

TIROIDES
Volumen 26, Número 1, 2016 ^a
Asociación Estadounidense de
Tiroides ^a Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/th.2015.0020

ARTÍCULO ESPECIAL

2015 Gestión de la Asociación Americana de Tiroides Directrices para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado

Grupo de trabajo sobre directrices de la Asociación Estadounidense
de Tiroides sobre nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado

Bryan R. Haugen,^{1,*} Erik K. Alexander,² Keith C. Bible,³ Gerard M. Doherty,⁴ Susan J. Mandel,⁵
Yuri E. Nikiforov,⁶ Furio Pacini,⁷ Gregory W. Randolph,⁸ Anna M Sawka,⁹ Martin Schlumberger,¹⁰
Kathryn G. Schuff,¹¹ Steven I. Sherman,¹² Julie Ann Sosa,¹³ David L.
Steward,¹⁴ R. Michael Tuttle,¹⁵ y Leonard Wartofsky¹⁶

Antecedentes: los nódulos tiroideos son un problema clínico común y el cáncer diferenciado de tiroides es cada vez más prevalente. Desde que se revisaron las pautas de la Asociación Estadounidense de Tiroides (ATA) para el tratamiento de estos trastornos en 2009, se han producido importantes avances científicos en este campo. El objetivo de estas directrices es informar a los médicos, pacientes, investigadores y responsables de políticas de salud sobre la evidencia publicada relacionada con el diagnóstico y tratamiento de los nódulos tiroideos y el cáncer diferenciado de tiroides.

Métodos: Las preguntas clínicas específicas abordadas en estas directrices se basaron en versiones anteriores de las directrices, los aportes de las partes interesadas y los aportes de los miembros del grupo de trabajo. Los miembros del panel del grupo de trabajo recibieron capacitación sobre métodos de síntesis de conocimientos, incluida la búsqueda en bases de datos electrónicas, la revisión y selección de citas relevantes y la evaluación crítica de estudios seleccionados. Los artículos publicados en inglés sobre adultos fueron elegibles para su inclusión. Se utilizó el sistema de clasificación de directrices del Colegio Americano de Médicos para la evaluación crítica de la evidencia y la calificación de la solidez de las recomendaciones para las intervenciones terapéuticas. Desarrollamos un sistema con formato similar para evaluar la calidad de dichos estudios y las recomendaciones resultantes. El panel de directrices tenía total independencia editorial de la ATA. Los intereses en conflicto de los miembros del grupo de trabajo de directrices se actualizaron, gestionaron y comunicaron periódicamente a la ATA y a los miembros del grupo de trabajo.

Resultados: Las directrices revisadas para el tratamiento de los nódulos tiroideos incluyen recomendaciones sobre la evaluación inicial, los criterios clínicos y ecográficos para la biopsia por aspiración con aguja fina, la interpretación de los resultados de la biopsia por aspiración con aguja fina, el uso de marcadores moleculares y el tratamiento de los nódulos tiroideos benignos. Las recomendaciones con respecto al tratamiento inicial del cáncer de tiroides incluyen aquellas relacionadas con la detección del cáncer de tiroides, la estadificación y la evaluación de riesgos, el tratamiento quirúrgico, la ablación y el tratamiento de restos de yodo radiactivo y el tratamiento de supresión de tirotropina con levotiroxina. Recomendaciones relacionadas con la gestión a largo plazo

¹ Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado, Aurora, Colorado.
² Hospital Brigham and Women's, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts.

³ La Clínica Mayo, Rochester, Minnesota.

⁴ Centro Médico de Boston, Boston, Massachusetts.

⁵ Facultad de Medicina Perelman, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Pensilvania.

⁶ Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania.

⁷ La Universidad de Siena, Siena, Italia.

⁸ Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Hospital General de Massachusetts, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts.
⁹ Red Universitaria de Salud, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.

¹⁰ Instituto Gustave Roussy y Universidad Paris Sud, Villejuif, Francia.

¹¹ Universidad de Ciencias y Salud de Oregon, Portland, Oregon.

¹² Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas, Houston, Texas.

¹³ Facultad de Medicina de la Universidad de Duke, Durham, Carolina del Norte.

¹⁴ Centro Médico de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio.

¹⁵ Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, Nueva York.

¹⁶ Centro Hospitalario MedStar Washington, Washington, DC.

*Silla.

Los autores se enumeran en orden alfabético y fueron designados por ATA para formular de forma independiente el contenido de este manuscrito. Ninguno de el contenido científico o médico del manuscrito fue dictado por la ATA.

de cáncer diferenciado de tiroides incluyen aquellos relacionados con la vigilancia de la enfermedad recurrente mediante imágenes y tiroglobulina sérica, terapia con hormona tiroidea, tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica, consideración para ensayos clínicos y terapias dirigidas, así como direcciones para futuras investigaciones.

Conclusiones: Hemos desarrollado recomendaciones basadas en evidencia para informar la toma de decisiones clínicas en el Manejo de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides. Representan, en nuestra opinión, la modernidad Atención óptima a los pacientes con estos trastornos.

INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son un problema clínico común. Los estudios epidemiológicos han demostrado la prevalencia de Los nódulos tiroideos palpables son aproximadamente del 5% en las mujeres. y el 1% en hombres que viven en partes del mundo con suficiente yodo (1,2). Por el contrario, la ecografía de alta resolución (EE.UU.) puede detectar nódulos tiroideos en entre el 19% y el 68% de los individuos seleccionados al azar, con mayor frecuencia en mujeres y ancianos (3,4).

La importancia clínica de los nódulos tiroideos reside en la necesidad para excluir el cáncer de tiroides, que ocurre en 7% -15% de los casos dependiendo de la edad, sexo, historial de exposición a la radiación, familia historia y otros factores (5,6). Cáncer diferenciado de tiroides

(CDT), que incluye el cáncer papilar y folicular, comprende la gran mayoría (>90%) de todos los cánceres de tiroides (7). En Estados Unidos, aproximadamente 63.000 nuevos casos de tiroides.

Se predijo que el cáncer se diagnosticaría en 2014 (8) en comparación con 37.200 en 2009, cuando se publicaron las últimas directrices de la ATA.

publicado. La incidencia anual casi se ha triplicado del 4,9 por ciento

100.000 en 1975 a 14,3 por 100.000 en 2009 (9). Casi el

Todo el cambio se ha atribuido a un aumento en la incidencia del cáncer papilar

de tiroides (CPT). Además, el 25% de los

Los nuevos cánceres de tiroides diagnosticados en 1988-1989 ascendieron a £1 cm. en comparación con el 39% de los nuevos diagnósticos de cáncer de tiroides en 2008-2009 (9). Este cambio tumoral puede deberse al aumento uso de ecografía de cuello u otras imágenes y diagnóstico y tratamiento tempranos (10), tendencias que están cambiando la situación inicial.

tratamiento y seguimiento de muchos pacientes con cáncer de tiroides.

Un estudio poblacional reciente realizado en el condado de Olmsted informó que la incidencia del cáncer de tiroides se había duplicado entre 2000 y 2010.

2012 en comparación con la década anterior como enteramente atribuible a cánceres clínicamente ocultos detectados incidentalmente en imágenes o patología (11). Para 2019, un estudio predice que PTC

convertirse en el tercer cáncer más común en las mujeres a un costo de

Entre 19 y 21 mil millones de dólares en Estados Unidos (12). Optimización de los resultados de salud a largo plazo y educación sobre el pronóstico potencial. para personas con neoplasias de tiroides es de vital importancia.

En 1996, la Asociación Estadounidense de Tiroides (ATA) publicó pautas de tratamiento para pacientes con nódulos tiroideos.

y DTC (13). Durante los últimos 15 a 20 años, ha habido

Muchos avances en el diagnóstico y tratamiento de ambas tiroides.

nódulos y CDT, pero existe controversia clínica en muchos

áreas. Una larga historia de insuficiente investigación revisada por pares

Financiación de ensayos clínicos de alta calidad en el campo de la tiroides.

La neoplasia puede ser un factor importante que contribuye a la enfermedad existente. incertidumbres clínicas (12). Las limitaciones metodológicas o los hallazgos contradictorios de estudios más antiguos presentan un desafío importante para la toma de decisiones médicas modernas en muchos casos.

Aspectos de la neoplasia de tiroides. Aunque no son específicos

enfoque de estas directrices, reconocemos que la viabilidad y el costo consideraciones de diversas opciones diagnósticas y terapéuticas

También presentan importantes desafíos clínicos en muchos casos clínicos. entornos de práctica.

OBJETIVO Y PÚBLICO OBJETIVO

Nuestro objetivo en estas directrices es informar a los médicos, pacientes, investigadores y responsables de políticas sanitarias sobre las mejores evidencia disponible (y sus limitaciones), relacionada con el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con nódulos tiroideos y DTC. Estas pautas no deben aplicarse a los niños.

(<18-20 años); directrices recientes de la ATA para niños con

Los nódulos tiroideos y el CDT se publicaron en 2015 (14). Este

El documento está destinado a informar la toma de decisiones clínicas. A

El objetivo principal de estas directrices es minimizar el daño potencial. por sobretratamiento en la mayoría de los pacientes con bajo riesgo de mortalidad y morbilidad específicas de cada enfermedad, al tiempo que se

tratamiento y seguimiento de aquellos pacientes de mayor riesgo. Estos

Las directrices no deben interpretarse como un reemplazo de juicio clínico y debe usarse para complementar la deliberación informada y compartida entre el paciente y el proveedor de atención médica sobre cuestiones complejas. Es importante señalar que la clínica nacional

Las directrices prácticas pueden no constituir necesariamente un documento legal. estándar de atención en todas las jurisdicciones (15). Si diferencias importantes en los entornos de práctica presentan barreras para una implementación

significativa de las recomendaciones de estas directrices,

médicos o grupos interesados (dentro o fuera de los Estados Unidos)

Estados) pueden considerar adaptar las directrices utilizando métodos establecidos (16,17) (ADAPTE Collaboration, 2009;

www.gin.net). La Colaboración ADAPTE es un grupo internacional de investigadores, desarrolladores e implementadores de guías que tienen como

objetivo promover el desarrollo y

uso de guías de práctica clínica mediante la adaptación de

directrices existentes. Debido a que nuestro enfoque principal fue revisar la

calidad de la evidencia relacionada con los resultados de salud y

pruebas de diagnóstico, decidimos a priori no centrarnos en las implicaciones de

los recursos económicos en estas directrices. Como parte de

En nuestra revisión, identificamos algunas lagunas de conocimiento en el campo,

con las futuras prioridades de investigación asociadas.

Otros grupos han desarrollado previamente la práctica clínica.

directrices, incluida la Asociación Estadounidense de Clínica

Endocrinólogos, Associazione Medici Endocrinologi y

la Asociación Europea de Tiroides (18), la Asociación Británica de Tiroides

Asociación y el Real Colegio de Médicos (19), y

la Red Nacional Integral del Cáncer (www.nccn.org).

La Asociación Europea de Tiroides ha publicado directrices de consenso para la ecografía posoperatoria en el tratamiento de

DTC (20). La Sociedad de Medicina Nuclear y Molecular

Imaging (21) y la Asociación Europea de Medicina Nuclear también han publicado

directrices para el yodo radiactivo (RAI).

terapia del CDT (22). La Sociedad Japonesa de Cirujanos de Tiroides y la

Asociación Japonesa de Cirujanos Endocrininos

Tabla 1. Interpretación del sistema de clasificación de las directrices del Colegio Americano de Médicos (para intervenciones terapéuticas)

| Recomendación | Claridad de riesgo/beneficio | Trascendencia |
|---|---|--|
| Recomendación fuerte Los beneficios superan claramente los daños y las cargas, o viceversa. | | Pacientes: La mayoría querría un curso de acción; una persona debe solicitar una discusión si no se ofrece una intervención. Médicos: la mayoría de los pacientes deben seguir el curso de acción recomendado. |
| Recomendación débil Beneficios estrechamente equilibrados con daños y cargas. | | Responsables de políticas: la recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las circunstancias. Pacientes: Muchos querrían un curso de acción, pero otros no; la decisión puede depender de circunstancias individuales. Médicos: Diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes; la decisión de manejo debe ser consistente con las preferencias y circunstancias de los pacientes. Responsables de políticas: la formulación de políticas requerirá una consideración cuidadosa y aportes de las partes interesadas. |
| Sin recomendación | No se puede determinar el equilibrio de beneficios y riesgos. | No se pueden tomar decisiones basadas en pruebas. |

han revisado recientemente directrices sobre el tratamiento de pacientes con tumores de tiroides (23). Dadas las controversias existentes en el campo, las diferencias en los enfoques de evaluación crítica de la evidencia existente y las diferencias en los patrones de práctica clínica entre regiones geográficas y especialidades médicas, no debería sorprender que las pautas organizativas no coincidan completamente en todos los temas. Estas diferencias resaltan la importancia de aclarar las incertidumbres de la evidencia con futuras investigaciones clínicas de alta calidad.

MÉTODOS

Las directrices de la ATA sobre nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides se publicaron en 2006 (24) y se revisaron en 2009.

(25). Debido al rápido crecimiento de la literatura sobre este tema, al inicio del proyecto se hicieron planes para revisar las pautas dentro de aproximadamente 4 años de su publicación. El presidente de la ATA nombró un presidente del grupo de trabajo con la aprobación de la Junta. Se nombró un grupo de trabajo de especialistas con experiencia complementaria (endocrinología, cirugía, medicina nuclear, radiología, patología, oncología, diagnóstico molecular y epidemiología). Para tener una amplia representación geográfica y de especialidad, así como nuevas perspectivas, se reemplaza un tercio del grupo de trabajo para cada iteración de las pautas, según la política de ATA. Tras una discusión entre los miembros del panel y el presidente con otros presidentes de otros comités de directrices de la ATA, se adoptó el sistema de clasificación del Colegio Americano de Médicos (ACP).

Tabla 2. Recomendaciones (para intervenciones terapéuticas) basadas en la solidez de la evidencia

| Recomendación y calidad de la evidencia. | Descripción de la evidencia de respaldo | Interpretación |
|--|--|---|
| Fuerte recomendación | | |
| Evidencia de alta calidad | ECA sin limitaciones importantes ni evidencia abrumadora de estudios observacionales | Puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin reservas. |
| Evidencia de calidad moderada | ECA con limitaciones importantes o evidencia sólida de estudios observacionales | Puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin reservas. |
| Evidencia de baja calidad | Estudios observacionales/estudios de casos | Puede cambiar cuando esté disponible evidencia de mayor calidad |
| Recomendación débil | | |
| Evidencia de alta calidad | ECA sin limitaciones importantes ni evidencia abrumadora de estudios observacionales | La mejor acción puede diferir según circunstancias o valores de los pacientes |
| Evidencia de calidad moderada | ECA con limitaciones importantes o evidencia sólida de estudios observacionales | La mejor acción puede diferir según circunstancias o valores de los pacientes |
| Evidencia de baja calidad | Estudios observacionales/estudios de casos | Otras alternativas pueden ser igualmente razonables |
| Insuficiente | La evidencia es contradictoria, de mala calidad o inexistente. | Evidencia insuficiente para recomendar a favor o en contra |

^aEsta descripción de la evidencia de respaldo se refiere a terapia, estrategia terapéutica o estudios de prevención. La descripción de apoyo la evidencia es diferente para los estudios de precisión diagnóstica.

ECA, ensayo controlado aleatorio.

Tabla 3. Interpretación de las pautas del sistema de clasificación de pruebas de diagnóstico de la Asociación Estadounidense de Tiroides

| Recomendación | Precisión de la información de diagnóstico versus riesgos y carga de las pruebas | Trascendencia |
|----------------------|---|--|
| Fuerte recomendación | El conocimiento del resultado de la prueba de diagnóstico claramente supera los riesgos y la carga de la prueba, o viceversa. | <p>Pacientes: En caso de una prueba precisa para la cual se beneficia superan los riesgos/carga, la mayoría desearía que se ofreciera el diagnóstico (con el asesoramiento adecuado). Un paciente debe solicitar una discusión sobre la prueba si no se la ofrecen. Por el contrario, para una prueba en la que los riesgos y la carga superan los beneficios, la mayoría de los pacientes no deberían esperar que se les ofrezca la prueba.</p> <p>Médicos: En el caso de una prueba precisa para la cual los beneficios superan los riesgos/carga, a la mayoría de los pacientes se les debe ofrecer la prueba de diagnóstico (y brindarles el asesoramiento pertinente). El asesoramiento sobre la prueba debe incluir una discusión de los riesgos, beneficios e incertidumbres relacionados con la prueba (según corresponda), así como las implicaciones del resultado de la prueba. Por el contrario, para una prueba en la que los riesgos y la carga superan los beneficios percibidos, no se debe ofrecer la prueba a la mayoría de los pacientes, o si se discute la prueba, se debe explicar la justificación en contra de la prueba, para la situación clínica particular.</p> <p>Responsables de políticas: En el caso de una prueba precisa en la que los beneficios superen los riesgos/carga, la política de salud debe adoptar la disponibilidad de la prueba de diagnóstico. Por el contrario, para una prueba en la que los riesgos y la carga superan los beneficios percibidos, es posible que sea necesario considerar algunas restricciones sobre las circunstancias para el uso de la prueba.</p> |
| Recomendación débil | <p>Conocimiento del diagnóstico.</p> <p>El resultado de la prueba está estrechamente equilibrado con los riesgos y la carga de la prueba.</p> | <p>Pacientes: La mayoría querría estar informada sobre el prueba de diagnóstico, pero algunos no querrían considerar seriamente someterse a la prueba; una decisión puede depender de las circunstancias individuales (p. ej., riesgo de enfermedad, comorbilidades u otras), el entorno de práctica, la viabilidad de la ejecución óptima de la prueba y la consideración de otras opciones disponibles.</p> <p>Médicos: diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes, y el asesoramiento sobre la prueba (si se considera) debe incluir una discusión de los riesgos, beneficios e incertidumbres relacionados con la prueba (según corresponda), así como las implicaciones del resultado de la prueba. La decisión de realizar la prueba debe incluir la consideración de los valores, preferencias, viabilidad y circunstancias específicas de los pacientes. Asesorar al paciente sobre por qué la prueba puede ser útil o no, en sus circunstancias específicas, puede ser muy valioso en el proceso de toma de decisiones.</p> <p>Responsables de políticas: Las decisiones de formulación de políticas sobre la disponibilidad de la prueba requerirán discusión y participación de las partes interesadas.</p> <p>No se pueden tomar decisiones sobre el uso de la prueba basadas en evidencia de estudios científicos.</p> |
| Sin recomendación | No se puede determinar el equilibrio de conocimientos sobre el resultado de la prueba de diagnóstico. | |

^aCon frecuencia, en estas directrices, la precisión del diagnóstico de cáncer de tiroides (en relación con un estándar de oro histológico) era el resultado del diagnóstico, a menos que se especificara lo contrario. Sin embargo, en el esquema de clasificación de los estudios de diagnóstico también se incluyeron estudios de pronóstico, estadificación de la enfermedad o estratificación del riesgo. Para los sistemas de estadificación de enfermedades, la implicación de su uso sería por parte del médico, al informar los resultados en el registro médico y comunicarlos al paciente (en el momento correspondiente de la enfermedad o trayectoria de seguimiento), en lugar de ofrecer una elección específica del sistema de estadificación/estratificación del riesgo para el paciente.

para su uso en estas directrices, en relación con la evaluación crítica y las recomendaciones sobre intervenciones terapéuticas (26) (Tablas 1 y 2). Se consideró que un componente importante de estas directrices era la evaluación crítica de los estudios de pruebas de diagnóstico; sin embargo, el sistema de calificación de las pautas de la ACP no está diseñado para este propósito. Revisamos una serie de sistemas de tasación

para pruebas de diagnóstico, pero parte de la complejidad y el tiempo que requieren algunos sistemas limitaron su viabilidad para su implementación en nuestro grupo (27-31). Redactamos, revisamos y probamos el uso de un sistema de evaluación de pruebas de diagnóstico recientemente desarrollado que fue aceptable para los miembros del panel. Este sistema incluyó la consideración de lo siguiente

Tabla 4. Recomendaciones (para intervenciones de diagnóstico) basadas en la solidez de la evidencia

| Recomendación y calidad de la evidencia. | Calidad metodológica de la evidencia que lo respalda | Interpretación |
|--|---|---|
| Fuerte recomendación | | |
| Evidencia de alta calidad | Evidencia de uno o más bien diseñados. estudios de precisión diagnóstica no aleatorios (es decir, observacionales, transversales o de cohorte) o revisiones/ metanálisis sistemáticos de dichos estudios observacionales (sin preocupación por la validez interna o la generalización externa de los resultados) | Implica que la prueba se puede ofrecer a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias aplicables sin reservas. |
| Evidencia de calidad moderada | Evidencia de precisión diagnóstica no aleatoria Estudios (transversales o de cohorte), con una o más limitaciones posibles que causen una preocupación menor sobre la validez interna o la generalización externa de los resultados. | Implica que la prueba se puede ofrecer a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias aplicables sin reservas. |
| Evidencia de baja calidad | Evidencia de estudios de precisión diagnóstica no aleatorios con una o más limitaciones importantes que causan serias preocupaciones sobre la validez interna o la generalización externa de los resultados. | Implica que la prueba se puede ofrecer a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias aplicables, pero la utilización de la prueba puede cambiar cuando se disponga de evidencia de mayor calidad. |
| Recomendación débil | | |
| Evidencia de alta calidad | Evidencia de uno o más estudios de precisión diagnóstica no aleatorios bien diseñados (es decir, observacionales, transversales o de cohorte) o revisiones/ metaanálisis sistemáticos de dichos estudios observacionales (sin preocupación por la validez interna o la generalización externa de los resultados). resultados) | El grado en que se considera seriamente la prueba diagnóstica puede diferir dependiendo de las circunstancias o de los valores sociales o de los pacientes. |
| Evidencia de calidad moderada | Evidencia de precisión diagnóstica no aleatoria Estudios (transversales o de cohorte), con una o más limitaciones posibles que causen una preocupación menor sobre la validez interna o la generalización externa de los resultados. | El grado en que se considera seriamente la prueba diagnóstica puede diferir dependiendo de las circunstancias individuales de los pacientes/la práctica o de los valores de los pacientes o de la sociedad. |
| Evidencia de baja calidad | Evidencia de estudios de precisión diagnóstica no aleatorios con una o más limitaciones importantes que causan serias preocupaciones sobre la validez interna o la generalización externa de los resultados. | Las opciones alternativas pueden ser igualmente razonables. |
| Insuficiente | La evidencia puede ser de tan mala calidad, conflictiva, inexistente (es decir, estudios no realizados) o no generalizable externamente a la población clínica objetivo, de modo que la estimación del verdadero efecto de la prueba sea incierta y no permita llegar a una conclusión razonable. hecho. | No existe evidencia suficiente para recomendar a favor o en contra de ofrecer la prueba de diagnóstico de forma rutinaria. |

elementos metodológicos: reclutamiento consecutivo de pacientes representativos de la práctica clínica, uso de un estándar de referencia apropiado, franqueza de la evidencia (p. ej., población objetivo de interés, procedimientos de prueba representativos de la práctica clínica y resultados relevantes), precisión del diagnóstico, medidas de precisión (p. ej., amplitud de los intervalos de confianza para estimaciones como sensibilidad, especificidad) y consistencia de los resultados entre los estudios que utilizaron la misma prueba (Tablas 3 y 4).

En la mayoría de las circunstancias (a menos que se especifique lo contrario), el resultado de interés para la prueba diagnóstica fue el diagnóstico de cáncer de tiroides (en relación con un estándar histológico de oro). Sin embargo, los estudios de pronóstico también se calificaron utilizando el marco de evaluación crítica de estudios de diagnóstico. En términos de fuerza de recomendación para el uso de estudios de diagnóstico, modelamos nuestro enfoque según el sistema ACP para estudios terapéuticos, como se describió anteriormente, pero el resultado objetivo fue

la precisión en el establecimiento de un diagnóstico definitivo, en gran medida relacionado con el diagnóstico de una neoplasia maligna nueva o recurrente (a menos que se especifique lo contrario). Las pruebas diagnósticas o los sistemas de estratificación de riesgo utilizados para la estimación del pronóstico también se evaluaron mediante el sistema de clasificación de pruebas diagnósticas. Una limitación importante de nuestro sistema de evaluación de pruebas de diagnóstico es que no examina específicamente la utilidad clínica de una prueba para mejorar los resultados de salud a largo plazo mediante la ejecución de la prueba como parte de una estrategia terapéutica prevista (a menos que se indique específicamente). Sin embargo, en la medida de lo posible, intentamos separar las recomendaciones sobre la precisión diagnóstica de una prueba del manejo terapéutico basado en el resultado de la prueba, siendo esta última clasificación más rigurosa y basada en resultados a más largo plazo (cuando sea posible). Es importante tener en cuenta que, según nuestro sistema de clasificación de pruebas de diagnóstico, un conjunto de pruebas de precisión diagnóstica no ale-

los estudios podrían considerarse evidencia de alta calidad; todavía, una estrategia terapéutica incorporando el uso del diagnóstico. La prueba requeriría uno o más experimentos aleatorios bien ejecutados. Los ensayos controlados (ECA) se consideran evidencia de alta calidad. En el desarrollo y aplicación de nuestra prueba de diagnóstico es fundamental sistema de evaluación, consideramos los valores sociales estadounidenses, relacionado con la importancia de informar a los pacientes sobre pruebas potencialmente útiles desarrolladas para su situación clínica (con asesoramiento sobre las limitaciones pertinentes) y el papel de pacientes en la toma de decisiones informada y compartida en relación con estrategias diagnósticas y terapéuticas. Dicha aportación se basó en una consideración cuidadosa de los aportes de las partes interesadas, incluyendo aportes de los médicos interesados que formaron parte del comité miembros. Debido a que se trataba de una utilización piloto preliminar de este sistema de valoración crítica de pruebas diagnósticas por parte de nuestro grupo, Hemos etiquetado recomendaciones utilizando este sistema en el manuscrito (recomendación de prueba diagnóstica). Es más, nosotros Anticipamos que las futuras iteraciones de estas directrices probablemente incorpore más mejoras al sistema, o incluso posible adopción de otro sistema, si es superior y factible de ejecutar mediante médicos contribuyentes.

Antes de iniciar las revisiones, todos los miembros del grupo de trabajo fueron brindó asesoramiento grupal escrito y verbal sobre la realización búsquedas bibliográficas electrónicas, evaluación crítica de artículos, y justificación para formular recomendaciones sólidas de un miembro del panel con experiencia en epidemiología y revisión sistemática (a través de documentos por correo electrónico, una teleconferencia reunión del 21 de febrero de 2012). Para cada pregunta, una primaria El revisor realizó una búsqueda bibliográfica y evaluó literatura, recomendaciones generadas, texto adjunto, y una bibliografía relevante. Esto luego fue revisado por el revisor secundario, revisado según sea necesario y presentado para revisión por parte de todo el panel. Comentarios y sugerencias para Se obtuvieron revisiones del presidente y de los miembros del panel. a través de correo electrónico, teleconferencias programadas periódicamente y reuniones cara a cara celebradas junto con reuniones científicas. Una vez redactado el manuscrito, todas las sugerencias de revisión

Las sesiones fueron revisadas periódicamente por todos los miembros del panel en el en forma de borrador de manuscrito con seguimiento de cambios y teleconferencias. El borrador del documento continuó siendo revisado hasta que no Se solicitaron más sugerencias para futuras revisiones. cualquier miembro del panel. Por tanto, existe un consenso general sobre la aceptabilidad de recomendaciones y texto manuscrito, con el entendimiento fundamental de que no todas las recomendaciones puede ser factible en todos los entornos de práctica.

Se solicitó la opinión formal de las partes interesadas para el desarrollo de estas directrices a través de una encuesta en línea de los miembros de ATA. distribuido en octubre de 2011. Grupo de sobrevivientes de cáncer de tiroides Se buscó el aporte de liderazgo de tres líderes norteamericanos. grupos de cáncer de tiroides a través de correspondencia por correo electrónico en enero hasta marzo de 2012. También revisamos todas las cartas, editoriales o revisiones de la versión de 2009 de las directrices (25) que fueron recogidos por el actual presidente del comité. Comentarios verbales previos a la publicación sobre algunas de las directrices clave Las recomendaciones se recibieron en un simposio satélite formal celebrado junto con la Sociedad Endocrina. reunión en Chicago el 19 de junio de 2014. El manuscrito de la guía fue revisado y aprobado por la Junta de ATA de Directores, luego puesto a disposición de los miembros de ATA para revisión y comentarios en septiembre de 2014. Sustantivo Se recibieron comentarios de 33 miembros que representan endocrinología, cirugía, patología y medicina nuclear. Los comentarios y sugerencias fueron discutidos formalmente por el panel, y se realizaron revisiones al manuscrito antes de presentación de la revista. La organización de las recomendaciones de las guías de gestión se muestra en la Tabla 5.

Las opiniones médicas expresadas aquí son las de los autores, y el comité tuvo total independencia editorial de la ATA al redactar las pautas. Sin financiación fue recibido por miembros individuales del comité de la ATA o la industria para trabajar en estas pautas. Competir Los intereses de todos los miembros del comité se revisaron al inicio del grupo, anualmente y al finalizar el directrices y se incluyen en este documento.

Tabla 5. Organización de las Directrices ATA de 2015 para nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado

| Página | Clave de ubicación | Secciones y subsecciones | Artículo |
|--------------------|--------------------|--|---------------------|
| 10 | [A1] | DIRECTRICES PARA EL NÓDULO TIROIDES | |
| 10 | [A2] | ¿Cuál es el papel de la detección del cáncer de tiroides en personas con ¿DTC familiar derivado de células foliculares?b | R1b |
| 10 | [A3] | ¿Cuál es la evaluación de laboratorio y de imágenes adecuada para pacientes con tiroides descubierta clínica o incidentalmente ¿nódulos? | |
| 10 | [A4] | Medición de tirotropina sérica Medición | R2 |
| 11 | [A5] | de tiroglobulina sérica Medición de | R3 |
| 11 | [A6] | calcitonina sérica | R4 |
| 11 | [A7] | [18F]Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosab | R5b |
| 12 | [A8] | Ecografía tiroidea | R6 |
| 12 | [A9] | Ecografía para la toma de decisiones | R7 |
| 12 | [A10] | sobre FNA Recomendaciones para la FNA diagnóstica de un nódulo tiroideo basada en patrón ecográfico ¿Cuál | R8c F1c , F2c , T6c |
| <i>descripción</i> | [A11] | es el papel de la FNA, la interpretación de la citología y el análisis molecular? pruebas en pacientes con nódulos tiroideos?c | R9c , F1c , T7c |
| | [A12] | Citología no diagnóstica | R10 |
| 17 | [A13] | Citología benigna | R11 |
| 18 | [A14] | Citología maligna | R12 |
| 19 | [A15] | Citología indeterminada (AUS/FLUS, FN, SUSP)c | |

(continuado)

Tabla 5. (Continuación)

| Página | Clave de ubicación | Secciones y subsecciones | Artículo |
|--------|--------------------|---|--------------------|
| 19 | [A16] | ¿Cuáles son los principios de las pruebas moleculares de FNA? muestra?b | R13–14 |
| 21 | [A17] | AUS/FLUS citológico | R15c |
| 22 | [A18] | Neoplasia folicular/citología sospechosa de neoplasia folicular Citología sospechosa ^c | R16c |
| 23 | [A19] | de malignidadc ¿ Cuál es la utilidad de la | R17c |
| 23 | [A20] | exploración por PET con 18FDG para predecir enfermedades malignas? o enfermedad benigna cuando la citología FNA es indeterminada (AUS/ ¿GRÍPE, FN, SUSP)?b | R18b |
| 23 | [A21] | ¿Cuál es la operación adecuada para pacientes citológicamente indeterminados? nódulos tiroideos? | R19–20c |
| 25 | [A22] | ¿ Cómo deberían funcionar las glándulas tiroideas multinodulares (es decir, dos o más) nódulos clínicamente relevantes) ¿ deben evaluarse para detectar malignidad? | R21–22 |
| 25 | [A23] | ¿Cuáles son los mejores métodos para el seguimiento a largo plazo de los pacientes? ¿Con nódulos tiroideos? | |
| 25 | [A24] | Recomendaciones para el seguimiento inicial de nódulos con PAAF benigna citológico | R23A–CC |
| 25 | [A25] | Recomendación de seguimiento de nódulos con dos PAAF benignas resultados de citologíab | R23Db |
| 26 | [A26] | Seguimiento de nódulos que no cumplen criterios de PAAFb | R24b |
| 27 | [A27] | ¿Cuál es el papel del tratamiento médico o quirúrgico para la tiroides benigna? ¿nódulos? | R25–29 |
| 27 | [A28] | ¿Cómo se deben tratar los nódulos tiroideos en mujeres embarazadas? | |
| 27 | [A29] | PAAF para nódulos tiroideos descubiertos durante el embarazo | R30 |
| 28 | [A30] | Abordajes de pacientes embarazadas con cáncer maligno o indeterminado citología | R31 |
| 28 | [B1] | CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO: INICIAL DIRETRICES DE GESTIÓN | |
| 29 | [B2] | Objetivos de la terapia inicial del DTC. | |
| 29 | [B3] | ¿Cuál es el papel de la estadificación preoperatoria con diagnóstico por la imagen? y pruebas de laboratorio? | |
| 29 | [B4] | Imágenes del cuello: ecografía | R32 F3, T6, T8b |
| 30 | [B5] | Imágenes del cuello: TC/MRI/PETc | R33c |
| 31 | [B6] | Medición de Tg sérica y anticuerpos anti-Tg Enfoque quirúrgico | R34 |
| 31 | [B7] | para el diagnóstico por biopsia de células foliculares malignadac | R35c |
| 33 | [B8] | Disección de ganglios linfáticos | R36–37, F3 |
| 35 | [B9] | Tiroidectomía completa | R38 |
| 35 | [B10] | ¿Cuál es el abordaje perioperatorio apropiado para la voz y ¿Problemas de paratiroides? | |
| 35 | [B11] | Comunicación del cuidado preoperatorio | R39b |
| 35 | [B12] | Evaluación preoperatoria de la vozb | R40–41b , T9b |
| 36 | [B13] | Manejo intraoperatorio de la voz y paratiroidesb Cuidado | R42–43b |
| 37 | [B14] | posoperatorio ¿Cuáles | R44–45b |
| 37 | [B15] | son los principios básicos de la evaluación histopatológica de ¿muestras de tiroidectomía? | R46b |
| 40 | [B16] | ¿Cuál es el papel de los sistemas de estadificación posoperatoria y el riesgo? ¿Estratificación en la gestión del TTD? | |
| 40 | [B17] | Estadificación postoperatoria | R47 |
| 40 | [B18] | Estadificación TNM AJCC/UICC | T10 |
| 41 | [B19] | ¿Qué sistema de estratificación inicial se debe utilizar para estimar? ¿El riesgo de enfermedad persistente/recurrente? c | R48c , T11b , T12c |
| 43 | [B20] | Impacto potencial de características clínico-patológicas específicas en el riesgo. estimaciones en PTCh | |
| 44 | [B21] | Impacto potencial de BRAFV600E y otras mutaciones sobre el riesgo de estimaciones en PTCh | |
| 45 | [B22] | Impacto potencial de la Tg sérica posoperatoria en las estimaciones de riesgob | |
| 46 | [B23] | Modificaciones propuestas a la estratificación de riesgo inicial de la ATA de 2009 sistemas | T12c |
| 46 | [B24] | Riesgo de recurrencia como un continuo de riesgob | F4b |
| 46 | [B25] | ¿ Cómo deberían modificarse las estimaciones iniciales de riesgo con el tiempo?b Terminología propuesta para clasificar la respuesta al tratamiento y la clínica | R49 |
| 47 | [B26] | | |

(continuado)

Tabla 5. (Continuación)

| Página | Clave de ubicación | Secciones y subsecciones | Artículo |
|--------|--------------------|--|------------|
| 47 | [B27] | implicacionesb Excelente respuesta: no hay evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad después del tratamiento inicial (remisión, NED)b | T13b |
| 50 | [B28] | Respuesta bioquímica incompleta: valores anormales de Tg en ausencia de enfermedad localizableb | T13b |
| 51 | [B29] | Respuesta estructural incompleta: metástasis locorregionales o a distancia persistentes o recién identificadasb | T13b |
| 52 | [B30] | Respuesta indeterminada: hallazgos bioquímicos o estructurales que no puede clasificarse como benigno o maligno (aceptable respuesta)b | T13b |
| 52 | [B31] | Utilizar la estratificación de riesgos para guiar la vigilancia de enfermedades y la terapéutica. decisiones de gestiónb | |
| 53 | [B32] | ¿Debería considerarse el estado de la enfermedad posoperatoria al tomar decisiones sobre el tratamiento con RAI en pacientes con CDT? 50€ | |
| 53 | [B33] | Utilidad de la Tg sérica postoperatoria en la toma de decisiones clínicas. | |
| 54 | [B34] | Papel potencial de la ecografía posoperatoria junto con el posoperatorio Tg sérica en la toma de decisiones clínicas | |
| 54 | [B35] | Papel de la exploración diagnóstica posoperatoria con radioisótopos en la clínica. Toma de decisiones | |
| 55 | [B36] | ¿Cuál es el papel de la RAI (incluida la ablación de restos, la terapia, o terapia de enfermedad persistente) después de la tiroidectomía en ¿Cuál es el tratamiento primario del cáncer diferenciado de tiroides? | R51 T14 |
| 58 | [B37] | ¿Cuál es el papel del estado de los marcadores moleculares en la RAI terapéutica? toma de decisiones?b | R52b |
| 58 | [B38] | ¿Cuánto tiempo se debe retirar la hormona tiroidea? preparación para la ablación/tratamiento o diagnóstico de remanentes RAI ¿exploración? | R53 |
| 59 | [B39] | ¿Se puede utilizar rhTSH (Thyrogen) como alternativa a la tiroxina? retirada para ablación de restos o terapia adyuvante en pacientes que se han sometido a cirugía casi total o total tiroidectomía? | R54 |
| 60 | [B40] | ¿Qué actividad del 131I se debe utilizar para la ablación de restos o terapia adyuvante?c | R55–56c |
| 63 | [B41] | ¿Es necesaria una dieta baja en yodo antes de la ablación de restos? | R57 |
| 63 | [B42] | ¿Se debe realizar una exploración posterior a la terapia después del remanente? ¿Ablación o terapia adyuvante? | R58 |
| 64 | [B43] | Manejo temprano del CDT después del tratamiento inicial | |
| 64 | [B44] | ¿Cuál es el grado apropiado de supresión inicial de TSH? | R59 |
| 65 | [B45] | ¿Existe algún papel para la radiación de haz externo complementario o quimioterapia? | |
| 65 | [B46] | Radiación de haz externo | R60 |
| 65 | [B47] | Terapia adyuvante sistémica DTC: | R61 |
| 65 | [C1] | MANEJO A LARGO PLAZO Y AVANZADO DIRECTRICES PARA EL MANEJO DEL CÁNCER | |
| 65 | [C2] | ¿Cuáles son las características apropiadas de la gestión a largo plazo? | |
| 66 | [C3] | ¿Cuáles son los criterios de ausencia de tumor persistente (excelente respuesta)? | |
| 66 | [C4] | ¿Cuáles son los métodos apropiados para el seguimiento de los pacientes después de terapia inicial? | |
| 66 | [C5] | ¿Cuál es el papel de la medición de la Tg sérica en el seguimiento del CDT?c Medición de la Tg sérica y utilidad clínica | R62–63c |
| 66 | [C6] | | |
| 68 | [C7] | Anticuerpos anti-Tg | |
| 68 | [C8] | ¿Cuál es el papel de la medición de Tg sérica en pacientes que tienen ¿No se ha sometido a ablación de restos RAI? | R64 |
| 69 | [C9] | ¿Cuál es el papel de la ecografía y otras técnicas de imagen (RAI) SPECT/CT, CT, MRI, PET-CT) durante el seguimiento? | |
| 69 | [C10] | Ultrasonografía cervical | R65 |
| 69 | [C11] | Exploraciones RAI de diagnóstico de todo el cuerpo | R66–67 |
| 70 | [C12] | Escaneo PET 18FDG | R68 |
| 71 | [C13] | TC y resonancia magnética | R69b |
| 72 | [C14] | Usar la estratificación de riesgo continua (respuesta a la terapia) para guiar Vigilancia a largo plazo y manejo terapéutico de la enfermedad. decisionesb | |

(continuado)

Tabla 5. (Continuación)

| Página | Clave de ubicación | Secciones y subsecciones | Artículo | |
|--------|--------------------|---|--------------|--|
| 72 | [C15] | ¿Cuál es el papel de la supresión de TSH durante la hormona tiroidea? tratamiento en el seguimiento a largo plazo del CDT? ^c ¿ Cuál | R70c T15b | |
| 74 | [C16] | es el tratamiento más adecuado para los pacientes con CDT? ¿enfermedad metástatica? | | |
| 74 | [C17] | ¿Cuál es el abordaje óptimo dirigido a pacientes con sospecha de Recurrencia estructural del cuello? | R71 | |
| 74 | [C18] | Umbral de tamaño nodal | | |
| 75 | [C19] | Alcance de la cirugía ganglionar | | |
| 75 | [C20] | Inyección de etanolb | | |
| 75 | [C21] | Ablación por radiofrecuencia o láserb | | |
| 75 | [C22] | Otras opciones terapéuticasb | | |
| 76 | [C23] | ¿Cuál es el manejo quirúrgico de la invasión aerodigestiva? | R72 | |
| 76 | [C24] | ¿Cómo se debe considerar la terapia RAI para pacientes locorregionales o Enfermedad metastásica a distancia? | | |
| 76 | [C25] | Actividad administrada de 131I para enfermedad locorregional o metastásicac | R73c | |
| 77 | [C26] | Uso de rhTSH (Thyrogen) para preparar a los pacientes para la terapia con 131I para enfermedad locorregional o metastásica | R74–75 | |
| 77 | [C27] | Uso de litio en la terapia con 131I | R76 | |
| 77 | [C28] | ¿Cómo debe ser la enfermedad metastásica a distancia en varios órganos? tratado? | | |
| 78 | [C29] | Tratamiento de las metástasis pulmonares | R77–78 | |
| 78 | [C30] | Tratamiento con RAI de las metástasis | R79 | |
| 79 | [C31] | óseas ¿Cuándo se debe considerar el tratamiento empírico con RAI para pacientes Tg positivos? ^a Exploración diagnóstica RAI: ¿pacientes negativos? | R80–82 | |
| 79 | [C32] | ¿Cuál es el manejo de las complicaciones de la terapia RAI? | R83–85 | |
| 80 | [C33] | ¿Cómo deben ser los pacientes que han recibido terapia RAI? ¿Se monitorea el riesgo de neoplasias malignas secundarias? | R86 | |
| 80 | [C34] | ¿A qué otras pruebas se deben someter los pacientes que reciben terapia RAI? | R87 | |
| 80 | [C35] | ¿Cómo se debe asesorar a los pacientes sobre la terapia RAI y embarazo, lactancia y función gonadal? | R88–90 | |
| 81 | [C36] | ¿Cómo se clasifica el CDT resistente al RAI? ^b ¿ Qué | R91b | |
| 82 | [C37] | pacientes con cáncer de tiroides metastásico se pueden seguir? sin terapia adicional? ^b | R92b | |
| 82 | [C38] | ¿Cuál es la función de la terapia dirigida en el cáncer de tiroides avanzado? ^c Tratamiento de metástasis cerebrales ¿A quién se | R93c | |
| 84 | [C39] | debe considerar para los ensayos clínicos? ^b ¿ Cuál es la | R94 | |
| 84 | [C40] | función de la terapia sistémica (inhibidores de cinasas, otros | R95b | |
| 84 | [C41] | terapias selectivas, quimioterapia convencional, bifosfonatos) en el tratamiento del CDT metastásico? ^c | | |
| 85 | [C42] | Inhibidores de quinasab | R96b , T16b | |
| 87 | [C43] | Pacientes en quienes falla el tratamiento de primera línea con inhibidores de quinasab Manejo de las toxicidades del tratamiento con inhibidores de | R97b | |
| 87 | [C44] | quinasab Otros agentes | R98b , T17b | |
| 87 | [C45] | novedosos Quimioterapia | 99€ | |
| 88 | [C46] | citolítica Agentes dirigidos | 100€ | |
| 88 | [C47] | | R101c | |
| 89 | [D1] | a los huesos | | |
| 89 | [D2] | ORIENTACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES | | |
| 89 | [D3] | Optimización de marcadores moleculares para diagnóstico, pronóstico y dianas terapéuticas | | |
| 90 | [D4] | Vigilancia activa de tumores primarios CDT | | |
| 90 | [D5] | Estratificación de riesgo mejorada | | |
| 90 | [D6] | Mejorar nuestra comprensión de los riesgos y beneficios del DTC tratamientos e implementación/utilización óptima | | |
| 90 | [D7] | Problemas con la medición de Tg y anticuerpos anti-Tg | | |
| 90 | [D8] | Manejo de la adenopatía cervical metastásica detectada en ecografía | | |
| 91 | [D9] | Nuevas terapias para la enfermedad sistémica refractaria a la RAI | | |
| 91 | | Cuidados de supervivencia | | |

^aF, figura; R, recomendación; T, mesa.^bNueva sección/recomendación.^cRecomendación sustancialmente modificada en comparación con 2009.

ATA, Asociación Americana de Tiroides; AUS/FLUS, atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado; TC, tomografía computarizada; DTC, cáncer diferenciado de tiroides; FN, neoplasia folicular; PAAF: aspiración con aguja fina; 18FDG-PET, tomografía por emisión de positrones con [18F]fluorodesoxiglucosa; MRI, resonancia magnética; NED, sin evidencia de enfermedad; PET, positrones tomografía de emisión; RAI, yodo radiactivo (yodo radiactivo); rhTSH, tirotropina humana recombinante; SPECT/CT, emisión de fotón único tomografía computarizada-tomografía computarizada; SUSP, sospechosa de malignidad; Tg, tiroglobulina; TSH, tirotropina; Estados Unidos, ultrasonido.

[A1] DIRECTRICES PARA EL NÓDULO TIROIDES

Un nódulo tiroideo es una lesión discreta dentro de la glándula tiroideas que es radiológicamente distinta del parénquima tiroideo circundante. Algunas lesiones palpables pueden no corresponder a anomalías radiológicas distintas (32). Estas anomalías no cumplen con la definición estricta de nódulos tiroideos. Los nódulos no palpables detectados en la ecografía u otros estudios de imágenes anatómicas se denominan nódulos descubiertos incidentalmente o "incidentalomas". Los nódulos no palpables tienen el mismo riesgo de malignidad que los nódulos palpables del mismo tamaño confirmados ecográficamente (33).

En general, sólo se deben evaluar los nódulos >1 cm, ya que tienen un mayor potencial de ser cánceres clínicamente significativos.

Ocasionalmente, puede haber nódulos <1 cm que requieren evaluación adicional debido a síntomas clínicos o adenopatías linfáticas asociadas. En casos muy raros, algunos nódulos <1 cm carecen de estos signos de advertencia ecográficos y clínicos, pero aún así pueden causar morbilidad y mortalidad futuras. Esto sigue siendo muy improbable y, dadas las consideraciones desfavorables de costo/beneficio, se considera que los intentos de diagnosticar y tratar todos estos cánceres de tiroides pequeños en un esfuerzo por prevenir resultados extremadamente raros causan más daño que bien. En general, la estrategia clínica rectora reconoce que la mayoría de los nódulos tiroideos son de bajo riesgo y que muchos cánceres de tiroides plantean un riesgo mínimo para la salud humana y pueden tratarse eficazmente.

[A2] ¿Cuál es la función de la detección del cáncer de tiroides en personas con CDT familiar derivado de células foliculares?

& RECOMENDACIÓN 1

La detección de personas con CDT familiar derivado de células foliculares puede conducir a un diagnóstico más temprano de cáncer de tiroides, pero el panel no puede recomendar a favor o en contra de la detección en los Estados Unidos, ya que no hay evidencia de que esto conduzca a una reducción de la morbilidad o la mortalidad.

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

Los programas de detección para pacientes con riesgo de enfermedad oncológica generalmente se recomiendan basándose en la siguiente evidencia: (a) una demostración clara de que el paciente efectivamente está en riesgo; b) demostración de que el cribado permite detectar la enfermedad en una fase más temprana; (c) el diagnóstico temprano tiene un impacto en el resultado posterior, tanto en la recurrencia como en la supervivencia.

Los familiares de pacientes con CDT no modular pueden considerarse en riesgo según la evidencia epidemiológica que muestra que entre el 5% y el 10% de los CDT tienen un origen familiar. Sin embargo, en la mayoría de los pedigree sólo dos miembros se ven afectados. Existe controversia sobre si dos miembros de la familia son suficientes para definir una enfermedad familiar real en lugar de una asociación fortuita.

Las estimaciones de probabilidad reportadas por Charkes (34) sugieren que cuando sólo dos miembros de la familia de primer grado están afectados, la probabilidad de que la enfermedad sea esporádica es del 62%. Esta probabilidad disminuye cuando el número de familiares afectados es tres o más. Por el contrario, el estudio de Capezzone et al. (35), que se ajustó estadísticamente para minimizar el riesgo de "sesgo de seguimiento insuficiente", demuestra que incluso cuando sólo dos miembros de la familia están afectados, la enfermedad muestra características de "anticipación genética" (aparición de la enfermedad a una edad más temprana y con una presentación más agresiva en la generación posterior en comparación con la primera generación), lo que se considera buena evidencia de una entidad clínica distinta que posiblemente represente

verdadera enfermedad familiar. Moses et al. (36) también han encontrado la aparición de la enfermedad a una edad más temprana. Capezzone et al. han informado de una enfermedad más avanzada en el momento de la presentación y resultados ligeramente peores en casos familiares. (35). Ito et al. han informado de una multicentricidad más frecuente. (37), pero la supervivencia libre de enfermedad y global fueron similares a los casos esporádicos. En el estudio de Park et al. (38), se encontró que los pacientes con CDT familiar derivado de células foliculares con relación entre padres e hijos tenían una tasa de recurrencia más alta en comparación con los casos esporádicos y la segunda generación tuvo tasas aún más altas en comparación con la primera generación. Mazeh et al. (39) encontraron que los pacientes con CDT familiar tenían una enfermedad más agresiva en comparación con los casos esporádicos, independientemente del número de miembros de la familia afectados. Por el contrario, Robenshtok et al. (40) encontraron que la estadificación en el momento del diagnóstico y los resultados no fueron diferentes en pacientes con CDT familiar en comparación con pacientes con CDT esporádico. Síndromes asociados con CDT (p. ej., síndrome de hamartoma tumoral PTEN [homólogo de fosfatasa y tensina] [enfermedad de Cowden], poliposis adenomatosa familiar [PAF], complejo de Carney, neoplasia endocrina múltiple [MEN] 2, síndrome de Werner/progeria) en un familiar de primer grado, justifica la detección basada en varios componentes de ese síndrome (41).

No es posible especular sobre el impacto del cribado en la prevención o reducción de la recurrencia y las muertes, ya que nunca se han informado programas de cribado intervencionistas en familiares en riesgo. Los pacientes con CDT familiar deben tener una historia cuidadosa y un examen del cuello dirigido como parte del mantenimiento de salud de rutina. También se deben considerar los síndromes de cáncer de tiroides como se señaló anteriormente (41).

[A3] ¿Cuál es la evaluación de laboratorio y de imágenes adecuada para pacientes con nódulos tiroideos descubiertos clínicamente incidentalmente?

[A4] Medición de tirotropina sérica

& RECOMENDACIÓN 2

(A) La tirotropina sérica (TSH) debe medirse durante la evaluación inicial de un paciente con un nódulo tiroideo.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Si la TSH sérica es subnormal, se debe realizar una gammagrafía tiroidea con radionúclidos (preferiblemente 123I). (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(C) Si la TSH sérica es normal o elevada, no se debe realizar una gammagrafía con radionúclidos como evaluación inicial por imágenes.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Al descubrir un nódulo tiroideo, se debe realizar una anamnesis y un examen físico completos centrados en la glándula tiroideas y los ganglios linfáticos cervicales adyacentes. Los factores históricos pertinentes que predicen la malignidad incluyen antecedentes de radioterapia infantil para la cabeza y el cuello, radiación corporal total para trasplante de médula ósea (42), exposición a radiación ionizante por lluvia radiactiva en la niñez o la adolescencia (43), carcinoma de tiroides familiar o síndrome de cáncer de tiroides (p. ej., síndrome de tumor hamartoma PTEN [enfermedad de Cowden], FAP, complejo de Carney, síndrome de Werner/progeria o MEN 2, un riesgo de cáncer medular de tiroides [MTC]) en un nódulo rápido relativo de primer grado crecimiento y/o ronquera.

Los hallazgos físicos pertinentes que sugieren una posible malignidad incluyen parálisis de las cuerdas vocales, linfadenopatía cervical y fijación del nódulo al tejido circundante.

Si se descubre un nódulo tiroideo >1 cm de cualquier diámetro, se debe obtener la concentración sérica de TSH. Si la TSH sérica es subnormal, se debe realizar una gammagrafía tiroidea con radionúclidos para documentar si el nódulo está hiperfuncionante ("caliente", es decir, la captación del marcador es mayor que la tiroideas normal circundante), isofuncionante ("tibio", es decir, la captación del trazador es igual a la de la tiroideas circundante), o no funcional ("frío", es decir, tiene una captación menor que el tejido tiroideo circundante) (44). Dado que los nódulos hiperfuncionantes rara vez albergan tumores malignos, si se encuentra uno que corresponda al nódulo en cuestión, no es necesaria una evaluación citológica. Si hay hipertiroidismo manifiesto o subclínico, se requiere una evaluación adicional. Un nivel más alto de TSH sérica, incluso dentro de la parte superior del rango de referencia, se asocia con un mayor riesgo de malignidad en un nódulo tiroideo, así como con un cáncer de tiroides en estadio más avanzado (45,46).

[A5] Medición de tiroglobulina sérica

Y RECOMENDACIÓN 3

No se recomienda la medición rutinaria de tiroglobulina (Tg) sérica para la evaluación inicial de los nódulos tiroideos.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Los niveles séricos de Tg pueden estar elevados en la mayoría de las enfermedades de la tiroideas y son una prueba insensible e inespecífica para el cáncer de tiroides (47–49).

[A6] Medición de calcitonina sérica

Y RECOMENDACIÓN 4

El panel no puede recomendar a favor o en contra de la medición rutinaria de la calcitonina sérica en pacientes con nódulos tiroideos.

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

La utilidad de la calcitonina sérica se ha evaluado en una serie de estudios prospectivos no aleatorizados (50–54). Estos datos sugieren que el uso de calcitonina sérica de rutina para la detección puede detectar la hiperplasia de células C y el MTC en una etapa más temprana y, en consecuencia, puede mejorar la supervivencia general. Sin embargo, la mayoría de los estudios se basaron en pruebas de estimulación con pentagastrina para aumentar la especificidad. Este medicamento no está disponible en los Estados Unidos, Canadá y algunos otros países, y aún quedan cuestiones sin resolver de sensibilidad, especificidad, rendimiento del ensayo, valores de corte mediante estimulación con calcio (55) y rentabilidad. Dos estudios retrospectivos han demostrado una mejor supervivencia en pacientes diagnosticados con CMT después de pruebas de calcitonina de rutina en comparación con controles históricos (53,56), pero no pudieron mostrar una disminución en el número de muertes relacionadas con CMT. Un análisis de rentabilidad sugirió que la detección de calcitonina sería rentable en los Estados Unidos (57). Sin embargo, las estimaciones de prevalencia de MTC en este análisis incluyeron pacientes con hiperplasia de células C y microMTC, que tienen una importancia clínica incierta. Debido a la naturaleza retrospectiva de los datos de supervivencia, los problemas no resueltos sobre el rendimiento del ensayo, la falta de disponibilidad de pentagastrina en América del Norte y los posibles sesgos en

análisis rentable, el grupo de trabajo no puede recomendar a favor o en contra de la medición rutinaria de la calcitonina sérica como prueba de detección en pacientes con nódulos tiroideos, aunque no hubo un acuerdo uniforme sobre esta recomendación. Sin embargo, hubo acuerdo en que la calcitonina sérica puede considerarse en el subgrupo de pacientes en los que una calcitonina elevada puede cambiar el enfoque diagnóstico o quirúrgico (es decir, pacientes considerados para tiroidectomía inferior a total, pacientes con citología sospechosa que no coincide con PTC). Si se ha obtenido la determinación de calcitonina sérica no estimulada y el nivel es superior a 50–100 pg/mL, el diagnóstico de CMT es común (58).

Hay evidencia emergente de que una medición de calcitonina a partir de un lavado por aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo tiroideo puede ser útil en la evaluación preoperatoria de pacientes con una calcitonina sérica basal modestamente elevada (20 a 100 pg/ml) (59).

[A7] [18F] Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa

Y RECOMENDACIÓN 5

(A) La captación focal de [18F]fluorodesoxiglucosa por tomografía por emisión de positrones (18FDG-PET) dentro de un nódulo tiroideo confirmado ecográficamente conlleva un mayor riesgo de cáncer de tiroides, y se recomienda la FNA para aquellos nódulos ≥ 1 cm.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

B) La captación difusa de 18FDG-PET, junto con evidencia ecográfica y clínica de tiroiditis linfocítica crónica, no requiere más imágenes ni PAAF.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

La 18FDG-PET se realiza cada vez más durante la evaluación de pacientes con enfermedades tanto malignas como no malignas. Si bien no se recomienda la obtención de imágenes con 18FDG-PET para la evaluación de pacientes con nódulos tiroideos recién detectados o enfermedades tiroideas, aun así se puede encontrar la detección incidental de una captación tiroidea anormal. Es importante destacar que la captación incidental de 18FDG-PET en la glándula tiroideas puede ser focal o difusa. La captación focal de 18FDG-PET en la tiroideas se detecta incidentalmente en 1% a 2% de los pacientes, mientras que un 2% adicional de pacientes demuestra captación tiroidea difusa (60–62).

La captación tiroidea focal corresponde con mayor frecuencia a un nódulo tiroideo clínicamente relevante y, por lo tanto, se recomienda el examen ecográfico para definir la anatomía tiroidea. Es importante destacar que la captación focal de 18FDG-PET aumenta el riesgo de malignidad en un nódulo afectado y, por lo tanto, se recomienda la evaluación clínica y la PAAF de nódulos ≥ 1 cm. Los nódulos tiroideos positivos para 18FDG-PET <1 cm que no cumplen con los criterios de FNA (ver Recomendación 8) se pueden monitorear de manera similar a los nódulos tiroideos con patrones ecográficos de alto riesgo que no cumplen con los criterios de FNA (ver Recomendación 24A). Un metaanálisis reciente confirmó que aproximadamente uno de cada tres ($\sim 35\%$) nódulos tiroideos positivos para 18FDG-PET resultaron ser cancerosos (60), con un valor medio máximo de captación estandarizado más alto en los nódulos malignos en comparación con los benignos (6,9 frente a 4,8, $p < 0,001$). Por el contrario, la captación tiroidea difusa representa con mayor frecuencia una enfermedad benigna correspondiente a una captación

de la enfermedad de Hashimoto u otra enfermedad tiroidea difusa.

Sin embargo, si se detecta una captación difusa de 18FDG-PET en la tiroides, también se debe realizar un examen ecográfico para garantizar que no haya evidencia de nodularidad clínicamente relevante.

La mayoría de los pacientes con captación difusa de 18FDG-PET demuestran heterogeneidad difusa en el examen ecográfico y no se requiere ninguna intervención adicional ni FNA. Es apropiado evaluar la función tiroidea en estos pacientes.

[A8] Ecografía de tiroides

Y RECOMENDACIÓN 6

Se debe realizar una ecografía tiroidea con estudio de los ganglios linfáticos cervicales en todos los pacientes con nódulos tiroideos conocidos o sospechados.

(Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)

Se debe realizar una ecografía diagnóstica de tiroides/cuello en todos los pacientes con sospecha de nódulo tiroideo, bocio nodular o anomalía radiográfica que sugiera un nódulo tiroideo detectado incidentalmente en otro estudio de imágenes (p. ej., tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [MRI] o captación tiroidea en la exploración por PET con 18FDG) (www.aium.org/resources/guidelines/thyroid.pdf). La ecografía de tiroides puede responder a las siguientes preguntas: ¿Existe realmente un nódulo que corresponda a una anomalía identificada? ¿Qué tamaño tiene el nódulo?

¿Cuál es el patrón de características de imagen ecográfica del nódulo? ¿Hay linfadenopatía cervical sospechosa? ¿El nódulo tiene más del 50% de quiste? ¿El nódulo está ubicado posteriormente en la glándula tiroideas? Estas dos últimas características podrían disminuir la precisión de la biopsia por PAAF realizada con palpación (63,64).

La ecografía debe evaluar lo siguiente: parénquima tiroideo (homogéneo o heterogéneo) y tamaño de la glándula; tamaño, ubicación, z y características ecográficas de cualquier nódulo(s); la presencia o ausencia de ganglios linfáticos cervicales sospechosos en los compartimentos central o lateral. El informe de EE. UU. debe transmitir el tamaño del nódulo (en tres dimensiones) y su ubicación (p. ej., lóbulo superior derecho) y una descripción de las características sonográficas del nódulo, incluida la composición (sólido, proporción quística o espongiforme), ecogenicidad, márgenes, presencia y tipo de calcificaciones, y forma si son más altas que anchas, y vascularidad. El patrón de las características ecográficas asociadas con un nódulo confiere un riesgo de malignidad y, combinado con el tamaño del nódulo, orienta la toma de decisiones mediante PAAF (65,66) (ver Recomendación 8).

En el subconjunto de pacientes con niveles bajos de TSH sérica que se han sometido a una gammagrafía tiroidea con radionúclidos que sugiere nodularidad, también se debe realizar una ecografía para evaluar la presencia de nódulos concordantes con las áreas hiperfuncionantes en la exploración, que no requieren FNA, así como otros nódulos no funcionales que cumplen con los criterios ecográficos para FNA (67).

[A9] Estados Unidos para la toma de decisiones de la FNA

& RECOMENDACIÓN 7

La PAAF es el procedimiento de elección en la evaluación de los nódulos tiroideos, cuando está clínicamente indicado.

(Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)

La FNA es el método más preciso y rentable para evaluar los nódulos tiroideos. Estudios retrospectivos han informado

tasas más bajas de citología no diagnóstica y de falsos negativos de procedimientos de PAAF realizados con guía ecográfica en comparación con la palpación (68,69). Por lo tanto, para los nódulos con una mayor probabilidad de una citología no diagnóstica (>25%-50% de componente quístico) (64) o un error de muestreo (nódulos difíciles de palpar o ubicados posteriormente), se prefiere la PAAF guiada por ecografía. Si el diagnóstico por ecografía confirma la presencia de un nódulo predominantemente sólido correspondiente a lo que se palpa, la FNA se puede realizar mediante palpación o guía ecográfica.

[A10] Recomendaciones para la PAAF diagnóstica de tiroides

nódulo basado en patrón ecográfico

La Figura 1 proporciona un algoritmo para la evaluación y el tratamiento de pacientes con nódulos tiroideos basado en el patrón ecográfico y la citología FNA, que se analiza en secciones posteriores.

Y RECOMENDACIÓN 8

I. La PAAF para diagnóstico de nódulo tiroideo se recomienda para (Fig. 2, Tabla 6):

(A) Nódulos ± 1 cm en su mayor dimensión con patrón ecográfico de alta sospecha.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Nódulos ± 1 cm en su mayor dimensión con patrón ecográfico de sospecha intermedia.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

(C) Nódulos $\pm 1,5$ cm en su mayor dimensión con patrón ecográfico de baja sospecha.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

II. Se puede considerar la realización de una PAAF para el diagnóstico de nódulo tiroideo (Fig. 2, Tabla 6):

(D) Nódulos ± 2 cm en su dimensión mayor con patrón ecográfico de muy baja sospecha (p. ej., espongiforme). La observación sin PAAF también es una opción razonable.

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

III. La PAAF para el diagnóstico de nódulo tiroideo no es necesaria para (Figura 2, Tabla 6):

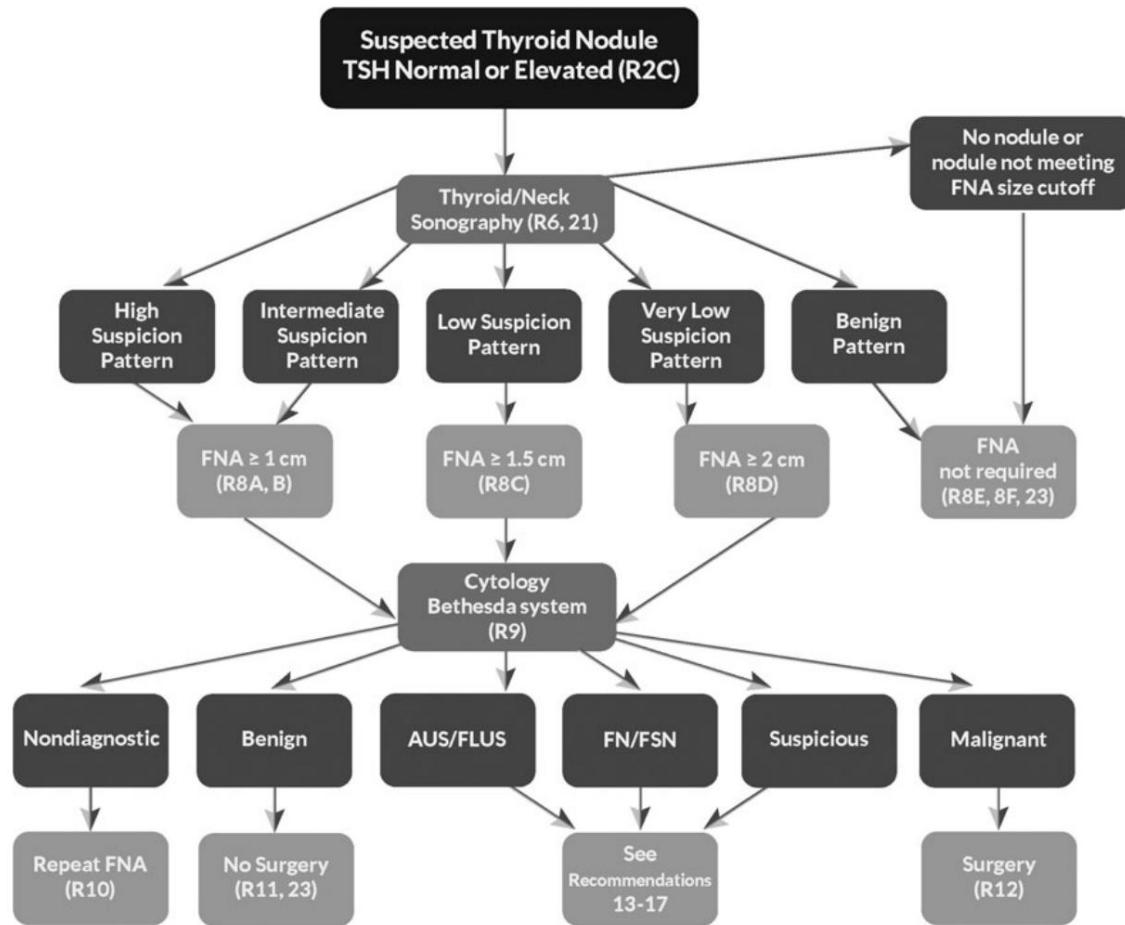
(E) Nódulos que no cumplen los criterios anteriores.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(F) Nódulos que son puramente quísticos.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

La ecografía de tiroides se ha utilizado ampliamente para estratificar el riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos y ayudar en la toma de decisiones sobre si está indicada la PAAF. Los estudios informan consistentemente que varias características de la escala de grises de EE. UU. en análisis multivariados están asociadas con el cáncer de tiroides, la mayoría de los cuales son PTC. Estos incluyen la presencia de microcalcificaciones, hipoeogenicidad del nódulo en comparación con la tiroides circundante o los músculos de la correa, márgenes irregulares (definidos como infiltrativos, microlobulados o espiculados) y una forma más alta que ancha medida en una vista transversal. Las características con las especificidades más altas (mediana >90%) para el cáncer de tiroides son las microcalcificaciones, los márgenes irregulares y la forma alta.



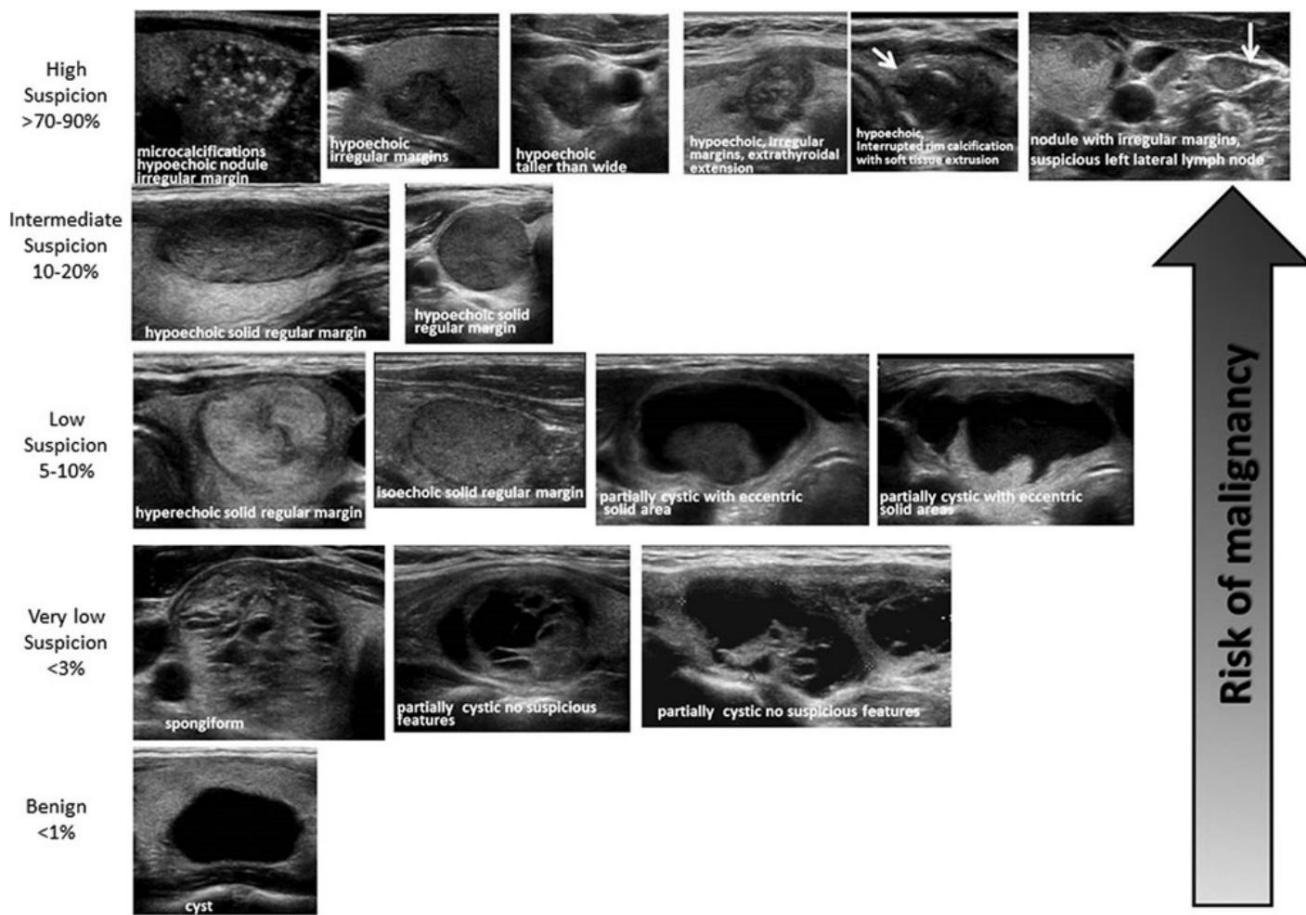
HIGO. 1. Algoritmo de evaluación y manejo de pacientes con nódulos tiroideos según patrón ecográfico y PAAF citología. R, recomendación en texto.

aunque las sensibilidades son significativamente menores para cualquier característica (70–77). Es importante tener en cuenta que mal definido Los márgenes, lo que significa que la interfaz ecográfica entre el nódulo y el parénquima tiroideo circundante es difícil de delinear, no son equivalentes a márgenes irregulares. un irregular El margen indica que la demarcación entre el nódulo y el parénquima es claramente visible pero demuestra un curso irregular, infiltrativo o espiculado. Hasta el 55% de los nódulos benignos son hipoeocoico en comparación con el parénquima tiroideo, formando un nódulo hipoeogenicidad menos específica. Además, los nódulos benignos subcentimétricos tienen más probabilidades de ser hipoeocoicos que los de mayor tamaño (71). Los análisis multivariados confirman que la probabilidad de cáncer es mayor para los nódulos microlobulados. márgenes o microcalcificaciones que para los nódulos sólidos hipoeocoicos que carecen de estas características (70). Macrocalcificaciones dentro de un nódulo, si se combina con microcalcificaciones, confiere el mismo riesgo de malignidad como microcalcificaciones solas (70,74). Sin embargo, la presencia de este tipo de macrocalcificación intranodular por sí solo no se asocia sistemáticamente con el cáncer de tiroides (78). En Por otro lado, es muy probable que un nódulo que ha interrumpido calcificaciones periféricas, en asociación con un borde de tejido blando fuera de la calcificación, sea maligno, y las lesiones asociadas la patología puede demostrar invasión tumoral en el área de calcificación alterada (79,80).

