.0 ng/mL | 194  | 0,11    | 91.6 | 73.5 | 44   | 97.5 |
| Iervasi 2007           | rhTSH-Tg < 2.0 ng/mL | 160  | 0,11    | 100  | 90,1 | 34.7 | 100  |
| Rosario y Purisch 2008 | THW-Tg < 1.0 ng/mL   | 178  | 0,11    | 80   | 81.6 | 41.6 | 96.1 |
| Spencer 2010           | rhTSH-Tg < 2.0 ng/mL | 1029 | 0.05    | 99.3 | 66.5 | 53.8 | 99.5 |
| Castagna 2011          | Clínico              | 215  | 0,11    | 88.3 | 85.5 | 58.3 | 95.4 |
| Malandrino 2011        | rhTSH < 2.0 ng/mL    | 425  | 0,11    | 91.6 | 84.3 | 35.1 | 99.0 |

Considerando que en los distintos estudios al menos 60% de los pacientes presentan niveles de Tg-US  $\leq 0,1$  ng/mL, este examen permitiría evitar el test de estímulo en estos pacientes, con los importantes beneficios en costos y en calidad de vida asociado(196). **Nivel de evidencia 3.**

Una crítica frecuente a la Tg-US es su menor especificidad y valor predictivo positivo en comparación al uso de Tg estimulada (Ver Tabla). Sin embargo esto no invalida su uso sino que nos pone una nota de alerta de actuar con prudencia ante niveles levemente detectables de Tg-US medida en supresión:

- En el estudio de Castagna, se observó que ante niveles levemente detectables de Tg-US en supresión, la Tg-US disminuye sus niveles hasta hacerse indetectable en el 50% de los pacientes(197). Por lo tanto la simple observación pareciera ser prudente en la mayoría de los casos con niveles levemente detectables y con ecografía cervical negativa(197).
- En el mismo estudio de Castagna, y también en otro estudio francés se plantea como alternativa para aumentar la especificidad y VPP realizar el test de estímulo (hipotiroidismo o mediante rhTSH) a este grupo de paciente(197)(196) **Nivel de evidencia 3.**
- Cuando la Tg ultrasensible es detectable ( $> 0,1$  ng/ml), sus niveles se asocian directamente a los de Tg estimulada por TSH y al riesgo de presencia de enfermedad. En otras palabras, a mayor nivel de Tiroglobulina-US, mayor es el riesgo de presentar enfermedad persistente/recurrente.
- Por último, un estudio interesante publicado por Malandrino, muestra como los resultados de la Tg-US en supresión deben ser interpretados a la luz del riesgo inicial del paciente(153). Es decir, pacientes de bajo riesgo con niveles levemente detectables de Tg-US tienen una baja probabilidad de presentar enfermedad persistente/recurrente (12.5%) y la sola observación parece ser lo más adecuado en la mayoría de ellos(153) **Nivel de evidencia 3** Sin embargo, a mayor riesgo inicial de recurrencia, el riesgo de enfermedad persistente/recurrente asociado a valores detectables de Tg-US en supresión es mayor y, por lo tanto, es necesario una evaluación caso a caso para evaluar necesidad de mayores estudios(153).

## ANEXO 5. Anatomía Patológica

### Método utilizado para procesamiento de biopsia por aguja fina (PAF).

#### Técnica de punción:

Se recomienda punción diagnóstica con aguja fina (19 y 21 G), utilizando la técnica de coágulo. Para mejorar la sensibilidad de la PAF, todos los nódulos (incluyendo los palpables) deben ser evaluados previamente con ecografía y puncionados bajo guía ecografía empleando transductores adecuados (5-12 ó 5-17 MHz).

#### Análisis de la muestra

Debe ser hecho por un patólogo con experiencia en PAF de tiroides, especialista o dedicado a la patología tiroidea.

#### Muestra adecuada:

Se considera suficiente para diagnóstico un mínimo de 6 grupos con al menos 10 células foliculares(1-4) (198)(199)**Nivel de evidencia 3.**

Excepciones en que no se requiere un número mínimo de células

- Nódulo sólido con atíпия citológica evidente.
- Nódulo sólido con numerosas células inflamatorias en el contexto de una tiroiditis.
- Nódulo coloideo con abundante coloide.

Block celular: se refiere al examen del sedimento, coágulos de sangre y de fragmentos de tejido diminutos que son procesados en agar e incluidos en parafina y teñidos con hematoxilina eosina.

#### Método recomendado de procesamiento de la muestra obtenida por punción:

1. Si hay material coagulado o fragmentos de tejido evidentes, deben ser recuperados y procesarlos como tejido y procesar el líquido remanente como block, con la técnica descrita a continuación.
2. Se centrifuga todo el material líquido recibido, y luego se realiza un block celular en agar o gelatina. El cilindro de agar es seccionado transversalmente, desechando el sobrenadante y los trocitos correspondientes al sedimento son incluidos en parafina. El número de inclusiones en parafina obtenidas es variable y depende de la cantidad de material recibido. Se obtendrán cortes seriados en 2 niveles de la primera inclusión y un corte de las inclusiones restantes.

## **Sistema Bethesda de categoría diagnósticas recomendado (the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology).**

Categorías diagnósticas:

- I. No diagnóstica o insatisfactoria (contenido de quiste; espécimen a celular; artefacto).
- II. Benigna (nódulo coloideo; tiroiditis linfocitaria; tiroiditis granulomatosa; otros).
- III. Atipias de significado indeterminado o lesión folicular significado indeterminado.
- IV. neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular (especificar tipo oncocítico).
- V. sospechoso de malignidad (carcinoma papilar; carcinoma medular; carcinoma metastásico; linfoma; otros).
- VI. neoplasia maligna (carcinoma papilar; carcinoma pobremente diferenciado; carcinoma medular; carcinoma indiferenciado; carcinoma espinocelular; carcinoma mixto; carcinoma metastásico; linfoma; otros).

Todas las lesiones tiroideas derivadas del epitelio folicular expresan el factor de transcripción TTF1 y tiroglobulina. Ambas tinciones son útiles para distinguir entre tumores primarios versus tumores secundarios. El diagnóstico de carcinoma medular en las punciones de tiroides se puede realizar mediante el uso de tinciones inmunohistoquímicas para calcitonina y para el péptido asociado al gen de la calcitonina. El carcinoma medular también es inmunoreactivo con antígeno carcinoembrionario (CEA), otros marcadores neuroendocrinos y TTF1(199)(200) (4, 5). **Nivel de evidencia 3.**

Se han descrito numerosos marcadores inmunohistoquímicos para distinguir entre carcinoma papilar y otras lesiones derivadas del epitelio folicular. De todos estos marcadores los que han demostrado una sensibilidad y especificidad aceptables son la citoqueratina 19, HBME-1 y la galectina-3. Ninguno de estos marcadores por si solo son lo suficientemente específicos para ser usados como marcadores diagnósticos de carcinoma papilar. La positividad de CK19 y de galectina 3 se ha visto en epitelio tiroideo benigno, tiroiditis linfocitaria crónica y en focos de epitelio reactivo post punción(199)(201) (4-8). **Nivel de evidencia 3.** La recomendación es si se requiere apoyo inmunohistoquímico en un caso citológicamente sospechoso de carcinoma papilar, este, debe constar de un panel que incluya los tres marcadores mencionados(200) (5). **Nivel de evidencia 3.**

En cuanto al uso de HBME-1 y Galectina 3 en el diagnóstico diferencial de las lesiones foliculares, existe literatura que apoya su uso cuando hay sospecha de neoplasia folicular y el paciente no está en condiciones de someterse a una tiroidectomía total o no se puede operar(202)(203) (9-12) **Nivel de evidencia 3.**

### **Estudios especiales recomendado**

Si hay material suficiente (si no hay material suficiente, la recomendación es repetir la PAF).

