

Nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides: actualización el consenso brasileño

Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro

Pedro Wesley Rosario¹, Laura S. Ward², Gisah A. Carvalho³, Hans Graf³, Rui MB Maciel⁴, Léa Maria Z. Maciel⁵, Ana Luisa Maia⁶, Mario Vaisman⁷

¹Serviço de Endocrinologia e Instituto de Ensino e Pesquisa, Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil
²Laboratório de Genética Molecular del Cáncer y Endocrinología, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp), Campinas, SP, Brasil
³Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Universidade Federal do Paraná (SEMPR/UFRPR), Curitiba, PR, Brasil
⁴Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp), São Paulo, SP, Brasil
⁵Divisão de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil
⁶Setor de Tireoide, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HC-UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
⁷Serviço de Endocrinologia, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Facultad de Medicina, Universidad Federal de Río de Janeiro (HUCFF/UFRJ), Río de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondencia a:

Pedro Wesley Rosario
 Instituto de Ensino e Pesquisa,
 Santa Casa de Belo Horizonte Rua
 Domingos Vieira, 590 30150-240 –
 Belo Horizonte, MG, Brasil

pedrorosario@globocom

Recibido el 24/Abr/2013
 Recibido el 25/Abr/2013

ABSTRACTO

Los nódulos tiroideos son hallazgos frecuentes, especialmente cuando se utilizan métodos de imagen sensibles. Aunque el cáncer de tiroides es relativamente raro, su incidencia está aumentando, particularmente en términos de tumores pequeños, que tienen una relevancia clínica incierta. La mayoría de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides presentan resultados clínicos satisfactorios cuando el tratamiento es apropiado y su tasa de mortalidad es similar a la de la población general. Sin embargo, la recaída ocurre en una fracción considerable de estos pacientes, y algunos pacientes dejan de responder al tratamiento convencional y finalmente mueren a causa de su enfermedad. Por lo tanto, el desafío es cómo identificar a las personas que requieren un manejo más agresivo de la enfermedad y al mismo tiempo evitar que la mayoría de los pacientes reciban tratamientos y procedimientos innecesarios. Hemos actualizado el Consenso Brasileño publicado en 2007, destacando los avances diagnósticos y terapéuticos que los participantes, en representación de varios centros universitarios brasileños, consideran más relevantes en la práctica clínica. La formulación de las presentes directrices se basó en la experiencia de los participantes y en una revisión de la literatura relevante. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(4):240-64

Palabras clave

Nódulos tiroideos; cáncer de tiroides; consenso brasileño; actualizar

RESUMEN

Los nódulos tireoidianos son muy frecuentes, sobretodo cuando se emplean métodos sensibles de imagen. Empora o câncer seja proporcionalmente raro, su incidencia vem aumentando, especialmente de tumores pequenos, cuya evolución clínica es incierta. La mayoría de los pacientes con carcinoma diferenciado de tireoide evolucionan cuando se trata adecuadamente, con índices de mortalidad similares a la población general. Por otro lado, un porcentaje não desprezível apresenta recidivas y algunas eventualmente no responden a las terapias convencionais, evolucionando para óbito. Así, el desafío es distinguir a los pacientes merecedores de conductas más agresivas y, al mismo tiempo y no menos importante, poupar a la mayor parte de tratamientos y procedimientos desnecesarios. Actualizamos el Consenso Brasileiro publicado en 2007, ressaltando los avances diagnósticos y terapéuticos que los participantes, de diferentes Centros Universitarios de Brasil, consideramos más relevantes para la práctica clínica. La elaboración de estas palabras está basada en la experiencia de los participantes y la revisión de la literatura pertinente. *Arq Bras*

Metabolismo del endocrinol. 2013;57(4):240-64

Descriptores

Nódulo de tireoide; cáncer de tiroide; consenso brasileño; actualización

INTRODUCCIÓN

Se Varias enfermedades de la tiroides pueden presentarse como nódulos. Según estudios poblacionales realizados con adultos en áreas con suficiente yodo, aproximadamente del 4 al 7% de las mujeres y el 1% de los hombres presentan nódulos tiroideos palpables (1,2). Sin embargo, la prevalencia de nódulos indicados por exámenes de ultrasonido (US) es sustancialmente mayor, alcanzando hasta el 68% de la población (3,4); frecuencias tan altas suelen encontrarse entre mujeres mayores (5). Aunque la mayoría de los nódulos tiroideos son benignos, se debe descartar la posibilidad de que sean malignos; El 95% de los tumores malignos son carcinomas bien diferenciados (6,7).

Aunque la incidencia actual del cáncer de tiroides no supera los 24 casos por 100.000 personas (7), la incidencia ha ido aumentando en los últimos años (7) hasta convertirse en el cuarto tipo de tumor maligno más común entre las mujeres brasileñas (8). Esta mayor incidencia se asocia principalmente con un mayor número de carcinomas papilares pequeños (6).

Las recomendaciones aquí descritas fueron preparadas según el modelo proporcionado por las Directrices de Proyecto (Projeto Diretrizes) de la Asociación Médica Brasileña (Associação Médica Brasileira – AMB) y el Consejo Federal de Medicina (Conselho Federal de Medicina – CFM) (9), que es un iniciativa de alcance nacional ya conocida por la comunidad médica y académica brasileña. Consistentemente, se utilizaron los niveles de recomendación o los grados de solidez de la evidencia empleados por ese modelo, como se describe en la Tabla 1 (9).

Tras la selección de participantes con actividad académica establecida y experiencia clínica relacionada con la tiroides, se elaboraron las cuestiones clínicas que fundamentaron las recomendaciones. La literatura correspondiente se ubicó en las bases de datos Med-Line-PubMed, EMBASE y SciELO-LILACS.

Tabla 1.Recomendaciones según el nivel de evidencia (9)

Recomendación	Fuerza de la evidencia
A	Estudios experimentales y observacionales con mejor consistencia.
B	Estudios experimentales y observacionales con menor consistencia.
C	Informes de casos (estudios no controlados)
D	Opinión que carece de evaluación crítica, basada en consenso, estudios fisiológicos o modelos animales.

ABORDAJE DE LOS PACIENTES CON NÓDULOS TIROIDES

¿Qué información clínica se debe recoger?

Respecto a los pacientes con nódulos tiroideos, se debe realizar una entrevista clínica y un examen físico exhaustivos. Aunque estos métodos suelen no ser ni sensibles ni específicos, algunos de los datos que proporcionan son indicativos de un mayor riesgo de malignidad (5,10-14) (Tabla 2).

Tabla 2.Datos de la historia clínica y exploración física que sugieren mayor riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos.

Género masculino; edad < 20 o > 70 años; antecedentes de exposición a radiaciones ionizantes o radioterapia de cuello en la infancia o la adolescencia; diagnóstico previo de cáncer de tiroides tratado mediante tiroidectomía parcial
Antecedentes familiares (de primer grado) de cáncer de tiroides, especialmente cuando afectan a dos o más familiares en el caso de carcinoma diferenciado.
Síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN II), el síndrome de Cowden, el síndrome de Pendred, el síndrome de Werner, el complejo de Carney y la poliposis adenomatosa familiar.
Nódulos grandes o de rápido crecimiento con síntomas compresivos.
Nódulos duros, adheridos a tejidos profundos, con poca movilidad; asociado con parálisis de la cuerda vocal ipsilateral; o linfadenopatía cervical.
Nódulos detectados incidentalmente en FDG-PET (captación focal) en pacientes con cáncer

La confirmación de que estos datos son sospechosos de malignidad requiere comparación con los resultados de los exámenes de imagen.

Como se mostrará más adelante, los nódulos que son grandes o que se consideran sospechosos en un examen ecográfico deben someterse a una biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF), independientemente de la historia clínica del paciente. Por el contrario, los nódulos que son pequeños y no se consideran sospechosos en la ecografía requieren investigación adicional sólo en pacientes con alto riesgo clínico de malignidad, en cuyo caso los antecedentes personales y familiares se vuelven significativamente relevantes.

Recomendación 1

Se considera que las personas con antecedentes personales o familiares de cáncer de tiroides, antecedentes de exposición a la radiación en la niñez o la adolescencia, o nódulos descubiertos incidentalmente en una tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET; captación focal) tienen un alto riesgo de cáncer de tiroides. Recomendación B).

¿Cuáles son las pruebas de laboratorio recomendadas?

Hormona estimulante de la tiroides (TSH) sérica

Como la evaluación clínica no siempre es indicativa de disfunción tiroidea, se deben medir los niveles de TSH.

Siempre que se detecta hiperfunción, incluso cuando es subclínica, está indicada la gammagrafía tiroidea, preferiblemente con yodo radiactivo (RAI), para establecer si el nódulo tiene alta o baja captación. En aproximadamente el 10% de los pacientes con nódulos solitarios, la TSH está suprimida y el nódulo tiene una alta captación. En tales casos, la PAAF es innecesaria porque este tipo de nódulo es excepcionalmente maligno (5,15).

Cuando los niveles de TSH están elevados, se pueden medir los niveles de anticuerpos antitiroideos peroxidasa (anti-TPO) para confirmar un diagnóstico de tiroiditis autoinmune. Cuando la ecografía muestra un nódulo bien definido, los criterios para indicar una PAAF son los mismos en pacientes con y sin tiroiditis de Hashimoto (16). Aunque algunos estudios han demostrado una correlación directa entre los niveles séricos de TSH y el riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos e incluso con la estadificación inicial (17,18), los datos actualmente disponibles no respaldan la indicación de ningún abordaje particular en pacientes con nódulos tiroideos y normal. -Niveles de TSH demasiado altos o elevados.

Niveles séricos de calcitonina y tiroglobulina.

Varios estudios han evaluado la utilidad de la calcitonina sérica (basal y estimulada) para el diagnóstico temprano del carcinoma medular de tiroides (CMT) esporádico en pacientes con nódulos tiroideos (19-22). Sin embargo, la interpretación de los resultados de la calcitonina (basal y estimulada) y la relación costo-beneficio son controvertidas y pueden ser más interesantes en pacientes con nódulos pequeños y mayores de 40 años (21). La sensibilidad y especificidad de los niveles séricos de tiroglobulina (Tg) son relativamente bajos para el diagnóstico de cáncer de tiroides (23).

Recomendación 2

Los niveles séricos de TSH deben medirse en la evaluación inicial, principalmente para eliminar la posibilidad de nódulos autónomos o hiperfuncionantes (Recomendación A).

Recomendación 3

Excepto en pacientes con sospecha clínica o antecedentes familiares de MTC o neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN II), no es necesaria la medición de la calcitonina sérica (Recomendación C).

Recomendación 4

No se recomiendan los niveles séricos de Tg para distinguir entre nódulos tiroideos benignos y malignos (Recomendación B).

¿Cuál es el papel de los métodos de imagen?

Ultrasonido de cuello

La ecografía es un método excelente para la detección de nódulos tiroideos, con una sensibilidad de aproximadamente el 95% (24), que es mayor que otros métodos sofisticados como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (IRM) y que a menudo resulta en modificaciones de decisiones basadas exclusivamente en los hallazgos de la palpación (25). La ecografía permite evaluar el tamaño, la composición y las características del nódulo. Además, la ecografía puede detectar ganglios linfáticos sospechosos en el cuello y, eventualmente, la compresión o invasión de estructuras adyacentes a la tiroides (26).

La ecografía también se utiliza en diagnóstico (*p.ej.*, PAAF dirigida) y terapéutica (*p.ej.*, aspiración de quistes, inyección de etanol, terapia con láser) y para monitorear el crecimiento de nódulos.

Algunos hallazgos ecográficos se asocian con un mayor riesgo de malignidad. Dichos hallazgos incluyen hipoecogenicidad (especialmente si hay hipoecogenicidad marcada); microcalcificaciones; márgenes irregulares; vascularización predominante o exclusivamente central detectada por Doppler; diámetro anteroposterior mayor en comparación con el diámetro transversal (27-31); y, más concretamente, la detección de ganglios linfáticos del cuello con características sospechosas. Sin embargo, los hallazgos ecográficos por sí solos no permiten una diferenciación absoluta entre lesiones benignas y malignas (24).

La evaluación de la elasticidad del nódulo (elastografía) demuestra una mayor rigidez en los tumores malignos. Aunque la elastografía no puede reemplazar a la ecografía convencional, cuando se realizan juntas (elastografía más ecografía), la sensibilidad y especificidad de la evaluación mejoran (32). Además, aún deben establecerse los casos en los que la elastografía podría ser clínicamente decisiva cuando se combina con la ecografía, así como sus limitaciones y los medios potenciales para minimizar estas limitaciones (33).

Recomendación 5

La ecografía del cuello debe realizarse en todos los pacientes con nódulos tiroideos (Recomendación A).

Tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones.

Ni la TC ni la RM pueden diferenciar entre lesiones benignas y malignas tan bien como la ecografía; por lo tanto, estos métodos rara vez están indicados para la evaluación de los nódulos tiroideos. Sin embargo, estas modalidades de imagen

son útiles en la evaluación del bocio subesternal y la compresión o invasión de estructuras adyacentes, como la tráquea (34). A pesar de ^{18}F -FDG-PET es útil para diferenciar entre lesiones benignas y malignas (35), esta técnica aún no es fácilmente accesible y es bastante costosa. Además, esta técnica sofisticada no permite descartar la PAAF y podría ser más útil para los casos con citología indeterminada (35).

Recomendación 6

Rara vez se necesitan TC, MRI y FDG-PET para la evaluación de los nódulos tiroideos (Recomendación B).

Gammagrafía isotópica

La gammagrafía con radionúclidos es importante para determinar si los nódulos están hiperfuncionantes. Los nódulos hiperfuncionantes con o sin supresión extranodular son excepcionalmente malignos (5,15). La gammagrafía se puede realizar con ^{131}I y ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Los radioisótopos de yodo son absorbidos y organizados por la tiroides y son los isotipos preferidos porque del 3 al 8% de los nódulos que hiperfuncionan cuando se mapean con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Las exploraciones Tc son hipofuncionantes con yodo (36). La gammagrafía también está indicada en nódulos con citología, que es sugestiva de tumor folicular en pacientes con TSH normal baja o baja, si no se realizó antes (37).

Recomendación 7

La gammagrafía tiroidea está indicada cuando se sospecha un nódulo funcional (TSH subnormal) (Recomendación A) o la citología sugiere un tumor folicular (Recomendación B).

¿Cuándo está indicada una biopsia por aspiración con aguja fina?

La PAAF es el mejor método disponible para distinguir entre lesiones benignas y malignas (5), incluso en el caso de nódulos menores de 1 cm (3) o mayores de 4 cm (38). Además, la FNA es un procedimiento ambulatorio sencillo y de bajo costo que prácticamente no presenta complicaciones graves. Sin embargo, enfatizamos la importancia de que un médico experimentado realice este procedimiento, así como la necesidad de un citopatólogo experimentado que pueda analizar con precisión el material de la biopsia.

Los nódulos tiroideos menores de 1 cm representan microcarcinomas en un porcentaje considerable de los casos (3).

Sin embargo, la alta frecuencia de microcarcinomas encontrados sólo en autopsias (39), su baja tasa de progresión incluso sin tratamiento (40,41) y el hecho de que la probabilidad de curación no se ve afectada cuando el tratamiento se retrasa hasta que el tumor muestra crecimiento. (40) minimizan las preocupaciones asociadas con la detección de microcarcinomas. Consistentemente, la investigación se centra en el diagnóstico de carcinomas mayores de 1 cm.