En un estudio reciente donde el 98% de los cánceres eran PTC, La vascularidad intranodular no tuvo valor predictivo independiente.

valor de malignidad en el modelo de regresión logística multivariado incluidas características en escala de grises (72). Otros dos estudios y un metanálisis con mayores proporciones de tiroides folicular cáncer (FTC) (10%–22%) han demostrado que la vascularidad intranodular se correlaciona con la malignidad (66,74,81). La FTC presenta otras diferencias en las características ecográficas en comparación con PTC. Es más probable que estos tumores sean iso-hiperecoicos, Nódulos no calcificados, redondos (ancho mayor que la dimensión anteroposterior) con márgenes regulares y lisos (82). Similarmente, la variante folicular del cáncer papilar (FVPTC) también es más improbable que el PTC convencional tenga la misma apariencia que el Comisión Federal de Comercio (79). Rara vez se observan metástasis a distancia derivadas de cánceres folículares <2 cm de diámetro, lo que por lo tanto justifica una límite de tamaño más alto para los nódulos hiperecoicos (83).

La gran mayoría (82%–91%) de los cánceres de tiroides son sólidos. (70,73,75,77,84). De 360 extirpados quirúrgicamente consecutivamente cánceres de tiroides en la clínica Mayo, el 88% eran sólidos o mínimamente quísticos (<5%), el 9% eran <50% quísticos y sólo el 3% eran más del 50% quístico (85). Por lo tanto, la toma de decisiones de la FNA para los nódulos tiroideos parcialmente quísticos debe ser atenuado por su menor riesgo de malignidad. Además, la evidencia que vincula características ecográficas con malignidad en este subgrupo de Los nódulos son menos robustos y se originan a partir de univariados en lugar de que los análisis multivariados. Sin embargo, un exócentro bastante posición concéntrica del componente sólido a lo largo de la pared del quiste, una interfaz de ángulo agudo en lugar de obtuso del



HIGO. 2. Patrones ecográficos del nódulo ATA y riesgo de malignidad.

Tabla 6. Patrones ecográficos, riesgo estimado de malignidad y aspiración con aguja fina
Orientación para los nódulos tiroideos

| Patrón ecográfico | Características de EE. UU. | Riesgo estimado de malignidad, % | Corte de tamaño de FNA (dimensión más grande) |
|---------------------|---|----------------------------------|---|
| Alta sospecha | Nódulo hipoeocoico sólido o hipoeocoico sólido componente de un nódulo parcialmente quístico con una o más de las siguientes características: márgenes irregulares (infiltrativos, microlobulados), microcalcificaciones, más altos que anchos forma, calcificaciones del borde con pequeño componente extrusivo de tejido blando, evidencia de ETE | >70-90 ^a | Recomendar PAAF a \pm 1 cm |
| Sospecha intermedia | Nódulo sólido hipoeocoico con marcas lisas Ginebras sin microcalcificaciones, ETE, o más alto que la forma ancha | 10-20 | Recomendar PAAF a \pm 1 cm |
| Baja sospecha | Nódulo sólido isoecoico o hiperecoico, o Nódulo parcialmente quístico con sólido excéntrico. zonas, sin microcalcificaciones, irregulares margen o ETE, o forma más alta que ancha. | 5-10 | Recomendar PAAF a \pm 1,5 cm |
| Muy baja sospecha | Nódulos espongiformes o parcialmente quísticos sin ninguna de las características ecográficas descritas en niveles bajo, intermedio o alto. patrones de sospecha | <3 | Considere la PAAF a \pm 2 cm Observación sin PAAF también es una opción razonable |
| Benigno | Nódulos puramente quísticos (sin componente sólido) | <1 | Sin biopsia |

Se recomienda la PAAF guiada por ecografía para los ganglios linfáticos cervicales en los que ecográficamente se sospecha cáncer de tiroides (consulte la Tabla 7).

^aLa estimación se deriva de centros de gran volumen, el riesgo general de malignidad puede ser menor dada la variabilidad interobservador en ecografía.

^bSe puede considerar la aspiración del quiste para drenaje sintomático o cosmético.

ETE, extensión extratiroidea.

componente sólido y quiste, y la presencia de microcalcificaciones confieren consistentemente un mayor riesgo de malignidad (85–87). Otros hallazgos como márgenes lobulados o aumento vascularidad de la porción sólida son factores de riesgo que no son tan robusto (86,87). Sin embargo, una apariencia espongiforme de mezcla Los nódulos sólidos quísticos están fuertemente correlacionados con la benignidad. (66,70,71,88). Una apariencia espongiforme se define como la agregación de múltiples componentes microquísticas en más de 50% del volumen del nódulo (71). Espongiforme y otros

Los nódulos sólidos quísticos mixtos pueden exhibir reflectores brillantes en EE. UU. imagen, causada por cristales coloides o mejora acústica posterior de la pared posterior de un área microquística. Estos pueden ser confundido con microcalcificaciones por ecografistas menos competentes, y un metanálisis reciente confirmó que el operador La experiencia se correlaciona con una evaluación precisa de los resultados internos calcificaciones (66). Por lo tanto, debido a la posibilidad de clasificación errónea, la PAAF aún puede considerarse para nódulos interpretados como espongiformes, pero con un límite de tamaño más alto. Por último, puro Los quistes, aunque raros (<2% de las lesiones tiroideas), son muy probables. ser benigno (66,89,90).

Dados los matices en las apariencias ecográficas de diferentes histologías del cáncer de tiroides, así como los desafíos que plantea nódulos parcialmente quísticos, algunos autores han sugerido riesgo estratificación basada en una constelación de características ecográficas (89–91). En ausencia de signos ecográficamente sospechosos ganglios linfáticos cervicales, características asociadas con la mayor El riesgo de cáncer de tiroides se puede utilizar para clasificar nódulos más pequeños. para biopsia con aguja fina, mientras que los nódulos con ecografía apariencia que sugiere un menor riesgo podría considerarse para biopsia con aguja fina a un tamaño mayor según lo determinado por el máximo diámetro (Figs. 1 y 2, Tabla 6). La apariencia ecográfica para la gran mayoría de los nódulos tiroideos generalmente puede ser clasificados en las siguientes categorías de patrones estadounidenses, que combinan varias características ecográficas individuales. Desde la variabilidad interobservador al informar características individuales es moderada incluso dentro de estudios controlados (72), la El uso de patrones que exhiben características ecográficas correlacionadas es más robusto. Dos estudios recientes han reportado sustanciales correlación interobservador para la identificación de patrones ecográficos de nódulos (estadística kappa multievaluador >0,6) (92,93).

Alta sospecha [riesgo de malignidad >70%-90% (89,90,94)].
Se justifica una alta sospecha de malignidad con un nódulo hipoeocoico sólido o un componente hipoeocoico sólido en un nódulo parcialmente quístico con uno o más de los siguientes características: márgenes irregulares (específicamente definidos como infiltrativos, microlobulados o espiculados), microcalcificaciones, forma más alta que ancha, calcificaciones de borde interrumpido con pequeñas componentes extrusivas de tejido blando hipoeocoico, o evidencia de extensión extratiroidea (Fig. 2, Tabla 6). Es muy probable que un nódulo que muestre este patrón estadounidense sea un PTC. Nódulos con el patrón de alta sospecha y que mida ± 1 cm debe someterse a una biopsia diagnóstica con aguja fina para refutar o confirmar malignidad. Sin embargo, en ausencia de evidencia de extensión extratiroidea, ganglios linfáticos cervicales metastásicos o metástasis a distancia, cánceres de tiroides micropapilares (<1 cm) A menudo tienen un curso indolente, pero esto puede depender de edad del paciente (95). Aunque no hay metástasis a distancia ni muertes. ocurrió en una serie de observación reciente de 1235 japoneses pacientes con PTC comprobado por biopsia, crecimiento tumoral y nuevos La aparición de metástasis en los ganglios linfáticos ocurrió con mayor frecuencia en pacientes menores de 40 años en comparación con

con los mayores de 60 años (5,9% frente a 2,2% para el aumento de tamaño; 5,3% vs. 0,4% para nuevas metástasis ganglionares, $p < 0,05$). Así, aunque un Nódulo tiroideo subcentimétrico sospechoso ecográficamente sin evidencia de extensión extratiroidea o se pueden observar ganglios linfáticos ecográficamente sospechosos con Seguimiento ecográfico estrecho del nódulo y cuello uterino. ganglios linfáticos, en lugar de realizar una PAAF inmediata, el paciente la edad y las preferencias pueden modificar la toma de decisiones (95).

Sospecha intermedia [riesgo de malignidad 10%-20% (89,90,94)]. La sospecha intermedia de malignidad se atribuye a un nódulo sólido hipoeocoico de superficie regular y suave. margen, pero sin microcalcificaciones, extensión extratiroidea o forma más alta que ancha (Fig. 2, Tabla 6). Este La apariencia tiene la mayor sensibilidad (60% –80%) para PTC, pero una especificidad menor que la sospecha alta anterior patrón, y se debe considerar la biopsia con aguja fina para estos nódulos ± 1 cm para descartar malignidad.

Baja sospecha [riesgo de malignidad 5%-10% (89,90,94)].
Nódulo sólido isoecoico o hiperecoico, o parcialmente quístico Nódulo con áreas excéntricas uniformemente sólidas sin microcalcificaciones, margen irregular o extensión extratiroidea. o más alta que la forma ancha genera una baja sospecha de malignidad (Fig. 2, Tabla 6). Sólo alrededor del 15% al 20% de la tiroides Los cánceres son iso o hiperecogénicos en la ecografía, y generalmente son la variante folicular de PTC o FTC (71). Menos del 20% de estos nódulos son parcialmente quísticos. Por lo tanto, estas apariciones se asocian con una menor probabilidad de malignidad. y puede justificarse la observación hasta que el tamaño sea $\pm 1,5$ cm.

Muy baja sospecha [$\leq 3\%$ (66,89,90,94)]. espongiforme o Nódulos parcialmente quísticos sin ninguna de las características ecográficas. descrito en los patrones de sospecha baja, intermedia o alta tienen un riesgo bajo de malignidad ($<3\%$). Si se realiza una FNA, el El nódulo debe tener al menos 2 cm. La observación sin PAAF puede También se debe considerar para nódulos ± 2 cm (Fig. 2, Tabla 6).

Benigno [$\leq 1\%$ (89,90,94)]. Los nódulos puramente quísticos son muy Es poco probable que sea maligno y la biopsia con aguja fina no está indicada con fines diagnósticos (Fig. 2, Tabla 6). Aspiración con o sin ablación con etanol puede considerarse como una intervención terapéutica si un quiste es grande y sintomático; Si se realiza aspiración, se debe realizar citología.

Evaluación ecográfica de la linfa cervical anterior.
Se deben realizar compartimentos ganglionares (central y lateral). siempre que se detecten nódulos tiroideos. Si la ecografía detecta cuello uterino ganglios linfáticos que ecográficamente son sospechosos de tiroides cáncer (Tabla 7), se debe realizar una PAAF del ganglio linfático sospechoso. realizarse para citología y lavado para medición de Tg si está indicado. Además, este escenario también justifica una FNA guiada por ecografía de un nódulo subcentimétrico que probablemente represente el tumor primario según las características ecográficas.

Aunque existen varios factores de riesgo clínicos conocidos para cáncer de tiroides en pacientes con nódulos tiroideos, incluidos inmovilidad al tragar, dolor, tos, cambio de voz, crecimiento, linfadenopatía y antecedentes de radioterapia infantil (ya sea terapéutica, como radiación craneal en leucemia infantil, o para afecciones benignas, como agrandamiento del timo o las amígdalas) o cáncer de tiroides familiar (96), estos no se han incluido incrementalmente en multivariado Análisis de características ecográficas en escala de grises y tiroides.

Cuadro 7. Características ecográficas de los ganglios linfáticos
Predictivo de afectación maligna

| Firmar | Reportado sensibilidad, % | Reportado especificidad, % |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Microcalcificaciones | 5–69 | 93–100 |
| Aspecto quístico | 10–34 | 91–100 |
| Vascularidad periférica | 40–86 | 57–93 |
| Hipereogenecidad | 30–87 | 43–95 |
| Forma redonda | 37 | 70 |

^aAdaptado con autorización de la Asociación Europea de Tiroides. Directrices para la ecografía cervical (20).

riesgo de cáncer. Sin embargo, dada la mayor probabilidad previa a la prueba de cáncer de tiroides asociado con estos factores de riesgo clínicos, La FNA se puede considerar con límites de tamaño más bajos para todos los aspectos ecográficos descritos anteriormente.

De manera similar, se ha investigado la elastografía por ultrasonido (USE) por su capacidad para modificar la evaluación del riesgo de cáncer de tiroides entre los nódulos tiroideos clínicamente relevantes. La elastografía es una Medición de la rigidez del tejido. El rendimiento requiere un EE.UU. máquina, así como un módulo computacional de elastografía que la mayoría de las veces debe comprarse por separado. Un estudio prospectivo inicial de 92 pacientes seleccionados, no aleatorizados, sugirió valores predictivos positivos y negativos (VPN) cercanos a 100% (97). Sin embargo, más recientemente, ensayos más amplios han informado resultados sustancialmente diferentes. Moon y sus colegas estudiaron retrospectivamente 703 nódulos tiroideos en comparación con la ecografía en escala de grises (78). El rendimiento de USE fue inferior al de Evaluación estadounidense en escala de grises. El mayor estudio prospectivo de Recientemente se publicó 706 pacientes con 912 nódulos tiroideos por Azizi et al. (98). En este estudio, el valor predictivo positivo (VPP) de USE fue sólo del 36%, comparable al de las microcalcificaciones. El VPN de USE fue del 97% en una población con prevalencia de cáncer del 9%. Por lo tanto, si bien USE es prometedor como medio para evaluar de forma no invasiva el riesgo de cáncer, su rendimiento es muy variable y depende del operador. Tal vez Lo más importante es que el USO solo se puede aplicar eficazmente a sólidos. nódulos, excluyendo así su utilidad para nódulos quísticos o parcialmente quísticos. Además, para ser susceptible a la presión directa y determinación de la tensión tisular, el nódulo índice no debe

se superponen con otros nódulos en el plano anteroposterior. Obeso pacientes, aquellos con bocas multinodulares y nódulos coalescentes, o pacientes en los que el nódulo es posterior o inferior son no candidatos para USO. Por lo tanto, en la actualidad, USE no puede ser Se aplica ampliamente a todos los nódulos tiroideos de manera similar a Examen ecográfico en escala de grises o Doppler. El Comité por lo tanto, cree que el USO (cuando esté disponible) puede resultar ser un herramienta útil para la evaluación del riesgo preoperatorio en aquellos pacientes en quienes se puede realizar una evaluación precisa. sin embargo, el El comité no puede actualmente recomendar su uso universal o adopción generalizada. Es importante destacar que la capacidad de realizar (o no realizar) USO no debe modificar la recomendación para Evaluación ecográfica tradicional en escala de grises.

Finalmente, aunque la mayoría de los nódulos tiroideos cumplen los requisitos anteriores patrones y tamaños ecográficos deben someterse a FNA, nosotros Reconocer que un enfoque conservador de gestión de vigilancia activa puede ser apropiado como alternativa a PAAF en pacientes seleccionados. Estos pueden incluir pacientes con tumores de muy bajo riesgo (p. ej., sin evidencia clínica o radiográfica de invasión o metástasis), pacientes con alto riesgo quirúrgico riesgo, o aquellos con una esperanza de vida relativamente corta en quienes los beneficios de la intervención pueden no realizarse.

[A11] ¿Cuál es el papel de la PAAF, citología? interpretación y pruebas moleculares en pacientes ¿Con nódulos tiroideos?

& RECOMENDACIÓN 9

La citología por PAAF del nódulo tiroideo debe informarse utilizando grupos de diagnóstico descritos en el Sistema Bethesda para Informe de citopatología de tiroides.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Para abordar una variabilidad significativa en el informe de hallazgos citológicos en muestras de FNA de tiroides, el Informe Nacional de 2007 Instituto del Cáncer Estado de aspiración con aguja fina de tiroides La Conferencia Científica proporcionó recomendaciones de consenso conocidas como el Sistema Bethesda para informar sobre la tiroides. Citopatología (99.100). El sistema Bethesda reconoce seis categorías de diagnóstico y proporciona una estimación del riesgo de cáncer dentro de cada categoría según la revisión de la literatura y la opinión de expertos.

Tabla 8. El sistema Bethesda para informes Citopatología tiroidea: categorías diagnósticas y riesgo de malignidad

| Categoría diagnóstica | Riesgo estimado/predicho de malignidad por el Sistema Bethesda, % ^a | Riesgo real de malignidad en nódulos extirpados quirúrgicamente, % mediana (rango) ^b |
|--|--|---|
| No diagnóstico o insatisfactorio | 1–4 | 20 (9–32) |
| Benigno | 0–3 | 2,5 (1–10) |
| Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de origen indeterminado significado | 5–15 | 14 (6–48) |
| Neoplasia folicular o sospechosa de una neoplasia folicular | 15–30 | 25 (14–34) |
| Sospechoso de malignidad | 60–75 | 70 (53–97) |
| Maligno | 97–99 | 99 (94–100) |

^aComo se informa en The Bethesda System de Cibas y Ali (1076).

^bBasado en el metanálisis de ocho estudios informados por Bongiovanni et al. (103). El riesgo se calculó en función de la porción de nódulos en cada categoría de diagnóstico que se sometió a escisión quirúrgica y probablemente no sea representativa de toda la población, particularmente de categorías de diagnóstico benigno y no diagnóstico.

DIRECTRICES PARA EL NÓDULO TIROIDES/DTC DE ATA

opinión (Fig. 1, Tabla 8). Estas categorías son (i) no diagnósticas/insatisfactorio; (ii) benigno; (iii) atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado (AUS/gripe); (iv) neoplasia folicular/sospechosa de neoplasia folicular (FN/SFN), categoría que también abarca el diagnóstico de neoplasia de células de Hurthle/sospechosa de células de Hurthle neoplasia; (v) sospechoso de malignidad (SUSP), y (vi) maligno. Estudios recientes que aplicaron los criterios y la terminología del Sistema Bethesda a una gran serie de pacientes han mostrado una concordancia relativamente buena en los informes de citología por PAAF, con un 89% a 95% de las muestras satisfactorias para la interpretación y un 55% a 74% reportadas como definitivamente benignas y 2%-5% como definitivamente maligno (101-104). El resto de las muestras son citológicamente indeterminadas, incluido AUS/FLUS en 2-18% de los nódulos, FN en 2-25% y SUSP en 1-6%. En estos estudios, la probabilidad de malignidad para cada categoría de Bethesda demostró una variabilidad significativa, pero fue En general compatible con el rango previsto por Bethesda. Sistema, a excepción del diagnóstico AUS/FLUS, para donde el riesgo de resultado maligno en algunos estudios fue significativamente mayor de lo previsto (Tabla 8) (103,105). Recientemente, una evaluación prospectiva ciega de la concordancia entre observadores Se realizó la clasificación de Bethesda. Estos datos confirman una limitación inherente a la reproducibilidad de la interpretación. cualquier muestra de citología (106). Muestras diagnosticadas como AUS/FLUS y SUSP se asociaron con la mayor discordancia tarifas. Algunos estudios sugieren que la categoría AUS/FLUS debería subdividirse en AUS con atipia citológica (mayor riesgo de malignidad) y FLUS con atipia arquitectónica (menor riesgo de malignidad), pero esto aún no se ha adoptado ampliamente (107). No obstante, la clasificación utilizando el sistema Bethesda ha demostrado ser muy beneficioso, ya que permite a los profesionales hablar con la misma terminología y transmiten mejor el riesgo maligno. El riesgo de malignidad en cada una de las seis categorías diagnósticas debe definirse de forma independiente en cada centro de citología o institución para guiar a los médicos sobre las estimaciones de riesgo y ayudar a elegir pruebas moleculares apropiadas para pacientes con indeterminación citológica.

[A12] Citología no diagnóstica

& RECOMENDACIÓN 10

- (A) Para un nódulo con una citología inicial no diagnóstica resultado, la FNA debe repetirse con la orientación de los EE. UU. y, si evaluación citológica disponible en el sitio
 - (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)
- (B) Nódulos repetidamente no diagnósticos sin una alta El patrón ecográfico sospechoso requiere una observación minuciosa o escisión quirúrgica para diagnóstico histopatológico
 - (Recomendación débil, evidencia de baja calidad)
- (C) Se debe considerar la cirugía para el diagnóstico histopatológico si el nódulo citológicamente no diagnóstico tiene una patrón ecográfico de alta sospecha, crecimiento del nódulo (>20% en dos dimensiones) se detecta durante la vigilancia ecográfica, o hay factores de riesgo clínico de malignidad presentes
 - (Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Las biopsias por PAAF no diagnósticas o insatisfactorias son aquellas que no cumplen con los requisitos cuantitativos o cualitativos establecidos.

criterios de adecuación citológica (es decir, la presencia de al menos seis grupos de células foliculares bien visualizadas, cada grupo que contenga al menos 10 células epiteliales bien conservadas, preferiblemente en un solo portaobjetos) (99,108). Aunque se encontró que una muestra de FNA tenía abundante coloide y pocas células epiteliales puede considerarse no diagnóstico según los criterios anteriores, esto es También es probable que se trate de una biopsia benigna. Después de un no diagnóstico inicial resultado de citología, repetir la FNA con guía ecográfica y, si está disponible, la evaluación citológica en el sitio, aumentará sustancialmente la tasa de adecuación de la muestra (109-113). Se ha sugerido que se debe repetir la FNA no antes de las 3 meses después de la FNA inicial para evitar interpretaciones falsamente positivas debido a cambios reactivos/reparativos inducidos por la biopsia (114). Dos estudios recientes han cuestionado la necesidad de una Período de espera de 3 meses después de la primera FNA porque no lo hicieron. no encontrar una correlación entre el rendimiento diagnóstico/precisión de FNA repetida y el tiempo de espera entre los procedimientos. (115,116). Un período de espera de 3 meses después de un diagnóstico no diagnosticado. Es probable que no sea necesaria la biopsia. Si las características clínicas y ecográficas son sospechosas de malignidad, puede ser necesario un período de espera más corto. adecuado. La repetición de la PAAF con guía ecográfica producirá una muestra de citología de diagnóstico en 60% a 80% de los nódulos, particularmente cuando el componente quístico es <50% (64,112,117). Los nódulos con una porción quística más grande tienen una mayor probabilidad de producir muestras no diagnósticas en la FNA inicial y repetida.

La mayoría de los nódulos con una interpretación citológica no diagnóstica son benignos. En grandes series de pacientes clasificados según la Sistema Bethesda, las muestras no diagnósticas constituyeron entre el 2% y el 16% de todas las muestras de FNA, de las cuales entre el 7% y el 26% finalmente fueron resecadas (101-103). La frecuencia de malignidad entre todos inicialmente. entre las muestras no diagnósticas que finalmente fueron resecadas fue del 9% al 32%.

Las características ecográficas también son útiles para identificar qué Los nódulos con resultados repetidos de citología FNA no diagnóstica se más probabilidades de ser maligno. De 104 nódulos con dos resultados de citología no diagnósticos, se encontró cáncer de tiroides en el 25% de aquellos con microcalcificaciones, márgenes irregulares, una altura más alta que la forma ancha, o hipoeogenicidad, pero sólo en el 4% carecen estas características (118).

En algunos estudios, el uso de la biopsia con aguja central de tiroides (119) y las pruebas moleculares para BRAF (120,121) o un panel de mutaciones (122) ayudaron a facilitar el manejo adecuado de estos pacientes, aunque el impacto clínico total de estos enfoques para nódulos con citología no diagnóstica aún se desconoce. Algunos estudios han encontrado que la biopsia central ofrece una tasa de adecuación más alta, pero puede ser menos sensible para la detección del cáncer papilar (123,124). Las pruebas mutacionales pueden ser informativas en muestras consideradas inadecuadas según criterios cualitativos (es decir, debido a una mala preparación o a una mala tinción de las células), pero es poco probable ser contribuyente en muestras con cantidad insuficiente de células.

[A13] Citología benigna

& RECOMENDACIÓN 11

- Si el nódulo es benigno en la citología, más inmediatamente No se requieren estudios de diagnóstico ni tratamiento.
- (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)

El diagnóstico citológico preciso por FNA depende de una serie de factores que incluyen la habilidad del operador, la técnica de FNA, la preparación de la muestra y la interpretación de la citología.

La PAAF guiada por ecografía con visualización en tiempo real de la colocación de la aguja en el nódulo objetivo disminuye la tasa de falsos negativos de un diagnóstico citológico benigno (68,69,126,128). Aunque faltan estudios prospectivos, se han informado tasas de malignidad de solo 1% a 2% en grandes series retrospectivas que analizaron la utilidad de la repetición sistemática de la PAAF en nódulos con resultados citológicos benignos previos (129-133). Un análisis conjunto de 12 estudios realizado por Tee et al. (134) demostraron que de 4.055 pacientes con citología benigna sometidos a cirugía, la tasa de malignidad fue del 3,2%.

Los estudios también han intentado correlacionar el tamaño del nódulo con la precisión de la citología por PAAF. Varias series quirúrgicas han informado tasas de malignidad más altas en nódulos >3-4 cm, pero estos sufren de sesgo de selección (solo un subconjunto de pacientes se sometió a una PAAF preoperatoria) y un posible error de muestreo (PAAF realizada mediante palpación) (135,136). Un estudio reciente evaluó la precisión de la PAAF y las características ecográficas en pacientes con nódulos tiroideos ± 4 cm (137). Este fue un estudio de un solo centro en el que la práctica es ofrecer tiroidectomía o lobectomía a todos los pacientes con nódulos ± 4 cm. Los investigadores identificaron cáncer de tiroides en el 22% de 382 nódulos. A un subconjunto de nódulos tiroideos se les realizó una PAAF preoperatoria, y de los 125 nódulos citológicamente benignos, el 10,4% eran malignos en la histopatología final.

Los investigadores demostraron además que las características individuales de los EE. UU. no predecían la malignidad, aunque no observaron los patrones ecográficos. Otros dos informes recientes de evaluaciones consecutivas de FNA guiadas por ecografía en más de 1400 nódulos >3 cm con citología benigna inicial seguidas durante una media de 3 años confirmaron una tasa de falsos negativos inferior, <1,5% (138,139). Curiosamente, en ambos estudios el 66% de los cánceres pasados por alto se encontraron en nódulos con un patrón ecográfico de alta sospecha, a pesar de una citología benigna inicial. Un estudio retrospectivo reciente analizó el seguimiento a largo plazo de 2010 nódulos citológicamente benignos de 1369 pacientes. Durante un seguimiento medio de 8,5 años se detectaron 18 neoplasias malignas falsamente negativas. Sin embargo, en esta cohorte no se identificaron muertes atribuibles al cáncer de tiroides.

Estos datos confirman que una PAAF inicialmente benigna confiere un riesgo de mortalidad insignificante durante el seguimiento a largo plazo a pesar de un riesgo bajo pero real de falsos negativos en esta categoría citológica (140). Según la evidencia, aún no está claro si los pacientes con nódulos tiroideos ± 4 cm y citología benigna llevan un mayor riesgo de malignidad y deben ser tratados de manera diferente que aquellos con nódulos más pequeños.

El seguimiento de pacientes con citología benigna se analiza en la sección [A24] y la Recomendación 23.

[A14] Citología maligna

Y RECOMENDACIÓN 12

Si el resultado de una citología es diagnóstico de neoplasia maligna primaria de tiroides, generalmente se recomienda la cirugía.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Un diagnóstico citológico de una neoplasia maligna primaria de tiroides casi siempre conducirá a una cirugía de tiroides. Sin embargo, se puede considerar un enfoque de gestión de vigilancia activa como una alternativa a la cirugía inmediata en

(A) pacientes con tumores de muy bajo riesgo (p. ej., microcarcinomas papilares sin metástasis clínicamente evidentes o invasión local, y sin evidencia citológica convincente de enfermedad agresiva),

(B) pacientes con alto riesgo quirúrgico debido a condiciones comórbidas, (C) pacientes que se espera que tengan un período de vida restante relativamente corto (p. ej., enfermedad cardiopulmonar grave, otras neoplasias malignas, edad muy avanzada) o (D) pacientes con enfermedades médicas o Problemas quirúrgicos que deben abordarse antes de la cirugía de tiroides.

Después de la cirugía de tiroides para el microcarcino papilar de tiroides (PTMC), definido como un tumor de 1 cm o menos de tamaño, se ha informado que las tasas de mortalidad específica de la enfermedad son <1%, las tasas de recurrencia locorregional son del 2% al 6%. y las tasas de recurrencia a distancia son del 1% al 2% (141,142). Es muy probable que estos excelentes resultados estén más relacionados con la indolencia natural de la enfermedad más que a la eficacia de tratamiento, ya que dos estudios clínicos prospectivos de vigilancia activa realizados en Japón informaron resultados clínicos similares en 1465 pacientes con PTMC comprobado por biopsia que no fueron extirpados quirúrgicamente y fueron seguidos durante hasta 15 años (promedio 5 a 6 años, rango 1-17 años) (95,143). En el estudio de Ito et al. (95), se ofreció observación a 1235 pacientes con PTMC que no tenían (i) ubicación adyacente a la tráquea o en la superficie dorsal del lóbulo cerca del nervio laríngeo recurrente, (ii) hallazgos de FNA sugestivos de alta grado de malignidad; (iii) presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales; o (iv) signos de progresión durante el seguimiento. De ellos, la mayoría de los pacientes mostraron un tamaño tumoral estable en un seguimiento promedio de 60 meses (rango 18-227 meses), mientras que el 5% mostró agrandamiento del tumor (>3 mm) mediante ecografía en un seguimiento de 5 años, y el 8% en un seguimiento de 5 años. Seguimiento de 10 años. Además, el 1,7% y el 3,8% de los pacientes a los 5 y 10 años de seguimiento mostraron evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos. De 1235 pacientes, 191 se sometieron a tratamiento quirúrgico después de la observación, incluidos aquellos con agrandamiento del tumor y nuevas metástasis en los ganglios linfáticos. Estos pacientes han sido seguidos una media de 75 meses (rango 1-246 meses) después de la intervención quirúrgica. Sólo uno de los pacientes tratados con cirugía después de la observación desarrolló recurrencia del tumor. En el estudio de Sugitani et al. (143), 230 pacientes con PTMC asintomático fueron seguidos durante 5 años en promedio. De esos pacientes, se observó un aumento del tamaño del tumor en el 7% y el 1% desarrolló metástasis aparente en los ganglios linfáticos. El siete por ciento de los pacientes se sometió a cirugía después de 1 a 12 años de seguimiento, y no se identificaron recurrencias en aquellos con seguimiento limitado, lo que sugiere que el retraso en la cirugía no afectó el resultado. Un estudio más reciente realizado por Ito y colegas siguió a 1235 pacientes con PTMC bajo vigilancia activa durante un promedio de 60 meses (95). Sólo 43 pacientes (3,5%) tuvieron progresión clínica de la enfermedad según los criterios establecidos (crecimiento del tumor a >12 mm o aparición de nuevas metástasis en los ganglios linfáticos). Curiosamente, los pacientes más jóvenes (<40 años) tuvieron una tasa de progresión clínica del 8,9%, mientras que los de 40 a 60 años tuvieron una tasa de progresión del 3,5% y los >60 años tuvieron la tasa más baja de progresión clínica. progresión (1,6%).

A pesar de la evidencia de que la observación cautelosa es una alternativa segura y eficaz a la resección quirúrgica inmediata, muy pocos pacientes de PTMC fuera de esos dos centros en Japón tienen la opción de un enfoque de vigilancia activa. Esto se debe en parte a los informes publicados sobre un pequeño porcentaje de pacientes con PTMC que presentan metástasis regionales o a distancia clínicamente significativas (141,142,144). Desafortunadamente, ninguna característica clínica (145-151) puede diferenciar de manera confiable el número relativamente pequeño

de pacientes con PTMC destinados a desarrollar una progresión clínicamente significativa de la población más grande de personas que albergan PTMC indolentes que no causarán una enfermedad significativa.

De manera similar, los oncogenes del cáncer de tiroides bien conocidos, como BRAF, cuando se toman de forma aislada, no pueden identificar específicamente los microcarcinomas que progresarán y se propagarán fuera de la tiroides. La prevalencia de mutaciones BRAFV600E en PTMC con metástasis en ganglios linfáticos y recurrencia tumoral es mayor que en PTMC sin metástasis o recurrencia de LN, y en algunos estudios la presencia de una mutación BRAF se asoció con metástasis en ganglios linfáticos de PTMC en pruebas multivariadas. análisis (150,152,153). Estos estudios demostraron que, aunque la presencia de una mutación BRAFV600E identifica entre el 65% y el 77% de los pacientes con PTMC que desarrollan metástasis en los ganglios linfáticos, el estado BRAF tomado de forma aislada tiene un VPP bajo para detectar PTMC con diseminación extratiroidea y, por lo tanto, tiene un papel limitado para orientar el manejo del paciente. Sin embargo, datos recientes sugieren que perfiles moleculares específicos, como la coexistencia de BRAF con otras mutaciones oncogénicas (como PIK3CA, AKT1), el promotor TERT o mutaciones TP53 pueden servir como marcadores más específicos de un resultado menos favorable de PTC. Por lo tanto, es probable que el hallazgo de uno de estos perfiles genéticos en un tumor pequeño sugiera que representa una etapa temprana de un PTC clínicamente relevante (154-157). Se espera que estudios futuros establezcan el impacto de los perfiles moleculares que involucran múltiples mutaciones u otras alteraciones genéticas en el manejo clínico de pacientes con PTMC.

[A15] Citología indeterminada (AUS/FLUS, FN, SUSP)*

[A16] ¿Cuáles son los principios de las pruebas moleculares de muestras de FNA?

Los marcadores moleculares pueden clasificarse según el uso previsto; es decir, con fines diagnósticos (clasificación de un estado patológico), pronósticos o predictivos (proporcionando información sobre la probabilidad estimada de beneficio o daño terapéutico de una terapia específica) (158). Además, el uso complementario de marcadores moleculares predictivos implica la identificación de subgrupos de pacientes en los que se ha demostrado que una intervención terapéutica es beneficiosa o perjudicial, con implicaciones previstas para la estratificación clínica adecuada de las terapias (158). Los estudios de validación de pruebas de marcadores moleculares pueden incluir el examen de (a) validez analítica (incluida la precisión y reproducibilidad de la prueba para determinar el evento molecular), (b) validez clínica (el desempeño de la prueba para distinguir diferentes grupos de pacientes, según biología o resultado esperado de la enfermedad, incluidas medidas de sensibilidad y especificidad o valores predictivos), y (c) utilidad clínica (examen de la capacidad de la prueba para mejorar los resultados, con implicaciones clínicas directas en la toma de decisiones) (158). Además, un grupo de trabajo sobre marcadores tumorales de la NCCN ha indicado que la utilidad clínica de una prueba molecular debe basarse en pruebas sólidas que demuestren que el uso del marcador "mejora los resultados de los pacientes lo suficiente como para justificar su incorporación a la práctica clínica habitual".

*El borrador final de las secciones (A15-A19) y las recomendaciones (13-17) fueron revisados y aprobados por un subgrupo de siete miembros del grupo de trabajo sin que se percibieran conflictos ni intereses contrapuestos en esta área.

{ Del Compendio de biomarcadores de la NCCN (www.nccn.org/professionals/biomarkers/default.aspx).

El principal uso propuesto de los marcadores moleculares en muestras de FNA de tiroides indeterminadas es diagnóstico (descartar o en presencia de cáncer de tiroides), con la implicación de un uso complementario para informar la toma de decisiones sobre el tratamiento quirúrgico primario (es decir, la decisión de realizar cirugía), y si es así, el alcance de la cirugía). Sin embargo, el enfoque de esta sección se limita a la validez clínica de las pruebas moleculares de muestras indeterminadas de FNA. Es importante señalar que actualmente faltan datos de resultados a largo plazo sobre el uso complementario de marcadores moleculares para guiar la toma de decisiones terapéuticas y, por lo tanto, no sabemos si la implementación del uso de marcadores moleculares en la práctica clínica habitual daría lugar a una beneficio general significativo en los resultados de salud en pacientes con nódulos tiroideos. La toma de decisiones quirúrgicas sobre muestras de PAAF indeterminadas se revisa en otra sección de estas pautas, con alguna referencia a las pruebas de marcadores moleculares (si se realizan). Como se resume en un comentario sobre el estado de la enfermedad del Comité científico de tiroides de la AACE y una declaración de consenso del Comité de asuntos quirúrgicos de la ATA, el uso de pruebas de marcadores moleculares en muestras de FNA indeterminadas no debe pretender reemplazar otras fuentes de información o juicio clínico (159,160). La probabilidad de malignidad previa a la prueba (basada en factores de riesgo clínicos, citología, hallazgos ecográficos), las consideraciones de viabilidad y las preferencias del paciente son algunos factores adicionales que deben considerarse en la toma de decisiones relacionadas con las pruebas de marcadores moleculares de muestras de FNA. Debido a que este es un campo de investigación en rápida evolución, será importante realizar evaluaciones periódicas de la evidencia publicada para garantizar que las recomendaciones sigan siendo contemporáneas.

Se han estudiado varios enfoques moleculares en el entorno clínico de la interpretación citológica de la PAAF indeterminada (161). Se podría suponer que una prueba de "descarte" ideal tendría un VPP para malignidad comprobada histopatológicamente similar al diagnóstico citológico de malignidad (98,6%), y una prueba de "descarte" ideal tendría un VPN similar a un diagnóstico citológico benigno (96,3%) (estimaciones de valores predictivos basadas en un metanálisis reciente del rendimiento del sistema Bethesda) (103), y estos serían ciertos con un grado razonable de precisión y reproducibilidad.

Y RECOMENDACIÓN 13

Si se consideran las pruebas moleculares, se debe asesorar a los pacientes sobre los posibles beneficios y limitaciones de las pruebas y sobre las posibles incertidumbres en las implicaciones terapéuticas y clínicas a largo plazo de los resultados.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Los estudios más grandes de marcadores moleculares preoperatorios en pacientes con citología FNA indeterminada han evaluado respectivamente un panel de siete genes de mutaciones y reordenamientos genéticos (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPARc) (162), un clasificador de expresión génica (167 GEC; expresión de ARNm de 167 genes) (163) e inmunohistoquímica de galectina-3 (bloques de células) (164). Estos estudios respectivos han estado sujetos a diversos grados de cegamiento de la evaluación de resultados (162-164).

Se ha propuesto el uso de pruebas mutacionales como prueba estándar debido a la especificidad relativamente alta reportada (86%-100%)

y VPP (84%–100%) (105,122,162,165–168). A pesar de que la prueba de mutación única BRAFV600E tiene una especificidad de aproximadamente el 99% (datos combinados de 1117 nódulos con confirmación histopatológica de múltiples estudios), se ha considerado que la sensibilidad es demasiado baja para descartar de forma fiable la presencia de malignidad (169). Por lo tanto, Los paneles mutacionales se han ampliado para incluir múltiples Mutaciones/translocaciones que incluyen BRAF, NRAS, HRAS y Mutaciones puntuales KRAS, así como RET/PTC1 y RET/PTC3, con o sin reordenamientos PAX8/PPARc (105,122,162, 165–168) y otros reordenamientos genéticos (170). En los nódulos tiroideos de citología indeterminada, la sensibilidad de la prueba de panel mutacional de siete genes es variable, con informes que varían del 44% al 100% (162,165,167). La variabilidad reportada en sensibilidad del análisis mutacional con el panel de siete genes en Los nódulos indeterminados sugieren que los paneles tradicionales de mutación limitada pueden no descartar de manera confiable la malignidad con una prueba negativa en esta población. Secuenciación de próxima generación de un Se ha informado que el panel ampliado de mutaciones puntuales, inserciones/eliminaciones de bases únicas (indeles) y reordenamientos genéticos tienen una sensibilidad del 90% para muestras de citología FN/SFN FNA de un estudio de un solo centro (170). Una limitación era que Los patólogos que evaluaron las muestras de patología quirúrgica estándar de oro estaban conscientes de los resultados de la generación anterior. pruebas moleculares realizadas previamente en las FNA (170). Es No se sabe hasta qué punto las diferencias en las técnicas utilizadas para realizar pruebas mutacionales por varios grupos (162,167,170) puede afectar el rendimiento de las pruebas y faltan comparaciones directas y directas de estas pruebas dentro de la misma población. El Se han estudiado paneles mutacionales de siete genes actualmente disponibles. Se propone ser más útil cuando se prefiere la cirugía. Sin embargo, Esto se basa en la suposición de que el abordaje quirúrgico ser alterado con una prueba positiva y datos de resultados a largo plazo Es necesario demostrar el beneficio global de esta estrategia terapéutica. Es importante reconocer que los algoritmos que emplean pruebas mutacionales de siete genes como medio para informar la toma de decisiones sobre el alcance de la cirugía primaria de tiroides (es decir, lobectomía tiroidectomía total) (162) se desarrollaron en un momento en que Las directrices de la ATA favorecieron la tiroidectomía total para la mayoría de los PTC >1 cm de diámetro (25). Sin embargo, esto no refleja las recomendaciones de estas directrices (ver Recomendación 35 sobre Manejo quirúrgico de nódulos citológicos malignos). Además, los datos de resultados a largo plazo de una estrategia de uso marcadores moleculares en muestras indeterminadas de FNA para estratificar Actualmente se carece de abordaje quirúrgico.

Se ha propuesto el uso de un GEC 167 como prueba de exclusión. debido a una sensibilidad relativamente alta (92%) y VPN (93%), como informado en un estudio multicéntrico prospectivo (163). El especificidad relativamente baja de la prueba 167 GEC (valores medios 48%–53% en nódulos indeterminados sujetos a confirmación histopatológica) sugiere que la prueba no puede descartar definitivamente malignidad en nódulos indeterminados. en un análisis retrospectivo de 167 resultados de GEC de cinco instituciones, Alexander et al. (171) informaron que la prevalencia de 167 lecturas benignas de GEC por institución variaron hasta 29%, lo cual no fue estadísticamente significativo. La distribución del reclutamiento de cada uno de los cinco sitios de estudio fue altamente variable (total n = 339 nódulos), con dos sitios aportando sólo 30 y 37 pacientes, y los otros tres sitios que representan la mayoría de la población del estudio. La prevalencia de malignidad confirmada por histopatología en 167 nódulos "sospechosos" de GEC oscilaron entre 33% y 80% en

los 48 nódulos en el grupo AUS/FLUS en todas las instituciones (no Intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] informado, p = 0,11), y del 33% al 67% en los 65 nódulos del grupo de citología FN (no se informó IC del 95%, p = 0,87) (171). Para los 174 pacientes con 167 lecturas de GEC "benignas", se recomendó a cuatro pacientes someterse a cirugía (2%), y el 41% (71 pacientes) de este grupo tuvo seguimiento documentado corto durante una media de 8,5 meses (mediana 8 meses, rango 1–24 meses); en última instancia, el 6% de los pacientes en este grupo (11/174) fueron intervenidos quirúrgicamente, con una neoplasia maligna confirmada histopatológicamente (171). La reproducibilidad de 167 medidas del VPN del GEC en diferentes poblaciones de pacientes con nódulos tiroideos de citología indeterminada ha sido cuestionada recientemente en tres estudios más pequeños e independientes. estudios no ciegos (172–174). Ninguno de estos estudios informó cualquier grado de cegamiento. Además, el IC del 95 % de la predicción Las estimaciones en nódulos citológicos indeterminados no se informaron en dos estudios de un solo centro (172,173), y uno Se informó que el estudio multicéntrico fue un análisis retrospectivo (174), lo que dificulta la interpretación de los hallazgos. Sin embargo, tales datos resaltan la necesidad de investigaciones independientes adicionales que examinen la reproducibilidad de la eficacia diagnóstica del 167 GEC en más instituciones, y la importancia de informar estimaciones de precisión para el diagnóstico medidas de precisión. Además, como en el caso de otros Pruebas de diagnóstico de base molecular en el campo, a largo plazo. Se necesitan datos de resultados de estudios de utilidad clínica para informar las posibles implicaciones futuras de la práctica clínica. 167 GEC.

Tinciones inmunohistoquímicas como galectina-3 y HBME-1 se ha examinado en múltiples estudios de muestras de FNA de tiroides confirmadas histológicamente con resultados indeterminados. citología, con informes de tasas relativamente altas de especificidad, pero baja sensibilidad, para la detección del cáncer (164,175,176). Dos de estos estudios fueron reportados como prospectivos (164,175), pero sólo uno de los estudios informó algún grado de cegamiento (revisión histopatológica central ciega) (164). Las tinciones inmunohistoquímicas requieren la disponibilidad de un bloque de células para realizar la tinción. Marcador molecular de diagnóstico adicional También se están desarrollando estrategias. Específicamente, ARNm marcadores (177–179), así como marcadores de miARN (180–185), han mostrado utilidad diagnóstica inicial en muestras de PAAF con diagnóstico citológico indeterminado, pero no han sido completamente validado. Un estudio reciente que combina siete genes Pruebas mutacionales con expresión de un conjunto de 10 genes de miARN. en muestras preoperatorias de FNA de 109 pacientes con AUS/ La citología FLUS o FN, mostró una sensibilidad del 89%, una especificidad del 85%, con un VPP del 73% y un VPN del 94% en este grupo con un 32%. prevalencia de malignidad (186). Finalmente, la TSH en sangre periférica Se ha informado que el ensayo de ARNm del receptor tiene un VPP del 90%. y 39% VPN en la evaluación de nódulos tiroideos basada en FNA con citología atípica o sospechosa en un estudio de validación prospectivo unicéntrico (187).

En resumen, actualmente no existe un único método molecular óptimo. prueba que puede descartar definitivamente la malignidad en todos casos de citología indeterminada y datos de resultados a largo plazo Se necesitan pruebas que demuestren la utilidad clínica.

Y RECOMENDACIÓN 14

Si están destinadas a uso clínico, las pruebas moleculares deben realizarse en las Enmiendas de mejora del laboratorio clínico/ Certificado por el Colegio Americano de Patólogos (CLIA/CAP) laboratorios moleculares, o su equivalente internacional,

DIRECTRICES PARA EL NÓDULO TIROIDES/DTC DE ATA

porque las prácticas de garantía de calidad informadas pueden ser superiores en comparación con otros entornos.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Muchas pruebas de marcadores moleculares están disponibles en laboratorios de patología molecular de hospitales y en laboratorios de referencia.

Es importante destacar que todas las pruebas de marcadores moleculares destinadas a uso clínico deben realizarse únicamente en laboratorios moleculares certificados por CLIA/CAP después de una validación analítica y clínica adecuada de todos los ensayos en cada laboratorio (158). En una encuesta realizada a directores de laboratorios estadounidenses de pruebas genéticas moleculares, la puntuación de garantía de calidad del proceso de laboratorio (para múltiples dominios relevantes) se asoció con la presencia de la certificación CLIA (188). En una gran encuesta internacional realizada entre directores de laboratorios de pruebas genéticas médicas, la acreditación del laboratorio se asoció con una puntuación más alta en el índice de garantía de calidad (189).

[A17] Citología de AUS/FLUS

Y RECOMENDACIÓN 15

(A) Para nódulos con citología de AUS/FLUS, después de considerar las características clínicas y ecográficas preocupantes, se pueden utilizar investigaciones como repetición de FNA o pruebas moleculares para complementar la evaluación del riesgo de malignidad en lugar de proceder directamente con una estrategia de cualquiera de las dos. vigilancia o cirugía diagnóstica. En la toma de decisiones clínicas se deben considerar la preferencia y la viabilidad del paciente informado.

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

(B) Si no se realizan repetidas citologías FNA, pruebas moleculares o ambas o no son concluyentes, se puede realizar vigilancia o escisión quirúrgica diagnóstica para un nódulo tiroideo AUS/FLUS, dependiendo de los factores de riesgo clínicos, el patrón ecográfico y la preferencia del paciente. .

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Según el Sistema Bethesda, esta categoría de diagnóstico está reservada para muestras que contienen células con atipia arquitectónica y/o nuclear que es más pronunciada de lo esperado para cambios benignos pero no suficiente para ser colocadas en una de las categorías de diagnóstico de mayor riesgo (99,190). Aunque esta categoría de diagnóstico se ha recomendado para un uso limitado y tiene una frecuencia esperada en el rango del 7%, informes recientes basados en el Sistema Bethesda han encontrado que este diagnóstico citológico se utiliza en el 1% al 27% de todas las muestras de FNA de tiroides. (105,191). En estudios que utilizaron los criterios establecidos por el Sistema Bethesda, el riesgo de cáncer para pacientes con nódulos AUS/FLUS sometidos a cirugía fue del 6% al 48%, con un riesgo medio del 16% (191).

Se puede considerar una revisión de segunda opinión de los portaobjetos de citopatología por parte de un citopatólogo de gran volumen para pacientes con citología de AUS/FLUS. Existe cierta evidencia de que este enfoque puede reclasificar a muchos de estos pacientes en categorías benignas y no diagnósticas (106,192). Además, se puede mejorar la precisión diagnóstica general. Desafortunadamente, existe una variabilidad intraobservador relativamente alta en esta categoría de diagnóstico difícil (106).

Una nueva PAAF produce un diagnóstico citológico más definitivo en muchos casos, mientras que entre el 10% y el 30% de los nódulos son AUS/FLUS repetidos (104,193-195). Se ha demostrado que la tasa de malignidad en el seguimiento quirúrgico es similar para pacientes con

un único diagnóstico de AUS/FLUS (37/90, 41%), dos diagnósticos de AUS/FLUS sucesivos (22/51, 43%) y pacientes con una interpretación citológica benigna después del diagnóstico inicial de AUS/FLUS (2/7 , 29%) (196). Algunos informaron que el uso de la biopsia con aguja central de tiroides es más informativo que la PAAF repetida para muestrear nódulos que eran AUS/FLUS en la PAAF inicial (119), y es razonablemente bien tolerado (197).

El refinamiento de la estratificación del riesgo de nódulos con citología AUS/FLUS mediante pruebas moleculares se ha examinado en múltiples estudios. Sin embargo, la interpretación de las pruebas moleculares es compleja y su utilidad está fuertemente influenciada por la prevalencia del cáncer en la población de nódulos analizada. Sólo se han evaluado y validado por separado dos pruebas moleculares para las categorías individuales de AUS/FLUS, FN y SUSP. Las pruebas mutacionales para BRAF en muestras de AUS/FLUS tienen una alta especificidad para el cáncer, pero una baja sensibilidad (198,199).

Las pruebas para un panel de mutaciones (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPARc) ofrecen una sensibilidad significativamente mayor, del 63% al 80% (162,165). En el estudio prospectivo más grande hasta la fecha de nódulos con citología AUS/FLUS (653 nódulos consecutivos, de los cuales 247 tuvieron seguimiento quirúrgico) de una sola institución, la detección de cualquiera de estas mutaciones mediante RT-PCR con análisis de curva de fusión fluorescente se informó que conlleva un riesgo del 88 % de cáncer entre los nódulos con seguimiento quirúrgico; El 63% de los cánceres en la histopatología final se identificaron con una mutación positiva antes de la operación (22 de 35), y el 94% de los nódulos que resultaron negativos en el análisis de mutación tuvieron una histopatología final benigna (209 de 222) (162). Las pruebas positivas para BRAF, RET/PTC o PAX8/PPARc fueron específicas para un resultado maligno en el 100% de los casos, mientras que las mutaciones RAS tenían un 84% de riesgo de cáncer y un 16% de probabilidad de adenoma folicular benigno. Un estudio reciente que utilizó RT-PCR con citometría de flujo con matriz de perlas líquidas con el panel de mutación de siete genes informó sobre 11 nódulos citológicos de AUS/FLUS que tuvieron confirmación histopatológica maligna, de los cuales siete tuvieron una prueba molecular negativa y cuatro tuvieron una prueba positiva (167). También hubo 11 nódulos citológicos de AUS/FLUS, que fueron benignos en la evaluación histopatológica; 9 de 11 tuvieron un resultado negativo en la prueba molecular y 2 de 11 tuvieron un resultado positivo. La interpretación de los resultados del subgrupo AUS/FLUS está limitada por el pequeño tamaño de la muestra reportada (167).

Las pruebas moleculares utilizando el 167 GEC han sido estudiadas para su uso diagnóstico en nódulos con citología AUS/FLUS. Un estudio multiinstitucional de 129 muestras de PAAF con citología de AUS/FLUS y seguimiento quirúrgico informó una sensibilidad del 90 % [IC del 95 %: 74 %-98 %] y un VPN del 95 % [IC del 95 %: 85 %-99 %] , pero solo una especificidad del 53 % [IC del 95 %: 43 %-63 %] y un VPP del 38 % [IC del 95 %: 27 %-50 %] para el cáncer (163). Aunque la especificidad del 167 GEC fue baja (53 % [IC del 95 %: 43 % - 63 %]), se informó que el resultado negativo de la prueba disminuyó la estimación del riesgo de malignidad en los nódulos AUS/FLUS en este estudio del 24 % al 5 %. Esta observación ha llevado a una extrapolación clínica que sugiere que los nódulos que tienen resultados negativos en la prueba 167 GEC se pueden seguir sin cirugía (163).

En un estudio retrospectivo reciente de un solo centro que incluyó 68 casos de nódulos de AUS/FLUS, se informó que 16 casos de AUS/FLUS tenían un resultado sospechoso de 167 GEC y el VPP fue del 61 % (11 de 18) para aquellos con patología quirúrgica. confirmación (200). No hubo datos suficientes para confirmar el VPN de la prueba 167 GEC para citología AUS/FLUS, ya que la gran mayoría de los pacientes con una prueba 167 GEC benigna no se sometieron a cirugía y no se informó un seguimiento a largo plazo de dichos casos.

(200). En otros tres estudios recientes, no hubo datos suficientes para el análisis en el subgrupo AUS/FLUS para sacar conclusiones significativas sobre el desempeño de 167 pruebas GEC en ese subgrupo (172–174). Además, el seguimiento publicado para el 167 GEC se limita actualmente a una media de 8,5 meses en un subgrupo de 71 pacientes (171), por lo que se necesitan datos de resultados a largo plazo para garantizar la durabilidad de los hallazgos benignos del 167 GEC con correlación. a los resultados clínicos e histológicos.

Varios estudios recientes (201–205) han examinado la viabilidad de utilizar características ecográficas para estimar el riesgo de malignidad en nódulos con citología AUS/FLUS. Se ha estimado que el VPP de características ecográficas sospechosas oscila entre el 60 % y el 100 % dependiendo de la probabilidad previa a la prueba de malignidad de la citología AUS/FLUS y los criterios ecográficos específicos seleccionados en los estudios respectivos. Una limitación de todos estos estudios es que no se requirió un diagnóstico de escisión quirúrgica estándar para confirmar la malignidad y, en general, faltaron datos de seguimiento a largo plazo. La prevalencia de características ecográficas sospechosas entre los estudios de nódulos citológicos de AUS/FLUS osciló entre el 18% y el 50%, suponiendo que una o más características sospechosas se consideraran suficientes para ser categorizadas como nódulos ecográficamente sospechosos.

Los hallazgos de estos estudios deben interpretarse en el contexto del riesgo general de malignidad de cada estudio para esta clasificación citológica debido a su efecto sobre los VPP obtenidos mediante la aplicación posterior de características ecográficas a nódulos citológicos de AUS/FLUS. Según los cuatro estudios coreanos (tasa general de malignidad del 40% al 55%), el riesgo de cáncer informado en nódulos AUS/FLUS con un patrón ecográfico de alta sospecha es del 90% al 100% (201–204), y la presencia de incluso un solo sospechoso Las características inusuales de los EE. UU. (márgenes irregulares, forma más alta que ancha, marcada hipoeogenicidad o microcalcificaciones) aumentan el riesgo de cáncer entre un 60% y un 90%. Sin embargo, cuando la tasa de cáncer informada en nódulos AUS/FLUS es menor [p. ej., 23 % en un estudio de Brasil (205)], el patrón ecográfico de alta sospecha aún aumenta el riesgo de malignidad, pero el VPP es menor, 70 %. No obstante, la incidencia de cáncer en nódulos AUS/FLUS con el patrón de alta sospecha en la ecografía o con solo una característica sospechosa en la ecografía es significativamente mayor que la generalmente aceptada para esta categoría de citología. En un análisis secundario de un estudio retrospectivo de un solo centro de muestras de FNA indeterminadas sujetas a 167 pruebas de GEC, Lastra et al. estudiaron si volver a examinar las características ecográficas podría ayudar a distinguir la malignidad en nódulos citológicos indeterminados con un resultado sospechoso de 167 GEC (200). La presencia de "calcificaciones nodulares" o hipereogenicidad versus hipoeogenicidad no alteró la predicción de malignidad. No está claro si este estudio tuvo el poder estadístico adecuado porque el análisis se limitó a un subgrupo de 48 casos para el análisis de microcalcificaciones y 20 casos para el análisis de ecogenicidad (200). Se necesitan más investigaciones para examinar el impacto de considerar las características clínicas y ecográficas sobre la posible utilidad e interpretación de las pruebas moleculares de muestras de FNA.

[A18] Neoplasia folicular/citología sospechosa de neoplasia folicular

Y RECOMENDACIÓN 16

(A) La escisión quirúrgica diagnóstica es el estándar de atención establecido desde hace mucho tiempo para el tratamiento de los nódulos citológicos FN/SFN. Sin embargo, después de considerar los aspectos clínicos y los resultados de las pruebas moleculares, se recomienda:

características ecográficas, se pueden utilizar pruebas moleculares para complementar los datos de evaluación del riesgo de malignidad en lugar de proceder directamente con la cirugía. En la toma de decisiones clínicas se deben considerar la preferencia y la viabilidad del paciente informado.

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

(B) Si no se realizan pruebas moleculares o no son concluyentes, se puede considerar la escisión quirúrgica para la extirpación y el diagnóstico definitivo de un nódulo tiroideo FN/SFN.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Esta categoría de diagnóstico del Sistema Bethesda se utiliza para aspirados celulares (i) compuestos por células foliculares dispuestas en un patrón arquitectónico alterado caracterizado por apiñamiento celular y/o formación de microfolículos y que carecen de características nucleares de carcinoma papilar o (ii) compuestos casi exclusivamente de células oncocíticas (Hu'rtle) (99.206.207). Esta es una categoría de riesgo intermedio en el Sistema Bethesda, con un riesgo estimado de malignidad del 15% al 30%. Los estudios que aplicaron el Sistema Bethesda informaron el uso de esta categoría de diagnóstico en 1%-25% (media, 10%) de todas las muestras de FNA de tiroides, y se encontró que el riesgo de cáncer en la cirugía oscilaba entre 14% y 33% (media, 26%) (191).

El refinamiento de la estratificación del riesgo de nódulos con FN/ La citología de neoplasia de células de Hu'rtle/SFN se ha examinado mediante pruebas moleculares auxiliares. Se ha informado que las pruebas de un panel de mutaciones de siete genes (incluidos BRAF, RAS, RET/PTC y/PPARc) en nódulos con neoplasia folicular o de células de Hürthle o SFN se asocian con una sensibilidad del 57 % al 75 %, especificidad del 97% al 100%, VPP del 87% al 100% y VPN del 79% al 86% (162,165). Muchos de estos tumores benignos son adenomas foliculares provocados por una mutación oncogénica de RAS con un potencial maligno incierto (208). Los nódulos que carecen de todas estas mutaciones aún tienen un riesgo sustancial de cáncer, lo que se debe a la presencia de un subconjunto de tumores que carecen de cualquiera de las mutaciones analizadas mediante este panel de siete genes (162). La ampliación de los paneles actuales para incluir mutaciones adicionales y reordenamientos genéticos con este ensayo de secuenciación de próxima generación se asoció con una sensibilidad del 90% [IC 95% 80%-99%], una especificidad del 93% [IC 95% 88%-98%], VPP del 83 % [IC del 95 %: 72 %-95 %] y VPN del 96 % [IC del 95 %: 92 %-100 %] en un estudio reciente de un solo centro de 143 muestras consecutivas de FNA FN/SFN con características conocidas. resultados quirúrgicos. En este estudio (170), se combinaron datos retrospectivos (n = 91) y prospectivos (n = 52). Una limitación fue que los patólogos que revisaron las muestras quirúrgicas conocían los resultados de las pruebas del panel de siete genes de marcadores moleculares de generación anterior, aunque estaban cegados a los resultados del panel de mutaciones de próxima generación (162,170). Dada la superposición de algunos de los marcadores detectados en ensayos de generación anterior y posterior, existe la posibilidad de sesgo (170) y los resultados deben replicarse en otros estudios.

Se informó que las pruebas moleculares utilizando el GEC tenían un VPN del 94 % [IC del 95 %: 79 %-99 %] y un VPP del 37 % [IC del 95 %: 23 %-52 %] en la neoplasia de células FN/SFN/Hu'rtle. Subgrupo Bethesda (163). Un estudio reciente no ciego de la Clínica Mayo que utilizó un registro prospectivo de pacientes informó las siguientes estimaciones de precisión diagnóstica en un subgrupo de 31 nódulos indeterminados del mismo subgrupo Bethesda que fueron sujetos a confirmación histopatológica: sensibilidad 80% (cuatro de cinco nódulos), especificidad 12 % (3 de 26 nódulos), VPP

15% (4 de 27) y VPN 75% (tres de cuatro) (173). En un estudio retrospectivo de un solo centro que incluyó 64 nódulos sometidos a 167 Pruebas de GEC y una citología leída como FN/FN con oncocíticas características, el PPV para un resultado sospechoso de GEC fue del 37% (11 de 30), aunque el VPP fue significativamente mayor en el FN grupo (53%) en comparación con el FN con características oncocíticas grupo (15%) (200). No hubo un número suficiente de pacientes con resultados benignos de 167 GEC que se sometieron a cirugía para sacar conclusiones sobre el VPN; Además, no hay seguimiento a largo plazo. se informaron datos (200). El número relativamente pequeño de nódulos indeterminados es una limitación importante. Además, estimaciones de precisión (IC del 95 %) para la precisión diagnóstica No se informaron medidas, pero se podría suponer que son relativamente amplias dado el pequeño tamaño de la muestra (173,200).

[A19] Citología sospechosa de malignidad

Y RECOMENDACIÓN 17

(A) Si la citología se informa como sospechosa de papilar carcinoma (SUSP), el manejo quirúrgico debe ser similar al de la citología maligna, dependiendo del riesgo clínico. factores, características ecográficas, preferencia del paciente y posiblemente resultados de pruebas mutacionales (si se realizan).

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

(B) Despues de considerar los resultados clínicos y ecográficos. características, pruebas mutacionales para BRAF o los siete genes panel de marcadores de mutación (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPARc) puede considerarse en nódulos con citología SUSP si se esperaría que dichos datos alteraran la toma de decisiones quirúrgicas.

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

Esta categoría de diagnóstico del Sistema Bethesda está reservada para aspirados con características citológicas que generan una fuerte sospecha de malignidad (principalmente para PTC) pero que no son suficientes para un diagnóstico concluyente (99,209). Esta es la categoría de mayor riesgo de citología indeterminada en el Sistema Bethesda, con un riesgo estimado de cáncer del 60% al 75% (209). Los estudios que utilizan el sistema Bethesda informaron este diagnóstico citológico en 1% a 6% de las PAAF de tiroides y encontraron malignidad después cirugía en 53%-87% (media, 75%) de estos nódulos (191). Pendiente al alto riesgo de cáncer, el diagnóstico de sospecha de El carcinoma papilar es una indicación de cirugía.

Se han propuesto pruebas mutacionales para refinar el riesgo antes de cirugía, asumiendo que el manejo quirúrgico cambiaría basado en un resultado positivo de la prueba. Las mutaciones BRAF han sido reportado que confiere cerca del 100% de probabilidad de malignidad (162,198,210,211). Pruebas de mutaciones BRAF en nódulos sospechosos de malignidad tiene una sensibilidad del 36% (10 de 28) y una especificidad del 100% (24 de 24) en un estudio retrospectivo de un solo centro (162). en otro sencillo estudio retrospectivo del centro en el que los portaobjetos de FNA se consideraron sospechosos de PTC fueron evaluados después de la cirugía, la sensibilidad de La prueba BRAF para PTC fue del 45,5% (15 de 33) y la especificidad fue del 85,7% (12 de 14) (212). Pruebas para un panel de siete genes de mutaciones (incluidas BRAF, RAS, RET/PTC, con o sin PAX8/PPARc) en nódulos con citología sospechosa de malignidad se asocia con una sensibilidad del 50% al 68%, una especificidad del 86% al 96%, un VPP del 80% al 95% y un VPN del 72% al 75%. %

en respectivos estudios unicéntricos (162,165,168). Molecular Las pruebas que utilizan el 167 GEC tienen un VPP similar a la citología sola (76%) y un VPN del 85% (163), por lo que son No está indicado en pacientes con este diagnóstico citológico.

[A20] ¿Cuál es la utilidad del escaneo 18FDG-PET? para predecir enfermedades malignas o benignas cuando la FNA ¿La citología es indeterminada (AUS/FLUS, FN, SUSP)?

Y RECOMENDACIÓN 18

Las imágenes con 18FDG-PET no se recomiendan de forma rutinaria para el Evaluación de nódulos tiroideos con citología indeterminada.

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

Se han realizado ocho estudios y son objeto de dos metanálisis (213–222). Si bien los primeros datos sugerían una VPN alta para 18FDG-PET en este contexto, la mayoría de los estudios fracasaron utilizar el sistema Bethesda para informar citopatología tiroidea e incluyó numerosos nódulos pequeños <1 cm en diámetro (221). Un metaanálisis reciente incluyó siete estudios, de los cuales cinco fueron prospectivos (222). El cancer la prevalencia fue del 26%, incluidos todos los datos combinados, lo que confirma una cohorte de estudio típica. Sensibilidad y especificidad de 18FDG-PET fueron 89% y 55%, respectivamente, lo que resultó en un VPP de 41% y un VPN de 93%, similar al desempeño de los 167 GEC. Vriens et al. (223) realizaron un análisis de rentabilidad utilizando datos de rendimiento de 18FDG-PET de su propio metanálisis y tasas de reembolso de 2012 del sistema holandés. Demostraron que 18FDG-PET era más rentable que la cirugía, el 167 GEC o las pruebas mutacionales. Un análisis prospectivo reciente de 56 nódulos con citología FNA indeterminada utilizó tanto 18FDG-PET como ecografía de tiroides. para evaluar más a fondo los nódulos (220). En un análisis multivariado, los autores no demostraron ningún beneficio diagnóstico adicional. o evaluación de riesgos mejorada al agregar 18FDG-PET a eso ya obtenido de la ecografía de tiroides, lo que pone en duda la beneficio incremental de las imágenes PET en pacientes con nódulos tiroideos citológicamente indeterminados.

[A21] ¿Cuál es la operación adecuada? para nódulos tiroideos citológicamente indeterminados?

& RECOMENDACIÓN 19

Cuando se considera la cirugía para pacientes con un paciente solitario, nódulo citológicamente indeterminado, la lobectomía tiroidea es el abordaje quirúrgico inicial recomendado. Este enfoque Puede modificarse según las características clínicas o ecográficas, las preferencias del paciente y/o las pruebas moleculares. cuando se realiza (véanse las Recomendaciones 13 a 16).

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

& RECOMENDACIÓN 20

(A) Debido al mayor riesgo de malignidad, el total La tiroidectomía puede preferirse en pacientes con nódulos indeterminados que son citológicamente sospechosos de malignidad, positivos para mutaciones conocidas específicas de carcinoma, ecográficamente sospechoso o grande (>4 cm), o en pacientes con carcinoma de tiroides familiar o antecedentes de exposición a la radiación, si se completara la tiroidectomía

recomendado basándose en que el nódulo indeterminado es maligno después de la lobectomía.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Los pacientes con nódulos indeterminados que tienen enfermedad nodular bilateral, aquellos con comorbilidades médicas significativas o aquellos que prefieren someterse a tiroidectomía bilateral para evitar la posibilidad de requerir una cirugía futura en el lóbulo contralateral, pueden someterse a una tiroidectomía total o cercana. -tiroidectomía total, asumiendo que se recomendaría una tiroidectomía completa si el nódulo indeterminado resultara maligno después de la lobectomía.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

El objetivo principal de la cirugía de tiroides para un nódulo tiroideo citológicamente indeterminado (AUS/FLUS o FN o SUSP) es establecer un diagnóstico histológico y una extirpación definitiva, al mismo tiempo que se reducen los riesgos asociados con la cirugía correctiva en el campo previamente operado si el nódulo resulta ser maligno. Las opciones quirúrgicas para abordar el nódulo deben limitarse a lobectomía (hemitiroidectomía) con o sin istmusectomía, tiroidectomía casi total (extirpación de todo el tejido tiroideo macroscópicamente visible, dejando sólo una pequeña cantidad [<1 g] de tejido adyacente al nervio laríngeo recurrente cerca del ligamento de Berry) o tiroidectomía total (extirpación de todo el tejido tiroideo visible a simple vista). La extirpación sola del nódulo, la lobectomía parcial y la tiroidectomía subtotal, dejando >1 g de tejido con la cápsula posterior en el lado no afectado, son operaciones inapropiadas para un posible cáncer de tiroides (224).

Las decisiones relativas a la extensión de la cirugía para los nódulos tiroideos indeterminados están influenciadas por varios factores (225), incluida la probabilidad prequirúrgica estimada de malignidad basada en factores de riesgo clínico (>4 cm, antecedentes familiares y/o antecedentes de radiación) (226 –229), patrón ecográfico (Tabla 6, Fig. 2) (202-203), categoría citológica (Tabla 8) y hallazgos de pruebas auxiliares (consulte la sección de pruebas moleculares [A15-19]). Estos factores de riesgo, así como la preferencia del paciente, la presencia de nodularidad contralateral o hipertiroidismo coexistente y las comorbilidades médicas, impactan las decisiones con respecto a la lobectomía tiroidea con la posible necesidad de una tiroidectomía completa posterior versus tiroidectomía total por adelantado.

Los nódulos que se clasifican citológicamente como AUS/FLUS o FN y benignos usando el 167 GEC, o AUS/FLUS y negativos usando el panel de mutación de siete genes tienen un riesgo estimado de malignidad del 5% al 6% (162,163). Los nódulos clasificados citológicamente como FN y negativos utilizando el panel de mutación de siete genes tienen un riesgo estimado de malignidad del 14%, que es ligeramente menor que el riesgo basado únicamente en la clasificación de Bethesda (162).

Los nódulos que se clasifican citológicamente como AUS/FLUS o FN y como sospechosos utilizando el 167 GEC tienen un riesgo estimado de malignidad del 37% al 44%, que es ligeramente mayor que el riesgo basado únicamente en la clasificación de Bethesda (Tabla 8) (163,171).

Los nódulos que se clasifican citológicamente como citología SUSP y benignos usando el 167 GEC o negativos usando el panel de siete genes de mutación, también tienen un riesgo estimado de malignidad de 15% a 28%.

Por el contrario, los nódulos que se clasifican citológicamente como AUS/FLUS o FN y que son positivos para mutaciones conocidas de RAS asociadas con el carcinoma de tiroides tienen un valor estimado.

84% de riesgo de malignidad y debe considerarse en una categoría de riesgo similar a la citológicamente sospechosa de malignidad (Tabla 8) (103,230). Los nódulos que se clasifican citológicamente como AUS/FLUS o FN o SUSP y que son positivos para mutaciones conocidas de BRAFV600E, RET/PTC o PAX8/PPARc tienen un riesgo estimado de malignidad de $>95\%$ y deben considerarse en una categoría similar. al carcinoma de tiroides diagnosticado citológicamente (198,210,211).

El patrón ecográfico de los nódulos con citología AUS/FLUS puede ayudar en la estratificación y el manejo del riesgo. En un estudio, se observó que los nódulos ecográficamente benignos o aparentemente de muy bajo riesgo con citología AUS/FLUS eran malignos en sólo el 8% de los casos, en comparación con el 58% cuando la sospecha ecográfica era baja o intermedia, y el 100% cuando la sospecha ecográfica era alta o intermedia. la sospecha de malignidad fue alta (203). Otro estudio apoyó este hallazgo con hallazgos ecográficos altamente sospechosos de malignidad (forma más alta que ancha, bordes irregulares y/o marcada hipoeogenicidad) con $>90\%$ de especificidad y VPP de malignidad (202).