**Inmunohistoquímica recomendada en el tiroides:**

HBME-1 y Galectina 3, para apoyar malignidad (carcinoma papilar, carcinoma folicular).

Al menos calcitonina para confirmar diagnóstico de carcinoma medular.

Estudio inmunohistoquímico para confirmar diagnóstico y tipificar linfoma.

En citologías Bethesda 3 y 4 (lesión folicular de significancia incierta o Neoplasia folicular o de células de Hürthle, atipia de significado incierto) ver anexo.

## ANEXO 6. Manejo de Metástasis Específica a cada Órgano

El manejo general se basa en las siguientes observaciones y principios oncológicos:

1. La morbilidad y mortalidad están aumentadas en pacientes con metástasis a distancia, pero el pronóstico individual depende de distintos factores, tales como:
  - a. Histología del tumor primario
  - b. Distribución y número de sitios con metástasis a distancia
  - c. Volumen total de metástasis
  - d. Edad al diagnóstico
  - e. Avidez por  $^{131}\text{I}$  y por  $^{18}\text{F}$ -FDG
2. La respuesta favorable al radioyodo y/o cirugía se asocia a una mejor sobrevida
3. Aun cuando no exista beneficio demostrado en sobrevida, algunas medidas logran beneficio en manejo de síntomas y calidad de vida.
4. Es importante reconocer cuando el radioyodo dejó de ser útil en un paciente en particular. Un gran error de muchos médicos es continuar indicando radioyodo para "hacer algo", en pacientes en los cuales claramente no se obtiene beneficio y se aumenta la dosis acumulada de radiación, aumentando sus potenciales efectos adversos.
5. Cinco a 20% de los pacientes con metástasis a distancia mueren por enfermedad progresiva cervical. Por lo tanto, es importante no descuidar el manejo de posible enfermedad locorregional en el seguimiento de estos pacientes.

### PULMÓN

#### ▪ Micrometástasis Pulmonares:

Pacientes con micrometástasis pulmonares son los que más se benefician de la terapia con radioyodo.(154)**Nivel de evidencia 3.** No existe unidad de criterio respecto a la dosis a utilizar, pero en general se recomiendan dosis entre 100–200 mCi.(14)**Nivel de evidencia 3.** En caso de pacientes con captación pulmonar difusa, existe riesgo de pneumonitis actínica asociado a dosis altas. Basado en algunos estudios dosimétricos que examinan la dosis máxima tolerada para limitar retención corporal total a  $< 80$  mCi a 48 hrs (63)en pacientes con metástasis pulmonar difusa asociado a captación  $> 50\%$ , la dosis recomendada en estos casos es de 150 mCi (63).

En caso que se sospeche fibrosis pulmonar, debe derivarse a paciente para manejo en centro especializado.

En pacientes en que exista buena captación de radioyodo, se observe respuesta clínica y la dosis acumulada no supere los 600 mCi se puede repetir la dosis de radioyodo, , dado que en este grupo de pacientes es en quienes se observa la mayor probabilidad de una respuesta completa.(14) **Nivel de evidencia 3.**

No existe consenso sobre la frecuencia con la cual debe repetirse las dosis. El panel sugiere repetir la dosis en un plazo no menor a 12 meses. La frecuencia y número total de tratamientos dependerá del criterio clínico considerando los siguientes elementos: respuesta a tratamiento previo, evolución clínica y de laboratorio (tendencia de la tiroglobulina y evolución de las lesiones en los métodos de imágenes), efectos secundarios, dosis total acumulada y deseo del paciente.

▪ **Macrometástasis Pulmonares:**

La respuesta a tratamiento con radioyodo en pacientes con macrometástasis es en general pobre. No más del 40% de los pacientes con macrometástasis pulmonares tiene lesiones ávidas y menos de un 10% tiene una respuesta completa. No existe una dosis empírica definida para este grupo de pacientes, pero se prefiere usar dosis mayores de radioyodo en ellos (150–200 mCi) por lo siguiente: a) lesiones grandes tienen menor capacidad de captación y requieren mayor dosis intralesional para que el radioyodo tenga efecto, b) a mayor dosis recibida, mayor es la dosis intralesional en pacientes con lesiones captantes. Este criterio obviamente debe ser modificado en pacientes > 65 ó 70 años, en quienes el riesgo de superar la dosis máxima tolerada es significativo con dosis de 200 mCi. Cuantas veces repetir el tratamiento y cuan frecuente administrarlo es una decisión que debe ser individualizada basada en la respuesta al tratamiento, la evidencia de progresión de la enfermedad, edad del paciente, presencia de otros sitios de metástasis,(204)(205) dosis acumulada y posibilidad de usar otras herramientas terapéuticas.

Es posible repetir la dosis de radioyodo siempre y cuando exista captación de radioyodo, se observe respuesta clínica y la dosis acumulada no supere los 600 mCi. **Nivel de evidencia 3.** (36) Sin embargo, a diferencia de los pacientes jóvenes con micrometástasis pulmonares, este grupo de pacientes tienen en general menos respuesta al tratamiento y casi nunca presentan respuesta completa. Por lo tanto, se debe ser aún más cuidadoso en la repetición de las dosis de radioyodo. No existe consenso sobre la frecuencia con la cual debe repetirse las dosis. El panel sugiere repetir la dosis en un plazo no menor a 12 meses. La frecuencia y número total de tratamientos dependerá del criterio clínico considerando los siguientes elementos: respuesta a tratamiento previo, evolución clínica y de laboratorio (tendencia de la tiroglobulina y evolución de las lesiones en los métodos de imágenes), efectos secundarios, dosis total acumulada y deseo del paciente.

La reducción de la captación de las lesiones en exploraciones sistémicas en el tiempo no es un claro indicador de respuesta, ya que puede simplemente traducir una pérdida de la capacidad de captar el radioyodo y no necesariamente una disminución de la masa tumoral.