Recomendación 8

Cuando se han descartado nódulos hiperfuncionantes o puramente quísticos, la indicación de la PAAF se basa en la historia clínica del paciente, el tamaño del nódulo y los hallazgos ecográficos (Recomendación B). Estas indicaciones se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Indicaciones de PAAF en pacientes con nódulos tiroideos (excepto nódulos hiperfuncionantes o puramente quísticos)

Tamaño del nódulo	PAAF indicada
< 5 milímetros	No indicado
≥ 5 milímetros	Pacientes con alto riesgo de malignidad o nódulo sospechoso en ecografía.
≥ 10 milímetros	Nódulo hipoecoico sólido.
≥ 15 milímetros	Nódulo sólido iso o hiperecoico.
≥ 20 milímetros	Nódulo complejo o espongiiforme.
Nódulo con aparente invasión extratiroides	Todo
Ganglio linfático sospechoso en EE.UU.	PAAF de ganglios linfáticos

En nódulos < 10 mm sin invasión aparente o ganglios linfáticos sospechosos se considera aceptable la monitorización con ecografía, con PAAF cuando el nódulo supera los 10 mm.

Incluso sin hallazgos sospechosos de Estados Unidos.

¿Qué enfoques se siguen de la citología?

El *Instituto Nacional del Cáncer* (NCI, EE. UU.) celebró una conferencia multidisciplinaria, en la que se estableció que los resultados de la citopatología deben reflejar la impresión diagnóstica del citopatólogo de manera sucinta y clara, sin dejar lugar a malentendidos interpretativos. El sistema de clasificación sugerido para tal fin, conocido como Sistema Bethesda (42), se describe en la tabla 4. A continuación se muestra el abordaje de los pacientes en función de los resultados de la citología (Figura 1).

Recomendación 9

Se recomienda la cirugía cuando los resultados de la citología indican una malignidad sospechosa (categoría V de Bethesda) o una malignidad confirmada (categoría VI de Bethesda) (Recomendación A).

Tabla 4. Sistema Bethesda de informes de citopatología de tiroides.

Categoría	
I	Muestra no diagnóstica o insatisfactoria
II	Benigno
III	Atipia/lesión folicular de significado indeterminado
IV	Tumor folicular o sospechoso de tumor folicular
V	Malignidad sospechosa
VI	Maligno

Recomendación 10

Cuando los resultados de la citología son indicativos de un tumor folicular (categoría IV de Bethesda), la gammagrafía es útil para la toma de decisiones. La eliminación de los nódulos hiperfuncionantes no es obligatoria; sin embargo, los nódulos hipofuncionantes siguen siendo una indicación de cirugía (Recomendación B).

Recomendación 11

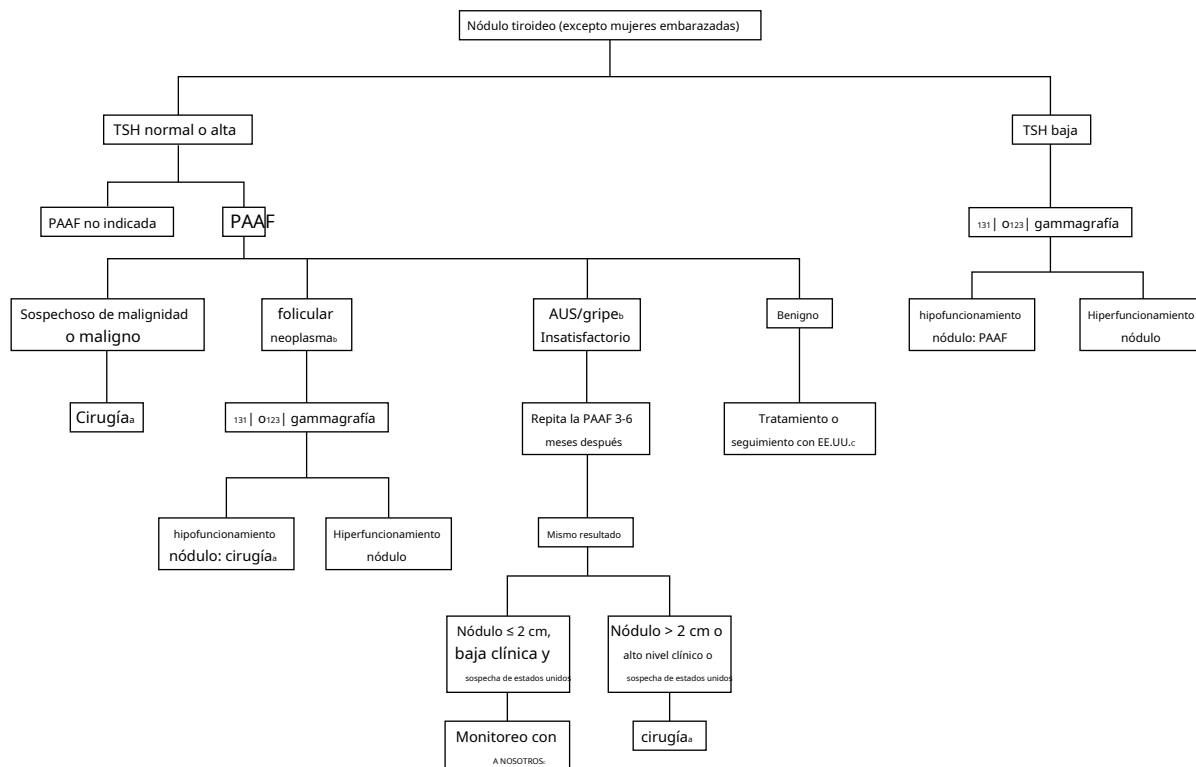
Cuando la citología indica lesión folicular o atipia de significado indeterminado (categoría Bethesda III), se recomienda repetir la PAAF de 3 a 6 meses después. Cuando los resultados persisten, la cirugía está indicada en pacientes con alta sospecha clínica o ecográfica.

de malignidad o nódulos mayores de 2 cm. Se debe vigilar a los pacientes con nódulos ≤ 2 cm y baja sospecha clínica y ecográfica de cáncer (Recomendación C).

Recomendación 12

Cuando la muestra de biopsia no es satisfactoria para el análisis citológico (categoría I de Bethesda), se recomienda repetir la PAAF dirigida por EE. UU. de 3 a 6 meses después (Recomendación B). Cuando los resultados persisten, la cirugía está indicada en pacientes con alta sospecha clínica o ecográfica de malignidad o nódulos mayores de 2 cm. Se debe vigilar a los pacientes con nódulos ≤ 2 cm y baja sospecha clínica y ecográfica de cáncer (Recomendación C).

Algunos estudios (43-45) han demostrado que cuando la citología es benigna pero el nódulo muestra una combinación de hallazgos ecográficos compatibles con malignidad, la repetición de la PAAF puede ser útil, independientemente del crecimiento del nódulo, ya que la tasa de malignidad en casos tan discordantes es sustancialmente más alta que la tasa tradicional de falsos negativos de la FNA, que varía del 1 al 3% (42).



AUS, atipia de significado incierto; FLUS, lesión folicular de significado incierto.

„Consulte el alcance de la cirugía en R14, R15, R28, R30-32.

„Cuando están disponibles, los marcadores moleculares son útiles.

„Ver R24-26.

Figura 1. Abordaje sugerido en pacientes con nódulos tiroideos.

¹⁸La FDG-PET ayuda a descartar malignidad en nódulos tiroideos con citología indeterminada (35); sin embargo, como es caro y de difícil acceso,¹⁸La FDG-PET no se recomienda como procedimiento de rutina en este contexto.

¿Cuál es la utilidad de los marcadores moleculares?

Se han evaluado varios marcadores moleculares, especialmente en lo que respecta a nódulos tiroideos con citología indeterminada. Marcadores como HBME, galectina y CK19, entre otros, pueden medirse en cualquier laboratorio que realice pruebas inmunohistoquímicas de rutina. Estos marcadores son útiles en la identificación de tumores malignos, en particular carcinomas papilares (46). Aunque su sensibilidad alcanza 0,85 a 0,93, su especificidad varía de 0,43 a 0,71 como máximo (47). Mutaciones en genes específicos (como *BRAF V600E* y *RAS*) o reordenamientos genéticos (como *RET/PTC* y *PAX8-PPAR γ*) también puede contribuir a la identificación de malignidad (48). Desafortunadamente, un panel con estos cuatro marcadores (*BRAF*, *RAS* y reordenamientos *RET/PTC* y *PAX8/PPAR γ*) no logra identificar el 36% de los casos malignos (sensibilidad del 64%) en la práctica clínica (49). Se están investigando otros marcadores, como los microARN (50). Recientemente, una nueva prueba diseñada para descartar malignidad mostró un alto valor predictivo negativo (95%) en nódulos con citología indeterminada (51).

Recomendación 13

Los marcadores moleculares son útiles para definir la naturaleza de los nódulos tiroideos, especialmente aquellos con citología indeterminada (categoría Bethesda III o IV) (Recomendación A). Consistentemente, las recomendaciones quirúrgicas anteriores (especialmente **R10yR11**) pueden modificarse cuando se utilizan marcadores moleculares.

¿Cuál debería ser el alcance de la cirugía cuando la malignidad es indeterminada?

Recomendación 14

Se recomienda una tiroidectomía total en las siguientes condiciones: (i) cuando la enfermedad nodular es bilateral; (ii) cuando una enfermedad nodular está asociada a la radiación; (iii) cuando la citología sea indicativa de una malignidad sospechosa; y (iv) cuando la citología es indeterminada y el nódulo mide > 4 cm o ≤ 4 cm pero se asocia con una alta sospecha clínica o ecográfica de cáncer (Recomendación B).

Recomendación 15

La lobectomía se considera suficiente en la enfermedad nodular unilateral y esporádica cuando (i) el nódulo mide ≤ 4 cm, la citología es indeterminada y la sospecha clínica y ecográfica de malignidad es baja o (ii) la citología no es satisfactoria (Recomendación B).

Como el riesgo de malignidad previo a la prueba se modifica cuando se utilizan marcadores moleculares o exploraciones con FDG-PET, la extensión de la cirugía descrita anteriormente puede modificarse en función de sus resultados.

¿Cuál es el abordaje en niños y adolescentes?

Recomendación 16

Las recomendaciones descritas anteriormente también se aplican en el caso de nódulos tiroideos en la infancia y la adolescencia (Recomendación B).

En mujeres embarazadas la gammagrafía con isótopos está contraindicada. La cirugía aumenta el riesgo de aborto espontáneo en el primer trimestre y de parto prematuro en el tercer trimestre; por lo tanto, la cirugía es más segura cuando se realiza en el segundo trimestre (52). Además, el retraso en el inicio del tratamiento del carcinoma diferenciado diagnosticado durante el embarazo no parece estar asociado con la progresión de la enfermedad ni interferir con la probabilidad de curación (53). Partiendo de esas premisas, las recomendaciones en nódulos detectados durante el embarazo son las siguientes:

Recomendación 17

Las mujeres embarazadas con nódulos grandes, invasión aparente o ganglios linfáticos sospechosos en la ecografía deben someterse a una PAAF (Recomendación A). En el resto de los casos, cuando los niveles de TSH se suprimen espontáneamente, se recomienda seguimiento con ecografía (Recomendación B). Cuando los niveles de TSH son normales o elevados, se indica la PAAF como se describe en la tabla 3; sin embargo, también es aceptable la monitorización con ecografía (sin FNA) (Recomendación B).

Recomendación 18

Cuando no se realiza PAAF en la valoración inicial, se debe realizar cuando el nódulo presente un crecimiento significativo en el transcurso del embarazo (Recomendación B).

Recomendación 19

En caso de citología indeterminada, se puede indicar cirugía en el segundo trimestre si hay crecimiento nódulo significativo (Recomendación B). La cirugía también puede ser

Se realiza en el segundo trimestre cuando la citología indica malignidad sospechosa o malignidad y el tumor presenta un crecimiento significativo o la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado (Recomendación B). Los niveles de TSH deben mantenerse bajos ($< 0,5$ mUI/L) en pacientes con citología maligna hasta la cirugía (Recomendación C).

Recomendación 20

Después del parto, se debe reevaluar el manejo de la paciente de acuerdo con las recomendaciones habituales (Recomendación A).

Cuando esté indicado, ¿cuáles son las opciones terapéuticas no quirúrgicas para la enfermedad nodular benigna?

Varios estudios han sugerido que el uso de levotiroxina (T4) con la consiguiente reducción de los niveles de TSH suprime el crecimiento de los nódulos (54-56). Sin embargo, los efectos adversos de la terapia hormonal sobre el sistema cardiovascular y el metabolismo óseo (57,58) limitan su uso.

En pacientes con nódulos solitarios benignos se puede considerar la destrucción focal mediante escleroterapia con etanol o fotocoagulación con láser (59,60). Cuando el problema principal es la hiperfunción tiroidea provocada por un nódulo autónomo, el tratamiento con fármacos anti tiroideos a largo plazo es una opción interesante en pacientes de edad avanzada (60).

En varios pacientes con bocio multinodular, la captación de yodo no es homogénea y es relativamente baja debido a la presencia de nódulos inactivos (es decir, "hipofuncionantes" en la gammagrafía) o supresión del tejido paranodular. A medida que dichas áreas se concentran¹³¹ Muy débilmente, la eficacia de este tratamiento se ve comprometida. El uso de dosis bajas de TSH recombinante aumenta significativamente¹³¹ Lo uso en estos pacientes y permite que incluso actividades bajas reduzcan eficazmente el tamaño del bocio entre un 30 y un 50 % en un año (60-62).

Recomendación 21

No se recomienda el tratamiento supresor con T4 para la enfermedad nodular benigna del tiroides (Recomendación B).

Recomendación 22

Se puede considerar la escleroterapia con alcohol para los nódulos quísticos o predominantemente quísticos (Recomendación B).

Recomendación 23

Tratamiento del bocio multinodular no tóxico con¹³¹ Se puede optimizar mediante la administración previa de dosis bajas de TSH recombinante (Recomendación B).

¿Cómo se debe controlar a los pacientes no sometidos a cirugía?

Aunque el riesgo de malignidad de los nódulos sin indicación de PAAF (63) o cirugía es bajo [citología benigna (5,42), nódulos pequeños con citología insatisfactoria (64,65) o lesiones foliculares/atipia indeterminadas, y antecedentes clínicos no sospechosos y US], se recomienda la monitorización con US para detectar un eventual crecimiento de nódulos, aunque es un hecho reconocido su baja especificidad para el diagnóstico de malignidad (44,66). El intervalo entre las ecografías varía de 6 a 24 meses y se define dependiendo del número de evaluaciones previas y de los cambios en el tamaño del nódulo en relación con ecografías anteriores.

Recomendación 24

Cuando no se realiza una PAAF en la evaluación inicial, se debe realizar cuando los nódulos cumplan con los criterios enumerados en la Tabla 3 (Recomendación B).

Recomendación 25

En casos de citología benigna, la PAAF debe repetirse cuando los nódulos presenten un crecimiento significativo ($> 50\%$ respecto al volumen inicial; Recomendación C).

Recomendación 26

Se debe considerar la cirugía en nódulos que progresan con el tiempo y cuya citología inicial fue indeterminada o insatisfactoria (Recomendación B).

MANEJO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

En Brasil y en todo el mundo, los métodos de imagen sensibles, como la ecografía, se están volviendo cada vez más accesibles para una población que envejece, aumentando así el número de personas diagnosticadas con pequeños nódulos que, incluso cuando se confirma que son malignos, presentan una progresión incierta. La alta frecuencia de carcinomas que sólo se encuentran durante las autopsias (39) y los estudios prospectivos realizados con pacientes japoneses con microcarcinomas no sometidos a cirugía (40,41) sugieren que un gran número de estos tumores nunca presentan progresión clínica, lo que parece explicar la baja tasa de mortalidad de los carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) a pesar de su mayor incidencia (6,7).