Los riesgos de la tiroidectomía total son significativamente mayores que los de la lobectomía tiroidea, y un metanálisis reciente sugiere un riesgo relativo (RR) agrupado significativamente mayor para todas las complicaciones, incluida la lesión del nervio laríngeo recurrente (RR transitorio = 1,7, RR permanente = 1,9), hipocalcemia (RR transitorio= 10,7, RR permanente= 3,2) y hemorragia/hematoma (RR= 2,6) (231). Además, la tiroidectomía total se asocia con el riesgo poco común pero potencial de lesión del nervio laríngeo recurrente bilateral que requiera traqueotomía. Es probable que la experiencia del cirujano influya en los riesgos de la tiroidectomía, y los cirujanos con mayor volumen tienen tasas de complicaciones más bajas (232,233).

La tiroidectomía total requiere reposición de hormona tiroidea, mientras que la lobectomía se asocia con una incidencia de hipotiroidismo bioquímico posoperatorio estimada en 22%, con hipotiroidismo clínico o manifiesto estimado en 4% (234). Se ha informado un riesgo significativamente mayor de hipotiroidismo después de una lobectomía en presencia de enfermedad tiroidea autoinmune (p. ej., reflejada por la presencia de anticuerpos tiroideos) o TSH normal/elevada alta (231,234).

El hipotiroidismo no es una indicación para la tiroidectomía, y su uso como justificación para la tiroidectomía total en lugar de la lobectomía debe sopesarse frente a los mayores riesgos asociados con la tiroidectomía total. Por el contrario, el hipertiroidismo coexistente puede ser una indicación de tiroidectomía total según la etiología.

La lobectomía tiroidea (hemitiroidectomía) proporciona un diagnóstico histológico definitivo y una extirpación completa del tumor para nódulos citológicamente indeterminados con un menor riesgo de complicaciones en comparación con la tiroidectomía total y puede ser suficiente para nódulos intratiroideos solitarios más pequeños que finalmente resultan malignos. A medida que aumenta la probabilidad de malignidad, también aumenta la posible necesidad de una segunda operación, si el nódulo citológicamente indeterminado finalmente resulta maligno y si se recomienda completar la tiroidectomía. La evaluación intraoperatoria, con o sin sección congelada, en ocasiones puede confirmar la malignidad en el momento de la lobectomía, permitiendo la conversión a tiroidectomía total si está indicada. La sección congelada es más útil si el diagnóstico histopatológico es el PTC clásico, mientras que su impacto es bajo en la variante folicular de PTC y FTC. El paciente individual debe sopesar las ventajas y desventajas relativas de la lobectomía tiroidea con la posible tiroidectomía total o.

tiroidectomía de finalización posterior versus tiroidectomía total inicial.

[A22] ¿Cómo se deben evaluar las glándulas tiroides multinodulares (es decir, dos o más nódulos clínicamente relevantes) para detectar malignidad?

& RECOMENDACIÓN 21

(A) Los pacientes con múltiples nódulos tiroideos ± 1 cm deben evaluarse de la misma manera que los pacientes con un nódulo solitario ± 1 cm, excepto que cada nódulo que mide >1 cm conlleva un riesgo independiente de malignidad y, por lo tanto, los nódulos múltiples pueden requerir PAAF.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Cuando hay múltiples nódulos ± 1 cm, la PAAF se debe realizar preferentemente según el patrón ecográfico del nódulo y el límite de tamaño respectivo (Tabla 6, Fig. 2).

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(C) Si ninguno de los nódulos tiene un patrón ecográfico de sospecha alta o moderada, y múltiples nódulos ecográficamente similares con patrón de sospecha muy baja o baja se fusionan sin parénquima normal intermedio, la probabilidad de malignidad es baja y es razonable aspirar el nódulo más grande (≥ 2 cm) o continuar la vigilancia sin PAAF.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

& RECOMENDACIÓN 22

Una concentración sérica de TSH baja o normal baja en pacientes con múltiples nódulos puede sugerir que algunos nódulos pueden ser autónomos. En tales casos, se debe considerar una gammagrafía tiroidea con radionúclidos (preferiblemente ^{123}I) y compararla directamente con las imágenes ecográficas para determinar la funcionalidad de cada nódulo ± 1 cm. Entonces se debe considerar la PAAF sólo para aquellos nódulos isofuncionantes o no funcionales, entre los cuales se deben aspirar preferentemente aquellos con un patrón ecográfico de alta sospecha.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Los pacientes con múltiples nódulos tiroideos tienen el mismo riesgo de malignidad que aquellos con nódulos solitarios (32,74). Sin embargo, al evaluar el riesgo de cáncer por nódulo individual, un estudio grande encontró que un nódulo solitario tenía una mayor probabilidad de malignidad que un nódulo no solitario ($p < 0,01$), aunque de acuerdo con los otros estudios el riesgo de malignidad por paciente fue la misma e independiente del número de nódulos (77). Una revisión sistemática y un metanálisis recientes confirmaron el riesgo ligeramente mayor de malignidad en un nódulo solitario en comparación con un nódulo individual en un MNG. Sin embargo, esto parece ser cierto principalmente fuera de los Estados Unidos y en poblaciones con deficiencia de yodo (235). Se debe realizar una ecografía de diagnóstico para evaluar el patrón de riesgo ecográfico de cada nódulo, pero si sólo se aspira el nódulo "dominante" o el más grande, es posible que se pase por alto el cáncer de tiroides (74). Por lo tanto, múltiples nódulos tiroideos ± 1 cm pueden requerir aspiración, según el patrón ecográfico (Recomendación 8, Tabla 6, Fig. 2) para excluir por completo el cáncer de tiroides clínicamente relevante. La exploración con radionúclidos también se puede considerar en pacientes con múltiples nódulos tiroideos.

con el objetivo de identificar y aspirar nódulos hipofuncionantes adecuados. Estas imágenes pueden resultar especialmente útiles cuando la TSH sérica está por debajo o en el nivel normal bajo.

rango. De manera similar, la evaluación ecográfica del riesgo de cada nódulo puede ayudar a identificar aquellos nódulos con mayor probabilidad de cáncer (ver sección [A10]).

[A23] ¿Cuáles son los mejores métodos para el seguimiento a largo plazo de pacientes con nódulos tiroideos?

[A24] Recomendaciones para el seguimiento inicial de los nódulos con citología benigna por PAAF

Y RECOMENDACIÓN 23

Dada la baja tasa de falsos negativos de la citología por PAAF guiada por ecografía y el mayor rendimiento de neoplasias malignas no detectadas según el patrón ecográfico de los nódulos en lugar del crecimiento, el seguimiento de los nódulos tiroideos con diagnósticos citológicos benignos debe determinarse mediante la estratificación del riesgo, basado en el patrón estadounidense.

(A) Nódulos con patrón ecográfico de alta sospecha: repetir la PAAF guiada por ecografía y ecografía en un plazo de 12 meses.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Nódulos con patrón ecográfico de sospecha baja a intermedia: repetir la ecografía a los 12-24 meses. Si hay evidencia ecográfica de crecimiento (aumento del 20% en al menos dos dimensiones del nódulo con un aumento mínimo de 2 mm o más de un cambio del 50% en el volumen) o desarrollo de nuevas características sonográficas sospechosas, la FNA podría repetirse u observarse. La vacío continuó con la repetición de EE. UU., con repetición de FNA en caso de crecimiento continuo.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(C) Nódulos con patrón ecográfico de muy baja sospecha (incluidos los nódulos espongiformes): la utilidad de la vigilancia ecográfica y la evaluación del crecimiento del nódulo como indicador de repetición de la PAAF para detectar una neoplasia maligna no detectada es limitada. Si se repite la ecografía, se debe realizar a los ≥ 24 meses.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

[A25] Recomendación para el seguimiento de nódulos con dos resultados de citología benigna por PAAF

(D) Si a un nódulo se le ha repetido la PAAF guiada por ecografía con un segundo resultado de citología benigna, ya no está indicada la vigilancia ecográfica de este nódulo para detectar riesgo continuo de malignidad.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Dado que existe una tasa baja pero discreta de falsos negativos para nódulos con resultados de citología por PAAF benignos, ¿existe una forma óptima de identificar estas neoplasias malignas no detectadas? Aunque el riesgo de malignidad después de dos resultados de citología benigna es prácticamente nulo (129-133,236), la rebiopsia de rutina no es una opción viable o rentable debido a la baja tasa de falsos negativos de un resultado de citología benigna mediante PAAF guiada por ecografía. Las pautas anteriores han recomendado repetir la PAAF para los nódulos que crecen durante la observación ecográfica en serie. Sin embargo, el crecimiento de los nódulos se puede definir de forma variable. Debido a la variación interobservador, Brauer et al. (237) informaron un aumento del 50% en el volumen del nódulo como el cambio mínimamente significativo registrado de manera reproducible.

tamaño del nódulo, lo que equivale a un aumento del 20% en dos de las tres dimensiones del nódulo. Si un aumento de volumen del 50%

Cuando se aplica un límite, solo entre el 4% y el 10% de los nódulos eran más grandes en una media de 18 meses (133,238). Sin embargo, utilizando puntos de corte de un aumento de volumen del 15% basados en coeficientes de variación interobservadores evaluados internamente, las series publicadas informan que entre el 32% y el 50% de los nódulos aumentan de tamaño en un período de 4 a 5 años (239,240). Debido a la estricta metodología de estos estudios, la adopción de un aumento de volumen del 15% como estadísticamente significativo no es aplicable en la práctica.

Un estudio multicéntrico prospectivo reciente de 5 años evaluó los resultados de 1597 nódulos de 992 pacientes con nódulos citológicos o ecográficos benignos (241). Los nódulos de 1 cm o más se sometieron a FNA guiada por ecografía y los nódulos subcentimétricos se definieron como ecográficamente benignos según las características de imagen equivalentes a los patrones ecográficos de baja o muy baja sospecha de ATA. Todos los nódulos fueron seguidos de exámenes estadounidenses anuales. La tasa de falsos negativos de un diagnóstico citológico benigno fue del 1,1%. De los cuatro cánceres no detectados, en las imágenes ecográficas iniciales tres eran hipoeicos y sólidos y uno era isoecoico con microcalcificaciones; Ninguno era espongiforme o mixto sólido quístico y no calcificado (patrón de muy baja sospecha de ATA). Durante la vigilancia ecográfica, la repetición de la PAAF fue impulsada por el crecimiento (dos nódulos) o el desarrollo de una nueva característica ecográfica sospechosa (dos nódulos). Además, el intervalo de tiempo más corto para detectar cambios y repetir la PAAF fue de 2 años. Otra observación crítica de este estudio fue que sólo se detectó un cáncer en 5 años entre los 852 nódulos subcentimétricos clasificados como ecográficamente benignos al inicio del estudio. Este cáncer se identificó en la ecografía de seguimiento a los 5 años, cuando su composición cambió de mixta quística/sólida a sólida hipoeocoica con márgenes irregulares, lo que provocó una FNA (241). Actualmente, no existen estudios de seguimiento del crecimiento de nódulos que extiendan la observación más allá de cinco años para ayudar a informar la toma de decisiones sobre la vigilancia a largo plazo. Sería valiosa la realización de investigaciones adicionales porque el seguimiento indefinido de los nódulos con citología benigna es costoso y puede resultar innecesario.

Investigaciones recientes de repetición de la PAAF guiada por ecografía en nódulos con citología benigna inicial muestran tasas más altas de detección de malignidad no detectada en aquellos nódulos con un patrón sonográfico de alta sospecha en lugar de un aumento de tamaño (236,242). Kwak et al. (236) informaron una tasa de malignidad significativamente mayor del 20,4% en nódulos con citología benigna que exhibían marcada hipoeogenicidad, bordes irregulares, microcalcificaciones o una forma más alta que ancha versus un riesgo del 1,4% en aquellos que exhibían un aumento de volumen del 15%, pero carecía de estas características estadounidenses. Es importante destacar que el bajo riesgo de malignidad no difirió entre los nódulos ecográficos negativos que crecieron y aquellos que no demostraron cambios en el tamaño del intervalo (1,4% frente a 0,5%, $p = 0,18$). De manera similar, Rosario et al. (242) detectaron cáncer en el 17,4% de los nódulos con diagnóstico citológico benigno y características ecográficas sospechosas frente al 1,3% de aquellos sin características sospechosas que crecieron, utilizando criterios de un aumento de volumen del 50%. Estos estudios indican que el uso de características ecográficas sospechosas en lugar del crecimiento de nódulos debería ser la indicación para repetir la PAAF a pesar de un diagnóstico citológico inicial benigno. La ecografía y la PAAF deben repetirse dentro de los 12 meses según lo indique el criterio clínico. Dada la baja tasa de falsos negativos de la citología por PAAF guiada por ecografía y el mayor rendimiento de neoplasias malignas no detectadas basándose en el patrón ecográfico de los nódulos en lugar del crecimiento, el seguimiento de

Los nódulos tiroideos con diagnóstico citológico benigno deben determinarse mediante estratificación de riesgo basada en el patrón ecográfico tal como se define en la Recomendación 8. Si se realiza un seguimiento ecográfico para vigilancia y el tamaño del nódulo es estable, la utilidad de las imágenes ecográficas posteriores para la detección de posibles La evaluación de la malignidad mediante la evaluación del crecimiento del nódulo es muy baja y, si se realiza, el intervalo de tiempo para cualquier examen ecográfico adicional debe ser al menos tan largo como el que existe entre el resultado inicial de la citología por PAAF benigna y el primer seguimiento. Sin embargo, incluso si no está indicado repetir la ecografía en función de una citología benigna, un patrón ecográfico o la estabilidad del tamaño del nódulo, los nódulos más grandes pueden requerir seguimiento para detectar un crecimiento que podría provocar síntomas y, por lo tanto, provocar una intervención quirúrgica a pesar de la citología benigna.

Un estudio reciente evaluó las consecuencias a largo plazo de una citología benigna falsamente negativa (140). Un total de 1.369 pacientes con 2.010 nódulos tiroideos citológicamente benignos fueron seguidos durante una media de 8,5 años. Se identificaron dieciocho casos falsos negativos, aunque sólo un subconjunto de pacientes se sometió a una nueva PAAF o a una cirugía de tiroides. Se documentaron treinta muertes en toda la cohorte durante este período y ninguna fue atribuible al cáncer de tiroides. Estos datos respaldan que una citología benigna inicial transmite un pronóstico excelente en general y que una estrategia de seguimiento conservadora es razonable.

[A26] Seguimiento de nódulos que no cumplen criterios de PAAF

& RECOMENDACIÓN 24

Se pueden detectar nódulos en la ecografía que no cumplen con los criterios de FNA en la imagen inicial (Recomendación 8). La estrategia para el seguimiento ecográfico de estos nódulos debe basarse en el patrón ecográfico del nódulo.

(A) Nódulos con patrón ecográfico de alta sospecha: repetir ecografía en 6 a 12 meses.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(B) Nódulos con patrón ecográfico de sospecha baja a intermedia: considerar repetir la ecografía a los 12-24 meses.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(C) Nódulos >1 cm con patrón ecográfico de muy baja sospecha (incluidos nódulos espongiformes) y quiste puro: se desconoce la utilidad y el intervalo de tiempo de la vigilancia ecográfica del riesgo de malignidad. Si se repite la ecografía, debería ser a los ± 24 meses.

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

(D) Los nódulos de ≤ 1 cm con patrón ecográfico de muy baja sospecha (incluidos los nódulos espongiformes) y los quistes puros no requieren seguimiento ecográfico de rutina.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Los estudios de ultrasonido demuestran que hasta el 50% de los adultos tienen nódulos tiroideos. La gran mayoría de ellos son subcentimétricos y generalmente no está indicada la evaluación mediante PAAF. Además, basándose tanto en el patrón ecográfico como en los límites de tamaño (Recomendación 8), muchos nódulos >1 cm también se pueden seguir sin FNA. Aunque ningún estudio prospectivo aborda la estrategia de vigilancia óptima y rentable para estos nódulos que no se han sometido a PAAF, un estudio reciente de Durante et al. (241) confirma que los nódulos tiroideos subcentimétricos correspondientes al patrón de riesgo de muy baja sospecha de la ATA son altamente

Es poco probable que cambie durante el seguimiento ecográfico de 5 años y el riesgo de malignidad es extremadamente bajo. Los hallazgos de los estudios que correlacionan las características ecográficas y el riesgo de malignidad en los nódulos aspirados se pueden extrapolara para informar una estrategia de seguimiento para este grupo de nódulos que no cumplen con los criterios de FNA en el momento de su detección inicial. Por ejemplo, el intervalo para la ecografía de seguimiento de un nódulo hipoeocoico y más alto que ancho debe ser más corto que el de un nódulo sólido isoecocoico con bordes lisos.

La FNA guiada por ecografía debe realizarse basándose en imágenes ecográficas de seguimiento si el nódulo cumple posteriormente los criterios basados en la Recomendación 8.

[A27] ¿Cuál es el papel del tratamiento médico o quirúrgico para los nódulos tiroideos benignos?

& RECOMENDACIÓN 25

No se recomienda la terapia de supresión de TSH de rutina para los nódulos tiroideos benignos en poblaciones con suficiente yodo.

Aunque se pueden detectar respuestas modestas a la terapia, el daño potencial supera el beneficio para la mayoría de los pacientes.

(Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)

Y RECOMENDACIÓN 26

Los pacientes individuales con nódulos benignos, sólidos o mayoritariamente sólidos deben tener una ingesta adecuada de yodo. Si se descubre o se sospecha una ingesta dietética inadecuada, se recomienda un suplemento diario (que contenga 150 mg de yodo).

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Y RECOMENDACIÓN 27

(A) Se puede considerar la cirugía para nódulos en crecimiento que son benignos después de repetir la PAAF si son grandes (>4 cm), causan síntomas compresivos o estructurales, o si hay una preocupación clínica.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(B) Los pacientes con nódulos en crecimiento que son benignos después de una PAAF deben ser monitoreados periódicamente. La mayoría de los nódulos asintomáticos que demuestran un crecimiento modesto deben seguirse sin intervención.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

& RECOMENDACIÓN 28

Los nódulos tiroideos quísticos recurrentes con citología benigna deben considerarse para extirpación quirúrgica o inyección percutánea de etanol (PEI) según los síntomas compresivos y las preocupaciones estéticas. Los nódulos quísticos asintomáticos pueden seguirse de forma conservadora.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

& RECOMENDACIÓN 29

No hay datos que orienten las recomendaciones sobre el uso de la terapia con hormona tiroidea en pacientes con nódulos en crecimiento que son benignos en la citología.

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

La evidencia de múltiples ECA prospectivos y de tres metanálisis sugiere que la suplementación con hormona tiroidea

en dosis que suprime la TSH sérica a niveles subnormales puede dar lugar a una disminución del tamaño de los nódulos y puede prevenir la aparición de nuevos nódulos en regiones del mundo con una ingesta de yodo prácticamente baja (239, 243-245). Sin embargo, el efecto es modesto y la mayoría de los estudios sugieren una reducción promedio de 5% a 15% en el volumen del nódulo cuando se tratan con terapia supresora con levotiroxina (LT4) durante 6 a 18 meses.

Dos metanálisis de alta calidad confirman que de seis a ocho pacientes necesitarán terapia supresora con LT4 para lograr una respuesta terapéutica exitosa (246,247). El grado de supresión de TSH logrado en estudios de alta calidad es variable, aunque la mayoría suprimió la TSH a $<0,2$ mUI/L, y muchos a $<0,1$ mUI/L. El hipertiroidismo en este grado se ha asociado significativamente con un mayor riesgo de arritmias cardíacas y osteoporosis, así como con sintomatología adversa. En conjunto, estos datos confirman que la terapia supresora de LT4 demuestra una eficacia modesta (aunque generalmente clínicamente insignificante) en la reducción del volumen de los nódulos, pero aumenta el riesgo de consecuencias adversas relacionadas con la tirotoxicosis iatrogénica. Un gran ensayo prospectivo aleatorizado demostró que una ingesta suficiente de yodo en la dieta (150 g diarios) también redujo el tamaño de los nódulos ligeramente más que el placebo (248). Se recomienda el consumo de una cantidad adecuada de yodo en la dieta para todos los adultos y no resulta perjudicial cuando no es excesivo. Los datos que respaldan el tratamiento con LT4 en dosis no supresoras de TSH para la prevención del crecimiento del nódulo tiroideo están incompletos. Un análisis de cohorte reciente sugirió que las dosis no supresoras de la terapia con LT4 conferían protección contra el crecimiento de nódulos con el tiempo (249). Sin embargo, la naturaleza no ciega ni aleatorizada del ensayo impide una traducción amplia de los datos, y la eficacia de la LT4 no supresora aún no se ha demostrado.

Los nódulos quísticos que son citológicamente benignos se pueden controlar para detectar recurrencia (reacumulación de líquido), que se puede observar en 60% a 90% de los pacientes (250,251). Para aquellos pacientes con acumulación de líquido quístico sintomática recurrente posterior, la extirpación quirúrgica, generalmente mediante hemitiroidectomía, o PEI son estrategias razonables. Cuatro estudios controlados demostraron una tasa de éxito del 75% al 85% después de la PEI en comparación con una tasa de éxito del 7% al 38% en los controles tratados mediante simple evacuación del quiste o inyección de solución salina. El éxito se logró después de un promedio de dos tratamientos de PEI. Las complicaciones incluyeron dolor local de leve a moderado, enrojecimiento, mareos y disfonía (250-253). Se puede considerar la cirugía para nódulos sólidos en crecimiento que son benignos en la citología repetida si son grandes (>4 cm), causan síntomas compresivos o estructurales, o si hay preocupación clínica (254,255).

[A28] ¿Cómo se deben manejar los nódulos tiroideos en mujeres embarazadas?

[A29] PAAF para nódulos tiroideos descubiertos durante el embarazo nancy

& RECOMENDACIÓN 30

(A) La PAAF de nódulos tiroideos clínicamente relevantes (consulte la sección [A10]) debe realizarse en mujeres embarazadas eutiroideas e hipotiroides.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Para mujeres con niveles séricos suprimidos de TSH que persisten más allá de las 16 semanas de gestación, la FNA puede diferirse hasta después del embarazo y el cese de la lactancia. A eso

Al mismo tiempo, se puede realizar una exploración con radionúclidos para evaluar la función del nódulo si la TSH sérica permanece suprimida. (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

No está claro si los nódulos tiroideos descubiertos en mujeres embarazadas tienen más probabilidades de ser malignos que los encontrados en mujeres no embarazadas, ya que no existen estudios poblacionales para abordar esta cuestión. El embarazo no parece modificar la apariencia celular microscópica, por lo que se deben aplicar criterios de diagnóstico estándar para la evaluación citológica (256).

La evaluación seriada de los nódulos durante el embarazo ha demostrado que los nódulos tiroideos aumentan ligeramente de tamaño durante la gestación, aunque esto no implica una transformación maligna (257). Por lo tanto, la evaluación recomendada de un nódulo clínicamente relevante en una paciente embarazada es la misma que para una paciente no embarazada, con la excepción de que una gammagrafía con radionúclidos está contraindicada. Además, en el caso de pacientes con nódulos diagnosticados como CDT mediante PAAF durante el embarazo, retrasar la cirugía hasta después del parto no afecta el resultado (258). La cirugía realizada durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de complicaciones, estancias hospitalarias más prolongadas y costos más elevados

[A30] Abordajes de pacientes embarazadas con cáncer o citología indeterminada

& RECOMENDACIÓN 31

El CPT descubierto mediante citología al comienzo del embarazo debe controlarse mediante ecografía. Si crece sustancialmente (como se define en la sección [A24]) antes de las 24 a 26 semanas de gestación, o si la ecografía revela ganglios linfáticos cervicales sospechosos de enfermedad metastásica, se debe considerar la cirugía durante el embarazo. Sin embargo, si la enfermedad permanece estable a mitad de la gestación o si se diagnostica en la segunda mitad del embarazo, la cirugía puede posponerse hasta después del parto.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Si la citología por PAAF es consistente con PTC, generalmente se recomienda la cirugía. Sin embargo, la decisión de realizar dicha cirugía durante el embarazo o después del parto debe ser individualizada. Si no se realiza cirugía, se desconoce la utilidad de la terapia con hormona tiroidea dirigida a reducir los niveles séricos de TSH para mejorar el pronóstico del cáncer de tiroides diagnosticado durante la gestación. Debido a que los niveles más altos de TSH sérica pueden correlacionarse con una etapa más avanzada del cáncer en el momento de la cirugía (260), si la TSH sérica del paciente es >2 mU/L, puede ser razonable iniciar una terapia con hormona tiroidea para mantener la TSH entre 0,3 a 2,0 mU/L durante el resto de la gestación.

La mayoría de los datos confirmán que el pronóstico de las mujeres con cáncer de tiroides bien diferenciado identificado pero no tratado durante el embarazo es similar al de las pacientes no embarazadas. Debido a esto, en la mayoría de las pacientes embarazadas la cirugía se difiere hasta el posparto (258,261) y no se requieren más pruebas.

Sin embargo, algunos estudios difieren de estos hallazgos. Dos estudios de cohortes italianos han investigado a mujeres diagnosticadas con CDT en relación con el momento del embarazo. Messuti et al. (262) observaron una tasa estadísticamente más alta de persistencia/recurrencia cuando el CDT se diagnosticó durante el embarazo o dentro de los 2 años posteriores al parto. Sin embargo, se encontró que la Tg estimulada era >10 ng/mL durante la ablación con ^{131}I en muchos casos, lo que sugiere que la extensión de la tiroidectomía y/o la resección del tumor pueden haber cambiado.

sido limitado en esta cohorte y por lo tanto contribuyó a la bio-Persistencia química de la enfermedad. Vannucchi et al. (263) siguieron una pequeña cohorte de 10 pacientes con CDT durante el embarazo o dentro del año posterior al parto, y nuevamente observaron una gran tasa de enfermedad persistente (60%) en comparación con controles no embarazadas (4,2%-13,1%). De manera similar, la mayoría de los casos con enfermedad persistente fueron atribuibles a elevaciones bioquímicas en Tg o anticuerpos anti-Tg, lo que nuevamente plantea la cuestión de si el alcance de la resección inicial fue limitado en comparación con los controles no embarazadas. Dada la probabilidad de que la persistencia bioquímica pueda ser atribuible a un mayor tamaño del tejido remanente o a una resección quirúrgica incompleta en ambos estudios, estos datos no deben refutar análisis previos más amplios que no muestran mayores tasas de recurrencia cuando el CDT se diagnostica durante el embarazo.

En teoría, el análisis de marcadores moleculares podría ser útil en la evaluación de CDT o nódulos tiroideos citológicamente indeterminados clínicamente relevantes detectados durante el embarazo.

Sin embargo, la aplicación de las pruebas moleculares en mujeres embarazadas con citología indeterminada sigue siendo incierta.

No hay datos publicados que validen el desempeño de ningún marcador molecular en esta población. Por lo tanto, el comité no puede recomendar a favor o en contra de su uso en mujeres embarazadas. Sin embargo, es teóricamente posible que se produzcan cambios en la expresión de ARN de un nódulo durante la gestación que alteren el rendimiento de los 167 GEC, mientras que el panel mutacional de siete genes (BRAF, RAS, PAX8/PPARc, RET/PTC) sería más probable que demostraría resultados similares. rendimiento al de una población no embarazada.

Cuando se recomienda la cirugía durante el embarazo, la mayoría de las veces se debe a hallazgos clínicos o ecográficos de alto riesgo, crecimiento de nódulos o cambios durante un seguimiento de corta duración o se basa en el criterio del médico. Para minimizar el riesgo de aborto espontáneo, la cirugía durante el embarazo debe realizarse en el segundo trimestre antes de las 24 semanas de gestación (264). Sin embargo, el CPT descubierto durante el embarazo no se comporta de manera más agresiva que el diagnosticado en un grupo de mujeres no embarazadas de edad similar (258,265). Un estudio retrospectivo de mujeres embarazadas con CDT no encontró diferencias ni en las tasas de recurrencia ni de supervivencia entre las mujeres operadas durante o después del embarazo (258). Además, los datos retrospectivos sugieren que los retrasos en el tratamiento de <1 año desde el momento del descubrimiento del cáncer de tiroides no afectan negativamente el resultado del paciente (266). Un estudio separado informó una tasa más alta de complicaciones en mujeres embarazadas sometidas a cirugía de tiroides en comparación con mujeres no embarazadas (267). Si la citología de la FNA es indeterminada, se puede considerar la monitorización y se puede retrasar la evaluación adicional hasta después del parto.

Algunos expertos recomiendan la terapia de supresión de la hormona tiroidea para mujeres embarazadas con PAAF sospechosa o diagnóstica de CPT, si la cirugía se difiere hasta el período posparto (259).

[B1] CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO: DIRECTRICES DE MANEJO INICIAL

El cáncer diferenciado de tiroides, que surge de las células epiteliales foliculares del tiroides, representa la gran mayoría de los cánceres de tiroides. De los cánceres diferenciados, el cáncer papilar comprende aproximadamente el 85% de los casos en comparación con aproximadamente el 12% que tiene histología folicular, incluidos los carcinomas convencionales y oncocíticos (células de Hurthle), y $<3\%$ que están mal diagnosticados.

tumores diferenciados (268). En general, etapa por etapa, el pronóstico del CPT y del cáncer folicular es similar (266,269).

[B2] Objetivos del tratamiento inicial del CDT

Los objetivos básicos del tratamiento inicial para pacientes con CDT son mejorar la supervivencia general y específica de la enfermedad, reducir el riesgo de enfermedad persistente/recurrente y la morbilidad asociada, y permitir una estadificación precisa de la enfermedad y una estratificación del riesgo. minimizando al mismo tiempo la morbilidad relacionada con el tratamiento y la terapia innecesaria. Los objetivos específicos de la terapia inicial son

1. Exirpar el tumor primario, la enfermedad que se ha extendido más allá de la cápsula tiroidea y las metástasis clínicamente significativas en los ganglios linfáticos. La integridad de la resección quirúrgica es un determinante importante del resultado, mientras que los ganglios linfáticos metastásicos residuales representan el sitio más común de persistencia/recurrencia de la enfermedad (270–272).
2. Minimizar el riesgo de recurrencia de la enfermedad y propagación metastásica. La cirugía adecuada es la variable de tratamiento más importante que influye en el pronóstico, mientras que el tratamiento con RAI, la supresión de TSH y otros tratamientos desempeñan funciones complementarias en al menos algunos pacientes (273–275).
3. Facilitar el tratamiento postoperatorio con RAI, en su caso. Para los pacientes sometidos a ablación de remanentes RAI, o tratamiento RAI de enfermedad residual o metastásica presunta (terapia adyuvante) o conocida (terapia), la extirpación de todo el tejido tiroideo normal es un elemento importante de la cirugía inicial (276).
4. Permitir una estadificación precisa y una estratificación del riesgo de la enfermedad. Debido a que la estadificación de la enfermedad y la estratificación del riesgo deben usarse para guiar el pronóstico inicial, el manejo de la enfermedad y las estrategias de seguimiento, la evaluación precisa del riesgo posoperatorio es un elemento crucial en el tratamiento de los pacientes con CDT (277,278).
5. Permitir una vigilancia precisa a largo plazo de la aparición de enfermedades moneda.
6. Minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento. La extensión de la cirugía y la experiencia del cirujano desempeñan papeles importantes a la hora de determinar el riesgo de complicaciones quirúrgicas (232,233,279,280).

[B3] ¿Cuál es el papel de la estadificación preoperatoria con diagnóstico por imágenes y pruebas de laboratorio?

[B4] Imágenes del cuello: ecografía

Y RECOMENDACIÓN 32

(A) Se recomienda la ecografía preoperatoria del cuello para los ganglios linfáticos cervicales (compartimentos centrales y especialmente laterales del cuello) para todos los pacientes sometidos a tiroidectomía por hallazgos citológicos o moleculares malignos o sospechosos de malignidad.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Se debe realizar una PAAF guiada por ecografía de ganglios linfáticos ecográficamente sospechosos de ≥ 8 a 10 mm en el diámetro más pequeño para confirmar la malignidad si esto cambiaría el tratamiento.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(C) La adición de lavado FNA-Tg en la evaluación de ganglios linfáticos cervicales sospechosos es apropiada en casos seleccionados.

pacientes, pero la interpretación puede ser difícil en pacientes con una glándula tiroideas intacta.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

El carcinoma diferenciado de tiroides (particularmente el carcinoma papilar) involucra metástasis en los ganglios linfáticos cervicales en 20%-50% de los pacientes en la mayoría de las series que utilizan técnicas patológicas estándar (84,145,281-283), y puede estar presente incluso cuando el tumor primario es pequeño e intratiroideo. (284). La frecuencia de micrometástasis (<2 mm) puede acercarse al 90%, dependiendo de la sensibilidad del método de detección (285,286). Sin embargo, las implicaciones clínicas de las micrometástasis probablemente sean menos significativas en comparación con las macrometástasis. La ecografía preoperatoria identifica adenopatía cervical sospechosa en 20%-31% de los casos, alterando potencialmente el abordaje quirúrgico (287,288) hasta en 20% de los pacientes (289-291). Sin embargo, la ecografía preoperatoria identifica sólo la mitad de los ganglios linfáticos encontrados en la cirugía, debido a la presencia de la glándula tiroideas suprayacente (292).

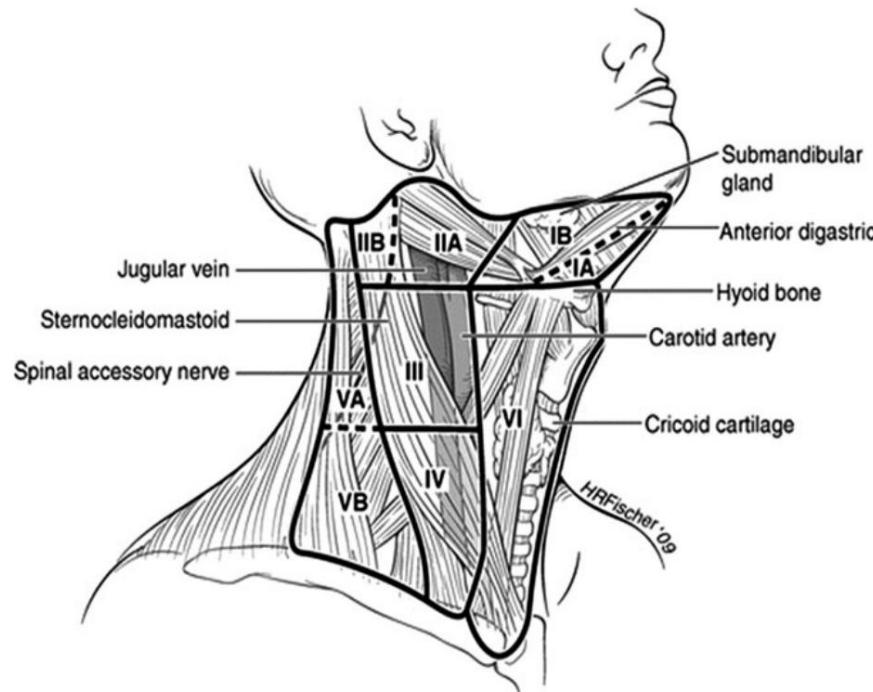
Las características ecográficas que sugieren ganglios linfáticos metastásicos anormales incluyen agrandamiento, pérdida del hilio graso, forma redondeada en lugar de ovalada, hiperecogenicidad, cambios quísticos, calcificaciones y vascularidad periférica (Tabla 7).

Ninguna característica ecográfica es suficientemente sensible para la detección de ganglios linfáticos con cáncer de tiroides metastásico. Un estudio correlacionó las características ecográficas adquiridas 4 días antes de la operación directamente con la histología de 56 ganglios linfáticos cervicales identificados en 19 pacientes. Algunos de los criterios más específicos fueron eje corto >5 mm (96%), presencia de áreas quísticas (100%), presencia de puntuaciones hiperecogénicas que representan coloides o microcalcificaciones (100%) y vascularidad periférica (82%). De ellos, el único con suficiente sensibilidad fue la vascularidad periférica (86%). Los otros tenían sensibilidades $<60\%$ y no serían adecuados para utilizarlos como criterio único para la identificación de afectación maligna (292). Como lo demuestran estudios anteriores (293,294), la característica ecográfica con mayor sensibilidad es la ausencia de hilio (100%), pero tiene una baja especificidad del 29%. Las microcalcificaciones tienen la mayor especificidad; cualquier ganglio linfático con microcalcificaciones debe considerarse anormal (292) (Tabla 7).

La ubicación de los ganglios linfáticos también puede ser útil para la toma de decisiones. Es mucho más probable que se produzcan ganglios linfáticos malignos en los niveles III, IV y VI que en el nivel II (Fig. 3) (292,294), aunque esto puede no ser cierto para los tumores PTC que surgen en el polo superior de la tiroideas, que tienen una mayor propensión a demostrar metástasis saltadas a los niveles III y II (295). La Figura 3 ilustra la delimitación de los niveles I a VI de los ganglios linfáticos cervicales.

La confirmación de malignidad en los ganglios linfáticos con una apariencia ecográfica sospechosa se logra mediante aspiración con PAAF guiada por ecografía para citología y/o medición de Tg en el lavado con aguja. Una concentración de Tg <1 ng/ml es tranquilizadora y la probabilidad de enfermedad N1 aumenta con niveles más altos de Tg (296). Esta medición de Tg mediante PAAF probablemente sea válida incluso en pacientes con autoanticuerpos anti-Tg circulantes (297,298), aunque un estudio cuestiona la validez de esta medición en pacientes con autoanticuerpos anti-Tg (299).

El lavado de Tg puede ser útil, particularmente en casos en los que los ganglios linfáticos son quísticos, la evaluación citológica del ganglio linfático es inadecuada o las evaluaciones citológica y ecográfica son divergentes (es decir, biopsia citológica normal de



HIGO. 3. Compartimentos ganglionares separados en niveles y subniveles. El nivel VI contiene la glándula tiroides y los ganglios adyacentes bordeados superiormente por el hueso hioideo, inferiormente por la arteria innominada (braquiocefálica) y lateralmente a cada lado por las vainas carótidas. Los ganglios de nivel II, III y IV se disponen a lo largo de las venas yugulares a cada lado, bordeados anteromedialmente por el nivel VI y lateralmente por el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo. Los ganglios del nivel III están limitados superiormente por el nivel del hueso hioideo e inferiormente por el cartílago cricoideo; los niveles II y IV están por encima y por debajo del nivel III, respectivamente. El compartimento ganglionar del nivel I incluye los ganglios submentales y submandibulares, por encima del hueso hioideo y anterior al borde posterior de la glándula submandibular. Finalmente, los ganglios del nivel V se encuentran en el triángulo posterior, lateral al borde lateral del músculo esternocleidomastoideo. Los niveles I, II y V se pueden subdividir aún más como se indica en la figura. La extensión inferior del nivel VI se define como la muesca supraesternal. Muchos autores también incluyen los ganglios linfáticos mediastínicos superiores pretraqueales y paratraqueales por encima del nivel de la arteria innominada (a veces denominado nivel VII) en la disección central del cuello (341).

un ganglio linfático grande con microcalcificaciones) (300). En un estudio retrospectivo de 241 ganglios linfáticos en 220 pacientes a los que se les realizó una FNA guiada por ecografía con mediciones de líquido de lavado de Tg en la FNA (FNA-Tg) para detectar ganglios linfáticos sospechosos, la FNA-Tg adicional ayudó a diagnosticar un ganglio linfático metastásico con uno o dos sospechosos. características ecográficas, pero no ofreció un beneficio incremental para aquellos ganglios linfáticos con características ecográficas muy sospechosas en los que la FNA sola fue suficiente para el diagnóstico. Dos revisiones sistemáticas recientes mostraron que puede ocurrir un lavado de Tg falso positivo, particularmente en los ganglios linfáticos del compartimiento central cuando la glándula tiroides todavía está presente (301,302). La revisión de Pak et al. (302) sugiere que un límite de FNA-Tg de 32 ng/ml tiene la mejor sensibilidad y especificidad en pacientes con una glándula tiroides intacta. Otros han sugerido interpretar la FNA-Tg en el contexto de la Tg y la TSH séricas en estos pacientes (303,304). Hasta la fecha no existe una estandarización de los procedimientos o ensayos FNA-Tg, lo que hace que esta herramienta de diagnóstico adicional a veces sea difícil de interpretar (305). La estandarización futura que incluya el tipo de matriz (solución salina tamponada con fosfato, suero libre de Tg, etc.) y el volumen de la matriz diluyente ayudaría con la interpretación de un lavado de Tg.

La estadificación precisa es importante para determinar el pronóstico y adaptar el tratamiento a los pacientes con CDT. Sin embargo, a diferencia de muchos tipos de tumores, la presencia de enfermedad metastásica no elimina la necesidad de escisión quirúrgica del tumor primario.

tumor en CDT (306). Debido a que la enfermedad metastásica puede responder al tratamiento con RAI, la extirpación de la tiroides, así como del tumor primario y de la enfermedad locorregional accesible, sigue siendo un componente importante del tratamiento inicial incluso en la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica.

[B5] Imágenes del cuello: CT/MRI/PET

Y RECOMENDACIÓN 33

(A) Se recomienda el uso preoperatorio de estudios de imágenes transversales (CT, MRI) con contraste intravenoso (IV) como complemento de la ecografía en pacientes con sospecha clínica de enfermedad avanzada, incluido un tumor primario invasivo o ganglios linfáticos múltiples o voluminosos clínicamente evidentes. implicación del nodo.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

(B) La exploración preoperatoria de rutina con 18FDG-PET no es recomendable. recomendado.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Dado que la evaluación ecográfica depende del operador y no siempre puede obtener imágenes adecuadas de las estructuras anatómicas profundas y de aquellas acústicamente ensombrecidas por el hueso o el aire, los procedimientos de imágenes alternativos pueden ser preferibles o útiles como complemento en

algunos entornos clínicos. Los pacientes que presentan una enfermedad ganglionar voluminosa o ampliamente distribuida en el examen ecográfico inicial pueden presentar afectación de regiones ganglionares más allá de las regiones cervicales típicas, algunas de las cuales pueden ser difíciles de visualizar en la ecografía preoperatoria de rutina, incluidas las regiones mediastina, infraclavicular, retrofaríngea y parafaríngea. En un estudio de 37 pacientes consecutivos a los que se les realizó TC y ecografía preoperatoria y posteriormente se les realizó tiroidectomía total y disección del cuello, la sensibilidad de la TC fue mejor que la ecografía para la evaluación de los ganglios linfáticos de los compartimentos central y lateral examinados juntos (77% frente a 62%, $p = 0,002$), pero no hubo diferencias entre las dos modalidades de imágenes cuando los compartimentos central y lateral se examinaron por separado (307). En una serie de 299 pacientes registrados consecutivamente con PTC patológicamente probado que se sometieron a TC y ecografía preoperatoria, la ecografía fue más precisa que la TC para predecir la extensión del tumor extratiroideo y la enfermedad bilobular multifocal ($p < 0,05$). La precisión de la estadificación fue mejor en general con la ecografía ($p < 0,01$) y la ecografía tuvo mayor sensibilidad que la TC para predecir metástasis en el compartimento lateral ($p = 0,041$) (308).

Sin embargo, otro estudio demostró que el mapeo preoperatorio combinado con ecografía y TC era superior al ultrasonido solo en la detección preoperatoria de enfermedad ganglionar, especialmente en la zona central del cuello (309). La sensibilidad de la resonancia magnética y la PET para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales es relativamente baja (30%-40%) (310). La PET también puede detectar ganglios linfáticos inflamatorios, lo que reduce la especificidad de esta prueba en muchos pacientes con CDT. La resonancia magnética se puede utilizar en la detección de metástasis ganglionares cervicales. La resonancia magnética se ve afectada por artefactos respiratorios y puede ser más difícil de interpretar que la tomografía computarizada realizada por los cirujanos en el quirófano para la enfermedad ganglionar de bajo volumen (311).

Se ha informado que el CDT invasivo ocurre en 10% a 15% de los pacientes en el momento del diagnóstico (312). Para este grupo de pacientes, las imágenes transversales también pueden ser un complemento útil para la planificación preoperatoria para delinejar con precisión el alcance de la afectación laríngea, traqueal, esofágica o vascular (309,313). La endoscopia de la tráquea o el esófago, con o sin ecografía, al inicio de la operación inicial en busca de evidencia de extensión intraluminal, también puede ser útil en casos de sospecha de invasión del tracto areodigestivo.

Los tumores primarios localmente invasivos pueden asociarse con signos y síntomas característicos que incluyen disfagia progresiva, compromiso respiratorio, hemoptisis, agrandamiento rápido del tumor, cambios significativos en la voz o el hallazgo de parálisis de las cuerdas vocales y fijación de masas a las vías respiratorias o a las estructuras del cuello. Ciertas características ecográficas del tumor primario, incluida la extensión extratiroidea, especialmente con extensión capsular posterior y extensión hacia el mediastino, también pueden requerir imágenes axiales (307). La TC de tórax es útil para definir el borde inferior de la enfermedad y para determinar el grado de afectación de las estructuras mediastínicas en casos con diseminación caudal significativa. Los hallazgos de la TC pueden influir en el tratamiento al indicar la necesidad de esternotomía y/o resección/reconstrucción traqueal o laríngea, lo que probablemente requeriría reunir recursos y personal adicionales en preparación para la cirugía. Por lo tanto, la TC de cuello con contraste puede ser útil para delimitar el grado de afectación laríngea, traqueal y/o esofágica en tumores que muestran una invasión local agresiva, así como para delimitar una enfermedad ganglionar voluminosa, que puede albergar lesiones extraganglionares significativas.

Extensión que involucra músculos y/o vasos sanguíneos. Pre-

El conocimiento quirúrgico de estas características del tumor primario o de las metástasis podría influir significativamente en el plan quirúrgico (314). La exploración por PET con 18FDG puede ser sensible en algunos pacientes para detectar afectación del cuello o del mediastino y también puede revelar metástasis a distancia.

Cuando se realizan imágenes transversales, el uso de contraste intravenoso es un complemento importante porque ayuda a delinejar la relación anatómica entre el tumor primario o la enfermedad metastásica y estas otras estructuras. El yodo generalmente se elimina en un plazo de 4 a 8 semanas en la mayoría de los pacientes, por lo que generalmente se preocupa por la carga de yodo del contraste intravenoso que causa un retraso clínicamente significativo en las exploraciones de cuerpo entero (WBS, por sus siglas en inglés) posteriores o en el tratamiento RAI después de la obtención de imágenes seguida de la cirugía. infundado (315). El beneficio obtenido con la mejora de las imágenes anatómicas generalmente supera cualquier riesgo potencial de un retraso de varias semanas en las imágenes o la terapia RAI. Cuando hay preocupación, se puede medir la proporción de yodo a cri-

[B6] Medición de Tg sérica y anticuerpos anti-Tg

Y RECOMENDACIÓN 34

No se recomienda la medición preoperatoria de rutina de la Tg sérica o de los anticuerpos anti-Tg.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Los datos de una revisión sistemática y un metanálisis sugirieron que las altas concentraciones preoperatorias de Tg sérica pueden predecir una mayor sensibilidad para la vigilancia posoperatoria con Tg sérica (316). Los anticuerpos anti-Tg preoperatorios no parecen ser un predictor preoperatorio independiente del estadio en pacientes con CDT, pero la evidencia es limitada. En un análisis transversal de 1770 pacientes con datos perioperatorios sobre el estado de los anticuerpos anti-Tg en el Estudio Cooperativo Nacional de Tratamiento del Cáncer de Tiroides (un gran registro de cáncer de tiroides que incluyó 11 centros norteamericanos y pacientes inscritos entre 1987 y 2011), los anticuerpos séricos -El estado de los anticuerpos Tg no se asoció significativamente con el estadio de la enfermedad en el análisis multivariado, ni con la supervivencia libre de enfermedad o general en los análisis univariados o multivariados (317). Aún no se dispone de evidencia de que la medición preoperatoria de la Tg sérica afecte el manejo o los resultados del paciente.

[B7] Abordaje quirúrgico para el diagnóstico por biopsia de folículos neoplasia maligna derivada de células ulares

& RECOMENDACIÓN 35

(A) Para pacientes con cáncer de tiroides >4 cm, o con extensión extratiroidea macroscópica (T4 clínica), o enfermedad metastásica clínicamente aparente en ganglios (N1 clínica) o sitios distantes (M1 clínica), el procedimiento quirúrgico inicial debe incluir una tiroidectomía casi total o total y extirpación macroscópica de todo el tumor primario, a menos que existan contraindicaciones para este procedimiento.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Para pacientes con cáncer de tiroides >1 cm y <4 cm sin extensión extratiroidea y sin evidencia clínica de metástasis en los ganglios linfáticos (cN0), el procedimiento quirúrgico inicial puede ser un procedimiento bilateral (casi total o total), tiroidectomía) o un procedimiento unilateral

(lobectomía). La lobectomía tiroidea sola puede ser suficiente tratamiento inicial para carcinomas papilares y foliculares de bajo riesgo; sin embargo, el equipo de tratamiento puede elegir total tiroidectomía para permitir la terapia RAI o para mejorar el seguimiento según las características de la enfermedad y/o las preferencias del paciente.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(C) Si se elige la cirugía para pacientes con cáncer de tiroides <1 cm sin extensión extratiroidea y cN0, la inicial El procedimiento quirúrgico debe ser una lobectomía tiroidea a menos que Hay indicaciones claras para extirpar el lóbulo contralateral.

La lobectomía tiroidea por sí sola es tratamiento suficiente para casos pequeños y carcinomas intratiroideos unifocales en ausencia de antecedentes radiación de cabeza y cuello, carcinoma de tiroides familiar o metástasis ganglionares cervicales clínicamente detectables.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

La cirugía para el cáncer de tiroides es un elemento importante de un enfoque de tratamiento multifacético. La operación debe ser compatible con la estrategia general de tratamiento y seguimiento plan recomendado por el equipo directivo. Consideración debe darse a pacientes remitidos con características de alto riesgo (enfermedad clínica N1, preocupación por nervio laríngeo recurrente [RLN] o enfermedad gravemente invasiva) a cirujanos experimentados, ya que tanto la integridad de la cirugía como la experiencia del cirujano pueden tener un impacto significativo en la clínica. resultados y tasas de complicaciones (232,233,279,280). Las pautas anteriores han respaldado la tiroidectomía total como la opción primaria de tratamiento quirúrgico inicial para casi todos los CDT >1 cm con o sin evidencia de locorregional o distante metástasis (25). Esto se basó en datos retrospectivos que sugerían que un procedimiento quirúrgico bilateral mejoraría supervivencia (318), disminuir las tasas de recurrencia (319–321), permitir para el uso rutinario de ablación de restos RAI y facilitar la detección de enfermedades recurrentes/persistentes durante el seguimiento.

Sin embargo, datos recientes han demostrado que, adecuadamente En pacientes seleccionados, los resultados clínicos son muy similares después de una cirugía de tiroides unilateral o bilateral (322–326). Además, dado que el requisito para el uso rutinario de RAI

La ablación fue una de las principales razones dadas en apoyo de la tiroidectomía en pacientes de riesgo bajo a intermedio, nuestro enfoque actual más selectivo para la ablación RAI en estos pacientes requiere una reevaluación crítica de esta indicación. En algunos pacientes, la presencia del lóbulo restante de la glándula puede Evitar la necesidad de por vida de hormona tiroidea exógena.

terapia. Finalmente, como nuestro paradigma de gestión de seguimiento ha se alejó del escaneo RAI de diagnóstico de cuerpo entero y hacia una mayor dependencia de la ecografía del cuello y de la serie mediciones de Tg sérica (incluso en pacientes que no recibieron ablación de restos RAI), también debemos preguntarnos si total Se requiere tiroidectomía y ablación de restos RAI para facilitar el seguimiento en pacientes de riesgo bajo a intermedio.

En un análisis de 52.173 pacientes con PTC diagnosticados entre 1985 y 1998 de la Base Nacional de Datos sobre el Cáncer (43.227 recibiendo tiroidectomía total, 8946 sometidos a lobectomía), Bilimoria et al. (318) demostraron una rentabilidad a 10 años ligeramente superior. supervivencia general relativa para la tiroidectomía total en comparación con lobectomía tiroidea (98,4% vs. 97,1%, respectivamente, $p < 0,05$) y una tasa de recurrencia a 10 años ligeramente menor (7,7% frente a 9,8%, respectivamente, $p < 0,05$). Cuando se analiza por tamaño de la primaria tumor, diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia y

Se observaron recurrencias para todos los tamaños >1 cm según la extensión de la cirugía inicial. Sin embargo, los datos sobre la extensión extratiroidea, integridad de la resección y otras condiciones comórbidas, que podrían haber tenido un impacto importante en la supervivencia y el riesgo de recurrencia, no estaban disponibles. Por lo tanto, no está claro cómo

A menudo, la lobectomía se realizó basándose en la selección adecuada de niveles bajos a bajos. pacientes de riesgo intermedio versus con qué frecuencia se realizó la lobectomía realizado en pacientes de alto riesgo debido a condiciones comórbidas, incapacidad de obtener una resección completa, o estado de la NLR contralateral. Esta es una distinción importante porque Se encontró que los pacientes con lobectomía tiroidea tenían extratiroideas. extensión en el 7% de los casos (325), sometida a haz externo radioterapia (EBRT) en 1%-2% (324), y terapia RAI en 12%–18% (318,325), y las características de alto riesgo estaban presentes en el 8% (325). Dada la pequeña magnitud de las diferencias informadas en cuanto a supervivencia y recurrencia entre los pacientes con tiroidectomía total y lobectomía, es muy posible que la

Los resultados ligeramente peores observados en el grupo de lobectomía podrían han sido influenciados por pacientes de lobectomía con concurrente características de alto riesgo. Adán y col. (327) realizaron una actualización análisis de 61.775 pacientes en la Base de Datos Nacional del Cáncer que se sometió a cirugía de tiroides entre 1998 y 2006. El Los investigadores demostraron que la ventaja de supervivencia general, observado en pacientes con PTC de 1 a 4 cm sometidos a tiroidectomía en el estudio de Bilimoria et al. (318) desaparecido cuando se hicieron ajustes adicionales para variables adicionales relacionado con la complejidad y gravedad de la enfermedad. Esta falta de La ventaja en la supervivencia general también se observó cuando el grupo subdividido en pacientes con PTC de 1 a 2 cm y de 2 a 4 cm.

Anteriormente, Haigh et al. (325) habían analizado 5432 PTC pacientes de la base de datos SEER (4612 que recibieron tiroidectomía total y 820 sometidos a lobectomía) y no encontraron diferencia en la supervivencia general a 10 años entre la tiroidectomía total y la lobectomía tiroidea cuando el riesgo se estratificó por el Sistema de clasificación AMES. Curiosamente, los pacientes seleccionados para lobectomía tiroidea incluyó un 7% con extensión extratiroidea, un 1% con metástasis a distancia y un 5% con extensión primaria. tumores >5 cm, y el 8% fueron clasificados como de alto riesgo basado en AMES.

Más recientemente, dos estudios adicionales han analizado la base de datos SEER, y ambos no han logrado demostrar una diferencia significativa en la supervivencia al comparar la tiroidectomía total con la lobectomía tiroidea (323,324). Barney et al. (323) incluyeron 23.605 pacientes con CDT diagnosticados entre 1983 y 2002 (12.598 con tiroidectomía total, 3.266 con lobectomía) y no encontraron diferencias en la supervivencia general a 10 años. (90,4% para tiroidectomía total versus 90,8% para lobectomía) o Supervivencia por causa específica a 10 años (96,8 % para tiroidectomía total frente a 98,6 % para lobectomía). Además, en un análisis multivariado que incluyó edad, T, N, M, sexo, año de diagnóstico, extensión de la cirugía y uso de RAI, no hubo diferencias en La supervivencia general o la supervivencia por causa específica se observaron con respecto a la extensión de la cirugía inicial. Mendelsohn et al. (324) analizó 22.724 pacientes con CPT diagnosticados entre 1998 y 2001 (16.760 con tiroidectomía total, 5.964 con lobectomía) y no encontraron diferencias en la supervivencia general o la supervivencia específica de la enfermedad en una comparación de tiroidectomía total con lobectomía. Curiosamente, de los pacientes que se sometieron a lobectomía, El 1,6% recibió radioterapia de haz externo, el 16% recibió extensión extratiroidea, el 9% de los tumores eran >4 cm y el 20% recibió ablación RAI (una vez más indicando que la lobectomía se realizó en algunos pacientes de alto riesgo).

De acuerdo con los análisis de datos del SEER, dos estudios unicéntricos también confirmaron que la lobectomía se asocia con una supervivencia excelente en pacientes adecuadamente seleccionados (322,328). Despues de una mediana de seguimiento de 8 años, solo se observó una muerte específica de la enfermedad en una cohorte de 889 pacientes con PTC con tumores T1-T2 tratados con tiroidectomía total ($n = 528$) o lobectomía ($n = 361$) (326). Ademá, Mat-suzu et al. (322) informaron una tasa de supervivencia por causa específica del 98% despues de una mediana de 17 años de seguimiento en pacientes con CPT adecuadamente seleccionados tratados con lobectomía y disección del cuello ipsilateral.

Dada la propensión del PTC a ser multifocal (a menudo involucrando ambos lóbulos), no es sorprendente que algunos estudios hayan demostrado un menor riesgo de recurrencia de la enfermedad locorregional despues de la tiroidectomía total en comparación con la lobectomía tiroidea (319-321). Sin embargo, con una selección adecuada de los pacientes, se pueden lograr tasas de recurrencia locorregional de menos del 1% al 4% y tasas de tiroidectomía completa de <10% despues de la lobectomía tiroidea (326,328). Ademá, las pocas recurrencias que se desarrollan durante el seguimiento a largo plazo se detectan fácilmente y se tratan adecuadamente sin impacto en la supervivencia (322,326,328).

Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que en pacientes de riesgo bajo a intermedio adecuadamente seleccionados (pacientes con tumores unifocales <4 cm y sin evidencia de extensión extratiroidea o metástasis en los ganglios linfáticos mediante examen o imágenes), la extensión de la cirugía tiroidea inicial probablemente tenga poco impacto sobre la supervivencia específica de la enfermedad. Si bien las tasas de recurrencia pueden ser bastante bajas en estos pacientes, es probable que las tasas más bajas de recurrencia durante el seguimiento a largo plazo se asocien con una tiroidectomía total. Pero dado que la terapia de rescate es bastante eficaz en los pocos pacientes que recurren despues de la lobectomía tiroidea, un enfoque de tratamiento conservador para completar la cirugía, aceptando un riesgo ligeramente mayor de recurrencia locorregional, es una estrategia de tratamiento razonable. Por último, es probable que un uso más selectivo de la RAI, junto con una mayor dependencia de la ecografía del cuello y de mediciones seriadas de Tg en suero para la detección de enfermedades recurrentes, reduzca significativamente el mandato de tiroidectomías totales en pacientes de riesgo bajo e intermedio realizadas únicamente para facilitar el tratamiento. Ablación y seguimiento de restos RAI.

La tiroidectomía casi total o total es necesaria si la estrategia general es incluir terapia RAI posoperatoriamente y, por lo tanto, se recomienda si el carcinoma primario de tiroides mide >4 cm, si existe una extensión extratiroidea macroscópica o si las metástasis regionales o a distancia son clínicamente necesarias. Para tumores que miden entre 1 y 4 cm, una tiroidectomía bilateral (total o casi total) o un procedimiento unilateral (lobectomía tiroidea) puede ser adecuado como plan de tratamiento. La edad avanzada (>45 años), los nódulos tiroideos contralaterales, los antecedentes personales de radioterapia en la cabeza y el cuello y el CDT familiar pueden ser criterios para recomendar un procedimiento bilateral debido a los planes de terapia RAI o para facilitar estrategias de seguimiento o abordar sospechas de enfermedad bilateral (270,278,322,326).

La relación entre el volumen de cirujanos y los resultados de los pacientes se ha estudiado ampliamente durante los últimos 20 años. Se han publicado estudios institucionales que examinan los resultados despues de la tiroidectomía realizada por cirujanos de gran volumen y demuestran la seguridad general. En uno de los primeros estudios que examina la relación entre el volumen de cirujanos y los resultados de la tiroidectomía a nivel estatal, Sosa et al. (232) encontraron una fuerte asociación entre un mayor volumen de cirujanos y

Resultados favorables para los pacientes, especialmente con respecto a las lesiones del NLR y las complicaciones de las heridas. Esto fue especialmente pronunciado en pacientes sometidos a tiroidectomía total por cáncer de tiroides. Otros han hecho observaciones similares (233,329,330). En un estudio reciente de pacientes sometidos a tiroidectomía en la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados del Proyecto de Utilización de Atención Médica (HCUP-NIS), los cirujanos se dividieron en categorías de baja (<10 casos/año; que abarca 6072 cirujanos), intermedia (10-100 casos/año); 11.544 cirujanos) y alto volumen (>100 casos/año; 4.009 cirujanos) (331). Más del 80% de las resecciones de tiroides fueron realizadas por cirujanos de volumen bajo e intermedio. En promedio, los cirujanos de gran volumen tuvieron las tasas de complicaciones más bajas para los pacientes sometidos a tiroidectomía total por cáncer: 7,5%; los cirujanos de volumen intermedio tuvieron una tasa del 13,4% y los cirujanos de bajo volumen, el 18,9% ($p < 0,001$).

A partir de datos sólidos a nivel poblacional como estos, se puede concluir que la derivación de pacientes a cirujanos de tiroides de gran volumen se asocia, en promedio, con resultados superiores. Sin embargo, dicha derivación no siempre es posible, dada la relativa escasez de cirujanos de gran volumen y su distribución geográfica. Ademá, hay algunos datos que sugieren que se deben considerar otros factores, como la edad del cirujano (332). Por lo tanto, las conclusiones a nivel poblacional no siempre se pueden aplicar a los cirujanos individuales y a las circunstancias del paciente. Sin embargo, puede ser razonable considerar enviar a los pacientes con una enfermedad más extensa y con preocupación por una enfermedad macroscópicamente invasiva a un cirujano de gran volumen con experiencia en el tratamiento de la tiroides avanzada. cáncer.

Vale la pena señalar que incluso los cirujanos de gran volumen tienen una tasa general de complicaciones posoperatorias más alta cuando realizan tiroidectomía total en comparación con lobectomía (333). Utilizando el HCUP-NIS, estos autores encontraron que los cirujanos de tiroides de gran volumen tenían una tasa de complicaciones del 7,6% despues de la lobectomía tiroidea, pero una tasa del 14,5% despues de la tiroidectomía total. Para los cirujanos de bajo volumen, las tasas de complicaciones fueron del 11,8% y 24,1%, respectivamente. Por lo tanto, los pacientes deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos relativos de la tiroidectomía total versus la lobectomía tiroidea, incluso cuando la cirugía la realizan cirujanos de gran volumen.

[B8] Disección de ganglios linfáticos

Y RECOMENDACIÓN 36

(A) La disección terapéutica del cuello del compartimiento central (nivel VI) para pacientes con ganglios centrales clínicamente afectados debe acompañar a la tiroidectomía total para eliminar la enfermedad del cuello central.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Se debe considerar la disección profiláctica del cuello del compartimiento central (ipsilateral o bilateral) en pacientes con carcinoma papilar de tiroides con ganglios linfáticos centrales del cuello clínicamente no afectados (cN0) que tienen tumores primarios avanzados (T3 o T4) o clínicamente afectados. ganglios laterales del cuello (cN1b), o si la información se utilizará para planificar pasos adicionales en la terapia.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(C) La tiroidectomía sin disección central profiláctica del cuello es apropiada para pacientes pequeños (T1 o T2), no invasivos,

PTC clínicamente con ganglios negativos (cN0) y para la mayoría de los cánceres foliculares.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

& RECOMENDACIÓN 37

Se debe realizar una disección terapéutica de los ganglios linfáticos compartimentales del cuello lateral en pacientes con linfadenopatía cervical lateral metastásica comprobada por biopsia.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales están presentes en el momento del diagnóstico en la mayoría de los pacientes con carcinomas papilares y en una proporción menor de los pacientes con carcinomas foliculares (290,334,335). Aunque algunos informan que las metástasis en los ganglios linfáticos PTC no tienen ningún efecto clínicamente importante sobre el resultado en pacientes de bajo riesgo, un estudio de la base de datos SEER encontró, entre 9904 pacientes con PTC, que las metástasis en los ganglios linfáticos, la edad >45 años, las metástasis a distancia y El tamaño grande del tumor predijo significativamente un resultado de supervivencia general deficiente en un análisis multivariado (336). La supervivencia por todas las causas a los 14 años fue del 82% para el PTC sin metástasis en los ganglios linfáticos y del 79% con metástasis ganglionares ($p <0.05$). Otro estudio de registro SEER concluyó que las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales confieren un riesgo independiente de disminución de la supervivencia, pero sólo en pacientes con cáncer folicular y pacientes con cáncer papilar mayores de 45 años (337). Sin embargo, las características de las metástasis en los ganglios linfáticos pueden discriminar aún más el riesgo de recurrencia para el paciente, especialmente en pacientes con metástasis clínicamente evidentes, metástasis múltiples, metástasis más grandes y/o extensión ganglionar extracapsular (338,339), en comparación con aquellos con metástasis microscópica. Sin embargo, un análisis exhaustivo reciente de la Base Nacional de Datos sobre el Cáncer y SEER mostró un riesgo pequeño pero significativamente mayor de muerte en pacientes menores de 45 años con metástasis en los ganglios linfáticos en comparación con pacientes más jóvenes sin ganglios linfáticos afectados y que tenían cada vez más metástasis en los ganglios linfáticos. ganglios hasta seis ganglios afectados confiere un riesgo de mortalidad adicional en este grupo de edad (340). Este estudio subraya la importancia de una detección preoperatoria rigurosa de metástasis ganglionares y potencialmente plantea preguntas sobre los sistemas actuales de estadificación del cáncer de tiroides. Todos estos estudios tienen en común la conclusión de que el efecto de la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos sobre la supervivencia general, si están presentes, es pequeño.

Los sitios de los ganglios cervicales están bien definidos (341), y el sitio más común de metástasis ganglionares es en el cuello central, que es el nivel cervical VI (Fig. 3). Una reciente declaración de una conferencia de consenso describe la anatomía relevante del compartimiento central del cuello, delinea los subgrupos ganglionares dentro del compartimiento central comúnmente involucrados con el cáncer de tiroides y define la terminología relevante para la disección del cuello del compartimiento central (342). En muchos pacientes, las metástasis a los ganglios linfáticos en esta área no parecen anormales en las imágenes preoperatorias (289,334,343–345) o en la inspección en el momento de la cirugía (335), lo que define un grupo cN0.

La función de la disección terapéutica de los ganglios linfáticos para el tratamiento de las metástasis ganglionares del cáncer de tiroides está bien aceptada para la enfermedad cN1 (336,346–348). Sin embargo, el valor de la disección del cuello profiláctica de rutina de nivel VI (central) para la enfermedad cN0 aún no está claro. Disección del compartimiento central (terapéutica

o profiláctico) pueden lograrse con baja morbilidad por parte de cirujanos de tiroides con experiencia (349–351). El valor para un paciente individual depende de la utilidad de la información de estadificación para el equipo de tratamiento en circunstancias específicas del paciente (351,352). Con base en datos limitados e imperfectos, se ha sugerido que la disección profiláctica mejora la supervivencia específica de la enfermedad (353), la recurrencia local (345,354) y los niveles de Tg posteriores al tratamiento (345,355). También se ha utilizado para informar el uso de RAI adyuvante (344,347,350,356) y mejorar la precisión de las estimaciones del riesgo de recurrencia (356–358). Sin embargo, en varios estudios, la disección profiláctica no ha mostrado ninguna mejora en el resultado del paciente a largo plazo, aunque aumenta la probabilidad de morbilidad temporal, incluida la hipocalcemia, aunque la disección profiláctica puede disminuir la necesidad de tratamientos repetidos con RAI (334,346,347,349,359–364).

La extirpación de los ganglios linfáticos cN0 nivel VI detecta un número sustancial de pacientes con enfermedad pN1; sin embargo, el efecto directo de esto sobre el resultado a largo plazo es, en el mejor de los casos, pequeño (365,366). El uso de información de estadificación para la planificación de la terapia adyuvante depende de si esta información afectará la toma de decisiones en equipo para cada paciente individual. Por estas razones, los grupos pueden optar por incluir disección profiláctica para pacientes con algunas características pronósticas asociadas con un mayor riesgo de metástasis y recurrencia (edad mayor o muy joven, mayor tamaño del tumor, enfermedad multifocal, extensión extratiroidea, ganglio lateral conocido). metástasis) para contribuir a la toma de decisiones y al control de enfermedades (345,351,355). Alternativamente, algunos grupos pueden aplicar disección profiláctica de nivel VI a pacientes con mejores características de pronóstico si al paciente se le va a realizar una tiroidectomía bilateral y si la información de estadificación ganglionar se utilizará para informar la decisión sobre el uso de terapia adyuvante (344,350,356). En el momento de la operación inicial sólo en pacientes con enfermedad clínicamente evidente basándose en el examen físico preoperatorio, la evaluación radiográfica preoperatoria o la demostración intraoperatoria de enfermedad detectable. cN1) (335,359,367).

La información procedente de la disección central del cuello profiláctica debe utilizarse con cautela como información de estadificación. Dado que la positividad ganglionar microscópica ocurre con frecuencia, la disección profiláctica a menudo convierte a los pacientes del N0 clínico al N1a patológico, eclipsando a muchos pacientes mayores de 45 años del estadio I al estadio III del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (334,344–347). Sin embargo, la positividad ganglionar microscópica no conlleva el riesgo de recurrencia de una enfermedad macroscópica clínicamente detectable (335). Por lo tanto, la eclipsación ganglionar microscópica puede provocar una utilización excesiva de RAI y un seguimiento del paciente. Alternativamente, la demostración de ganglios linfáticos no afectados mediante disección profiláctica puede disminuir el uso de RAI en algunos grupos (344,350,356). Estos efectos pueden explicar parte de la variabilidad extrema existente en la utilización de RAI para el cáncer de tiroides (368).

Los estudios de la mutación BRAFV600E han sugerido una asociación entre la presencia de la mutación y el riesgo de enfermedad ganglionar (369–371), aunque los resultados en todos los pacientes con carcinoma papilar de tiroides son mixtos (372–375). Sin embargo, la presencia de una mutación BRAFV600E tiene un VPP limitado para la recurrencia y, por lo tanto, el estado de la mutación BRAFV600E en el tumor primario no debería afectar la decisión de realizar una disección central del cuello profiláctica (376).

Las recomendaciones anteriores deben interpretarse a la luz de la experiencia quirúrgica disponible. Para los pacientes con tumores pequeños, no invasivos, cN0, el equilibrio entre riesgo y beneficio puede favorecer la lobectomía tiroidea y la inspección intraoperatoria minuciosa del compartimento central, con el plan ajustado a tiroidectomía total con disección compartmental sólo en presencia de ganglios linfáticos afectados.

Los ganglios linfáticos en la parte lateral del cuello (compartimentos II-V, Fig. 3), el nivel VII (mediastino anterior) y, raramente, en el nivel I, también pueden estar afectados por el cáncer de tiroides (282,335,377,378). Para los pacientes en quienes la enfermedad ganglionar es clínicamente evidente en la ecografía preoperatoria y la citología ganglionar mediante PAAF o la medición de lavado de Tg o en el momento de la cirugía, la resección quirúrgica mediante disección ganglionar compartmental puede reducir el riesgo de recurrencia y posiblemente la mortalidad (379 –381).

[B9] Tiroidectomía completa

Y RECOMENDACIÓN 38

(A) Se debe ofrecer tiroidectomía completa a pacientes para quienes se habría recomendado una tiroidectomía bilateral si el diagnóstico hubiera estado disponible antes de la cirugía inicial. Se debe incluir la disección terapéutica de los ganglios linfáticos centrales del cuello si los ganglios linfáticos están clínicamente afectados. La lobectomía tiroidea por sí sola puede ser un tratamiento suficiente para los carcinomas papilares y foliculares de bajo riesgo.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) No se recomienda de forma rutinaria la ablación RAI en lugar de completar la tiroidectomía; sin embargo, puede usarse para extirpar el lóbulo remanente en casos seleccionados.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

La tiroidectomía completa puede ser necesaria cuando el diagnóstico de malignidad se realiza después de una lobectomía para una biopsia indeterminada o no diagnóstica. Además, algunos pacientes con cáncer pueden requerir tiroidectomía completa para proporcionar una resección completa de la enfermedad multicéntrica y permitir una terapia RAI eficiente. Sin embargo, dado que el CPT intratiroideo o el CFT de bajo riesgo pueden tratarse con lobectomía o tiroidectomía total (consulte la Recomendación 35B), no siempre se requiere una tiroidectomía completa.

Los riesgos quirúrgicos de la tiroidectomía en dos tiempos (lobectomía seguida de tiroidectomía completa) son similares a los de una tiroidectomía casi total o total (382–384). La utilidad marginal de la disección profiláctica de los ganglios linfáticos para la enfermedad cN0 va en contra de su aplicación en las reoperaciones.