## ESQUELETO

### ▪ Tratamiento de metástasis óseas:

Elementos claves para la toma de decisiones son:

- Presencia de fracturas patológicas
- Presencia de lesiones con riesgo de fractura en sitios de soporte (cadera, columna, fémur, etc.)
- Riesgo de o presencia de compromiso neurológico secundario a lesiones vertebrales
- Presencia de dolor
- Avidez por radioyodo
- Riesgo de exposición significativa a radiación en lesiones pélvicas captantes de  $^{131}\text{I}$

La resección quirúrgica completa de lesión ósea sintomática se asocia a significativa mejoría de la sobrevida y debiera ser considerado, especialmente en < 45 años con enfermedad lentamente progresiva (206)(207) **Nivel de evidencia 3.**

Se puede también realizar resección quirúrgica en lesiones asintomáticas en zona de soporte, donde existe riesgo de fractura. (14) **Nivel de evidencia 3.**

Aunque el  $^{131}\text{I}$  es rara vez curativo, el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  de lesiones óseas captantes ha sido asociado a mejoría en la sobrevida y debieran ser utilizadas, con una dosis empírica de 200 mCi (208)(205) **Nivel de evidencia 3.**

Cuando las metástasis se encuentran en zonas donde una inflamación aguda puede traducirse en fractura o complicaciones neurológicas, es aconsejable el uso de radioterapia externa y corticoides, para minimizar el aumento de volumen inducido por el aumento de TSH y/o del efecto actínico. (209) **Nivel de evidencia 3.**

El uso de bifosfonatos puede ser de utilidad en disminuir el número de eventos esqueléticos secundarios a las metástasis óseas. Existen distintos tipos de bifosfonatos, algunos con mejor respuesta que otros en el caso del cáncer de tiroides. (210)(211) **Nivel de evidencia 1.**

No existe evidencia clara que demuestre beneficio del tratamiento de metástasis óseas que no sean captantes a radioyodo, están estables y no amenazan estructuras en zonas de soporte.

## ENCEFALO

### ▪ Tratamiento de metástasis cerebrales:

Las metástasis cerebrales típicamente aparecen en pacientes con enfermedad avanzada y metástasis ya presentes en otros sitios y se asocian a un mal pronóstico

general. No existe evidencia clara sobre la eficacia del radioyodo. En pacientes con metástasis cerebral única, se realiza la resección quirúrgica completa, independiente de la afección por radioyodo, ya que se ha asociado a supervivencia significativamente más larga. Si no es posible resección quirúrgica, debe plantearse radioterapia externa. Idealmente técnicas que sean muy dirigidas (como radiocirugía) y que se asocien a menor riesgo de lesión de parénquima cerebral sano. En pacientes con múltiples metástasis cerebrales es posible plantear radioterapia cerebral total.

Si la lesión es ávida, la terapia con radioyodo puede ser considerada. En ese caso se sugiere el uso previo de radioterapia externa y de corticoides para minimizar el efecto de aumento agudo asociado al aumento de TSH y/o efecto inflamatorio por la radiación. (212)(213).

- **En que pacientes es poco probable obtener beneficio de nuevas dosis de radioyodo:**  
Es importante reconocer aquellos pacientes en quienes se espere un reducido o nulo beneficio del uso de radioyodo (radioresistentes) o en quienes el riesgo de nuevas dosis de radioyodo sobrepase los escasos beneficios esperados. (214)**Nivel de evidencia 3.**

Entre estos pacientes se puede incluir:

- a) Pacientes con lesiones metastásicas que no captan radioyodo (lesiones no ávidas).
- b) Pacientes con lesiones metastásicas que no concentran el radioyodo de manera clínicamente significativa (resistencia o no respondedores). Estos pacientes presentan lesiones visibles en la exploración sistémica post-operatoria o diagnóstica, pero el uso previo de radioyodo no logró respuesta significativa evaluada mediante disminución de Tiroglobulina, reducción de imágenes en métodos radiológicos o estabilización de lesiones que previamente estaban creciendo. También se incluye en este grupo pacientes que presentan enfermedad metastásica progresiva en un período < 12 meses desde la última dosis de radioyodo administrada.
- c) También se deben incluir aquellos pacientes que han presentado algún grado de respuesta a tratamientos previos con radioyodo pero en los cuales los riesgos de tratamientos posteriores sobrepasa los beneficios (fibrosis pulmonar o supresión de la médula ósea inducida por la exposición a la radiación) o la dosis acumulada de radioyodo sobrepasa los 600 mCi.

Existen estudios que muestran que pacientes que tienen una 18F FDG-PET positivo en la lesiones metastásicas tienen una baja probabilidad de obtener respuesta clínica significativa con el uso de radioyodo, y por lo tanto, no debieran recibirlo. Creemos que la evidencia aún no es fuerte para sugerir esto de manera universal.

## **ANEXO 7. Sugerencia para una Instrucción escrita a los pacientes**

### **¿Por qué va a recibir un tratamiento con yodo radiactivo <sup>131</sup>I?**

Ud. va a recibir un tratamiento con yodo radiactivo porque en conjunto con su médico han decidido que es la mejor alternativa para su enfermedad. La mayoría de la radiación aportada por el yodo será absorbida por su glándula tiroides, la que se ubica en la parte anterior del cuello. Esta radiación interfiere con el funcionamiento de su glándula provocando un efecto esperado y benéfico para su enfermedad, sin embargo parte de la radiación presente en su cuerpo puede alcanzar en pequeñas cantidades a otros individuos cercanos a Ud. exponiéndolos inútilmente a estas radiaciones. Aun cuando no hay evidencias de que esta exposición a radiaciones haya provocado daño a otros individuos es recomendable que las personas eviten exponerse a cualquier radiación innecesaria.

### **¿Cómo se administra el yodo radiactivo y que preparación se requiere?**

El yodo radiactivo se administra en forma líquida o en cápsula por vía oral, en una cantidad variable según su tipo de enfermedad. Esta dosis será determinada por su médico tratante en conjunto con el médico que le administrará el tratamiento. Según la cantidad administrada y su condición, es posible que deba permanecer hospitalizado por algunos días. Las mujeres deben estar seguras de no estar embarazadas en el momento de recibir tratamiento. Al recibir el tratamiento deberá abstenerse de ingerir alimentos en las dos horas previas y en algunos casos se le recomendará una dieta baja en yodo por algunos días. Converse previamente con su médico para aclarar todas las dudas y poder organizar tanto sus actividades como las de su familia.

### **¿Cuánto tiempo permanece el yodo en mi cuerpo?**

El yodo radiactivo permanece sólo temporalmente en su cuerpo por algunos días. La mayoría del yodo no retenido en su tiroides es eliminado en las primeras 48 horas principalmente por la orina. Una pequeña cantidad estará presente también en la saliva, el sudor y en las deposiciones. La cantidad de yodo radiactivo retenido en su tiroides también disminuye rápidamente. Esto significa que la posibilidad de radiación innecesaria para otras personas va disminuyendo con los días.

### **¿Cómo se pueden exponer otras personas a la radiación de mi cuerpo?**

Las radiaciones emitidas por el yodo radiactivo de su cuerpo son muy similares a los rayos X empleados para tomar una radiografía. Esto hace que las personas que permanecen a poca distancia suya y por tiempo prolongado puedan estar expuestas a recibir una cantidad de radiación innecesaria y evitable.

Además de la radiación señalada existe la posibilidad que otras personas cercanas a Ud. puedan ingerir directamente pequeñas cantidades de yodo radiactivo eliminado de su cuerpo por la orina, saliva o sudor.