La mayoría de los pacientes con CDT presentan buenos resultados cuando reciben el tratamiento adecuado. Sin embargo, la recaída ocurre en un porcentaje importante de los casos, y algunos de estos casos dejan de responder al tratamiento convencional y eventualmente mueren a causa de su enfermedad. El desafío, por lo tanto, es identificar a los individuos que requieren un tratamiento más agresivo y, al mismo tiempo, e igualmente importante, evitar que la mayoría de los pacientes reciban tratamientos y procedimientos innecesarios. Por lo tanto, a los efectos de la planificación terapéutica y la definición del mejor enfoque de seguimiento para los pacientes con CDT, la evaluación del riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad es crucial.

¿Cuándo se debe realizar la cirugía inicial?

La tiroidectomía está indicada junto con un diagnóstico de CDT. Sin embargo, los pacientes con una esperanza de vida baja debido a una enfermedad grave asociada podrían evitar la tiroidectomía y recibir tratamiento paliativo en caso de enfermedad avanzada o progresiva. Del mismo modo, cuando la cirugía representa un riesgo por el estado del paciente, pero se espera que éste mejore, la tiroidectomía podría retrasarse algunos meses, siempre que el tumor no progrese o crezca (67). Lo mismo ocurre con las mujeres diagnosticadas al inicio del embarazo, quienes también deben ser sometidas a un seguimiento con ecografía. La cirugía puede estar indicada en el segundo trimestre si el tumor está creciendo (ver Recomendación 19) o después del parto si el tumor está estable (53). En ausencia de contraindicaciones, se deben suprimir los niveles de TSH ($< 0,5$ mUI/L) en pacientes que no van a ser intervenidos quirúrgicamente o deben esperar algunos meses antes de realizar la cirugía.

Salvo circunstancias excepcionales, cualquier retraso entre el diagnóstico de CDT y la tiroidectomía es injustificado.

¿Qué evaluación preoperatoria se recomienda?

Se debe realizar una ecografía preoperatoria para identificar la multicentralidad del tumor, lo que respalda la elección de la tiroidectomía total como tratamiento inicial, así como para buscar metástasis no palpables en los ganglios linfáticos (26,68) porque su presencia requiere una disección modificada del cuello. Aunque no está indicado para este propósito, los resultados de la ecografía también pueden sugerir una invasión traqueal y/o esofágica por parte del tumor (26). Cualquier ganglio linfático sospechoso debe evaluarse mediante PAAF.

La TC, la RM, la esofagoscopia o la laringotraqueoscopia no se recomiendan de forma rutinaria y sólo están indicadas

en caso de sospecha clínica o ecográfica de invasión de estructuras adyacentes (69,70). Debe evitarse el uso de contraste yodado; sin embargo, cuando es necesario contraste yodado para evaluar mejor la extensión de la enfermedad, la terapia con ^{131}I Yo, cuando esté indicado, deberá ser aplazado por al menos un mes (71).

Como la lesión permanente del nervio laríngeo recurrente es poco común cuando la tiroidectomía la realizan cirujanos experimentados y rara vez ocurre de manera asintomática antes de la cirugía, no recomendamos la realización rutinaria de videolaparoscopia preoperatoria. Lo mismo se aplica a la medición de los niveles de calcio sérico en relación con el hipoparatiroidismo.

Recomendación 27

Se recomienda la ecografía preoperatoria de cuello, incluso en pacientes asintomáticos sin ganglios linfáticos palpables, para evaluar la multicentralidad del tumor, la presencia de metástasis ganglionares y la invasión extratiroidea (Recomendación B). No se recomienda ningún otro estudio de forma rutinaria (Recomendación B).

¿Cuál debe ser el alcance de la tiroidectomía?

La tiroidectomía total es el procedimiento quirúrgico más recomendado en pacientes con CDT. La lobectomía puede estar indicada en pacientes con carcinoma papilar esporádico, unifocal clásico ≤ 1 cm y sin linfadenopatía aparente o invasión extratiroidea (67,72-75).

En pacientes sometidos inicialmente a tiroidectomía parcial, se puede evitar la complementación quirúrgica en los casos de carcinoma papilar que presenten las características descritas anteriormente, así como en los casos de carcinoma folicular mínimamente invasivo y la variante folicular capsulada del carcinoma papilar (sin invasión vascular) que midan hasta 2cm.

Recomendación 28

La tiroidectomía total es el procedimiento quirúrgico de elección en pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma papilar (Recomendación A).

Recomendación 29

La indicación de complementación quirúrgica en pacientes inicialmente sometidos a tiroidectomía parcial debe tener en cuenta los datos anatomopatológicos en particular y el riesgo individual que supone la novedosa intervención (Recomendación A).

¿Cuál es el manejo quirúrgico de los ganglios linfáticos?

Las metástasis en los ganglios linfáticos son hallazgos frecuentes cuando se establece el diagnóstico de cáncer papilar (76). Como la palpación del cuello no produce hallazgos anormales en la mayoría de los casos (77), se necesita una ecografía preoperatoria y una evaluación perioperatoria cuidadosa por parte del cirujano. Siempre que se sospeche metástasis mediante ecografía o durante la cirugía, el paciente debe ser sometido a tiroidectomía total y disección ganglionar terapéutica, incluso en el caso de tumores ≤ 1 cm, porque la resección completa del tumor mejora el pronóstico (78).

Incluso cuando la ecografía preoperatoria y la evaluación perioperatoria son negativas, muchos pacientes con carcinoma papilar presentan micrometástasis en los ganglios linfáticos en el compartimento central (79). Sin embargo, no hay datos consistentes que demuestren que la disección electiva de esos ganglios linfáticos reduzca el riesgo de recaída. Terapia adyuvante con ^{131}I . La supresión de T_4 y TSH puede ayudar a controlar la progresión de eventuales micrometástasis no resecadas (80). Sin embargo, es probable que dicha progresión no se produzca de forma natural en la mayoría de los casos (81).

Aunque algunos estudios han informado una baja morbilidad asociada con la disección electiva de los ganglios linfáticos del compartimento central (79,82), otros autores encontraron un mayor riesgo de hipoparatiroidismo transitorio y permanente (83), incluso cuando el procedimiento lo realizan cirujanos experimentados.

Los ganglios linfáticos de los compartimentos laterales (II a IV) y el triángulo posterior también pueden verse afectados por metástasis de cáncer papilar de tiroides (76). Sin embargo, la extirpación de esos ganglios linfáticos parece ejercer un impacto significativo sólo en pacientes con metástasis detectadas clínicamente o mediante ecografía (68).

Recomendación 30

Cuando se sospecha afectación de los ganglios linfáticos del compartimento central, está indicada la disección terapéutica de este compartimento (Recomendación A). Cuando se confirma la presencia de metástasis en el período pre o perioperatorio, la disección debe incluir los ganglios linfáticos del compartimento ipsilateral (Recomendación B).

Recomendación 31

Cuando se sospecha afectación de los ganglios linfáticos de los compartimentos laterales, está indicada la disección terapéutica de estos compartimentos (Recomendación A). Cuando se confirma la presencia de metástasis en el período pre o perioperatorio, la disección debe incluir los ganglios linfáticos del compartimento central (Recomendación B).

Recomendación 32

En pacientes sin sospecha de metástasis en la ecografía preoperatoria y en la evaluación perioperatoria del cirujano, se puede considerar la disección electiva de los ganglios linfáticos del compartimento central cuando los tumores miden > 4 cm o hay invasión extratiroidea aparente (Recomendación C).

Aunque el *BRAF* La mutación genética se asocia con una mayor agresividad inicial del carcinoma papilar, incluida una mayor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos; los datos disponibles no son suficientes para descartar o indicar la disección electiva de los ganglios linfáticos del compartimento central debido a la ausencia o presencia de esta mutación. , respectivamente (84,85).

¿Cómo se debe realizar la estadificación después de la cirugía?

Los objetivos de la estadificación postoperatoria son los siguientes: 1) estimar el riesgo de mortalidad; 2) establecer el riesgo de recaída; 3) evaluar la calidad de la cirugía; 4) definir el tratamiento individualizado inicial; y 5) uniformar los términos y facilitar la comunicación entre el personal multidisciplinario que participa en el tratamiento y seguimiento del paciente.

El sistema de estadificación formulado por el *Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer/ Unión Internacional contra el Cáncer/ AJCC/UICC* basado en el tamaño del tumor, la invasión extratiroidea, los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia (TNM) y la edad, se recomienda para todos los tipos de tumores, incluidos los tumores de tiroides, como un intento de estandarizar la descripción de la extensión del tumor. Como ese sistema no considera otros factores que se sabe influyen en la progresión y el pronóstico de los pacientes con CDT, su capacidad para predecir la persistencia y recaída de estos tumores es limitada, mientras que es más útil en la estimación de la tasa de mortalidad asociada a la enfermedad. En cualquier caso, el tamaño tumoral, la presencia y extensión de la invasión extratiroidea y de metástasis ganglionares y a distancia son parámetros relevantes en la elección del tratamiento inicial.

Algunas variantes histológicas, como las células altas y columnares, el carcinoma folicular extensamente invasivo y el carcinoma pobremente diferenciado, exhiben un comportamiento más agresivo (72,78). Otros signos de mal pronóstico incluyen atipia nuclear considerable, necrosis tumoral e invasión vascular, todos los cuales sugieren grados más bajos de diferenciación tumoral (86).

El impacto del compromiso de los ganglios linfáticos en el pronóstico es controvertido. Según las opiniones predominantes, las metástasis en los ganglios linfáticos que son macroscópicas, están presentes en gran número o se caracterizan por extensión extracapsular.

sión aumentan el riesgo de recaída y mortalidad en pacientes mayores de 45 años (87,88).

Por lo tanto, describimos cuatro categorías de riesgo de enfermedad persistente o recurrente en la tabla 5.

Excluimos de esa estratificación a niños y adolescentes, ya que en esos casos debe particularizarse la clasificación de riesgo porque, a pesar de la alta frecuencia de casos de enfermedad no restringida a la tiroides, su pronóstico a largo plazo es excelente (67,72).

Recomendación 33

La estadificación inicial de los pacientes debe realizarse según el sistema TNM. Sin embargo, la estratificación del riesgo debe considerar también otros datos anatomopatológicos (subtipo histológico, invasión vascular, libre o

márgenes afectados) así como la evaluación postoperatoria para lograr mejores estimaciones del riesgo de recurrencia (Recomendación B).

¿Cómo se cuantifican los tejidos que quedan tras la cirugía?

Incluso cuando se informa que la tiroidectomía es total, se recomienda la cuantificación del tejido tiroideo remanente, especialmente cuando la cirugía la realiza un cirujano con poca o desconocida experiencia. Para ello, la ecografía de cuello es superior a la gammagrafía y también proporciona información sobre la persistencia de metástasis en los ganglios linfáticos (89,90). Para ello, se requiere un intervalo de 3 meses entre la cirugía y la evaluación ecográfica (90). El análisis de la vascularización mediante Doppler puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial de

Tabla 5. Estratificación del riesgo de recurrencia.

Datos anatomopatológicos e información postoperatoria.						
Riesgo	Tamaño del tumor y extratiroideo invasión	Ganglio linfático metástasis	Metástasis distante	Histología	Resección tumoral ^b	Aceptación de la WBS
Alto (cualquier hallazgo)	Extenso extratiroideo invasión (pT4)	> 10 LN afectados o > 3 NL con ECE o cualquier linfa metastásica nudo > 3 cm	M1 ^a		Incompleto	Distante (M1)
Intermedio (cualquiera hallazgo)	> 4cm	4-10 LN afectados o 1-3 LN con ECE		Subtipo agresivo o invasión vascular		Cuello ectópico (LN)
Intermedio (tanto recomendaciones)	≤ 4 cm con mínimo extratiroideo invasión (pT3)	1-3 LN sin ECE				
	2-4 cm sin extratiroideo invasión (pT2)	1-3 LN sin ECE				
	2-4 cm con mínimo extratiroideo invasión (pT3)	cN0 ^c				
Bajo (todos los resultados)	≤ 4 cm sin extratiroideo invasión	cN0 ^c				
	≤ 2 cm sin extratiroideo invasión (pT1)	1-3 LN sin ECE	M0 ^a	Clásico, sin invasión vascular	Completo	Cama tiroidea ^d
	≤ 2 cm con mínimo extratiroideo invasión (pT3)	cN0 ^c				
Muy bajo (todos los resultados)	≤ 1 cm sin extratiroideo invasión (pT1a)					
	1-2 cm sin extratiroideo invasión (pT1b), soltero	cN0 ^c	M0 ^a	Clásico, sin invasión vascular	Completo	

LN: ganglios linfáticos; ECE: LN: extensión extracapsular; WBS: exploración de cuerpo entero.

^aDetectado en evaluación clínica o radiológica o WBS posterior a la terapia; ^bBasado en la descripción del cirujano y evaluación postoperatoria; ^ccN0: sin metástasis en la evaluación pre-US y perioperatoria, con (pN0) o sin (pNx) disección electiva; ^dSólo cuando ¹³¹I está indicada la ablación.

lesiones en el lecho tiroideo y para determinar si los ganglios linfáticos son benignos o metastásicos.

Recomendación 34

La medición de los restos tiroideos y la evaluación postoperatoria del cuello deben realizarse preferentemente mediante ecografía Doppler (Recomendación B).

Recomendación 35

Se deben considerar reintervenciones quirúrgicas cuando la ecografía muestra grandes restos tiroideos o metástasis en los ganglios linfáticos (Recomendación B).

Cuando es¹³¹¿Está indicada ablación/terapia después de tiroidectomía total?

Tratamiento con¹³¹I está indicado para pacientes con resección tumoral incompleta o metástasis aparentes después de tiroidectomía y que no son candidatos para una reintervención quirúrgica. En pacientes con resección tumoral aparentemente completa pero con riesgo alto o intermedio de enfermedad persistente (87,91), el tratamiento adyuvante¹³¹I influye en el pronóstico (92) y, por tanto, se recomienda.

¹³¹I La ablación I no está indicada para pacientes de muy bajo riesgo (67,72,73,75,93-95).

En el resto de los pacientes, es decir, aquellos con bajo riesgo de enfermedad persistente/recurrente, la ablación es controvertida (67,96). En tales casos, la administración de¹³¹I puede conferir beneficios adicionales como la mejora de la especificidad de las Tg séricas y la detección temprana de metástasis en una exploración de cuerpo entero (WBS). Sin embargo, en pacientes con niveles de Tg estimulada ≤ 1 ng/ml y sin anomalías en la ecografía unos meses después de la tiroidectomía, la especificidad de ese marcador no se ve afectada por el tejido remanente; se sabe que una EDT después¹³¹I la administración I no detecta metástasis (97,98); y el riesgo de recaída es bajo, incluso cuando¹³¹I No soy administrado (90,99,100). Por esas razones, este criterio sugiere descartar la ablación en el grupo de bajo riesgo (90,97-100).

Indicación para¹³¹I También debo considerar el costo del tratamiento así como sus potenciales efectos adversos tales como alteraciones transitorias de la función gonadal (101-103), sialoadenitis aguda (103), menopausia precoz (104) y xerostomía y xeroftalmia persistentes (105) en además de un mayor riesgo de segundos cánceres (106).

Recomendación 36

¹³¹I está indicado para pacientes sometidos a tiroidectomía total y con persistencia tumoral conocida o alta o

riesgo intermedio de recaída (Recomendación B). Respecto a los pacientes de bajo riesgo, se debe descartar la ablación cuando los niveles de Tg estimulada sean ≤ 1 ng/ml tras la cirugía (Recomendación B). La ablación no está indicada en casos con muy bajo riesgo de recaída (Recomendación B).

¿Cómo se debe realizar la estimulación de TSH antes¹³¹

¿Ablación/terapia?