La ablación del lóbulo restante con RAI se ha utilizado como alternativa a la tiroidectomía completa (385,386).

Hay datos limitados sobre los resultados a largo plazo de este enfoque. Los datos sugieren resultados clínicos similares con una proporción ligeramente mayor de pacientes con Tg detectable persistente. Este enfoque puede ser útil en pacientes para quienes la tiroidectomía completa conlleva un mayor riesgo y para quienes es aceptable un retraso en el tiempo necesario para lograr la destrucción de la tiroides normal, que sigue a la RAI (a diferencia de la resección quirúrgica). En un ensayo de equivalencia controlado, aleatorio, multicéntrico, no ciego, que comparó las actividades de dosis para lograr una ablación exitosa de un lóbulo remanente en pacientes con tumores primarios T1b o T2, que se sometieron a cirugía

contraindicaciones o tiroidectomía completa rechazada, la tasa de éxito de la ablación remanente fue significativamente mayor usando 100 mCi (tasa de éxito del 75%; 1 mCi = 37 MBq), en comparación con 30 mCi (54%), aunque el dolor de cuello leve a moderado a corto plazo fue más reportados con frecuencia en el grupo de dosis alta (66%) en comparación con el grupo de dosis baja (51%) (387). El tratamiento con prednisona para el dolor de cuello se utilizó con más frecuencia en el grupo de dosis alta (36% de los pacientes) que en el grupo de dosis baja.

[B10] ¿Cuál es el enfoque perioperatorio apropiado para los problemas de voz y paratiroides?

[B11] Comunicación de cuidados preoperatorios

& RECOMENDACIÓN 39

Antes de la cirugía, el cirujano debe comunicarse con el paciente sobre los riesgos quirúrgicos, incluida la lesión nerviosa y paratiroides, a través del proceso de consentimiento informado y comunicarse con los médicos asociados, incluido el personal de anestesia, sobre los hallazgos importantes obtenidos durante el estudio preoperatorio.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

El proceso de consentimiento preoperatorio debe incluir una discusión explícita sobre la posibilidad de lesión nerviosa temporal o permanente (y sus secuelas clínicas, incluidos cambios de voz, discapacidad para tragar, riesgo de aspiración y traqueostomía), así como hipoparatiroidismo, sangrado, cicatrices, recurrencia de la enfermedad, necesidad de para tratamiento postoperatorio adicional y necesidad de hormona tiroidea y pruebas de vigilancia de la función tiroidea. La conversación debe basarse en las tasas de complicaciones del propio cirujano. Los resultados de la evaluación preoperatoria con respecto a la extensión de la enfermedad, la estratificación del riesgo y la integridad de las vías respiratorias deben incluir resultados de imágenes, citología y examen físico (388–392).

[B12] Evaluación de la voz preoperatoria

& RECOMENDACIÓN 40

Todos los pacientes sometidos a cirugía de tiroides deben someterse a una evaluación preoperatoria de la voz como parte de su examen físico preoperatorio. Esto debe incluir la descripción de los cambios vocales del paciente, así como la evaluación de la voz por parte del médico.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Y RECOMENDACIÓN 41

Se debe realizar un examen laringeo preoperatorio en todos los pacientes con

(A) Anormalidades de la voz preoperatorias

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Antecedentes de cirugía cervical o de la parte superior del tórax, que pone en riesgo el NLR o el nervio vago

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(C) Cáncer de tiroides conocido con extensión extratiroidea posterior o metástasis ganglionares centrales extensas

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

La alteración de la voz es una complicación importante de la cirugía de tiroides que afecta la calidad de vida de los pacientes (con respecto a la voz, la deglución y las vías respiratorias) y puede tener implicaciones médico-legales y de costos (393–401).

La evaluación preoperatoria proporciona una referencia básica necesaria a partir de la cual establecer expectativas perioperatorias (402). Además, la evaluación preoperatoria de la voz puede llevar a identificar parálisis o paresia de las cuerdas vocales preoperatorias, lo que proporciona evidencia presuntiva de malignidad tiroidea invasiva y es importante en la planificación de la extensión de la cirugía y en el manejo perioperatorio de las vías respiratorias (403–405). La lesión del nervio contralateral durante la cirugía en estos pacientes podría causar parálisis bilateral del cordón con implicaciones para las vías respiratorias.

La evaluación preoperatoria de la voz debe incluir la respuesta histórica subjetiva del paciente a preguntas sobre anomalías o cambios en la voz, así como la evaluación objetiva de la voz por parte del médico, y debe documentarse en la historia clínica (Tabla 9) (406). La función de la voz y la laringe se puede evaluar más a fondo mediante laringoscopia y la aplicación de instrumentos de voz validados para la evaluación de la percepción auditiva y la calidad de vida (402). Es importante apreciar que la parálisis de las cuerdas vocales, especialmente cuando es crónica, puede no estar asociada con síntomas vocales significativos debido a una variedad de mecanismos, incluida la compensación de las cuerdas vocales contralaterales. Es posible que la evaluación de la voz por sí sola no identifique a dichas personas (402).

Las tasas de incidencia de paresia o parálisis preoperatoria de las cuerdas vocales en pacientes con enfermedad tiroidea benigna en la laringoscopia preoperatoria varían del 0% al 3,5% y hasta el 8% en pacientes con cáncer de tiroides (407–411). El hallazgo de parálisis de las cuerdas vocales en el examen preoperatorio sugiere fuertemente la presencia de una enfermedad localmente invasiva. Aproximadamente entre el 10% y el 15% de los cánceres de tiroides se presentan con extensión extratiroidea, y las estructuras más comunes involucradas incluyen el músculo de la correa (53%), el NLR (47%), la tráquea (30%), el esófago (21%) y la laringe. 12% (405,412–414).

La disfunción del nervio laríngeo preoperatoria no diagnosticada conlleva un mayor riesgo durante la tiroidectomía total de parálisis nerviosa bilateral posoperatoria, dificultad respiratoria y necesidad de traqueotomía. Además, la identificación preoperatoria de la parálisis de las cuerdas vocales es importante porque los algoritmos quirúrgicos en el tratamiento del nervio invadido incorporan el estado funcional del nervio (415).

Se debe realizar un examen laríngeo si la voz es anormal durante la evaluación preoperatoria. Además, un paciente

Tabla 9. Factores preoperatorios que pueden estar asociados con la disfunción del nervio laríngeo

| Factor | Síntomas/signos |
|---------------|--|
| Historia | Anormalidad de la voz, disfagia, síntomas de las vías respiratorias, hemoptisis, dolor, progresión rápida, operación previa en el cuello o la parte superior del torso. |
| Examen físico | Masa extensa y firme fijada a la laringe o tráquea. |
| Imágenes | Masa que se extiende hacia/más allá de la periferia del lóbulo tiroideo posteriormente y/o infiltración traqueoesofágica, o adenopatía cervical voluminosa a lo largo del trayecto del NLR o vago nervio |

debe realizarse un examen laríngeo incluso si la voz es normal si tiene antecedentes de cirugía de cuello que puso en riesgo el NLR (como una cirugía anterior de tiroides o paratiroides) o el nervio vago (como endarterectomía carotídea, eso-fagectomía y abordaje anterior de la columna cervical) o antecedentes de radiación previa con haz externo en el cuello. La correlación entre los síntomas vocales y la función real de las cuerdas vocales es deficiente dada la posibilidad de variación en la posición de las cuerdas parálíticas, el grado de función nerviosa parcial y la función/compensación de las cuerdas contralaterales; por lo tanto, los síntomas vocales pueden estar ausentes en pacientes con parálisis de las cuerdas vocales. La parálisis de las cuerdas vocales puede estar presente en 1,5 a 30% de estos pacientes posquirúrgicos; puede ser asintomática hasta en un tercio (403,416–422).

Se recomienda un examen laríngeo en pacientes con diagnóstico preoperatorio de cáncer de tiroides si hay evidencia de extensión extratiroidea macroscópica del cáncer hacia atrás o afectación ganglionar extensa, incluso si la voz es normal. El examen laríngeo debe realizarse en los entornos de alto riesgo mencionados anteriormente, pero puede realizarse en otros pacientes según el criterio del cirujano.

[B13] Manejo intraoperatorio de la voz y las paratiroides

Y RECOMENDACIÓN 42

(A) En todos los casos se requiere la identificación visual del NLR durante la disección. También se deben tomar medidas para preservar la rama externa del nervio laríngeo superior (EBSLN) durante la disección del polo superior de la glándula tiroideas.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Se puede considerar la estimulación neural intraoperatoria (con o sin monitorización) para facilitar la identificación de los nervios y confirmar la función neural.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Y RECOMENDACIÓN 43

Durante la cirugía de tiroides se deben preservar las glándulas paratiroides y su suministro de sangre.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Las tasas de lesión del NLR son menores cuando el nervio se visualiza de forma rutinaria en comparación con cirugías en las que simplemente se evita el nervio (402,416,423). Si la EBSLN puede visualizarse y preservarse, eso sería ideal. Si no se puede identificar visualmente la EBSLN, se deben tomar medidas para evitar el nervio; esto se puede lograr permaneciendo cerca de la cápsula tiroidea en el polo superior y esqueletizando el pedículo vascular superior. Se puede utilizar la monitorización nerviosa intraoperatoria para facilitar esta disección (419). Los estudios con o sin monitorización nerviosa intraoperatoria demuestran resultados similares en los pacientes con respecto a las tasas de lesión nerviosa (420), pero es probable que los estudios no hayan tenido suficiente poder estadístico para detectar diferencias estadísticamente significativas (413,424). Un metanálisis sistemático reciente de 20 estudios prospectivos y retrospectivos aleatorizados y no aleatorizados no sugirió ningún beneficio estadísticamente significativo de la neuromonitorización intraoperatoria en comparación con la visualización sola durante la tiroidectomía para los resultados de parálisis general, transitoria o permanente del NLR cuando se analiza por nervio en riesgo o por paciente (425). Sin embargo, los análisis de subgrupos secundarios de pacientes de alto riesgo (incluidos aque-

con cáncer de tiroides) sugirió una heterogeneidad (variabilidad) estadísticamente significativa en el efecto del tratamiento en términos generales y Lesión transitoria del NLR, cuando se analiza por nervio en riesgo. Varios estudios muestran que la monitorización nerviosa intraoperatoria es más comúnmente utilizado por cirujanos de mayor volumen para facilitar el manejo de los nervios, y varios estudios muestran tasas mejoradas de parálisis nerviosa con el uso de neuronas. Monitorización en cirugía tiroidea reoperatoria y compleja. (401,426–430). La estimulación neuronal al finalizar la lobectomía se puede utilizar como prueba para determinar la seguridad de la Cirugía contralateral evitando las cuerdas vocales bilaterales. parálisis, y se ha asociado con una reducción de la parálisis bilateral cuando se produce pérdida de señal en el primer lado (428,431–433). Dada la complejidad de los sistemas de monitoreo, la capacitación y la observación de los estándares de monitoreo existentes son importantes para brindar un beneficio óptimo (424,434).

Normalmente, la preservación de la glándula paratiroidea se optimiza mediante identificación de la glándula mediante disección meticulosa (435,436). Si Si no se pueden localizar las paratiroides, el cirujano debe intentar diseccionar la cápsula tiroidea y ligar la parte inferior. arteria tiroidea muy cerca de la tiroide, ya que la mayoría de Las glándulas paratiroideas reciben su suministro de sangre de este vaso. Hay excepciones a esta regla; por ejemplo superior Las glándulas en particular pueden recibir suministro de sangre de la arteria tiroidea superior. Si las glándulas paratiroideas se extirpan de forma inadvertida o inevitable (p. ej., son intratiroideas, o requerir extirpación durante una disección de ganglios linfáticos centrales) o desvascularizado, se debe realizar la confirmación de que el tejido paratiroideo está libre de cáncer y luego las glándulas se pueden autotrasplantar en la correa o en los músculos esternocleidomastoideos. Es importante inspeccionar la tiroidectomía y/o central. muestra de linfadenectomía cuando se extrae y antes enviándolo a patología para buscar glándulas paratiroideas que puedan ser rescatado.

[B14] Cuidados postoperatorios

Y RECOMENDACIÓN 44

Se debe evaluar la voz de los pacientes en el período postoperatorio. Se debe realizar un examen laringeo formal si la voz es anormal

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Y RECOMENDACIÓN 45

El cirujano debe comunicar los hallazgos intraoperatorios importantes y los detalles de la atención posoperatoria al paciente y otros médicos que son importantes en los cuidados postoperatorios del paciente.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

La evaluación de la voz debe realizarse después de la cirugía y debe realizarse basado en el informe subjetivo del paciente y la evaluación objetiva de la voz del médico en el consultorio (409). Normalmente esto La evaluación se puede realizar entre 2 semanas y 2 meses después. cirugía. Detección temprana de anomalías en el movimiento de las cuerdas vocales, después de la tiroidectomía es importante para facilitar una intervención rápida (normalmente mediante una inyección temprana en las cuerdas vocales), medialización), que se asocia con mejores resultados a largo plazo. resultado, incluida una tasa más baja de tiroplastia abierta formal reparación (437–439). Existen muchas opciones para el manejo de Parálisis del NLR, incluida terapia de la voz, inyección de cuerdas vocales

técnicas y medialización abierta de las cuerdas vocales. Las tasas de parálisis de las cuerdas vocales después de la cirugía de tiroides sólo pueden evaluarse mediante examen laringeo posoperatorio.

Comunicación de los hallazgos intraoperatorios y cuidados postoperatorios del cirujano a otros miembros del paciente. El equipo de atención del cáncer de tiroides es fundamental para la terapia posterior y enfoques de seguimiento. Los elementos importantes de la comunicación incluyen (i) hallazgos anatómicos quirúrgicos, incluido el NLR y estado de las paratiroides (incluida la monitorización nerviosa, pérdida de información de señal si se emplea monitoreo); (ii) quirúrgico hallazgos de la enfermedad, incluida evidencia de extratiroidismo diseminación, integridad de la resección del tumor, presencia y distribución de enfermedad ganglionar; y (iii) estado postoperatorio, incluido el examen de voz/laringea, datos de laboratorio relacionados con Niveles de calcio/hormona paratiroidea y necesidad de calcio. y/o suplementación con vitamina D, y el informe de patología quirúrgica (440). El cirujano debe permanecer involucrado en el atención del paciente para facilitar la comunicación adecuada y puede permanecer involucrado después de la evaluación endocrinológica. consulta dependiendo de los patrones de práctica regionales.

[B15] ¿Cuáles son los principios básicos de la histopatología? ¿Evaluación de muestras de tiroidectomía?

Y RECOMENDACIÓN 46

(A) Además de las características tumorales básicas necesarias para Estadificación del cáncer de tiroides AJCC/UICC, incluido el estado de márgenes de resección, los informes de patología deben contener información adicional útil para la evaluación de riesgos, como la presencia de invasión vascular y el número de vasos invadidos, el número de ganglios linfáticos examinados y afectados por el tumor, el tamaño del foco metastásico más grande a el ganglio linfático y la presencia o ausencia de ganglios extraganglionares. extensión del tumor metastásico.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Variantes histopatológicas del carcinoma de tiroides asociado con resultados más desfavorables (p. ej., células altas, columnas variantes de PTC de células y clavos; FTC ampliamente invasiva; carcinoma poco diferenciado) o resultados más favorables (p. ej., variante folicular encapsulada de PTC sin invasión, FTC mínimamente invasivo) deben identificarse durante el examen histopatológico y reportado.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

(C) Variantes histopatológicas asociadas con familiares síndromes (variante cribiforme-morular del carcinoma papilar a menudo asociado con FAP, folicular o papilar carcinoma asociado con síndrome de tumor hamartoma-PTEN) deben identificarse durante el examen histopatológico e informarse.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

El examen patológico de muestras de tiroides establece el diagnóstico y proporciona información importante para el riesgo Estratificación del cáncer y manejo posquirúrgico del paciente. Histopatológicamente, el carcinoma papilar es un tumor maligno bien diferenciado de células foliculares de tiroides que demuestra rasgos nucleares microscópicos característicos. Aunque con frecuencia se observa un patrón de crecimiento papilar, es No es necesario para el diagnóstico. El carcinoma folicular es un

Tumor maligno bien diferenciado de las células foliculares del tiroides, que muestra invasión transcapsular y/o vascular y carece de la Características nucleares diagnósticas del carcinoma papilar oncocítico. El carcinoma folicular (células de Hurthle) muestra el crecimiento folicular, patrón pero está compuesto por células con abundante citoplasma granular eosina-óflico, que tiene esta apariencia debido a la acumulación de innumerables mitocondrias. Este tumor se encuentra actualmente designado por la Organización Mundial de la Salud como una variante histopatológica del carcinoma folicular (441). Sin embargo, los oncocíticos Los tumores de carcinoma folicular tienen algunas diferencias biológicas, comportamiento en comparación con el carcinoma folicular de tipo convencional, como la capacidad de metastatizar a los ganglios linfáticos y un Posiblemente mayor tasa de recurrencia y mortalidad relacionada con el tumor. (269.442.443). Además, un creciente cuerpo de evidencia genética sugiere que los tumores oncocíticos se desarrollan a través de mecanismos moleculares únicos, mecanismos y, por lo tanto, representan un tipo distinto de cáncer de tiroides bien diferenciado (444).

Tradicionalmente, los carcinomas foliculares se han subdividido en mínimamente invasivos (encapsulados) y ampliamente invasor. En este esquema de clasificación, mínimamente invasivo Los carcinomas son tumores completamente encapsulados con focos de invasión capsular o vascular identificables microscópicamente, mientras que Los carcinomas ampliamente invasivos son tumores con vascularización extensa, y/o invasión extratiroidea. Enfoques más recientes consideran los tumores encapsulados con invasión capsular microscópica como mínimamente invasivos, mientras que los tumores angioinvasivos son colocados en una categoría separada (445–447). Tal enfoque es preferible porque distingue los tumores encapsulados con invasión capsular y ninguna invasión vascular, que son altamente tumores indolentes con una mortalidad <5%, desde carcinomas foliculares angioinvasivos, que tienen una mortalidad que oscila entre el 5% y el 30%, dependiendo del número de vasos sanguíneos invadidos (448).

Además de establecer un diagnóstico para cada nódulo en una muestra de tiroidectomía o lobectomía, el informe de patología debe proporcionar las características requeridas para AJCC/UICC TNM estadificación, como el tamaño del tumor y la presencia de extratiroideos extensión y metástasis a ganglios linfáticos. La extensión extratiroidea se define como la extensión del tumor a los tejidos adyacentes. Él se subdivide en mínimo, que es la invasión de lo inmediato Los tejidos blandos peritiroideos o el músculo esternotiroideo típicamente detectado sólo microscópicamente (tumores T3), y extenso, que es la invasión tumoral de los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el NLR (tumores T4a). el estado de Los márgenes de resección (entintados) deben informarse como "involucrados" o "no afectados" con el tumor, ya que los márgenes positivos generalmente se asocian con un riesgo intermedio o alto de reaparición.

El tamaño del foco metastásico en un ganglio linfático (335) y extensión del tumor más allá de la cápsula de un ganglio linfático (338,449,450) afectan el riesgo de cáncer. Por tanto, la patología El informe debe indicar el tamaño del foco metastásico más grande, al ganglio linfático y la presencia o ausencia de ganglios extraganglionares extensión del tumor, así como el número de examinados y ganglios linfáticos afectados.

Además, la presencia de invasión vascular (vasos sanguíneos) es un factor de pronóstico desfavorable (451–453) y deben ser evaluados y reportados. La invasión vascular se diagnostica como extensión directa del tumor hacia la luz del vaso sanguíneo o como un agregado tumoral presente dentro de la luz del vaso. normalmente adherido a la pared y cubierto por una capa de células endoteliales. Criterios más rígidos para la invasión vascular. propuestos por algunos autores también requieren la presencia de una fibrina

trombo adherido a las células tumorales intravasculares (453). El Los vasos sanguíneos invadidos no deben ubicarse dentro del tumor. parénquima nódulo, sino en la cápsula del tumor o fuera de ello. La invasión de múltiples (cuatro o más) vasos sanguíneos parece implicar peores resultados, particularmente en los casos foliculares. carcinomas (454–456). Por lo tanto, el número de invadidos Los vasos sanguíneos (menos de cuatro o más) deben indicarse en el informe de patología.

Más de 10 variantes microscópicas del carcinoma papilar han sido documentados (457). Algunos de ellos están asociados con tumor más agresivo o por el contrario más indolente comportamiento y puede contribuir a la estratificación del riesgo. Las variantes con resultados más desfavorables son las de células altas, células columnares y hobnail. La variante de células altas es caracterizado por el predominio (>50%) de células tumorales columnares altas cuya altura es al menos tres veces su ancho. Estos tumores se presentan a mayor edad y más avanzados. estadio que el carcinoma papilar clásico (458–461) y demuestra una tasa de recurrencia más alta y una menor supervivencia específica de la enfermedad (458–460,462,463). Algunos estudios encontraron una mayor tasa de metástasis en los ganglios linfáticos y peor supervivencia en pacientes con variante de células altas en comparación con papilar clásico carcinoma incluso en tumores sin extensión extratiroidea, y esto fue independiente de la edad del paciente y el tamaño del tumor y etapa (464,465). La mutación BRAFV600E se encuentra en *80% de estos tumores (156,466).

La variante de células columnares del carcinoma papilar se caracteriza por el predominio de células columnares con estratificación nuclear pronunciada (467,468). Estos tumores tienen un mayor riesgo de metástasis a distancia y mortalidad relacionada con tumores, esta última observada principalmente en pacientes con enfermedad avanzada estadio de la enfermedad en el momento de la presentación (467–470). El BRAFV600E La mutación se encuentra en un tercio de estos tumores (467).

El carcinoma papilar con rasgos prominentes en forma de uña es un Variante rara y recientemente descrita, caracterizada por el predominio de células con aspecto de uña con puntas apicalmente núcleos colocados y abultamiento de la superficie celular apical (471,472). La mutación BRAFV600E se encuentra frecuentemente en estos tumores. (471,473). Esta variante del carcinoma papilar parece ser asociado con frecuentes metástasis a distancia (típicamente al pulmón) y mayor riesgo de muerte relacionada con tumores (471).

Otras variantes del carcinoma papilar, como el sólido variante y variante esclerosante difusa, puede estar asociada con un resultado menos favorable, aunque los datos siguen siendo contradictorios. Los tumores de variante sólida parecen ser más frecuentes asociado con metástasis a distancia que están presentes en aproximadamente 15% de los casos, y con una tasa de mortalidad ligeramente superior, que fue del 10% al 12% en dos estudios con una media de 10 y 19 años seguimiento (474,475). Sin embargo, entre los niños y adolescentes con carcinomas papilares post-Chernobyl, que frecuentemente eran de la variante sólida, la mortalidad fue muy baja. (<1%) durante los primeros 10 años de seguimiento (476,477). Es importante destacar que la variante sólida del carcinoma papilar debe distinguido del carcinoma de tiroides pobremente diferenciado, con el que comparte el crecimiento insular, sólido y trabecular. patrones. La distinción se basa principalmente en la preservación de las características nucleares y la falta de necrosis y alto nivel mitótico. actividad en la variante sólida, como lo describen los criterios diagnósticos de Turín para el carcinoma de tiroides poco diferenciado (478). Es importante hacer la distinción porque mal El carcinoma diferenciado de tiroides tiene un pronóstico mucho peor, con una supervivencia a 5 años del 72% y una supervivencia a 10 años de

46% en una serie de 152 pacientes diagnosticados mediante el sistema de Turín criterios (479).

La implicación pronóstica de la variante esclerosante difusa del cáncer papilar sigue siendo controvertido. Esta variante es caracterizado por afectación difusa de la glándula tiroides y una mayor tasa de metástasis locales y distantes en el momento de la presentación, tiene una supervivencia libre de enfermedad más baja que el carcinoma papilar clásico (480–482). La frecuencia de metástasis a distancia, predominantemente que afecta al pulmón, varía entre las series reportadas y es 10%–15% basado en casi 100 casos publicados resumidos por Lam y Lo en 2006 (483) e informes más recientes.

Sin embargo, la mortalidad general parece ser baja, con una supervivencia específica de la enfermedad de aproximadamente el 93% a los 10 años de vida. hacer un seguimiento. La variante esclerosante difusa tiende a encontrarse en Pacientes más jóvenes en los que la respuesta al tratamiento es alta.

La variante folicular encapsulada del carcinoma papilar. por el contrario, se asocia con un bajo riesgo de recurrencia, particularmente en ausencia de invasión capsular o vascular. Este La variante se caracteriza por un patrón de crecimiento folicular sin formación de papilas y encapsulación total del tumor, y la El diagnóstico se basa en el hallazgo de características nucleares características del carcinoma papilar. Aunque el encapsulado La variante folicular de PTC comparte el patrón de crecimiento folicular. con la variante folicular infiltrativa no encapsulada de PTC, estos tumores difieren en sus perfiles moleculares y propiedades biológicas. La variante folicular encapsulada los tumores frecuentemente tienen mutaciones RAS, mientras que las variantes foliculares no encapsuladas frecuentemente albergan mutaciones BRAFV600E , similares a los carcinomas papilares clásicos (484,485).

La mayoría de los carcinomas papilares variantes foliculares encapsulados no muestran crecimiento invasivo, mientras que en aproximadamente un tercio de los casos invasión de la cápsula tumoral, invasión vascular o ambas se encuentran (486,487). Mientras que en el pasado los encapsulados La variante folicular era relativamente rara, en la actualidad la mitad a dos tercios de todos los carcinomas papilares variantes foliculares pertenecen a este subtipo (488). El comportamiento de estos tumores es normalmente bastante indolente. Un resumen de seis estudios que informaron 107 casos de variante folicular encapsulada revelaron 25%

con metástasis a ganglios linfáticos y el 1% con metástasis a distancia (489). Entre estos 107 pacientes, uno murió a causa de la enfermedad y dos estaban vivos con la enfermedad, mientras que el resto (97%) de los pacientes estaban vivos y bien con varios períodos de seguimiento. En un estudio de 61 casos de variante folicular encapsulada, ganglio linfático Se observaron metástasis en el 5% y no hubo metástasis a distancia.

metástasis (486). Con una mediana de seguimiento de 11 años, uno El paciente desarrolló recurrencia del tumor y este tumor tuvo invasión. No se encontraron eventos adversos en ninguno de los tumores encapsulados y no invasivos, incluidos 31 pacientes tratados sólo con lobectomía. Del mismo modo, no hay evidencia de recurrencia.

se encontró en 61 de 62 encapsulados o bien circunscritos variante folicular de PTC en otra serie de pacientes con mediana de seguimiento de 9,2 años, y el único caso que desarrolló recurrencia tuvo un margen de resección positivo después cirugía inicial (490). En otro estudio de una cohorte de tiroides tumores seguidos en promedio durante 12 años, ninguno de los 66 pacientes con variante folicular encapsulada de carcinoma papilar murió de enfermedad (487). A pesar de la baja probabilidad, algunos pacientes con variantes foliculares encapsuladas pueden presentar metástasis a distancia, particularmente en los huesos, o desarrollar metástasis en el seguimiento (491,492). Tumores propensos a la metástasis. El comportamiento a menudo tiene una cápsula gruesa y una fibrosis intratumoral importante, y prácticamente todos ellos revelan vasos sanguíneos.

invasión o invasión de la cápsula tumoral. Por lo tanto, la evaluación patológica de estos tumores debe incluir pruebas microscópicas.

examen de toda la cápsula tumoral para descartar invasión, así como una evaluación cuidadosa del tumor para descartar la presencia de áreas de carcinoma poco diferenciadas u otros características diagnósticas desfavorables como necrosis tumoral o actividad mitótica alta (≥ 3 por 10 campos de alta potencia) (493). En la ausencia de estas características, una variante folicular encapsulada no invasiva completamente extirpada del carcinoma papilar Se espera que tenga un riesgo muy bajo de recurrencia o diseminación extratiroidea, incluso en pacientes tratados mediante lobectomía.

De manera similar, se observan excelentes resultados clínicos en los FTC. que manifiestan sólo invasión capsular sin invasión vascular (494–496). Cuando hay invasión vascular, el tumor ya no debería designarse como mínimamente invasivo.

Sin embargo, algunos estudios (456,494,497–500), aunque no todos (496,501), sugieren que sólo aquellos carcinomas foliculares que tienen una mayor extensión de invasión vascular (más de cuatro focos de invasión vascular o invasión vascular extracapsular) se asocian con peores resultados.

Algunas variantes histopatológicas de los carcinomas de tiroides son Es importante reconocerlos debido a su asociación con síndromes tumorales familiares (41,502). El cribiforme-morular variante del carcinoma papilar se observa con frecuencia en pacientes con FAP debido a una mutación de la línea germinal en el adenomatoso gen de la poliposis coli (APC) (503,504). Se caracteriza por un arquitectura cribiforme prominente y formación de verticilos o mórlulas compuestas de células fusiformes. La presencia de aberrantes La inmunoreactividad de la b-catenina proporciona una fuerte evidencia de esta variante tumoral (505–507). Aproximadamente el 40% de los pacientes con esta variante de carcinoma papilar tienen FAP, mientras que el resto no tiene evidencia de la herencia enfermedad (505,508). Aunque no hay características microscópicas del tumor. puede distinguir entre enfermedad familiar y esporádica, tumor La multifocalidad es más común en el contexto familiar.

enfermedad (505,508). Dado que muchos pacientes con la variante cribiforme-

morular tienen FAP y el cáncer de tiroides puede preceder anomalías colónicas clínicamente detectables en $\geq 40\%$ de los pacientes (508), este diagnóstico debería plantear la posibilidad de

enfermedad familiar y consideración inmediata para un examen de colon y asesoramiento genético.

El carcinoma folicular puede desarrollarse como una manifestación de la Síndrome de tumor hamartoma PTEN, que es causado por una Mutación de la línea germinal en el gen PTEN (509–511). La apariencia histopatológica de las glándulas tiroides en estos pacientes es muy característico y debería permitir a los patólogos sospechar este síndrome (510,511). Las glándulas suelen tener numerosos tiroides claramente delineados y frecuentemente encapsulados.

Nódulos microscópicamente bien delimitados y celulares. y tienen patrones de crecimiento variables (510–513). Individuos afectados por este síndrome también tienen un alto riesgo de sufrir enfermedades benignas y tumores malignos de mama y endometrio, hamartomas de colon y otros, y a la luz de la apariencia característica de la glándula tiroides en estos pacientes, la genética

Se debe recomendar asesoramiento.

Los cánceres papilares y foliculares bien diferenciados deben distinguirse histológicamente de los pobremente diferenciados carcinoma. El carcinoma poco diferenciado es agresivo Tumor de tiroides caracterizado por una pérdida parcial de las características de diferenciación tiroidea que ocupa morfológicamente y conductualmente una posición intermedia entre los carcinomas papilares y foliculares bien diferenciados y completamente

Carcinoma anaplásico desdiferenciado. Otro término utilizado en el pasado para este tumor fue "carcinoma insular". Los criterios de diagnóstico para el carcinoma poco diferenciado se basan en la propuesta de consenso de Turín e incluyen las siguientes tres características: (i) patrón de crecimiento microscópico sólido/trabecular/insular, (ii) falta de características nucleares bien desarrolladas del carcinoma papilar, y (iii) núcleos contorneados (evidencia de pérdida parcial de diferenciación en el cáncer papilar), necrosis tumoral o tres o más mitosis por cada 10 campos de alta potencia (514). Los carcinomas pobemente diferenciados tienen resultados significativamente peores en comparación con los PTC y FTC bien diferenciados, con una supervivencia a 10 años de *50% (514–516). La edad del paciente mayor de 45 años, el mayor tamaño del tumor, la presencia de necrosis y la alta actividad mitótica son factores adicionales que pueden influir en un resultado más desfavorable en pacientes con cáncer de tiroides poco diferenciado (514,517). No está claro si la proporción de áreas de carcinoma poco diferenciadas dentro del nódulo canceroso se correlaciona directamente con el pronóstico.

Varios estudios han informado una supervivencia similarmente reducida en pacientes con carcinoma poco diferenciado que constituye más del 50% del tumor y en aquellos en quienes se observó como un componente menor (518,519). Los tumores con arquitectura insular, sólida o trabecular, pero que carecen de otras características diagnósticas de carcinoma pobemente diferenciado, no demuestran un comportamiento tan agresivo y por lo tanto no deben considerarse como pobemente diferenciados. Por otro lado, algunos estudios sugieren que la presencia de una tasa mitótica alta (± 5 mitosis/10 campos de alto aumento o índice de marcado Ki-67 $\pm 4\%$) o necrosis tumoral predice un resultado menos favorable independientemente de la presencia del patrón de crecimiento sólido/trabecular/insular (520,521).

[B16] ¿Cuál es el papel de los sistemas de estadificación posoperatoria y la estratificación del riesgo en el tratamiento del CDT?

[B17] Estadificación postoperatoria

Y RECOMENDACIÓN 47

Se recomienda la estadificación AJCC/UICC para todos los pacientes con CDT, según su utilidad para predecir la mortalidad por enfermedad y su necesidad para los registros de cáncer.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

La estadificación posoperatoria del cáncer de tiroides, al igual que para otros tipos de cáncer, se utiliza (i) para proporcionar información de pronóstico, que es valiosa al considerar la vigilancia de la enfermedad y las estrategias terapéuticas, y (ii) para permitir una descripción estratificada de riesgo de los pacientes para la comunicación entre profesionales de la salud, seguimiento mediante registros de cáncer y fines de investigación.

Una estadificación inicial precisa requiere una comprensión detallada de todos los datos pertinentes de estratificación del riesgo, ya sea que se hayan obtenido como parte de las pruebas preoperatorias, durante las operaciones o como parte del seguimiento posoperatorio. También es importante enfatizar que en muchos casos el informe patológico escrito de la pieza quirúrgica no transmite factores de riesgo críticos como parálisis preoperatoria de las cuerdas vocales, extensión de la invasión extratiroidea macroscópica, resección completa o enfermedad residual macroscópica restante. Sin estos datos críticos, es probable que la estratificación inicial del riesgo sea inexacta y potencialmente engañosa. Detalles y sugerencias para comunicar eficazmente factores de riesgo específicos entre profesionales de la salud.

Los proveedores de atención se describen en una publicación reciente del Comité de Asuntos Quirúrgicos de la ATA (440).

Es importante enfatizar que la identificación de un predictor clínico-patológico o molecular de recurrencia o mortalidad no implica necesariamente que se requieran terapias más agresivas (como cirugía más extensa, terapia RAI, terapia agresiva con hormona tiroidea con supresión de TSH, terapias dirigidas).) tendrá un impacto significativo en los resultados clínicos. Del mismo modo, la ausencia de un factor de riesgo no significa que no estén indicadas terapias más agresivas.

Se requieren estudios de intervención para determinar qué pacientes en riesgo pueden beneficiarse de terapias adicionales o de un enfoque de manejo más conservador. Hasta que se completen los estudios de intervención de tratamiento apropiados, la información de estratificación del riesgo asociada con un factor de riesgo clínico-patológico o con un perfil molecular se puede utilizar como factor de pronóstico para guiar las decisiones de gestión de seguimiento, como el tipo y la frecuencia de las pruebas de imagen y pruebas bioquímicas.

[B18] Estadificación TNM AJCC/UICC

A lo largo de los años, se han desarrollado múltiples sistemas de estadificación para predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con CDT (522). Cada uno de los sistemas utiliza alguna combinación de edad en el momento del diagnóstico, tamaño del tumor primario, histología específica del tumor y diseminación extratiroidea del tumor (extensión directa del tumor fuera de la glándula tiroides, metástasis locorregionales y/o o metástasis a distancia) para estratificar a los pacientes en una de varias categorías con diferentes riesgos de muerte por cáncer de tiroides. Recientemente, se desarrolló y validó un nomograma utilizando la base de datos SEER, que proporciona un enfoque matemático para integrar estas importantes características predictivas clínicas en una estimación específica del riesgo de mortalidad para un paciente individual (523). Utilizando un enfoque similar al sistema MACIS de la Clínica Mayo (270), recientemente se ha propuesto y validado un enfoque cuantitativo basado en histología, edad, metástasis en los ganglios linfáticos, tamaño del tumor y extensión extratiroidea utilizando la estadificación TNM (524,525).

Si bien ninguno de los sistemas de estadificación ha demostrado ser claramente superior a los otros sistemas, varios estudios han demostrado que el sistema TNM AJCC/UICC (Tabla 10) y el sistema MACIS proporcionan consistentemente la mayor proporción de varianza explicada (PVE, un sistema estadístico) medida de qué tan bien un sistema de estadificación puede predecir el resultado de interés) cuando se aplican a una amplia gama de cohortes de pacientes (277,501,526–530), y han sido validados en estudios retrospectivos y prospectivos en la práctica clínica.

Desafortunadamente, ninguno de los sistemas de estadificación diseñados para predecir la mortalidad por cáncer de tiroides puede explicar más que una pequeña proporción (5%–30%, correspondiente a valores PVE de 0,05–0,30) de la incertidumbre asociada con la muerte final por cáncer de tiroides (277,501,526). –530). Esta relativa incapacidad para predecir con precisión el riesgo de muerte por cáncer de tiroides para un paciente individual puede estar relacionada con la falla de los sistemas de estadificación actuales para integrar adecuadamente el riesgo asociado con otras características clínico-patológicas potencialmente importantes, como la histología específica (bien diferenciada). cáncer de tiroides versus cáncer de tiroides poco diferenciado), perfil molecular, tamaño y ubicación de las metástasis a distancia (metástasis pulmonares versus metástasis óseas versus metástasis cerebrales), estado funcional de las metástasis (ávido por RAI versus ávido por 18FDG-PET) y efectividad de la terapia inicial (integridad de la resección, efectividad de

**Tabla 10. Clasificación AJCC 7.^a edición/TNM
Sistema para el carcinoma diferenciado de tiroides**

| Definición | | | |
|---|---|-------------|----|
| T0 | Sin evidencia de tumor primario | | |
| T1a | Tumor ≤1 cm, sin extensión extratiroidea | | |
| T1b | Tumor >1 cm pero ≤2 cm en su mayor dimensión, sin extensión extratiroidea | | |
| T2 | Tumor >2 cm pero ≤4 cm en su mayor dimensión, sin extensión extratiroidea. | | |
| T3 | Tumor >4 cm en su mayor dimensión limitado a la tiroides | | |
| | o | | |
| | Tumor de cualquier tamaño con mínimo extratiroideo, extensión (p. ej., extensión al esternotiroideo músculos o tejidos blandos peritiroideos). | | |
| T4a | Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la tiroides cápsula para invadir los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o recurrente nervio laríngeo. | | |
| T4b | Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o recubriendo la arteria carótida o los vasos mediastínicos | | |
| N0 | Sin ganglios metastásicos | | |
| N1a | Metástasis al nivel VI (pretraqueal, paratraqueal, y ganglios linfáticos prelaríngeos/delfos). | | |
| N1b | Metástasis unilateral, bilateral o contralateral cervical (niveles I, II, III, IV o V) o retrofaríngeo o mediastínico superior ganglios linfáticos (nivel VII) | | |
| M0 | Sin metástasis a distancia | | |
| M1 | Metástasis a distancia | | |
| Edad del paciente <45 años al momento del diagnóstico | | | |
| I | Cualquier T | cualquier n | M0 |
| II | Cualquier T | cualquier n | M1 |
| Edad del paciente ≥45 años al momento del diagnóstico | | | |
| I | T1a | N0 | M0 |
| | T1b | N0 | M0 |
| II | T2 | N0 | M0 |
| III | T1a | N1a | M0 |
| | T1b | N1a | M0 |
| | T2 | N1a | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| | T3 | N1a | M0 |
| IVa | T1a | N1b | M0 |
| | T1b | N1b | M0 |
| | T2 | N1b | M0 |
| | T3 | N1b | M0 |
| | T4a | N0 | M0 |
| | T4a | N1a | M0 |
| | T4a | N1b | M0 |
| IVb | T4b | cualquier n | M0 |
| IVc | Cualquier T | cualquier n | M1 |

Utilizado con el permiso del Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original de esto. El material es el Manual de estadificación del cáncer del AJCC, séptima edición (1077) publicado por Springer Science and Business Media LLC (<http://www.springer.com>).

RAI, radioterapia de haz externo u otros tratamientos sistémicos. terapias). Además, estudios recientes han cuestionado la uso de la edad de 45 años como límite para eclipsar a los pacientes que utilizan el sistema TNM AJCC/UICC (340,531–533).

Aunque los diversos sistemas de estadificación diseñados para predecir mortalidad por cáncer de tiroides fueron desarrollados y validados utilizando cohortes que eran exclusiva o predominantemente pacientes con PTC, varios estudios pequeños han demostrado que También se presentaron los sistemas de estadificación MACIS y AJCC/UICC TNM. predictivo en pacientes con FTC (501,534,535).

Actualmente ninguno de los sistemas de riesgo de mortalidad incorpora resultados de pruebas moleculares. Es posible que sea necesario reevaluar esto ya que surgen estudios utilizando pruebas moleculares que incluyen BRAFV600E, TERT y TP53 o combinaciones de marcadores. Por ejemplo, en Según un estudio que analizó más de 400 CDT, la presencia de Se descubrió que una mutación TERT era un predictor independiente de mortalidad (cociente de riesgos instantáneos [HR] 10,35 [IC 95% 2,01–53,24]) para todos los cánceres diferenciados y para los carcinomas papilares (154). Estos posibles marcadores pronósticos son prometedores, pero requieren más estudios.

[B19] ¿Qué sistema de estratificación inicial debería ser? Se utiliza para estimar el riesgo de enfermedad persistente/recurrente. ¿Enfermedad?

Y RECOMENDACIÓN 48

(A) El Sistema de Estratificación de Riesgo Inicial de la ATA de 2009 es recomendado para pacientes con CDT tratados con tiroidectomía, en función de su utilidad para predecir el riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

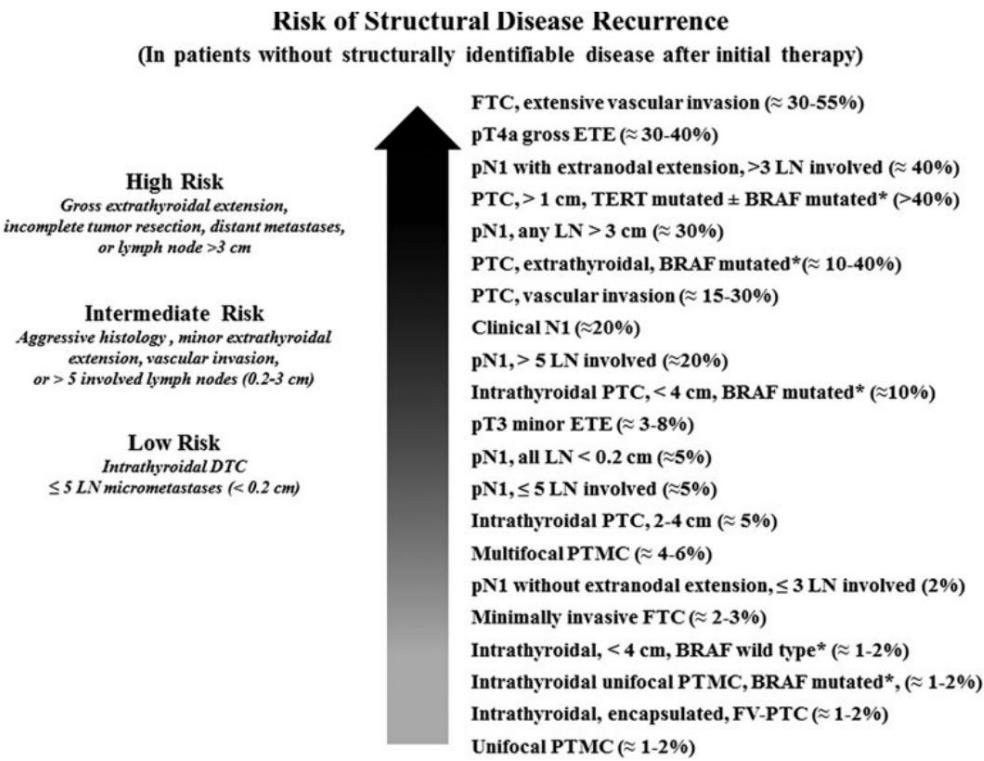
(B) Variables de pronóstico adicionales (como la extensión de afectación de los ganglios linfáticos, estado mutacional y/o grado de invasión vascular en FTC), no incluido en el El sistema de estratificación de riesgo inicial ATA de 2009 puede utilizarse para refinar aún más la estratificación del riesgo para DTC como se describe en la siguiente texto (y en la Fig. 4) en el Riesgo Inicial Modificado Sistema de estratificación. Sin embargo, el beneficio incremental de No se ha establecido la incorporación de estas variables pronósticas específicas al sistema de Estratificación Inicial del Riesgo de 2009.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(C) Si bien no se recomienda de forma rutinaria para la estratificación del riesgo posoperatorio inicial en el CDT, el estado mutacional de BRAF, y potencialmente otras mutaciones como TERT, tienen el potencial para refinar las estimaciones de riesgo cuando se interpretan en el contexto de otros factores de riesgo clínico-patológicos.

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

Porque el sistema de estadificación del riesgo de mortalidad del AJCC/TNM no predice adecuadamente el riesgo de recurrencia en el CDT (536–539), la versión de 2009 de la ATA sobre cáncer de tiroides Las directrices propusieron un riesgo clínico-patológico de tres niveles. sistema de estratificación que clasificaba a los pacientes como con bajo, riesgo intermedio o alto de recurrencia (25). Los pacientes de bajo riesgo se definieron como pacientes con CDT intratiroideo sin evidencia de extensión extratiroidea, invasión vascular o metástasis. Los pacientes de riesgo intermedio demostraron extensión microscópica extratiroidea, ganglio linfático cervical metástasis, enfermedad ávida de RAI en el cuello fuera de la tiroides



HIGO. 4. Riesgo de recurrencia de la enfermedad estructural en pacientes sin enfermedad estructuralmente identificable después de la terapia inicial. El riesgo de recurrencia de la enfermedad estructural asociado con características clínico-patológicas seleccionadas se muestra como un continuo de riesgo, con porcentajes (rangos, valores aproximados) presentados para reflejar nuestras mejores estimaciones basadas en la literatura publicada revisado en el texto. En la columna de la izquierda, el sistema de riesgo de tres niveles propuesto como Estratificación de Riesgo Inicial Modificada. El sistema también se presenta para demostrar cómo la continuidad de las estimaciones de riesgo informó nuestras modificaciones de la ATA de 2009. Sistema de Riesgo Inicial (ver Recomendación 48). *Aunque no se recomienda de forma rutinaria el análisis del estado BRAF y/o TERT. Para la estratificación del riesgo inicial, hemos incluido estos hallazgos para ayudar a los médicos a realizar una estratificación del riesgo adecuada en los casos en que esta información está disponible. FTC, cáncer folicular de tiroides; FV, variante folicular; LN, ganglio linfático; PTMC, papilar microcarcinoma de tiroides; PTC, cáncer papilar de tiroides.

lecho, invasión vascular o histología tumoral agresiva. Los pacientes de alto riesgo tenían extensión extratiroidea macroscópica, incompleta resección tumoral, metástasis a distancia o valores inapropiados de Tg sérica postoperatoria (Tabla 11).

El sistema de estratificación de riesgos de la ATA de 2009 era algo diferente a los sistemas de estadificación propuestos por un europeo Conferencia de consenso (540) y la tiroides latinoamericana Society (LATS) (541) que clasifican a los pacientes como de muy bajo riesgo (unifocal, intratiroideo T1aN0M0), bajo riesgo (T1b N0M0, T2N0M0 o multifocal T1N0M0), o alto riesgo (cualquier T3 o T4, cualquier N1 o cualquier M1). El europeo y el LATS Las categorías de riesgo muy bajo y bajo riesgo se clasificarían como ATA de bajo riesgo, mientras que la categoría de alto riesgo ETA sería subdividido entre riesgo intermedio ATA (extensión extratiroidea menor, enfermedad N1) y riesgo alto ATA (extensión extratiroidea menor, enfermedad N1 extensión extratiroidea, M1, resección tumoral incompleta).

Estudios posteriores han validado retrospectivamente el informe de 2009. Sistema de estadificación del riesgo de recurrencia ATA mediante el análisis de conjuntos de datos independientes procedentes de tres continentes respectivos (Tabla 12). Estos estudios han reportado las estimaciones de pacientes que posteriormente no tuvieron evidencia de enfermedad (NED) en cada categoría de riesgo de la ATA después de tiroidectomía total y ablación de restos de RAI: (a) riesgo bajo, 78%–91% NED, (b) riesgo intermedio, 52%–64% NED, y (c) riesgo alto, 31%–32% NED (538.539.542.543). En estos conjuntos de datos, NED fue

definido como una Tg estimulada <1 ng/mL sin otra evidencia radiológica o clínica de enfermedad. Datos de validación recopilados prospectivamente para la estratificación de riesgo inicial de ATA

Se necesitan sistemas.

Tres estudios adicionales, en los que se evaluó retrospectivamente el sistema de clasificación de riesgos de la ATA, también han sugerido que se puede aplicar el modelo de riesgo de recurrencia de la ATA. en pacientes de riesgo bajo e intermedio en ausencia de RAI ablación de restos (328.544.545). Durante una mediana de seguimiento En un período que osciló entre 5 y 10 años, se identificó recurrencia de enfermedades estructurales en menos del 1% al 2% de los pacientes de bajo riesgo con ATA. pacientes y el 8% de los pacientes de riesgo intermedio ATA que se sometieron a cirugía de tiroides sin ablación RAI como método inicial terapia (328.544.545).

El tipo de enfermedad persistente también varía según Estratificación del riesgo inicial de ATA, con un 70% a 80% de la enfermedad persistente en pacientes de bajo riesgo de ATA que se manifiesta por niveles anormales de Tg sérica (Tg suprimida o estimulada >1 ng/ml) sin enfermedad estructuralmente identificable, mientras que sólo el 29% El 51% de los pacientes de riesgo intermedio ATA y el 19%–21% de los Los pacientes de alto riesgo de ATA se clasifican como pacientes persistentes. enfermedad sólo sobre la base de anomalías bioquímicas (538.539.543). Con el aumento del nivel de riesgo de ATA, el RR de tener enfermedad estructural persistente/recurrente aumenta. De este modo, los pacientes de bajo riesgo ATA parecen tener el RR más alto de

Tabla 11. Sistema de estratificación de riesgos ATA 2009 con modificaciones propuestas

| | |
|-----------------------|---|
| ATA de bajo riesgo | Cáncer papilar de tiroides (con todo lo siguiente): sin metástasis locales o distantes; Todo el tumor macroscópico ha sido resecado. No hay invasión tumoral de tejidos o estructuras locorregionales. El tumor no tiene una histología agresiva (p. ej., células altas, variante en forma de clavo, carcinoma de células columnares) Si se administra 131I , no hay focos metastásicos ávidos de RAI fuera del lecho tiroideo en la primera exploración RAI de cuerpo entero posterior al tratamiento Sin invasión vascular Micrometástasis clínicas N0 o £5 patológicas N1 (<0,2 cm en su dimensión más grande) ^a Variante folicular encapsulada intratiroidea del cáncer papilar de tiroides Cáncer folicular de tiroides intratiroideo, bien diferenciado, con invasión capsular y Invasión vascular nula o mínima (<4 focos) Microcarcinoma papilar intratiroideo, unifocal o multifocal, incluido BRAFV600E mutado (si se conoce) ^a |
| intermedio ATA riesgo | Invasión microscópica del tumor en los tejidos blandos peritiroideos. Focos metastásicos ávidos de RAI en el cuello en la primera exploración RAI de cuerpo entero posterior al tratamiento Histología agresiva (p. ej., células altas, variante en uña, carcinoma de células columnares) Cáncer papilar de tiroides con invasión vascular N1 clínico o >5 N1 patológico con todos los ganglios linfáticos afectados <3 cm en su dimensión mayor Microcarcinoma papilar multifocal con ETE y BRAFV600E mutados (si se conocen) ^a |
| ATA de alto riesgo | Invasión macroscópica del tumor en los tejidos blandos peritiroideos (ETE macroscópica) Resección tumoral incompleta Metástasis a distancia Tiroglobulina sérica posoperatoria sugestiva de metástasis a distancia N1 patológico con cualquier ganglio linfático metastásico ±3 cm en su dimensión más grande Cáncer folicular de tiroides con invasión vascular extensa (> 4 focos de invasión vascular) ^a |

^aModificaciones propuestas, no presentes en el sistema de estratificación de riesgos inicial original de 2009. Véanse las secciones [B19]–[B23] y la Recomendación 48B.

tiroglobulinemia aislada, que puede tener menos importancia clínica que la persistencia o recurrencia de la enfermedad estructural. Similar a lo visto con los sistemas de escenografía diseñados para predecir el riesgo de mortalidad por cáncer de tiroides (ver sección [B18] arriba), el PVE por el sistema de riesgo de recurrencia ATA fue subóptimo, oscilando entre 19% y 34% (538,542). Más Recientemente, una nueva estadificación clínico-patológica matemática El sistema de la Universidad de Yonsei arrojó resultados similares. con un PVE del 11,9% en la predicción de la recurrencia de la enfermedad (546).

[B20] Impacto potencial de características clínico-patológicas específicas en las estimaciones de riesgo en PTC Tal como se concibió originalmente, la estratificación de riesgo inicial de ATA El sistema era un sistema de tres niveles en el que clínico-patológico. Las características disponibles en el momento del tratamiento inicial se utilizaron para clasificar a los pacientes con CDT en niveles bajos, intermedios o Alto riesgo de recurrencia o enfermedad persistente. Sin embargo, Como ocurre con cualquier sistema de estadificación categórico, el riesgo de recurrencia dentro de las categorías de riesgo individuales (bajo, intermedio y

Tabla 12. Sistema de estratificación de riesgos de la Asociación Estadounidense de Tiroides: resultados clínicos después del total Tiroidectomía y ablación de restos con yodo radiactivo o terapia adyuvante

| Riesgo ATA | Estudiar | NDE, % | Bioquímico incompleto, % ^b | Estructural incompleto, % ^c |
|------------|----------------------|--------|---------------------------------------|--|
| Bajo | Tuttle et al. (538) | 86 | 11 | 3 |
| | Castaña et al. (542) | 91 | NDa | NDa |
| | Vaisman et al. (539) | 88 | 10 | 2 |
| | Pitoia et al. (543) | 78 | 15 | 7 |
| Intermedio | Tuttle et al. (538) | 57 | 22 | 21 |
| | Vaisman et al. (539) | 63 | 16 | 21 |
| | Pitoia et al. (543) | 52 | 14 | 34 |
| Alto | Tuttle et al. (538) | 14 | 14 | 72 |
| | Vaisman et al. (539) | 16 | 12 | 72 |
| | Pitoia et al. (543) | 31 | 13 | 56 |

^aDebido a que los grupos de riesgo intermedio y alto de ATA se fusionaron en un único grupo de "alto riesgo" en la serie de Castagna et al. (542). No se presenta riesgo de enfermedad persistente/recurrente para estos subgrupos.

^bProporción de pacientes con una respuesta bioquímica incompleta. Definición: Tg suprimida >1 ng/ml, Tg estimulada por TSH >10 ng/ml, o aumento de los niveles de anticuerpos anti-Tg en ausencia de enfermedad estructural.

^cProporción de pacientes con enfermedad persistente/recurrente que es estructural. Definición: enfermedad estructural comprobada mediante biopsia Altamente sospechoso de enfermedad con o sin Tg sérica anormal.

ND, no determinado.

alto) puede variar dependiendo de las características clínicas específicas de cada paciente (Fig. 4). Además, el sistema de tres niveles no abordó específicamente el riesgo de recurrencia asociado con histologías específicas del CDT, multifocalidad, genotipo, extensión de la invasión vascular o extensión de la afectación de los ganglios linfáticos metastásicos.

Por ejemplo, si bien los PTC intratiroideos de todos los tamaños se incluyen en la categoría de bajo riesgo de la ATA, el riesgo de recurrencia de la enfermedad estructural puede variar del 1% al 2% en los microcarcinomas papilares unifocales, al 4% al 6% en los papilares multifocales. microcarcinomas larios (141,147), a 5% –6% en PTC intratiroideo de 2 a 4 cm (547), y 8% –10% en PTC intratiroideo >4 cm (547). De manera similar, si bien todos los pacientes con CDT con metástasis en los ganglios linfáticos locorregionales se clasificaron como de riesgo intermedio en el sistema de estratificación de riesgo de la ATA de 2009, el riesgo de recurrencia de la enfermedad estructural puede variar del 4% en pacientes con menos de cinco ganglios linfáticos metastásicos al 5% en pacientes con menos de cinco ganglios linfáticos metastásicos. % si todos los ganglios linfáticos afectados son <0,2 cm, al 19 % si hay más de cinco ganglios linfáticos afectados, al 21 % si hay más de 10 ganglios linfáticos afectados, al 22 % si las metástasis macroscópicas en los ganglios linfáticos son clínicamente evidentes (clínico enfermedad N1), y del 27% al 32% si algún ganglio linfático metastásico mide >3 cm (335,548). Estas estimaciones de riesgo se aplican tanto a la enfermedad N1a como a la N1b porque no hay datos suficientes para determinar el riesgo según la侵犯性 (invasión) (548).

dentro del cuello independientemente del tamaño, número de ganglios afectados y extensión extraganglionar. Es muy probable que estas estimaciones de riesgo puedan variar según los tipos y la extensión de las disecciones ganglionares realizadas en pacientes individuales. Según lo definido por el grupo de trabajo del comité de asuntos quirúrgicos de la ATA sobre cirugía ganglionar del cáncer de tiroides, las micrometástasis pN1 de £5 (<0,2 cm en su dimensión más grande) se clasifican como enfermedad N1 de menor riesgo (<5% de riesgo de recurrencia) (335). La enfermedad clínica N1, más de cinco ganglios linfáticos metastásicos o cualquier ganglio linfático metastásico >3 cm en su dimensión más grande se clasifican como enfermedad N1 de mayor riesgo (>20 % de riesgo de recurrencia) (335). La identificación de la extensión extraganglionar del tumor a través de la cápsula del ganglio linfático metastásico también se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad recurrente/persistente (338,450). Es difícil estimar el riesgo asociado con la extensión del tumor a través de la cápsula de los ganglios linfáticos afectados porque este hallazgo histológico está estrechamente relacionado tanto con el número de ganglios linfáticos afectados (338 450) como con la invasión del tumor a través de la cápsula tiroidea (450 549). .

También es importante diferenciar la importancia clínica de la extensión extratiroidea menor (riesgo intermedio de ATA) de la invasión extratiroidea macroscópica de las estructuras circundantes (riesgo alto de ATA). El riesgo de recurrencia asociado con una extensión extratiroidea menor (enfermedad pT3 que se manifiesta por una extensión extratiroidea mínima) varía del 3% al 9% (550–554), mientras que el riesgo de recurrencia en pacientes con extensión extratiroidea macroscópica (enfermedad pT4a que afecta la extensión subcutánea tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago o NLR) oscila entre 23% y 40% (537,550,552–555).

La variante folicular encapsulada del carcinoma papilar de tiroides también parece estar asociada con un riesgo bajo de recurrencia a 10 años (486,490,556). Sólo se informaron dos recurrencias en los 152 pacientes (1,3% de riesgo de recurrencia) descritos en estos tres informes. No se describieron recurrencias en los 42 pacientes que tenían FVPTC encapsulado sin invasión capsular o linfovascular en la serie de Liu et al.

(486). Sin embargo, el estudio de Baloch et al. (556) incluyeron un solo paciente con FVPTC encapsulado que desarrolló hueso

metástasis a pesar de no tener invasión linfovascular o metástasis en los ganglios linfáticos identificadas en el momento del diagnóstico.

Por lo tanto, el FVPTC intratiroideo se clasifica mejor como un tumor de bajo riesgo que es poco probable que recurre o metastatice.

Los CFT bien diferenciados que demuestran sólo invasión capsular (sin invasión vascular) suelen tener un pronóstico excelente con tasas de recurrencia del 0% al 7% y pueden clasificarse como tumores de bajo riesgo (494–496). El CFT encapsulado, mínimamente invasivo y con invasión vascular menor (pequeño número de focos confinados a vasos intracapsulares) también parece tener una tasa de recurrencia baja, de aproximadamente 0 a 5% (456,500).

Además, algunos estudios (456,494,497–500), pero no todos (496,501), sugieren que una mayor extensión de invasión vascular (más de cuatro focos de invasión vascular o invasión vascular extracapsular) se asocia con peores resultados incluso en FTC encapsulados. Sin embargo, el FTC se considera ATA de alto riesgo si hay invasión vascular extensa porque el riesgo de desarrollo de metástasis a distancia recientemente identificadas es tan alto como 30%–55% (455,494,497,500).

En PTC, la mayoría (451–453,558–561), pero no todos (562) los estudios demuestran que la invasión vascular se asocia con peores resultados clínicos. Las tasas de recurrencia fueron significativamente mayores si la invasión vascular estaba presente en los estudios de Gardner et al. (451–453) y en los estudios de Furlan et al. (562) y Akslen et al. (559). La invasión vascular en el PTC también se asocia con tasas más altas de metástasis a distancia (453,561) y mortalidad específica de la enfermedad (559,560).

[B21] Impacto potencial de BRAFV600E y otras mutaciones sobre estimaciones de riesgo en PTC

En un análisis univariado agrupado de 1.849 pacientes con PTC, la presencia de una mutación BRAFV600E se asoció con un aumento de la mortalidad específica de la enfermedad, aunque esto no se asoció significativamente con la mortalidad en un análisis multivariado (370). Sin embargo, se observó una interacción significativa entre la mutación BRAFV600E y varios factores de riesgo clínico-patológicos convencionales, de modo que el riesgo de mortalidad fue mayor en pacientes con mutación BRAF en comparación con aquellos con BRAF de tipo salvaje en el contexto de metástasis en los ganglios linfáticos (11,1% frente a 2,6%, $p < 0,001$), metástasis a distancia (51,5% frente a 18,2%, $p < 0,001$), enfermedad en estadio IV del AJCC (31,4% frente a 13%, $p = 0,004$) y edad ≥ 45 años en el momento del diagnóstico (8% vs. 1,9%, $p < 0,001$). En una revisión sistemática y un metanálisis de 14 publicaciones que incluyeron 2470 pacientes con PTC de nueve países diferentes, la mutación BRAFV600E se asoció con un riesgo significativamente mayor de recurrencia que los tumores BRAF de tipo salvaje (24,9 % frente a 12,6 %, $p < 0,00001$ [IC 95% 1,61–2,32]) (563). En los estudios incluidos en este metanálisis, el riesgo de recurrencia en tumores BRAFV600E positivos osciló entre el 11% y el 40% (mediana 26,5%), mientras que el riesgo de recurrencia en tumores BRAF de tipo salvaje osciló entre el 2% y el 36%. (mediana 9,5%). Debido a que la mutación BRAFV600E está estrechamente relacionada con la presencia de fenotipos histológicos agresivos, metástasis en los ganglios linfáticos y extensión extratiroidea, es difícil determinar la proporción de riesgo atribuible a la mutación BRAF versus el atribuible a otros factores clínico-patológicos. características. Algunos estudios (564,565), pero no todos (566–568), han demostrado que la mutación BRAFV600E es un predictor independiente de riesgo de

DIRECTRICES PARA EL NÓDULO TIROIDES/DTC DE ATA

recurrencia en el análisis multivariado. Además, una reciente publicación demostró una mejora pequeña, pero estadísticamente significativa, en la estratificación del riesgo si el estado BRAF era utilizado junto con el sistema de estratificación de riesgo inicial de la ATA de 2009 (569). En un metanálisis de 2167 pacientes, el 7% de los tumores BRAFV600E tenían una sensibilidad del 65% en la identificación de aquellos tumores que posteriormente recurrieron, pero tuvo un VPP de sólo el 25% para predecir el riesgo de recurrencia (563). A diferencia de estudios anteriores que a menudo eran pequeños y principalmente informes de una sola institución, una gran evaluación multicéntrica de datos agrupados de 2099 pacientes (1615 mujeres, 484 hombres, edad media 45 años) demostró que el 7% de los tumores BRAFV600E se asoció significativamente con la riesgo de recurrencia en ambos PTC clásicos (20,7% vs. 12,4%, HR 1,46 [IC 95% 1,08-1,99] después del ajuste por múltiples características clínico-patológicas) y FVPTC (21,3% vs. 7,0%, HR 3,20 [IC 95% 1,46-7,02] después del ajuste por múltiples características clínico-patológicas). Con base en estos datos, Parece que el estatus BRAF por sí solo no es suficiente para contribuyen sustancialmente a la estratificación del riesgo en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, una mejora incremental en la estratificación del riesgo se puede lograr si el estado mutacional BRAF se considera en el contexto de otros factores de riesgo clínico-patológicos estándar. Dado que las implicaciones clínicas de esta mejora incremental en la estratificación del riesgo no están claras, no realizamos rutinariamente recomendando la evaluación mutacional BRAF para la estratificación inicial del riesgo posoperatorio en CDT.

El papel potencial del estatus BRAF de forma aislada como ayuda para Actualmente se está evaluando la estratificación del riesgo en pacientes clínico-patológicamente clasificados como de bajo riesgo de ATA. En una cohorte de pacientes de bajo riesgo con PTC intratiroideo (<4 cm, N0, M0; 33% con mutación BRAF), el riesgo general de tener recurrencia de la enfermedad estructural durante 5 años de el seguimiento fue del 3% (565). Sin embargo, la mutación BRAFV600E Los tumores tuvieron una tasa de recurrencia del 8% (8 de 106) en comparación con solo el 1% (2 de 213) en tumores BRAF de tipo salvaje ($p = 0,003$, exacto de Fisher). Además, en multivariado análisis, el único predictor clínico-patológico significativo de enfermedad persistente después de 5 años de seguimiento fue el Presencia de una mutación BRAFV600E . Si estos hallazgos son verificado en estudios adicionales, es posible que BRAF Las pruebas podrían usarse para ayudar a estratificar aún más el riesgo de los pacientes con PTC intratiroideo como de muy bajo riesgo de recurrencia (BRAF de tipo salvaje) o riesgo intermedio de recurrencia (mutación BRAFV600E).

El impacto del estatus BRAF en el riesgo de recurrencia en el Los pacientes de muy bajo riesgo (microcarcinomas papilares unifocales intratiroideos <1 cm) parecen ser pequeños. Aunque BRAF La mutación está presente en 30% a 67% de los microcarcinomas papilares. (152,153,156,566,570-576), la recurrencia clínica general La tasa es bastante baja, oscilando entre el 1% y el 6% (274,566). en una serie de 99 pacientes con microcarcino papilar con una tasa general de recurrencia del 7%, no se detectaron recurrencias en los pacientes con una mutación BRAFV600E y tratamiento intratiroideo unifocal. tumores. Por el contrario, el PTMC multifocal con mutación BRAFV600E con extensión extratiroidea demostró una recurrencia del 20% tasa (150). Por lo tanto, a falta de datos que demuestren que la mutación BRAFV600E se asocia con un aumento estructural recurrencia en tumores de muy bajo riesgo, hemos clasificado los microcarcinomas papilares intratiroideos (T1a, N0, M0) que albergan mutaciones BRAFV600E sin otras características preocupantes. (como extensión extratiroidea, histología agresiva, vas-

invasión cular o metástasis en los ganglios linfáticos) como ATA de bajo riesgo tumores. Los pocos pacientes (alrededor del 10% de los pacientes con PTMC) que demostrar PTMC multifocal con invasión extratiroidea y se consideraría que una mutación BRAFV600E tiene ATA riesgo intermedio de recurrencia. En base a estos datos, Parece haber poco papel para las pruebas mutacionales BRAF como ayuda a la estratificación del riesgo en tumores PTMC que no demuestran otras características clínico-patológicas preocupantes.

Datos más recientes sugieren que el comportamiento agresivo de un dado carcinoma de tiroides, incluida la alta probabilidad de tumor recurrencia, es probable cuando alberga más de una enfermedad conocida. mutación oncogénica, y específicamente una mutación BRAF que coexiste con un promotor TERT, PIK3CA, TP53 o AKT1 mutación (155-157,577). Tal combinación de varios Las mutaciones se observan en una fracción mucho más pequeña de PTC como en comparación con una incidencia del 40% al 45% de mutaciones BRAF y se espera que sirva como un marcador más específico de resultados desfavorables del PTC.

Otros dos marcadores moleculares que parecen conferir una mayor riesgo de recurrencia del tumor y relacionados con el tumor mortalidad son las mutaciones TP53 y TERT. mutaciones TP53 Se sabe que ocurren principalmente en especies poco diferenciadas. y cánceres anaplásicos de tiroides. Sin embargo, más reciente amplios análisis mutacionales identificaron mutaciones TP53 en 2 de 57 (3,5%) PTC bien diferenciados y 4 de 36 (11%) de FTC bien diferenciada (578). Ambos PTC de esta serie que fueron positivas para mutaciones TP53 también mostraron mutaciones en BRAF (o BRAF y PIK3CA) y desarrollaron metástasis. Los cuatro FTC positivos para TP53 (sin ningún otro mutaciones coexistentes) eran oncocíticas, y tres de cada cuatro de ellos eran FTC ampliamente invasivos.

Finalmente, estudios recientes identificaron las mutaciones del promotor TERT como un predictor probable de resultados más desfavorables para pacientes con cáncer de tiroides. Se encontraron mutaciones en TERT en 7%-22% de PTC y 14%-17% de FTC, pero con una prevalencia significativamente mayor en cánceres de tiroides desdiferenciados (154,579-581). En algunos (154,579), pero no en todos (580) informes, las mutaciones TERT se encontraron con mayor frecuencia en PTC portador de una mutación BRAF. En la serie más grande reportada (332 PTC y 70 FTC siguieron en promedio durante 8 años), un La mutación TERT fue un predictor independiente de supervivencia libre de enfermedad (odds ratio [OR] 4,68 [IC 95 % 1,54-14,27]) y mortalidad (HR 10,35 [IC 95% 2,01-53,24]) para el cáncer de tiroides bien diferenciado (154). Además, la combinación de una mutación TERT y una mutación BRAF dentro el mismo tumor se asoció con un alto riesgo de daño estructural recurrencia de la enfermedad (155). Estos resultados, aunque pendientes confirmación en otros estudios, sugieren que estos moleculares Los marcadores, solos o en combinación, pueden ser útiles para determinar el riesgo estratificación del cáncer de tiroides y proporciona significativamente evaluación de riesgos más precisa que el estado mutacional BRAF tomado de forma aislada.

[B22] Impacto potencial de la Tg sérica posoperatoria sobre el riesgo estimados

Varios estudios han demostrado la utilidad clínica de un Medición de Tg sérica (ya sea TSH estimulada o no estimulada) obtenida unas semanas después de la tiroidectomía total (Tg postoperatoria) y antes de la ablación de restos RAI como herramienta para ayudar en la estratificación del riesgo inicial y la terapia adyuvante toma de decisiones (Ver Recomendaciones 50B y 50C). Consulte la sección [C6] para obtener información sobre las mediciones de Tg.

[B23] Modificaciones propuestas al riesgo inicial de la ATA de 2009 sistema de estratificación

Si bien el sistema de estratificación de riesgos de 2009 ha demostrado ser una herramienta valiosa para la estratificación inicial del riesgo en PTC, se requieren modificaciones para incorporar mejor nuestra nueva comprensión sobre los riesgos asociados con el grado de afectación de los ganglios linfáticos, el estado mutacional y las histologías específicas de FTC. (Tabla 11). Si bien el sistema de estratificación de riesgo modificado de 2009 continúa clasificando el CPT intratiroideo sin invasión vascular como de bajo riesgo, la categoría se amplió para incluir pacientes con metástasis en ganglios linfáticos de pequeño volumen (micrometástasis clínicas N0 o £5 patológicas N1, <0,2 cm en su dimensión más grande), variante folicular encapsulada intratiroidea de PTC, cáncer folicular intratiroideo bien diferenciado con invasión capsular o vascular menor (<4 vasos involucrados) y microcarcinomas papilares intratiroideos que son BRAF de tipo salvaje o BRAF mutado. De manera similar, la categoría de riesgo intermedio modificada en 2009 continúa incluyendo pacientes con invasión microscópica del tumor en los tejidos blandos peritiroideos, invasión vascular, captación fuera del lecho tiroideo en el momento de la ablación remanente e histologías agresivas, pero se ha modificado para incluir sólo un subconjunto de pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos (N1 clínico o >5 N1 patológico con todos los ganglios linfáticos afectados <3 cm en su dimensión mayor y microcarcino papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAF mutado (si se conoce)). Finalmente, la categoría de alto riesgo continúa incluyendo pacientes con extensión extratiroidea macroscópica, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia y Tg sérica posoperatoria sugestiva de metástasis a distancia, pero se ha ampliado para incluir pacientes con afectación de ganglios linfáticos de gran volumen (cualquier ganglio linfático metastásico ≥3 cm en tamaño más grande), dimensión) y FTC con invasión vascular extensa (>4 focos de invasión vascular o invasión vascular extracapsular). Si bien estas modificaciones se basan en nuestra revisión de la literatura actual sobre el impacto de los factores de riesgo individuales, se requerirán estudios futuros para validar esta modificación propuesta para determinar si los factores modificadores adicionales proporcionan una mejora incremental significativa en la estratificación del riesgo.