### ¿Cómo puedo reducir el riesgo de exposición a radiaciones de otras personas?

Si bien la cantidad de yodo radiactivo presente en su cuerpo es pequeña y no hay evidencias de que la radiación proveniente de él pueda causar un problema, de todas maneras es necesario disminuir al máximo las posibilidades de exposición. Los tres principios básicos para evitar la exposición innecesaria a las radiaciones son:

- **DISTANCIA:** Evite el contacto muy próximo a otras personas. La radiación disminuye en forma muy importante con la distancia.
- **TIEMPO:** La radiación a otras personas depende de cuánto tiempo permanezcan junto a Ud. Por lo tanto evite los contactos prolongados con otras personas.
- **HIGIENE:** La buena higiene minimiza las posibilidades de contaminación directa con yodo radiactivo. Como la mayoría del yodo deja su cuerpo por la orina es muy importante que Ud. se lave muy bien las manos después de ir al baño.

### Consejos Prácticos:

- Los pacientes deben hospitalizarse en una habitación aislada de una institución de salud que cuente con la autorización respectiva de la CCHEN bajo régimen de aislamiento radiactivo.
- Se requiere ayuno de entre 2-4 horas previo a la administración de  $^{131}\text{I}$  el que se debe mantener por otras 2 horas post-terapia. Se recomienda el uso de bloqueadores selectivos de bomba de protones en dosis de 20-40 mg/día y antieméticos para evitar gastritis y náuseas.
- Pida a su médico que le dé detalles de todas la recomendaciones necesarias para evitar una radiación innecesaria para las personas cercanas y otros individuos. Aclare todas sus dudas y no tema preguntar.
- Duerma solo en los primeros días después del tratamiento. En este período evite dar besos y tener relaciones sexuales. Evite mantener contactos cercanos y prolongados con otras personas, especialmente con niños y embarazadas que son más sensibles a las radiaciones que los adultos.
- Si tiene un niño pequeño o cuida alguno solicite instrucciones especiales a su médico. Evite tenerlo en su falda, alimentarlo o mudarlo. Si está dando pecho debe dejar de amamantar ya que el yodo está presente en la leche materna. Deberá sustituir la alimentación del bebé por otra leche.
- Lave muy bien sus manos después de ir al baño. Utilice papel higiénico en mayor cantidad que la habitual. Tire la cadena 2 ó 3 veces después que vaya al baño. Mantenga la taza del baño especialmente limpia. A los hombres se les recomienda orinar sentados para evitar salpicar orina fuera de la taza o en sus bordes.
- Beba abundante líquido para eliminar mayor cantidad de orina. Consuma caramelos ácidos o jugo de limón para ayudar a la salivación y evitar la retención de yodo en las glándulas salivales. Mantenga su cepillo de dientes separado de los del resto de su familia.

- Separe para su uso exclusivo un juego de cubiertos (cuchara y tenedor) y lávelos separadamente del resto con abundante agua. Evite morderse la uñas y llevarse objetos a la boca tales como lápices, cadenas, etc.
- Destine una toalla para ser usada sólo por Ud. Lave su ropa interior y ropa de cama aparte del resto y con enjuagues adicionales de agua.

### **Recomendaciones para una dieta baja en Yodo** (menos de 50 µg/día)

#### Objetivo:

- Disminución de la cantidad de yodo de su cuerpo.
- Mejorar la captación de I-131 en el tejido tiroideo remanente.

Se debe iniciar 2 semanas antes de la fecha programada para el tratamiento y continuar por dos días después del tratamiento.

#### Eliminar el consumo de:

- Sal yodada. Se permite el uso de sal pura de mar o de roca sin aditivos.
- Productos del mar. Pescados, mariscos y algas.
- Salsa de Soya y alimentos que contengan soya (Tofu).
- Alimentos preparados con sal yodada.
- Alimentos con colorantes o anilinas rojas o amarilla. Jaleas, jugos en polvo.
- Alimentos salados. Papas fritas, maní y similares, cecinas, productos de cocktail.
- Conservas con sal yodada.
- Lácteos: leche, yogurt, queso, crema, manjar, chocolates.
- Yema de huevo. Se permite la clara de huevo.
- Medicamentos que contengan yodo, tales como: algunos multivitamínicos con minerales, amiodarona (Consultar con su médico).

#### Evitar el consumo de:

- Uso de desinfectantes con yodo en la piel (povidona yodada, alcohol yodado).
- Autobronceantes y tinturas.
- Comer en lugares en los que no conozca los componentes de los alimentos (restaurantes) o consumo de comida envasada.

#### Alimentos permitidos:

- Todas las carnes no aliñadas: vacuno, cerdo, aves, cordero, cecinas con bajo contenido de sal.
- Todas las verduras excepto ruibarbo y cáscara de papa.
- Todas las frutas y jugos naturales.
- Acompañamientos: arroz, legumbres, pasta o fideos en pequeña cantidad.
- Bebidas: té, café, gaseosas, alcohol.

Recomendaciones adicionales:

- Verificar el contenido de yodo de los envases ▪ En caso de dudas consultar con su médico que le administrará el tratamiento.

## **ANEXO 8. Metodología de la Revisión Bibliográfica**

### **Búsqueda sistemática de la literatura:**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificación de guías de práctica clínica.

Las bases de datos consultadas fueron TRIPDATABASE, MEDLINE, LILACS.

Periodo cubierto en años: los últimos 5 años.

Se obtuvieron 5 guías de práctica clínica a las que se le aplicó un instrumento para evaluar su la calidad denominado AGREE. Se seleccionaron 2 guías de práctica clínica que fueron utilizadas como base para la elaboración de la presente GPC.

Nombrar las GPC seleccionadas:

- Revised American Thyroid Association management Guidelines for patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.
- NCC Guidelines Version 2.-2013. Thyroid Carcinoma.

Se seleccionaron algunas recomendaciones de las guías antes citadas, mediante el análisis de los estudios que apoyaban las recomendaciones y luego se adaptaron los niveles de evidencia y la clasificación de las recomendaciones de estas guías a la tabla de evidencias y recomendaciones utilizada por el Ministerio de Salud.

### **Aportes de los expertos en la búsqueda no sistemática de la literatura:**

Se distribuyeron las preguntas de la GPC a los distintos expertos que forman parte del grupo elaborador de esta GPC.

Las búsquedas se realizaron de forma individual y aportaron los estudios que respondían a la pregunta.

Se realizó una búsqueda manual de 252 estudios y los resultados no publicados de la iniciativa INCATIR (Estudio de Incidencia de Cáncer de Tiroides) patrocinado por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

### **Preguntas de búsqueda de evidencia:**

¿Cuáles son los factores que se asocian con un riesgo aumentado de Cáncer de tiroides?

¿Qué pacientes tienen mayor riesgo de cáncer diferenciado de tiroides y requieren tamizaje?

¿Cuáles son los criterios clínicos de sospecha de nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides?

¿Cómo se estudia y maneja un paciente con nódulo tiroideo?