La TSH humana recombinante es el procedimiento de pretratamiento indicado para pacientes con afecciones potencialmente agravadas por el hipotiroidismo [como enfermedades cardíacas, pulmonares o ateroscleróticas, insuficiencia renal, depresión grave, vejez y enfermedades debilitantes (107)] o con incapacidad para elevar la TSH endógena a niveles satisfactorios (como en el hipopituitarismo). Incluso cuando no existe tal condición, la TSH recombinante es preferible cuando está disponible en pacientes con resección tumoral completa y sin metástasis aparente después de la tiroidectomía porque se sabe que es eficaz en tales casos (108-112). Además, la TSH recombinante presenta ventajas sobre la interrupción de la T4: la calidad de vida de los pacientes no se ve afectada; elimina los síntomas y eventual riesgo de hipotiroidismo; y se asocia con licencias más cortas, menos radiación extratiroidea y una exposición más corta a niveles altos de TSH (103,108,109,111,113). En el resto de pacientes (resección tumoral incompleta o metástasis persistentes), la interrupción de la T4 durante 3 o 4 semanas sigue siendo la indicación más adecuada en ausencia de contraindicaciones clínicas. Esta última recomendación también aplica para niños y adolescentes porque si bien el uso de TSH recombinante es seguro y aparentemente eficaz en ellos (114), se requieren más estudios.

Actuar¹³¹I En ablación o terapia, se administra una ampolla de TSH recombinante (0,9 mg) por vía intramuscular durante dos días consecutivos seguida de¹³¹I Administración 24 horas después de la segunda dosis.

Recomendación 37

En presencia de condiciones clínicas potencialmente agravadas por el hipotiroidismo, la TSH recombinante es el pretratamiento recomendado (Recomendación A). En ausencia de tales condiciones, se recomienda la interrupción de la T4 en pacientes con persistencia tumoral conocida, así como tanto en niños como en adolescentes (Recomendación C). En el resto de pacientes se recomienda la TSH recombinante siempre que esté disponible (Recomendación A).

Qué actividad se debe administrar?

En pacientes con bajo riesgo de enfermedad persistente o recurrente y en quienes se realizó correctamente una tiroidectomía total, una actividad de 30 mCi de ^{131}I es eficaz para lograr la ablación de restos (108,109,115-118) y presenta bajas tasas de recaída a mediano y largo plazo (67,93,117,119). En este sentido destacan dos grandes ensayos aleatorizados con 438 (108) y 756 (109) pacientes. Ambos estudios demostraron claramente que la eficacia de 30 mCi con fines de ablación era la misma en comparación con 100 mCi independientemente del pretratamiento, es decir, la interrupción de la T4 o la TSH recombinante (108,109). Cuando el tamaño del remanente tiroideo es incierto, los parámetros para indicar una actividad de 30 mCi son el volumen medido en ecografía (≤ 2 g), la captación del lecho tiroideo [$\leq 2\%$ (108,109,115)] o los niveles de Tg postoperatorios (97).

Las actividades de 200 mCi o más requieren precaución cuando la dosimetría no está disponible, particularmente en el caso de ancianos o pacientes con metástasis pulmonares difusas, porque en tales casos comúnmente se excede la actividad máxima tolerada (120).

Recomendación 38

En pacientes de bajo riesgo, es preferible una actividad de 30 mCi, mientras que se reserva una actividad de 100 mCi para casos con grandes restos de tejido conocidos (Recomendación A).

Recomendación 39

En pacientes sin enfermedad aparente, pero de riesgo intermedio o alto, se recomienda una actividad de 100 mCi (Recomendación B).

Recomendación 40

En pacientes con persistencia tumoral locorregional, que no sean candidatos a reintervención quirúrgica, se recomiendan actividades de 100 o 150 mCi (Recomendación B).

Recomendación 41

Sólo se debe considerar una actividad de 200 mCi en adultos con metástasis a distancia conocidas (Recomendación B).

¿Qué otras recomendaciones son importantes en la ablación/terapia?

Una dieta baja en yodo, generalmente ≤ 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante 7 a 14 días antes de la administración de ^{131}I , parece aumentar la

captación y dosis de radiación en las lesiones (121). Sin embargo, la influencia de una dieta baja en yodo en la tasa de éxito de la ablación/terapia aún no se ha demostrado de manera convincente (121). Los estudios correspondientes son pocos y ninguno incluyó una evaluación a largo plazo de las tasas de recaída y mortalidad (121). Además de la dieta, se deben investigar otras fuentes de yodo (*p.ej.*, medicamentos, jarabes, complementos dietéticos, soluciones tópicas, cosméticos). Además, los agentes de contraste yodados son una fuente importante de contaminación, cuya eliminación completa requiere al menos un mes (71).

Administración de furosemida y/o litio antes Puedo aumentar su captación y la tasa de éxito de la ablación realizada con baja actividad (116,118); sin embargo, la evidencia disponible no es suficiente para recomendarlo como rutina.

Recomendación 42

A pesar de su controvertido beneficio, se debe prescribir una dieta baja en yodo debido a su efecto potencialmente positivo y su bajo coste (Recomendación B).

Recomendación 43

Las mujeres en edad reproductiva deben ser sometidas a evaluaciones clínicas y de laboratorio (medición de gonadotropina coriónica humana; b-hCG) para descartar un embarazo antes de la administración de ^{131}I . El embarazo y la lactancia son contraindicaciones absolutas para el uso de RAI (Recomendación A). Se recomienda a las mujeres que eviten la concepción durante 6 a 12 meses después de la RAI, y a los hombres se les recomienda de manera similar durante 3 meses (Recomendación B).

¿Qué pruebas se deben realizar antes e inmediatamente después de la ablación/terapia?

Cuando los niveles de TSH son > 30 mUI/L, los niveles de Tg después de la tiroidectomía total e inmediatamente antes de la ablación guardan una correlación directa con la presencia de metástasis persistentes y WBS después del tratamiento con RAI (67,97,122), son predictivos del éxito de la ablación (97,123), y se comporta como un importante factor pronóstico a largo plazo (122,124,125). Además, en los pacientes con niveles elevados de Tg después del tratamiento inicial, la comparación con los niveles de Tg obtenidos durante la ablación predice el resultado clínico (124,125).

La WBS antes del tratamiento con RAI muestra una menor sensibilidad para las metástasis en comparación con la WBS después del tratamiento con RAI (126) y también puede estar asociada con un riesgo de

aturdimiento, retraso en el tratamiento y mayores costos. Por el contrario, la WBS posterior al tratamiento muestra una mayor sensibilidad y es capaz de identificar metástasis insospechadas (67, 87,91,97,98,109,111,122,126). Se debe sospechar una captación fisiológica o resultados de WBS falsos positivos después del tratamiento con RAI cuando la Tg es indetectable o baja en el momento de la ablación [en ausencia de anticuerpos anti-Tg (TgAb)], cuando hay una falta de correspondencia radiológica con captación, o cuando la captación ocurre en sitios inusuales para metástasis, particularmente cuando están aislados (127).

Recomendación 44

La medición de Tg y TgAb séricas debe realizarse inmediatamente antes de la administración de ^{131}I (Recomendación B).

Recomendación 45

En pacientes con datos anatomopatológicos y quirúrgicos conocidos no se recomienda la WBS previa al tratamiento con RAI (Recomendación B).

Recomendación 46

La WBS debe realizarse de 5 a 7 días después de la administración de ^{131}I en cualquier paciente sometido a esta terapia (Recomendación B). Cuando los resultados de la WBS después del tratamiento con RAI sean sugestivos de metástasis, se recomienda complementar la evaluación con un método adicional para obtener imágenes del área correspondiente a la captación ectópica (Recomendación B).

¿Cuál es el abordaje en pacientes ya sometidos a tiroidectomía pero con datos anatomopatológicos insuficientes para la estratificación del riesgo?

En esta circunstancia es importante la valoración de los restos tiroideos y la determinación de la presencia de metástasis. La evaluación inicial comprende examen clínico, Tg [T4] sérica (es decir, sin estimulación de TSH) y niveles de TgAb, ecografía del cuello y radiografías simples de tórax. Se debe considerar la reintervención quirúrgica cuando se encuentran grandes restos tiroideos (128) o metástasis en los ganglios linfáticos. Cuando ni la ecografía ni la radiografía muestran anomalías, pero los niveles de Tg [T4] son superiores a 1 ng/ml, se recomienda administrar 30 o 100 mCi de ^{131}I Me basé en los niveles de Tg [T4]. Cuando la valoración inicial descarta enfermedad persistente, se debe realizar Tg estimulada (tras la suspensión de T4 o el uso de TSH recombinante) junto con una EDT diagnóstica.

Una actividad de 100 mCi de ^{131}I se recomienda I cuando los niveles de Tg estimulada son superiores a 10 ng/ml en caso de hipotiroidismo o 5 ng/ml después del uso de TSH recombinante y un WBS negativo. Se recomienda una actividad de 100 a 200 mCi cuando la WBS muestra captación ectópica, dependiendo de la extensión de las metástasis.

Recomendación 47

En pacientes sometidos a tiroidectomía, pero cuyos datos anatomopatológicos no son suficientes para establecer una estratificación de riesgo adecuada, es necesaria una evaluación postoperatoria más exhaustiva para determinar la necesidad de una reintervención quirúrgica y ^{131}I ablación o terapia (Recomendación A).

¿Cuándo se debe incluir la radioterapia externa en el tratamiento inicial?

Recomendación 48

Se debe considerar la radioterapia externa en pacientes con resección tumoral incompleta, que no son candidatos para una reintervención quirúrgica y cuando los restos tumorales presentan baja ^{131}I Acepto (Recomendación B).

¿Cuándo se debe iniciar la reposición de T4?

En individuos de muy bajo riesgo sin indicación de ^{131}I administración, el reemplazo de T4 debe iniciarse inmediatamente después de la cirugía. Cuando se utiliza TSH recombinante, no hay justificación para retrasar la reposición de T4. Del mismo modo, en el caso de pacientes de bajo riesgo en los que la decisión de realizar ^{131}I La ablación depende del nivel de Tg aproximadamente 12 semanas después de la cirugía, el reemplazo hormonal debe iniciarse tempranamente. Finalmente, cuando los datos clínicos, histológicos y radiológicos indiquen la necesidad de ^{131}I ablación/terapia, y el ^{131}I La ablación/terapia se realizará dentro de las cuatro semanas, el reemplazo de T4 puede retrasarse después de la tiroidectomía. Sin embargo cuando ^{131}I Si la ablación/terapia está programada para un período posterior, el reemplazo de T4 debe iniciarse después de la cirugía para evitar - hipotiroidismo duradero, y luego suspendido. Cuando ^{131}I Si la ablación/terapia está precedida por la interrupción de la T4, el reemplazo hormonal debe reiniciarse temprano, es decir, 48 horas después de la administración de RAI, y con la dosis completa para promover una reducción rápida de la TSH (113).

Recomendación 49

La terapia con T4 debe iniciarse lo antes posible (Recomendación B).

¿Cuál es el nivel de TSH indicado después del tratamiento inicial?

En pacientes con tumores bien diferenciados, la supresión de TSH es una terapia adyuvante importante. En individuos con metástasis conocida, la supresión de TSH tiene una acción inhibitoria sobre el crecimiento tumoral y la progresión de la enfermedad (67). En pacientes sin enfermedad aparente pero con niveles elevados de Tg, los niveles bajos de TSH contribuyen a la negación a largo plazo de este marcador (129). Además, en los casos sin enfermedad aparente pero con alto riesgo de recaída, la supresión de TSH se asocia con mejores resultados (130,131). Incluso en pacientes de bajo riesgo en remisión total, los niveles de TSH persistentemente superiores a 2 mUI/ml se asocian con una peor progresión a largo plazo (132).

La tirotoxicosis subclínica se asocia con compromiso de la masa ósea, especialmente entre mujeres posmenopáusicas (57,58,133), y trastornos morfológicos y funcionales del corazón (57,58), que tienen más repercusiones clínicas entre los adultos mayores. Para minimizar los efectos adversos de la terapia supresora con T4, son importantes algunas medidas. En primer lugar, los médicos deben prestar atención al hecho de que el objetivo de TSH debe individualizarse y someterse a una reevaluación constante (134), teniendo en cuenta la presencia de metástasis, los niveles de Tg y el riesgo de recaída (Figura 2). En segundo lugar, no es necesaria una TSH verdaderamente indetectable, y los niveles séricos elevados de T4 y especialmente T3,

debe evitarse. En tercer lugar, además de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D (en todos), se recomienda la evaluación cardiovascular periódica (todos) y la densitometría ósea (mujeres posmenopáusicas) en pacientes sometidas a supresión de TSH durante largos periodos de tiempo.

Finalmente, si persiste la supresión de TSH, además de sus indicaciones terapéuticas habituales, se debe considerar el uso de betabloqueantes en pacientes con síntomas cardíacos o alteraciones morfológicas, así como el uso de bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con osteopenia (57,58).

Para evitar periodos prolongados fuera del objetivo, se recomienda medir los niveles de TSH de 6 a 8 semanas después del inicio de la terapia sustitutiva o después de cualquier cambio en la dosis o formulación comercial de T4 y cada seis meses una vez alcanzados los niveles deseados, siempre que el La dosis se mantiene sin cambios.

Recomendación 50

El nivel de supresión de TSH debe individualizarse según el estado de la enfermedad en curso (Recomendación B). Se deben aplicar medidas para monitorear y prevenir los efectos negativos de la supresión de TSH en pacientes sometidos a supresión de TSH durante largos periodos de tiempo (Recomendación B).

¿Cuáles son las recomendaciones relativas al método de medición de tiroglobulina?

La medición de Tg no es un examen de laboratorio trivial (135). Aunque los métodos inmunométricos altamente sensibles minimizan una serie de limitaciones, persisten otras (135):

1. Falta de estándares internacionales, lo que resulta en variabilidad de los métodos disponibles.
2. Variabilidad interensayo excesivamente alta, especialmente si consideramos el intervalo habitual entre recolecciones de muestras durante el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado (6 a 12 meses). Por lo tanto, para reducir el error entre ensayos, los laboratorios deben mantener las muestras congeladas durante al menos un año para procesar la muestra más antigua junto con la más nueva.
3. Posibilidad de un "efecto gancho", especialmente en los ensayos inmunométricos, que lleve a resultados inapropiadamente bajos en pacientes con niveles de Tg muy altos. Para evitar este efecto, las pruebas deben realizarse sistemáticamente en dos pasos.
4. La presencia de TgAb en el suero puede provocar resultados falsos de Tg baja en ensayos inmunométricos (136). Por lo tanto, la investigación de TgAb es obligatoria,

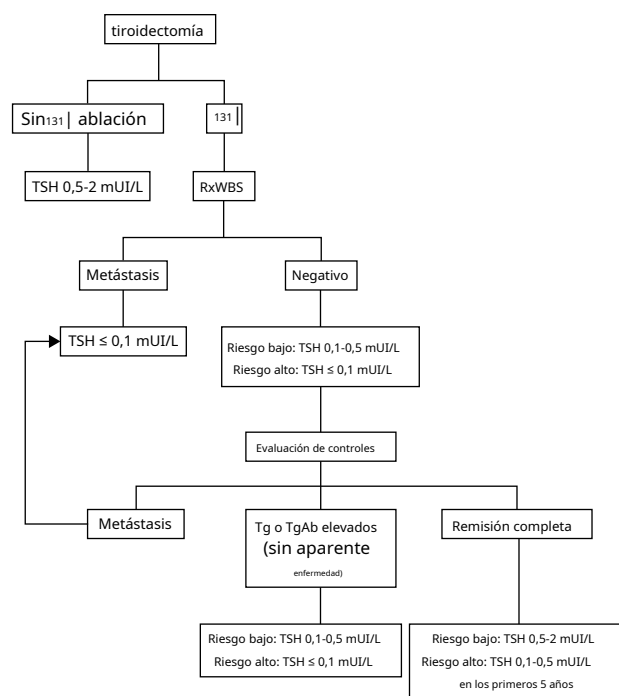


Figura 2. Niveles de TSH recomendados tras el tratamiento inicial en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

y cuando sea positivo, el laboratorio debe llamar la atención sobre la posibilidad de resultados falsos negativos de Tg. En tales casos, la investigación cuantitativa del ARNm de Tg sérica puede ser una alternativa (137); sin embargo, aún no está disponible en la práctica clínica.