[B24] Riesgo de recurrencia como un continuo de riesgo

Si bien el sistema de estratificación del riesgo inicial de la ATA proporciona una herramienta significativa y valiosa para predecir el riesgo de recurrencia cuando se utiliza como un sistema de estadificación categórico de tres niveles, se pueden obtener conocimientos adicionales si se aprecia que el riesgo de recurrencia de la enfermedad estructural es un continuo de riesgo eso varía desde <1% en pacientes de muy bajo riesgo hasta >50% en pacientes de alto riesgo (ver Fig. 4). Por lo tanto, las recomendaciones de manejo individualizadas deben basarse no solo en la estimación categórica del riesgo de recurrencia, sino también en una estimación más individualizada del riesgo en la que las categorías de riesgo bajo e intermedio de la ATA se caracterizan aún más en función de las características clínicas o patológicas respectivas., como el tamaño del tumor primario, el número y tamaño de las metástasis en los ganglios linfáticos locoregionales (así como la extensión extraganglionar), la variante histológica específica, la invasión vascular, el grado de extensión extratiroidea u otros factores potencialmente importantes.

Si bien las estimaciones de riesgo presentadas en esta sección pueden ser útiles para guiar la selección de tratamiento inicial (extensión de la cirugía inicial, necesidad de ablación RAI), es importante reconocer que estas estimaciones de riesgo probablemente reflejen no solo el tumor

biología, sino también el impacto de la terapia inicial, que varía desde lobectomía tiroidea hasta tiroidectomía total con diversos grados de disección de ganglios linfáticos, ya sea con o sin ablación RAI, en los distintos estudios. Se necesitan estudios adicionales para definir mejor el riesgo de recurrencia en la mayoría de estos escenarios clínicos en pacientes asignados al azar para recibir una de varias opciones de tratamiento inicial (lobectomía versus tiroidectomía total, extensión de la disección de los ganglios linfáticos, con o sin ablación RAI).

[B25] ¿Cómo deberían modificarse con el tiempo las estimaciones iniciales de riesgo?

& RECOMENDACIÓN 49

Las estimaciones iniciales del riesgo de recurrencia deben modificarse continuamente durante el seguimiento, porque el riesgo de recurrencia y la mortalidad específica de la enfermedad pueden cambiar con el tiempo en función del curso clínico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Si bien los sistemas de estadificación inicial proporcionan información importante sobre el riesgo de recurrencia y la mortalidad específica de la enfermedad de un paciente individual, proporcionan estimaciones estáticas y únicas del riesgo basadas únicamente en los datos disponibles en el momento de la terapia inicial. Ninguno de los sistemas de estadificación inicial actualmente disponibles es capaz de utilizar nuevos datos obtenidos durante el seguimiento para modificar la estimación inicial del riesgo. Por ejemplo, un paciente de bajo riesgo de ATA que demuestra un aumento de Tg sérica asociado con linfadenopatía cervical altamente sospechosa de enfermedad recurrente en algún momento durante el seguimiento todavía se clasificaría como de bajo riesgo de ATA a pesar de la presencia de datos clínicos que demuestran un alto riesgo de reaparición. Por el contrario, un paciente de alto riesgo de ATA que sigue teniendo NED durante 30 años de seguimiento adecuado aún se clasificaría como de alto riesgo de ATA a pesar de tener un riesgo de recurrencia significativamente menor de lo que se habría previsto en el momento de la terapia inicial. .

Por lo tanto, si bien los sistemas de estadificación inicial pueden ser informativos para guiar las decisiones de estrategia de seguimiento terapéutico y de diagnóstico temprano, se necesita un sistema de estratificación de riesgos que incorpore la respuesta individual a la terapia en un esquema de estratificación de riesgos dinámico y en tiempo real para proporcionar un enfoque individualizado para la gestión continua (582,583). Un enfoque que se ha propuesto es utilizar las estimaciones de riesgo de los sistemas de estadificación inicial para guiar las recomendaciones de manejo iniciales y luego incorporar una evaluación de la respuesta a la terapia durante el seguimiento para modificar estas estimaciones de riesgo iniciales en un proceso dinámico y continuo. 584).

Múltiples estudios han demostrado ahora que muchos pacientes inicialmente clasificados como de riesgo intermedio o alto de recurrencia utilizando sistemas de estadificación inicial pueden ser reclasificados como con un riesgo posterior de recurrencia bajo en función de su excelente respuesta al tratamiento inicial (538,539,542,586–601). .

Además, los valores de PVE asociados con los sistemas de estadificación que incorporaron variables de respuesta a la terapia en las estimaciones de riesgo revisadas fueron significativamente más altos (62%–84%) que los observados con los sistemas de estadificación iniciales (<30%). (538,542). Estos datos indican que los resultados a largo plazo se pueden predecir de manera más confiable utilizando sistemas que se ajustan a nuevos datos a lo largo del tiempo.

[B26] Terminología propuesta para clasificar la respuesta a apia e implicaciones clínicas

Todos los hallazgos clínicos, bioquímicos, de imagen (estructurales y funcionales) y citopatológicos obtenidos durante el seguimiento deben utilizarse para redefinir el estado clínico del paciente y evaluar su respuesta individual al tratamiento. Idealmente, la consideración global de los hallazgos compuestos de dicha evaluación permitiría clasificar el estado de la enfermedad en uno de varios estratos discretos de riesgo de respuesta al tratamiento, como proponen Tuttle et al. (538,582). Los desafíos potenciales en la aplicación de este sistema específico en la práctica clínica habitual incluyen la falta de validación en subgrupos específicos de pacientes (como aquellos que tuvieron tiroidectomía menor que total o aquellos que no fueron tratados con RAI), la falta de datos prospectivos publicados que utilicen este sistema en atención clínica y cierta inconsistencia con otros autores al clasificar la importancia de los diferentes niveles de Tg detectables o los hallazgos de imágenes.

El sistema de reestadificación de la respuesta al tratamiento tampoco fue diseñado ni probado específicamente por los desarrolladores para guiar decisiones terapéuticas específicas sobre la terapia primaria (como el uso de tratamiento adyuvante) porque ha sido diseñado para su uso después de completar la terapia primaria. Se necesitan estudios prospectivos sobre el valor de este sistema para orientar el alcance del tratamiento primario, incluidas las decisiones sobre el tratamiento adyuvante. Sin embargo, dado que hay evidencia emergente de que dicho sistema de reclasificación tiene potencial para ser de gran importancia en la atención clínica continua de los pacientes con CDT después del tratamiento primario, los detalles se describen en este documento.

Se reconoce que la aplicación clínica adecuada de dicho sistema depende en gran medida de la disponibilidad de pruebas bioquímicas de alta calidad y de imágenes estructurales y funcionales con una interpretación adecuada (p. ej., informes radiológicos estandarizados). Por lo tanto, la aplicabilidad puede ser limitada en entornos donde estos procedimientos no estén disponibles o no sean viables.

El concepto y la validación inicial de las cuatro categorías de respuesta a la terapia presentadas aquí fueron descritos por Tuttle et al. (538) y modificado en Vaisman et al. (328). Tal como se concibieron originalmente, estos resultados clínicos describieron la mejor respuesta al tratamiento inicial durante los primeros 2 años de seguimiento (538,582), pero ahora se están utilizando para describir el estado clínico en cualquier momento durante el seguimiento.

Respuesta excelente: no hay evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad.

Respuesta bioquímica incompleta: Tg anormal o niveles crecientes de anticuerpos anti-Tg en ausencia de enfermedad localizable. Consulte la sección [C6] para obtener información sobre las mediciones de Tg.

Respuesta estructural incompleta: metástasis locorregionales o a distancia persistentes o recientemente identificadas.

Respuesta indeterminada: hallazgos bioquímicos o estructurales inespecíficos que no pueden clasificarse con seguridad como benignos o malignos. Esto incluye pacientes con niveles de anticuerpos anti-Tg estables o en disminución sin evidencia estructural definitiva de enfermedad.

La mayoría de los estudios publicados que examinan la respuesta al tratamiento en CDT se han realizado en poblaciones de pacientes cuyo tratamiento primario consistió en tiroidectomía total y ablación RAI. Si bien las siguientes secciones proporcionarán detalles de múltiples estudios que examinan la respuesta a la terapia, una descripción general simplificada de las implicaciones clínicas de

el sistema de reclasificación de respuesta al tratamiento en pacientes tratados con tiroidectomía total y ablación RAI, basado en la investigación de Tuttle et al. (538,539) y respaldado por otros estudios, se describe en la Tabla 13. Recientemente se han publicado sugerencias específicas con respecto a la aplicación de evaluaciones de respuesta a la terapia en pacientes tratados con tiroidectomía total sin ablación RAI o con lobectomía tiroidea. por Momesso et al. (602).

[B27] Excelente respuesta: no hay evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad después de la terapia inicial (remisión, NED)

Estos pacientes no tienen evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad identificada en estudios de seguimiento apropiados para el riesgo (Tabla 13). Si se realizaba una tiroidectomía total y ablación RAI, una respuesta excelente generalmente se definió como una Tg estimulada por TSH de <1 ng/mL en ausencia de evidencia estructural o funcional de enfermedad (y en ausencia de antibiótico). Anticuerpos Tg) (538,539,542,586–601). Se logra una respuesta excelente al tratamiento inicial en 86%–91% de los pacientes de ATA de bajo riesgo, 57%–63% de los pacientes de ATA de riesgo intermedio y 14%–16% de los pacientes de ATA de alto riesgo (538,539,542).

En 20 estudios retrospectivos, el riesgo de recurrencia durante 5 a 10 años de seguimiento osciló entre 1% y 4% (mediana 1,8%) en pacientes que tuvieron una excelente respuesta al tratamiento entre 6 y 18 meses después de la tiroidectomía total y el remanente de RAI. ablación (538,539,542,586–601,603).

El impacto potencial de esta reclasificación es más dramático en los dos tercios de los pacientes con riesgo intermedio de ATA que logran una respuesta excelente y, por lo tanto, su riesgo de tener enfermedad recurrente/persistente disminuye del 36 % al 43 % (predicho por el riesgo inicial de ATA). estratificación) al 1% – 2% (predicho por la reclasificación de la respuesta al tratamiento)

(538,539). Debido al riesgo muy bajo de recurrencia de la enfermedad estructural en pacientes de bajo riesgo de ATA (1% –3%), la reclasificación basada en una excelente respuesta al tratamiento tiene menos implicaciones prácticas que en los pacientes de riesgo intermedio y alto.

Si bien muchos de los estudios revisaron principalmente pacientes con CDT de bajo riesgo (586,588,595–598,601), el mismo bajo riesgo de recurrencia luego del logro de una excelente respuesta al tratamiento se observó en otros estudios que tuvieron un número sustancial de pacientes de riesgo intermedio (538,539,542,587,591,592,604).

Además, la mayoría de los estudios también demuestran que los pocos pacientes de alto riesgo que logran una respuesta excelente al tratamiento también tienen tasas de recurrencia posteriores en el rango del 1% al 2% (542,593,594,600). La única excepción es el riesgo de recurrencia del 14% observado en los pocos pacientes de alto riesgo de ATA que lograron la remisión en una serie del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (538), lo que probablemente se debe al conocido sesgo de derivación de pacientes inusuales y muy altos. -casos de riesgo. No obstante, los pacientes de alto riesgo que logran una respuesta excelente al tratamiento pueden requerir un seguimiento algo más intenso que los pacientes de riesgo bajo e intermedio con ATA que demuestran una respuesta excelente al tratamiento. Es importante señalar que los pacientes con riesgo intermedio a alto de recurrencia pueden requerir imágenes estructurales o funcionales adicionales para descartar enfermedades que pueden no detectarse mediante mediciones de ecografía y Tg antes de ser clasificados como con una respuesta excelente (602). Los detalles para la elección de las pruebas de seguimiento se encuentran en otra sección de estas pautas [C4-C13] (Figs. 5-8).

Tabla 13. Implicaciones clínicas de la respuesta a la reclasificación del tratamiento en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado tratados con tiroidectomía total y ablación de restos con yodo radiactivo

| Categoría | Definiciones ^a | Resultados clínicos | Implicaciones de gestión |
|----------------------------------|---|--|---|
| Excelente respuesta | Imágenes negativas y Tg suprimida <0,2 ng/mL ^b o Tg estimulada por TSH <1 ng/mL ^b o Aumento de los niveles de anticuerpos anti-Tg | 1%–4% recurrencia ^c <1% muerte específica por enfermedad ^d | Una excelente respuesta al tratamiento debería conducir a una disminución temprana de la intensidad y frecuencia del seguimiento y del grado de supresión de TSH. |
| Respuesta bioquímica incompleta. | Imágenes negativas y Tg suprimida \pm 1 ng/mL ^b o Tg estimulada \pm 10 ng/mL ^b o Aumento de los niveles de anticuerpos anti-Tg | Al menos el 30% evoluciona espontáneamente a NED ^e El 20% alcanza NED después de terapia adicional El 20% desarrolla enfermedad estructural <1% muerte específica por enfermedad | Si está asociado con estable o Al disminuir los valores séricos de Tg, una respuesta bioquímica incompleta debe llevar a una observación continua con supervisión continua de TSH en la mayoría de los pacientes. Los valores crecientes de anticuerpos Tg o anti-Tg deberían impulsar investigaciones adicionales y potencialmente terapias adicionales. |
| Respuesta estructural incompleta | Evidencia estructural o funcional de enfermedad. Con cualquier nivel de Tg o Con o sin anticuerpos anti-Tg | Entre el 50% y el 85% continúa teniendo enfermedad persistente a pesar de la terapia adicional Tasas de mortalidad específicas por enfermedad como hasta un 11% con metástasis locorregionales y un 50% con metástasis estructurales a distancia | Una respuesta estructural incompleta puede conducir a tratamientos adicionales u observación continua dependiendo de múltiples factores clínico-patológicos que incluyen el tamaño, la ubicación, la tasa de crecimiento, la avidez de RAI, la avidez de 18FDG y la patología específica de las lesiones estructurales. |
| Indeterminado respuesta | Hallazgos inespecíficos en estudios de imagen. Captación débil en el lecho tiroideo en la exploración RAI Tg no estimulada detectable, pero <1 ng/ml Tg estimulada detectable, pero <10 ng/ml o Anticuerpos anti-Tg estables o en disminución en ausencia de enfermedad estructural o funcional | Entre el 15% y el 20% se identificará una enfermedad estructural durante el seguimiento ^f En el resto, los cambios inespecíficos son estables o se resuelven <1% de muerte específica por enfermedad | Una respuesta indeterminada debe llevar a una observación continua con imágenes seriadas apropiadas de las lesiones inespecíficas y monitorización de la Tg sérica. Los hallazgos inespecíficos que se vuelven sospechosos con el tiempo se pueden evaluar más a fondo con imágenes o biopsias adicionales. |

NED indica que un paciente no tiene evidencia de enfermedad en el seguimiento final.

^aReferencias (538,539).

^bEn ausencia de anticuerpos anti-Tg.

^cReferencias (538,539,542,586–593,595–601,1078).

^dReferencias (598,599,617–621).

^eReferencias (328.607.626.627.898).

Si bien la mayoría de los estudios han evaluado la respuesta al tratamiento utilizando valores de Tg estimulada por TSH obtenidos entre 6 y 18 meses después del tratamiento inicial (538,539,542,586,588–590,593–595,597–600), al menos otros 15 estudios han evaluado la respuesta al tratamiento quirúrgico utilizando una Tg estimulada obtenida a el momento de la ablación del remanente RAI (605). Los pacientes que demuestran una excelente respuesta al tratamiento en este momento tan temprano tienen un riesgo muy bajo de recurrencia de la enfermedad (605).

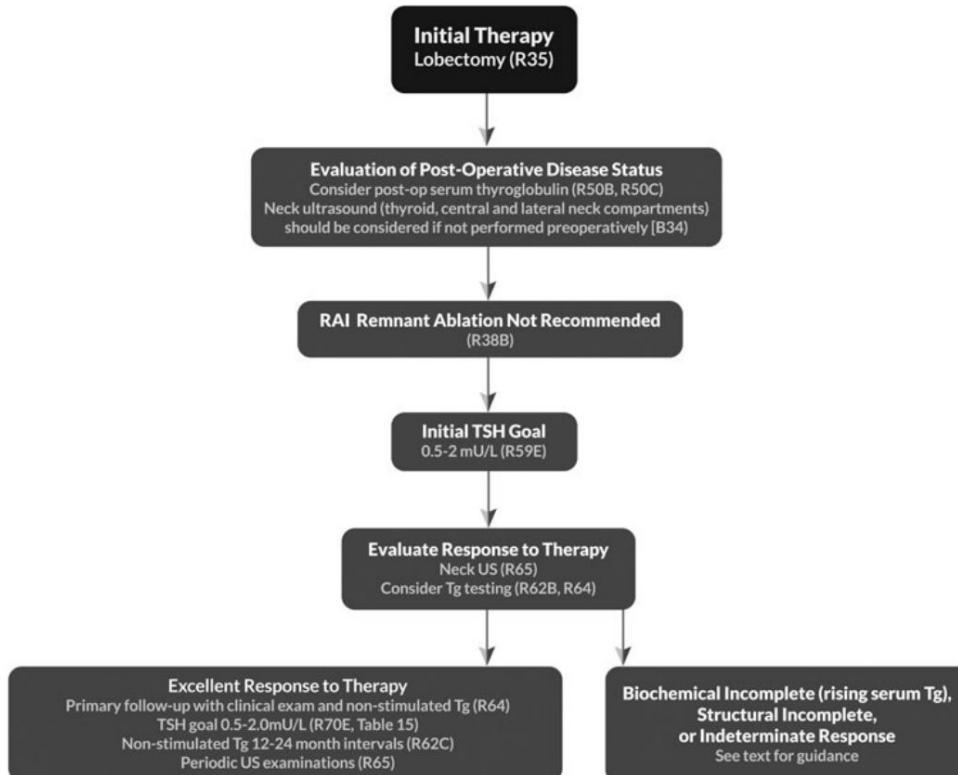
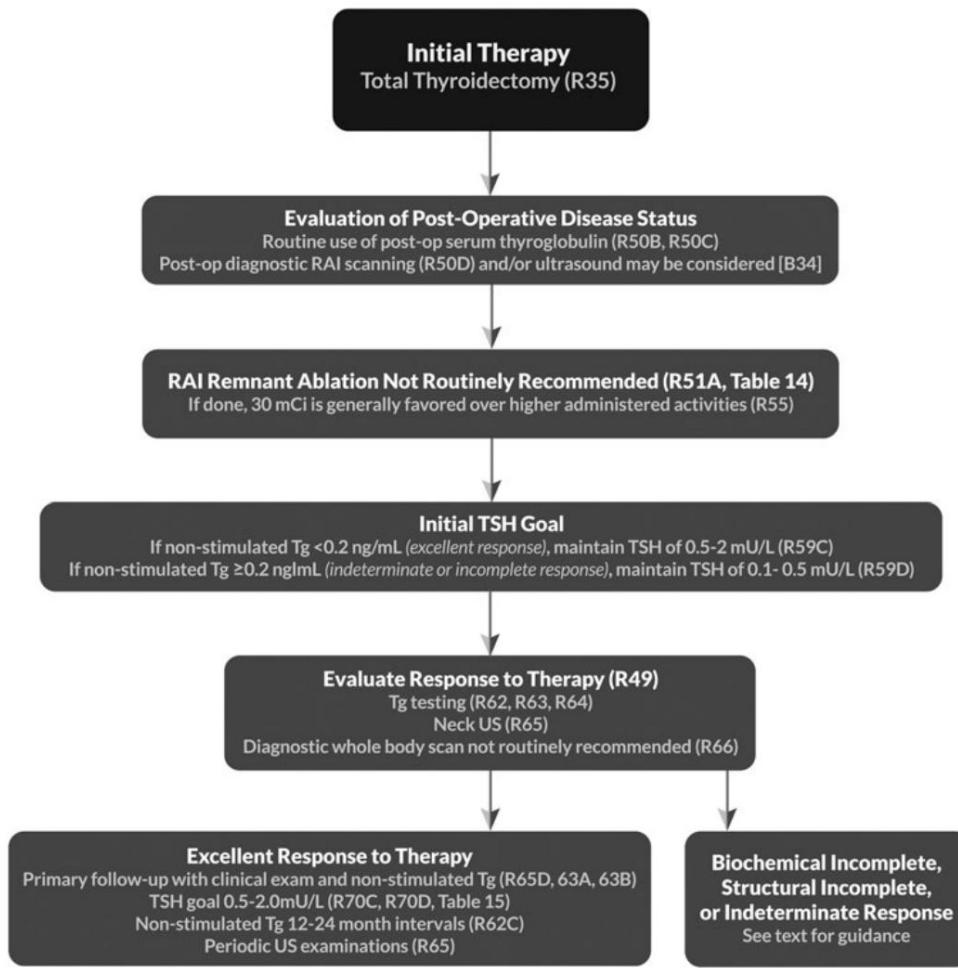
Cuatro estudios adicionales utilizaron ensayos de Tg sensibles no estimulados para definir una respuesta excelente al tratamiento en diversos momentos después del tratamiento inicial con tiroidectomía total y ablación de remanentes RAI (587,595,601,606). Se observó una tasa de recurrencia del 1,5 % en una cohorte de 589 pacientes con CDT que tenían una Tg no estimulada <0,27 ng/ml 3 meses después del tratamiento inicial (595).

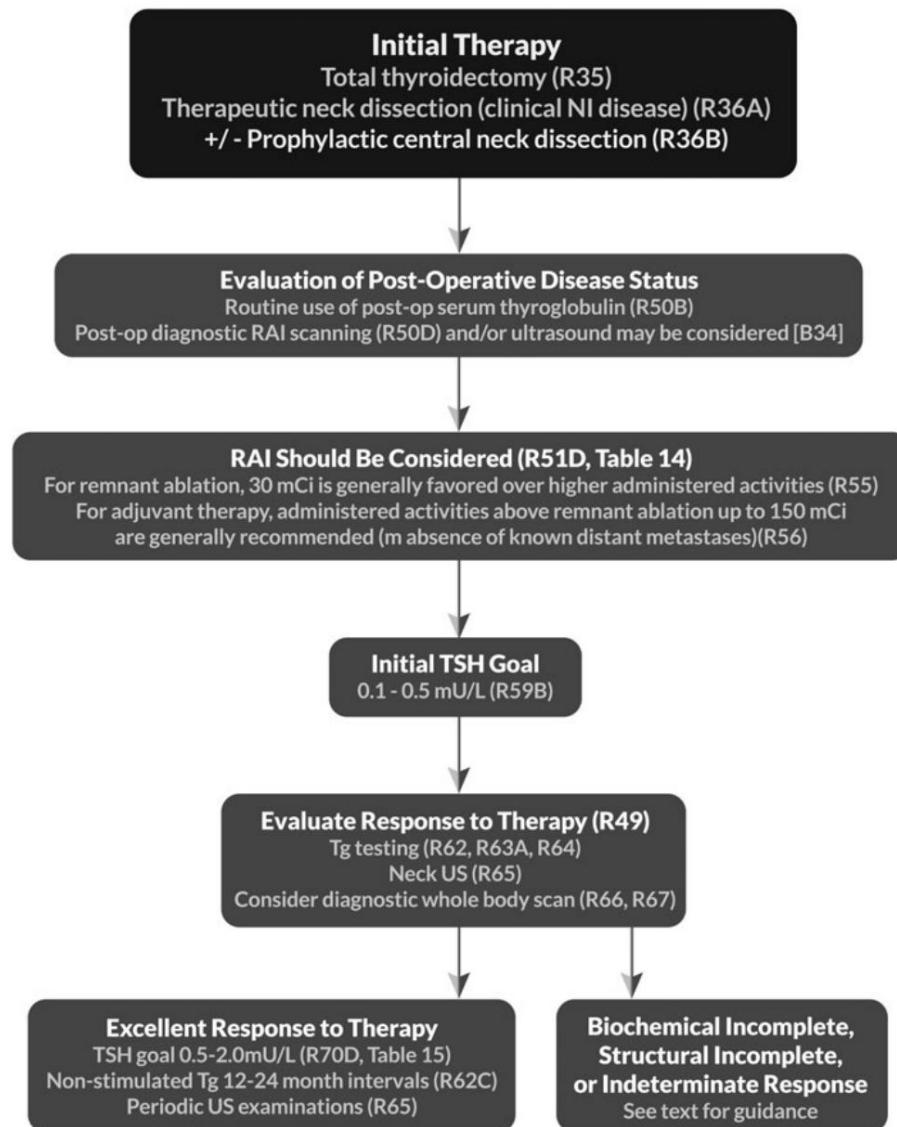
Malandrino et al. (587) informaron tasas de recurrencia del 0%

en pacientes de bajo riesgo, 1% en pacientes de riesgo intermedio y 2,7% en pacientes de alto riesgo que demostraron valores de Tg no estimulados <0,15 ng/ml entre 9 y 18 meses después del tratamiento inicial.

Smallridge y cols. (606) describieron una tasa de recurrencia del 4,3% en 163 pacientes con CDT de riesgo bajo a intermedio con Tg no estimulada <0,1 ng/ml, medida una mediana de 1,8 años después de la cirugía inicial. Finalmente, Giovanella et al. (601) informaron una tasa de recurrencia del 1,6% durante 5 a 6 años de seguimiento en 185 pacientes de bajo riesgo que tenían una Tg no estimulada de <0,2 ng/mL y una ecografía de cuello posoperatoria normal 6 meses después de la ablación remanente.

Se necesitan más estudios para refinar el valor de corte preciso de Tg utilizado para definir cuál debería ser una respuesta excelente al tratamiento en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin ablación de remanentes RAI. Además de determinar si los valores de Tg estimulados por TSH son clínicamente útiles en





HIGO. 7. Toma de decisiones clínicas y recomendaciones de manejo en pacientes con CDT de riesgo intermedio ATA que se han sometido a tiroidectomía. R, recomendación en el texto.

En pacientes con riesgo muy bajo de recurrencia, es necesario establecer puntos de corte de Tg. definido para pacientes cuyo tratamiento primario consistió en lobectomía tiroidea o tiroidectomía total sin ablación RAI.

En resumen, una vez que un paciente logra una respuesta excelente a la terapia, la estimación del riesgo inicial de recurrencia debe ser modificada y el paciente reclasificado como con un tratamiento posterior riesgo muy bajo de recurrencia. Esta reclasificación en una categoría muy bajo riesgo de recurrencia puede ocurrir tan pronto como varios semanas (o varios meses) después de la terapia inicial y es aplicable a todos los pacientes con CDT inicialmente estratificados como ATA bajo o riesgo intermedio de recurrencia y a los pocos ATA de alto riesgo pacientes que logran una excelente respuesta a la terapia. Reclasificación apropiada en la categoría de respuesta excelente con su riesgo muy bajo de recurrencia debería llevar a una reevaluación de la intensidad de los procedimientos de vigilancia diagnóstica y tratamiento, como se analiza en otras secciones de estas guías clínicas. directrices prácticas [C4-C13] (Figs. 5-8).

[B28] Respuesta bioquímica incompleta: Tg anormal valores en ausencia de enfermedad localizable

Estos pacientes tienen niveles persistentemente anormales suprimidos y/o valores de Tg estimulados o aumento de anticuerpos anti-Tg sin

evidencia estructural de enfermedad que se puede detectar mediante imágenes estructurales y funcionales apropiadas para el riesgo (Tabla 13).

Consulte la sección [C6] para obtener información sobre las mediciones de Tg.

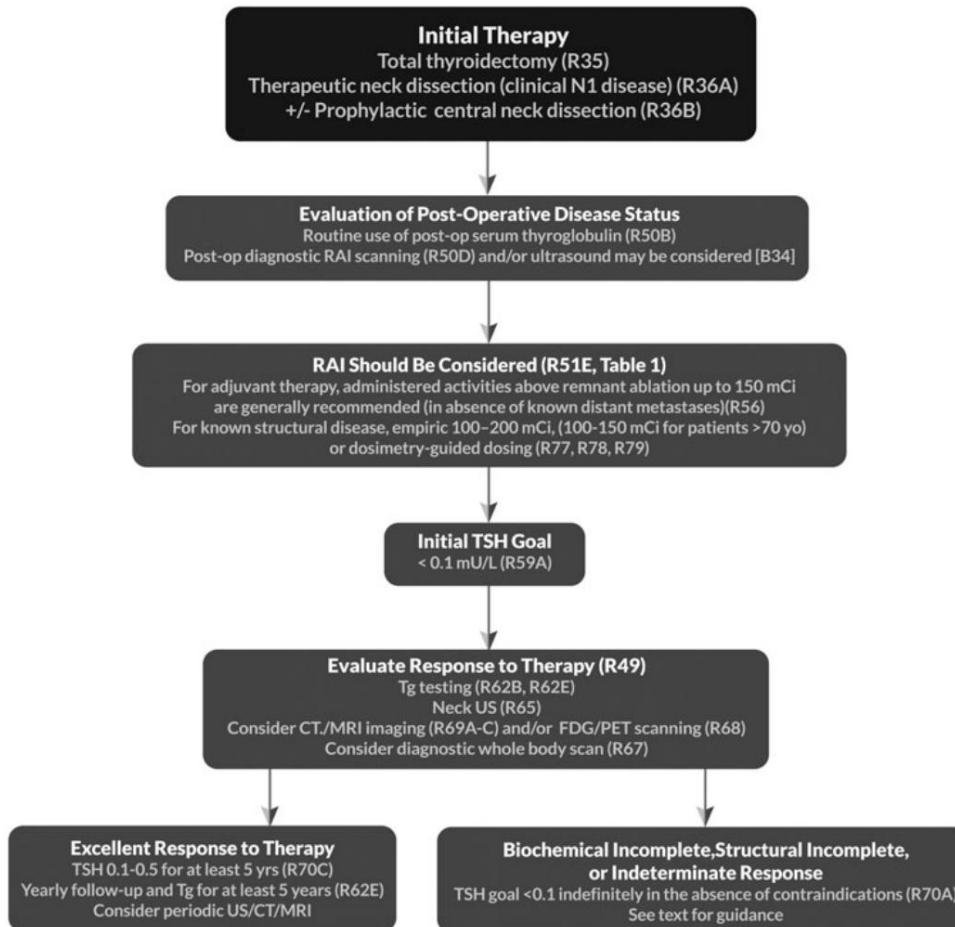
Estudios anteriores han utilizado valores de Tg no estimulados de >1 ng/ml o valores de Tg estimulados por TSH >10 ng/ml para definir una respuesta bioquímica incompleta al tratamiento en pacientes tratados con tiroidectomía total y ablación RAI (538,539,542).

Estos estudios utilizaron ensayos de Tg con sensibilidades funcionales variables, por lo que esta definición puede cambiar con el tiempo, especialmente para los valores de Tg no estimulados.

Una respuesta bioquímica incompleta no es infrecuente.

resultado y se observa en 11% -19% de los pacientes de bajo riesgo ATA, 21%-22% de los pacientes de riesgo intermedio ATA, y 16%-18% de pacientes de alto riesgo ATA (538,539).

Los resultados clínicos en estos pacientes suelen ser muy buenos, entre el 56% y el 68% se clasifican con NED en seguimiento final, mientras que entre el 19% y el 27% continúan teniendo valores de Tg persistentemente anormales sin correlación estructural, y sólo entre el 8% y el 17% desarrollan una enfermedad estructuralmente identificable durante 5 a 10 años de seguimiento (538,539,607). No hay muertes Se ha informado en pacientes con una respuesta bioquímica incompleta al tratamiento seguido durante hasta 10 años (539,607).



HIGO. 8. Toma de decisiones y gestión clínica recomendaciones en ATA pacientes con CDT de alto riesgo que se han sometido a tiroidectomía total y no tienen enfermedad residual macroscópica que permanece en el cuello. R, recomendación en texto.

Niveles de anticuerpos anti-Tg medidos a lo largo del tiempo en el mismo ensayo puede proporcionar información clínicamente útil (608). Creciente Los títulos de anticuerpos anti-Tg (o la nueva aparición de anticuerpos anti-Tg) se asocian con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad (609-614). Por el contrario, los pacientes liberados de La enfermedad con terapia inicial generalmente demostrará una disminución en los títulos de anticuerpos anti-Tg durante varios años (611,615,616). Vaisman et al. (607) demostró además que la transición al estado NED se produjo sin ningún RAI o terapia quirúrgica (más allá de la terapia supresora de LT4) en el 34% de los pacientes clasificados como con una respuesta bioquímica incompleta a la terapia inicial. Estas observaciones son consistentes con varios estudios previos que han demostrado que Los valores anormales de Tg en suero pueden disminuir gradualmente con el tiempo, sin RAI adicional o terapia quirúrgica, en ausencia de enfermedad estructuralmente identificable (598,599,617,617-621).

Un pequeño porcentaje de pacientes con una respuesta bioquímica incompleta a la terapia demostrará una respuesta progresiva. aumentos en los valores de Tg no estimulados con el tiempo. En pacientes tratados con tiroidectomía total y remanente de RAI ablación, aumentos clínicamente significativos en los valores de Tg sérica no estimulada a lo largo del tiempo, según lo descrito por los tiempos de duplicación de Tg NED en el seguimiento final, a menudo sin ningún RAI o Tg no estimulada de $\pm 0,3$ ng/ml/año a lo largo del tiempo (623), identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar metástasis locorregionales o a distancia estructuralmente identificables.

Al igual que con la categoría de excelente respuesta a la terapia, Se necesitan estudios adicionales para definir con mayor precisión qué

Los niveles de Tg definen una respuesta bioquímica incompleta a terapia. El punto de corte específico que define una "Tg anormal" depende del valor de TSH correspondiente, la cantidad de tejido tiroideo normal residual después de la tiroidectomía, ya sea se realizó o no ablación RAI, y la duración del tiempo desde la ablación, porque los valores de Tg a menudo disminuyen durante meses a años después de la ablación. Para definir una respuesta bioquímica incompleta, estudios previos han utilizado valores de Tg no estimulados de >5 ng/mL a los 6 meses (624), valores de Tg no estimulados >1 ng/ml más de 12 meses después de la ablación (538,539,542), o valores de Tg estimulada por TSH >10 ng/mL durante más de 1 año después de la ablación (538,539). El valor Tg preciso para definir una respuesta bioquímica incompleta a la terapia en pacientes tratados con lobectomía o tiroidectomía total sin ablación tiene no ha sido adecuadamente definido. Además, algunos estudios también pacientes clasificados con anticuerpos anti-Tg persistentes o en aumento en ausencia de una enfermedad estructuralmente identificable como portadora de respuesta bioquímica incompleta a la terapia (538,539,625).

En resumen, se observa una respuesta bioquímica incompleta, en aproximadamente 15% a 20% de los pacientes con CDT. Afortunadamente, muchos de estos pacientes finalmente son reclasificados como tratamientos quirúrgicos.

[B29] Respuesta estructural incompleta: persistente o recién metástasis locorregionales o a distancia identificadas

Estos pacientes tienen características estructurales o funcionales (exploración RAI, 18FDG-PET) evidencia de metástasis locorregionales o a distancia

(538.539.607). Esta categoría incluye tanto a pacientes con enfermedad comprobada por biopsia y también pacientes en los que estructural o Se identifica una enfermedad funcional, que es muy probable que sea enfermedad metastásica según el escenario clínico (Tabla 13).

Se observa una respuesta estructural incompleta a la terapia inicial. en 2% a 6% de los pacientes de bajo riesgo de ATA, 19% a 28% de los de ATA pacientes de riesgo intermedio y 67%-75% de los de alto riesgo ATA pacientes (538.539).

A pesar de los tratamientos adicionales, la mayoría de los pacientes clasificado como que tiene una respuesta estructural incompleta tienen evidencia estructural y/o bioquímica persistente de enfermedad persistente al final del seguimiento (539,607). Dependiendo de la definición utilizada para describir a los pacientes como libres de enfermedad, Se han descrito tasas más altas de remisión (29% –51%). después de una intervención quirúrgica para pacientes con persistente/ enfermedad locorregional recurrente (626–628). Si bien no hay muertes se informaron durante un período de seguimiento que se extendió a 15 años en pacientes con respuesta bioquímica incompleta a terapia, la muerte por enfermedad se observó en el 11% de los pacientes con una respuesta locorregional incompleta y en el 57% de los pacientes con metástasis a distancia estructuralmente identificables (539,607).

En resumen, una respuesta estructural incompleta a la crisis inicial La terapia identifica una cohorte de pacientes con CDT que pueden no ser curarse con terapias adicionales y, en consecuencia, demostrar el mayor riesgo de mortalidad específica por enfermedad de cualquiera de las categorías de respuesta a la terapia. La enfermedad estructural locorregional persistente/recurrente puede tener una mayor probabilidad de respondiendo a tratamientos adicionales y ha mejorado significativamente tasas de mortalidad específicas de la enfermedad más bajas que las metástasis a distancia persistentes/recurrentes.

[B30] Respuesta indeterminada: bioquímica o estructural hallazgos que no pueden clasificarse como benignos o malignos (respuesta aceptable)

Los pacientes con una respuesta indeterminada tienen características bioquímicas, Hallazgos estructurales o funcionales que no pueden ser confiables. clasificado como respuesta excelente o enfermedad persistente (328.538.539.606.629) (Tabla 13). En lugar de obligar a estos pacientes en las categorías de respuesta excelente o incompleta a la terapia, algunos investigadores han recomendado una categoría separada para estos pacientes para que puedan continuar siendo observados cuidadosamente, con pacientes seleccionados identificados para una evaluación adicional con pruebas diseñadas para establecer la presencia o ausencia de enfermedad (538,539).

Por ejemplo, esta categoría incluye pacientes con nódulos avasculares del lecho tiroideo subcentimétricos o cervicales atípicos. ganglios linfáticos que no han sido biopsiados, captación débil en el lecho tiroideo con Tg estimulada indetectable en el seguimiento imágenes, o anomalías inespecíficas en imágenes funcionales o transversales. También se incluyen en esta categoría los pacientes con valores de Tg no estimulados que son detectables pero <1 ng/mL, valores de Tg estimulada por TSH entre 1 y 10 ng/mL, y Anticuerpos Tg estables o en disminución en el mismo ensayo a lo largo del tiempo en ausencia de enfermedad estructural (538,539).

Esta cuestión quedó ejemplificada en un estudio reciente que evaluó la valor pronóstico de un ensayo de Tg altamente sensible en el que la respuesta al tratamiento no pudo establecerse definitivamente en 16 pacientes que tenían pequeños micronódulos pulmonares indeterminados sin otra evidencia de enfermedad persistente (606). Una situación similar surge cuando se intenta determinar la respuesta al tratamiento en el 34% de los pacientes que demostraron Nódulos subcentimétricos inespecíficos del lecho tiroideo después del total

tiroidectomía (629). De manera similar, a menudo es difícil ser estar seguro de si hay valores de Tg detectables en niveles muy bajos o no representan una enfermedad persistente o simplemente un resto de tiroides normal células que quedan después de la terapia inicial.

Se observa una respuesta indeterminada al tratamiento inicial en el 12%. 29 % de los pacientes de bajo riesgo de ATA, 8 %-23 % de los pacientes de riesgo intermedio de ATA y 0 %-4 % de los pacientes de alto riesgo de ATA (538,539). Los resultados clínicos en pacientes con una respuesta indeterminada al tratamiento son intermedios entre los pacientes con una excelente respuesta y aquellos con respuestas incompletas. Dos series han demostrado que sólo entre el 13% y el 20% de los pacientes con una respuesta indeterminada al tratamiento se reclasifican como enfermedad persistente/recurrente durante aproximadamente 10 años de seguimiento. En el 80%-90% restante de los pacientes, la inespecífica los hallazgos permanecen estables o se resuelven sólo con la observación.

En resumen, la mayoría de los pacientes con una variable indeterminada La respuesta al tratamiento permanece libre de enfermedad durante períodos prolongados. hacer un seguimiento. Sin embargo, hasta el 20% de estos pacientes eventualmente tendrán evidencia bioquímica, funcional o estructural de progresión de la enfermedad y puede requerir terapias adicionales.

[B31] Uso de la estratificación del riesgo para guiar la vigilancia de enfermedades y decisiones de manejo terapéutico

La estratificación del riesgo es la piedra angular de la individualización.

Manejo del cáncer de tiroides. Las estimaciones iniciales de riesgo son útiles para guiar la amplia variedad de decisiones de gestión clínica que deben realizarse en el momento del diagnóstico inicial y tratamiento. Como se describe en este documento, las decisiones iniciales de gestión se toman en gran medida equilibrando las estimaciones del riesgo de recurrencia y el riesgo de enfermedad específica mortalidad con los beneficios y riesgos potenciales de las medidas propuestas. terapias. Sin embargo, en la práctica clínica muchos otros riesgos Las estimaciones también pueden influir significativamente en la vigilancia y Toma de decisiones terapéuticas, incluido el riesgo de fracasar. terapia inicial, el riesgo de tener una enfermedad no ávida de RAI, el riesgo de que la enfermedad reaparezca sin que se aprecie cantidades de Tg sérica, el riesgo de la terapia adyuvante con RAI, la riesgo de cirugía de tiroides adicional, el riesgo de cirugía de tiroides adicional Cirugía de ganglios linfáticos, el riesgo de radiación externa. terapia y el riesgo de la terapia sistémica. Las recomendaciones de gestión individuales requieren que los riesgos y beneficios de Posibles decisiones de vigilancia y manejo terapéutico. ser evaluado cuidadosamente en el contexto de las características clínico-patológicas específicas de cada paciente.

No obstante, las estimaciones de riesgo iniciales pueden usarse para guiar las recomendaciones con respecto al alcance de la cirugía de tiroides. la necesidad y el alcance de la disección de los ganglios linfáticos cervicales, la necesidad y la dosis de las actividades administradas de RAI, la necesidad y grado de supresión de TSH, la necesidad y detalles de la radioterapia de haz externo, la necesidad y tipos de terapia sistémica, necesidad y tipos de estudios necesarios para la estadificación inicial, y la intensidad y el tipo de estudios de seguimiento necesarios para evaluar la respuesta al tratamiento en el primeros años después de la terapia inicial. Este enfoque adapta la agresividad de la intervención y seguimiento de las necesidades específicas. riesgos asociados con el tumor en un paciente individual.

En resumen, este enfoque de gestión adaptado al riesgo utiliza estimaciones de riesgo iniciales para guiar la vigilancia temprana y decisiones de manejo terapéutico. Estos planes de gestión iniciales se modifican con el tiempo a medida que se obtienen datos adicionales. acumular y permitir la reestratificación basada en la respuesta individual a la terapia. Este sistema adapta el alcance y

Intensidad de la terapia y estudios de seguimiento del riesgo en tiempo real. estimaciones que evolucionan con el tiempo para pacientes individuales.

[B32] ¿Se debe modificar el estado de la enfermedad posoperatoria? ser considerado en la toma de decisiones para la terapia RAI para pacientes con CDT?

& RECOMENDACIÓN 50

(A) Se debe considerar el estado de la enfermedad posoperatoria (es decir, la presencia o ausencia de enfermedad persistente) al decidir si se debe aplicar tratamiento adicional (por ejemplo, RAI, cirugía o otro tratamiento) puede ser necesario.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

(B) Tg sérica posoperatoria (en tratamiento con hormona tiroidea o después de la estimulación con TSH) puede ayudar a evaluar la persistencia de la enfermedad o el remanente tiroideo y predecir la posible recurrencia futura de la enfermedad. La Tg debe alcanzar su nadir entre 3 y 4 semanas después de la operación en la mayoría de los pacientes.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(C) El valor de corte óptimo para la Tg sérica postoperatoria o Estado en el que se mide (en terapia con hormona tiroidea). o después de la estimulación con TSH) para guiar la toma de decisiones con respecto a la administración de RAI.

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

(D) Las WBS RAI de diagnóstico posoperatorio pueden ser útiles cuando la extensión de la tiroides remanente o enfermedad residual No se puede determinar con precisión a partir del informe quirúrgico. o ecografía de cuello, y cuándo los resultados pueden alterarse la decisión de tratar o la actividad de RAI que se va a realizar administrado. Identificación y localización de focos de captación. puede mejorarse mediante la emisión concomitante de un solo fotón tomografía computarizada – tomografía computarizada (SPECT/ CONNECTICUT). Cuando se realizan, las exploraciones de diagnóstico previas al tratamiento deben utilizar ^{123}I (1,5–3 mCi) o una baja actividad de ^{131}I (1–3 mCi), con la actividad terapéutica administrada de manera óptima dentro 72 horas de la actividad diagnóstica.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

El estado de la enfermedad posoperatoria es una consideración relevante en Toma de decisiones sobre el tratamiento posoperatorio después de la consideración inicial del estadio clínico-patológico. La evaluación del estado de la enfermedad posoperatoria puede ser realizada por varios medios que incluyen Tg sérica, ecografía del cuello y yodo exploración con radioisótopos. Actualmente no existen ECA que comparen alguna estrategia diagnóstica posoperatoria particular con la intención de modular la toma de decisiones sobre el remanente de la RAI ablación o tratamiento RAI para el CDT.

[B33] Utilidad de la Tg sérica postoperatoria en la toma de decisiones clínicas

Mediciones de Tg sérica (con anticuerpos anti-Tg), con o sin ecografía de cuello, se realizan con frecuencia como parte de las primeras evaluación postoperatoria. Consulte la sección [C6] para obtener información sobre las mediciones de Tg. El valor predictivo de la El valor de Tg posoperatorio se verá significativamente influenciado por una amplia variedad de factores, incluida la cantidad de tiroides residual cáncer y/o tejido tiroideo normal, el nivel de TSH en ese momento de la medición de Tg, la sensibilidad funcional del ensayo de Tg,

el límite de Tg utilizado para el análisis, el riesgo individual de tener Metástasis locorregional o a distancia ávida de RAI, el tiempo transcurrido desde la tiroidectomía total, y/o la sensibilidad de la técnica de exploración posterior a la terapia (SPECT/CT versus imágenes planas).

Múltiples estudios han confirmado un mayor riesgo de recurrencia después de tiroidectomía total y remanente de RAI ablación en pacientes que tuvieron un postoperatorio estimulado con TSH

$\text{Tg} >1\text{--}2 \text{ ng/mL}$ en el momento de la ablación (596,605,630–637). En análisis multivariado, a menudo se encuentra que la Tg posoperatoria ser un predictor independiente de enfermedad persistente o recurrente (596,630,631,636,637). Además, el riesgo de tener enfermedad recurrente o persistente aumenta a medida que aumenta la Tg postoperatoria.

sube (634,636). Utilizando análisis de curvas de operador receptor, Los valores posoperatorios de Tg de abstinencia de hormona tiroidea entre 20 y 30 ng/mL logran el equilibrio óptimo de sensibilidad y especificidad para predecir recurrencia o persistencia.

enfermedad (638–640). Además, los valores elevados de Tg estimulada postoperatoriamente ($>10\text{--}30 \text{ ng/mL}$) también se asocian con peor supervivencia (636,639,641). Por el contrario, el postoperatorio

Los valores de Tg estimulada inferiores a 1-2 ng/ml son fuertes predictores de remisión (634,636). Incluso en ATA de baja y pacientes de riesgo intermedio que no recibieron remanente de RAI ablación, una Tg postoperatoria no estimulada $<1 \text{ ng/mL}$ fue asociado con excelentes resultados clínicos y recurrencia

tasas $<1\%$ (642). La mediana de seguimiento en este estudio fue de 62 meses (2–116 meses). Por lo tanto, una Tg sérica postoperatoria puede proporcionar información valiosa con respecto a la probabilidad de lograr la remisión o tener síntomas persistentes o recurrentes. enfermedad en respuesta a una terapia inicial.

Una Tg posoperatoria $<10 \text{ ng/mL}$ puede no distinguir entre enfermedad ganglionar y remanente tiroideo, cuando se evalúa utilizando exploraciones RAI simultáneas con SPECT/CT (643). En uno De los estudios prospectivos mencionados anteriormente, se sugirió un umbral de Tg posoperatorio de $>5 \text{ ng/ml}$ como indicación para el tratamiento con RAI (633). Sin embargo, en un reciente

revisión retrospectiva de pacientes consecutivos de bajo riesgo tratados con tiroidectomía total sin RAI, un sistema no estimulado

Tg de $\pm 2 \text{ ng/mL}$ con un nivel medio concomitante de TSH de

Se informó que 0,48 mUI/L detecta a todos los pacientes con enfermedad

recurrencia (76 pacientes seguidos durante una mediana de 2,5 años)

(644). Por lo tanto, existe cierta incertidumbre sobre el grado de

tiroglobulinemia postoperatoria estimulada o no estimulada

(con o sin cuello, interpretación estadounidense) puede ser apropiado

para iniciar el tratamiento con RAI. Además, la detección de tiroglobulinemia

inapropiada e inexplicable puede llevar a considerar una mayor investigación

de su causa (p. ej.,

estudios de imagen).

La Tg posoperatoria también se puede utilizar para predecir la probabilidad de identificar el cáncer de tiroides metastásico ávido de RAI fuera del lecho tiroideo en la exploración posterior a la terapia en el momento de ablación de restos. No se observó captación fuera del lecho tiroideo.

identificado en 63 pacientes de bajo riesgo con una Tg posoperatoria no estimulada de $<0,4 \text{ ng/ml}$ (630) o en 132 pacientes de bajo riesgo con una Tg de abstinencia de hormona tiroidea $<1 \text{ ng/ml}$ (645).

Sin embargo, los focos metastásicos ávidos de RAI fuera del lecho tiroideo se detectaron en el 12% de los pacientes de riesgo intermedio con Tg suprimida de $<0,6 \text{ ng/mL}$ (646), 5,6% de intermedia/

pacientes de alto riesgo con una Tg suprimida de $<1,0 \text{ ng/ml}$ (647),

y el 6,3% de los pacientes de riesgo intermedio/alto con tiroides

la abstinencia hormonal estimuló Tg $<2 \text{ ng/ml}$ (648). El

La probabilidad de encontrar enfermedad metastásica ávida de RAI en la

exploración posterior a la terapia es sustancialmente menor (2,8%) si el postoperatorio

La Tg es indetectable en tres ensayos de Tg diferentes que si es indetectable en un solo ensayo (30%) (649). Por el contrario, la probabilidad de identificar metástasis locorregionales o a distancia en la exploración posterior al tratamiento aumenta a medida que los valores de Tg suprimidos o estimulados aumentan por encima de 5 a 10 ng/ml (631,646,647,650). Por lo tanto, ni una Tg posoperatoria estimulada ni suprimida de <1 ng/ml puede eliminar por completo la posibilidad de que una exploración RAI posterior al tratamiento identifique focos metastásicos fuera del lecho tiroideo.

Sin embargo, los valores posoperatorios de Tg superiores a 5 a 10 ng/ml aumentan la probabilidad de identificar enfermedad metastásica ávida de RAI en la exploración posterior al tratamiento.

El valor de Tg sérica posoperatoria también se puede utilizar para predecir la probabilidad de éxito de la ablación remanente. Los valores de Tg estimulados por abstinencia de hormona tiroidea postoperatoria >5–6 ng/ml se asociaron con tasas más altas de ablación fallida después de actividades administradas de 30 mCi (651) y 100 mCi (652). Una Tg estimulada por TSH >6 ng/ml se asoció con un riesgo 5 veces mayor de fracaso de la ablación después de una actividad de 30 mCi administrada después de una preparación con abstinencia de hormona tiroidea (651).

Parece que un valor de Tg posoperatorio (ya sea estimulado o no estimulado por TSH) es un factor pronóstico importante que puede usarse para guiar el tratamiento clínico. Dada una vida media de desaparición de 1 a 3 días (653–658), la Tg postoperatoria debería alcanzar su punto más bajo a las 3 a 4 semanas del postoperatorio en casi todos los pacientes. En pacientes de bajo riesgo, una Tg suprimida o estimulada <1 ng/ml es muy tranquilizadora y confirma aún más la clasificación de los pacientes como de bajo riesgo. En pacientes de riesgo intermedio, los valores posoperatorios de Tg <1 ng/ml son tranquilizadores, pero no descartan por completo la presencia de enfermedad metastásica de pequeño volumen ávida de RAI. Sin embargo, incluso sin la ablación RAI, muchos pacientes de riesgo intermedio tienen excelentes resultados clínicos. Por lo tanto, no está claro que se requiera terapia adicional en estos pacientes de riesgo intermedio con valores posoperatorios de Tg <1 ng/mL, incluso aunque la enfermedad ávida de RAI de pequeño volumen aún pueda estar presente después de la tiroidectomía.

Por otro lado, los valores posoperatorios de Tg (estimulados o no estimulados) superiores a 10 a 30 ng/ml aumentan la probabilidad de tener enfermedad persistente o recurrente, fracaso de la ablación inicial del RAI, metástasis a distancia y muerte por cáncer de tiroides. Por lo tanto, los valores posoperatorios de Tg >10 ng/ml probablemente darán lugar a evaluaciones adicionales y posiblemente incluso a terapias adicionales.

Con respecto a la toma de decisiones sobre la necesidad de ablación de restos de RAI, parece que el valor de Tg sérica posoperatoria será más útil para identificar pacientes que pueden beneficiarse de la ablación de RAI que para identificar pacientes que no requieren ablación. Por ejemplo, un valor de Tg posoperatorio >5–10 ng/ml puede llevar a la selección de ablación RAI en un paciente de bajo riesgo ATA o en un paciente de riesgo intermedio ATA que de otro modo no habría requerido ablación RAI (uso selectivo) para mejorar estadificación inicial y facilitar el seguimiento. Por el contrario, en pacientes de alto riesgo, un valor de Tg posoperatorio <1 ng/ml no descarta enfermedad ávida de RAI y, por lo tanto, es poco probable que altere la decisión de proceder con la ablación de RAI.

[B34] Papel potencial de la ecografía posoperatoria junto con Tg sérica posoperatoria en la toma de decisiones clínicas

En un estudio prospectivo de 218 pacientes con CDT, Lee et al. (659) informaron que una Tg estimulada <2 ng/ml después de la administración de hormona tiroidea

la abstinencia (con objetivo de TSH de >30 mU/L), en el momento de la administración de 100 a 200 mCi de 131I (para ablación o tratamiento remanente), se asoció con los siguientes VPN para recurrencia bioquímica o estructural a los 6 a 12 meses: 98,4% para pacientes de bajo riesgo de ATA, 94,1% para pacientes de riesgo intermedio de ATA y 50% en el grupo de alto riesgo de ATA. Informaron además que los VPN aumentaron al 97,2 % y al 100 % para los pacientes de riesgo intermedio y alto de ATA, respectivamente, cuando los valores de Tg estimulados se combinaron con hallazgos negativos en la ecografía del cuello al inicio del estudio (sin cambios en los pacientes de bajo riesgo).

Se observaron reducciones significativas similares en el riesgo de recurrencia cuando los pacientes con ATA de riesgo intermedio y alto tenían una ecografía de cuello posoperatoria normal (660).

[B35] Papel de la exploración diagnóstica posoperatoria con radioisótopos en la toma de decisiones clínicas Las pruebas

de diagnóstico con radioisótopos de yodo pueden incluir imágenes de diagnóstico con 131I o 123I con o sin SPECT-CT y/o mediciones de captación de RAI. Se ha informado que las imágenes posoperatorias planas RAI (123I o 131I, con o sin SPECT-CT) arrojan información que podría alterar el manejo clínico (como alterar la evaluación del estado de la enfermedad) en 25% a 53% de los pacientes, como se informa en estudios de un solo centro, estudios retrospectivos (643,661,662).

Sin embargo, en un análisis multivariado de datos retrospectivos, Hu et al. (663) informaron que el uso de 5 mCi de 131I entre 4 y 11 días antes de la ablación de restos se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de fracaso de la ablación de restos. Por el contrario, en un estudio retrospectivo más pequeño, la administración de 3 a 5 mCi de 131I para la exploración 2 a 5 días antes de la ablación en 37 pacientes no se asoció con ninguna reducción significativa en el éxito de la ablación remanente, en comparación con ninguna exploración previa a la terapia en 63 pacientes (actividad terapéutica de 131I de 100 a 200 mCi utilizada en ambos grupos)

(664). En otro estudio retrospectivo se sugirió una posible relación entre la actividad de la exploración diagnóstica con 131I y el éxito de la ablación de restos, en el que el éxito fue menor después del uso de 3 mCi en comparación con 1 mCi de 131I, 9 días antes de la administración terapéutica de 100 mCi (665). En dos ECA pequeños, no hubo un impacto significativo de la exploración con 131I en comparación con la exploración con 123I en la tasa de ablación exitosa de restos (666,667). El tiempo de las exploraciones de diagnóstico de todo el cuerpo después de la administración de radioisótopos en los estudios revisados osciló entre aproximadamente 24 y 72 horas para el 131I (643,662, 663,665–667) y fue de 24 horas para el 123I (661,662,666). En otro estudio observacional retrospectivo de un solo centro (668), la adaptación de la actividad terapéutica del RAI según la captación del RAI en el cuello (medida 24 horas después de la administración de 1 mCi de 131I) se asoció con una tasa más baja de éxito de la ablación de restos que la dosis fija. Además, en un análisis multivariado de datos retrospectivos (ajustados por factores de riesgo relevantes), Verburg et al. (669) informaron que el uso de 1 mCi de 131I para calcular la captación de RAI en el cuello 2 días antes de la ablación remanente se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de fracaso de la ablación remanente, aunque Yap y Murby demostraron que las exploraciones diagnósticas con 1,1 mCi 131I no afectaron negativamente el éxito de la ablación o la tasa de recurrencia a los 3 años (670).

Continúa el debate sobre la utilidad de la exploración diagnóstica posoperatoria con radioisótopos de yodo (con o sin SPECT/CT) para guiar la toma de decisiones terapéuticas con RAI.

Mediante dichas pruebas se puede obtener información valiosa sobre el estado de la enfermedad, la captación remanente y la presencia de enfermedad residual ávida de RAI, lo que podría alterar el manejo y potencialmente

resultado de beneficio. Las preguntas sobre el impacto potencialmente negativo de dichas exploraciones con ^{131}I sobre la eficacia terapéutica del RAI para una ablación exitosa de restos ("aturdimiento") pueden mitigarse o evitarse mediante el uso de ^{131}I de baja actividad (1 a 3 mCi) o isótopos alternativos como ^{123}I .

[B36] ¿Cuál es el papel de la RAI (incluida la ablación de remanentes, la terapia adyuvante o la terapia para enfermedades persistentes) después de la tiroidectomía en el tratamiento primario del CDT?

& RECOMENDACIÓN 51 (detalles en la Tabla 14)

(A) La ablación de restos de RAI no se recomienda de forma rutinaria después de la tiroidectomía en pacientes con CDT de bajo riesgo de ATA. La consideración de características específicas del paciente individual que podrían modular el riesgo de recurrencia, las implicaciones del seguimiento de la enfermedad y las preferencias del paciente son relevantes para la toma de decisiones de la RAI.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(B) La ablación de remanentes RAI no se recomienda de manera rutinaria después de lobectomía o tiroidectomía total en pacientes con microcarcinooma papilar unifocal, en ausencia de otras características adversas.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(C) La ablación de restos RAI no se recomienda de forma rutinaria después de la tiroidectomía en pacientes con microcarcinooma papilar multifocal en ausencia de otras características adversas.

La consideración de características específicas del paciente individual que podrían modular el riesgo de recurrencia, las implicaciones del seguimiento de la enfermedad y las preferencias del paciente son relevantes para la toma de decisiones de la RAI.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(D) Se debe considerar la terapia adyuvante con RAI después de la tiroidectomía total en pacientes con CDT de nivel de riesgo intermedio ATA.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(E) La terapia adyuvante con RAI se recomienda de forma rutinaria después de la tiroidectomía total para pacientes con CDT de alto riesgo de ATA

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Dependiendo de la estratificación del riesgo posoperatorio de cada paciente individual, el objetivo principal de la administración posoperatoria de RAI después de una tiroidectomía total puede incluir (i) ablación de restos de RAI (para facilitar la detección de enfermedades recurrentes y la estadificación inicial mediante pruebas como mediciones de Tg o exploraciones RAI de todo el cuerpo), (ii) terapia adyuvante con RAI (destinada a mejorar la supervivencia libre de enfermedad al destruir teóricamente los restos sospechosos, pero no probados), enfermedad residual, especialmente en pacientes con mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad), o (iii) terapia RAI (destinada a mejorar la supervivencia libre de enfermedad y específica de la enfermedad mediante el tratamiento de la enfermedad persistente en pacientes de mayor riesgo). Consideraciones adicionales en la toma de decisiones de RAI pueden incluir comorbilidades del paciente (y el impacto potencial de las dosis terapéuticas de RAI o la preparación para el procedimiento), procedimientos de vigilancia de enfermedades factibles o preferidos, preferencias del paciente (siendo estas últimas particularmente importantes cuando se dispone de datos claros), en terapéutico

falta eficacia) u otros. Es importante señalar que en pacientes con CDT de bajo riesgo, la vigilancia de la enfermedad se puede lograr sin ablación RAI mediante ecografía del cuello y mediciones de Tg con anticuerpos Tg mientras se recibe terapia con hormona tiroidea.

Clasificamos los resultados de nuestra revisión de acuerdo con la estratificación del riesgo de recurrencia de la ATA (descrito en una sección anterior de estas pautas). Sin embargo, dado que la clasificación de riesgo de la ATA es relativamente nueva y la mayoría de los estudios que examinan la eficacia terapéutica de la ablación o terapia posquirúrgica de restos de RAI (adyuvante o para enfermedades persistentes) se han realizado prestando atención a los sistemas tradicionales de estratificación del riesgo de mortalidad, como el AJCC. /TNM, MACIS, National Thyroid Cancer Treatment Co-operative Study Group (NTCTCSG), u otros, fue necesario extrapolar los resultados de muchos estudios según el nivel de riesgo estimado de ATA. También hemos categorizado algunos de los resultados de nuestra revisión de la evidencia según el sistema de estratificación del riesgo de mortalidad AJCC/TNM porque este sistema se utiliza desde hace más tiempo en nuestro campo (Tabla 14). La evaluación del estado de la enfermedad posoperatoria y las recomendaciones para la ablación de restos RAI y la terapia adyuvante se pueden encontrar en los algoritmos de las Figs. 5–8.

ATA de bajo riesgo. Los estudios que examinan el impacto de la ablación/terapia adyuvante de restos de RAI en los resultados a largo plazo del cáncer de tiroides en pacientes de bajo riesgo de ATA están sujetos a limitaciones debido a su naturaleza observacional (y potencial de sesgo), así como a un poder estadístico limitado para detectar enfermedades relativamente poco comunes. (como la mortalidad relacionada con enfermedades). Por definición, el riesgo de mortalidad específica de la enfermedad es bajo, el riesgo de enfermedad persistente/recurrente es bajo (alrededor del 3%) y no hay evidencia de que el retraso en el descubrimiento y tratamiento de la enfermedad persistente pueda disminuir las posibilidades de curación en estos pacientes. . En un estudio de registro multicéntrico retrospectivo, 1298 pacientes con CDT clasificados como en el nivel de bajo riesgo de la ATA fueron seguidos durante una mediana de 10,3 años y no hubo ningún efecto significativo de la terapia adyuvante con RAI sobre la supervivencia general o libre de enfermedad, utilizando los respectivos métodos de seguimiento. Técnicas de análisis de propensión multivariadas y estratificadas (544). Los datos prospectivos del NTCTCSG sugieren que la supervivencia general específica de la enfermedad y libre de enfermedad no mejora con el tratamiento con RAI en pacientes en estadios I y II del NTCTCSG (es decir, pacientes <45 años sin metástasis a distancia o pacientes ≥ 45 años con una enfermedad primaria), tumor <4 cm de diámetro, sin extensión extratiroides y sin metástasis ganglionares), utilizando también análisis multivariados y análisis de propensión (671,672). En dos revisiones sistemáticas que examinaron los resultados de análisis multivariados ajustados, centrándose en el CDT de bajo riesgo utilizando sistemas de estadificación clínico-patológicos clásicos como TNM/AJCC, la mayoría de los estudios no mostraron un efecto significativo de la terapia adyuvante RAI. en la reducción de la muerte relacionada con el cáncer de tiroides y hallazgos contradictorios de los estudios relacionados con los resultados de la recurrencia de la enfermedad (673,674). Una revisión sistemática más reciente de la literatura apoyó los hallazgos de revisiones sistemáticas anteriores (675). Es importante señalar que en los estudios resumidos en esta sección sobre enfermedad de bajo riesgo ATA (o equivalente), generalmente se incluyeron pacientes con PTC multifocal (si no se observaron otras características adversas que cumplieran con los criterios de eclipsación). Hasta la fecha, hay poca evidencia que sugiera que la RAI pueda mejorar la mortalidad específica de la enfermedad en pacientes con CDT de bajo riesgo, y hay algunas pruebas contradictorias.

Tabla 14. Características según el sistema de estratificación de riesgos de la Asociación Estadounidense de Tiroides y el sistema de estadificación AJCC/TNM que pueden afectar la toma de decisiones posoperatorias sobre yodo radiactivo

| Riesgo ATA | Estadificación (TNM) | Descripción | ¿Hay evidencia que sugiere que la RAI mejora la supervivencia específica de la enfermedad? | ¿Hay evidencia que sugiere que la RAI mejora la supervivencia libre de enfermedad? | Está indicada la RAI posquirúrgica? |
|-----------------------|----------------------------------|--|---|--|--|
| ATA de bajo riesgo | T1a N0,Nx M0,Mx | Tamaño del tumor £1 cm (unifocal o multifocal) | No | No | No |
| ATA de bajo riesgo | T1b,T2 N0, Nx M0,Mx | Tamaño del tumor >1 a 4 cm | No | Datos de observación contradictorios | No rutinario ^b : puede considerarse para pacientes con histología agresiva o invasión vascular (riesgo intermedio de ATA). |
| ATA bajo a intermedio | T3 N0,Nx M0,Mx | Tamaño del tumor >4 cm | Datos contradictorios | Datos de observación contradictorios | Considerar ^b : necesidad de considerar la presencia de otras características adversas. La edad avanzada puede favorecer el uso de RAI en algunos casos, pero los límites específicos de edad y tamaño del tumor están sujetos a cierta incertidumbre. ^a |
| ATA bajo a intermedio | T3 N0,Nx M0,Mx | Microscópico ETE, cualquier tamaño de tumor | No | Datos de observación contradictorios | Considerar ^b : generalmente favorecido según sobre el riesgo de enfermedad recurrente. Es posible que los tumores más pequeños con ETE microscópica no requieran RAI. |
| ATA bajo a intermedio | T1-3 N1a M0,Mx | Cuello del compartimento central metástasis en los ganglios linfáticos | No, excepto posiblemente en el subgrupo de pacientes ≥ 45 años de edad (NTCTCSG Etapa III) | Datos de observación contradictorios | Considerar ^b : generalmente favorecido, debido al riesgo algo mayor de enfermedad persistente o recurrente, especialmente con un número creciente de ganglios linfáticos grandes (>2 a 3 cm) o clínicamente evidentes o con la presencia de extensión extraganglionar. La edad avanzada también puede favorecer el uso de RAI. ^a Sin embargo, no hay datos suficientes para exigir el uso de RAI en pacientes con pocas (<5) metástasis ganglionares microscópicas en el compartimento central en ausencia de otras características adversas. |
| ATA bajo a intermedio | T1-3 N1b M0,Mx | Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos o en el cuello lateral | No, excepto posiblemente en el subgrupo de pacientes ≥ 45 años de edad | Datos de observación contradictorios | Considerar ^b : generalmente favorecido, debido al mayor riesgo de enfermedad persistente o recurrente, especialmente con un número creciente de ganglios linfáticos macroscópicos o clínicamente evidentes o la presencia de extensión extraganglionar. La edad avanzada también puede favorecer el uso de RAI. ^a |
| ATA de alto riesgo | T4 cualquier n cualquier m | Cualquier tamaño, ETE bruto | Sí, datos observacionales. | Sí, datos observacionales. | Sí |
| ATA de alto riesgo | M1 Cualquier T cualquier n | Metástasis a distancia | Sí, datos observacionales | Sí, datos observacionales. | Sí |

^aDatos recientes del NTCTCSG (Grupo de Estudio Cooperativo Nacional para el Tratamiento del Cáncer de Tiroides) han sugerido que una solución más apropiada El límite de edad pronóstico para su sistema de clasificación y otros podría ser 55 años, en lugar de 45 años, especialmente para las mujeres.

^bAdemás de las características clínico-patológicas estándar, los factores locales como la calidad de las evaluaciones ecográficas preoperatorias y posoperatorias, la disponibilidad y calidad de las mediciones de Tg, la experiencia del cirujano y las preocupaciones clínicas del equipo local de manejo de enfermedades también pueden ser consideraciones en la decisión posoperatoria de RAI. -haciendo.

DIRETRICES PARA EL NÓDULO TIROIDES/DTC DE ATA

57

sobre el efecto sobre la recurrencia, con datos más recientes que utilizan el riesgo ATA sistema que sugiere la falta de un efecto significativo. Además, la mayoría de la mejor evidencia observacional disponible sugiere que es poco probable que la terapia adyuvante RAI mejorar la supervivencia libre de enfermedad o específica de la enfermedad en papilar microcarcinoma (<1 cm, uni o multifocal), en ausencia de otras características de mayor riesgo (146,676–680). En un análisis retrospectivo reciente de 704 pacientes con microcarcinoma papilar cuyo nivel de riesgo inicial era ATA bajo o intermedio que fueron seguidos durante una mediana de 64 meses, no hubo una reducción significativa en las tasas de recurrencia en pacientes tratados con RAI en comparación con aquellos no tratados con RAI mediante un análisis de puntuación de propensión (677). Respecto a los microcarcinomas del cáncer folicular y del cáncer de células de Hurthle, un SEER reciente. El análisis de datos secundarios del registro no sugirió ninguna enfermedad específica. beneficio de supervivencia en pacientes tratados con RAI en un estudio multivariado análisis ajustado por edad, histología, extensión de la enfermedad, tipo de cirugía y radioterapia de haz externo (el número total de pacientes en este estudio fue 564) (681), una limitación de La interpretación de estos datos sobre microcarcinomas foliculares y de células de Hurthle es que algunos de los pacientes en el estudio tenían algunos características adversas y no todas se consideraron de bajo riesgo; Sin embargo, los autores ajustaron las variables relevantes en sus análisis multivariado (681). El papel de la terapia adyuvante RAI en ATA los DTC de bajo riesgo deben aclararse en el futuro, una vez finalizados los ECA, como el Yodo o no (I0N) ensayo para pacientes de riesgo bajo e intermedio (682) y ESTI-MABL2 para pacientes de bajo riesgo.

Riesgo intermedio ATA. Análisis ajustados multivariados. de SEER sugieren que el tratamiento posquirúrgico con RAI se asocia con una mejor supervivencia general para el PTC agresivo histologías como de células altas, esclerosante difusa e insular. variantes (683,684). Además, los análisis ajustados multivariados de SEER sugieren que el tratamiento con RAI está asociado con una mejor supervivencia general en pacientes adultos con ganglios positivos y PTC o PTC con ganglios pT3 negativos, en los que el tumor primario mide >4 cm o hay evidencia de lesión microscópica. extensión extratiroidea (685). Es importante tener en cuenta, sin embargo, que en este estudio SEER la tasa de supervivencia general fue muy alto en PTC con ganglios positivos o con ganglios pT3 negativos pacientes <45 años, de modo que el 99% y el 98% de dichos Los individuos estaban vivos después de un periodo de seguimiento medio de 6,8 años, con o sin tratamiento RAI, respectivamente. El importancia clínica de este riesgo absoluto de aproximadamente el 1% Se podría cuestionar la diferencia. En cambio, en el mismo estudio, para personas de ≥65 años, suponiendo el mismo periodo medio de seguimiento del estudio de 6,8 años, 73 % de los pacientes con nódulo T3 pacientes con PTC negativos o con ganglios positivos tratados con RAI y el 69% de los que no fueron tratados con RAI estaban vivos (685); en En este subgrupo de mayor edad, la diferencia de riesgo absoluto sería se estima en alrededor del 4%.