¿Cuál es el estudio preoperatorio, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides?

¿Cuál es el manejo de Cáncer de tiroides en mujeres embarazadas y niños?

¿Cuáles son los criterios clínicos de sospecha de CDT?

**Criterios de inclusión:**

Pacientes: estudios que incluyeran pacientes sanos expuestos a factores de riesgo para desarrollar cáncer de tiroides, pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado no medular en cualquier etapa del cáncer, de todas las edades, sexo, incluyendo mujeres embarazadas.

Incluye todos los niveles de atención.

**Tipos de publicación:**

Guías de práctica clínica.

Revisiones sistemáticas de la literatura.

Estudios primarios (Estudios de cohortes, Casos y controles, ensayos clínicos controlados, series de casos, estudios comparativos, ensayos clínicos randomizados, estudios descriptivos, revisiones).

**Bases de datos consultadas:**

MEDLINE a través de PUBMED.

**Base de datos MEDLINE vía PUBMED: Términos de búsqueda:**

|                               |                                    |
|-------------------------------|------------------------------------|
| Clinical practice guideline   | Differentiated thyroid cancer[ TW] |
| Guideline[ TW]                | Cáncer diferenciado de tiroides    |
| "Thyroid neoplasms"[MeSH]     | suppression[TW]                    |
| thyroid"[TW]                  | "cancer"[ TW]                      |
| "neoplasms"[TW])              | Preoperative[TW]                   |
| "thyroid neoplasms"[TW]       | "diagnosis"[Subheading]            |
| "thyroid"[TW]                 | "diagnosis"[ TW]                   |
| "carcinoma"[ TW]              | "diagnosis"[MeSH])                 |
| "thyroid carcinoma"[ TW]      | "neck"[MeSH]                       |
| "risk factors"[MeSH ]         | "neck"[ TW]                        |
| "risk"[ TW]                   | cervical"[ TW])                    |
| "factors"[ TW])               | "secondary"[Subheading]            |
| "risk factors"[ TW])          | "secondary"[ TW]                   |
| "humans"[MeSH].               | "metastatic"[ TW])                 |
| "thyroid cancer [TW]          | "lymph nodes"[MeSH]                |
| risk adapted follow up"[ TW]  | "lymph"[ TW]                       |
| tsh suppression TW            |                                    |
| thyroid cancer" [TW]          | "nodes"[ TW])                      |
| "lymph nodes"[ TW]            | risk stratification                |
| "Differentiated thyroid"[ TW] | "recurrence" [ TW]                 |
| Thyroglobulin"[ TW]           | Follow up[ TW]                     |
| Preoperative"[ TW]            | "diagnosis"[MeSH]                  |
| "neck"[MeSH]                  | "cervical"[                        |
| "secondary""[ TW]             | "thyroid neoplasms"[MeSH]          |
| "thyroid neoplasms" "[ TW]    | "metastatic[ TW]                   |
| "neoplasms"[                  | "tsh suppression" [ TW]            |



**Periodo de búsqueda:** 1993- 2013.

Los expertos seleccionaron artículos anteriores al año 1993 cuando consideraron esencial su incorporación en base a su criterio clínico.

**Criterios de exclusión:**

Estudios experimentales de laboratorio realizados en animales.

Algunos expertos aportaron las estrategias de búsqueda para responder las siguientes preguntas:

**¿Cuáles son los factores que se asocian con un riesgo aumentado de CDT?**

Base de datos bibliográfica: MEDLINE

("thyroid neoplasms"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "thyroid neoplasms"[All Fields] OR ("thyroid"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "thyroid carcinoma"[All Fields]) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms]).

Se encontraron 2490 resúmenes de los cuales seleccionamos estudios observacionales de corte transversal, casos/controles y de cohortes que consideraron el cáncer de tiroides como variable de respuesta y estudiaron distintas variables de exposición. En la literatura la mayor parte de la evidencia disponible en CDT corresponde a series clínicas, algunas de ellas de gran extensión.

**¿Cuál es el estudio preoperatorio, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Cáncer diferenciado de Tiroides?**

Base de datos bibliográfica: Búsqueda bibliográfica abierta en MEDLINE

Estrategia de búsqueda: Thyroid cancer and Thyroglobulin and Follow up

Estrategia de búsqueda Preoperative[All Fields] AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("neck"[MeSH Terms] OR "neck"[All Fields] OR "cervical"[All Fields]) AND ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("lymph nodes"[MeSH Terms] OR ("lymph"[All Fields] AND "nodes"[All Fields]) OR "lymph nodes"[All Fields]) AND ("thyroid neoplasms"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "thyroid neoplasms"[All Fields] OR ("thyroid"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "thyroid cancer"[All Fields]

Estrategia de búsqueda 3: "tsh suppression and thyroid cancer".

Estrategia de búsqueda 4: tsh[All Fields] AND suppression[All Fields] AND ("thyroid neoplasms"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "thyroid neoplasms"[All Fields] OR ("thyroid"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "thyroid cancer"[All Fields]).

Grupos de riesgo

Estrategia 5: "Differentiated thyroid cancer recurrence risk stratification".

La evidencia proveniente de la búsqueda bibliográfica fue clasificada de acuerdo a los niveles de evidencia y recomendaciones de las tablas del anexo N° 9.

## ANEXO 9. Niveles de Evidencia y Recomendaciones

### Niveles de Evidencia

| Nivel de evidencia | Descripción  |
|--------------------|--|
| 1                  | Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Metaanálisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. |
| 2                  | Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.  |
| 3                  | Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.  |
| 4                  | Opinión de expertos.   |

### Grados de Recomendación

| Grado | Descripción   |
|-------|---|
| A     | <b>Altamente recomendada</b> , basada en estudios de buena calidad.<br>En intervenciones, Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados ensayos clínicos aleatorizados Revisiones sistemáticas; Informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.    |
| B     | <b>Recomendada</b> basada en estudios de calidad moderada.<br>En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. |
| C     | Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar.   |
| I     | <b>Información insuficiente</b><br>Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.   |

## ANEXO 10. Glosario de Términos

- CDT: Cáncer diferenciado de tiroides
- AC TG+ Ac Antitiroglobulina AcTg
- Tg: Tiroglobulina
- Tg-US: Tiroglobulina ultrasensible
- RhTSH: TSH recombinante
- (ATA Px R A y Eco R B)
- NEM: neoplasia endocrina múltiple
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- TSH Hormona estimulante
- PET CT Tomografía por emisión de positrones
- TC: tomografía computada
- T4L Hormona tiroidea T4
- Ac anti TPO: Ac antiperoxidasa Tiroidea
- Tc99: tecnecio 99
- CMT: Cáncer medular de tiroides
- PAF punción con aguja fina
- <sup>18</sup>FDG: fluorodesoxiglucosa, marcado con flúor 18
- 18FDG PET CT: tomografía por emisión de positrones o PET
- <sup>131</sup>I: radioyodo
- RM: Resonancia magnética
- VPP: Valor predictivo positivo
- VPN: Valor predictivo negativo
- CCHEN: Comisión Chilena de Energía Nuclear
- (SA)sensibilidad analítica
- (SF)sensibilidad funcional
- mCi : milicurie
- Guías LATS Guía Sociedad latinoamericana de Tiroides
- Guías ATA Guía de la asociación de tiroides americana
- CRM 457 human tiroglobulin references material