¿Cuál es la recomendación para la evaluación inicial de los pacientes a los que no se les dio ¹³¹I?

Recomendación 51

Para pacientes de muy bajo riesgo no sometidos a tratamiento con ¹³¹I, se recomienda medir los niveles de Tg [T4] y TgAb y realizar una ecografía de cuello seis meses después de la tiroidectomía. Los pacientes con niveles séricos de Tg [T4] ≤ 1 ng/ml, sin TgAb y sin hallazgos anormales en la ecografía se consideran libres de enfermedad; por lo tanto, no es necesaria la medición de Tg estimulada (Recomendación B). Cuando los niveles de Tg [T4] son superiores a 1 ng/ml, o el ensayo de TgAb es positivo, el manejo del paciente dependerá del comportamiento de estos marcadores, es decir, una investigación más exhaustiva (en caso de aumento) o solo seguimiento (en caso de aumento) de disminución) (Recomendación B).

¿Qué exámenes se deben realizar en la evaluación inicial después de la ablación?

En los pacientes en los que la WBS después del tratamiento con RAI no muestra captación ectópica, seis meses después de la ablación, se recomienda la medición de los niveles de Tg [T4] y TgAb y la ecografía del cuello.

En ese momento, la mayoría de los pacientes presentan niveles de Tg [T4] ≤ 1 ng/ml, TgAb negativos y sin hallazgos anormales en la ecografía. En ese caso, la Tg estimulada debe medirse entre 9 y 12 meses después de la ablación (138-140). En Brasil se encuentran disponibles pruebas de Tg ultrasensibles (sensibilidad funcional ≤ 0,2 ng/ml) que pueden reducir la necesidad de medir la Tg estimulada (141). De hecho, cuando se mide la Tg mediante estas pruebas, la estimulación se vuelve innecesaria en pacientes de bajo riesgo con niveles de Tg [T4] indetectables, sin interferencia de TgAc y resultados ecográficos negativos (141-145). El diagnóstico de WBS concomitante con Tg estimulada puede ser útil en pacientes de riesgo intermedio o alto (140); sin embargo, no se ha establecido su valor (138).

En los pacientes con niveles de Tg [T4] indetectables y hallazgos ecográficos negativos pero TgAb circulantes, la Tg estimulada asociada con el diagnóstico de WBS puede ser útil (146). Sin embargo, si los TgAb se evaluaron antes, generalmente en el momento de la ablación, y los niveles actuales muestran una reducción de > 50 % de su título (147), no son necesarios los Tg estimulados ni la WBS diagnóstica.

Para evitar el aturdimiento, la WBS de diagnóstico debe realizarse con ¹²³Yo, 2 mCi de ¹³¹I (148), o actividad trazadora de 5 mCi de ¹³¹Yo, siempre que el ¹³¹I La terapia I (cuando sea necesario) se realiza de 3 a 5 días después (149).

Se necesitan niveles de TSH > 30 mUI/ml para lograr una estimulación adecuada de Tg y WBS y se logran mediante una interrupción total (3 a 4 semanas) o parcial (6 a 8 semanas) de T4 (150) o la administración de TSH recombinante. Cuando el hipotiroidismo está contraindicado o la TSH endógena no puede aumentar a niveles apropiados, el uso de TSH recombinante es la única opción disponible. En el resto de los casos, debido a las ventajas antes mencionadas, se prefiere sistemáticamente el uso de TSH recombinante, cuando esté disponible.

Para estimular la Tg, se administra una ampolla (0,9 mg) de TSH por vía intramuscular durante dos días consecutivos; los niveles de Tg deben medirse 72 horas después de la segunda dosis.

Recomendación 52

La medición de los niveles séricos de Tg [T4] y TgAb y una ecografía del cuello deben realizarse seis meses después de la ablación. Se recomienda la Tg estimulada (9 a 12 meses después de la ablación) cuando los resultados anteriores fueron negativos, excepto en pacientes de bajo riesgo con niveles de Tg [T4] indetectables en una prueba ultrasensible y sin interferencia de TgAb (Recomendación B). La EBT diagnóstica (asociada con Tg estimulada) puede ser útil en pacientes de riesgo intermedio o alto (Recomendación C).

Recomendación 53

En pacientes con niveles de Tg [T4] indetectables y una ecografía negativa pero TgAb circulante, la Tg estimulada asociada con una WBS diagnóstica puede ser útil (Recomendación C); sin embargo, esas pruebas no son necesarias cuando los títulos de TgAb disminuyen > 50% (Recomendación B).

¿Cuál es la investigación recomendada en pacientes con Tg alta y ecografía negativa?

En pacientes con niveles de Tg [T4] > 1 ng/ml y ecografía de cuello negativa, el paso inicial es realizar una TC de tórax y mediastino. Cuando no se encuentran anomalías, se puede decidir simplemente monitorear el comportamiento de la Tg más adelante o realizar una investigación más exhaustiva basada en los niveles de Tg [T4] y la categoría de riesgo del paciente. En este último caso, la recomendación tradicional es realizar la EDT tras el uso de yodo radiactivo (100 mCi ¹³¹Yo) seguido de ¹⁸F-FDG-PET

(139,151); sin embargo, este último también podría ser el primer paso (138,152,153).

Cuando los niveles negativos de Tg [T4] aumentan a niveles superiores a 1 ng/ml luego de la estimulación inducida por TSH y no se encuentran metástasis en la evaluación inicial, se recomienda un manejo conservador cuando la Tg es inferior a 10 ng/ml luego de la interrupción de T4 o 5 ng./ml con uso de TSH recombinante (91,124,125,138). Cuando los niveles de Tg son más altos, se recomienda una investigación más exhaustiva, como se mencionó anteriormente. Muchos pacientes con Tg elevada y sin enfermedad aparente progresan tardíamente hacia la remisión completa (91,112,124,125,138,151,152,154).

Recomendación 54

En pacientes con niveles de Tg [T4] superiores a 1 ng/ml o Tg estimulada superiores a 5 ng/ml (con TSH recombinante) o 10 ng/ml (en hipotiroidismo), TC de tórax y mediastino seguida de WBS después de una dosis empírica (de 100 mCi) de ^{131}I y/o ^{18}F se recomienda FDG-PET (Recomendación B).

¿Cómo se debe tratar la linfadenopatía cervical?

La ecografía es el método más sensible para detectar metástasis en el cuello (122,140,142,144,155); sin embargo, su sensibilidad depende de la experiencia y capacidad del examinador (156). Los ganglios linfáticos mayores de 5 mm deben investigarse sólo cuando presentan microcalcificaciones o degeneración quística o, en ausencia de estos hallazgos, si son redondos y carecen de hilio ecogénico o están hipervascularizados según los resultados del Doppler (98,140,157-160). La PAAF es crucial para establecer la naturaleza de los ganglios linfáticos sospechosos; por lo tanto, el tejido biopsiado debe someterse a análisis citológico y medirse la Tg en el líquido de lavado de la aguja (158,160).

Recomendación 55

La ecografía es el mejor método para evaluar los ganglios linfáticos del cuello. En los ganglios linfáticos sospechosos se recomienda el análisis citológico del material de PAAF y la medición de Tg en el líquido aspirado (Recomendación B).

¿Cómo se debe controlar a los pacientes que logran una remisión completa después del tratamiento?

Recomendación 56

Los pacientes que logran una remisión completa (Tg indetectable, ausencia de TgAb y resultados negativos en los métodos de imagen) después del tratamiento tienen un riesgo bajo.

de recaída a largo plazo (87,90,91,112,138,143). Por lo tanto, estos pacientes pueden ser evaluados una vez al año mediante un examen clínico y medición de los niveles séricos de Tg [T4] y TgAb (Recomendación B). La ecografía de cuello debe realizarse anualmente durante los primeros cinco años en pacientes de riesgo intermedio o alto, mientras que es opcional o puede realizarse a intervalos más largos en pacientes de bajo riesgo (Recomendación B). Los niveles de TSH recomendados a largo plazo se muestran en la Figura 2. En caso de que los niveles de TgAb o Tg [T4] se vuelvan persistentemente detectables y, más particularmente, cuando exhiban un aumento progresivo y la ecografía no muestre hallazgos anormales, la investigación debe incluir otros métodos de imagen como TC de tórax y mediastino, WBS después del tratamiento con RAI o FDG-PET (Recomendación B). Es dudosa la necesidad de repetir la Tg estimulada en pacientes que mantienen resultados negativos de Tg [T4], TgAb y ecografía. Si efectivamente se realiza, no debe ser demasiado pronto después de la primera prueba de Tg estimulada negativa [es decir, < cinco años (161)].

Recomendación 57

En los casos en los que solo los TgAb estén elevados, se recomienda una medición anual de los niveles de Tg [T4] y TgAb y la realización de ecografía (Recomendación B). Las anomalías en la ecografía, el aumento persistente y progresivo de los títulos de TgAb y los niveles elevados de Tg [T4] apuntan a una recurrencia del tumor, lo que indica la necesidad de realizar más investigaciones mediante otros métodos de imagen (Recomendación B). Por el contrario, la desaparición de TgAb con Tg [T4] indetectable y resultados ecográficos negativos son indicativos de remisión (Recomendación B).

¿Cómo se debe controlar a los pacientes con tiroglobulina elevada sin enfermedad aparente en la evaluación inicial?

Recomendación 58

Cuando la evaluación inicial no revela enfermedad, se recomienda la monitorización mediante niveles séricos de Tg [T4] y TgAb I, ecografía de cuello y mantenimiento de la supresión de TSH (Figura 2). En los casos en los que el único hallazgo es una Tg estimulada elevada, se recomienda una segunda prueba 18-24 meses después. Cada vez que aumenta la Tg, se debe continuar con la investigación clínica (TC de tórax y mediastino, WBS tras el uso de un estudio empírico). ¹³¹I dosifíco, FDG-PET). Mientras los niveles de Tg sean estables o estén disminuyendo, no se necesita más investigación y

lo más probable es que el resultado clínico sea satisfactorio (91,112,124,138,151,154). Finalmente, los pacientes con Tg estimulada indetectable deben ser monitorizados como si estuvieran en remisión completa (Recomendación B).

Enfermedad metastásica

Cuando el tratamiento quirúrgico y¹³¹I la terapia asociada con la supresión de TSH ($\leq 0,1$ mUI/L) (162) no es suficiente para controlar la enfermedad metastásica, se debe considerar la radioterapia externa dependiendo del sitio. Se ha demostrado que la quimioterapia convencional induce un beneficio limitado pero una morbilidad considerable en pacientes con enfermedad progresiva, a pesar de las medidas descritas anteriormente (163). Actualmente están surgiendo nuevos enfoques terapéuticos basados en terapias moleculares dirigidas como alternativas prometedoras en tales casos (164,165). Sin embargo, la recomendación de utilizar esos nuevos fármacos en la práctica clínica debe ser cautelosa, ya que un gran número de ellos todavía están bajo investigación y su disponibilidad es limitada. Además, hay que considerar su elevado coste y sus importantes efectos secundarios (cardíacos, gastrointestinales y cutáneos). Queda por determinar si las combinaciones sinérgicas de fármacos presentan mejores relaciones costo-beneficio y menos morbilidad (166).

¿Cuál es el enfoque para la enfermedad local-regional?

Del cinco al 20% de los pacientes con CDT presentan recurrencia local o regional, que es aproximadamente el doble de la frecuencia de las metástasis a distancia (67,72,167).

El tratamiento más indicado de la enfermedad locoregional es la escisión quirúrgica, especialmente en ausencia de metástasis a distancia. La mayoría de los cirujanos recomiendan extender la exploración más allá de los compartimentos aparentemente afectados porque la extensión de la enfermedad metastásica tiende a ser mayor de lo sugerido por los exámenes de imagen, pero esta exploración debe preservar las estructuras vitales (168). Aproximadamente entre el 30% y el 50% de los pacientes alcanzan la remisión completa poco después de la reintervención quirúrgica (169).

En los últimos años, la inyección percutánea de etanol guiada por ecografía en los ganglios linfáticos metastásicos ha surgido como una posibilidad terapéutica para pacientes con carcinoma papilar y un número limitado de metástasis (170,171).

En tumores que invaden las vías respiratorias superiores y/o el tracto digestivo, se recomienda una cirugía agresiva que busque reseca la mayor cantidad posible de tejido afectado, preservando al mismo tiempo la función del órgano. La cirugía puede incluir resección traqueal con anastomosis o esofagofaringectomía (172).

Recomendación 59

La disección terapéutica está indicada en metástasis localizadas en el compartimento central; y se requiere una evaluación cuidadosa pre y perioperatoria para definir la extensión del procedimiento en los compartimentos laterales (Recomendación B). La disección terapéutica está indicada en metástasis localizadas en los compartimentos laterales (Recomendación B), y la disección de los ganglios linfáticos del compartimento central también está indicada cuando no se realizó inicialmente (Recomendación B).

Recomendación 60

Cuando la resección quirúrgica no es completa o no es posible y el tumor ha¹³¹I Tomo, el paciente debe ser sometido a tratamiento con¹³¹I (Recomendación B).

En pacientes tratados con¹³¹I, la falta de captación ectópica en WBS después del tratamiento, asociada con Tg estimulada negativamente, predice un bajo riesgo de recaída (173).

Recomendación 61

Siempre que sea técnicamente posible, la cirugía extensa está indicada en tumores que invaden la vía aérea superior y/o el tracto digestivo, siempre que la cirugía pueda ser realizada por cirujanos con amplia experiencia en estos procedimientos y reintervenciones y pueda combinarse posteriormente con terapia con yodo radiactivo cuando el tumor demuestra¹³¹I Acepto (Recomendación B).

Recomendación 62

La radioterapia externa está indicada en pacientes con enfermedad local-regional clínicamente significativa, no resecable, sin¹³¹I Acepto (Recomendación B).

Metástasis a distancia: consideraciones generales

Los pacientes con CDT y metástasis a distancia presentan una mayor mortalidad y morbilidad (67,72). Sin embargo, el impacto negativo de las metástasis depende de su número, localización y tamaño, así como de la edad del paciente y del tumor.¹³¹I Tomo (174,175). Siempre que las metástasis sean resecables, la cirugía es el tratamiento de elección, siempre que la morbilidad asociada sea aceptable. En este sentido, es recomendable que el procedimiento sea realizado por un cirujano con amplia experiencia en cirugía mayor y reintervenciones. El procedimiento debe ser agresivo, buscando preservar la función del órgano. En este sentido, la indicación de procedimientos quirúrgicos altamente agresivos que comprometan el estado general de

los pacientes sin probabilidad de curación, o en presencia de múltiples metástasis adicionales, deben ser interrogados.

¿Cuál es el abordaje en pacientes con metástasis pulmonares?

El tratamiento de las macrometástasis pulmonares con ¹³¹I. La captación es similar al tratamiento de las micrometástasis. Sin embargo, como el ¹³¹I no es adecuada en este tipo de tumores, se deben considerar alternativas terapéuticas, como la resección quirúrgica de las metástasis, que debe realizarse siempre que sea posible; radioterapia externa paliativa en tumores intratorácicos sintomáticos; drenaje de derrames pleurales o pericárdicos sintomáticos; intentos de rediferenciación tumoral (178); o el uso de nuevos fármacos de orientación molecular, que parecen inducir mejores respuestas específicamente en las metástasis pulmonares (179,180).