Existe cierta evidencia que lo respalda a partir de análisis multivariados y Análisis de propensión de que puede haber un beneficio del adyuvante. Tratamiento RAI para mejorar la salud general y específica de la enfermedad supervivencia, así como la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ganglios metástasis de edad ≥45 años, ya que dichos pacientes se incluirían en la categoría de estadio III del NTCTCSG (671). Además, en un estudio retrospectivo unicéntrico de Hong Kong Al examinar los datos de un subgrupo de 421 pacientes con PTC con ganglios positivos, se mejoró la supervivencia libre de insuficiencia de los ganglios linfáticos. con tratamiento posquirúrgico RAI, con el mayor tratamiento

beneficios observados en pacientes con enfermedad N1b, así como con ganglios linfáticos >1 cm de diámetro (686). La eficacia terapéutica del RAI en pacientes <45 años con metástasis ganglionares es no está claro porque estos pacientes están clasificados en estadio I según la sistema NTCTCSG y no se observó ningún beneficio significativo del tratamiento RAI para el grupo de etapa I en ese estudio, sin análisis de subgrupos específicos informados según la positividad de los ganglios (671). Un estudio retrospectivo unicéntrico de la Mayo Clinic examina la mortalidad por causas específicas a 20 años y la tasa de recurrencia, no sugirieron ningún beneficio significativo en el PTC pacientes con una puntuación MACIS <6 que tenían linfa positiva nodos, utilizando respectivos análisis univariados (278). Dado que la edad esté incorporada en la puntuación MACIS, es posible Esa edad fue un factor que contribuyó a los resultados de ese análisis. En un subgrupo de 352 pacientes con microscopía extensión extratiroidea de una retrospectiva de un solo centro estudio, el tratamiento posquirúrgico con RAI se asoció con una reducción de la tasa de recaída local (686). Sin embargo, en el Estudio NTCTCSG, invasión extraglandular microscópica se clasificaría como NTCTCSG estadio I para pacientes <45 años de edad y II para los ≥45 años de edad, y aquellos Las etapas se asociaron con la falta de un beneficio claro de la RAI. en un revisión sistemática reciente, Lamartina et al. (675) reportado Resultados contradictorios sobre el impacto del tratamiento RAI en la enfermedad. recurrencia, indicando específicamente que 11 no aleatorizados Los estudios sugirieron un beneficio, mientras que 13 estudios no mostraron un beneficio significativo. Para pacientes con ATA de riesgo intermedio DTC, datos limitados específicos de grupos de riesgo que examinan la eficacia de RAI está disponible, pero los datos existentes sugieren que el mayor beneficio potencial puede observarse con efectos adversos en el cáncer de tiroides. histologías, aumento del volumen de enfermedad ganglionar, ganglios linfáticos enfermedad fuera del centro del cuello y edad avanzada del paciente. Se pueden esperar beneficios con respecto a la supervivencia o la recurrencia principalmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad recurrente o persistente que son ávidos de yodo. Se necesitan más estudios, incluidos ECA, para caracterizar la eficacia del tratamiento con RAI en ATA pacientes de riesgo intermedio. La eficacia terapéutica adyuvante de El tratamiento RAI para mejorar los resultados del cáncer de tiroides a largo plazo en la situación de enfermedad microscópica aislada de los ganglios centrales del cuello en ausencia de otras características adversas se desconoce, por lo que el pronóstico general relativamente bueno para este grupo (como se describe en la sección anterior de estas pautas), así como la eficacia terapéutica incierta del RAI para este subgrupo, son importantes consideraciones en la toma de decisiones de la RAI. Claramente más investigación Es necesario comprender la eficacia terapéutica en diversos subgrupos de pacientes en la categoría de riesgo intermedio ATA.

ATA de alto riesgo. Un estudio multicéntrico prospectivo informó una Mejora significativa en la mortalidad general y específica de la enfermedad, así como en la supervivencia libre de enfermedad en el estadio III del NTCTCSG. y pacientes intravenosos, después del ajuste estadístico usando multivariado y análisis estratificados de propensión (671). Además, los datos recopilados prospectivamente del registro de cáncer SEER sugieren que la terapia RAI posquirúrgica se asocia con una mejor supervivencia global en pacientes con PTC con metástasis a distancia (cuando las metástasis a distancia se combinaron con una edad >45 años, tamaño del tumor >2 cm y ganglios linfáticos positivos en el diagnóstico primario) (687). Los datos de SEER también sugieren que la supervivencia general en pacientes con FTC con metástasis a distancia es mayor que se duplicó en pacientes que recibieron tratamiento posquirúrgico con RAI (687). Por lo tanto, se recomienda el tratamiento posquirúrgico de rutina con RAI en pacientes con CDT de alto riesgo ATA.

[B37] ¿Cuál es el papel del estado de los marcadores moleculares en la toma de decisiones terapéuticas RAI?

& RECOMENDACIÓN 52

El papel de las pruebas moleculares en la guía de la RAI posoperatoria su uso aún no se ha establecido; por lo tanto, no se pueden recomendar pruebas moleculares para guiar el uso posoperatorio de RAI en esta vez.

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

Los estudios preclínicos muestran que la presencia del BRAFV600E La mutación reduce significativamente el simportador de yoduro de sodio. expresión y captación de RAI (688). Sin embargo, actualmente no existen datos clínicos suficientes para saber si la presencia o ausencia de la mutación BRAFV600E u otras causas genéticas Las alteraciones en el PTC pueden afectar el éxito del adyuvante. terapia o ablación remanente en PTC, o si se realizan ajustes en La actividad administrada está garantizada para cualquier tratamiento planificado. En un análisis de subgrupo reciente de 134 pacientes con PTC con la enfermedad T1aN0M0, la tasa de estructura macroscópica la recurrencia de la enfermedad fue del 0% en el grupo sin RAI (24% de quienes fueron BRAF positivos), 2,6% en 39 pacientes BRAF positivos que recibieron RAI, y 1,7% en pacientes BRAF negativos que recibieron RAI (seguimiento medio de 5,3 años para el estudio completo) (565). De los 97 pacientes T1aN0M0 que recibieron RAI posoperatorio, la tasa de persistencia bioquímica de la enfermedad (definida por una Tg estimulada de >1 ng/mL), fue del 13% en los 39 pacientes BRAF positivos y del 1,7% en los Pacientes BRAF negativos; la actividad estándar para el remanente la ablación en este estudio fue de 30 mCi en la mayoría de los casos (565). El número relativamente pequeño de pacientes que no recibieron RAI posoperatoria y el número relativamente pequeño de recurrencias de enfermedades estructurales en el subgrupo T1aN0M0 de Los pacientes con PTC y la falta de aleatorización en este estudio pueden impedir un análisis significativo de la eficacia terapéutica del RAI. El estudio ESTIMABL2 analizará la relevancia de BRAF estado en el resultado (número de registro NCT01837745). No hay estudios que examinen la eficacia terapéutica del RAI. en pacientes de alto riesgo ATA, pero la presencia o ausencia de un Es poco probable que la mutación BRAFV600E en esa situación alterar la toma de decisiones de la RAI en la actualidad. Por lo tanto, el papel de las pruebas moleculares para guiar el uso postoperatorio de RAI aún no se ha determinado. claramente establecido, y es evidente que se necesita más investigación en esta área. Además, en general, se necesitan ECA que examinen la eficacia terapéutica del RAI y, idealmente, deberían ser adecuadamente evaluados. estratificado para el nivel de riesgo de recurrencia de ATA y otros importantes variables pronósticas.

[B38] ¿Durante cuánto tiempo se debe administrar la hormona tiroidea? retirado en preparación para la ablación de restos RAI/ ¿Tratamiento o exploración diagnóstica?

& RECOMENDACIÓN 53

(A) Si se planifica la retirada de la hormona tiroidea antes de la RAI terapia o pruebas de diagnóstico, LT4 debe retirarse por 3 a 4 semanas. La liotironina (LT3) puede sustituirse por LT4. en las primeras semanas si se retira LT4 durante 4 o más semanas y, en tales circunstancias, se debe suspender LT3 durante al menos 2 semanas. Se debe medir la TSH sérica. antes de la administración de radioisótopos para evaluar el grado de elevación de TSH.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Generalmente se ha adoptado un objetivo de TSH de >30 mUI/L. en preparación para la terapia RAI o pruebas de diagnóstico, pero existe incertidumbre sobre el nivel óptimo de TSH asociado con una mejora en los resultados a largo plazo.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Estimulación de tirotropina antes de la ablación de restos RAI/ La terapia o la exploración ha sido un estándar de larga data de atención porque las primeras investigaciones observacionales sugirieron que un Se requirió TSH >30 mUI/L para resección incompleta tumores de tiroides concentren significativamente 131I (689). Allá Ha habido dos ECA que comparan varios niveles de hormona tiroidea. Protocolos de retirada previos al tratamiento con yodo terapéutico o diagnóstico. administración de radioisótopos (690,691). Lee y cols. (691) informaron sobre un estudio abierto de un solo centro, en el que 291 pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado (estadio TNM T1–T3, N0/N1a,M0) fueron asignados aleatoriamente a (a) retiro de LT4 durante 4 semanas (n = 89), (b) retiro de LT4 durante 4 semanas semanas con sustitución de LT3 durante las primeras 2 semanas (n = 133), o (c) TSH humana recombinante (rhTSH; con retirada de LT4 durante unos días desde el momento de la primera inyección de rhTSH a la administración de radioisótopos) (n = 69) (691). En este juicio, todos los pacientes recibieron 30 mCi de 131I para la ablación remanente y Se les prescribió una preablación con una dieta baja en yodo (LID) de 2 semanas. Aunque el método de aleatorización no estaba claro, las características iniciales (incluido el yodo urinario previo a la ablación) mediciones) estaban bien equilibrados entre los grupos. Además, la TSH previa a la ablación fue >30 en todos los pacientes en todos grupos en este ensayo, sin diferencias significativas en los niveles medios de TSH previos a la ablación. Además, el resultado primario, que fue la tasa de ablación exitosa de restos a los 12 meses, fue no significativamente diferente entre los grupos (rango 91,0%– 91,7% entre grupos). Tras la administración de los cuestionarios de forma doble ciego, no hubo cambios significativos diferencia en la calidad de vida durante la preparación para la ablación RAI, entre el grupo de abstinencia de LT4 y el grupo de LT4 retirada con grupo de sustitución LT3; sin embargo, la calidad de La vida en ambos grupos de abstinencia antes de la ablación remanente fue significativamente peor que después de la preparación de rhTSH (691). No se informaron datos de resultados a largo plazo de este ensayo. En un ensayo de un solo centro, Leboeuf et al. (690) aleatorizaron a 20 individuos con cáncer de tiroides bien diferenciado en espera Ablación del remanente de RAI o exploración diagnóstica hasta la retirada de LT4 y (a) sustitución de LT3 (50 µg/d, dividido como dos cápsulas) durante 21 días, seguido de 2 semanas sin LT3, o (b) placebo de apariencia idéntica para LT3 (dos pastillas por día) durante 21 días. En ambos grupos, se suspendió el LT3 o el placebo durante otras 2 semanas y se realizaron mediciones semanales. realizado para TSH sérica, tiroxina libre y triyodotironina libre (690). El resultado primario fue el hipotiroidismo. puntuación de síntomas (escala de Billiewicz), que se determinó en un modo doble ciego en el momento del retiro de LT4 y cada 2 semanas hasta el final del estudio. El método de aleatorización fue una secuencia numérica generada por computadora; el grupo LT3 fue significativamente mayores que el grupo de placebo (edad media 64 años en comparación con 46), lo que sugiere un desequilibrio en la aleatorización (690). No se informó el estadio de la enfermedad de los participantes. Aproximadamente El 15% de los participantes se retiraron de este ensayo (dos en el grupo placebo). grupo y uno en el grupo LT3). Leboeuf et al. (690) reportado No hay diferencias significativas entre las dos hormonas tiroideas.

grupos de protocolos de abstinencia para las puntuaciones de los síntomas de hipotiroidismo en cualquier momento del ensayo en un análisis basado en protocolo. En el momento de la ablación o la exploración de todo el cuerpo, la TSH media no fue significativamente diferente entre grupos. En resumen, disponible La evidencia de ECA recientes sugiere que la LT4 directa retiro o retiro de LT4 con sustitución de LT3 en inicial semanas se asocia con una calidad de vida similar a corto plazo y puntuaciones de síntomas de hipotiroidismo; Además, la tasa de éxito de la ablación de restos parece comparable.

Hay algunas pruebas observacionales contradictorias sobre si cualquier nivel específico de TSH previo a la administración de RAI está asociado con éxito de la ablación de restos (692–696). Por ejemplo, en un análisis secundario de un ECA de actividad de ablación de remanentes RAI, Fallahi et al. (692) informaron que una TSH pre-RAI de >25 después de la abstinencia de hormona tiroidea (LT4 y LT3) se asoció significativamente con una mayor probabilidad de éxito. ablación remanente (odds ratio 2,36, [IC 95% 1,28–4,35], p = 0,006), después del ajuste por actividad RAI, suero basal Tg, nivel de TSH on-LT4, sexo, edad, histología, captación inicial de RAI y extensión de la cirugía). En dos estudios retrospectivos, cada uno incluidos varios cientos de pacientes con CDT que se sometieron a abstinencia de hormona tiroidea, no se observó una asociación significativa entre la TSH pre-RAI y la tasa de recuperación remanente exitosa. ablación, en respectivos análisis multivariados ajustados por variables relevantes como extensión de la enfermedad, actividad de 131I y sexo (695,696). Sin embargo, es posible que los resultados de estos dos estudios no necesariamente extrapolarse a niveles de TSH por debajo de 30 mU/L, dado que los pacientes con tales umbrales de TSH generalmente no eran considerados elegibles para la ablación RAI en estos estudios. Pre-RAI La ablación de TSH no fue un predictor significativo de estar libre de enfermedad sin tratamiento adicional en un subgrupo secundario. análisis de 50 pacientes a los que se les retiró la hormona tiroidea, pero el pequeño número de pacientes en este subgrupo puede han limitado el poder estadístico para un análisis multivariado (694). En resumen, existe cierta incertidumbre sobre la óptima nivel de TSH antes del tratamiento con RAI después de la hormona tiroidea abstinencia al considerar los efectos de los resultados a largo plazo.

[B39] ¿Se puede utilizar rhTSH (Thyrogen) como alternativa a la abstinencia de tiroxina para el remanente ablación o terapia adyuvante en pacientes que tienen ¿Se ha sometido a tiroidectomía casi total o total?

& RECOMENDACIÓN 54

(A) En pacientes con CDT de riesgo bajo de ATA y de riesgo intermedio de ATA sin afectación extensa de los ganglios linfáticos (es decir, T1–T3, N0/Nx/N1a, M0), en quienes la ablación de restos de RAI o Si se planifica una terapia adyuvante, la preparación con estimulación con rhTSH es una alternativa aceptable a la retirada de la hormona tiroidea para lograr la ablación remanente, según la evidencia de calidad de vida superior a corto plazo, no inferioridad del remanente eficacia de la ablación y múltiples observaciones consistentes que sugieren que no hay diferencias significativas en los resultados a largo plazo.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) En pacientes con DTC de riesgo intermedio ATA que tienen Enfermedad extensa de los ganglios linfáticos (múltiples clínicamente involucrados). LN) en ausencia de metástasis a distancia, preparación con La estimulación con rhTSH puede considerarse como una alternativa a la abstinencia de hormona tiroidea antes del tratamiento adyuvante con RAI.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(C) En pacientes con DTC de alto riesgo ATA con asistencia mayores riesgos de mortalidad y morbilidad relacionadas con enfermedades. Se necesitan datos más controlados de estudios de resultados a largo plazo, antes de poder recomendar la preparación de rhTSH para el tratamiento adyuvante con RAI.

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

(D) En pacientes con CDT de cualquier nivel de riesgo con comorbilidad significativa que pueda impedir la administración de hormona tiroidea. abstinencia antes de la administración de yodo RAI, rhTSH Se debe considerar la preparación. Comorbilidad significativa puede incluir (a) una afección médica o psiquiátrica importante que podría exacerbarse de forma aguda con hipotiroidismo, lo que provocaría un evento adverso grave, o (b) incapacidad para montar una respuesta endógena adecuada de TSH con abstinencia de hormona tiroidea.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

La tirotropina humana recombinante (nombre comercial Thyrogen) es actualmente aprobado por muchas autoridades internacionales, incluyendo la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y Health Canada para su uso en preparación para la ablación de restos de RAI en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi total o total por cáncer de tiroides bien diferenciado y que no tienen evidencia de metástasis a distancia (FDA, www.accessdata.fda.gov; Health Canada, <http://webprod.hc-sc.gc.ca>). Datos de un estudio observacional de uso compasivo sugieren que rhTSH aumenta las mediciones de TSH sérica en pacientes que incapaz de montar un aumento endógeno de TSH y parece reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con el hipotiroidismo en pacientes con comorbilidad médica o psiquiátrica significativa (697). Algunas de las complicaciones que se informó que se evitaron por el uso de rhTSH incluyó el empeoramiento de la enfermedad psiquiátrica, compromiso respiratorio, compromiso del sistema nervioso central (SNC), agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y agravamiento de la enfermedad de las arterias coronarias (697).

Múltiples ECA se han centrado en los resultados de la ablación de restos a corto plazo en CDT de riesgo bajo e intermedio con menor características de riesgo, usando rhTSH en comparación con la hormona tiroidea retiro. En seis ECA de pacientes con enfermedad bien diferenciada Cáncer de tiroides sin metástasis a distancia sometido a RAI. ablación remanente (T1–T3, N1 o N0, todos M0), la tasa de ablación remanente exitosa, no fue significativamente diferente después de la preparación de rhTSH en comparación con la hormona tiroidea abstinencia, utilizando actividades de dosis de 131I que oscilan entre 30 y 100 mCi (691,698–702). Pacientes con linfa cervical resecada Las metástasis ganglionares se incluyeron en cinco de estos ensayos. (691,699–702), y se puede suponer que se limitan a el cuello central, dada la extensión de la cirugía primaria descrita en estos estudios. En un ensayo, una restricción adicional de inclusión fue menos de cinco ganglios positivos en el momento de la cirugía primaria (702). Algunas limitaciones potenciales de los ECA existentes en esta área incluyen la falta de cegamiento de los pacientes. y médicos tratantes (porque no era factible). En cinco de los ECA que examinaron la calidad de vida relacionada con la salud Alrededor del momento de la ablación remanente, este resultado fue significativamente peor en pacientes que se sometieron a hormona tiroidea. abstinencia en comparación con la preparación de rhTSH, y esto fue atribuido a síntomas de hipotiroidismo (691,699–702). Sin embargo, en tres de estos ECA, que examinaron

calidad de vida, no hubo diferencias significativas en las mediciones entre los pacientes que habían recibido rhTSH en comparación con aquellos que recibieron preparación para la retirada de hormona tiroidea, 3 o más meses después de la ablación del remanente RAI (699,701,702). Un ECA más pequeño que incluyó un total de 25 individuos que habían descubierto incidentalmente PTC durante el curso de una tiroidectomía por bocio multinodular, mostró que las mediciones medias de Tg fueron similares en varios momentos de aproximadamente 20 meses en 13 individuos que estaban preparados para la ablación remanente, usando rhTSH dentro de una semana después de la tiroidectomía, en comparación con aquellos preparados mediante la retirada de LT4 durante 4 a 6 semanas después de la operación (703). Un metanálisis que reunió datos de 1535 pacientes en los siete ensayos descritos en este documento sugirió que las tasas de éxito de la ablación remanente no fueron significativamente diferentes con rhTSH en comparación con la abstinencia de hormona tiroidea (cociente de riesgo 0,97 [IC 95 % 0,94-1,01])

(704). Además, un análisis conjunto sugirió que las medidas de calidad de vida fueron superiores el día de la ablación remanente en el grupo de rhTSH, sin diferencias significativas entre los grupos 3 meses después (704). Otro metanálisis que incluyó seis de los ECA mencionados anteriormente también sugirió que el éxito de la ablación de restos no fue significativamente diferente entre los pacientes preparados con rhTSH o abstinencia de hormona tiroidea, y este resultado fue sólido al utilizar una variedad de definiciones de éxito de la ablación de restos (705). En resumen, el uso de rhTSH como preparación para la ablación de remanentes se asocia con una calidad de vida superior a corto plazo y tasas similares de ablación exitosa de remanentes en comparación con la abstinencia tradicional de hormona tiroidea.

Hay algunos datos limitados sobre los resultados a largo plazo después de la preparación de rhTSH para el tratamiento con RAI en comparación con la abstinencia de hormona tiroidea. En un ECA antes mencionado en pacientes con riesgo bajo e intermedio de ATA (700), los datos de seguimiento se informaron con una mediana de 3,7 años después para 51 de los 63 pacientes originales, y las tasas de reoperación por recurrencia del cuello cervical fueron esencialmente idénticas entre grupos (4% de los pacientes), sin muertes (706). En el mismo estudio, se realizó un tratamiento repetido con 131I para Tg detectable o evidencia de enfermedad por imágenes en 4 de los 28 pacientes en el grupo de rhTSH y en 5 de los 23 pacientes en el grupo de hipotiroidismo en este estudio (706). El bajo número de muertes y recurrencias relacionadas con el cáncer de tiroides en este pequeño ensayo limita la capacidad de realizar comparaciones estadísticas significativas de los resultados a largo plazo. En otro ECA que incluyó 44 pacientes con CDT con niveles de riesgo mixto, que fueron sometidos a preparación de rhTSH ($n = 24$) para tratamiento con RAI dentro de una semana después de la cirugía o de 4 a 6 semanas de abstinencia de LT4 ($n = 20$), después de un seguimiento medio En un período de investigación de aproximadamente 52 meses, sólo se demostró histológicamente que un individuo en el grupo rhTSH tenía enfermedad recurrente (ganglios linfáticos y huesos) (707). Sin embargo, es probable que este estudio no tuviera el poder suficiente para detectar diferencias significativas en este resultado, y el análisis de los datos finales estaría limitado por la falta de datos disponibles en el seguimiento final (es decir, en curso) para el 18 % de los participantes del ensayo (707). . En un estudio observacional prospectivo (694) y dos retrospectivos (708,709) que incluyeron en gran medida a pacientes con CDT de riesgo bajo e intermedio de ATA, no se observó ninguna diferencia significativa en la presencia a largo plazo de enfermedad clínicamente significativa, independientemente de si (se utilizó otra rhTSH o abstinencia de hormona tiroidea en la preparación para la RAI terapéutica para pacientes con CDT). En un análisis de subgrupos de 183 pacientes con CDT con enfermedad ganglionar de nivel N1b de uno de los estudios retrospectivos mencionados, las tasas de enfermedad clínicamente significativa a largo plazo fueron similares entre los grupos de riesgo (es decir, bajo riesgo

la tasa de NED en el último seguimiento no fue significativamente diferente en pacientes preparados con abstinencia de hormona tiroidea (26,8%) en comparación con aquellos preparados con rhTSH (33,7%) (708). En un estudio multicéntrico retrospectivo más pequeño, Pitoia et al. (710) informaron que en 45 pacientes consecutivos con anticuerpos Tg negativos y enfermedad T3-T4/N1-Nx/M0, la ausencia de persistencia o recurrencia de la enfermedad después de un seguimiento medio de aproximadamente 3 años fue del 72% en pacientes pretratados con rhTSH y 59% en aquellos pretratados con abstinencia de hormona tiroidea ($p = 0,03$). En un análisis retrospectivo multicéntrico de pacientes con enfermedad T4 con o sin metástasis ganglionares o a distancia (T4, N0/N1, M0/M1), la tasa de Tg estimulada <2 ng/mL Tg entre pacientes con anticuerpos negativos fue 67,7% (42 de 62) en pacientes preparados para tratamiento RAI con rhTSH, en comparación con 57,8% (37 de 64) en aquellos preparados con abstinencia de hormona tiroidea (seguimiento de 6 meses) (711). En un análisis retrospectivo de 175 pacientes con enfermedad metastásica pulmonar y/o ósea ávida de RAI, los autores no observaron diferencias significativas en la supervivencia general después de un período de seguimiento medio de 5,5 años, entre los pacientes preparados antes del tratamiento con RAI con rhTSH sola. para todos los tratamientos con RAI, abstinencia de hormona tiroidea para todos los tratamientos con RAI, o abstinencia de hormona tiroidea para tratamientos iniciales seguida de rhTSH para tratamientos posteriores (712). En este estudio, se realizaron estudios de dosimetría sanguínea y de cuerpo entero en todos los pacientes; por lo tanto, es posible que los resultados no se puedan extrapolar a la dosis fija de RAI. Algunas diferencias importantes entre los grupos de este estudio que podrían haber impactado los hallazgos incluyeron diferencias en las actividades acumulativas de RAI recibidas y un seguimiento más prolongado en los grupos que tuvieron abstinencia de hormona tiroidea (712). Aunque los autores realizaron un análisis multivariable examinando los predictores de supervivencia general y el método de estimulación con TSH no fue significativo, este modelo no se ajustó para estas variables. En un análisis retrospectivo de dos centros que comparó las respuestas al tratamiento utilizando los criterios RECIST 1.1 en 56 pacientes con enfermedad metastásica a distancia pretratados con rhTSH o abstinencia de hormona tiroidea antes de la RAI, no hubo diferencias en los resultados entre los grupos después de un seguimiento medio. período de aproximadamente 6 años (713). También en este estudio hubo importantes diferencias iniciales entre los grupos, como las tasas de uso de la dosimetría y la actividad media acumulada del RAI.

Las tasas de xerostomía, leucopenia o trombocitopenia no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento en este estudio. La tasa de mortalidad general fue del 20% en el grupo de rhTSH (3 de 15) y del 7,3% en el grupo de abstinencia de hormona tiroidea (3 de 41) ($p = 0,188$) (713), aunque el estudio probablemente no fue lo suficientemente grande como para examinar las diferencias. en este importante resultado. Los hallazgos de este último estudio no se pueden extrapolar fácilmente a los regímenes de tratamiento con dosis fijas de RAI porque el 80% de los individuos en el grupo de rhTSH y el 46% en el grupo de abstinencia de hormona tiroidea recibieron tratamiento con RAI basado en dosimetría. Es evidente que se necesitan ECA que comparen rhTSH con la preparación para la abstinencia de hormona tiroidea antes del tratamiento con RAI para guiar la atención clínica en pacientes con CDT de mayor riesgo.

[B40] ¿Qué actividad del 131I se debe utilizar para la ablación de remanentes o la terapia adyuvante?

& RECOMENDACIÓN 55

(A) Si se realiza ablación de restos de RAI después de tiroidectomía total por cáncer de tiroides de bajo riesgo ATA o enfermedad de riesgo intermedio menor, las características de menor riesgo (es decir, bajo riesgo

metástasis ganglionares centrales del cuello sin otro tipo de metástasis conocidas. enfermedad residual grave o cualquier otra característica adversa), una actividad administrada baja de aproximadamente 30 mCi generalmente se prefiere a actividades administradas más altas.

(Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)

(B) Es posible que sea necesario considerar actividades administradas más altas para pacientes que reciben menos de una tiroidectomía total o casi total en los que se sospecha un remanente más grande o en los que se pretende una terapia adyuvante.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

& RECOMENDACIÓN 56

Cuando el RAI está destinado a la terapia adyuvante inicial para tratar la sospecha de enfermedad residual microscópica, generalmente se recomiendan actividades administradas superiores a las utilizadas para la ablación de restos, hasta 150 mCi (en ausencia de metástasis a distancia conocidas). No está claro si el uso rutinario de actividades administradas más altas (>150 mCi) en este contexto reducirá la recurrencia de la enfermedad estructural para la enfermedad T3 y N1.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

La ablación exitosa de remanentes puede definirse por una Tg sérica estimulada no detectable, en ausencia de anticuerpos Tg que interfieren, con o sin estudios nucleares u otros estudios de imagen confirmatorios. Una definición alternativa en los casos en los que hay anticuerpos Tg presentes es la ausencia de captación visible de RAI en una exploración diagnóstica posterior de RAI. En esta sección, solo incluimos ECA originales publicados o revisiones sistemáticas/metaanálisis de dichos estudios que examinan el impacto de diversas actividades de dosis de 131I en la tasa de ablación exitosa de remanentes o resultados de cáncer de tiroides (incluidas muertes o recurrencias relacionadas con el cáncer de tiroides).) en pacientes adultos con carcinoma de tiroides bien diferenciado que habían sido tratados con tiroidectomía total o casi total y de los que no se sabía que tuvieran ninguna enfermedad residual macroscópica después de la cirugía. Nuestra búsqueda arrojó seis ECA (692.699.701.714–716), en la mayoría de los cuales no se había enmascarado a los pacientes ni a los proveedores de atención médica (699.701.714–716).

En el ensayo de Fallahi et al. (692), el programa de aleatorización fue preparado y ejecutado por un tecnólogo en el laboratorio donde se prepararon las actividades de 131I para su dispensación en viales codificados, sin revelar la actividad administrada a los participantes ni a los proveedores de atención médica. El estadio patológico de la enfermedad de los pacientes incluidos fue el estadio TNM pT1 a pT3 en cuatro ensayos (699,714,715,717), mientras que solo los pacientes pT1 o pT2 fueron elegibles en un ensayo (701), y en el estudio no se informó el tamaño del tumor primario ni la estadificación del tamaño del tumor. dos ensayos (692,716). En cinco de los ensayos se incluyeron algunos pacientes con enfermedad conocida de los ganglios linfáticos de pequeño volumen (699,701,714,715,717), pero los pacientes con enfermedad conocida de los ganglios linfáticos fueron excluidos de un ensayo (692), y en otro ensayo no se informó la estadificación de los ganglios linfáticos (716). . Aunque los niveles específicos y el tamaño de las metástasis en los ganglios linfáticos al inicio del estudio no se informaron claramente, los datos informados sobre la extensión quirúrgica sugirieron que eran consistentes con metástasis en los ganglios centrales del cuello relativamente no voluminosas resecadas en el curso de la tiroidectomía con o sin disección central del cuello (699,701 , 714.715.717).

Las actividades de 131I comparadas fueron las siguientes: 30 mCi en comparación con 100 mCi en cuatro ensayos (692 699 701 714), 50 mCi en comparación con 100 mCi en dos ensayos (715 716) o 30 mCi

en comparación con 60 mCi o 100 mCi en un estudio que comprendía datos agrupados de resultados a largo plazo de dos ensayos más pequeños por etapas del mismo grupo (717).

Se informó que la tasa de ablación remanente exitosa no fue inferior usando una actividad administrada de 30 mCi en comparación con 100 mCi en tres ensayos después de la preparación con abstinencia de hormona tiroidea (699,701,714) y en dos ensayos después de la preparación con rhTSH (699,701), incluidos datos de los dos grandes ensayos de diseño factorial en ambas comparaciones (699 701). Pilli et al. (715) informaron que una actividad administrada de 50 mCi no era inferior a 100 mCi para lograr una ablación exitosa de remanentes, luego de la preparación con rhTSH. Por el contrario, Zaman et al. (716) sugirieron que 100 mCi pueden ser superiores a 50 mCi después de la retirada de la hormona tiroidea, pero el tamaño pequeño (40 pacientes) y la falta de informes de comparaciones estadísticas son limitaciones importantes de este estudio. El tercer ensayo más grande (341 pacientes aleatorizados) realizado por Fallahi et al. (692) informaron que una actividad administrada de 100 mCi era superior a 30 mCi para lograr una ablación exitosa de restos después de la retirada de la hormona tiroidea. La tasa de ablación inicial exitosa de restos (según la definición de los autores principales) fue muy variable entre los ensayos, y se informaron las siguientes tasas después de la administración inicial de 100 mCi de 131I: 64 % en el ensayo de Fallahi et al. (692), el 56% en el ensayo de Maenpaa et al. (714), el 89% en el ensayo de Mallick et al. (699), el 67% en el ensayo de Pilli et al. (715), el 94% en el ensayo de Schlumberger et al. (701), y el 60% en el ensayo de Zaman et al.

(716). Las razones que explican la variabilidad en las tasas de ablación exitosa de remanentes RAI entre los ensayos no se comprenden completamente, pero podrían deberse potencialmente a diferencias en las poblaciones de estudio, la integridad de la cirugía (incluido el tamaño del remanente restante) o la sensibilidad de las técnicas utilizadas para evaluar. resultados (como ensayos de Tg o estudios de diagnóstico por imágenes).

Mallick et al han informado que los efectos secundarios a corto plazo en las semanas posteriores a la ablación remanente son más frecuentes en pacientes tratados con 100 mCi en comparación con actividades de 30 mCi (699,701,714–717), y Maenpaa et al. informaron una tendencia similar. (714). Se ha informado que el tratamiento repetido con 131I adicional es más frecuente en pacientes tratados con 30 mCi en comparación con actividades más elevadas en tres ensayos (692,699,717), pero no en un ensayo (714). Los datos de resultados a largo plazo de ensayos aleatorios en esta área están limitados por tasas de eventos relativamente bajas, lo que potencialmente no tiene suficiente poder estadístico para los análisis. Kukulska et al. (717) siguieron a 390 pacientes que habían sido aleatorizados a actividades administradas de 30, 60 o 100 mCi para la ablación remanente, e informaron las siguientes tasas de eventos después de un período promedio de 10 años después del tratamiento: recaída local en el 2 % después de un período inicial de 30 Actividad de mCi en comparación con el 3 % para actividades administradas inicialmente de 60 o 100 mCi (que no son significativamente diferentes) y recurrencia metastásica a distancia en el 0 % de los pacientes en todos los grupos de tratamiento. Maenpaa et al. (714) siguieron a 160 pacientes que fueron aleatorizados a 30 o 100 mCi durante una mediana de 51 meses, e informaron los siguientes resultados: reoperación para resección de cáncer de tiroides en ganglios linfáticos en el 7% y el 8% de los pacientes que fueron tratados con actividades de 30 y 100 mCi, respectivamente; recurrencia metastásica a distancia en el 0% y el 4% de los pacientes tratados con actividades de 30 y 100 mCi, respectivamente; y ninguna muerte relacionada con el cáncer de tiroides en ninguno de los grupos de tratamiento.

En general, la tasa de ablación exitosa de restos en pacientes que se han sometido a tiroidectomía total o casi total no parece ser inferior en pacientes tratados con 30 mCi comparado con 100 mCi en la mayoría de los estudios que compararon estas actividades y particularmente en estudios que logren el tasas más altas de ablación exitosa. Tasas de efectos adversos a corto plazo Los efectos pueden ser mayores después de la administración de 100 mCi de 131I en comparación con 30 mCi, en un pequeño número de ensayos que examinaron estos resultados. Datos limitados de ECA a largo plazo sobre el impacto de diversas actividades para la ablación de restos o terapia adyuvante están disponibles, pero las recurrencias relacionadas con el cáncer de tiroides o las muertes no parecen ser mayores con el uso de valores iniciales más bajos. actividades para la ablación de restos, en comparación con actividades administradas más altas. Cuatro revisiones sistemáticas y metanálisis recientes informaron resultados que respaldan estas conclusiones (718–721), aunque algunos de los estudios predefinidos Los criterios de inclusión en estas revisiones generalmente no fueron tan estrictos, como se define en nuestra revisión (particularmente para variables como el extensión de la cirugía primaria o la rigurosidad del umbral de Tg en la definición de éxito de la ablación de restos). También es importante señalar que en algunos de estos metanálisis se observó una heterogeneidad (variabilidad) estadísticamente significativa del tratamiento.

Se observó un efecto en los análisis agrupados sobre la ablación exitosa de restos (718,720,721). Una base de datos retrospectiva reciente análisis de Verburg et al. (722) con un seguimiento más prolongado que La mayoría de los estudios anteriores añaden una nota de precaución para el uso de niveles más bajos actividades administradas en pacientes mayores de bajo riesgo. Siguieron a 698 pacientes con CDT de bajo riesgo (pT1 o pT2 y sin involucrado LN) durante al menos 5 años. No hubo largo plazo (10 a 15 años) supervivencia general o supervivencia específica de la enfermedad diferencias en pacientes más jóvenes (<45 años) que recibieron actividades administradas más bajas de 131I (£ 54 mCi) en comparación con aquellos que reciben actividades administradas superiores. El pacientes mayores (≥ 45 años), sin embargo, que recibieron menos las actividades administradas de 131I (£ 54 mCi) tuvieron una menor supervivencia específica de la enfermedad en comparación con aquellos que recibieron actividades administradas superiores. La enfermedad se definió como imágenes estructurales o funcionales anormales o un nivel sérico detectable. Tg después de la estimulación con TSH. El absoluto específico de la enfermedad la supervivencia se mantuvo alta incluso en los pacientes que recibieron menor actividades administradas de 131I, y no hubo diferencias en la supervivencia general en estos pacientes mayores.

En 2009, el grupo de trabajo sobre directrices de la ATA recomendó una actividad administrada fija de entre 100 y 200 mCi para tratamiento adyuvante con RAI si hay enfermedad microscópica residual sospecha) o si una variante histológica agresiva de DTC estaba presente (25). Desde entonces, al menos cinco retrospectivas, Los estudios de una sola institución han comparado los resultados clínicos. siguiendo varias actividades fijas de RAI adyuvante en ATA pacientes de riesgo intermedio y ATA de mayor riesgo, sin metástasis a distancia (723–726). Al comparar las tasas de enfermedad persistencia o recurrencia en 225 ATA CDT de riesgo intermedio pacientes tratados con 30 a 50 mCi en comparación con ≥ 100 mCi de adyuvante RAI, Castagna et al. (723) no reportaron cambios significativos diferencia en las tasas de ablación exitosa de restos o en la persistencia/ recurrencia de la enfermedad a largo plazo entre grupos. Sin embargo, hubo algunas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento que pueden haber influido en estos resultados, incluido un mayor número de hombres e individuos con enfermedad ganglionar lateral del cuello y un período de seguimiento más prolongado (lo que puede aumentar la tasa de detección) en el grupo de mayor actividad administrada de este estudio (723). En otro estudio

incluidos 176 pacientes con CDT con un tamaño de tumor primario de £ 2 cm de diámetro y extensión microscópica extratiroidea, no Se encontraron diferencias significativas al comparar las tasas de ablación remanente exitosa y recurrencias a largo plazo en pacientes tratados con 30 mCi de 131I en comparación con 149 mCi (724). En este estudio, no se observaron recurrencias en ninguno de los grupos. después de una mediana de seguimiento de 7,2 años. Aunque la media El tamaño del tumor primario fue mayor en el grupo tratado con actividades más altas en comparación con el grupo de menor actividad En este estudio ($p < 0,001$), la diferencia en el diámetro medio del tumor fue de sólo 2 mm, por lo que puede ser de valor clínico cuestionable. importancia (724). Kruijff et al. (725) informaron los resultados de múltiples análisis de subgrupos secundarios sobre datos de 341 pacientes con PTC T3, en los que se administró 131I posquirúrgico Se comparó una actividad de £75 mCi con >75 mCi. En este estudio, las tasas respectivas de recurrencia de la enfermedad, mortalidad y Tg estimulada >2 ng/mL no fueron significativamente diferentes en el grupo de menor actividad administrada (es decir, 7%, 3%, 72%), en comparación con el grupo de mayor actividad (12%, 17%, 64%) (valores de p respectivos de 0,55, 0,43, 0,40). Además, en este estudio, un análisis multivariado que utilizó datos de 1171 pacientes con CDT de riesgo mixto sin metástasis a distancia sugirió que no hubo diferencias significativas en el riesgo de recurrencia de la enfermedad con el uso de >75 mCi de 131I postoperatoriamente en comparación con £75 mCi (mayor índice de riesgo de actividad administrado 1,57 [IC 95% 0,61–3,98], $p = 0,341$), después del ajuste por edad, sexo, tamaño del tumor primario, presencia de invasión vascular, multifocalidad y positividad de los ganglios linfáticos, con un período de seguimiento medio de 60 meses) (725). En otro estudio que compara tasas de recurrencia/persistencia estructural de la enfermedad en 181 pacientes con ganglios linfáticos N1b positivos, Sabra et al. (726) no informaron diferencias estadísticamente significativas entre los siguientes categorías aproximadas de actividad fija administrada: 75–139 mCi con una mediana de 102 mCi (31%), 140–169 mCi con una mediana de 150 mCi (32%) y 170–468 mCi con una mediana de 202 mCi (23%) ($p = 0,17$). Consistente con este hallazgo, no hay correlación significativa entre la actividad RAI y en este estudio se observó la mejor respuesta clínica. En los respectivos análisis de subgrupos secundarios, se encontró una respuesta a la dosis. Aparente en individuos de ≥ 45 años de edad, pero no en los más jóvenes. individuos, y los autores advirtieron sobre el uso de fija Actividades RAI que superan los 150 mCi debido a preocupaciones sobre toxicidad potencial en el contexto de insuficiencia renal (726). En los tres estudios que utilizaron la abstinencia de hormona tiroidea o rhTSH para la preparación del tratamiento con RAI (723,725,726), no se informaron datos suficientes para hacer una interpretación significativa sobre cualquier relación entre la actividad administrada en el contexto del método de preparación. En un estudio, el tratamiento adyuvante con RAI se realizó en el postoperatorio, presumiblemente sin inicio de hormona tiroidea porque rhTSH no fue reportado ser usado (724). Ninguno de los estudios antes mencionados (723–726) informaron sobre la toxicidad del RAI o los resultados de calidad de vida; además, la enfermedad T4 no se incluyó en estos estudios. En general, hay poca evidencia que sugiera que el aumento de las actividades administradas de RAI adyuvante esté necesariamente asociado con una mejora de los resultados clínicos para pacientes con enfermedad ATA de riesgo intermedio y alto sin evidencia de enfermedad persistente. Hay una importante Necesidad insatisfecha de ECA que examinen los estudios relacionados con el cáncer de tiroides. Resultados, calidad de vida y toxicidades en pacientes con ATA. Cáncer de tiroides de nivel intermedio o superior, en ausencia de enfermedad residual macroscópica o metástasis a distancia.

[B41] ¿Es necesaria una dieta baja en yodo antes de la ablación de restos?

& RECOMENDACIÓN 57

Se debe considerar una dieta baja en yodo (LID) durante aproximadamente 1 a 2 semanas para pacientes sometidos a ablación o tratamiento de restos de RAI.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Es importante que los proveedores de atención médica pregunten sobre antecedentes de posible exposición a dosis altas de yodo (p. ej., contraste intravenoso, amiodarona u otros) al considerar el momento de programar la terapia RAI o las imágenes. No hay estudios que examinen si el uso de un LID en preparación para la ablación o el tratamiento de restos de RAI afecta las tasas de mortalidad o recurrencia de la enfermedad a largo plazo. En una revisión sistemática reciente de estudios observacionales en esta área, los LID más comúnmente estudiados permitieron £50 Ig/d de yodo durante 1 a 2 semanas y que el uso de LID parecía estar asociado con una reducción en la excreción urinaria de yodo como así como un aumento en la absorción de ^{131}I , en comparación con ningún LID (727). Existe evidencia contradictoria sobre el impacto de una LID en el resultado del éxito de la ablación de remanentes (727), y la mejor evidencia disponible se limita en gran medida a análisis retrospectivos, utilizando controles históricos (728,729). En un estudio que incluyó un total de 120 pacientes, el uso de una LID de 4 días (con restricción de mariscos durante 1 semana) se asoció con una mayor tasa de éxito de la ablación remanente (definida por la ausencia de actividad del cuello y Tg estimulada $<2 \text{ ng /ml}$) en comparación con ningún LID (728). En un estudio que incluyó un total de 94 pacientes, comparando una LID más estricta con una dieta menos estricta de sal/vitaminas/mariscos restringidos, cada uno durante 10 a 14 días, no hubo diferencias significativas en la tasa de ablación remanente exitosa, utilizando un método visual. exploración ^{131}I negativa para definir ese resultado (729). Se desconoce el rigor y la duración óptimos de la LID (si corresponde) antes de la RAI terapéutica. En un ECA que incluyó a 46 pacientes, el aumento en la captación de ^{131}I y la reducción en la excreción urinaria de yodo no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que siguieron una LID durante 2 semanas en comparación con 3 semanas antes de la exploración RAI (730), lo que sugiere que puede haber pocas razones para extender el LID más allá de 2 semanas. Sin embargo, se ha informado una falta de asociación entre la excreción urinaria de yodo y la tasa de ablación exitosa de la tiroides en pacientes a los que no se les recibió específicamente una LID (731); La ausencia de un grupo de comparación de LID específico en este estudio puede limitar la generalización de los hallazgos a situaciones en las que se prescribe un LID específico. Sin embargo, tales hallazgos pueden sugerir que la medición rutinaria de la excreción urinaria de yodo, fuera de un posible entorno de investigación o de una sospecha de contaminación por yodo, puede no ser necesaria.

Aunque las LID pueden ser engorrosas o desagradables, los efectos secundarios graves son relativamente poco frecuentes (727), y los informes de casos de hiponatremia potencialmente mortal se produjeron principalmente en pacientes de edad avanzada que fueron sometidos a abstinencia de hormona tiroidea, a menudo en presencia de enfermedad metastásica. enfermedad, a veces tratada simultáneamente con diuréticos tiazídicos, y con una duración de la LID superior a una semana en la mayoría de los casos (732). Es importante evitar la restricción de sal no yodada durante la LID, ya que esto puede estar asociado con hiponatremia, especialmente en pacientes sometidos a abstinencia de hormona tiroidea. Algunos ejemplos de descripciones de LID para pacientes se pueden encontrar en el siguiente

sitios web: ATA (www.thyroid.org/faq-low-iodine-diet/), ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association, Inc. (<http://thyca.org/rai.htm#diet>), Light of Life Foundation (www.checkyourneck.com/About-Thyroid-Cancer/Low-Iodine-Cookbook) y Thyroid Cancer Canada (www.thyroidcancercanada.org/userfiles/files/LID_English_Aug_2013_final.pdf).

[B42] ¿Se debe realizar una exploración posterior a la terapia después de la ablación del remanente o la terapia adyuvante?

& RECOMENDACIÓN 58

Se recomienda una WBS posterior a la terapia (con o sin SPECT/CT) después de la ablación o el tratamiento de restos de RAI, para informar la estadificación de la enfermedad y documentar la avidez de RAI de cualquier enfermedad estructural.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

La literatura sobre la utilidad de las exploraciones RAI posteriores al tratamiento se basa en gran medida en estudios retrospectivos de un solo centro (643,733–736), muchos de los cuales incluyeron una proporción relativamente grande de pacientes con CDT de riesgo intermedio y alto de ATA (643,733,734). En una comparación de los resultados de las exploraciones con ^{131}I previas a la terapia con las exploraciones posteriores a la terapia, se informó que la tasa de lesiones recién descubiertas en las exploraciones posteriores a la terapia estaba entre el 6% y el 13%. En un estudio que examinó exploraciones posteriores a la ablación de restos en 60 pacientes con CDT, el estadio de la enfermedad se alteró en el 8,3 % de los individuos (735). En la literatura más antigua, se había informado que la exploración posterior al tratamiento demostró nuevos hallazgos en el 31% de los 39 casos estudiados, pero la detección de focos tiroideos se incluyó en ese resultado, mientras que casi un tercio de los pacientes (12 de 39) tuvieron una Una porción considerable de su tiroides permanece después de la cirugía primaria (736). En la literatura reciente sobre exploraciones posteriores a la terapia, las actividades de ^{131}I oscilaron entre 30 y 300 mCi (733–735), y el momento de las exploraciones fue entre 2 y 12 días después de la RAI terapéutica (643,733–735,737,738), y algunos estudios prescribieron una LID preparatoria (643,735,738) y otros que no prescriben dicha dieta (733,734). En un estudio, se compararon las imágenes de exploración posteriores al tratamiento al tercer y séptimo día después de la administración ablativa o terapéutica de RAI para el CDT de riesgo mixto (después de la abstinencia de hormona tiroidea) (738). Los autores de este estudio informaron que la concordancia de las lesiones detectadas en ambas exploraciones fue del 80,5% (108 de 135 pacientes), con un 7,5% de las exploraciones tempranas que proporcionaron más información que las tardías y un 12% de las exploraciones tardías que proporcionaron más información que las primeras. (738). Una limitación en la interpretación de la literatura sobre exploraciones posteriores a la terapia es que no siempre se confirmó que todas las lesiones identificadas en las exploraciones posteriores a la terapia representaran una enfermedad estructural (es decir, utilizando imágenes transversales, histopatología o datos de resultados a largo plazo), y los lectores de Las exploraciones posteriores al tratamiento generalmente no estaban cegados específicamente a los resultados de otras investigaciones, como las exploraciones

La utilidad potencial de la combinación de exploración post-terapia RAI junto con SPECT/CT se ha examinado en múltiples estudios prospectivos (737,739,740) y retrospectivos (741–743). La mayoría de estos estudios (737,739–742) han confirmado de forma independiente la presencia de la enfermedad mediante estudios de imagen alternativos, histopatología o seguimiento clínico. En un solo centro

En un estudio de 170 pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado con niveles de riesgo mixto, se estimó que la combinación de exploración RAI posterior al tratamiento y SPECT/TC de cuello/tórax tenía una sensibilidad del 78 % [IC del 95 %: 60 %-90 %] , con una especificidad del 100 % (las exploraciones negativas o indeterminadas se agruparon como negativas), para el resultado de enfermedad persistente/recurrente (período mediano de seguimiento del estudio de 29 meses) (737). Además, en un análisis multivariado informado en este estudio, la exploración RAI posterior al tratamiento con SPECT/TC predijo de manera significativa e independiente un mayor riesgo de persistencia/recurrencia futura de la enfermedad (HR 65,2 [IC 95 % 26,0–163,4]) (737). En un estudio de un solo centro de 81 pacientes con CDT que se sometieron a una exploración posterapia con 131I junto con SPECT-TC espiral del cuello, el 1,6% de los 61 pacientes con gammagrafía cervical negativa-SPECT/TC tenían evidencia de gammagrafía cervical anormal 5 meses después, mientras que 3 de los 20 pacientes (15%) con gammagrafía cervical posterapia-SPECT/TC positiva o indeterminada, tuvieron gammagrafía cervical anormal 5 meses después (741).

El valor incremental de SPECT/CT en el impacto de la planificación terapéutica parece ser mayor en los estudios en los que su uso se reservó para situaciones de incertidumbre diagnóstica por exploración posterior a la terapia (afectó la terapia en el 24,4% [8 de 33] de los casos, todos los cuales desaparecieron). (739), o cuando la enfermedad estaba avanzada y la WBS no fue concluyente (afectó el tratamiento en el 35 % [8 de 23] de dichos pacientes en otro estudio) (740). Se estimó que la adición rutinaria de SPECT/CT de cuello/tórax a todas las exploraciones posteriores a la terapia altera la estimación del riesgo de recurrencia de ATA posquirúrgica en el 6,4 % (7 de 109) de los pacientes (743), impacta la planificación terapéutica en aproximadamente el 2 % de los casos (742), y reducir la necesidad de imágenes transversales adicionales en el 20% de los casos (29 de 148). En un estudio que examinó el uso de SPECT/CT cervical/torácica de rutina junto con la exploración posterior a la terapia, la porción de SPECT/CT identificó lesiones no ávidas de yodo en el 22% de los pacientes (32 de 148), aunque el diagnóstico patológico subyacente o la larga duración No se informó claramente la importancia clínica a largo plazo de estas lesiones (es decir, nódulos pulmonares "pequeños" en 19 pacientes, ganglios linfáticos mediastínicos <5 mm en 10 pacientes y metástasis óseas osteolíticas en tres pacientes) (743). En situaciones en las que la SPECT/CT puede no ser factible de realizar junto con una exploración RAI posterior a la terapia, el juicio clínico debe prevalecer sobre la utilidad de estudios de imágenes transversales alternativos, considerando factores como el estadio clínico-patológico, la integridad de la cirugía, tiroglobulinemia inapropiada y, si se realiza, el resultado de la exploración RAI posterior a la terapia.

[B43] Manejo temprano del CDT después del tratamiento inicial

[B44] ¿Cuál es el grado apropiado de supresión inicial de TSH?

& RECOMENDACIÓN 59

(A) Para pacientes con cáncer de tiroides de alto riesgo, se recomienda la supresión inicial de TSH por debajo de 0,1 mU/L.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Para pacientes con cáncer de tiroides de riesgo intermedio, se recomienda la supresión inicial de TSH a 0,1–0,5 mU/L.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(C) Para pacientes de bajo riesgo que se han sometido a ablación de remanentes y tienen niveles séricos de Tg indetectables, la TSH puede mantenerse en el extremo inferior del rango de referencia (0,5 a 2 mU/L) mientras se continúa la vigilancia para detectar recurrencias. Se aplican recomendaciones similares para pacientes de bajo riesgo que no se han sometido a ablación de restos y tienen niveles séricos de Tg indetectables.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(D) Para los pacientes de bajo riesgo que se han sometido a ablación remanente y tienen niveles bajos de Tg en suero, la TSH puede mantenerse en o ligeramente por debajo del límite inferior normal (0,1 a 0,5 mU/L) mientras se mantiene la vigilancia de la recurrencia. Continuó. Se aplican recomendaciones similares para pacientes de bajo riesgo que no se han sometido a ablación de restos, aunque los niveles séricos de Tg pueden ser considerablemente más altos y se debe realizar una vigilancia continua para detectar recurrencias.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(E) Para los pacientes de bajo riesgo que se han sometido a lobectomía, la TSH se puede mantener en el rango de referencia medio a bajo (0,5 a 2 mU/L) mientras se continúa la vigilancia de la recurrencia. Es posible que la terapia con hormona tiroidea no sea necesaria si los pacientes pueden mantener su TSH sérica en este rango objetivo.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

El DTC expresa el receptor de TSH en la membrana celular y responde a la estimulación de TSH aumentando la expresión de varias proteínas específicas de la tiroides (Tg, transportador simbótico de yoduro de sodio) y aumentando las tasas de crecimiento celular (744). La supresión de la TSH mediante dosis suprafisiológicas de LT4 se utiliza comúnmente para tratar a pacientes con cáncer de tiroides en un esfuerzo por disminuir el riesgo de recurrencia (275,671,745–747). Un metanálisis respaldó la eficacia de la terapia de supresión de TSH para prevenir eventos clínicos adversos importantes (RR = 0,73 [IC = 0,60–0,88], p < 0,05) (745). Un gran ECA de Japón (748) mostró que la supervivencia libre de enfermedad era equivalente en pacientes con TSH normal (0,4–5 mU/L) en comparación con aquellos en tratamiento de supresión de LT4 (TSH <0,01 mU/L). La extensión de la enfermedad residual es incierta en estos pacientes, ya que la mayoría no se sometió a tiroidectomía total o ablación RAI y los niveles de Tg no fueron monitoreados ni informados, lo que dificulta las comparaciones directas con un enfoque norteamericano.

Estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado que la supresión de TSH por debajo de 0,1 mU/L puede mejorar los resultados en pacientes con cáncer de tiroides de alto riesgo (275,749), aunque no se ha documentado evidencia de beneficio en pacientes de bajo riesgo. Es posible que grados más altos de supresión, hasta <0,03 mU/L, no ofrezcan ningún beneficio adicional (746). Un estudio de cohorte prospectivo, no aleatorizado (671) de 2936 pacientes encontró que la supervivencia general mejoró significativamente cuando la TSH se suprimió a niveles indetectables en pacientes con enfermedad en estadio III o IV del NTCTCSG y se suprimió al rango subnormal a indetectable en pacientes con enfermedad en estadio II del NTCTCSG; sin embargo, en el último grupo no hubo ningún beneficio incremental al suprimir la TSH a niveles indetectables. Los pacientes en la clasificación en estadio II del NTCTCSG son algo diferentes de los pacientes en estadio II del AJCC/UICC. La supresión de TSH no fue beneficiosa en pacientes con enfermedad en estadio I NTCTCSG. En otro estudio, hubo una asociación positiva entre los niveles séricos de TSH y el riesgo de recurrencia

DIRECTRICES PARA EL NÓDULO TIROIDES/DTC DE ATA

enfermedades y mortalidad relacionada con el cáncer (750). Los efectos adversos de la supresión de TSH pueden incluir las consecuencias conocidas de la tirotoxicosis subclínica, incluida la exacerbación de la angina en pacientes con cardiopatía isquémica, un mayor riesgo de fibrilación auricular en pacientes de edad avanzada (751) y un mayor riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (748,752–754). Por lo tanto, los objetivos óptimos de TSH para pacientes individuales deben equilibrar el beneficio potencial de la supresión de TSH con el posible daño de la tirotoxicosis subclínica, especialmente en pacientes con afecciones médicas que pueden exacerbarse con una supresión agresiva de TSH.

Hay poca evidencia para guiar los objetivos de TSH o el uso de hormona tiroidea en pacientes de bajo riesgo de ATA que se han sometido a lobectomía. La mayoría de los estudios que evalúan la lobectomía en estos pacientes no analizan los objetivos de TSH ni el uso de terapia con hormona tiroidea ni señalan que estos datos no estaban disponibles en las bases de datos estudiadas (318,323–327). Vaisman et al. (328) observaron que "a menudo no se administraba levotiroxina después de la lobectomía si el paciente mantenía las pruebas de función tiroidea dentro del rango de referencia", mientras que Matsuzu et al. (322) señalaron que "la terapia de supresión de TSH se realizó en la mayoría de los casos después de la operación, pero los niveles de TSH de los pacientes no fueron analizados en este estudio". Un estudio reciente de Ebina et al. (755) analizaron retrospectivamente pacientes de bajo riesgo que se habían sometido a lobectomía y no habían recibido terapia con hormona tiroidea. Después de un seguimiento medio de 8,3 años, sólo el 13% de los 674 pacientes sometidos a lobectomía desarrollaron abiertamente hipotiroidismo. Las supervivencias a 10 años por causa específica y por enfermedad no fueron diferentes entre los pacientes sometidos a tiroidectomía versus una operación menor, aunque era común que los pacientes sometidos a lobectomía también recibieran una disección central ipsilateral del cuello. Se necesita más investigación en esta área para ayudar a guiar el tratamiento de los pacientes sometidos a lobectomía por CDT.

[B45] ¿Tiene alguna función la radioterapia o quimioterapia complementarias?

[B46] Radioterapia de haz externo

& RECOMENDACIÓN 60

La EBRT adyuvante de rutina en el cuello no tiene ninguna función en pacientes con CDT después de la extirpación quirúrgica inicial completa del tumor.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

La aplicación de radioterapia adyuvante en el cuello/lecho tiroideo/radioterapia locoregional en pacientes con CDT sigue siendo controvertida. En particular, el uso de radioterapia en el contexto de cirugía inicial/primaria/tiroidectomía no tiene respaldo bibliográfico significativo. Hay informes de respuestas entre pacientes con enfermedad localmente avanzada (756,757) y mejor supervivencia libre de recaída y por causa específica en pacientes mayores de 60 años con extensión extratiroidea pero sin enfermedad residual macroscópica (758), y se puede considerar el uso selectivo en estos pacientes. Aún se desconoce si la radioterapia de haz externo podría reducir el riesgo de recurrencia en el cuello después de una cirugía primaria adecuada y/o un tratamiento RAI en pacientes con subtipos histológicos agresivos (759). Sin embargo, en el contexto de ciertos pacientes individuales que se someten a múltiples y frecuentes reoperaciones seriadas de cuello para paliar la enfermedad recurrente locoregionalmente, se puede considerar la EBRT adyuvante. En tales contextos, los riesgos de reoperaciones en serie adicionales previstas

Los riesgos de la EBRT deben sopesarse cuidadosamente para llegar a decisiones óptimas para cada paciente. El abordaje de los pacientes con resección quirúrgica incompleta manifiesta de la enfermedad se aborda en otra sección (Recomendación 72).

[B47] Terapia adyuvante sistémica

& RECOMENDACIÓN 61

La terapia adyuvante sistémica de rutina no tiene ninguna función en pacientes con CDT (más allá de la terapia supresora de RAI y/o TSH con LT4).

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

No hay datos de ensayos clínicos que indiquen que cualquier terapia adyuvante más allá de la terapia supresora de RAI y/o TSH utilizando LT4 tenga un papel beneficioso neto en los pacientes con CDT. Además, como el pronóstico de los pacientes con CDT en remisión completa y sin ningún indicio de enfermedad sistémica activa es muy bueno (y como las toxicidades e incluso el riesgo de muerte por el uso de terapias con inhibidores de la cinasa son apreciables), las toxicidades/riesgos tienen un gran potencial para exceder el beneficio terapéutico esperado en el contexto adyuvante en la mayoría de los pacientes con CDT.

Sigue siendo incierto si se pueden identificar poblaciones de pacientes con CDT que tengan riesgos futuros suficientemente grandes de enfermedad recurrente para justificar los riesgos correspondientes asociados a la aplicación de la terapia sistémica adyuvante (más allá de la terapia supresora de RAI y/o TSH usando LT4).

La doxorubicina puede actuar como sensibilizador a la radiación en algunos tumores de origen tiroideo (760) y podría considerarse para pacientes con enfermedad localmente avanzada sometidos a radioterapia de haz externo. No está demostrado si los pacientes con Tg elevada en el contexto de una progresión no identificable de la enfermedad anatómica tienen riesgos futuros de enfermedad suficientemente altos como para justificar la aplicación de terapia sistémica adyuvante más allá de la terapia supresora de RAI y/o TSH usando LT4.

[C1] DTC: GESTIÓN A LARGO PLAZO Y AVANZADO
DIRECTRICES PARA EL MANEJO DEL CÁNCER

[C2] ¿Cuáles son las características apropiadas de la gestión a largo plazo?

La vigilancia precisa de una posible recurrencia en pacientes que se cree que están libres de la enfermedad es un objetivo importante del seguimiento a largo plazo. Las pruebas con alta especificidad permiten la identificación de pacientes con pocas probabilidades de experimentar una recurrencia de la enfermedad, de modo que se pueden utilizar estrategias de manejo menos agresivas que pueden ser más rentables y seguras. De manera similar, los pacientes con mayor riesgo de recurrencia son monitoreados de manera más intensiva porque se cree que la detección temprana de la enfermedad recurrente ofrece la mejor oportunidad para un tratamiento eficaz. Un gran estudio (761) encontró que la esperanza de vida residual en pacientes libres de enfermedad tratados con tiroidectomía total o casi total, 131I para ablación de restos y, en algunos casos, dosis altas de 131I para enfermedad residual, era similar a la de la Población holandesa en general. Por el contrario, la esperanza de vida de los pacientes con enfermedad persistente se redujo al 60% de la población general, pero varió ampliamente dependiendo de las características del tumor. La edad no fue un factor en la mortalidad específica de la enfermedad en una comparación de pacientes con individuos de la misma edad en la población holandesa. Por tanto, el tratamiento parece seguro y no acorta la esperanza de vida. Aunque existe una mayor incidencia

pacientes con cáncer han sido reconocidos después de la administración de altas actividades acumulativas de 131I (762,763), en otro estudio no se encontró que este riesgo elevado estuviera asociado con el uso de 131I (764). La terapia RAI en pacientes de bajo riesgo no afectó la mediana de supervivencia general en un estudio (765), pero sí aumentó las segundas neoplasias malignas primarias en otro estudio (766). Este riesgo de segundas neoplasias malignas primarias después del tratamiento con RAI se analiza con más detalle en la sección C33. A los pacientes con enfermedad persistente o recurrente se les ofrece tratamiento para curar o retrasar la morbilidad o mortalidad futura. En ausencia de tales opciones, se utilizan terapias para paliar reduciendo sustancialmente la carga tumoral o previniendo el crecimiento del tumor, prestando especial atención a los tumores que amenazan estructuras críticas.

Un segundo objetivo del seguimiento a largo plazo es controlar la supresión de tiroxina o la terapia de reemplazo para evitar una terapia de reemplazo insuficiente o demasiado agresiva (767).

[C3] ¿Cuáles son los criterios de ausencia de tumor persistente (respuesta excelente)?

En pacientes que se han sometido a tiroidectomía total o casi total y tratamiento RAI (ablación de remanentes, terapia o terapia adyuvante), el estado libre de enfermedad comprende todo lo siguiente (resumido en la Tabla 13):

1. No hay evidencia clínica de tumor 2.

No hay evidencia de imagen de tumor mediante imágenes RAI (no hay captación fuera del lecho tiroideo en la WBS inicial posterior al tratamiento si se realizó, o si la captación fuera del lecho tiroideo había estado presente, no hay evidencia de imagen de tumor en una WBS de diagnóstico reciente o posterior a la terapia) y/o ecografía del cuello 3. Niveles bajos de Tg sérica durante la supresión de TSH (Tg <0,2 ng/mL) o después de la estimulación (Tg <1 ng/mL) en ausencia de anticuerpos que interfieren

[C4] ¿Cuáles son los métodos apropiados para el seguimiento de los pacientes después de la terapia inicial?

[C5] ¿Cuál es el papel de la medición de Tg sérica en el seguimiento del CDT?

& RECOMENDACIÓN 62

(A) La Tg sérica debe medirse mediante un ensayo calibrado con respecto al estándar CRM457. Los anticuerpos contra tiroglobulina deben evaluarse cuantitativamente con cada medición de Tg sérica. Idealmente, la Tg sérica y los anticuerpos anti-Tg deberían evaluarse longitudinalmente en el mismo laboratorio y utilizando el mismo ensayo para un paciente determinado.

(Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)

(B) Durante el seguimiento inicial, la Tg sérica en tratamiento con tiroxina debe medirse cada 6 a 12 meses. Las mediciones de Tg más frecuentes pueden ser apropiadas para pacientes de alto riesgo de ATA.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(C) En pacientes con riesgo bajo e intermedio de ATA que logran una respuesta excelente al tratamiento, no se ha establecido la utilidad de pruebas de Tg posteriores. El intervalo de tiempo entre las mediciones de Tg sérica se puede alargar hasta al menos 12 a 24 meses.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(D) La TSH sérica debe medirse al menos cada 12 meses en todos los pacientes que reciben terapia con hormona tiroidea.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

(E) A los pacientes de alto riesgo ATA (independientemente de la respuesta al tratamiento) y a todos los pacientes con respuesta bioquímica incompleta, estructural incompleta o indeterminada se les debe seguir midiendo la Tg al menos cada 6 a 12 meses durante varios años.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

& RECOMENDACIÓN 63

(A) En pacientes de riesgo bajo e intermedio con ATA que han recibido ablación remanente o terapia adyuvante y ecografía cervical negativa, se debe medir la Tg sérica a los 6-18 meses en terapia con tiroxina con un ensayo de Tg sensible (<0,2 ng /mL) o después de estimulación con TSH para verificar ausencia de enfermedad (excelente respuesta).

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) No se recomienda repetir la prueba de Tg estimulada por TSH en pacientes de riesgo bajo e intermedio con una respuesta excelente al tratamiento.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(C) Se puede considerar una prueba posterior de Tg estimulada por TSH en pacientes con una respuesta indeterminada, bioquímica incompleta o estructural incompleta luego de terapias adicionales o una disminución espontánea en los valores de Tg en la terapia con hormona tiroidea con el tiempo para reevaluar la respuesta a terapia.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Rara vez se necesitan pruebas estimuladas posteriores para aquellos con NED, porque rara vez se observan beneficios en esta población de pacientes con pruebas repetidas de Tg estimuladas por TSH (590,594,597,768). El uso de métodos sensibles para la Tg sérica puede obviar la necesidad de estimulación con rhTSH en pacientes de bajo riesgo con una Tg en tratamiento con LT4 por debajo de 0,1 a 0,2 ng/ml (393.587.595.601.606.769).

[C6] Medición de Tg sérica y utilidad clínica La medición de los niveles de Tg sérica es una modalidad importante para monitorear a los pacientes en busca de enfermedad residual o recurrente. Actualmente, la mayoría de los laboratorios utilizan ensayos inmunométricos para medir la Tg sérica y es importante que estos ensayos estén calibrados con respecto al estándar internacional CRM-457. A pesar de las mejoras en la estandarización de los ensayos de Tg, todavía hay una diferencia doble entre algunos ensayos (316,770), lo que lleva a recomendar que las mediciones en pacientes individuales se realicen con el mismo ensayo a lo largo del tiempo. Los ensayos inmunométricos son propensos a la interferencia de los autoanticuerpos anti-Tg, que comúnmente causan mediciones de Tg sérica falsamente bajas. Además, la variabilidad en los ensayos de autoanticuerpos Tg puede dar lugar a niveles de anticuerpos falsamente negativos asociados con una Tg sérica engañosamente indetectable debido a los anticuerpos que están presentes pero no se detectan (771). Los ensayos para autoanticuerpos anti-Tg adolecen de una variación y falta de concordancia similar a los ensayos de Tg (608,772), tanto los ensayos de autoanticuerpos Tg como los de autoanticuerpos Tg pueden verse afectados por anticuerpos heterófilos (773,774). Se debe sospechar la presencia de autoanticuerpos Tg cuando la patología quirúrgica indica la presencia de tiroiditis de Hashimoto de fondo (775). Mientras que hay

DIRECTRICES PARA EL NÓDULO TIROIDES/DTC DE ATA

No existe un método que elimine de manera confiable la interferencia de anticuerpos Tg, los radioinmunoensayos para Tg pueden ser menos propensos a la interferencia de anticuerpos, lo que ocasionalmente puede resultar en resultados falsos. niveles elevados de Tg (776–778). Sin embargo, los radioinmunoensayos para Tg no están tan ampliamente disponibles, pueden ser menos sensibles que ensayos inmunométricos para detectar pequeñas cantidades de residuos tumor y su papel en la atención clínica de los pacientes es incierto. En ausencia de interferencia de anticuerpos, la Tg sérica tiene un alto grado de sensibilidad y especificidad para detectar la tiroides cáncer, especialmente después de tiroidectomía total y restos ablación. En pacientes con bajo riesgo de recurrencia, la Tg sérica La medición en el momento de la ablación remanente/terapia adyuvante puede ser útil para predecir la posterior ausencia de enfermedad. estado (605).

La mayoría de los datos provienen de estudios que utilizan métodos con una sensibilidad funcional de 1 ng/ml. Sensibilidad funcional de muchos. ensayos contemporáneos es £0,1 ng/mL, lo que puede conducir a mayor dependencia de Tg en la terapia con hormona tiroidea en lugar de realizar la determinación de Tg después de la estimulación con TSH. Debido a que la estimulación con TSH generalmente aumenta la Tg sérica basal de 5 a 10 veces, niveles significativos de Tg en suero (>1 a 2 ng/ml) encontrado después de la estimulación con TSH cuando se utiliza un ensayo con un Ya se puede predecir una sensibilidad funcional de 0,5 a 1 ng/ml en pacientes que reciben tratamiento con LT4 sin estimulación con TSH. mediante un ensayo de Tg altamente sensible cuando los niveles de Tg están por encima 0,2 ng/ml.

Se observan los grados más altos de sensibilidad a la Tg sérica. después de la abstinencia de hormona tiroidea o estimulación usando rhTSH (779). Mediciones de Tg sérica obtenidas durante supresión de la hormona tiroidea de la TSH y, con menos frecuencia, después de la estimulación con TSH puede no identificar a los pacientes con cantidades relativamente pequeñas de tumor residual (583,649, 780.781). Estas cantidades mínimas de enfermedad residual son a menudo se localiza en el cuello y se realiza una ecografía del cuello en estos casos. pacientes ofrece la mejor oportunidad para reconocer o excluir Enfermedad neoplásica incluso cuando la Tg sérica es indetectable. (297.782.783). Por el contrario, incluso la medición de Tg estimulada por TSH puede no identificar a pacientes con tumores clínicamente significativos debido a la presencia de anticuerpos anti-Tg o, con menos frecuencia, a la presencia de Tg estimulada por TSH. debido a una producción y secreción defectuosa o ausente de Tg inmunorreactiva por células tumorales (649.780). niveles de tg debe interpretarse a la luz de la probabilidad previa a la prueba de Tumor residual clínicamente significativo. Una persona agresiva o mal El tumor diferenciado puede estar presente a pesar de un nivel basal o basal bajo. Tg estimulada; por el contrario, una estimulación mínimamente elevada Tg puede ocurrir en pacientes con bajo riesgo de sufrir una enfermedad clínicamente significativa. morbilidad (784). Sin embargo, un solo estímulo estimulado por rhTSH Tg sérica <0,5 a 1,0 ng/ml en ausencia de anti-Tg El anticuerpo tiene aproximadamente entre un 98% y un 99,5% de probabilidad de identificar pacientes completamente libres de tumor en el seguimiento (590.591.593.597.768). Repetición de Tg estimulada por rhTSH Es posible que las mediciones no sean necesarias en la mayoría de los casos cuando La vigilancia incluye una Tg sérica basal indetectable y ecografía negativa (604.617). Sin embargo, entre el 0,5% y el 3% de Los pacientes pueden manifestar recurrencia clínica o bioquímica en a pesar de una Tg inicial estimulada por rhTSH de <0,5 ng/ml (592).