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. diciembre de 1977;7(6):481-93.
2. Tourniaire J. [Management of the solitary thyroid nodule; clinical evaluation]. *Ann Endocrinol*. 1993;54(4):226-9.
3. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. agosto de 2009;39(8):699-706.
4. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 21 de octubre de 2004;351(17):1764-71.
5. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. septiembre de 2007;36(3):707-735, vi.
6. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. junio de 2010;16(3):468-75.
7. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 21 de octubre de 2004;351(17):1764-71.
8. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol*. junio de 2011;7(6):354-61.
9. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. noviembre de 2006;91(11):4295-301.
10. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest*. septiembre de 1980;3(3):283-92.
11. Choi N, Moon W-J, Lee JH, Baek JH, Kim DW, Park S-W. Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 1 de abril de 2011;52(3):312-6.
12. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. junio de 2008;93(6):2173-80.

13. Mathias Guiu X. Pathology and genetics of tumours of enoocrin organs Lyon: Who classification of Tumours. 2004.
14. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* noviembre de 2009;19(11):1167-214.
15. Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE, Kartun KF, Khurana K, Kort K, et al. Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* diciembre de 2006;12(6):609-14.
16. Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 2011;96(11):3390-7.
17. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 23 de agosto de 2012;367(8):705-15.
18. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet.* 23 de marzo de 2013;381(9871):1058-69.
19. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol.* junio de 2011;7(6):354-61.
20. Brauer VFH, Eder P, Miehle K, Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R. Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* octubre de 2005;15(10):1169-75.
21. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JJ, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology.* junio de 2000;215(3):801-6.
22. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* noviembre de 2007;17(11):1061-6.
23. Wémeau J-L, Caron P, Schvartz C, Schlienger J-L, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 2002;87(11):4928-34.

24. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2002;87(9):4154-9.
25. Friguglietti CUM, Lin CS, Kulcsar MAV. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *The Laryngoscope.* octubre de 2003;113(10):1820-6.
26. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* febrero de 1999;50(2):197-202.
27. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Sørensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ.* 2 de octubre de 1993;307(6908):828-32.
28. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L, et al. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2007;92(9):3424-8.
29. Nielsen VE, Bonnema SJ, Jørgensen HB, Grupe P, Hegedüs L. [Stimulation with 0,3 mg recombinant human thyrotropin (rhTSH) increases the effect of 131I therapy in patients with nontoxic nodular goiter. A prospective, randomized, double-blind trial--secondary publication]. *Ugeskr Laeger.* 20 de noviembre de 2006;168(47):4098-101.
30. Fast S, Hegedüs L, Grupe P, Nielsen VE, Bluhme C, Bastholt L, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy of nodular goiter allows major reduction of the radiation burden with retained efficacy. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2010;95(8):3719-25.
31. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2003;88(12):5773-7.
32. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* junio de 2004;10(3):269-75.
33. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* diciembre de 1994;41(6):719-24.
34. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control CCC.* julio de 2009;20(5):525-31.
35. Arturi F, Russo D, Schlumberger M, du Villard JA, Caillou B, Vigneri P, et al. Iodide symporter gene expression in human thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* julio de 1998;83(7):2493-6.

36. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* marzo de 2012;22(3):258-68.
37. Howlader N, NAMkM, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J,. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010 [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD,; 2013 [citado 8 de agosto de 2013]. Recuperado a partir de: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/)
38. Edge SB, Byrd, DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual.* 2010 p. 87-96.
39. Verburg FA, Mäder U, Tanase K, Thies E-D, Diessl S, Buck AK, et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients  $\geq 45$  years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 2013;98(1):172-80.
40. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* noviembre de 1994;97(5):418-28.
41. Unidad Vigilancia enfermedades no transmisibles y estudios, Depto. Epidemiología, Subsecretaría salud Pública. 1° Informe Registros Nacionales de cáncer de Chile.Quinquenio 2003-2007 [Internet]. Chile: Ministerio de Salud - Chile; 2012 p. 2-178. Report No.: N°1. Recuperado a partir de: <http://epi.minsal.cl/epi/Onotransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf>
42. Memon A, Godward S, Williams D, Siddique I, Al-Saleh K. Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study. *Acta Oncol Stockh Swed.* mayo de 2010;49(4):447-53.
43. Neta G, Rajaraman P, Berrington de Gonzalez A, Doody MM, Alexander BH, Preston D, et al. A prospective study of medical diagnostic radiography and risk of thyroid cancer. *Am J Epidemiol.* 15 de abril de 2013;177(8):800-9.
44. Wingren G, Hallquist A, Hardell L. Diagnostic X-ray exposure and female papillary thyroid cancer: a pooled analysis of two Swedish studies. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* diciembre de 1997;6(6):550-6.
45. Inskip PD, Ekblom A, Galanti MR, Grimelius L, Boice JD Jr. Medical diagnostic x rays and thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1 de noviembre de 1995;87(21):1613-21.
46. Rosario PW, Mineiro Filho AFC, Prates BSS, Silva LCO, Lacerda RX, Calsolari MR. Ultrasonographic screening for thyroid cancer in siblings of patients with apparently sporadic papillary carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* agosto de 2012;22(8):805-8.
47. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* marzo de 1995;141(3):259-77.

48. Bhatti P, Veiga LHS, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res.* diciembre de 2010;174(6):741-52.
49. Fuzik M, Prysyazhnyuk A, Shibata Y, Romanenko A, Fedorenko Z, Gulak L, et al. Thyroid cancer incidence in Ukraine: trends with reference to the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys.* marzo de 2011;50(1):47-55.
50. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, Attard M, Giordano C, Arena S, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J Natl Cancer Inst.* 18 de noviembre de 2009;101(22):1575-83.
51. Sechopoulos I, Hendrick RE. Mammography and the risk of thyroid cancer. *AJR Am J Roentgenol.* marzo de 2012;198(3):705-7.
52. Poljak NK, Kontić M, Colović Z, Jerončić I, Luksić B, Mulić R. Iodine intake and epidemiological characteristics of thyroid cancer: comparison between inland and littoral Croatia. *Acta Clin Croat.* septiembre de 2011;50(3):329-39.
53. Xu L, Li G, Wei Q, El-Naggar AK, Sturgis EM. Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 1 de marzo de 2012;118(5):1228-35.
54. Przybylik-Mazurek E, Pach D, Kuźniarz-Rymarz S, Tracz-Bujnowicz M, Szafraniec K, Skalniak A, et al. Positive family history of thyroid disease as a risk factor for differentiated thyroid carcinoma. *Pol Arch Med Wewnętrznej.* diciembre de 2011;121(12):441-6.
55. Berker D, Isik S, Ozuguz U, Tutuncu YA, Kucukler K, Akbaba G, et al. Prevalence of incidental thyroid cancer and its ultrasonographic features in subcentimeter thyroid nodules of patients with hyperthyroidism. *Endocrine.* febrero de 2011;39(1):13-20.
56. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park DJ, Ahn S-H, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck.* mayo de 2011;33(5):691-5.
57. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* marzo de 2013;148(3):396-402.
58. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2013;98(2):474-82.
59. Shih S-R, Chiu W-Y, Chang T-C, Tseng C-H. Diabetes and thyroid cancer risk: literature review. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:578285.
60. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ. Spectrum and Risk of Neoplasia in Werner Syndrome: A Systematic Review. *PLoS ONE [Internet].* 1 de abril de 2013 [citado 1 de julio



de 2013];8(4). Recuperado a partir de:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3613408/>

61. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. marzo de 2011;20(3):464-72.
62. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg Chic Ill 1960*. mayo de 2006;141(5):489-494; discussion 494-496.
63. NCCN National Comprhensive cancer network. Thyroid Carcinoma [Internet]. NCCN; 2013. Recuperado a partir de: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf)
64. Kim E, Park JS, Son K-R, Kim J-H, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. abril de 2008;18(4):411-8.
65. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg*. julio de 2008;32(7):1552-8.
66. Lee DW, Ji YB, Sung ES, Park JS, Lee YJ, Park DW, et al. Roles of ultrasonography and computed tomography in the surgical management of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. febrero de 2013;39(2):191-6.
67. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1 de enero de 2003;97(1):90-6.
68. Duren M, Yavuz N, Bukey Y, Ozyegin MA, Gundogdu S, Açbay O, et al. Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region. *World J Surg*. noviembre de 2000;24(11):1290-4.
69. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, Van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med*. julio de 1984;101(1):25-8.
70. Sclabas GM, Staerke GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg*. diciembre de 2003;186(6):702-709; discussion 709-710.

71. De los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med.* julio de 1990;150(7):1422-7.
72. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med.* marzo de 1981;70(3):511-8.
73. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 1992;75(3):714-20.
74. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* septiembre de 2007;246(3):375-381; discussion 381-384.
75. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, 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.* agosto de 2002;26(8):879-85.
76. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg.* noviembre de 1997;174(5):474-6.
77. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg Chic Ill 1960.* abril de 1998;133(4):419-25.
78. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* enero de 1996;5(1):43-63.
79. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery.* diciembre de 2003;134(6):946-954; discussion 954-955.
80. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JDI. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg.* septiembre de 2005;71(9):731-4.
81. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart J-M, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 2005;90(10):5723-9.
82. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* enero de 1996;5(1):43-63.
83. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg.* enero de 2002;26(1):22-8.

84. Wang TS, Dubner S, Sznyter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* enero de 2004;130(1):110-3.
85. Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* julio de 2004;130(7):857-60.
86. Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, Ntitsias T, Paulou K, Samaras A, et al. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* diciembre de 2004;28(12):1275-81.
87. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med.* enero de 2013;38(1):18-24.
88. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* junio de 2008;37(2):419-435, ix-x.
89. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, 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 Off J Am Thyroid Assoc.* diciembre de 2010;20(12):1341-9.
90. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* noviembre de 2009;19(11):1167-214.
91. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, Du Pasquier Fédiaevsky L, Fierrard H, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* agosto de 2012;167(2):267-75.
92. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2012;97(8):2748-53.
93. Tomoda C, Miyauchi A. Undetectable serum thyroglobulin levels in patients with medullary thyroid carcinoma after total thyroidectomy without radioiodine ablation. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* julio de 2012;22(7):680-2.
94. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2004;89(8):3668-76.

95. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer*. diciembre de 2005;12(4):773-803.
96. Rouxel A, Hejblum G, Bernier M-O, Boëlle P-Y, Ménégau F, Mansour G, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. noviembre de 2004;89(11):5362-8.
97. Rosario PW, Mineiro Filho AFC, Prates BSS, Silva LCO, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. noviembre de 2012;22(11):1140-3.
98. Rosario PW, Mineiro Filho AFC, Prates BSS, Silva LCO, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. noviembre de 2012;22(11):1140-3.
99. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. junio de 2010;32(6):689-98.
100. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. octubre de 2009;19(10):1043-8.
101. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. *Clin Nucl Med*. enero de 2013;38(1):25-8.
102. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, Du Pasquier Fédiaevsky L, Fierrard H, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. agosto de 2012;167(2):267-75.
103. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 3 de mayo de 2012;366(18):1674-85.
104. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 3 de mayo de 2012;366(18):1663-73.
105. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Minimal extrathyroid extension does not affect the relapse-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma measuring 4 cm or less over the age of 45 years. *Surg Today*. 2006;36(1):12-8.

106. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery*. diciembre de 2011;150(6):1242-9.
107. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, 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 meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2012;97(8):2754-63.
108. Jung TS, Kim TY, Kim KW, Oh YL, Park DJ, Cho BY, et al. Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. abril de 2007;54(2):265-74.
109. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2013;169(1):23-9.
110. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. octubre de 2012;22(10):1007-15.
111. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. abril de 2006;47(4):648-54.
112. Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM. Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. julio de 2004;89(7):3285-9.
113. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. noviembre de 2002;43(11):1482-8.
114. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (131)I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. septiembre de 2002;87(9):4063-8.
115. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. marzo de 2006;91(3):926-32.

116. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) <sup>131</sup>I-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2007;92(9):3542-6.
117. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* marzo de 2009;160(3):431-6.
118. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella AJ, Larson SM, Grewal RK, et al. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mayo de 2008;49(5):764-70.
119. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med.* marzo de 1983;8(3):123-6.
120. Goslings BM. Proceedings: Effect of a low iodine diet on <sup>131</sup>I therapy in follicular thyroid carcinomata. *J Endocrinol.* marzo de 1975;64(3):30P.
121. Pluijmen MJHM, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AMP, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* abril de 2003;58(4):428-35.
122. American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine <sup>131</sup>I : practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* abril de 2011;21(4):335-46.
123. Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* diciembre de 2005;15(12):1321-31.
124. Murcutt G, Edwards J, Boakye J, Davenport A. Hemodialysis of chronic kidney failure patients requiring ablative radioiodine therapy. *Kidney Int.* junio de 2008;73(11):1316-9.
125. Kaptein EM, Levenson H, Siegel ME, Gadallah M, Akmal M. Radioiodine dosimetry in patients with end-stage renal disease receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2000;85(9):3058-64.
126. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* diciembre de 2011;21(12):1317-22.
127. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CHCN, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* julio de 2012;77(1):132-8.

128. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* agosto de 2012;22(8):778-83.
129. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2007;92(9):3590-4.
130. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2006;91(4):1364-9.
131. Park E-K, Chung J-K, Lim IH, Park DJ, Lee DS, Lee MC, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* febrero de 2009;36(2):172-9.
132. Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA. Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. *Clin Nucl Med.* febrero de 2011;36(2):109-12.
133. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* julio de 2011;21(7):707-16.
134. Kloos RT. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2010;95(12):5241-8.
135. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 2008;93(1):76-81.
136. Pacini F, Castagna MG. New insight in the follow-up strategies of differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(6 Suppl):36-9.
137. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 2007;92(1):82-7.
138. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet A-L, Mundler O, Toubreau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2011;96(5):1352-9.



139. Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2008;93(5):1519-25.
140. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* diciembre de 1987;28(12):1888-91.
141. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 1995;80(5):1488-92.
142. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2001;86(9):4092-7.
143. Fatourehchi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2002;87(4):1521-6.
144. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mayo de 1999;9(5):435-41.
145. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med.* 2 de septiembre de 2003;139(5 Pt 1):346-51.
146. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 1998;83(4):1121-7.
147. Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2013;98(8):3104-10.
148. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of Thyroglobulin Antibody Positivity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Position Statement. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 3 de agosto de 2013;
149. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* junio de 2006;154(6):787-803.
150. Fatourehchi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments



on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance. *Semin Nucl Med.* abril de 2000;30(2):107-14.

151. Freudenberg LS, Frilling A, Kühl H, Müller SP, Jentzen W, Bockisch A, et al. Dual-modality FDG-PET/CT in follow-up of patients with recurrent iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol.* diciembre de 2007;17(12):3139-47.
152. Dong M-J, Liu Z-F, Zhao K, Ruan L-X, Wang G-L, Yang S-Y, et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* agosto de 2009;30(8):639-50.
153. Ma C, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* agosto de 2010;163(2):177-83.
154. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* junio de 2013;40(6):874-80.
155. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2006;91(8):2892-9.
156. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* octubre de 2006;47(10):1587-91.
157. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* julio de 2011;96(7):2105-11.
158. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* marzo de 2012;22(3):310-7.
159. Pötzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Becherer A, Pirich C, 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 (Oxf).* octubre de 2006;65(4):519-23.
160. Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T, Frömke C, Marlowe RJ, Heusner T, et al. Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal:

- 124I PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. diciembre de 2010;37(12):2267-76.
161. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, et al. Lithium as a potential adjuvant to <sup>131</sup>I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. marzo de 1999;84(3):912-6.
162. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MPM, Pereira AM, Morreau J, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. junio de 2006;64(6):617-24.
163. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 14 de febrero de 2013;368(7):623-32.
164. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2006;91(8):2892-9.
165. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. abril de 2004;27(4):334-9.
166. Kebebew E, Peng M, Reiff E, Treseler P, Woeber KA, Clark OH, et al. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery*. diciembre de 2006;140(6):960-966; discussion 966-967.
167. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev*. junio de 2013;34(3):439-55.
168. Cabanillas ME, Hu MI, Durand J-B, Busaidy NL. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *J Thyroid Res*. 2011;2011:985780.
169. National Cancer Institute. FDA Approval for Sorafenib Tosylate - National Cancer Institute [Internet]. 2013 [citado 29 de noviembre de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-sorafenib-tosylate>
170. DCTD, NCI, NIH, DHHS. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, [Internet]. 2006. Recuperado a partir de: (<http://ctep.cancer.gov>),
171. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 14 de febrero de 2013;368(7):623-32.
172. Fabián Pitoia<sup>1</sup>, Laura Ward<sup>2</sup>, Nelson Wohl<sup>3</sup>. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53-7.

173. Rocha AS, Paternot S, Coulonval K, Dumont JE, Soares P, Roger PP. Cyclic AMP inhibits the proliferation of thyroid carcinoma cell lines through regulation of CDK4 phosphorylation. *Mol Biol Cell*. noviembre de 2008;19(11):4814-25.
174. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. diciembre de 1996;81(12):4318-23.
175. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. septiembre de 1998;8(9):737-44.
176. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 1992;75(2):344-50.
177. Kamel N, Güllü S, Dağci Ilgin S, Corapçioğlu D, Tonyukuk Cesur V, Uysal AR, et al. Degree of thyrotropin suppression in differentiated thyroid cancer without recurrence or metastases. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. diciembre de 1999;9(12):1245-8.
178. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. febrero de 2010;20(2):135-46.
179. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2012;97(8):2543-65.
180. Mazzaferri EL. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. febrero de 2011;96(2):265-72.
181. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. septiembre de 1997;82(9):2862-6.
182. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. Bethesda, MD; 2006.
183. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res*. septiembre de 2009;156(1):167-72.
184. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 6 de enero de 2006;13(2):427-53.
185. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, Reiners C, Luster M, Breuer CK, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev*. diciembre de 2011;32(6):798-826.

186. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* febrero de 2006;16(2):109-42.
187. Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology.* mayo de 2005;235(2):604-13.
188. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crinò A, Andreo M, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 2001;86(10):4644-8.
189. Brignardello E, Corrias A, Isolato G, Palestini N, Cordero di Montezemolo L, Fagioli F, et al. Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2008;93(12):4840-3.
190. Corrias A, Mussa A, Baronio F, Arrigo T, Salerno M, Segni M, et al. Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Arch Pediatr Adolesc Med.* agosto de 2010;164(8):714-9.
191. Mazzaferri EL, Sipos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck ultrasonography to define the extent of tumor invasion? *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* junio de 2008;18(6):597-602.
192. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol.* enero de 2008;20(1):59-65.
193. Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* noviembre de 1998;49(5):619-28.
194. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery.* diciembre de 1988;104(6):1157-66.
195. Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* agosto de 2002;12(8):683-702.
196. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* junio de 2010;20(6):587-95.
197. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* septiembre de 2011;34(8):e219-223.

198. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung B-M, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *CytoJournal*. 2008;5:6.
199. Collins BT, Cramer HM, Tabatowski K, Hearn S, Raminhos A, Lampe H. Fine needle aspiration of medullary carcinoma of the thyroid. Cytomorphology, immunocytochemistry and electron microscopy. *Acta Cytol*. octubre de 1995;39(5):920-30.
200. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. diciembre de 2008;22(6):929-39.
201. Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, Pasha TL, Zhang PJ, LiVolsi VA. Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. *Endocr Pathol*. 2006;17(3):225-34.
202. Franco C, Martínez V, Allamand JP, Medina F, Glasinovic A, Osorio M, et al. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM Off Publ Soc Appl Immunohistochem*. mayo de 2009;17(3):211-5.
203. Saleh HA, Feng J, Tabassum F, Al-Zohaili O, Husain M, Giorgadze T. Differential expression of galectin-3, CK19, HBME1, and Ret oncoprotein in the diagnosis of thyroid neoplasms by fine needle aspiration biopsy. *CytoJournal*. 2009;6:18.
204. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol*. marzo de 2004;48(1):12-9.
205. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. abril de 1996;37(4):598-605.
206. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2001;86(4):1568-73.
207. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. marzo de 2002;56(3):377-82.
208. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2001;86(4):1568-73.
209. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*. marzo de 2005;12(1):49-64.

210. Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* enero de 2011;21(1):31-5.
211. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. noviembre de 2012;48(16):3082-92.
212. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 1997;82(11):3637-42.
213. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer.* 15 de julio de 2003;98(2):356-62.
214. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev.* junio de 2013;34(3):439-55.