La quimioterapia tradicional no ha demostrado ser útil en pacientes con tumores no resecables que no presentan ¹³¹I Tomo (163).

Recomendación 63

Pacientes con micro o macrometástasis pulmonares que demuestran ¹³¹I. La captación I debe darse de 100 a 200 mCi de ¹³¹Yo cada 6 meses durante los primeros dos años y luego una vez al año. La mayoría de las remisiones ocurren con una actividad acumulada ≤ 600 mCi. Por encima de este nivel, el beneficio final de la terapia adicional con yodo radiactivo debe sopesarse con sus riesgos potenciales (Recomendación B).

Recomendación 64

Un gran número de pacientes con macrometástasis pulmonares mantenidos bajo niveles de TSH suprimidos (≤ 0,1 mUI/L) tienen un buen pronóstico y pueden ser monitorizados de manera conservadora (Recomendación B). Otros casos de macrometástasis pulmonares presentan una progresión más agresiva, por lo que se debe considerar el tratamiento paliativo de las lesiones sintomáticas, incluyendo resección quirúrgica, radioterapia externa y ablación con láser endobronquial (Recomendación B).

Recomendación 65

Se debe alentar a los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar progresiva o sintomática que no responde al tratamiento convencional a inscribirse en ensayos clínicos de nuevos medicamentos cuando estén disponibles. Para pacientes no incluidos en ensayos clínicos, el uso no autorizado de medicamentos disponibles comercialmente

ble para otros tumores malignos y previamente investigado en CDT se puede considerar (Recomendación C).

¿Cuál es el abordaje en pacientes con metástasis óseas?

Hasta el 40% de los pacientes con CDT y metástasis a distancia presentan afectación ósea, lo que se asocia con un peor pronóstico (176). La supervivencia de los pacientes con metástasis óseas suele verse reducida debido al reto terapéutico que supone la localización y extensión de las lesiones, que no suelen presentar ¹³¹I Acepto. Además de las tasas de supervivencia más bajas, el desarrollo de metástasis óseas puede resultar en una morbilidad significativa debido a fracturas patológicas, dolor intenso, inmovilidad y calidad de vida reducida (181). En estudios clínicos, el término eventos relacionados con el esqueleto (ERE) se utiliza para cuantificar la morbilidad asociada con las metástasis óseas (181). Los determinantes clínicos que componen el SRE incluyen la compresión de la médula espinal, las fracturas patológicas y la necesidad de radioterapia o cirugía externa para aliviar el dolor o controlar la hipercalcemia relacionada con el tumor (181). Los pacientes frecuentemente presentan fracturas patológicas que pueden afectar las vértebras, lo que resulta en problemas neurológicos graves, que incluyen dolor incapacitante y paraplejía (182).

Además de los datos clínicos, los recursos de imagen son cruciales para identificar la presencia, ubicación y extensión de las lesiones óseas; La TC o RM esquelética y la FDG-PET/CT son los mejores métodos disponibles actualmente para este fin (176).

Cuando el número de metástasis óseas es limitado, la resección quirúrgica mejora significativamente el pronóstico y la supervivencia del paciente y, con el tiempo, también puede ser curativa (176,183,184). Lesiones óseas que presentan ¹³¹I La captación de I también se asocia con una mejor supervivencia (176,184). El recomendado ¹³¹I La actividad I varía de 150 a 200 mCi por ciclo. En tumores ubicados en áreas críticas cercanas a estructuras neurales, ¹³¹I El edema inducido por I puede causar compresión nerviosa asociada con dolor intenso y discapacidad funcional (182). En tales casos, se debe considerar la radioterapia externa combinada con corticosteroides (176,182). La radioterapia también está indicada para metástasis no resecables que no presentan ¹³¹I Acepto. También pueden ser útiles otros procedimientos como la embolización intraarterial, las infusiones periódicas de pamidronato o zoledronato o las inyecciones de cemento (185,186).

Selumetinib, un inhibidor de MEK1 y MEK2, representa una perspectiva reciente en el tratamiento de

metástasis óseas, que parecen ser más resistentes a los inhibidores de la tirosina quinasa; este medicamento aumenta significativamente¹³¹Capto y revierte la refractariedad a ¹³¹Yo (165).

Recomendación 66

Las metástasis óseas deben someterse a tratamiento quirúrgico siempre que sea posible. El tratamiento de lesiones óseas no resecables que tienen¹³¹La captación consiste en la administración de 150 o 200 mCi¹³¹Yo por ciclo. Estos enfoques terapéuticos mejoran la calidad de vida y la supervivencia del paciente (Recomendación B).

Recomendación 67

En áreas donde la expansión de metástasis óseas inducida por¹³¹I o niveles elevados de TSH pueden provocar complicaciones neurológicas o dolor, se recomienda el uso de corticoides (Recomendación B).

Recomendación 68

La radioterapia externa se recomienda para metástasis no resecables que son dolorosas o sintomáticas y se localizan en sitios donde la¹³¹La expansión inducida por I es problemática o cuando no se demuestra¹³¹Acepto (Recomendación B).

Recomendación 69

Se debe alentar a los pacientes con enfermedad metastásica ósea progresiva o sintomática que no responden al tratamiento convencional a inscribirse en ensayos clínicos de nuevos medicamentos cuando estén disponibles (Recomendación C).

¿Cuál es el abordaje para las metástasis cerebrales?

Las metástasis cerebrales son complicaciones raras del CDT y ocurren con mayor frecuencia entre adultos mayores con etapas avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, estas lesiones pueden ser la primera manifestación o la primera metástasis del cáncer de tiroides (187). Los exámenes de imágenes como la tomografía computarizada y la resonancia magnética con gadolinio (preferiblemente) generalmente pueden revelar la ubicación y extensión del tumor. Con frecuencia es necesaria una biopsia para confirmar que una lesión es una metástasis de cáncer de tiroides (188). El tratamiento inicial es quirúrgico y debe intentar una resección completa de las metástasis, ya que una resección completa se asocia con una mejor supervivencia (187,188). Estas lesiones no suelen presentar¹³¹I, por lo que el tratamiento debe incluir radioterapia externa o terapia dirigida a objetivos (189).

Recomendación 70

El tratamiento de elección de las metástasis cerebrales es la resección quirúrgica completa de las lesiones (Recomendación B). Como las lesiones a menudo no presentan¹³¹I, la radioterapia externa está indicada cuando la cirugía no es posible (Recomendación B), o se debe considerar el uso de nuevos fármacos, como se indica en^{R65} (Recomendación C).

¿Cuándo se debe utilizar la TSH recombinante en la enfermedad metastásica?

El posible uso de TSH recombinante en el tratamiento de metástasis que tienen¹³¹Se evaluó la captación de I y la respuesta fue aparentemente similar a la abstinencia de T4 (182,190,191). Un estudio retrospectivo mostró que la tasa de supervivencia a cinco años fue similar en pacientes con metástasis pulmonares u óseas preparadas con retirada de T4 o TSH recombinante antes.¹³¹Yo terapia (190).

Recomendación 71

En el tratamiento de metástasis con¹³¹I, la preparación con TSH recombinante está indicada en pacientes que presentan condiciones clínicas que contraindican la interrupción de la T4 (y el consiguiente hipotiroidismo), que son incapaces de aumentar la TSH endógena a niveles satisfactorios, están muy debilitados o son ancianos (Recomendación B). Se recomienda el tratamiento previo con corticosteroides en sitios metastásicos donde el riesgo de expansión debido a edema y sangrado puede ser problemático (Recomendación B).

Agradecimientos: queremos agradecer a la Dra. Carmen Cabanelas Pazos de Moura, Presidenta del Departamento de Tiroides de la Sociedad Brasileña de Endocrinología y Metabolismo, por su apoyo a este estudio.

Divulgación: no se informó ningún posible conflicto de intereses relevante para este artículo.

Referencias

1. Vander JB, Gastón EA, Dawber TR. La importancia de los nódulos tiroideos no tóxicos. Informe final de un estudio de 15 años sobre la incidencia de tumores malignos de tiroides. Ann Intern Med. 1968;69:537-40.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. El espectro de la enfermedad de la tiroides en una comunidad: la encuesta Whickham. Clin Endocrinol (Oxf). 1977;7:481-93.
3. Tan GH, Gharib H. Incidentalomas de tiroides: enfoques de tratamiento de nódulos no palpables descubiertos incidentalmente en imágenes de tiroides. Ann Intern Med. 1997;126:226-31.

4. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Prevalencia muy alta de nódulos tiroideos detectados mediante ecografía de alta frecuencia (13 MHz). *Eur J Clin Invest*. 2009;39:699-706.
5. Hegedus L. El nódulo tiroideo. *N Inglés J Med*. 2004;351:1764-71.
6. Davies L, Welch HG. Incidencia creciente de cáncer de tiroides en los Estados Unidos, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
7. Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Patrones de incidencia del cáncer de tiroides en São Paulo, Brasil y el programa SEER de EE. UU., 1997-2008. *Thyroid* 2013 (en prensa).
8. Instituto Nacional del Cáncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Síntesis de resultados y comentarios: cáncer de glándula tireoide. Estimativa 2012: incidencia de cáncer en Brasil. Disponible en: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>. Acceso: 31 de mayo de 2013.
9. Proyecto Diretrizes. Asociación Médica Brasileira y Consejo Federal de Medicina. Disponible en: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf. Acceso: 31 de mayo de 2013.
10. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. Un estudio de cohorte sobre el cáncer de tiroides y otras enfermedades de la tiroides después del accidente de Chernóbil: cáncer de tiroides detectado en Ucrania durante la primera detección. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:897-903.
11. Raza SN, Shah MD, Palme CE, Hall FT, Eski S, Freeman JL. Factores de riesgo de carcinoma de tiroides bien diferenciado en pacientes con enfermedad nodular tiroidea. *Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol*. 2008;139:21-6.
12. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R, et al. El sexo masculino, la nodularidad única y la edad joven se asocian con el riesgo de encontrar un cáncer papilar de tiroides en la citología por aspiración con aguja fina en una serie grande de pacientes con enfermedad nodular de la tiroides. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:763-70.
13. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Lacerda RX, Calsolari MR. Detección ecográfica del cáncer de tiroides en hermanos de pacientes con carcinoma papilar aparentemente esporádico. *Tiroides*. 2012;22:805-8.
14. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Riesgo de malignidad en incidentalomas de tiroides detectados mediante tomografía por emisión de positrones (18) F-fluorodesoxiglucosa: una revisión sistemática. *Tiroides*. 2012;22:918-25.
15. Wong CK, Wheeler MH. Nódulos tiroideos: manejo racional. *Cirugía Mundial J*. 2000;24:934-41.
16. Anil C, Goksel S, Gursoy A. La tiroiditis de Hashimoto no se asocia con un mayor riesgo de cáncer de tiroides en pacientes con nódulos tiroideos: un estudio prospectivo de un solo centro. *Tiroides*. 2010;20:601-6.
17. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. La concentración sérica de tirotropina como un nuevo predictor de malignidad en nódulos tiroideos investigados mediante aspiración con aguja fina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4295-301.
18. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Un nivel sérico más alto de hormona estimulante de la tiroides en pacientes con nódulos tiroideos se asocia con mayores riesgos de cáncer de tiroides diferenciado y estadio tumoral avanzado. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:809-14.
19. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interés de la medición rutinaria de la calcitonina sérica: estudio en una gran serie de pacientes tiroidectomizados. El grupo de estudio medular francés. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:338-41.
20. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impacto de la medición rutinaria de la calcitonina sérica en el diagnóstico y resultado del cáncer medular de tiroides: experiencia en 10,864 pacientes con trastornos nodulares de la tiroides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:163-8.
21. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Valor de la medición rutinaria de la concentración sérica de calcitonina. traciones en pacientes con enfermedad nodular de la tiroides: un estudio multicéntrico. *J Endocrinol invertir*. 2006;29:427-37.
22. Rosario PW, Penna GC, Brandão K, Souza BE. Utilidad de la calcitonina sérica preoperatoria en pacientes con enfermedad nodular de tiroides sin antecedentes sospechosos o citología de carcinoma medular de tiroides. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 (en prensa).
23. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Tiroglobulina sérica en el carcinoma de tiroides y otros trastornos de la tiroides. *J Endocrinol invertir*. 1980;3:283-92.
24. Hegedus L. Ecografía de tiroides. *Endocrinol Metab Clin Norte Am*. 2001;30:339-60.
25. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Utilidad de la ecografía en el manejo de la enfermedad nodular tiroidea. *Ann Intern Med*. 2000;133:696-700.
26. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Estadificación preoperatoria del carcinoma papilar de tiroides con ecografía. *Eur J Radiol*. 1998;29:4-10.
27. Peccin S, de Castro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonografía: ¿es útil en el diagnóstico de cáncer en nódulos tiroideos? *J Endocrinol invertir*. 2002;25:39-43.
28. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RY. Evaluación ultrasonográfica de nódulos tiroideos: comparación con diagnóstico citológico e histológico. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:105-13.
29. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, et al. ¿Es la relación de diámetros anteroposterior y transversal de los nódulos tiroideos no palpables un criterio ecográfico para recomendar la citología por aspiración con aguja fina? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:689-93.
30. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Nódulos tiroideos: evaluación con power Doppler y ecografía Doppler dúplex. *Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol*. 2005;132:874-82.
31. Rosario PW, Salles DS, Purisch S. La biopsia con aguja fina debe realizarse en nódulos tiroideos sólidos hipoeoicos mayores a un centímetro incluso en ausencia de características ecográficas sospechosas. *Tiroides*. 2010;20:939-40.
32. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu M, Leenhardt L. Evaluación prospectiva del sistema de datos e informes de imágenes de tiroides (TI-RADS) en 4550 nódulos con y sin elastografía. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:649-55.
33. Oliver C, Vaillant-Lombard J, Albarel F, Berbis J, Veyrières JB, Sebag F, et al. ¿Cuál es el aporte de la elastografía a la evaluación de los nódulos tiroideos? *Ann Endocrinol (París)*. 2011;72:120-4.
34. Jennings A. Evaluación de bocios subesternales mediante tomografía computarizada e imágenes por resonancia magnética. *Endocrinol Metab Clin Norte Am*. 2001;30:401-14.
35. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. El papel de la tomografía por emisión de positrones [18F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa en nódulos tiroideos con biopsia por aspiración con aguja fina indeterminada: revisión sistemática y metaanálisis de la literatura. *Cáncer*. 2011;117:4582-94.
36. Shambaugh GE 3rd, Quinn JL, Oyasu R, Freinkel N. Imágenes de tiroides dispares. Estudios combinados con pertecnetato de sodio Tc 99m y yodo radiactivo. *JAMA*. 1974;228:866-9.
37. Rosário PW, Salles DS, Bessa B, Purisch S. Contribución de la gammagrafía y la ecografía a la predicción de malignidad en nódulos tiroideos con citología indeterminada. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:56-9.
38. Rosario PW, Salles DS, Bessa B, Purisch S. Baja tasa de falsos negativos de citología en nódulos tiroideos > 4 cm. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:1143-5.
39. Matos PS, Ferreira APC, Ward LS. Prevalencia del microcarcinoma papilar de tiroides en autopsias y series quirúrgicas brasileñas. *Endocr Pathol*. 2006;17:165-74.

40. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. Un ensayo observacional para el microcarcinoma papilar de tiroides en pacientes japoneses. *Cirugía Mundial J.* 2010;34:28-35.
41. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Deben reconocerse tres tipos claramente diferentes de microcarcinoma papilar de tiroides: nuestras estrategias de tratamiento y resultados. *Cirugía Mundial J.* 2010;34:1222-31.
42. Cibas ES, Ali SZ. El sistema Bethesda para informar sobre citopatología tiroidea. *Tiroides.* 2009;19:1159-65.
43. Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. Cómo combinar la información ecográfica y citológica en la toma de decisiones sobre los nódulos tiroideos. *Euro Radiol.* 2009;19:1923-31.
44. Rosario PW, Purisch S. Características ecográficas como criterio de repetición de citología en nódulos tiroideos benignos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:52-5.
45. Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, Vassallo J, Zantut-Wittmann DE. Valor de la repetición de la aspiración con aguja fina guiada por ecografía en un nódulo tiroideo con un primer resultado citológico benigno: impacto de la ecografía para predecir la malignidad. *Endocrino.* 2011;40:290-6.
46. Matos PS, Ferreira AP, Facuri FO, Assumpção LVM, Metzke K, Ward LS. Utilidad de la inmunotinción de HBME-1, citoqueratina 19 y galectina-3 en el diagnóstico de neoplasia maligna de tiroides. *Histopatología.* 2005;47:391-401.
47. Saleh HA, Feng J, Tabassum F, Al-Zohaili O, Husain M, Giorgadze T. Expresión diferencial de galectina-3, CK19, HBME1 y oncoproteína Ret en el diagnóstico de neoplasias de tiroides mediante biopsia por aspiración con aguja fina. *Citodiario.* 2009;6:18.
48. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impacto de las pruebas mutacionales en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con nódulos tiroideos citológicamente indeterminados: un análisis prospectivo de 1056 muestras de FNA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3390-7.
49. Ferraz C, Eszlinger M, Paschke R. Estado actual y perspectiva futura del diagnóstico molecular de la biopsia por aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2016-26.
50. Shen R, Liyanarachchi S, Li W, Wakely PE Jr, Saji M, Huang J, et al. Firma de microARN en citología por aspiración con aguja fina de tiroides aplicada a casos de "atipia de significado indeterminado". *Tiroides.* 2012;22:9-16.
51. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Diagnóstico preoperatorio de nódulos tiroideos benignos con citología indeterminada. *N Inglés J Med.* 2012;367:705-15.
52. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM. Trastornos de la tiroides del embarazo. *Endocrinol Metab Clin Norte Am.* 1995;24:41-71.
53. Moosa M, Mazzaferri EL. Resultado del cáncer diferenciado de tiroides diagnosticado en mujeres embarazadas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2862-6.
54. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Efectividad de la terapia supresora de la hormona tiroidea en nódulos tiroideos solitarios benignos: un metanálisis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4154-9.
55. Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Eficacia de la supresión de la hormona tiroidea para los nódulos tiroideos benignos: metanálisis de ensayos aleatorios. *Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol.* 2005;133:391-6.
56. Yousef A, Clark J, Doi SA. Terapia de supresión de tiroxina para nódulos tiroideos solitarios benignos y no funcionales: un metanálisis de efectos de calidad. *Clin Med Res.* 2010;8:150-8.
57. Biondi B, Cooper DS. La importancia clínica de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
58. Souza Rosário PW, Borges MAR, Vasconcelos FP, Gatti MF, Purisch S, Padrão EL, et al. Seguridad de la terapia supresora con levotiroxina: efectos sobre el metabolismo óseo y la función y morfología cardíaca y beneficios potenciales del uso de alendronato y β -bloqueantes. *Endocrinólogo.* 2007;17:148-51.
59. Schrut GC, Miasaki FY, Paz-Filho G, Cavalcanti TC, Graf H, de Carvalho GA. Cambios asociados con la inyección percutánea de etanol en el tratamiento de los nódulos tiroideos. *Endocr Pathol.* 2011;22:79-85.
60. Bonnefont SJ, Fast S, Hegedüs L. Enfoque no quirúrgico del bocio nodular benigno: nuevas oportunidades mediante la terapia con ¹³¹I estimulada por TSH humana recombinante. *Endocrino.* 2011;40:344-53.
61. Graf H, Fast S, Pacini F, Pinchera A, Leung A, Vaisman M, et al. La TSH humana recombinante de liberación modificada (MRhTSH) aumenta el efecto de la terapia con (¹³¹)I en el bocio multinodular benigno: resultados de un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado y controlado con placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1368-76.
62. Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, Ueda CE, Woellner LC, Goedert CA, et al. Tirotropina humana recombinante como adyuvante en el tratamiento del bocio multinodular con yodo radiactivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2775-80.
63. Rosario PW, Salles DS, Bessa B, Purisch S. Enfermedad nodular de la tiroides: historia natural de los nódulos sin indicación inicial de citología. *Endocrinólogo.* 2010;20:243-4.
64. Chung J, Youk JH, Kim JA, Kwak JY, Kim EK, Ryu YH, et al. Citología por aspiración con aguja fina inicialmente no diagnóstica guiada por ecografía de nódulos tiroideos: valor y tratamiento. *Acta Radiol.* 2012;53:168-73.
65. Moon HJ, Kwak JY, Choi YS, Kim EK. Cómo manejar los nódulos tiroideos con dos resultados consecutivos no diagnósticos en la aspiración con aguja fina guiada por ecografía. *Cirugía Mundial J.* 2012;36:586-92.
66. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Historia natural de los nódulos tiroideos sólidos y quísticos benignos. *Ann Intern Med.* 2003;138:315-8.
67. Mazzaferri EL, Kloos RT. Enfoques actuales de la terapia primaria para el cáncer de tiroides papilar y folicular. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1447-63.
68. Ito Y, Tomoda C, Urano T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Examen ecográfico preoperatorio para detectar metástasis en los ganglios linfáticos: utilidad al diseñar la disección de los ganglios linfáticos para el microcarcinoma papilar de tiroides. *Cirugía Mundial J.* 2004;28:498-501.
69. King AD, Ahuja AT, To EW, Tse GM, Metreweli C. Estadificación del carcinoma papilar de tiroides: resonancia magnética versus ecografía del cuello. *Clín Radiol.* 2000;55:222-6.
70. Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Ohshima A, Watanabe S, Uchino S, et al. Diagnóstico broncoscópico del cáncer de tiroides con invasión laringotraqueal. *Cirugía del Arco.* 2001;136:1185-9.
71. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, et al. Un mes es suficiente para que el yodo urinario vuelva a su valor inicial después del uso de agentes de contraste yodados solubles en agua en pacientes posttiroidectomía que requieren terapia con yodo radiactivo. *Tiroides.* 2012;22:926-30.
72. Schlumberger MJ. Carcinoma papilar y folicular de tiroides. *N Inglés J Med.* 1998;338:297-306.
73. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma de tiroides: la experiencia del Instituto Gustave-Roussy. *Cáncer.* 1998;83:553-9.
74. Rosario PW, Fagundes TA, Purisch S. Tratamiento del microcarcinoma papilar de tiroides. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:855-60.
75. Hay ID, Hutchinson ME, González-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Microcarcinoma papilar de tiroides: un estudio de 900 casos observados en un período de 60 años. *Cirugía.* 2008;144:980-7.
76. Grebe SK, Hay ID. Metástasis ganglionares del cáncer de tiroides: importancia biológica y consideraciones terapéuticas. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5:43-63.
77. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Papel del preoperatorio

- Ultrasonografía en el manejo quirúrgico de pacientes con cáncer de tiroides. *Cirugía*. 2003;134:946-54; discusión 54-5.
78. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Factores pronósticos clínicamente significativos para el carcinoma diferenciado de tiroides: un estudio de casos y controles anidado basado en la población. *Cáncer*. 2006;106:524-31.
 79. Teixeira G, Teixeira T, Gubert F, Chikota H, Tufano R. La incidencia de enfermedad micrometastásica del cuello central en pacientes con cáncer papilar de tiroides clasificado preoperatoriamente e intraoperatoriamente como N0. *Cirugía*. 2011;150:1161-7.
 80. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Microcarcinoma papilar de importancia pronóstica de la tiroides de metástasis en los ganglios linfáticos y multifocalidad. *Cáncer*. 2003;98:31-40.
 81. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Metástasis en los ganglios linfáticos de 259 microcarcinomas papilares de tiroides: frecuencia, patrón de aparición y recurrencia, y estrategia óptima para la disección del cuello. *Ann Surg*. 2003;237:399-407.
 82. Rosário PW, Fagundes TA, Padrao EL, Rezende LL, Barroso AL. Tiroidectomía total y disección de ganglios linfáticos en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. *Cirugía del Arco*. 2004;139:1385.
 83. Filho JG, Kowalski LP. Complicaciones postoperatorias de la tiroidectomía por carcinoma diferenciado de tiroides. *Soy J Otorrinolaringol*. 2004;25:225-30.
 84. Dutenhefner SE, Marui S, Santos AB, Lima EU, Inoue M, Neto JD, et al. BRAF, ¿una herramienta en la decisión de realizar disección electiva de cuello? *Tiroides*. 2013 (en prensa).
 85. Joo JY, Park JY, Yoon YH, Choi B, Kim JM, Jo YS, et al. Predicción de metástasis oculta en los ganglios linfáticos centrales en el carcinoma papilar de tiroides mediante análisis BRAF preoperatorio mediante biopsia por aspiración con aguja fina: un estudio prospectivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3996-4003.
 86. Akslen LA, LiVolsi VA. Importancia pronóstica de la clasificación histológica en comparación con la subclasificación del carcinoma papilar de tiroides. *Cáncer*. 2000;88:1902-8.
 87. Lebouleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Factores pronósticos de enfermedad persistente o recurrente del carcinoma papilar de tiroides con metástasis en los ganglios linfáticos del cuello y/o extensión del tumor más allá de la cápsula tiroidea en el momento del diagnóstico inicial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5723-9.
 88. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. La importancia pronóstica de las metástasis ganglionares del carcinoma papilar de tiroides se puede estratificar según el tamaño y el número de ganglios linfáticos metastásicos, así como la presencia de extensión extraganglionar. *Tiroides*. 2012;22:1144-52.
 89. Arslan N, Ilgan S, Serdengecti M, Ozguven MA, Bayhan H, Okuyucu K, et al. Ablación posquirúrgica de restos tiroideos con dosis altas de (131)I en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Común Nucl Med*. 2001;22:1021-7.
 90. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR. Tiroglobulina estimulada posoperatoria de menos de 1 ng/ml como criterio para evitar la ablación con yodo radiactivo en pacientes de bajo riesgo con cáncer papilar de tiroides. *Tiroides*. 2012;22:1140-3.
 91. Rosário PW, Borges MA, Alves MF, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, et al. Seguimiento de pacientes de alto riesgo con cáncer diferenciado de tiroides sin enfermedad persistente después del tratamiento inicial. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:909-13.
 92. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Resultado después del tratamiento del carcinoma de tiroides papilar y folicular de células no de Hurtle de alto riesgo. *Ann Intern Med*. 1998;129:622-7.
 93. Rosário PW, Borges MA, Valadão MM, Vasconcelos FP, Rezende LL, Padrao EL, et al. ¿Es útil la terapia adyuvante en pacientes con carcinoma papilar menor de 2 cm? *Tiroides*. 2007;17:1225-8.
 94. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Tuttle R. La terapia inicial con lobectomía tiroidea o tiroidectomía total sin ablación de restos de yodo radiactivo se asocia con tasas muy bajas de deterioro estructural.
 - recurrencia de la enfermedad en pacientes adecuadamente seleccionados con cáncer diferenciado de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:112-9.
 95. Momesso DP, Vaisman F, Cordeiro de Noronha Pessoa CH, Corbo R, Vaisman M. Cáncer de tiroides pequeño diferenciado: es hora de reconsiderar el manejo y el tratamiento clínico. *Cirugía Oncológica*. 2012;21:257-62.
 96. Identificación de heno. Manejo de pacientes con carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo. *Práctica Endocr*. 2007;13:521-33.
 97. Rosário PW, Xavier AC, Calsolari MR. Valor de la tiroglobulina postoperatoria y la ecografía para la indicación de ablación y actividad ¹³¹I en pacientes con cáncer de tiroides y bajo riesgo de recurrencia. *Tiroides*. 2011;21:49-53.
 98. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. Enfermedad persistente y recurrencia en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado con nivel de tiroglobulina estimulada postoperatoriamente indetectable. *Cáncer endocrrelacionado*. 2011;18:R29-40.
 99. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, et al. Aplicación de tiroglobulina estimulada posquirúrgica para la selección de ablación de restos de yodo radiactivo en carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo. *Cabeza Cuello*. 2010;32:689-98.
 100. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, et al. Tiroglobulina indetectable después de tiroidectomía total en pacientes con cáncer papilar de tiroides de riesgo bajo e intermedio: ¿es necesaria una terapia con yodo radiactivo? *Cirugía*. 2012;152:1096-105.
 101. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Guimaraes VC, et al. Función testicular después de la terapia con yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides. *Tiroides*. 2006;16:667-70.
 102. Souza Rosário PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, Barroso AL, Lamego Rezende L, Lanza Padrao E, et al. Función ovárica después de la terapia con yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113:331-3.
 103. Rosário PW, Borges MA, Purisch S. La preparación con hormona estimulante de la tiroides humana recombinante para la ablación de restos de tiroides con ¹³¹I se asocia con una radiotoxicidad reducida. *J Nucl Med*. 2008;49:1776-82.
 104. Rosário PW, Fagundes TA, Fagundes AV, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, et al. Terapia con yodo radiactivo y edad de la menopausia en pacientes con cáncer de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:225-6.
 105. Rosário PW, Calsolari MR. Disfunción de las glándulas salivales y lagrimales tras ablación de remanentes con yodo radiactivo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides preparado con TSH humana recombinante. *Tiroide*. 2013;23:617-9.
 106. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, et al. Segundas neoplasias malignas primarias en pacientes con cáncer de tiroides. *H. J. Cáncer*. 2003;89:1638-44.
 107. Rosário PW, Fagundes TA, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Barroso AL. Evaluación del hipotiroidismo en la preparación de pacientes con cáncer de tiroides: riesgo cardiovascular, función renal, metabolismo de los fármacos, persistencia de elevación de la hormona estimulante del tiroides y ausencia laboral. *Endocrinólogo*. 2006;16:25-9.
 108. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablación con dosis bajas de yodo radiactivo y tirotrópina alfa en el cáncer de tiroides. *N Inglés J Med*. 2012;366:1674-85.
 109. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Estrategias de ablación con yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo. *N Inglés J Med*. 2012;366:1663-73.
 110. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson SM, Tuttle RM. Ablación de restos de yodo radiactivo asistida por TSH humana recombinante en pacientes con cáncer de tiroides con riesgo intermedio a alto de recurrencia. *Tiroides*. 2012;22:1007-15.
 111. Rosário PW, Xavier AC, Calsolari MR. Tirotrópina humana recombinante en la ablación de restos de tiroides con yodo ¹³¹I en pacientes de alto riesgo. *Tiroides*. 2010;20:1247-52.