Seguimiento inicial para pacientes de bajo riesgo (alrededor del 85% de los pacientes postoperatorios) que se han sometido a tiroidectomía total o casi total y ablación de restos de 131I deben ser basado principalmente en Tg suprimida con TSH y ecografía cervical, seguido de mediciones de Tg sérica estimulada por TSH si el La prueba de Tg suprimida con TSH es indetectable (583,785). Cómo-

nunca, un ensayo de Tg con una sensibilidad funcional de 0,1 a 0,2 ng/mL puede reducir la necesidad de realizar Tg estimulada por TSH mediciones durante el seguimiento inicial y a largo plazo de algunos pacientes. En un estudio que utilizó tal ensayo, un T4- La Tg sérica suprimida <0,1 ng/ml se asoció sólo en raras ocasiones (2%) con una Tg estimulada por rhTSH >2 ng/ml; sin embargo, El 42% de los pacientes tenían una elevación basal de Tg estimulada por rhTSH >0,1 ng/mL, pero sólo un paciente presentó tumor residual (606). En otro estudio que utilizó el mismo ensayo (787), un nivel de Tg sérica suprimida por TSH fue >0,1 ng/ml en 14% de los pacientes, pero la tasa de falsos positivos fue del 35% usando un El límite de Tg estimulada por rhTSH es >2 ng/ml, lo que aumenta la posibilidad de realizar pruebas y tratamientos innecesarios. En pacientes de bajo riesgo que no se sometieron a ablación, se determinó una Tg ultrasensible. <1 ng/mL en el 91% y <2 ng/mL en el 96% de los pacientes a las 9 meses después de la tiroidectomía (644). En una segunda generación ensayo, se demostró que un límite de 0,15 ng/ml tenía un VPN de 98,6% y 91% de especificidad para enfermedad residual o posible recurrencia (587). El único estudio prospectivo también documentó una mayor sensibilidad en la detección de enfermedades en el momento expensas de una especificidad reducida (770) y del funcionamiento del receptor. Las curvas han demostrado que un nivel de Tg en la hormona tiroidea la terapia alrededor de 0,2 a 0,3 ng/ml presagia la mejor sensibilidad y especificidad para detectar enfermedades persistentes. con el uso de estos sensibles ensayos de Tg, se concluyó que una prueba anual La Tg sérica en tratamiento con LT4 y ecografía periódica del cuello es adecuada para la detección de recurrencia sin necesidad de estimulación con rhTSH. pruebas de relación en aquellos pacientes con una Tg sérica <0,2–0,3 ng/ml en tratamiento con hormona tiroidea (606). En pacientes con niveles bajos a riesgo intermedio de recurrencia, la utilidad de un indetectable El nivel posoperatorio de Tg no estimulada es incierto y puede depender de la sensibilidad funcional del ensayo de Tg, con algunos estudios (632,646) observaron focos metastásicos ávidos de RAI (generalmente en los ganglios linfáticos del cuello) en 8,5% a 12% de estos pacientes, mientras que otro estudio (630) observó exploraciones negativas en 63 de 63 pacientes cuando la Tg basal era <0,2 ng/ml. Lo diferente Los resultados probablemente se relacionan tanto con el grado de nivel intermedio versus pacientes de mayor riesgo en las respectivas cohortes, la cantidad de tejido tiroideo residual, el tiempo transcurrido desde la cirugía, el punto de corte para la sensibilidad funcional de los ensayos de Tg, así como la sensibilidad de las técnicas de imagen post-RAI.

Aproximadamente el 20% de los pacientes que están clínicamente libres de enfermedad con niveles séricos de Tg <1 ng/mL durante la supresión de la hormona tiroidea de TSH (785) tendrá un nivel sérico de Tg >2 ng/ml después de la retirada de rhTSH o de hormona tiroidea a los 12 años meses después de la terapia inicial con cirugía y RAI. En esto población de pacientes, un tercio tendrá identificación de enfermedad persistente o recurrente y de niveles crecientes de Tg, y los otros dos tercios permanecerán libres de enfermedad clínica y tendrán niveles de Tg sérica estimulada estables o decrecientes con el tiempo (618,624). Sin embargo, puede haber una baja probabilidad de un aumento de la Tg sérica a >2 ng/ml cuando la concentración basal La Tg sérica es <0,1 ng/mL si se realiza un ensayo inmuonoluminométrico (ICMA) de Tg de segunda generación con un Se emplea una sensibilidad de 0,05 ng/ml (788). hay bueno evidencia de que un nivel de corte de Tg superior a 2 ng/ml después La estimulación con rhTSH es muy sensible para identificar pacientes con tumor persistente (785,789–794). Sin embargo, los resultados de mediciones de Tg sérica realizadas en la misma muestra de suero difieren entre los métodos de ensayo (316). Por lo tanto, el límite de Tg pueden diferir significativamente entre centros médicos y laboratorios. Además, la importancia clínica de minimamente

Los niveles detectables de Tg no están claros, especialmente si solo se detectan después de la estimulación con TSH. Sin embargo, las curvas operativas del receptor han demostrado que un nivel de Tg en la hormona tiroidea de alrededor de 0,2 a 0,3 ng/ml presagia la mejor sensibilidad y especificidad para detectar enfermedad persistente. En estos pacientes, la tendencia de la Tg sérica a lo largo del tiempo normalmente identificará a los pacientes con enfermedad residual clínicamente significativa. Un aumento de la Tg sérica estimulada o no estimulada indica una enfermedad que probablemente se vuelva clínicamente evidente (618,795). El tiempo de duplicación de la tiroglobulina puede tener utilidad como predictor de recurrencia, de forma análoga al uso del tiempo de duplicación de la calcitonina para el CMT (622,796).

[C7] Anticuerpos anti-Tg La
 presencia de anticuerpos anti-Tg, que se producen en aproximadamente el 25 % de los pacientes con cáncer de tiroides (797) y el 10 % de la población general (798), reducirá falsamente las determinaciones de Tg sérica en ensayos inmunométricos. (799). El uso de ensayos de recuperación en este contexto para detectar interferencias significativas es controvertido (799,800). Los anticuerpos anti-Tg séricos deben medirse junto con el ensayo de Tg sérico mediante un método inmunométrico. Aunque se ha recomendado la estandarización del ensayo con respecto a la preparación de referencia internacional 65/93 (608), persiste una amplia variabilidad en los resultados del ensayo y la sensibilidad analítica del ensayo (801,802). El uso de métodos de recuperación de anticuerpos anti-Tg puede sufrir interferencias variables (608). Los anticuerpos anti-Tg pueden aumentar transitoriamente después de la operación como una aparente reacción inmune a la cirugía misma y también pueden aumentar después de la terapia de ablación (611). Los anticuerpos anti-Tg deben medirse con un ensayo diferente si el ensayo de anticuerpos anti-Tg de rutina es negativo en un paciente con tiroiditis de Hashimoto comprobada quirúrgicamente (775). Puede ser útil medir los anticuerpos anti-Tg poco después de la tiroidectomía y antes de la ablación porque los niveles altos pueden presagiar la probabilidad de recurrencia en pacientes sin tiroiditis de Hashimoto (801). De manera similar, se sugiere enfermedad recurrente o progresiva en aquellos pacientes inicialmente positivos para anticuerpos anti-Tg que luego se vuelven negativos pero posteriormente tienen niveles crecientes de anticuerpos anti-Tg. La caída de los niveles de anticuerpos anti-Tg puede indicar una terapia exitosa (614,801). Por lo tanto, la cuantificación seriada de anticuerpos anti-Tg en suero utilizando la misma metodología puede servir como un marcador sustituto impreciso de tejido tiroideo normal residual, tiroiditis de Hashimoto o tumor (608,609,615). Después de la tiroidectomía total y la ablación de restos de RAI, los anticuerpos anti-Tg generalmente desaparecen en un promedio de aproximadamente 3 años en pacientes sin evidencia de enfermedad persistente (611,615,616). Varios estudios demuestran un mayor riesgo de recurrencia/enfermedad persistente asociado ya sea con una nueva aparición de anticuerpos anti-Tg o con títulos crecientes (609–614). Desde una perspectiva clínica, los niveles de anticuerpos anti-Tg que disminuyen con el tiempo se consideran un signo de buen pronóstico, mientras que los niveles elevados de anticuerpos, en ausencia de una lesión aguda de la tiroides (liberación de antígeno mediante cirugía o tratamiento con RAI), aumenta significativamente el riesgo de que al paciente se le diagnostique posteriormente cáncer de tiroides persistente o recurrente.

El reciente desarrollo del ensayo de cromatografía líquida y espectrometría de masas en tandem de Tg es prometedor para una medición precisa de Tg en presencia de autoanticuerpos Tg (803–805), pero se necesitarán más estudios para validar los ensayos en términos de sensibilidad funcional, correlaciones con inmunología, -resultados de ninguno ensayo y resultados de los pacientes, que reflejan una respuesta excelente o una enfermedad persistente (806).

[C8] ¿Cuál es el papel de la medición de Tg sérica en pacientes que no se han sometido a ablación de restos RAI?

& RECOMENDACIÓN 64

Se deben considerar mediciones periódicas de Tg sérica durante el tratamiento con hormona tiroidea durante el seguimiento de pacientes con CDT que se han sometido a una tiroidectomía menor que total y en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía total pero no a una ablación RAI. Si bien se desconocen los niveles de corte específicos de Tg que distinguen de manera óptima el tejido tiroideo residual normal del cáncer de tiroides persistente, los valores crecientes de Tg con el tiempo son sospechosos de tejido tiroideo en crecimiento o cáncer.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

En pacientes de riesgo bajo e intermedio que se sometieron a tiroidectomía total sin ablación de restos ni tratamiento adyuvante, se utiliza la misma estrategia de seguimiento, basada en la determinación de Tg sérica durante el tratamiento con LT4 y en la ecografía del cuello a los 9 a 12 meses. En la mayoría de estos pacientes, la ecografía del cuello no revela ningún hallazgo sospechoso y la Tg sérica es <1 ng/ml con el tratamiento con LT4, es baja (<2 ng/ml) y permanecerá en un nivel bajo, o disminuirá sin ningún efecto. terapia adicional con el tiempo (545). No hay necesidad de estimulación con rhTSH porque la Tg aumentará a un valor superior a 1 ng/mL en el 50% de los casos, incluso en individuos sin cáncer residual, y la magnitud del aumento se relaciona con el tamaño de los restos tiroideos normales (783). Estos pacientes son seguidos anualmente con determinación de TSH y Tg séricas.

En los pocos pacientes con una Tg sérica que permanece elevada con el tiempo, especialmente aquellos con una Tg en aumento, se puede considerar la ablación remanente o la terapia adyuvante con 131I con una WBS posterior a la terapia si la ecografía del cuello es negativa. No hay evidencia en estos pacientes de bajo riesgo de que un retraso en el tratamiento durante el postoperatorio pueda afectar negativamente el resultado.

Se estudió durante 5 años una cohorte de 80 pacientes consecutivos con PTMC de muy bajo riesgo que se habían sometido a tiroidectomía casi total sin tratamiento posoperatorio con RAI (783). Los niveles de Tg sérica estimulada por rhTSH fueron £1 ng/mL en 45 pacientes (56%) y >1 ng/mL en 35 (44%) pacientes en quienes los niveles de Tg estimulada por rhTSH eran tan altos como 25 ng/mL. La WBS diagnóstica reveló captación en el lecho tiroideo, pero no mostró captación patológica en ningún paciente, y la captación en el lecho tiroideo se correlacionó con los niveles séricos de Tg estimulados por rhTSH ($p < 0,0001$). La ecografía del cuello identificó metástasis en los ganglios linfáticos tanto en pacientes con Tg positivos como con Tg negativos. Los autores concluyeron que para el seguimiento de este grupo de pacientes: (i) la WBS diagnóstica fue ineficaz para detectar metástasis; (ii) la ecografía del cuello como principal herramienta de vigilancia fue muy sensible para detectar metástasis en los ganglios linfáticos; y (iii) los niveles detectables de Tg en suero estimulados por rhTSH dependían principalmente del tamaño de los restos de tiroides, lo que sugiere que la determinación de Tg en suero debe realizarse principalmente durante la terapia con hormona tiroidea cuando se utiliza un ensayo de Tg sensible (sensibilidad funcional £0,2 ng/mL). En una serie de 290 pacientes de bajo riesgo que no se habían sometido a ablación remanente (545), los niveles séricos de Tg en LT4 se volvieron indetectables (<1 ng/mL) dentro de 5 a 7 años en el 95% de la cohorte y fueron <0,1 ng/mL en el 80% de un subconjunto de estos pacientes, utilizando un ensayo sensible para confirmar la utilidad de las mediciones de Tg en el tratamiento con hormona tiroidea.

para seguimiento de rutina. La frecuencia del seguimiento es incierta en pacientes que no han recibido ablación con RAI y tienen suficiente tejido tiroideo residual para producir niveles mensurables de Tg sérica, cuya magnitud dependerá de la masa de tejido residual y el grado de supresión de TSH. Parece razonable considerar las mediciones periódicas de Tg como vigilancia de una tendencia al aumento de los valores.

[C9] ¿Cuál es el papel de la ecografía y otras técnicas de imagen (RAI SPECT/CT, CT, MRI, PET-CT) durante el seguimiento?

[C10] Ultrasonografía cervical

& RECOMENDACIÓN 65

(A) Despues de la cirugía, se debe realizar una ecografía cervical para evaluar el lecho tiroideo y los compartimentos ganglionares cervicales central y lateral a los 6 a 12 meses y luego periódicamente, según el riesgo del paciente de enfermedad recurrente y el estado de Tg.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Si un resultado positivo cambiara el tratamiento, se deben realizar biopsias de los ganglios linfáticos ecográficamente sospechosos de ± 8 a 10 mm (consulte la Recomendación 71) en el diámetro más pequeño para citología con medición de Tg en el líquido de lavado de la aguja.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

(C) Los ganglios linfáticos sospechosos de menos de 8 a 10 mm de diámetro mínimo se pueden seguir sin biopsia, considerando la posibilidad de realizar una PAAF o una intervención si hay crecimiento o si el ganglio amenaza estructuras vitales.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(D) Los pacientes de bajo riesgo que han tenido ablación remanente, ecografía cervical negativa y una Tg sérica baja en terapia con hormona tiroidea en un ensayo sensible (<0.2 ng/mL) o después de estimulación con TSH (Tg <1 ng/mL) pueden seguirse principalmente con un examen clínico y mediciones de Tg en el reemplazo de la hormona tiroidea.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

La ecografía cervical se realiza con una sonda de alta frecuencia (± 10 MHz) y es muy sensible en la detección de metástasis cervicales en pacientes con CDT (290,783,807). Estos estudios evalúan principalmente a pacientes con PTC, y la utilidad de la ecografía del cuello para el seguimiento de pacientes con FTC de bajo riesgo no está bien establecida. La ecografía del cuello debe examinar todos los compartimentos ganglionares y el lecho tiroideo.

Con frecuencia, la ecografía no distingue las recurrencias del lecho tiroideo de los nódulos benignos (629,808). Cuando se encuentra una anomalía durante el año posterior a la cirugía en pacientes sin otros hallazgos sospechosos, incluida la Tg sérica baja en tratamiento con hormona tiroidea, se puede realizar un seguimiento con ecografía del cuello.

Una correlación realizada entre los hallazgos ecográficos y la patología en la cirugía (292) ha demostrado que para los ganglios linfáticos >7 mm en el diámetro más pequeño, una apariencia quística o puntuaciones hiperecoicas en un contexto de cáncer de tiroides deben considerarse malignas; los ganglios linfáticos con hilio hiperecogénico son tranquilizadores; el tipo de vascularización (central: tranquilizadora; periférica: preocupante) tiene una alta sensibilidad/especificidad; alrededor

La forma, el aspecto hipoeocoico o la pérdida del hilio hiperecocoico por sí solos no justifican una biopsia por PAAF (PAAF).

La interpretación de la ecografía del cuello debe tener en cuenta todos los demás datos clínicos y biológicos. De hecho, el riesgo de recurrencia está estrechamente relacionado con el estado inicial de los ganglios linfáticos: la mayoría de las recurrencias de los ganglios linfáticos ocurren en compartimentos ya afectados; el riesgo aumenta con un mayor número de N1 y un mayor número de N1 con extensión extracapsular (338) y con metástasis macroscópicas en los ganglios linfáticos en lugar de microscópicas (335,809).

En pacientes de riesgo bajo e intermedio, el riesgo de recurrencia de los ganglios linfáticos es bajo ($<2\%$) en pacientes con Tg sérica indetectable y es mucho mayor en aquellos con Tg sérica detectable/elevada. De hecho, 1 g de tejido tiroideo neoplásico aumentará la Tg sérica en $*1$ ng/ml durante el tratamiento con LT4 y en aproximadamente 2 a 10 ng/ml después de la estimulación con TSH (788,800). La ecografía del cuello puede detectar N1 de hasta 2 a 3 mm de diámetro (en pacientes en quienes la Tg sérica puede ser baja o indetectable), pero no se han demostrado los beneficios de su descubrimiento temprano (<8 a 10 mm).

La PAAF para citología y medición de Tg en el líquido aspirado se realiza en caso de ganglios linfáticos sospechosos de ± 8 a 10 mm en su diámetro más pequeño. La guía ecográfica puede mejorar los resultados de la FNAB, en particular para los ganglios linfáticos pequeños y los ubicados profundamente en el cuello. Sin embargo, la citología FNAB pasa por alto el cáncer de tiroides en una proporción significativa (hasta el 20%) de los pacientes. La combinación de citología y determinación de Tg sérica en el líquido aspirado aumenta la sensibilidad (303,810,811).

En casos de metástasis en los ganglios linfáticos, la concentración de Tg en el líquido aspirado suele estar elevada (>10 ng/ml) y las concentraciones por encima de este nivel son muy sospechosas (296,298,301). Una concentración de Tg en el líquido aspirado entre 1 y 10 ng/ml es moderadamente sospechosa de malignidad, y en estos pacientes se debe considerar la comparación de la medición de Tg en el líquido aspirado y en el suero. Además, hasta la mitad de las PAAF realizadas por hallazgos ecográficos sospechosos son benignas, lo que demuestra que es necesario mejorar la selección de pacientes para la PAAF (296,298,812). Los ganglios pequeños y no sospechosos (<8 a 10 mm en el diámetro más pequeño) se pueden monitorear con ecografía del cuello.

[C11] Exploraciones RAI de diagnóstico de cuerpo entero

& RECOMENDACIÓN 66

Después de la primera WBS posterior al tratamiento realizada después de la ablación de restos de RAI o la terapia adyuvante, los pacientes de riesgo bajo e intermedio (características de menor riesgo) con una Tg indetectable en la hormona tiroidea con anticuerpos anti-Tg negativos y una ecografía negativa (excelente respuesta a la terapia) apy) no requieren una EDT de diagnóstico de rutina durante el seguimiento.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

& RECOMENDACIÓN 67

(A) La WBS diagnóstica, ya sea después de la abstinencia de hormona tiroidea o rhTSH, 6 a 12 meses después de la terapia adyuvante con RAI puede ser útil en el seguimiento de pacientes con riesgo alto o intermedio (características de mayor riesgo) de enfermedad persistente (ver sistema de estratificación de riesgo). , sección [B19]) y debe realizarse con ^{123}I o ^{131}I de baja actividad.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

B) Se prefieren las imágenes SPECT/CT RAI a las imágenes planas en pacientes con captación de imágenes planas para mejorar

localizar anatómicamente la captación de RAI y distinguir entre tumores probables y captación inespecífica

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

Después de la ablación con RAI o la terapia adyuvante, cuando la exploración posterior a la terapia no revela captación fuera del lecho tiroideo, las WBS diagnósticas posteriores tienen baja sensibilidad y generalmente no son necesarias en pacientes de bajo riesgo que están clínicamente libres de tumor residual y tienen un suero indetectable. Nivel de Tg en hormona tiroidea y ecografía cervical negativa (583.785.813.814).

Una WBS de diagnóstico puede estar indicada en tres entornos clínicos principales: (i) pacientes con captación anormal fuera del lecho tiroideo en la WBS postterapia, (ii) pacientes con WBS postablación poco informativa debido a grandes restos de tiroides con alta captación de 131I (>2% de la actividad administrada en el momento de la WBS) que puede dificultar la visualización de una menor captación en los ganglios linfáticos del cuello, y (iii) pacientes con anticuerpos Tg, en riesgo de medición de Tg falsamente negativa, incluso cuando la ecografía del cuello no muestra cualquier hallazgo sospechoso.

Se prefiere el yodo 123 al 131I en estas raras indicaciones de diagnóstico de WBS, porque administra dosis de radiación más bajas al cuerpo y proporciona imágenes de mejor calidad.

La gammagrafía de cuerpo entero con yodo 131 o 123I incluye imágenes planas o imágenes que utilizan una cámara gamma SPECT de doble cabezal de todo el cuerpo e imágenes puntuales del cuello, el mediastino y cualquier foco anormal de captación de RAI. Puede realizarse después de la administración de una actividad diagnóstica (generalmente 2 a 5 mCi) o terapéutica (30 a 150 mCi) de RAI. Debido a la falta de puntos de referencia anatómicos en las imágenes planas, a menudo es difícil diferenciar la captación en restos tiroideos normales de las metástasis en los ganglios linfáticos (especialmente cuando los restos tiroideos son grandes), la captación en metástasis pulmonares de las lesiones costales o la acumulación de RAI en las imágenes planas. intestino o vejiga debido a una lesión del hueso pélvico. Las cámaras híbridas combinan una cámara gamma SPECT de doble cabezal con un escáner CT en un solo pótico. Esto permite la superposición directa de imágenes funcionales y anatómicas. La dosis de radiación administrada al paciente mediante la tomografía computarizada de dosis baja es de 2 a 5 mSv, una dosis mucho menor que la dosis administrada por la administración de 100 mCi de 131I (alrededor de 50 mSv).

La SPECT/TC de cuerpo entero realizada después de la administración de una actividad diagnóstica o terapéutica (30 mCi o más) de RAI se asocia con (i) un mayor número de pacientes con diagnóstico de ganglio linfático metastásico y (ii) un disminución de la frecuencia de hallazgos equivocados (739,743,815–818). Además, la porción de TC de la SPECT/CT proporciona información adicional sobre lesiones no ávidas de yodo; La SPECT-CT cambió las clasificaciones de riesgo tumoral en el 25% de los pacientes según la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer y en el 6% de los pacientes según la clasificación de riesgo de recurrencia de la ATA; la SPECT-CT cambió el manejo del tratamiento en 24 a 35% de los pacientes, al disminuir la tasa de hallazgos equivocados. Finalmente, SPECT-CT evita la necesidad de realizar más estudios de imágenes transversales, como tomografía computarizada con contraste o resonancia magnética. Las lesiones neoplásicas con baja captación de RAI o sin captación alguna pueden ser causa de falsos negativos de SPECT-CT.

El yodo 124 emite positrones, lo que permite obtener imágenes PET/CT en pacientes con CDT. Se utiliza como herramienta dosimétrica y también como herramienta de diagnóstico para localizar enfermedades. De hecho, para cada foco neoplásico, la PET/CT con 124I permite una medición precisa de su volumen, así como de la absorción y la vida media del 124I en el mismo, permitiendo así una evaluación dosimétrica individual fiable para cada foco neoplásico.

Se informó que la sensibilidad de la PET con 124I para la detección de tejido tiroideo residual y/o CDT metastásico era mayor que la de una WBS planar con 131I de diagnóstico (99% vs. 66%) (819–821). La PET/CT con yodo 124 aún no se ha comparado con la SPECT/CT con 131I en una gran serie de pacientes con CDT. Además, el 124I aún no está ampliamente disponible para uso clínico y en este momento es principalmente una herramienta de investigación.

[C12] Escaneo PET 18FDG

& RECOMENDACIÓN 68

(A) Se debe considerar la exploración por PET con 18FDG en pacientes con CDT de alto riesgo con Tg sérica elevada (generalmente >10 ng/ml) con imágenes RAI negativas.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) La exploración por PET con 18FDG también se puede considerar como (i) parte de la estadificación inicial en cánceres de tiroides poco diferenciados y carcinomas invasivos de células de Hurthle, especialmente aquellos con otra evidencia de enfermedad en las imágenes o debido a niveles elevados de Tg en suero, (ii) una herramienta de pronóstico en pacientes con enfermedad metastásica para identificar lesiones y pacientes con mayor riesgo de progresión rápida de la enfermedad y mortalidad específica de la enfermedad, y (iii) una evaluación de la respuesta postratamiento después de la terapia sistémica o local de Enfermedad metastásica o localmente invasiva.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

La 18FDG-PET/CT se considera principalmente en pacientes con CDT de alto riesgo con Tg sérica elevada (generalmente >10 ng/ml) con imágenes RAI negativas. En un metanálisis de 25 estudios que incluyeron 789 pacientes, la sensibilidad de la PET/TC con 18FDG fue del 83 % (entre el 50 % y el 100 %) y la especificidad fue del 84 % (entre el 42 % y el 100 %) en pacientes no tratados. –DTC ávido de 131I (822). Los factores que influyeron en la sensibilidad de 18FDG-PET/CT incluyeron la desdiferenciación tumoral, una mayor carga tumoral y, en menor medida, la estimulación de TSH.

La PET con 18FDG es más sensible en pacientes con un subtipo histológico agresivo, incluido el cáncer de tiroides poco diferenciado, de células altas y de células de Hürthle. La captación de 18FDG en la PET en pacientes con CDT metastásico es un importante factor predictivo negativo de la respuesta al tratamiento con RAI y un factor pronóstico independiente de la supervivencia (823,824). También puede identificar lesiones con alta captación de 18FDG (valor de captación estandarizado) que pueden ser más agresivas y deben ser objeto de tratamiento o seguimiento estrecho. Es complementario al 131I WBS, incluso en presencia de captación detectable de 131I en metástasis, porque la captación de 18FDG puede estar presente en focos neoplásicos sin captación de 131I.

En pacientes con una Tg estimulada por TSH <10 ng/ml, la sensibilidad de la 18FDG es baja y oscila entre <10% y 30%. Por lo tanto, se recomienda considerar la PET con 18FDG solo en pacientes con CDT con un nivel de Tg estimulada \pm 10 ng/ml. Por supuesto, este nivel debe adaptarse y reducirse en caso de una variante patológica agresiva del cáncer de tiroides que pueda producir cantidades bajas de Tg sérica. Además, en pacientes con niveles de Tg indetectables pero con anticuerpos Tg persistentes, el nivel de Tg sérica no se puede evaluar de manera confiable y la PET con 18FDG puede localizar la enfermedad en algunos de estos pacientes.

La sensibilidad de la exploración por PET con 18FDG puede aumentar ligeramente con la estimulación con TSH. Un estudio prospectivo multicéntrico de 63 pacientes mostró un aumento en el número de lesiones

detectado en la PET/CT con 18FDG realizada después de la estimulación con rhTSH en comparación con la PET/CT con 18FDG realizada con tratamiento con hormona tiroidea y sin estimulación con TSH (825). Sin embargo, la estimulación con rhTSH no mejoró la sensibilidad para detectar pacientes con al menos un sitio tumoral. En este estudio, las lesiones encontradas únicamente mediante rhTSH-PET contribuyeron adecuadamente a un plan terapéutico alterado en cuatro pacientes (6%), y el beneficio clínico de identificar estos pequeños focos adicionales aún está por demostrarse. Su beneficio clínico podría ser mayor en pacientes con tomografía computarizada de cuello y tórax normales y ecografía de cuello normal. Un metaanálisis de siete estudios, incluido el estudio anterior, que incluía a 168 pacientes confirmó estos resultados y mostró que la 18FDG-PET/CT realizada después de la estimulación con TSH alteró el manejo clínico en solo el 9% de los pacientes. Además, se pueden observar falsos positivos con las imágenes de PET con 18FDG con o sin estimulación con TSH (825).

Los resultados de la 18FDG-PET/CT podrían alterar las indicaciones del tratamiento con 131I o la decisión de extirpación quirúrgica de pequeños focos tumorales con captación de 18FDG. La frecuencia de lesiones falsas positivas varía entre series del 0 al 39%, y este elevado número justifica una PAAF con citología y determinación de Tg en el líquido aspirado en los casos en los que se planifica cirugía, en base a los resultados de la PET con 18FDG. Cabe señalar la mayor sensibilidad de la ecografía del cuello para la detección de pequeños ganglios linfáticos metastásicos, siendo la PET con 18FDG más sensible para algunas localizaciones como las regiones retrofaríngea o retroclavicular (825).

Hasta la fecha, no hay evidencia de que la estimulación de TSH mejore demuestra el valor pronóstico de las imágenes con 18FDG-PET.

[C13] TC y resonancia magnética

& RECOMENDACIÓN 69

(A) Se deben considerar imágenes transversales del cuello y la parte superior del tórax (CT, MRI) con contraste intravenoso (i) en el contexto de enfermedad ganglionar recurrente voluminosa y ampliamente distribuida donde la ecografía puede no delinear completamente la enfermedad, (ii) en la evaluación de una posible enfermedad invasiva recurrente donde la posible invasión del tracto aerodigestivo requiere una evaluación completa, o (iii) cuando se considera que la ecografía del cuello visualiza de forma inadecuada una posible enfermedad ganglionar del cuello (Tg alta, ecografía del cuello negativa).

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) Se debe considerar la obtención de imágenes por TC del tórax sin contraste intravenoso (imagen del parénquima pulmonar) o con contraste intravenoso (para incluir el mediastino) en pacientes con CDT de alto riesgo con Tg sérica elevada (generalmente >10 ng/mL) o aumento de anticuerpos Tg con o sin imágenes RAI negativas.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(C) Se deben considerar imágenes de otros órganos, incluida la resonancia magnética del cerebro, la exploración esquelética por resonancia magnética y/o la TC o la resonancia magnética del abdomen en pacientes con CDT de alto riesgo con Tg sérica elevada (generalmente >10 ng/ml) y cuello y tórax negativos. imágenes que tienen síntomas atribuibles a esos órganos o que están siendo preparados para la terapia RAI estimulada por TSH (abstinencia o rhTSH) y pueden estar en riesgo de sufrir complicaciones de inflamación tumoral.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

En pacientes con anticuerpos Tg o anti-Tg elevados o en aumento y NED en la ecografía del cuello o en las imágenes RAI (si se realizan), se debe considerar la obtención de imágenes por TC del cuello y el tórax. La frecuencia de imágenes anatómicas positivas aumenta con niveles séricos de Tg superiores a 10 ng/ml. La TC es la técnica de primera línea recomendada con mayor frecuencia para buscar metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y la inyección de medio de contraste es obligatoria para el análisis del cuello y el mediastino (826).

El yodo radiactivo se puede administrar entre 4 y 8 semanas después de la inyección del medio de contraste, porque en ese momento la mayor parte de la contaminación por yodo ha desaparecido en la mayoría de los pacientes (315). Si existe alguna inquietud, se puede medir el yodo en la orina (y la creatinina) al azar antes de iniciar una prueba o tratamiento LID y RAI para asegurarse de que el yodo en la orina no sea alto. La tomografía computarizada de diagnóstico puede complementar la ecografía del cuello para la detección de macrometástasis en el compartimento central, en el mediastino y detrás de la tráquea (307–309), y es la herramienta más sensible para la detección de micrometástasis en los pulmones. Antes de contemplar la cirugía de revisión, los objetivos presuntos de recurrencia del cuello deben definirse mediante estudios anatómicos radiográficos de alta resolución, como ecografía o tomografía computarizada axial en espiral para complementar las imágenes con 18FDG-PET/CT o RAI, y deben definirse cuidadosamente para permitir adecuado mapeo preoperatorio y localización quirúrgica definitiva.

Además de la exploración axial de evaluación ganglionar, la inclusión de una tomografía computarizada con contraste tiene utilidad en la evaluación de enfermedades invasivas localmente recurrentes y las relaciones con los vasos. Dichos pacientes pueden presentar ronquera, parálisis de las cuerdas vocales en el examen laringeo, disfagia progresiva o fijación de masas a estructuras circundantes, síntomas respiratorios que incluyen estridor o hemoptisis y lesiones con rápida progresión/agrandamiento. Estas lesiones no se evalúan completamente con ecografía sola y está indicada la exploración por TC axial con medio de contraste.

También se ha recomendado el uso de la resonancia magnética para obtener imágenes del cuello y el mediastino. Se realiza con y sin inyección de quelato de gadolinio como medio de contraste y no requiere ninguna inyección de medio de contraste yodo. El rendimiento de la resonancia magnética para obtener imágenes del cuello y el mediastino no se ha comparado directamente con la TC en un gran número de pacientes con cáncer de tiroides (827–829). En comparación con la tomografía computarizada, puede delimitar mejor cualquier afectación del tracto aerodigestivo (830,831). A menudo se utiliza como técnica de imagen de segunda línea en pacientes con lesiones demostradas o sospechosas en la tomografía computarizada para delinear mejor estas lesiones. En la parte inferior del cuello, los movimientos del eje aerodigestivo durante el procedimiento que pueden durar varios minutos disminuirán la calidad de las imágenes (414). La endoscopia de la tráquea o el esófago, con o sin ecografía, en busca de evidencia de extensión intraluminal, también puede ser útil en casos de sospecha de invasión del tracto aerodigestivo. La resonancia magnética es menos sensible que la tomografía computarizada para la detección de micronódulos pulmonares.

Finalmente, aún es tema de debate si estas técnicas de imagen (TC y RM) deben realizarse con fines diagnósticos o si se debe realizar una exploración por PET/TC con 18FDG como procedimiento de imagen de primera línea para el diagnóstico. En el pasado, la tomografía computarizada con inyección de medio de contraste era más sensible para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos (832), pero con los equipos modernos de PET/CT, la tomografía computarizada de PET/CT es tan confiable como la tomografía computarizada utilizada para radiología, y muchas lesiones se pueden encontrar en la exploración con 18FDG-PET/CT, incluso si no

se ha realizado inyección de medio de contraste (833,834). La delimitación entre las metástasis ganglionares o recidiva local y los vasos o el eje aerodigestivo a menudo no se visualiza bien en la PET/TC con 18FDG en ausencia de inyección de contraste y, si es necesario, otras técnicas de imagen (TC y RM con medio de contraste) puede realizarse especialmente para un estudio preoperatorio. Como resultado, a la mayoría de los pacientes con enfermedad extensa se les debe considerar la realización de 18FDG-PET/CT y la TC con contraste, y algunos pacientes también serán considerados para la resonancia magnética.

Esta estrategia de imágenes se aplica en pacientes con Tg sérica elevada (>5 a 10 ng/ml) y sin otra evidencia de enfermedad (imágenes de cuello y tórax), comenzando con una PET/TC con 18FDG (822,833). En el pasado se utilizaba un tratamiento empírico en estos pacientes, pero estudios recientes han demostrado que las imágenes con 18FDG-PET/CT son más sensibles y deben realizarse como método de primera línea, considerándose el tratamiento empírico con RAI sólo para aquellos pacientes sin captación detectable de 18FDG (833).

[C14] Uso de la estratificación de riesgo continua (respuesta a la terapia) para guiar la vigilancia de la enfermedad a largo plazo y las decisiones de manejo

terapéutico La estratificación de riesgo continua permite al médico continuar brindando recomendaciones de manejo individualizadas a medida que las estimaciones de riesgo evolucionan con el tiempo. Si bien aún no se han definido los detalles específicos de cómo se deben modificar las estrategias terapéuticas y de vigilancia a lo largo del tiempo en función de la respuesta a la reclasificación de la terapia dentro de cada categoría de riesgo de ATA, respaldamos los siguientes conceptos (más detalles en la Tabla 13).

Excelente respuesta: una excelente respuesta a la terapia debería conducir a una disminución en la intensidad y frecuencia del seguimiento y el grado de supresión de TSH (este cambio en el manejo será más evidente en pacientes de riesgo intermedio y alto de ATA).

Respuesta bioquímica incompleta: si se asocia con valores de Tg sérica estables o en disminución, una respuesta bioquímica incompleta debería conducir a una observación continua con supresión continua de TSH en la mayoría de los pacientes. Los valores crecientes de anticuerpos Tg o anti-Tg deberían requerir imágenes adicionales y potencialmente terapias adicionales.

Respuesta estructural incompleta: una respuesta estructural incompleta puede conducir a tratamientos adicionales u observación continua dependiendo de múltiples factores clínico-patológicos que incluyen el tamaño, la ubicación, la tasa de crecimiento, la avidez de RAI, la avidez de 18FDG y la patología específica de las lesiones estructurales.

Respuesta indeterminada: una respuesta indeterminada debe conducir a una observación continua con imágenes seriadas apropiadas de las lesiones inespecíficas y monitorización de la Tg sérica. Los hallazgos inespecíficos que se vuelven sospechosos con el tiempo o el aumento de los niveles de anticuerpos Tg o anti-Tg se pueden evaluar más a fondo con imágenes o biopsias adicionales.

[C15] ¿Cuál es el papel de la supresión de TSH durante la terapia con hormona tiroidea en el seguimiento a largo plazo del CDT?

& RECOMENDACIÓN 70

(A) En pacientes con una respuesta estructural incompleta al tratamiento, la TSH sérica debe mantenerse por debajo

0,1 mU/L de forma indefinida en ausencia de contraindicaciones específicas.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) En pacientes con una respuesta bioquímica incompleta al tratamiento, la TSH sérica debe mantenerse entre 0,1 y 0,5 mU/L, teniendo en cuenta la clasificación de riesgo inicial de la ATA, el nivel de Tg, la tendencia de Tg a lo largo del tiempo y el riesgo de supresión de TSH.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(C) En pacientes que presentaron enfermedad de alto riesgo pero que tienen una respuesta excelente (clínica y bioquímicamente libre de enfermedad) o indeterminada al tratamiento, se debe considerar mantener el tratamiento con hormona tiroidea para alcanzar niveles séricos de TSH de 0,1 a 0,5 mU/L durante hasta 5 años, después de los cuales el grado de supresión de TSH puede reducirse con vigilancia continua para detectar recurrencia.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(D) En pacientes con una respuesta excelente (clínica y bioquímicamente libre de enfermedad) o indeterminada al tratamiento, especialmente aquellos con bajo riesgo de recurrencia, la TSH sérica puede mantenerse dentro del rango de referencia bajo (0,5 a 2 mU/L).

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(E) En pacientes que no se han sometido a ablación remanente o terapia adyuvante que demuestran una respuesta excelente o indeterminada a la terapia con una ecografía de cuello normal y Tg sérica suprimida baja o indetectable, y anticuerpos Tg o anti-Tg que no aumentan, se puede permitir que la TSH sérica aumente hasta el rango de referencia bajo (0,5 a 2 mU/L).

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Un metanálisis ha sugerido una asociación entre la terapia de supresión de la hormona tiroidea y la reducción de eventos clínicos adversos importantes (745). Aún se desconoce el grado apropiado de supresión de TSH mediante la terapia con hormona tiroidea, especialmente en pacientes de alto riesgo que quedan libres de la enfermedad. En un estudio se encontró que una TSH constantemente suprimida (0,05 mU/L) se asociaba con una supervivencia libre de recaídas más prolongada que cuando los niveles séricos de TSH eran siempre de 1 mU/L o más, y el grado de supresión de TSH era un factor independiente predictor de recurrencia en el análisis multivariado (749). Por el contrario, otro gran estudio encontró que el estadio de la enfermedad, la edad del paciente y el tratamiento con 131I predecían de forma independiente la progresión de la enfermedad, pero no el grado de supresión de TSH (275). Un tercer estudio demostró que durante el tratamiento con LT4 los niveles medios de Tg eran significativamente mayores cuando los niveles de TSH eran normales que cuando los niveles de TSH estaban suprimidos (<0,5 mU/L), pero sólo en pacientes con recurrencia local o a distancia (835). Un cuarto estudio de 2936 pacientes encontró que la supervivencia general mejoró significativamente cuando la TSH se suprimió a <0,1 mU/L en pacientes con enfermedad en estadio III o IV del NTCTCSG y a un rango de 0,1 mU/L a aproximadamente 0,5 mU/L en pacientes con enfermedad en estadio II del NTCTCSG; sin embargo, no hubo ningún beneficio incremental al suprimir la TSH a niveles indetectables en pacientes en estadio II, y la supresión de TSH no fue beneficiosa en pacientes con enfermedad en estadio I (671), y grados más altos de supresión de TSH de <0,03 mU/L no proporcionó ningún beneficio adicional (746). Otro estudio encontró que una TSH sérica

El umbral de 2 mU/L diferenció mejor entre pacientes libres de enfermedad y aquellos con recaída o mortalidad relacionada con el cáncer, lo que siguió siendo significativo cuando se incluyeron la edad y el estadio del tumor en un análisis multivariado (750). Un estudio prospectivo demostró que la supervivencia libre de enfermedad para pacientes de bajo riesgo sin supresión de TSH no fue inferior a la de los pacientes con supresión de TSH (836). No se han realizado estudios prospectivos que examinen el riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de tiroides asociado con niveles variables de TSH en suero, según los criterios descritos anteriormente en [C14] para la ausencia de tumor entre 6 y 12 meses después de la cirugía y la ablación del RAI.

Un estudio observacional reciente demostró un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en pacientes con CDT en comparación con una población de control (837). Los autores también demostraron que la supervivencia en los pacientes con CDT era menor cuando la TSH sérica era <0,02 mU/L, lo que es particularmente relevante en pacientes con una excelente respuesta al tratamiento en quienes se debe evitar el sobretratamiento. En una revisión reciente se ha presentado un enfoque para equilibrar los riesgos de la supresión de tiroxina con los riesgos de recurrencia o progresión del tumor (747). Esta revisión ayudó a definir a los pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto de complicaciones por la terapia de supresión de TSH. La Tabla 15 proporciona recomendaciones para los rangos de TSH según la respuesta a la terapia del cáncer de tiroides comparada con los riesgos de la terapia con LT4.

que es una adaptación de la revisión de Biondi y Cooper (747). En pacientes con alto riesgo de sufrir efectos adversos en el corazón y los huesos por la terapia de supresión de TSH, se deben sopesar los beneficios de la supresión de TSH frente a los riesgos potenciales. En mujeres peri y posmenopáusicas con riesgo de pérdida ósea, se debe considerar la terapia complementaria con suplementos de calcio, vitamina D y otros agentes que mejoran los huesos (bisfosfonatos, denosumab, etc.). Se pueden considerar fármacos bloqueantes b-adrenérgicos en pacientes de edad avanzada para evitar aumentos de la masa ventricular izquierda y taquicardia (838,839).

No hay datos adecuados para hacer una recomendación sólida con respecto a la intensidad y duración de la supresión de TSH en la categoría de respuesta bioquímica incompleta al tratamiento. Esta categoría abarca una variedad de pacientes con niveles bajos de Tg sérica (mediana de Tg no estimulada 3,6 ng/ml) que inicialmente fueron clasificados como ATA de bajo riesgo (16%–24%), ATA de riesgo intermedio (47%–64%), o ATA de alto riesgo (18%–21%) (539,607). Además, el riesgo de desarrollar una enfermedad estructuralmente identificable dentro de esta cohorte no es uniforme, sino que más bien está relacionado con el comportamiento continuo de la enfermedad residual, reflejado tanto por la magnitud de la elevación de Tg como por la tasa de aumento de la Tg sérica o Anticuerpos anti-Tg. Basándonos en datos débiles y en la opinión de expertos, recomendamos un objetivo de TSH de 0,1 a 0,5 mU/L para la mayoría de los pacientes con un trastorno bioquímico incompleto.

Tabla 15. Objetivos de tirotropina para la terapia con hormona tiroidea a largo plazo

| Increasing Risk of TSH Suppression | Excellent | Indeterminate | Biochemical Incomplete ** | Structural Incomplete |
|------------------------------------|-----------|--|--|-----------------------|
| No Known Risk | ↓ | Mild suppression. TSH target 0.1–0.5* mU/L | Moderate or Complete Suppression. TSH target <0.1 mU/L | |
| Menopause | | | | |
| Tachycardia | | | | |
| Osteopenia | | | | |
| Age > 60 | | | | |
| Osteoporosis | | | | |
| Atrial Fibrillation | | | | |

* 0.5 mU/L represents the lower limit of the reference range for the TSH assay which can be 0.3–0.5 mU/L depending on the specific assay

** TSH target for patients with a biochemical incomplete response can be quite different based on original ATA risk, Tg level, Tg trend over time and risk of TSH suppression



No suppression. TSH target 0.5*-2.0 mU/L



Mild suppression. TSH target 0.1–0.5* mU/L



Moderate or Complete suppression. TSH target <0.1 mU/L

respuesta incompleta, reconociendo que una supresión menos intensa de TSH (0,5–2,0 mUI/L) puede ser apropiada para pacientes de bajo riesgo de ATA con valores estables de Tg no estimulados cerca del umbral para una respuesta excelente (p. ej., valores de Tg no estimulados en el rango de 1 a 2 ng/mL), mientras que la supresión más intensa de TSH (<0,1 mUI/L) puede ser deseable en el contexto de niveles más elevados o Valores de Tg en rápido aumento.

[C16] ¿Cuál es el manejo más adecuado? de los pacientes con CDT con enfermedad metastásica?

Las metástasis pueden descubrirse en el momento de la enfermedad inicial, estadiificación o puede identificarse durante el seguimiento longitudinal. Si Se encuentran metástasis después del tratamiento inicial, algunos pacientes posteriormente puede experimentar una reducción en la carga tumoral con Tratamientos adicionales que pueden ofrecer supervivencia o paliativos. beneficio (840–844). La jerarquía de tratamiento preferida para La enfermedad metastásica (en orden) es la escisión quirúrgica de la enfermedad locoregional en pacientes potencialmente curables, la terapia con 131I. Enfermedad que responde a RAI, radioterapia de haz externo o otras modalidades de tratamiento dirigido como la ablación térmica, Terapia con hormona tiroidea supresora de TSH para pacientes con enfermedad asintomática estable o lentamente progresiva y terapia sistémica con inhibidores de la quinasa (preferiblemente mediante el uso de medicamentos aprobados por la FDA o participación en ensayos clínicos), especialmente para pacientes con enfermedad macroscópica significativamente progresiva y enfermedad refractaria. Ensayos clínicos o terapia con inhibidores de quinasa. Puede intentarse antes de la radioterapia de haz externo en casos especiales, circunstancias, en parte debido a la morbilidad de los factores externos radiación del haz y su relativa falta de eficacia. Sin embargo, los tratamientos localizados con ablación térmica (radiofrecuencia o crio) (845), ablación con etanol (846) o quimioembolización (847) puede ser beneficioso en pacientes con uno o varios metástasis y en aquellos con metástasis en alto riesgo de local complicaciones; los tratamientos deben realizarse de tal pacientes antes del inicio de cualquier tratamiento sistémico. Estos modalidades pueden controlar las metástasis tratadas, pueden evitar complicaciones y puede retrasar el inicio del tratamiento sistémico. Además, el tratamiento quirúrgico en pacientes incurables seleccionados es importante para prevenir complicaciones en áreas específicas, como el SNC y el compartimento central del cuello. Por el contrario, la intervención conservadora con hormona tiroidea supresora de TSH La terapia puede ser apropiada para pacientes seleccionados con estabilidad, enfermedad metastásica local asintomática y la mayoría de los pacientes con Enfermedad metastásica a distancia no SNC, asintomática y estable.

**[C17] ¿Cuál es el enfoque dirigido óptimo? de los pacientes con sospecha estructural
¿Recurrencia del cuello?**

& RECOMENDACIÓN 71

En pacientes con

enfermedad persistente o recurrente comprobada por biopsia en la zona central del cuello ganglios ± 8 mm y ganglios laterales del cuello ± 10 mm en los más pequeños dimensión que puede localizarse en imágenes anatómicas.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

La enfermedad ganglionar persistente o recurrente puede provocar lesiones locales invasión y es la fuente considerable de pacientes y médicos.

ansiedad siciana (848). Sin embargo, varios estudios observacionales sugieren que la enfermedad ganglionar recurrente de bajo volumen puede ser indolente y puede tratarse mediante vigilancia activa, aunque no todas las lesiones en estas series están documentadas como maligno (629,849). La enfermedad recurrente voluminosa o invasiva es mejor tratado quirúrgicamente (319,850–853).

La sentencia para ofrecer cirugía por enfermedad ganglionar recurrente en el cuello se hace con equilibrio en dos decisiones opuestas elementos: (i) los riesgos de la cirugía de revisión (que normalmente son más alto que la cirugía primaria debido a las cicatrices de anteriores La cirugía (854) se equilibra con (ii) el hecho de que la resección quirúrgica generalmente representa el tratamiento óptimo de la enfermedad ganglionar macroscópica sobre otras opciones de tratamiento. Un elemento importante en este proceso de toma de decisiones es la disponibilidad de experiencia quirúrgica específicamente en la realización de la cirugía ganglionar de revisión del cáncer de tiroides, que es una conjunto de habilidades quirúrgicas discretas. La decisión de tratar el ganglio cervical. La recurrencia quirúrgica debe realizarse con una apreciación de presencia y progresión de la enfermedad a distancia, pero puede llevarse a cabo incluso en el contexto de metástasis a distancia conocida para paliación de los síntomas y prevención del tracto aerodigestivo obstrucción. La mejor manera de tomar la decisión sobre el tratamiento y la cirugía específicamente es mediante un enfoque colaborativo en equipo, involucrando cirugía, endocrinología y, lo más importante, el paciente y su familia (855). Por lo tanto, la confirmación citológica de la enfermedad puede diferirse si los hallazgos de la FNA no conducir a una evaluación o tratamiento adicional. Si bien generalmente recomendamos la confirmación citológica de los hallazgos radiográficos anormales antes de la resección quirúrgica, reconocemos que Esto puede no ser necesario (o posible) en todos los casos (p. ej., hallazgos radiológicos con una probabilidad muy alta de malignidad, o la ubicación específica del ganglio linfático lo hace difícil/imposible de realizar una biopsia).

[C18] Umbral de tamaño nodal

La cirugía se considera con el reconocimiento clínico Enfermedad ganglionar macroscópica aparente mediante radiografía, análisis que incluye ecografía (Tabla 7) y/o exploración axial (TC) en lugar de a través de una elevación aislada de Tg (309,335,856). Dados los riesgos de la cirugía ganglionar de revisión, un procedimiento claramente definido El objetivo radiográfico preoperatorio es obligatorio. Los riesgos de La cirugía se relaciona en parte con la ubicación exacta del objetivo. nodo(s) y si el compartimento en cuestión ha sido previamente disecados, como ganglios centrales recurrentes del cuello, después de tiroidectomía primaria. Este objetivo debe ser definido por estudios anatómicos radiográficos de alta resolución como ecografía o Tomografía computarizada en espiral con contraste, como complemento a 18FDG-PET/CT o RAI-SPECT/CT cuando se realiza, para permitir un mapeo preoperatorio adecuado y una localización quirúrgica definitiva (309,856). PAAF ecoguiada para citología con Tg La medición en la muestra de aspiración se puede realizar en el contexto de recurrencia ganglionar radiográficamente sospechosa teniendo en cuenta que el enjuague de Tg puede ser positivo con tejido remanente de tiroides benigno persistente en cama si el paciente tiene No ha sido tratado con RAI. Tatuaje al carboncillo en Estados Unidos La guía puede ayudar al cirujano a localizar el ganglio linfático para extraerse durante la cirugía (344).

Ganglios malignos centrales del cuello ± 8 mm y laterales del cuello nodos ± 10 mm en la dimensión más pequeña que han sufrido FNAB y puede localizarse en imágenes anatómicas (ecografía con o sin TC axial) pueden considerarse objetivos quirúrgicos

(309,857–859). La medición del diámetro ganglionar de eje corto se emplea de manera óptima en la toma de decisiones quirúrgicas para la malignidad ganglionar. Las lesiones más pequeñas probablemente se tratan mejor con vigilancia activa (observación) con imágenes transversales seriadas, reservando la PAAF y la intervención posterior para la progresión documentada de la enfermedad estructural. Sin embargo, se deben tener en cuenta múltiples factores además del tamaño al considerar las opciones quirúrgicas, incluida la proximidad de determinados ganglios malignos a estructuras vitales adyacentes y el estado funcional de las cuerdas vocales. También se deben tener en cuenta las comorbilidades, la motivación y las preocupaciones emocionales del paciente junto con los factores del tumor primario (histología de alto grado, tiempo de duplicación de Tg, avidez de RAI, avidez de 18FDG-PET y presencia de marcadores moleculares asociados con comportamiento agresivo). A través de discusiones exhaustivas de colaboración multidisciplinaria y con pacientes, se pueden observar cuidadosamente los ganglios metastásicos >8–10 mm en pacientes adecuadamente seleccionados con seguimiento clínico y radiográfico en serie, ofreciéndose cirugía si progresan durante el seguimiento y seguimiento conservador manteniéndose si son estables en el tiempo.

[C19] Alcance de la cirugía ganglionar

Debido al mayor riesgo de recurrencia con las técnicas focales de "recogida de bayas", se recomienda la cirugía compartimental (860,861). La disección compartimental planificada debe ajustarse y ser más limitada dependiendo del criterio del cirujano sobre la seguridad del procedimiento en lo que se refiere a cicatrices/distorsión de la anatomía (de cirugía previa y/o radioterapia anterior) y la percepción de complicaciones inminentes. La disección lateral del cuello de revisión típica involucra los niveles II, III y IV, mientras que la disección central del cuello de revisión incluye al menos una región paratraqueal con subcompartmentos prelaringeo y pretraqueal. La disección central bilateral del cuello se ofrece sólo cuando lo dicta la distribución de la enfermedad debido a los riesgos de lesión nerviosa bilateral e hipoparatiroidismo permanente.

La Tg basal disminuye entre un 60% y un 90% después de la disección compartimental por enfermedad ganglionar recurrente en series modernas, pero sólo entre un 30% y un 50% de los pacientes tienen una Tg basal no mensurable después de dicha cirugía, y es difícil predecir quién responderá a la cirugía con Tg. reducción (627.628.634.858.862–876).

Sin embargo, la mayoría de las series sugieren que la cirugía produce una alta tasa de eliminación de la enfermedad estructural en más del 80% de los pacientes (859,875).

[C20] Inyección de etanol La

inyección percutánea de etanol para pacientes con ganglios linfáticos metastásicos está ganando interés como terapia dirigida no quirúrgica para pacientes con CDT recurrente. La mayoría de los estudios limitaron la PEI a pacientes que se habían sometido previamente a disecciones de cuello y tratamiento RAI, a aquellos que tenían CDT en el ganglio linfático mediante FNA y a aquellos con antecedentes de disección distante conocida. metástasis.

Uno de los primeros estudios que examinó la eficacia del control de los ganglios linfáticos metastásicos locales mediante PEI trató a 14 pacientes con 29 ganglios linfáticos (846). Doce de los 14 pacientes tuvieron un buen control locorregional en este estudio con un seguimiento a corto plazo (media de 18 meses). El estudio más grande hasta la fecha trató a 63 pacientes con 109 ganglios linfáticos metastásicos entre los años 2004 y 2009 (878). En este estudio retrospectivo se extirparon con éxito noventa y dos ganglios linfáticos (84%) con un seguimiento medio de 38 meses, y la mayoría

requirió de una a tres sesiones de tratamiento. Las complicaciones menores incluyeron molestias breves en el sitio de la PEI y no hubo complicaciones mayores.

Un estudio reciente revisó retrospectivamente a 25 pacientes a los que se les extirparon 37 ganglios linfáticos entre los años 1994 y 2012, con un seguimiento relativamente largo de una media de 65 meses (879). Todos los ganglios linfáticos fueron extirpados con éxito en una a cinco sesiones de tratamiento por falta de flujo en la ecografía.

La mayoría de los ganglios linfáticos disminuyeron de tamaño y el 46% desaparecieron por completo. Los niveles séricos de Tg se redujeron en la mayoría de los pacientes y alcanzaron un rango aceptable (<2,4 ng/ml) en el 82 % de los pacientes con anticuerpos anti-Tg negativos. No hubo complicaciones graves ni a largo plazo. Otro estudio reciente también demostró la seguridad y eficacia de la PEI en 21 pacientes con 41 ganglios linfáticos metastásicos (880). Estos investigadores trataron a los pacientes con una sola sesión y el 24% de los pacientes tuvo una recurrencia en el lugar de la inyección.

Las limitaciones de muchos de los estudios incluyeron un número pequeño de pacientes, un seguimiento a plazo relativamente corto y muchos pacientes con ganglios linfáticos pequeños (<5 a 8 mm).

Un consenso general de estudios y revisiones es que la PEI debe considerarse en pacientes que no son buenos candidatos para cirugía. Es probable que muchos pacientes necesiten más de una sesión de tratamiento y los ganglios linfáticos >2 cm pueden ser difíciles de tratar con PEI. El tratamiento focal con PEI representa una forma no quirúrgica de recolección de bayas. La disección compartimental formal del cuello sigue siendo la terapia de primera línea en pacientes con CDT con metástasis en los ganglios linfáticos clínicamente aparentes o progresivas. Al decidir la estrategia óptima de atención para las metástasis en los ganglios linfáticos de un paciente, también se deben tener en cuenta las modalidades de tratamiento anteriores.

[C21] Ablación por radiofrecuencia o láser El uso de

ablación por radiofrecuencia (RFA) con anestesia local en el tratamiento del cáncer de tiroides recurrente se ha asociado con una reducción media del volumen que oscila entre aproximadamente el 55% y el 95% (881,882) y una desaparición completa. -aparición de los focos metastásicos en el 40-60% de los casos (845.882.883). Al igual que con la ablación con alcohol, a menudo se requieren múltiples sesiones de tratamiento. Las complicaciones incluyen malestar, dolor, ardor en la piel y cambios en la voz (884). De manera similar a las técnicas de ablación con alcohol, parece que la RFA puede ser más útil en pacientes quirúrgicos de alto riesgo o en pacientes que rechazan cirugía adicional, en lugar de ser una alternativa estándar a la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica (883–885). Más recientemente, se han informado hallazgos preliminares utilizando ablación láser guiada por ecografía para el tratamiento de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales (886).

[C22] Otras opciones terapéuticas Es muy

poco probable que la terapia empírica con RAI para enfermedades estructuralmente identificables que no son ávidas de RAI mediante exploración diagnóstica tenga un efecto tumoricida significativo y, por lo tanto, generalmente no se recomienda (887). La radioterapia estereotáctica (SBRT) se puede utilizar con éxito para tratar focos aislados de enfermedad metastásica, pero no tiene ninguna función en la mayoría de los pacientes con metástasis resecables en los ganglios linfáticos. La EBRT que utiliza técnicas modernas como la radioterapia de intensidad modulada y la radiación estereotáctica se considera para la recurrencia locorregional que no es resecable quirúrgicamente o con extensión extraganglionar o afectación de tejidos blandos, particularmente en pacientes sin evidencia de

enfermedad lejana. La eficacia se ha sugerido sólo en estudios retrospectivos en un número limitado de pacientes (888,889). Del mismo modo, las terapias sistémicas (como la quimioterapia citotóxica o los inhibidores de la quinasa) para la enfermedad locorregional se consideran sólo después de que se hayan completado todas las opciones de cirugía y radioterapia. se han agotado.

[C23] ¿Cuál es el manejo quirúrgico? de invasión aerodigestiva?

& RECOMENDACIÓN 72

Cuando sea técnicamente factible, se recomienda la cirugía para la enfermedad invasiva aerodigestiva en combinación con RAI. y/o EBRT.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Para tumores que invaden el tracto aerodigestivo superior, la cirugía combinado con terapia adicional como 131I y/o terapia externa generalmente se recomienda la radioterapia con haz (890,891). Paciente El resultado está relacionado con la resección completa de toda la enfermedad macroscópica. con la preservación de la función, con técnicas que van desde raspar un tumor de la tráquea o el esófago para una invasión superficial, hasta técnicas más agresivas cuando la tráquea está más profundamente invadido (p. ej., invasión intraluminal directa), incluyendo resección traqueal y anastomosis o laringofaringoesofagectomía (892–894). La toma de decisiones quirúrgicas puede ser complejo y debe equilibrar la integridad quirúrgica oncológica con preservación de vía aerodigestiva superior cabeza y cuello función. En algunas circunstancias, dicha cirugía representa una posible intento de curación, y en otras circunstancias ofrece paliación regional significativa del cuello en pacientes con distancia metástasis con asfixia inminente o hemoptisis significativa (414,891).

[C24] ¿Cómo se debe considerar la terapia RAI?

¿Para enfermedad metastásica locorregional o a distancia?

Para metástasis ganglionares regionales descubiertas en el diagnóstico. WBS, RAI pueden emplearse en pacientes con bajo volumen enfermedad o en combinación con cirugía, aunque la cirugía es típicamente preferido en presencia de enfermedad voluminosa o enfermedad susceptible de cirugía. El yodo radiactivo también se utiliza como complemento, después de una cirugía por enfermedad ganglionar regional o aerodigestiva invasión si hay enfermedad residual ávida de RAI presente o sospechada. Existe una variación significativa a nivel nacional en los Estados Unidos en con respecto al uso de RAI, independientemente del grado de enfermedad o riesgo de recurrencia (895,896). Sin embargo, no hay métodos aleatorios, ensayos clínicos controlados que demuestran mejores resultados para los pacientes después de la terapia RAI. Un análisis retrospectivo indicó que un retraso en el tratamiento con RAI de 6 meses o más era asociado con la progresión de la enfermedad y la reducción de la supervivencia (897). En un estudio de 45 pacientes con Tg sérica persistente elevación después de la reoperación por recurrencia locorregional, la terapia adyuvante con RAI no demostró ningún beneficio (898).

[C25] Actividad administrada de 131I para locorregional o enfermedad metastásica

& RECOMENDACIÓN 73

(A) Aunque existen ventajas teóricas en los enfoques dosimétricos para el tratamiento de enfermedades locorregionales o

enfermedad metastásica, no se puede hacer ninguna recomendación sobre la superioridad de un método de administración de RAI sobre otro (alta actividad empírica versus sangre y/o cuerpo dosimetría versus dosimetría lesional).

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

(B) Cantidades administradas empíricamente de 131I superiores a 150 mCi que a menudo superan potencialmente el máximo tolerable La dosis tisular debe evitarse en pacientes mayores de 70 años.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

A pesar de la aparente eficacia de la terapia con 131I en muchos pacientes, la actividad terapéutica óptima sigue siendo incierta y controvertido (895,899). Hay tres enfoques para Terapia con 131I : cantidades fijas empíricas, terapia determinada por el límite superior de dosimetría sanguínea y corporal (900–907), y dosimetría cuantitativa tumoral o lesional (908,909). Los métodos dosimétricos a menudo se reservan para pacientes con distancia metástasis o situaciones inusuales como insuficiencia renal (910,911), niños (912,913), ancianos y personas con metástasis pulmonares extensas (914). Es difícil comparar los resultados de estos métodos a partir de series publicadas (895,897,900). No hay ningún ensayo aleatorio prospectivo para abordar Se ha publicado el enfoque terapéutico óptimo. Uno estudio retrospectivo concluyó que los pacientes con enfermedad locorregional tenían más probabilidades de responder después de dosis dosimétricas. terapia que después del tratamiento empírico (915). Otro estudio demostraron una eficacia mejorada en la administración de la actividad dosimétrica máxima después del fracaso de la dosis empírica (916). Los argumentos a favor de actividades más elevadas citan una relación positiva entre la absorción total de 131I por masa tumoral y resultado (908), mientras que otros no han confirmado esta relación (917). En el futuro, el uso de 123I o 131I con La dosimetría moderna basada en SPECT/CT o PET con 124I puede facilitar la dosimetría de todo el cuerpo y de las lesiones (918–920). En ciertos entornos (p. ej., en pacientes con enfermedad inducida por radiación) cáncer de tiroides observado después del accidente de Chernobyl), RAI El tratamiento puede estar asociado con buenos resultados incluso en pacientes de alto riesgo con enfermedad metastásica (921).

La eficacia de la terapia RAI está relacionada con la radiación media. dosis administrada a focos neoplásicos y también a la radiosensibilidad del tejido tumoral (922). La radiosensibilidad es mayor en pacientes más jóvenes, con pequeñas metástasis de carcinoma papilar o folicular bien diferenciado y con captación de RAI pero nula o baja captación de 18FDG.

La dosis máxima de radiación absorbida tolerada (MTRD), comúnmente definido como 200 rads (cGy) en la sangre, se excede potencialmente en un número significativo de pacientes sometidos a tratamiento empírico con diversas cantidades de 131I. en un estudio (923) 1%–22% de los pacientes tratados con 131I según Los cálculos dosimétricos habrían superado teóricamente el MTRD si hubieran sido tratados empíricamente con 100-300 mCi de 131I. Otro estudio (924) encontró que un estudio empíricamente La actividad de 131I administrada de 200 mCi excedería la MTRD en 8% –15% de los pacientes menores de 70 años y 22%–38% de los pacientes de 70 años y más. Administrar 250 mCi empíricamente habría superado el MTRD en el 22% de los pacientes menores de 70 años y el 50% de los pacientes de 70 años o más. Estas estimaciones implican la necesidad de tener precaución al administrar actividades empíricas superiores a 100-150 mCi en ciertas poblaciones como pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal.

[C26] Uso de rhTSH (Thyrogen) para preparar a los pacientes para la terapia con 131I para la enfermedad locorregional o metastásica

& RECOMENDACIÓN 74

Actualmente no hay datos suficientes sobre los resultados para recomendar la terapia mediada por rhTSH para todos los pacientes con enfermedad metastásica a distancia tratados con 131I.

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

& RECOMENDACIÓN 75

La terapia mediada por TSH humana recombinante puede estar indicada en pacientes seleccionados con comorbilidades subyacentes que hacen que el hipotiroidismo iatrogénico sea potencialmente riesgoso, en pacientes con enfermedad pituitaria cuya TSH sérica no puede elevarse o en pacientes en quienes un retraso en la terapia podría ser perjudicial. A estos pacientes se les debe administrar la misma o mayor actividad que se les habría administrado si hubieran estado preparados con hipotiroidismo o una actividad determinada dosimétricamente.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

No se ha informado de ningún ensayo aleatorizado que compare la terapia de abstinencia de hormona tiroidea con la terapia mediada por rhTSH para el tratamiento de la enfermedad metastásica a distancia, pero hay un creciente número de estudios no aleatorizados que exploran el uso de rhTSH para preparar a los pacientes para el tratamiento de la enfermedad metastásica (713,925–934). Un pequeño estudio comparativo demostró que la dosis de radiación dirigida a los focos metastásicos es menor con rhTSH que después de la abstinencia (935). Muchos de estos informes de casos y series informan sobre la estabilización o mejoría de la enfermedad en algunos pacientes después de la terapia con 131I mediada por rhTSH, pero se desconoce si la eficacia de esta preparación es comparable a la abstinencia de hormona tiroidea. Las elevaciones extremas o prolongadas de TSH por abstinencia de hormona tiroidea o rhTSH pueden estimular de forma aguda el crecimiento tumoral y la masa de metástasis (930,936–938). Con depósitos metastásicos en el cerebro o en estrecha relación con la médula espinal o la vena cava superior, dicha inflamación puede comprometer gravemente la función neurológica o producir un síndrome de la vena cava superior, respectivamente. Cuando las metástasis a distancia son evidentes, se recomienda una resonancia magnética del cerebro y la columna vertebral para detectar la presencia de metástasis críticas antes del tratamiento (ver las secciones [C28] y [C39]). Cuando se detectan metástasis, se recomienda la institución de una terapia temporal con corticosteroides en dosis altas para tratar de limitar el riesgo de inflamación aguda del tumor y compromiso de la función. La dexametasona se ha empleado en dosis de 2 a 4 mg cada 8 horas, comenzando de 6 a 12 horas antes de la dosificación de rhTSH y RAI o después de 10 a 12 días de abstinencia de hormona tiroidea, y los esteroides continúan en un programa de dosificación decreciente durante 1 semana después del tratamiento., durante 48 a 72 horas después de la administración de rhTSH, o durante 72 horas después de restablecer la terapia con tiroxina cuando se empleó la abstinencia de hormona tiroidea (927). En pacientes con estas metástasis críticas, se debe considerar la preparación con una dosis reducida de rhTSH o atenuar el grado y la duración de la elevación endógena de TSH después de la retirada de la hormona tiroidea mientras se monitorean los niveles séricos de TSH. Esto se puede lograr añadiendo temporalmente la terapia con LT3 al reemplazo de tiroxina. Un tratamiento satisfactorio con RAI, ya sea con actividades empíricas o dosimétricas, debería ser factible después de alcanzar la TSH.

niveles de 30 a 50 mU/l. Cuando se ha empleado la abstinencia de hormona tiroidea, la terapia con LT4 debe reiniciarse una vez administrada la dosis de RAI para reducir la duración de la elevación de TSH.

[C27] Uso de litio en la terapia con 131I

& RECOMENDACIÓN 76

Dado que no hay datos de resultados que demuestren un mejor resultado en los pacientes tratados con litio como complemento del tratamiento con 131I, los datos son insuficientes para recomendar el tratamiento con litio.

(Sin recomendación, evidencia insuficiente)

El litio inhibe la liberación de yodo de la tiroide sin afectar la absorción de yodo, mejorando así la retención de 131I en las células tiroideas y tumorales normales (939). Un estudio (940) encontró que el litio aumentaba en promedio más del doble la dosis estimada de radiación de 131I en tumores metastásicos, pero principalmente en aquellos tumores que eliminaban rápidamente el yodo. Por otro lado, un estudio diferente no pudo documentar ninguna ventaja clínica de la terapia con litio sobre los resultados en pacientes con enfermedad metastásica, a pesar de un aumento en la captación de RAI en los depósitos tumorales (941). El uso de litio puede estar asociado con eventos adversos y debe controlarse con precisión.

[C28] ¿Cómo se debe tratar la enfermedad metastásica a distancia a diversos órganos?

El enfoque general del tratamiento del cáncer de tiroides metastásico a distancia se basa en las siguientes observaciones y principios oncológicos:

1. La morbilidad y la mortalidad aumentan en pacientes con metástasis a distancia, pero el pronóstico individual depende de factores que incluyen la histología del tumor primario, la distribución y el número de sitios de metástasis (p. ej., cerebro, hueso, pulmón), carga tumoral, edad en el momento del diagnóstico, metástasis y avidez por 18FDG y RAI (842,933,942–948).
2. La mejora de la supervivencia se asocia con la capacidad de respuesta a la terapia dirigida (cirugía, EBRT, ablación térmica, etc.) y/o RAI (842,933,942–948).
3. En ausencia de un beneficio demostrado en la supervivencia, ciertas intervenciones pueden proporcionar una paliación significativa o reducir la morbilidad (847,949–951).
4. El tratamiento de un área metastásica específica debe considerarse a la luz del estado funcional del paciente y de otros sitios de la enfermedad; por ejemplo, entre el 5% y el 20% de los pacientes con metástasis a distancia mueren a causa de una enfermedad cervical progresiva (948,952).
5. Se requiere una reevaluación longitudinal del estado del paciente y una reevaluación continua del beneficio y riesgo potencial de la intervención.
6. En el contexto de un resultado general deficiente previsto en pacientes con metástasis radiológicamente evidentes o sintomáticas que no responden a la RAI, la complejidad de las consideraciones de tratamiento multidisciplinario y la disponibilidad de ensayos clínicos prospectivos deben alentar al médico a derivar a dichos pacientes a centros terciarios, centros con especial experiencia.
7. Perfil de mutación del tumor metastásico (para detectar anomalías en genes como BRAF, TERT, RAS o PAX8/

PPARc) aún no ha demostrado definitivamente ser de valor para estimar el pronóstico de los pacientes o para predecir la respuesta a tratamientos como los inhibidores de la quinasa antiangiogénica, aunque para algunos ensayos clínicos se requiere la presencia de ciertas mutaciones como BRAFV600E o PAX8/PPARc. Por lo tanto, en este momento no se puede recomendar la elaboración de perfiles de mutaciones de rutina fuera de los entornos de investigación.

Hay poco o ningún beneficio derivado del tratamiento del CDT resistente al RAI con RAI (953). Aunque los tumores refractarios a RAI a menudo pueden albergar mutaciones BRAFV600E y los tumores ávidos de RAI están sobrerepresentados con mutaciones de RAS, no se ha demostrado que la terapia con RAI sea más efectiva en pacientes con mutaciones de RAS (954).

[C29] Tratamiento de metástasis pulmonares

& RECOMENDACIÓN 77

(A) Las micrometástasis pulmonares deben tratarse con terapia RAI y la terapia RAI debe repetirse cada 6 a 12 meses mientras la enfermedad continúe concentrando RAI y responda clínicamente porque las tasas más altas de remisión completa se informan en estos subgrupos.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) La selección de la actividad del RAI para administrar en micrometástasis pulmonares puede ser empírica (100 a 200 mCi o 100 a 150 mCi para pacientes ≥ 70 años) o estimarse mediante dosimetría para limitar la retención en todo el cuerpo a 80 mCi a las 48 horas y 200 cGy a la médula ósea.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

& RECOMENDACIÓN 78

Las metástasis macronodulares ávidas de yodo radiactivo se pueden tratar con RAI y el tratamiento se puede repetir cuando se demuestra un beneficio objetivo (disminución del tamaño de las lesiones, disminución de la Tg), pero la remisión completa no es común y la supervivencia sigue siendo mala. La selección de la actividad de RAI a administrar se puede hacer empíricamente (100 a 200 mCi) o mediante dosimetría lesional o dosimetría de todo el cuerpo, si está disponible, para limitar la retención en todo el cuerpo a 80 mCi a las 48 horas y 200 cGy a la médula ósea.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

En el tratamiento del paciente con metástasis pulmonares, los criterios clave para las decisiones terapéuticas incluyen (i) tamaño de las lesiones metastásicas (macronodulares típicamente detectadas mediante radiografía de tórax, micronodulares típicamente detectadas mediante TC, lesiones por debajo de la resolución de la TC); (ii) avidez por RAI y, si corresponde, respuesta a la terapia anterior con RAI; y (iii) estabilidad (o falta de ella) de las lesiones metastásicas. La neumonitis pulmonar y la fibrosis son complicaciones raras del tratamiento con dosis altas de RAI. En pacientes con captación pulmonar difusa de ^{131}I se deben considerar enfoques dosimétricos para el tratamiento con un límite de 80 mCi de retención en todo el cuerpo a las 48 horas y 200 cGy en la médula ósea (955). Si se sospecha fibrosis pulmonar, se deben realizar pruebas periódicas apropiadas de la función pulmonar y realizar consultas.