112. Rosário PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Seguimiento a largo plazo de al menos cinco años después de la tirotropina humana recombinante en comparación con la retirada de levotiroxina para la ablación de restos de tiroides con yodo radiactivo. *Tiroides*. 2012;22:332-3.
113. Rosário PW, Salles DS, Purisch S. Área bajo la curva de TSH después de la retirada de levotiroxina versus la administración de TSH humana recombinante (rhTSH): posibles implicaciones para el crecimiento tumoral. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:767-70.
114. Rosário PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. TSH humana recombinante para la ablación de restos de tiroides con (131)I en niños y adolescentes con carcinoma papilar. *Horm Res Pediatr*. 2012;77:59-62.
115. Rosário PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA. Eficacia de dosis bajas y altas de 131I para la ablación de restos de tiroides en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides según la captación cervical posoperatoria. *Común Nucl Med*. 2004;25:1077-81.
116. Barbaro D, Grosso M, Boni G, Lapi P, Pasquini C, Orsini P, et al. TSH humana recombinante y ablación de restos tiroideos posquirúrgicos en cáncer de tiroides diferenciado: el efecto del pretratamiento con furosemida y furosemida más litio. *Eur J Nucl Med Mol Imágenes*. 2010;37:242-9.
117. Rosário PW, Xavier AC. Hormona estimulante de la tiroides humana recombinante en ablación de restos de tiroides con 1,1 GBq de yodo 131 en pacientes de bajo riesgo. *Soy J Clin Oncol*. 2012;35:101-4.
118. Yamazaki CA, Padovani R, Biscolla RP, Ikejiri ES, Matsumura LK, Maciel RM, et al. Litio como coadyuvante en la ablación postoperatoria de tejido remanente en carcinoma de tiroides de bajo riesgo. *Tiroides*. 2012;22:1002-6.
119. Rosário PW, Purisch S, Vasconcelos FP, Padrão EL, Rezende LL, Barroso AL. Recurrencia a largo plazo del cáncer de tiroides después de la ablación de restos de tiroides con 1,1 y 3,7 GBq de yodo radiactivo. *Común Nucl Med*. 2007;28:507-8.
120. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Los regímenes empíricos de dosificación de yodo radiactivo con frecuencia exceden los niveles máximos de actividad tolerados en pacientes ancianos con cáncer de tiroides. *J Nucl Med*. 2006;47:1587-91.
121. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, et al. Restricción de yodo en la dieta en preparación para el tratamiento o la exploración con yodo radiactivo en el cáncer de tiroides bien diferenciado: una revisión sistemática. *Tiroides*. 2010;20:1129-38.
122. Rosário PW, Guimarães VC, Maia FF, Fagundes TA, Purisch S, Padrão EL, et al. Tiroglobulina antes de la ablación y correlación con la exploración posterior al tratamiento. *Laringoscopia*. 2005;115:264-7.
123. Kendler DB, Vaisman F, Corbo R, Martins R, Vaisman M. La tiroglobulina estimulada por preablación es un buen predictor de ablación exitosa en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Clínica Nucl Med*. 2012;37:545-9.
124. Valadão MM, Rosário PW, Borges MA, Costa GB, Rezende LL, Padrão EL, et al. Valor predictivo positivo de estimulado detectable. Tg durante el primer año después de la terapia del cáncer de tiroides y el valor de comparación con la ablación de Tg y la Tg medida después de 24 meses. *Tiroides*. 2006;16:1145-9.
125. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Capellán G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Valor predictivo de la progresión de la enfermedad de los niveles séricos de tiroglobulina medidos en el período posoperatorio y después de la terapia de ablación con (131)I en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *J Nucl Med*. 2004;45:988-94.
126. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Exploración posterior a la terapia con I-131 en pacientes con metástasis de carcinoma de tiroides: ¿un costo innecesario o una contribución relevante? *Clínica Nucl Med*. 2004;29:795-8.
127. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Reis JS, Purisch S, et al. Frecuencia de captación no metastásica (fisiológica) en exploraciones posteriores al tratamiento en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinólogo*. 2007;17:78-82.
128. Rosário PW, Cardoso LD, Barroso A, Padrão EL, Rezende L, Purisch S. Consecuencias de la persistencia de grandes restos tiroideos después de la tiroidectomía bilateral para el cáncer diferenciado de tiroides. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:379-83.
129. Rosário P, Borges M, Reis J, Alves MF. Efecto de la terapia supresora con levotiroxina sobre la reducción de la tiroglobulina sérica después de tiroidectomía total. *Tiroides*. 2006;16:199-200.
130. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Supresión de tirotropina y progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: resultados del Registro Cooperativo Nacional de Tratamiento del Cáncer de Tiroides. *Tiroides*. 1998;8:737-44.
131. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Resultados de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides después del tratamiento inicial. *Tiroides*. 2006;16:1229-42.
132. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Asociación de la concentración sérica de tirotropina con recurrencia y muerte en el cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2610-5.
133. Rosário PW. Anomalías óseas y cardíacas del hipertiroidismo subclínico en mujeres menores de 65 años. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1448-51.
134. Martins de Almeida JF, Gonçalves Tsumura W, Vaisman M, Montalli Assumpção LV, Ward LS. Las recomendaciones actuales para el tratamiento con levotiroxina de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides no se implementan adecuadamente en la práctica clínica. *J Endocrinol invertir*. 2012;35:901-4.
135. Maciel RM. O laboratório no diagnóstico and seguimiento de doenças auto-inmunes and neoplásicas de tiróide. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002;46:65-71.
136. Rosário PW, Maia FF, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S. Anticuerpos antitiroglobulina en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides: métodos de detección, interferencia con la medición de tiroglobulina sérica e importancia clínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:487-92.
137. BoldarineVT, Maciel RM, Guimarães GS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, et al. Desarrollo de un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa, sensible y específico, para el ácido ribonucleico mensajero de tiroglobulina sanguínea en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1726-33.
138. Rosário PW, Furtado MD, Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Valor de la exploración diagnóstica de cuerpo entero con yodo radiactivo después del tratamiento inicial en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo intermedio y alto de recurrencia. *Tiroides*. 2012;22:1165-9.
139. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. Un informe de consenso sobre el papel de la tiroglobulina sérica como método de seguimiento para pacientes de bajo riesgo con carcinoma papilar de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1433-41.
140. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. La tiroglobulina sérica estimulada por tirotropina humana recombinante combinada con ecografía de cuello tiene la mayor sensibilidad en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3668-73.
141. Maciel RM. ¿El ensayo de tiroglobulina con menor sensibilidad funcional mientras los pacientes están en tratamiento con L-T4, sustituirá al ensayo de tiroglobulina estimulada por TSH en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:862-6.
142. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, et al. El uso de ensayos de tiroglobulina ultrasensibles reduce, pero no elimina, la necesidad de estimulación con TSH en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *J Endocrinol invertir*. 2011;34:e219-23.

143. Rosário PW, Purisch S. ¿Un ensayo de tiroglobulina (Tg) altamente sensible cambia el manejo clínico de pacientes de bajo riesgo con cáncer de tiroides con Tg sobre T4 <1 ng/ml determinado por ensayos tradicionales? *Clin Endocrinol*. 2008;68:338-42.
144. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, et al. Relevancia clínica del ensayo de Tg de alta sensibilidad en el seguimiento de pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides. *Clin Endocrinol*. 2007;67:434-41.
145. Rosário PW, Mineiro Filho AF. ¿La Tg basal indetectable medida con un ensayo altamente sensible en ausencia de anticuerpos y combinada con una ecografía normal garantiza la ausencia de enfermedad en pacientes tratados por carcinoma de tiroides? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56:149-51.
146. Rosário PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, dos Santos DA, Calsolari MR. El valor de la exploración diagnóstica de todo el cuerpo y la tiroglobulina sérica en presencia de tirotropina sérica elevada durante el seguimiento de pacientes con anticuerpos antitiroglobulina positivos con carcinoma diferenciado de tiroides que parecían estar libres de enfermedad después de tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo. *Tiroides*. 2012;22:113-6.
147. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. El cambio de los niveles séricos de anticuerpos antitiroglobulina es útil para predecir la recurrencia clínica en pacientes con tiroglobulina negativa y carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4683-9.
148. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Impresionante tiroides. *Tiroides*. 2003;13:333-40.
149. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Maia FF, Fagundes TA, et al. La exploración previa al tratamiento con 5 mCi no causa aturdimiento cuando la dosis ablativa se administra dentro de las 72 horas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49:420-4.
150. Rosário PW, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Lauria MW, Rezende LL, Padrão EL, et al. Manejo del cáncer de tiroides sin abstinencia de tiroxina. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:91-6.
151. Rosário PW, Borges MA, Costa GB, Rezende LL, Padrão EL, Barroso AL, et al. Manejo de pacientes de bajo riesgo con carcinoma de tiroides y tiroglobulina detectable en T4 después de tiroidectomía y ablación con yodo 131. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:99-103.
152. Kim WG, Ryu JS, Kim EY, Lee JH, Baek JH, Yoon JH, et al. La terapia empírica con dosis altas de yodo 131 carece de eficacia en pacientes con cáncer papilar de tiroides tratados con tiroglobulina sérica detectable, pero ecografía cervical y tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa negativas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1169-73.
153. Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Déandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Exploración de todo el cuerpo después del tratamiento con yodo radiactivo en la era de la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa para el carcinoma diferenciado de tiroides con niveles elevados de tiroglobulina sérica. *Tiroides*. 2012;22:832-8.
154. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Remisión espontánea en pacientes con cáncer de tiroides después de una respuesta bioquímica incompleta al tratamiento inicial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:132-8.
155. Rosário PW, Fagundes TA, Maia FF, Franco AC, Figueiredo MB, Purisch S. La ecografía en el diagnóstico de la recurrencia cervical en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *J Ultrasonido Med*. 2004;23:915-20.
156. Rosário PW. Ultrasonografía para el seguimiento de pacientes con carcinoma papilar de tiroides: ¿qué importancia tiene el operador? *Tiroides*. 2010;20:833-4.
157. Rosário PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Diferenciación ecográfica entre ganglios linfáticos metastásicos y benignos en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. *J Ultrasonido Med*. 2005;24:1385-9.
158. Biscolla RP, Ikejiri ES, Mamone MC, Nakabashi CCD, Andrade VP, Kasamatsu TS, et al. Diagnóstico de metástasis de carcinoma diferenciado de empuje a través de dosis de tiroglobulina no líquida obtenido del lavado de aguja utilizado en la punción aspirativa. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:419-25.
159. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Criterios ecográficos de malignidad de los ganglios linfáticos cervicales en pacientes seguidos por cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3590-4.
160. Zanella AB, Meyer EL, Balzan L, Silva AC, Camargo J, Migliavacca A, et al. Mediciones de tiroglobulina en el lavado de aspirados con aguja fina en los ganglios linfáticos cervicales para la detección de metástasis de cáncer papilar de tiroides. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:550-4.
161. Rosário PW, Furtado MS, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Valor de repetir la prueba de tiroglobulina estimulada en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad en el primer año después de la ablación. *Tiroides*. 2012;22:482-6.
162. Filetti S, Tuttle RM, Sherman SI. Manejo médico del cáncer de tiroides de células epiteliales diferenciadas. En: Braverman LE, Cooper DS. *La tiroides de Werner e Ingbar: un texto clínico y fundamental*. Décima edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
163. Sherman SI. Quimioterapia citotóxica para el carcinoma diferenciado de tiroides. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:464-8.
164. Nixon IJ, Shaha AR, Tuttle MR. Terapia dirigida en el cáncer de tiroides. *Curr Opin Cirugía Otorrinolaringol Cabeza Cuello*. 2013;21:130-4.
165. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Captación de yodo radiactivo mejorada con selumetinib en el cáncer de tiroides avanzado N Engl J Med. 2013;368:623-32.
166. Hong DS, Cabanillas ME, Wheler J, Naing A, Tsimberidou AM, Ye L, et al. Inhibición de las vías Ras/Raf/MEK/ERK y RET quinasa con la combinación del inhibidor multiquinasa sorafenib y el inhibidor de farnesiltransferasa tipifarnib en neoplasias malignas medulares y diferenciadas de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:997-1005.
167. Schlumberger M, Pacini F. Recurrencias locales y regionales. En: Schlumberger & Pacini. *Tumores de tiroides*. 3ra edición. Éditions Nucléon, París; 2006.
168. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Watanabe S. Disección radical modificada del cuello para el cáncer de tiroides diferenciado: técnica operativa. *Cirugía Mundial J*. 2004;28:1199-203.
169. Schuff KG. Manejo del carcinoma papilar de tiroides recurrente/persistente: eficacia de la opción quirúrgica. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2038-9.
170. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Håskjold OI, Groholt KK, Berner A, et al. Eficacia del tratamiento con inyección percutánea de etanol guiada por ecografía en pacientes con un número limitado de ganglios linfáticos cervicales metastásicos por carcinoma papilar de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2750-5.
171. Hay ID, Charboneau JW. La mayoría de edad de la ablación percutánea con etanol guiada por ultrasonido de metástasis ganglionares del cuello seleccionadas en el carcinoma de tiroides bien diferenciado. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2717-20.
172. McCaffrey JC. Invasión del tracto aerodigestivo por carcinoma de tiroides bien diferenciado: diagnóstico, tratamiento, pronóstico y biología. *Laringoscopia*. 2006;116:1-11.
173. Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B, Travagli JP, et al. Recurrencia del cuello por carcinoma de tiroides: la tiroglobulina sérica y la gammagrafía corporal total en dosis altas no son criterios confiables para la curación después del tratamiento con yodo radiactivo. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:376-9.
174. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Resultado a largo plazo de 444 pacientes con metástasis a distancia de carcinoma papilar y folicular de tiroides: beneficios y limitaciones.

- Es de la terapia con yodo radiactivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2892-9.
175. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Indicadores pronósticos de resultados en pacientes con metástasis a distancia de carcinoma diferenciado de tiroides. *J Am Coll Surg.* 2003;197:191-7.
 176. Schlumberger M, Pacini F. Metástasis a distancia. En: Schlumberger y Pacini. Tumores de tiroides. 3ra edición. París: Éditions Nucléon, 2006.
 177. Martins-Filho R, Ward LS, Amorim BJ, Santos AO, Lima MCL, Ramos CD, et al. Dosis acumulativas de yodo radiactivo en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides: saber cuándo suspenderlo. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:807-12.
 178. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Ácido retinoico en pacientes con carcinoma de tiroides que no responde al yodo radiactivo. *J Endocrinol invertir.* 2004;27:334-9.
 179. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Análisis a largo plazo de la eficacia y tolerabilidad de sorafenib en el carcinoma de tiroides diferenciado refractario al radioyodo avanzado: resultados finales de un ensayo de fase II. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:643-50.
 180. Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, Williams MD, Feng L, Hernández M, et al. Tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa para pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: la experiencia del MD Anderson. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2588-95.
 181. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM. Eventos relacionados con el esqueleto debido a metástasis óseas de cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2433-9.
 182. Lustre M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. Ablación con yodo radiactivo asistida por rhTSH y tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides: una revisión exhaustiva. *Cáncer endocrrelacionado.* 2005;12:49-64.
 183. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Seguimiento a largo plazo de pacientes con metástasis óseas de Carcinoma diferenciado de tiroides: ¿cirugía o terapia convencional? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:377-82.
 184. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Supervivencia y modalidades terapéuticas en pacientes con metástasis óseas de carcinomas diferenciados de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1568-73.
 185. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, et al. Resultado de la embolización paliativa de metástasis óseas en el carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3184-9.
 186. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. El pamidronato mejora la calidad de vida e induce la remisión clínica de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de tiroides. *H. J. Cáncer.* 2001;84:1586-90.
 187. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Pronóstico y tratamiento de las metástasis cerebrales en el carcinoma de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3637-42.
 188. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Manejo de metástasis cerebrales de carcinoma de tiroides: un estudio de 16 casos patológicamente confirmados durante 25 años. *Cáncer.* 2003;98:356-62.
 189. Shen Y, Ruan M, Luo Q, Yu Y, Lu H, Zhu R, et al. Metástasis cerebral de carcinoma folicular de tiroides: tratamiento con sorafenib. *Tiroides.* 2012;22:856-6
 190. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. La supervivencia a cinco años es similar en pacientes con cáncer de tiroides con metástasis a distancia preparados para terapia con yodo radiactivo con abstinencia de hormona tiroidea o TSH humana recombinante. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2105-11.
 191. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Tratamiento con yodo radiactivo del cáncer de tiroides metastásico: eficacia relativa y perfil de efectos secundarios de la preparación mediante abstinencia de hormona tiroidea versus tirotropina humana recombinante. *Tiroides.* 2012;22:310-7.