La presencia de fibrosis pulmonar puede limitar la capacidad de seguir tratando la enfermedad metastásica con RAI (956).

Los pacientes con micrometástasis pulmonares (<2 mm, generalmente no vistas en imágenes anatómicas) que son ávidos de RAI tienen la

tasas más altas de remisión completa después del tratamiento con RAI (942,947,957,958). Estos pacientes deben recibir tratamiento con RAI repetidamente cada 6 a 12 meses mientras la enfermedad continúa concentrando RAI y responda clínicamente.

No es posible establecer una definición precisa de "respuesta clínica" dada la amplia variación en la presentación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Una respuesta significativa al tratamiento con RAI generalmente se asocia con una reducción significativa de la Tg sérica y/o del tamaño o tasa de crecimiento de las metástasis o de la enfermedad estructuralmente aparente. Por el contrario, una reducción de la Tg sérica y de la captación de RAI sin disminución concomitante o con un aumento del tamaño del tumor sugiere refractariedad al tratamiento con RAI.

En presencia de metástasis generalizadas, especialmente en los huesos, un RAI adicional puede estabilizar temporalmente la progresión, pero es poco probable que conduzca a la curación. Los riesgos de supresión de la médula ósea o fibrosis pulmonar deben generar precaución cuando se consideran dosis repetidas de RAI. El recuento absoluto de neutrófilos y el recuento de plaquetas son los marcadores habituales de supresión de la médula ósea, y las pruebas de función pulmonar, incluida la capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono, pueden ser marcadores de toxicidad pulmonar. Se deben considerar otros enfoques (ver secciones [C36–C41]) una vez que se hayan administrado las dosis de radiación acumulativas máximas tolerables.

Las metástasis pulmonares macronodulares también se pueden tratar con RAI si se demuestra que son ávidos de yodo. Cuántas dosis de RAI administrar y con qué frecuencia administrar RAI es una decisión que debe individualizarse en función de la respuesta de la enfermedad al tratamiento, la edad del paciente y la presencia o ausencia de otras lesiones metastásicas (942,947). La presencia de efectos secundarios importantes, incluida la supresión de la médula ósea y el daño de las glándulas salivales, puede moderar el entusiasmo por el tratamiento adicional con RAI (959), y el riesgo de segundas neoplasias malignas después del tratamiento con RAI sigue siendo controvertido (766,960,961). Los pacientes con metástasis pulmonares solitarias de CDT pueden ser considerados para la resección quirúrgica, aunque el beneficio potencial comparado con el riesgo de la cirugía no está claro.

La probabilidad de un beneficio significativo a largo plazo del tratamiento con ^{131}I en pacientes con Tg elevada y exploraciones RAI de diagnóstico negativas es muy baja. (962,963). Si bien se puede observar cierta reducción de la Tg sérica después de dicho tratamiento empírico, un análisis concluyó que no había pruebas convincentes ni a favor ni en contra de dicho tratamiento (964). En una pequeña serie retrospectiva de pacientes con enfermedad estructural pero WBS con ^{131}I de diagnóstico negativo, la terapia adicional con RAI se asoció con la estabilidad de la enfermedad en el 44%, pero la progresión de la enfermedad estructural ocurrió en el 56% de los pacientes (887).

[C30] Tratamiento RAI de metástasis óseas

& RECOMENDACIÓN 79

(A) La terapia con RAI de las metástasis óseas ávidas de yodo se ha asociado con una mejor supervivencia y debe emplearse, aunque la RAI rara vez es curativa.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

(B) La actividad RAI administrada puede administrarse empíricamente (100–200 mCi) o determinarse mediante dosimetría.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

La terapia RAI para pacientes con metástasis óseas rara vez es curativa, pero algunos pacientes con metástasis óseas ávidas de RAI pueden beneficiarse de esta terapia (842,947). A dosimétricamente

Una dosis administrada determinada de RAI puede ser beneficiosa para pacientes con metástasis óseas (908), aunque esto no está demostrado en estudios controlados. Los pacientes sometidos a terapia RAI para metástasis óseas también deben considerarse para la terapia dirigida de metástasis óseas que son visibles en las imágenes anatómicas (sección [C38]). Esto puede incluir cirugía, radioterapia de haz externo y otras modalidades de tratamiento focal. Estos pacientes también deben ser considerados para terapia sistémica con agentes dirigidos a los huesos (sección [C47]).

[C31] ¿Cuándo se debe considerar la terapia empírica con RAI para pacientes con Tg positivo y exploración diagnóstica con RAI negativa?

& RECOMENDACIÓN 80

En ausencia de enfermedad estructuralmente evidente, los pacientes con Tg sérica estimulada <10 ng/mL con abstinencia de hormona tiroidea o <5 ng/mL con rhTSH (respuesta indeterminada) pueden ser seguidos sin terapia empírica con RAI y con terapia continuada con hormona tiroidea sola. reservar terapias adicionales para aquellos con niveles séricos de Tg crecientes con el tiempo u otra evidencia de progresión estructural de la enfermedad.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

& RECOMENDACIÓN 81

Se puede considerar la terapia empírica (100–200 mCi) o determinada dosimétricamente con RAI en pacientes con niveles séricos de Tg más significativamente elevados (ver Recomendación 80), niveles séricos de Tg en rápido aumento o niveles crecientes de anticuerpos ant-Tg, en quienes las imágenes (imágenes anatómicas de cuello/tórax y/o 18FDG-PET/CT) no han logrado revelar una fuente de tumor que sea susceptible de terapia dirigida. El riesgo de altas actividades acumulativas administradas de RAI debe sopesarse con beneficios inciertos a largo plazo. Si se administra terapia empírica con RAI y la exploración posterior a la terapia es negativa, se debe considerar que el paciente tiene enfermedad resistente al tratamiento con RAI y no se debe administrar más terapia con RAI.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Y RECOMENDACIÓN 82

Si se localiza una enfermedad persistente no resecable después de una dosis empírica de RAI y hay evidencia objetiva de una reducción significativa del tumor, entonces se puede considerar repetir la terapia con RAI hasta que el tumor haya sido erradicado o el tumor ya no responda al tratamiento. . El riesgo de dosis terapéuticas repetidas de RAI debe sopesarse con los beneficios inciertos a largo plazo.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Los factores a considerar al seleccionar pacientes para la terapia empírica con RAI incluyen el nivel de elevación de Tg sérica y los resultados de la exploración por PET con 18FDG, si se realiza. Dado que los tumores que son positivos para 18FDG-PET generalmente no concentran RAI (965), es mucho menos probable que la terapia con RAI sea eficaz (965,966) y es poco probable que altere el peor resultado en dichos pacientes (823). Debido a esto, es razonable realizar una exploración por PET/TC con 18FDG antes de considerar el tratamiento empírico con RAI (967).

El valor de corte de Tg sérica por encima del cual un paciente debe ser tratado con una dosis empírica de RAI no está claro. La mayoría de los estudios

han informado principalmente sobre pacientes con niveles de Tg después de la retirada de T4 de 10 ng/ml o más; se ha sugerido que el nivel correspondiente después de la estimulación con rhTSH sería de 5 ng/ml (321.782.962.968.969). Es poco probable que los pacientes con una Tg sérica suprimida (624) o estimulada (970) de 5 ng/ml o más demuestren una disminución sin tratamiento, y tienen tasas más altas de recurrencia estructural posterior que aquellos con niveles más bajos de Tg sérica (970). Además, un aumento de la Tg sérica indica una enfermedad que probablemente se vuelva clínicamente evidente, particularmente si está aumentando rápidamente (622,971,972).

Si los niveles séricos de Tg sugieren enfermedad residual o recurrente, pero las imágenes de diagnóstico RAI WBS son negativas y las imágenes estructurales no revelan una enfermedad que sea susceptible de terapia dirigida (quirúrgica, ablación térmica, EBRT, ablación con alcohol, consulte las secciones [C17 y C38]), entonces se puede considerar la terapia empírica con RAI (100 a 200 mCi) o actividades de RAI determinadas dosimétricamente para dos propósitos: (i) ayudar en la localización de la enfermedad y/o (ii) como terapia para enfermedades no quirúrgicas. Este enfoque puede identificar la ubicación de la enfermedad persistente en aproximadamente el 50% de los pacientes (968,973,974), aunque el rango de éxito informado es amplio. Desde una perspectiva terapéutica, más de la mitad de los pacientes experimentan una caída de la Tg sérica después del tratamiento empírico con RAI en pacientes con diagnóstico de WBS negativo (963,969,975,976); sin embargo, no hay evidencia de una mejor supervivencia con el tratamiento empírico en este contexto (782,962,968). Además, hay pruebas de que los niveles de Tg pueden disminuir sin tratamiento específico en una proporción significativa de pacientes con niveles de Tg <10 ng/ml (539,618–620,624,782,970–972,975,977–979). La evidencia más convincente del beneficio de la terapia empírica con RAI es para las metástasis pulmonares, que no son susceptibles de tratamiento quirúrgico o EBRT (782,844,980).

[C32] ¿Cuál es el manejo de las complicaciones de la terapia RAI?

Y RECOMENDACIÓN 83

La evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra del uso rutinario de medidas para prevenir el daño a las glándulas salivales después del tratamiento con RAI.

(Sin recomendación, evidencia de baja calidad)

& RECOMENDACIÓN 84

Los pacientes con xerostomía tienen un mayor riesgo de sufrir caries dental y deben discutir estrategias preventivas con su profesional de salud dental/bucal.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Y RECOMENDACIÓN 85

Se debe considerar la corrección quirúrgica de la obstrucción del flujo nasolagrimal, que a menudo se presenta como lagrimeo excesivo (epífora) pero que también predispone a la infección.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Si bien la RAI parece ser una terapia razonablemente segura, se asocia con un bajo riesgo acumulado relacionado con la dosis de complicaciones de aparición temprana y tardía, como daño a las glándulas salivales, caries dental (981), obstrucción del conducto nasolagrimal (982) y secundaria. neoplasias malignas (762,763,961,983,984) y probablemente contribuya a la disfagia a largo plazo (985). Por lo tanto, es importante garantizar que los beneficios de la terapia RAI, especialmente los ciclos repetidos, superen los riesgos potenciales. Probablemente no haya dosis

de RAI que sea completamente seguro, ni existe ninguna dosis acumulativa máxima que no pueda usarse en situaciones seleccionadas.

Sin embargo, con dosis individuales y acumulativas más altas, existen mayores riesgos de efectos secundarios, como se analizó anteriormente.

Para la pérdida aguda transitoria del gusto o el cambio en el gusto y la sialadenitis, las medidas recomendadas para prevenir el daño a las glándulas salivales incluyen hidratación, caramelos ácidos, amifostina y agentes colinérgicos (986), pero la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra de estas modalidades.

Un estudio sugirió que los caramelos ácidos en realidad pueden aumentar el daño a las glándulas salivales cuando se administran dentro de la primera hora de la terapia RAI, en comparación con su uso hasta 24 horas después de la terapia (987).

Otro estudio demostró que el uso de rodajas de limón dentro de los 20 minutos posteriores a la administración de 124I produjo un aumento de la dosis de radiación absorbida por las glándulas salivales (988). Un estudio diferente sugirió que el uso temprano y la administración múltiple de dosis de jugo de limón disminuyeron transitoriamente la exposición a la radiación de las glándulas parótidas (989), por lo que el papel exacto y los detalles del uso de sialagogos para prevenir el daño a las glándulas salivales siguen siendo inciertos. Los pacientes con sialoadenitis dolorosa pueden recibir alivio del dolor mediante la aplicación local de hielo. Para las complicaciones crónicas de las glándulas salivales, como sequedad de boca y caries dental, los agentes colinérgicos pueden aumentar el flujo salival (986). En varios estudios pequeños se ha demostrado que la sialendoscopia intervencionista es un tratamiento eficaz en pacientes con sia-ladenitis inducida por RAI que no responde al tratamiento médico (990–992).

[C33] ¿Cómo se debe controlar el riesgo de neoplasias malignas secundarias en los pacientes que han recibido terapia RAI?

Y RECOMENDACIÓN 86

Aunque se debe asesorar a los pacientes sobre los riesgos de una segunda neoplasia maligna primaria con el tratamiento con RAI para el CDT, el aumento absoluto en el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia maligna primaria atribuible al tratamiento con RAI se considera pequeño y no justifica un cribado específico en ningún grado mayor. que los exámenes de salud de la población general apropiados para la edad.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

La mayoría de los estudios de seguimiento a largo plazo informan de manera variable un riesgo muy bajo de neoplasias malignas secundarias (neoplasias malignas de huesos y tejidos blandos, incluidos cánceres de mama, colorrectal, riñón y salival, y leucemia) en los supervivientes a largo plazo (762,763). Un metanálisis de dos grandes estudios multicéntricos mostró que el RR de segundas neoplasias malignas aumentó significativamente en 1,19 ([IC 95% 1,04–1,36], p < 0,010), en relación con los supervivientes de cáncer de tiroides no tratados con RAI, aunque el aumento absoluto en el segundo caso, el riesgo de malignidad primaria atribuible a la RAI se considera pequeño (961). El riesgo de leucemia también aumentó significativamente en los sobrevivientes de cáncer de tiroides tratados con RAI, con un RR de 2,5 ([IC 95% 1,13–5,53], p < 0,024) (961).

Los estudios sobre T1N0 PTC del registro SEER sugirieron que el riesgo excesivo de leucemia después del tratamiento con RAI era mayor en personas jóvenes en comparación con personas mayores. El exceso de riesgo de leucemia fue significativamente mayor en pacientes <45 años (tasa de incidencia estandarizada de 5,32 [IC 95% 2,75–9,30] para pacientes <45 años versus 2,26 [IC 95% 1,43–3,39] en personas mayores) (766). El riesgo de neoplasias malignas secundarias está relacionado con la dosis (763), con un exceso de riesgo absoluto de 14,4 cánceres sólidos y de 0,8 leucemias por gigabecquerel (1 GBq = 27

mCi) de 131I a 10.000 años-persona de seguimiento. Las actividades acumuladas de 131I por encima de 500 a 600 mCi se asocian con un aumento significativo del riesgo. En teoría, el riesgo de segundas neoplasias malignas primarias aumenta con mayores actividades administradas.

No hay evidencia directa de un mayor riesgo de neoplasias malignas secundarias después de una sola administración de 30 a 100 mCi en comparación con el riesgo observado de un segundo cáncer primario en pacientes con cáncer de tiroides que no han sido tratados con 131I. El riesgo aumenta claramente en pacientes que han sido tratados con una gran actividad acumulada superior a 600 mCi (763), lo que sugiere una relación dosis-efecto. Este es un argumento a favor de utilizar la actividad mínima necesaria para tratar a cada paciente.

Parece haber un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con cáncer de tiroides (762,983,993). No está claro si esto se debe a un sesgo de detección, al tratamiento RAI u otros factores. En otro estudio no se observó un riesgo elevado de cáncer de mama con 131I (764). El uso de laxantes puede disminuir la exposición del intestino a la radiación, particularmente en pacientes tratados después de una suspensión prolongada de la hormona tiroidea, y la hidratación oral vigorosa reducirá la exposición de la vejiga y las gónadas (22).

[C34] ¿A qué otras pruebas se deben someter los pacientes que reciben terapia RAI?

Y RECOMENDACIÓN 87

Los pacientes que reciben dosis terapéuticas de RAI deben tener un hemograma completo inicial y una evaluación de la función renal.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Los datos publicados indican que cuando las actividades administradas se seleccionan para permanecer por debajo de 200 cGy en la médula ósea, se observan efectos transitorios mínimos en los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas (955). Sin embargo, en algunos pacientes que han recibido múltiples terapias RAI se observan disminuciones leves y persistentes en el recuento de glóbulos blancos y/o plaquetas. Además, la radiación a la médula ósea se ve afectada por varios factores, incluida la función renal. Los riñones son un medio importante de excreción de yodo del cuerpo, y la investigación de estudios de radioisótopos fisiológicos en individuos no tiroidectomizados ha demostrado que la insuficiencia renal reduce significativamente la excreción de RAI (994).

[C35] ¿Cómo se debe asesorar a los pacientes sobre la terapia RAI y el embarazo, la lactancia materna y la función gonadal?

Y RECOMENDACIÓN 88

Las mujeres en edad fértil que reciben terapia con RAI deben tener una evaluación de detección negativa de embarazo antes de la administración de RAI y evitar el embarazo durante 6 a 12 meses después de recibir RAI.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

& RECOMENDACIÓN 89

No se debe administrar yodo radiactivo a mujeres lactantes.

Dependiendo de la situación clínica, el tratamiento con RAI podría diferirse hasta que las mujeres lactantes hayan dejado de amamantar o extraer leche durante al menos 3 meses. Se debe considerar una exploración diagnóstica con 123I o 131I en dosis bajas en mujeres recientemente lactantes para detectar captación mamaria que pueda justificar el aplazamiento del tratamiento.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

& RECOMENDACIÓN 90

Los hombres que reciben actividades RAI acumuladas ≥ 400 mCi deben recibir asesoramiento sobre los riesgos potenciales de infertilidad.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Las mujeres que van a recibir terapia RAI deben someterse primero a una prueba de embarazo. El tejido gonadal está expuesto a la radiación del RAI en la sangre, la orina y las heces. La amenorrea/oligomenorrea temporal que dura de 4 a 10 meses ocurre en 20% a 27% de las mujeres que menstrúan después del tratamiento con 131I para el cáncer de tiroides. Aunque el número de pacientes estudiados es pequeño, las tasas a largo plazo de infertilidad, abortos espontáneos y malformaciones fetales no parecen ser elevadas en las mujeres después del tratamiento con RAI (995–997).

Un gran estudio de cohorte retrospectivo reciente demostró que el uso de RAI se asociaba con un retraso en la maternidad y una disminución de la tasa de natalidad en los años posteriores, aunque no está claro si esto se debe a la elección reproductiva o a la salud reproductiva (998). Otro gran estudio retrospectivo sugirió que el embarazo debería posponerse un año después del tratamiento debido a un aumento en la tasa de abortos espontáneos (999), aunque esto no fue confirmado en un estudio posterior (1000). El daño ovárico causado por la terapia RAI puede provocar que la menopausia ocurra aproximadamente 1 año antes que en la población general, pero este resultado no se asoció con la dosis acumulativa administrada ni con la edad a la que se administró la terapia (1001). El yodo radiactivo también se concentra significativamente en el tejido mamario lactante (1002). Por lo tanto, no se debe administrar RAI a mujeres que estén amamantando (1003). Se puede emplear una exploración diagnóstica con 123I o una dosis baja de 131I en mujeres recientemente lactantes para detectar una captación mamaria que pueda justificar el aplazamiento del tratamiento (662). Los agentes dopaminérgicos podrían ser útiles para disminuir la exposición de los senos en mujeres recientemente lactantes, aunque se debe tener precaución dado el riesgo de efectos secundarios graves, aunque raros, asociados con su uso rutinario para suprimir la lactancia posparto (1003,1004).

En los hombres, la terapia RAI puede estar asociada con una reducción temporal en el recuento de espermatozoides y niveles elevados de hormona estimulante del folículo en suero (1005,1006). Las actividades acumuladas más altas (500 a 800 mCi) en los hombres se asocian con un mayor riesgo de elevación persistente de los niveles séricos de la hormona estimulante del folículo, pero la fertilidad y los riesgos de aborto espontáneo o anomalías congénitas en embarazos posteriores no cambian con actividades moderadas de RAI (≤ 200 mCi) (1007,1008). Es poco probable que se produzca infertilidad masculina permanente con una sola actividad ablativa de RAI, pero en teoría podría haber daño acumulativo con múltiples tratamientos. Se ha sugerido que se considere la posibilidad de realizar un banco de esperma en hombres que puedan recibir actividades RAI acumulativas ≥ 400 mCi (1006). La exposición a la radiación gonadal se reduce con una buena hidratación, micción frecuente para vaciar la vejiga y evitar el estreñimiento (1009). Algunos especialistas recomiendan que los hombres esperen 3 meses (o un ciclo espermático completo) para evitar la posibilidad de anomalías cromosómicas transitorias.

[C36] ¿Cómo se clasifica el DTC refractario a RAI?

& RECOMENDACIÓN 91

El CDT estructuralmente evidente refractario al yodo radiactivo se clasifica en pacientes con estimulación adecuada de TSH y preparación de yodo de cuatro maneras básicas: (i) el tipo maligno/

el tejido metastásico nunca concentra RAI (no hay captación fuera del lecho tiroideo en la primera WBS terapéutica), (ii) el tejido tumoral pierde la capacidad de concentrar RAI después de evidencia previa de enfermedad ávida de RAI (en ausencia de contaminación estable con yodo), (iii) la RAI se concentra en algunas lesiones pero no en otras; y (iv) la enfermedad metastásica progresiona a pesar de una concentración significativa de RAI.

Cuando un paciente con CDT se clasifica como refractario a RAI, no hay indicación de tratamiento adicional con RAI.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

El pronóstico de los pacientes con CDT suele ser favorable, incluso cuando hay enfermedad metastásica ávida de RAI. Por esta razón, el 131I se considera el estándar de oro en el tratamiento de la enfermedad metastásica. Sin embargo, muchos pacientes con CDT con enfermedad avanzada no responden o se vuelven refractarios al 131I, y algunos de estos pacientes mueren dentro de tres a cinco años, pero también hay sobrevivientes a largo plazo con enfermedad que progresa muy lentamente.

El DTC refractario al yodo 131 incluye cuatro categorías de pacientes (1010). En la primera categoría, el tejido maligno/metastásico no concentra 131I fuera del lecho tiroideo en la primera WBS terapéutica. No hay evidencia en estos pacientes de que un tratamiento adicional con RAI pueda resultar beneficioso. Además, los pacientes con enfermedad mensurable con ausencia de captación de 131I en la WBS diagnóstica posterior también pueden considerarse refractarios porque incluso cuando se observa captación en la exploración posterior al tratamiento, probablemente tendrá un beneficio limitado. En la segunda categoría, el tejido tumoral pierde la capacidad de concentrar 131I (en ausencia de contaminación estable por yodo) después de evidencia previa de absorción. Esto ocurre a menudo en pacientes con metástasis grandes y múltiples y se debe a la erradicación mediante el tratamiento con 131I de células diferenciadas capaces de concentrar RAI pero no de células pobremente diferenciadas que no concentran 131I y que generalmente progresarán. En la tercera categoría, la captación de 131I se retiene en algunas lesiones pero no en otras; este patrón es frecuente en pacientes con múltiples metástasis grandes, como lo demuestran los estudios con 124I en la exploración por PET (918) y al comparar los resultados de la exploración por 18FDG-PET con la WBS con 131I.

En estos pacientes, es probable que la progresión se produzca en metástasis sin captación (en particular cuando hay captación de 18FDG), y el tratamiento con RAI no será beneficioso para el resultado general de la enfermedad. Algunos pacientes pueden tener una enfermedad predominantemente ávida de RAI con sólo unas pocas lesiones que no concentran RAI. Si bien estos pacientes técnicamente cumplen con la definición de enfermedad refractaria a la RAI, pueden beneficiarse de una combinación de terapia RAI para la mayoría de las lesiones y terapia dirigida (sección [C38]; Recomendación 93) para aquellas pocas lesiones que no se concentran. RAI. En la cuarta categoría, la enfermedad metastásica progresiona a pesar de la captación significativa de 131I (nuevas lesiones, crecimiento progresivo de las lesiones, aumento continuo de la Tg sérica a los pocos meses de la terapia con RAI). La definición de cualquiera de estas posibilidades depende de las modalidades de imágenes, incluida una WBS con 131I posterterapia combinada con otras modalidades de imágenes, como tomografía computarizada, resonancia magnética o PET/TC con 18FDG. Los criterios para la resistencia a la RAI

La enfermedad sigue siendo algo controvertida. Es de esperar que los estudios futuros ayuden a refinar esta definición.

Los factores predictivos de la respuesta tumoral al tratamiento con RAI son, de hecho, la presencia de captación de 131I por parte del tumor y, entre los pacientes con captación de RAI, una edad más joven, un histotipo bien diferenciado, metástasis pequeñas y una captación baja de 18FDG. De hecho estos

Los parámetros están estrechamente interrelacionados (823,824,844) y pueden permitir predecir el resultado del tratamiento con RAI en el momento del descubrimiento de las metástasis. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con metástasis demuestran captación de 131I en sus metástasis, y sólo la mitad de ellos se curarán con ciclos repetidos de tratamiento con 131I.

Menos claro es el caso de los pacientes con captación visible de RAI en todas las lesiones conocidas, que no se curan a pesar de varios ciclos de tratamiento pero cuya enfermedad permanece estable y no progresiva según los criterios RECIST. Es controvertido si estos pacientes deben considerarse refractarios al 131I y si el RAI.

El tratamiento debe abandonarse en favor de otras modalidades de tratamiento. La probabilidad de obtener una cura con tratamientos adicionales es baja y los efectos secundarios pueden aumentar, incluido el riesgo de cánceres y leucemias secundarios (762,763,844,961). Luego se deben tener en cuenta varios parámetros para la decisión de continuar el tratamiento con RAI, incluida la respuesta a ciclos de tratamiento anteriores, la captación alta o significativa de 131I después de ciclos de tratamiento anteriores, la captación baja de 18FDG en focos tumorales y los efectos secundarios limitados del RAI. terapia.

[C37] ¿Qué pacientes con cáncer de tiroides metastásico se pueden seguir sin terapia adicional?

& RECOMENDACIÓN 92

(A) Los pacientes con CDT metastásico refractario a 131I que es asintomático, estable o mínimamente progresivo y que no tienen probabilidades de desarrollar complicaciones clínicamente significativas rápidamente progresivas y que no tienen indicaciones de terapia dirigida pueden ser monitoreados con supresores de TSH. Terapia con hormona tiroidea con imágenes radiográficas seriadas cada 3 a 12 meses.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

(B) BRAF u otras pruebas mutacionales no se recomiendan de forma rutinaria con fines de pronóstico en pacientes con CDT refractario a RAI, progresivo, localmente avanzado o metastásico.

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

Los pacientes con CDT metastásico refractario a 131I a menudo tienen un curso clínico indolente, sin síntomas aparentes ni impacto adverso de su carga de enfermedad durante muchos años. En ausencia de terapias tolerables con probabilidades significativas de inducir una remisión completa duradera o mejorar la supervivencia general, el tratamiento debe limitarse a intervenciones que prevengan la morbilidad o palién los síntomas. Por lo tanto, una vez que se identifica la enfermedad metastásica resistente al tratamiento con 131I, se debe dirigir la atención a (i) determinar el alcance de la enfermedad metastásica mediante estudios de imágenes por estadificación como TC, PET/TC con 18FDG o resonancia magnética, como se describe en las secciones [C9–C13]; (ii) evaluar el grado de los síntomas actuales o potenciales de la enfermedad; (iii) comprender las comorbilidades que podrían influir en la elección de terapias para la enfermedad metastásica; y (iv) determinar la tasa de progresión de las lesiones radiológicamente evidentes. La evaluación seriada del tamaño y desarrollo de las lesiones metastásicas se puede mejorar aplicando criterios similares a RECIST, como los que se usan comúnmente para evaluar la respuesta tumoral en ensayos clínicos (1011). Las lesiones metastásicas representativas de los tejidos blandos, típicamente >1 cm, se identifican como "objetivos" en las imágenes transversales, con el diámetro más largo

de cada lesión medida. Se puede considerar la extensión de la enfermedad. Ser estable o mínimamente progresivo si la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana aumenta <20% en ausencia de nuevos focos metastásicos en imágenes secuenciales durante 12 a 15 meses de seguimiento. Ningún estudio ha identificado una frecuencia adecuada para repetir las imágenes, pero es razonable repetir los estudios de estadificación en un plazo de 3 a 12 meses según la carga de enfermedad y la ubicación de las lesiones (953,1012). Se podría considerar una evaluación más frecuente una vez que se identifica la enfermedad metastásica y/o en respuesta a los síntomas intercurrentes del paciente, y realizar imágenes con menos frecuencia una vez que se identifica un patrón de estabilidad. El desarrollo de una enfermedad progresiva, ya sea mediante una evaluación RECIST que identifique un aumento de al menos un 20 % en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana, la aparición de nuevas lesiones metastásicas significativas o el desarrollo de síntomas relacionados con la enfermedad, debe justificar la consideración de terapias sistémicas apropiadas (sección [C41]) más allá de la hormona tiroidea supresora de TSH y/o terapias dirigidas (secciones [C15] y [C38]). Aunque los niveles séricos de Tg deben medirse como biomarcadores de la extensión de la enfermedad, no se debe identificar que los pacientes tienen una enfermedad progresiva y requieren una terapia más agresiva únicamente sobre la base de niveles crecientes de Tg; Sin embargo, los aumentos acelerados en los niveles de Tg deberían conducir a la consideración de imágenes más frecuentes y completas en los esfuerzos por identificar correlatos estructurales previamente ocultos.

En cada uno de los dos recientes ensayos internacionales aleatorizados de fase III de inhibidores de cinasa para el tratamiento del CDT metastásico, refractario al RAI y progresivo, los pacientes cuyos tumores contenían la mutación BRAFV600E que fueron aleatorizados a los brazos de tratamiento con placebo experimentaron una supervivencia libre de progresión similar en comparación con aquellos cuyos tumores no albergaban una mutación BRAF (1013,1014). Por lo tanto, el estado de la mutación BRAF no parece tener valor pronóstico una vez que los pacientes alcanzan este grado de enfermedad avanzada que los habría calificado para estos ensayos clínicos, es decir, DTC refractario a RAI, localmente avanzado o metastásico que ha progresado según RECIST dentro de 13 o 14 meses.

[C38] ¿Cuál es el papel de la terapia dirigida en el cáncer de tiroides avanzado?

& RECOMENDACIÓN 93

(A) Tanto la radiación estereotáctica como la ablación térmica (RFA y crioblación) muestran una alta eficacia en el tratamiento de metástasis a distancia individuales con relativamente pocos efectos secundarios y pueden considerarse alternativas válidas a la cirugía.

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

(B) Se debe considerar la radiación estereotáctica o la ablación térmica antes de iniciar el tratamiento sistémico cuando las metástasis a distancia individuales son sintomáticas o tienen un alto riesgo de complicaciones locales.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Se pueden utilizar varias modalidades de tratamiento local distintas de la cirugía para tratar lesiones cerebrales, pulmonares, hepáticas y óseas causadas por el carcinoma de tiroides. Estas modalidades de tratamiento local deben considerarse antes de iniciar el tratamiento sistémico cuando las metástasis a distancia individuales son sintomáticas o tienen un alto riesgo de complicaciones locales. También pueden resultar útiles en caso de que

de progresión en una sola lesión en pacientes con enfermedad controlada durante el tratamiento sistémico. En estos pacientes se pueden conseguir beneficios en la prevención de complicaciones locales, en la mejora de síntomas como el dolor, en el retraso del inicio de tratamientos sistémicos e incluso en la mejora de la supervivencia. Estas técnicas pueden ser una alternativa menos agresiva a la cirugía y pueden estar indicadas en casos de metástasis pulmonares asociadas con reserva respiratoria insuficiente, mal estado clínico del paciente o después de múltiples resecciones quirúrgicas previas, recurrencia local en el sitio de la cirugía anterior, cirugía o rechazo de cirugía adicional.

En pacientes seleccionados, las técnicas pueden ser una alternativa a la cirugía como tratamiento de primera línea y pueden inducir el control local del tumor con una eficacia similar a la resección quirúrgica. Es interesante destacar que se han informado beneficios a largo plazo en términos de control de la enfermedad en pacientes con una o pocas metástasis y en quienes la enfermedad progresa lentamente.

La radiología intervencionista (ablação térmica e inyecciones de cemento), SBRT o radioterapia de intensidad modulada son las técnicas más utilizadas. El principio fundamental de estas técnicas es tratar selectivamente la lesión, ser mínimamente invasivas y bien toleradas con relativamente pocos efectos secundarios. Las indicaciones y la viabilidad de cada técnica dependen de la localización y del tamaño de la lesión a tratar.

La experiencia con metástasis de cáncer de tiroides es escasa y la mayoría de los datos disponibles se han obtenido en pacientes con metástasis de cánceres no tiroideos.

La SBRT permite administrar altas dosis de radiación en pocas fracciones a la lesión tumoral objetivo con un alto grado de precisión, minimizando la radiación del tejido normal circundante. Se ha utilizado en varios ensayos para tratar metástasis cerebrales, hepáticas, pulmonares y óseas.

Para pacientes con pocas metástasis cerebrales (de una a tres), la SBRT es tan eficaz como la cirugía y puede repetirse en caso de que aparezcan nuevas lesiones cerebrales. Suelen ser bien toleradas y la necrosis cerebral que se produce en menos del 10% de los casos suele ser limitada y no tener consecuencias clínicas. El resultado del paciente depende principalmente de la tasa de progresión de las lesiones extracerebrales (1015).

Los datos sobre metástasis pulmonares y hepáticas sólo están disponibles en estudios retrospectivos con un número reducido de pacientes y con una mediana de seguimiento de menos de 1 año en la mayoría de los casos y en un estudio prospectivo (1016). Este estudio incluyó pacientes con muchos tumores primarios diferentes, incluido el 10% de los pacientes que tenían cáncer de tiroides. Mostraron una tasa de control local que oscilaba entre el 63 % y el 98 % en lesiones pulmonares y entre el 57 % y el 100 % en lesiones hepáticas, con una dosis acumulativa administrada que oscilaba entre 20 y 75 Gy en 5 a 15 fracciones. El control local del tumor parece ser duradero con una respuesta completa que oscila entre el 70% y el 90% a los 2-3 años. Además, se notificaron toxicidades raras (<3%) de grado 3-4 (neumonitis, derrame pleural, complicaciones intestinales) (1017). Estas toxicidades son mucho menos comunes que las asociadas con las modalidades de tratamiento percutáneo. La tasa de control local parece estar relacionada con la dosis, pero aún no se ha establecido el protocolo óptimo para la SBRT.

En cuanto a las lesiones óseas, la radioterapia juega un papel importante porque puede complementar la cirugía en caso de resección incompleta o usarse sola para aliviar o paliar el dolor. En muchos casos se puede administrar radioterapia habitual. Sin embargo, la principal limitación de la radioterapia en las lesiones de la columna es la dosis acumulativa en la médula espinal. SBRT comparado con el estándar

La radioterapia demostró una mayor eficacia en el control de tumores y para limitar la radiación a la médula espinal, especialmente en pacientes que necesitan ser reirradiados. Se informó una tasa de control tumoral local de lesiones óseas para SBRT que oscilaba entre 88% y 100%, especialmente para lesiones que fueron previamente resecadas quirúrgicamente, con una tasa de alivio del dolor de 30% a 83%. Los protocolos de SBRT difirieron entre los estudios, con un máximo de 30 Gy administrados en una a cinco fracciones, pero una dosis única de 12,5 a 15 Gy parece lograr resultados similares (1018). La mielopatía espinal o las fracturas vertebrales son los efectos secundarios más importantes, especialmente en caso de lesiones de gran volumen.

La ablación térmica percutánea tiene como objetivo destruir los focos tumorales aumentando (RFA) o disminuyendo (crioablación) las temperaturas lo suficiente como para inducir daños celulares irreversibles.

La RFA se realiza para focos tumorales de hígado, pulmón y huesos. Los ensayos clínicos demostraron una alta eficacia de la ARF para las lesiones hepáticas, especialmente en el cáncer colorrectal, con un control local de la enfermedad a largo plazo que oscila entre el 40% y el 80%, dependiendo del tamaño de la lesión, y una supervivencia general prolongada en los pacientes tratados (1019,1020).

En un total de 100 lesiones pulmonares, incluidos tumores pulmonares primarios y metástasis, la RFA fue eficaz y bien tolerada, con una tasa de control tumoral completo del 93 % a los 18 meses (1021). Un ensayo prospectivo multicéntrico sobre 183 metástasis pulmonares de cáncer distinto del colorrectal mostró una tasa de respuesta completa del 88 % al año y una supervivencia general del 92 % y 64 % al año y a los 2 años, respectivamente (1022). La recurrencia ocurre con mayor frecuencia en lesiones >3 cm y puede detectarse temprano después de la ablación (dentro de los 3 meses) mediante PET/CT con 18FDG (824,1016). También se han informado casos de recurrencia tardía y es necesario un seguimiento a largo plazo.

La ARF puede considerarse para lesiones pulmonares < 3 cm de diámetro, sin invasión de tejidos blandos o mediastino y sin contacto con grandes vasos. Además, se pueden realizar tratamientos repetidos en la misma lesión y se pueden tratar múltiples lesiones en el mismo paciente.

La RFA o crioblación de lesiones óseas mostró resultados prometedores con un control del dolor rápido (1 a 7 días) y duradero (1023,1024). La crioblación es una técnica segura para tratar o estabilizar lesiones óseas, se asocia frecuentemente con cemento-mentoplastia para consolidar el hueso y evitar complicaciones posteriores, y puede tratar lesiones más grandes que la ARF.

Se logró el control local de la enfermedad en los pocos casos notificados de metástasis pulmonares y óseas de cáncer de tiroides tratados mediante ablación térmica (883,1016,1025). La asociación de crioblación y cementoplastia parece prometedora en metástasis óseas puramente líticas de cáncer de tiroides. Además, en tres pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de tiroides (dos MTC y un FTC), la ARF fue factible y redujo los síntomas locales (1026). El tratamiento multidisciplinario para las metástasis del cáncer de tiroides, especialmente para las metástasis óseas, que incluye, por ejemplo, la ablación térmica (RFA o crioblación) y/o la cementoplastia asociada con el tratamiento sistémico (RAI, agentes dirigidos al hueso o quimioterapia), puede mejorar la calidad de vida del paciente al reducir el dolor y prolongar el tiempo hasta los eventos esqueléticos, retrasar el inicio del tratamiento sistémico e incluso mejorar la supervivencia del paciente (1027).

La toxicidad de la ablación térmica es generalmente baja, pero se observó neumotórax o derrame pleural hasta en el 50% de los procedimientos de ARF para lesiones pulmonares, pero rara vez requirió tratamientos adicionales. En caso de ablación ósea puede producirse dolor local, déficit neurológico transitorio o fractura vertebral.

lesiones (5%-6%), y perforación intestinal, dolor abdominal, o se observó sangrado intraperitoneal después de la ablación de lesiones hepáticas (1021,1028).

La experiencia publicada sobre el uso de ablación térmica y radiación estereotáctica en pacientes con cáncer de tiroides es limitada y Actualmente, las recomendaciones se basan en evidencia más sólida en otros tumores sólidos. Estudios prospectivos aleatorizados. comparar la eficacia y tolerabilidad de estos diferentes Faltan técnicas y su elección en la práctica clínica es Basado en la experiencia local, la ubicación de la lesión y el paciente. estatus y preferencia.

[C39] Tratamiento de metástasis cerebrales

& RECOMENDACIÓN 94

Si bien la resección quirúrgica y la EBRT estereotáctica son las pilares de la terapia para las metástasis del SNC, RAI puede ser Se considera si las metástasis en el SNC concentran RAI. Si la RAI es Si se considera, se recomienda la RHE estereotáctica y el tratamiento concomitante con glucocorticoides antes del tratamiento con RAI. para minimizar los efectos de un posible aumento inducido por la TSH en el tamaño del tumor y la respuesta inflamatoria inducida por RAI. (Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Las metástasis cerebrales suelen ocurrir en pacientes mayores con enfermedad más avanzada y se asocian con una pobre pronóstico (933). Resección quirúrgica y EBRT estereotáctica. son los pilares de la terapia (933,1029,1030). Hay unos pocos datos que muestran la eficacia de RAI. Radioterapia estereotáctica Se prefiere a la radiación de todo el cerebro porque la esperanza de vida en pacientes con metástasis cerebrales puede ser prolongado, y La radiación estereotáctica induce menos toxicidad a corto y largo plazo en comparación con la radiación de todo el cerebro (fatiga, dolor de cabeza, deterioro cognitivo y cambios de comportamiento), y puede ser eficaz incluso en pacientes con múltiples lesiones cerebrales.

[C40] ¿Quién debe ser considerado para los ensayos clínicos?

& RECOMENDACIÓN 95

Se debe considerar la derivación de los pacientes para participar en ensayos clínicos terapéuticos prospectivos basados en criterios específicos requisitos de elegibilidad para determinados estudios y la probabilidad de que el paciente pueda o no beneficiarse del estudio participación. Médicos que consideran la derivación de pacientes para Los ensayos deben revisar las opciones de tratamiento disponibles y los criterios de elegibilidad, preferiblemente a través de discusiones con los participantes del ensayo, personal del centro y revisión de los materiales del ensayo en el sitio web www.clinicaltrials.org.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Un ensayo clínico terapéutico es una investigación sistemática de la eficacia y seguridad de un posible producto nuevo o modificado. tratamiento o combinación de tratamientos, incluyendo potencialmente medicamentos, cirugía, radioterapia y/u otros nuevos o enfoques revisados. Puede existir una amplia variedad de ensayos de este tipo en cualquier momento dado, que generalmente se puede identificar a través de bases de datos en línea como www.clinicaltrials.org, que se complementan mejor con el contacto directo con las instituciones que realizan ensayos de particular interés para garantizar la disponibilidad de los mismos y elegibilidad del paciente. Hay pruebas limitadas de que la inscripción en ensayos clínicos se asocia con una menor mortalidad general específica por cáncer para pacientes con cánceres comunes, incluso

dentro de contextos en los que los "estándares de atención" aprobados y ya existen terapias (1031). Las razones de esta asociación no están claros, pero no hay evidencia que sugiera que la participación en el ensayo sea perjudicial para los resultados de los pacientes, y puede ser beneficioso. Se debe considerar la participación en un ensayo clínico en cualquier situación en la que no exista ninguna eficacia o prueba estándar de atención, o cuando se compara un estándar de atención con una terapia nueva o en investigación prometedora. Auxiliar Los ensayos terapéuticos pueden ser apropiados para pacientes con alto riesgo de sufrir recurrencia de la enfermedad después del tratamiento primario que deseen seguir una terapia agresiva. Para pacientes con RAI refractario carcinoma localmente avanzado o metastásico, ensayos clínicos puede ser apropiado en el contexto de una enfermedad que se considera progresivo según los criterios RECIST, especialmente si la progresión se produjo después del uso de un inhibidor de quinasa aprobado como len-vatinib o sorafenib, y/o si las terapias aprobadas son de otro modo inasequible para un paciente específico. Los pacientes demostraron tener alteraciones tumorales específicas terapéuticamente abordables, como como mutaciones BRAF o reordenamientos PAX8/PPARc o ALK. También se puede considerar para ensayos que prueben terapias específicamente apuntar a estas alteraciones. Sin embargo, dada la naturaleza indolente de enfermedad metastásica en la mayoría de los pacientes, ensayo clínico terapéutico La participación no debe considerarse para pacientes con enfermedades estables, enfermedad metastásica asintomática a menos que los agentes tengan efectos significativos probabilidad de remisión completa, prolongación de la supervivencia o impacto biológico como la rediferenciación que podría sensibilizar a hay disponible un tratamiento definitivo (ver sección [C37]).

[C41] ¿Cuál es el papel de la terapia sistémica (quinasa inhibidores, otras terapias selectivas, convencionales quimioterapia, bifosfonatos, denosumab) en el tratamiento del CDT metastásico?

Terapéutica sistémica de varios tipos en clínicas seleccionadas. contextos parecen proporcionar un beneficio clínico en el tratamiento del CDT metastásico (1032). El beneficio se ha demostrado en la forma de una mejor supervivencia libre de progresión (retraso en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte) en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo: vandetanib (1033), sorafenib (1013) y lenvatinib (1034). El beneficio también ha sido demostrado en forma de regresión tumoral duradera inducida (1035-1037).

Sin embargo, los datos de los ensayos clínicos aleatorios aún no están disponibles para abordar muchas preguntas críticas adicionales, incluyendo efectos de las terapias sistémicas de diversos tipos sobre la supervivencia y calidad de vida, o para abordar cuestiones críticas de la calidad óptima del paciente. Criterios de selección/inclusión/exclusión para la terapia y duración del tratamiento.

Hasta la fecha, ningún ensayo clínico ha demostrado una supervivencia global. Ventaja o mejora de la calidad de vida gracias al uso de cualquier terapia. en DTC refractario a RAI (1013,1034). En consecuencia, las decisiones terapéuticas se basan actualmente en la convergencia de opinión de expertos y preferencia/filosofía del paciente, enfatizando así la necesidad crítica de abordar las preguntas anteriores definitivamente a través de ensayos clínicos. Por lo tanto, es importante Involucrar a médicos altamente capacitados y familiarizados con el tratamiento refractario a RAI. enfermedad y estas terapias sistémicas en la toma de decisiones hasta Se pueden desarrollar directrices definitivas basadas en datos más rigurosos. Como guía, recomendaciones basadas en evidencia con Se han publicado recientemente consensos de expertos (953).

También debe destacarse que, interpretada de manera amplia, la terapia sistémica abarca no sólo las terapias emergentes más recientes.

DIRECTRICES PARA EL NÓDULO TIROIDES/DTC DE ATA

Enfoques "específicos", pero también un "pilar" histórico terapias que incluyen la supresión de TSH y RAI. A pesar de enfoques más "novedosos" han atraído la atención recientemente, Es importante aplicar de manera óptima los enfoques fundamentales. En este sentido, la RAI terapéutica también debe utilizarse para optimizar efecto antes del inicio de terapias más recientes/novedosas. Para lograr esto se requiere atención al detalle, incluyendo garantizar una estimulación adecuada de TSH, el cumplimiento del paciente con restricciones dietéticas previas a la terapia RAI con bajo contenido de yodo y evitar la contaminación por yodo proximal anterior por vía intravenosa agentes de contraste, con verificación mediante mediciones de la concentración de yodo en orina en casos seleccionados. En este contexto, pacientes ocasionales previamente declarados "RAI-refractarios" pueden en cambio, se descubre que tiene una enfermedad que responde a RAI cuando tales Se atienden los detalles si previamente se descuidaron.

También es importante considerar alternativas a la uso de terapia sistémica, como la aplicación de cirugía o otros enfoques localizados (incluida la radioterapia o enfoques de ablación térmica). En pacientes en quienes las amenazas impuestas por el cáncer son enfoques más localizados y dirigidos puede tener un mayor potencial para controlar enfermedades localizadas y síntomas en comparación con las terapias sistémicas, especialmente teniendo en cuenta la ausencia de datos que indiquen un beneficio en la supervivencia o una mejora calidad de vida a partir de la aplicación de terapias sistémicas en DTC avanzado refractorio a RAI.

También es de vital importancia garantizar que la enfermedad La terapia incitante representa cáncer de tiroides metastásico. En particular, porque los nódulos pulmonares atribuibles a enfermedades benignas Las causas son comunes, la presencia de nódulos pulmonares no no justifica por sí solo la aplicación de terapia sistémica. Así, en casos de incertidumbre diagnóstica en los que el resultado tendría implicaciones terapéuticas definitivas, se requiere una biopsia, especialmente cuando los niveles de Tg son bajos o inútiles (como en presencia de anticuerpos anti-Tg). Por el contrario, estable, Nódulos pulmonares asintomáticos de unos pocos milímetros de tamaño. probablemente no justifiquen una evaluación invasiva o una terapia sistémica.

La introducción de la terapia sistémica requiere que tanto el El médico y el paciente acuerden que se espera que los beneficios clínicos superen los riesgos para ese paciente individual. El problema en esta determinación, sin embargo, es que a menudo es muy Es difícil definir con precisión tales riesgos y beneficios porque Varían mucho dependiendo del contexto del paciente y son a menudo mal articulados en la literatura. También es fundamental sopesar no sólo los riesgos de muerte y lesiones, sino también los riesgos de terapias sistémicas sobre la calidad de vida, especialmente desde el punto de vista de un paciente en particular que está considerando un tratamiento. Por lo tanto, la decisión no se basa únicamente en los beneficios y riesgos de la terapia, sino también sobre los juicios de valor de los pacientes. Cuestiones de riesgos y beneficios. se revisan en este contexto junto con cada modalidad terapéutica a continuación. Finalmente, es importante que el equipo de atención involucrado (médicos, asistentes médicos, enfermeras) tener experiencia en el uso y manejo de las toxicidades asociadas con estas terapias.

[C42] Inhibidores de quinasa

& RECOMENDACIÓN 96

(A) Se debe considerar el tratamiento con inhibidores de la quinasa en pacientes con CDT resistente al RAI con cáncer metastásico, rápidamente progresivo y/o amenazante inminente no de otro modo susceptibles de control local mediante otros enfoques.

Inhibidores de quinasa aprobados por la FDA para tratamientos diferenciados. El carcinoma de tiroides u otros inhibidores de la quinasa disponibles (preferiblemente en el contexto de ensayos clínicos terapéuticos) pueden ser considerado ya que el impacto de estos agentes en la supervivencia general y la calidad de vida aún no se ha definido.

(Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

(B) Los pacientes candidatos a la terapia con inhibidores de quinasa deben recibir asesoramiento exhaustivo sobre los riesgos potenciales. y los beneficios de esta terapia, así como enfoques terapéuticos alternativos, incluida la mejor atención de apoyo. Se debe obtener el consentimiento informado apropiado y documentado en el expediente médico antes del inicio de cualquier terapia, independientemente de si el paciente está siendo tratado en el contexto de un ensayo clínico.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Históricamente, la quimioterapia citotóxica ha producido resultados decepcionantes en pacientes con CDT (1038). Inhibidores de quinasa, muchos de los cuales comparten el objetivo común del VEGF receptor (VEGFR) (p. ej., sorafenib, pazopanib, sunitinib, lenvatinib, axitinib, cabozantinib y vandetanib), han surgido recientemente como terapias muy prometedoras para el tratamiento metastásico. DTC refractorio a RAI (1032). Los inhibidores de quinasa, sin embargo, son asociado con numerosos efectos adversos, incluyendo diarrea, fatiga, hipertensión inducida (que requiere el inicio de una terapia antihipertensiva en aproximadamente la mitad de todos los individuos previamente normotensos), hepatotoxicidad, cambios en la piel, náuseas, aumento de la dosis de LT4, cambios en el gusto y pérdida de peso. Estos posibles efectos secundarios tienen una alta probabilidad de afectar negativamente la calidad de vida y/o requerir reducciones de dosis en muchos pacientes y tratamiento. interrupción del tratamiento hasta en un 20% de los pacientes. Además, estos Los agentes también se asocian con enfermedades más graves y potencialmente riesgos mortales que incluyen trombosis, hemorragia, insuficiencia cardíaca, hepatotoxicidad, formación de fistulas en el tracto gastrointestinal y perforación intestinal (1039). En general, el riesgo de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes con cáncer tratados con inhibidores orales de la quinasa es aproximadamente del 1,5 % al 2 % (RR = 2,23, p < 0,023, en comparación con con pacientes con cáncer de control tratados con placebo aleatorizados) Basado en un metanálisis de los resultados de 10 ensayos aleatorios publicados recientemente y realizados en varios tipos de cáncer.

(1039). En el contexto del cáncer de tiroides, lenvatinib (ahora aprobado en los Estados Unidos para su uso en refractarios RAI DTC) se asoció con toxicidades graves en el 75% de los pacientes y con mortalidad atribuida al tratamiento en el 2,3% de los pacientes.

(1034). Si bien el riesgo de muerte relacionada con las drogas es relativamente bajo, el conocimiento de resultados terapéuticos potencialmente fatales debería provocar una considerable moderación en el uso de la quinasa inhibidores, especialmente en pacientes asintomáticos y/o o con enfermedad estable o lentamente progresiva y en pacientes que de otro modo podrían ser tratados eficazmente mediante tratamientos dirigidos. terapias.

Tres ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo (fase 2, vandetanib; fase 3, sorafenib y lenvatinib) habían sido publicado en el momento de redacción de estas directrices, cada Demostrando un retraso en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad entre pacientes tratados con inhibidores de quinasa en comparación con aquellos tratados con placebo (1013,1033,1034). Sobre esta base, sorafenib y lenvatinib fueron aprobados para su uso en los Estados Unidos y la Unión Europea para pacientes con refractaria a la RAI avanzada

DTC. El tratamiento con sorafenib o vandetanib se asoció con supervivencia libre de progresión prolongada por 5 meses, con tasas de respuesta objetiva <15%, pero sin ninguna mejora demostrada en la supervivencia general hasta la fecha. Evaluaciones Al comparar los resultados de sorafenib con placebo se demostró menor calidad de vida general entre los pacientes tratados con sorafenib en comparación con los tratados con placebo, a pesar de la mejora supervivencia libre de progresión. El tratamiento con lenvatinib se asoció con una mediana de supervivencia libre de progresión más prolongada según 14,7 meses en comparación con placebo, con una tasa de respuesta RECIST del 65 %, y también se informaron algunas respuestas completas. A pesar de estos resultados tan alentadores y de las regulaciones aprobación, sin embargo, no hay un impacto estadísticamente significativo terapia con lenvatinib (o cualquier otro inhibidor de la quinasa) en general aún se ha observado supervivencia (1034). Sin embargo, la supervivencia datos en este contexto, donde los tres ensayos de CDT aleatorizados y controlados con placebo permitieron el cruce de pacientes tratados con placebo. pacientes al inhibidor de la quinasa, debe interpretarse con gran precaución. El ensayo cruzado diseña datos de supervivencia general efectivamente "contaminados", y muchos pacientes tratados con placebo luego cruzaron para recibir quinasa de etiqueta abierta. inhibidor. De ahí la ausencia de un efecto probado de la quinasa. inhibidores sobre la supervivencia general en estos ensayos se puede interpretar mejor como que indica que, entre las poblaciones de estudio, un retraso al inicio de la terapia con inhibidores de la quinasa hasta la observación de Progresión de la enfermedad RECIST entre los tratados inicialmente con placebo los pacientes no afectaron negativamente la supervivencia general. Inhibidores de quinasa dirigidos por VEGFR adicionales que incluyen axitinib, pazopanib, cabozantinib y sunitinib también tienen actividad en el DTC metastásico según la fase terapéutica 2 juicios (1035-1037). Sin comparación de múltiples brazos "superioridad" Los datos del ensayo de fase 3 en DTC están disponibles para informar la toma de decisiones con respecto a la selección entre los disponibles y en su mayoría. inhibidores de quinasa dirigidos de manera similar. Aprobación regulatoria reciente en DTC y datos de resultados más abundantes en respuesta a la terapia con lenvatinib y sorafenib en DTC (1013,1034),

1040-1043 impulsan la consideración prominente de len-vatinib o sorafenib como terapia de primera línea.

A pesar de los alentadores resultados de los ensayos, la medida en que cualquier El inhibidor de la quinasa puede prolongar la supervivencia general y en el que Los contextos permanecen indefinidos. En algunas situaciones, sin embargo, el La decisión de iniciar la terapia con inhibidores de quinasa es sencilla. Por ejemplo, los pacientes con dependencia de oxígeno atribuible a metástasis pulmonares de CDT no sólo se ven afectados negativamente afectados por sus cánceres, pero también inminente amenazados. Estos pacientes tienen potencial para obtener beneficios sintomáticos incluso en ausencia de una extensión definitiva de su vida. En En el otro extremo, muchos pacientes con CDT metastásico son asintomáticos de sus cánceres y no se espera que sean amenazados por sus cánceres en el futuro previsible. Estos Los pacientes deben permanecer en tratamiento supresor de TSH ya que su intervención terapéutica primaria en lugar de estar expuesto a Terapia con inhibidores de quinasa. Para pacientes con enfermedad entre estos dos extremos, es fundamental que los riesgos y beneficios de terapia, efectos secundarios previstos, objetivos, contexto del paciente y La filosofía terapéutica de cada paciente en particular debe ser examinados minuciosamente para individualizar mejor la terapia. Este Lo ideal es que la decisión se tome en el contexto de expertos especializados. centros con conocimiento integral de la historia natural de la enfermedad y de los efectos de las terapias disponibles.

Como directriz general de "consenso de expertos", estructuralmente Progresivo, sintomático y/o inminentemente amenazante.

DTC (donde se espera que la progresión de la enfermedad requiera intervención y/o producir morbilidad o mortalidad en <6 meses) que es refractario a la RAI y no es susceptible de control satisfactorio mediante enfoques dirigidos (p. ej., cirugía, radioterapia, ablación térmica) deben llevar a considerar la terapia con inhibidores de quinasa. Características específicas que impactan la toma de decisiones para iniciar dicha terapia son descrito en la Tabla 16.

Los pacientes candidatos a la terapia con inhibidores de la quinasa deben recibir asesoramiento exhaustivo no sólo con respecto a

Tabla 16. Factores a revisar al considerar la terapia con inhibidores de quinasas^a

| Factores que favorecen la terapia con inhibidores de quinasa | Factores que desalientan la terapia con inhibidores de quinasa |
|---|---|
| Se espera que la progresión de la enfermedad sea una amenaza inminente. requerir intervención y/o producir morbilidad o mortalidad en <6 meses (p. ej., lesiones pulmonares o Es probable que la linfadenopatía invada rápidamente las vías respiratorias. producir disnea o causar obstrucción bronquial). | Comorbilidad que incluye enfermedad intestinal activa o reciente (p. ej., diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad intestinal reciente). resección) Enfermedad hepática Sangrado reciente (p. ej., úlcera/sangrado gastrointestinal) o coagulopatía Eventos cardiovasculares recientes (p. ej., ACV, IM) Radioterapia traqueal reciente (esto está asociado con mayores riesgos de fistula aerodigestiva con terapia con inhibidores de quinasa) Caquexia/bajo peso/mala nutrición Hipertensión mal controlada Intervalo QTc prolongado/ antecedentes de arritmia significativa (incluye bradiarritmias ventriculares y ventriculares) Metástasis cerebrales no tratadas (controvertidas) Ideación suicida reciente (se ha informado de suicidio en pacientes deprimidos que reciben TKI) |
| Enfermedad sintomática (p. ej., disnea de esfuerzo, dolor adenopatía irresecable), no abordable adecuadamente utilizando terapia dirigida. | Esperanza de vida basada en otras comorbilidades estimadas ser demasiado breve para justificar la terapia sistémica |
| Progresión difusa de la enfermedad a diferencia de la progresión focal. progresión (p. ej., en metástasis pulmonares múltiples, a diferencia a algunas lesiones crecientes) | |

^aLas metástasis óseas a menudo responden mal a la terapia con inhibidores de quinasa (consulte Agentes dirigidos a los huesos en la sección [C47]). GI, gastrointestinal; ACV, accidente cerebrovascular; IM: infarto de miocardio; TKI, inhibidor de la tirosina quinasa.

beneficios potenciales, pero también sobre posibles efectos secundarios y riesgos de la terapia y enfoques terapéuticos alternativos, incluida la mejor atención de apoyo, como debería ser el caso con cualquier toma de decisiones médicas terapéuticas (1044). tan extenso y los debates exhaustivos son especialmente importantes para emprender en el contexto de la terapia con inhibidores de la quinasa porque de la alta probabilidad de efectos secundarios de estos agentes y debido a sus efectos actualmente inciertos sobre el paciente en general supervivencia y calidad de vida (1045).

Otra cuestión crítica y compleja que a menudo se enfrenta en el tratamiento de pacientes con terapia con inhibidores de quinasa se centra en cuando se debe suspender el tratamiento una vez iniciado. En general, el tratamiento debe continuarse siempre que se obtenga un beneficio neto, excede el perjuicio neto. En caso de enfermedad RECIST lenta progresión después de una respuesta tumoral significativa, el tratamiento puede mantenerse siempre que se mantenga el control general de la enfermedad siempre que las toxicidades sean manejables. Tasa de progresión debe tenerse en cuenta, y cuando la progresión global es rápido, se debe suspender el tratamiento. Sin embargo, hay momentos en los que se observa progresión de la enfermedad focal/oligometástásica susceptible de terapias dirigidas. En tales casos, las terapias locorregionales superpuestas en el contexto de La terapia sistémica mantenida a veces puede ser la mejor opción. interés de un paciente en particular. Por ejemplo, en el marco de metástasis pulmonares en regresión y, sin embargo, progresión a un ritmo solitario sitio óseo, terapia sistémica mantenida con superposición la radioterapia dirigida puede ser razonable.

[C43] Pacientes para quienes la terapia con inhibidores de quinasa de primera línea falla

& RECOMENDACIÓN 97

Pacientes que tienen progresión de la enfermedad durante el tratamiento inicial.

Se debe considerar el tratamiento con inhibidores de quinasas sin efectos adversos prohibitivos como tratamiento con inhibidores de quinasas de segunda línea.

terapia. Idealmente, dicha terapia debería realizarse dentro del contexto de los ensayos clínicos terapéuticos.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Pacientes con CDT que progresan a través de la quinasa de primera línea La terapia con inhibidores comúnmente responde a un segundo tratamiento de manera similar agente objetivo y, por lo tanto, deben considerarse candidatos para la terapia con inhibidores de quinasa de segunda línea (1014,1046). Por eso, La selección de un agente para la terapia inicial puede ser menos crítica. en cierto sentido porque muchos pacientes seguirán recibiendo varios inhibidores de quinasa a lo largo del curso de su enfermedad. En el En el futuro cercano, otras modalidades de tratamiento, como la terapia de resensibilización RAI, la inmunoterapia o medicamentos dirigidos a otros objetivos, también pueden ofrecer opciones terapéuticas adicionales.

[C44] Manejo de las toxicidades de la terapia con inhibidores de quinasa

& RECOMENDACIÓN 98

Monitoreo proactivo e intervención oportuna en respuesta hasta las toxicidades emergentes son componentes críticos del tratamiento en pacientes que reciben terapia con inhibidores de quinasa.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Los pacientes tratados con inhibidores de quinasa están sujetos a muchos Posibles toxicidades que pueden afectar negativamente la calidad de vida.

o incluso ser fatal; en consecuencia, se debe tener mucho cuidado no sólo en la selección de pacientes apropiados para la terapia, sino también en el seguimiento de los pacientes una vez que están recibiendo terapia con inhibidores de quinasa (1044). Algunas toxicidades (p. ej., fatiga, diarrea, síntomas gastrointestinales, efectos cutáneos) serán sintomáticos y pueden abordarse más fácilmente mediante una comunicación estrecha con los pacientes. Sin embargo, también hay más

toxicidades potenciales graves que no se espera que ocurran provocar inmediatamente síntomas en el paciente (p. ej., hepatotoxicidad, QTc prolongado) que requieren detección proactiva (Tabla 17).

La hipertensión y la hepatotoxicidad son especialmente importantes para monitorear en serie y abordar rápidamente. También es importante conocer y monitorizar la cardiotoxicidad según el riesgo del paciente. factores, agente utilizado y síntomas/signos inducidos. En particular, sunitinib induce una disminución de la fracción de eyección cardíaca en aproximadamente 20% de los pacientes tratados (1047). Además, los inhibidores de la quinasa puede inducir una prolongación del QTc, lo que debe llevar a una cuidadosa consideración de los fármacos coadministrados y a una electrocardiografía periódica. También es importante que la vida media del inhibidor de la quinasa sea larga; en consecuencia, las toxicidades graves deberían provocar el cese completo del tratamiento con inhibidores de la quinasa durante un período de tiempo adecuado para Deje que los niveles del fármaco disminuyan antes de reanudarlo con una dosis más baja.

La concentración sérica de TSH aumenta con frecuencia durante el tratamiento con inhibidores de quinasa; esto debería llevar a una evaluación frecuente de TSH junto con el inicio de la terapia y al finalizarla, con modificaciones de respuesta a la terapia con hormona tiroidea cuando esté indicado.

[C45] Otros agentes novedosos

& RECOMENDACIÓN 99

Se deben utilizar agentes sin eficacia establecida en el CDT. principalmente en el contexto de ensayos clínicos terapéuticos.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Se han probado y/o se están probando una variedad de nuevos agentes como terapias candidatas en el CDT metastásico progresivo refractario a la RAI (1032,1048). En el momento de escribir estos directrices, sin embargo, sólo los inhibidores de la quinasa han demostrado ser lo suficientemente prometedores como para considerar su uso fuera del contexto de ensayos clínicos terapéuticos. Agentes de particular interés para pruebas adicionales incluyen inhibidores de la quinasa BRAF porque PTC frecuentemente alberga el BRAFV600E que se activa constitutivamente mutación y los inhibidores ya han demostrado eficacia y ha sido aprobado para su uso en melanoma mutante BRAF (1049–1051). Inhibidores de la quinasa MEK y otras vías de señalización. también son de considerable interés para la investigación. Además, Resultados iniciales prometedores en respuesta al uso de la inhibición de la quinasa para "resensibilizar" tumores refractarios a la RAI (1052). Sin embargo, los datos desarrollados hasta la fecha todavía no favorecer el uso de estos nuevos enfoques sobre el uso de inhibidores de la quinasa dirigidos por VEGFR a menos que estén dentro del contexto de ensayos clínicos terapéuticos o, alternativamente, cuando se utilicen como "salvamento" terapias después de que se haya producido la progresión de la enfermedad a pesar de la previa Terapia con inhibidores de quinasa dirigida por VEGFR.

[C46] Quimioterapia citotóxica

& RECOMENDACIÓN 100

La quimioterapia citotóxica se puede considerar en pacientes con CDT refractario a RAI con enfermedad metastásica, rápidamente progresiva,

Tabla 17. Toxicidades potenciales y enfoques recomendados de detección o monitoreo en pacientes que iniciaron tratamiento con inhibidores de cinasa

| Toxicidad | Detección/monitoreo recomendado |
|-------------------------------|---|
| Hipertensión | Monitoreo frecuente de la presión arterial, más crítico durante las primeras 8 semanas de terapia; Si se induce hipertensión, el tratamiento debe individualizarse según el paciente. <u>Nota:</u> el tratamiento eficaz y rápido de la hipertensión es fundamental, y puede reducir el potencial de cardiotoxicidad. Si el tratamiento antihipertensivo es necesario, los bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., amlodipino) pueden ser los más eficaces. |
| Toxicidad cutánea/mucocutánea | Informe cuidadoso del paciente sobre sarpullido/llagas en la boca, concientización y educación del paciente. relacionado con un mayor potencial de fotosensibilización/quemaduras solares. |
| Hepatotoxicidad | Evaluación seriada de alanina sérica transferasa (AST), fosfatasa alcalina y Bilirrubina: más crítica durante las primeras 8 semanas de tratamiento. <u>Nota:</u> comúnmente se requiere una reducción de la dosis del tratamiento con inhibidores de la quinasa debido a toxicidad hepática |
| Cardiotoxicidad | ECG antes del tratamiento y frecuentemente durante el tratamiento. Suspender (o no iniciar) la terapia con inhibidores de quinasa si QTc >480 ms Ecocardiograma: electivo, pero recomendado en cualquier paciente con cardiopatía. historia y especialmente importante en pacientes con hipertensión, síntomas consistente con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad de las arterias coronarias y en pacientes que reciben sunitinib |
| hipotiroidismo | La TSH debe evaluarse con frecuencia, modificando la dosis de levotiroxina en respuesta al aumento de TSH si se observa |
| Nefrotoxicidad | Creatinina sérica seriada, análisis de orina con determinación de proteínas, |
| Toxicidades hematológicas | CBC/diferencial de serie |
| Pancreatitis | Amilasa en serie |
| Teratogenicidad | Pruebas de embarazo previas al tratamiento y anticoncepción eficaz en mujeres y hombres de potencial de procrear |

CBC, hemograma completo; ECG, electrocardiografía.

enfermedad sintomática y/o amenazante inminente no de otro modo susceptible de control a través de otros enfoques, incluidos los inhibidores de quinasa. Existen muy pocos datos para recomendar regímenes citotóxicos específicos y utilizarlos dentro del contexto. Se prefiere un ensayo clínico terapéutico.

(Recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Aunque la doxorubicina fue aprobada para su uso en tiroides. Aunque fue aprobada por la FDA de EE. UU. en 1974 y tiene cierta utilidad en el cáncer de tiroides anaplásico, la quimioterapia citotóxica históricamente ha producido resultados decepcionantes cuando se utiliza para tratar el CDT resistente al RAI (1038). Sin embargo, la quimioterapia citotóxica puede tener un beneficio selectivo en pacientes que no responden a la quinasa inhibidores y quizás también en algunos pacientes con mal cáncer diferenciado de tiroides (1053). Los datos son limitados y principalmente anecdotico.

[C47] Agentes dirigidos a los huesos

& RECOMENDACIÓN 101

Se debe considerar el tratamiento con bisfosfonatos o denosumab en pacientes con osteopatía ósea difusa y/o sintomática. metástasis de CDT refractario a RAI, ya sea solo o concomitantemente con otras terapias sistémicas. Adequado Se debe documentar la función renal (bisfosfonatos) y el nivel de calcio (bisfosfonatos y denosumab). antes de cada dosis, y se debe realizar una evaluación dental antes del uso inicial.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

La enfermedad ósea metastásica representa un problema clínico particularmente desafiante en pacientes con resistencia al RAI. DTC, especialmente dada la alta tasa de múltiples eventos relacionados con el esqueleto en pacientes después de la detección de un trastorno inicial lesión ósea (1054). Los pacientes con un pequeño número de lesiones óseas amenazantes y/o sintomáticas generalmente son los mejores tratados con enfoques focales como radioterapia y/o cirugía y/o termoablación. Muchos pacientes, sin embargo, sufren de progresión difusa de metástasis óseas que son no es susceptible de un control eficaz utilizando terapias focales únicamente. En tales pacientes, la terapia focal para lesiones sintomáticas o lesiones con alto riesgo de complicaciones puede ser beneficiosa y debe realizarse antes del inicio del tratamiento sistémico.

Desafortunadamente, los inhibidores de la quinasa parecen ser menos efectivos en el control de la enfermedad metastásica ósea en comparación con la enfermedad en otros sitios de tejidos blandos como los pulmones y los ganglios linfáticos. Progresión de metástasis óseas mientras se toma inhibidor de quinasa La terapia comúnmente ocurre a pesar del beneficio mantenido con respecto a la enfermedad en otros sitios metastásicos. Por tanto, la quinasa No se puede confiar en la terapia con inhibidores para controlar la enfermedad difusa. metástasis óseas en muchos pacientes con CDT refractario a RAI.

En otros tumores sólidos, la terapia dirigida al hueso incluye bisfosfonatos (especialmente ácido zoledrónico) y el RANK Se ha demostrado que el agente dirigido por ligando denosumab retraza Tiempo transcurrido hasta la aparición de efectos adversos posteriores relacionados con el esqueleto. eventos (fractura, dolor, complicaciones neurológicas) y para mejorar síntomas, y estos agentes pueden proporcionar beneficios a los pacientes

con metástasis óseas difusas (1055,1056). la determinación de beneficios en varios tipos de tumores sugiere que pueden ser ampliamente generalizable, lo que llevó a la aprobación de la FDA para su uso general en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. dos pequeños Los estudios han sugerido beneficios de los bifosfonatos específicamente en el contexto de las metástasis óseas del CDT (951,1057).

Riesgos de los bifosfonatos y los dirigidos al ligando RANK
Los agentes incluyen hipocalcemia, que puede ser grave, lo que lleva a recomendar el uso concomitante de terapia suplementaria con calcio y vitamina D. Además, estos agentes también aumentar moderadamente el riesgo de lesiones orales que no curan y osteonecrosis de la mandíbula; por lo tanto, los candidatos a esta terapia deben someterse a una evaluación quirúrgica dental/oral antes de su inicio para minimizar estos riesgos (1055).

Estudios recientes han demostrado en general equivalencia o superioridad del denosumab frente al ácido zoledrónico para retrasar los eventos adversos relacionados con los huesos en varios tumores sólidos, con resultados similares. riesgo de osteonecrosis mandibular, mayor incidencia de hipocalcemia, y menos nefrotoxicidad (1058). Sin embargo, no hay pruebas específicas de tiroides. Aún no se han publicado datos relacionados con la eficacia de denosumab. publicado. Si la función renal del paciente está alterada, hay a veces justificación para comenzar con el ligando RANK–terapia dirigida/denosumab porque este agente parece producen menos efectos renales adversos, aunque los efectos orales/mandibulares son similares en magnitud a los bifosfonatos.

El consenso de expertos es que la terapia dirigida al hueso debe ser fuertemente considerado en pacientes con múltiples progresión y/o metástasis óseas sintomáticas, probablemente el mejor comienzo con bisfosfonato/ácido zoledrónico (asumiendo calcio y la función renal lo permite). Los candidatos para dicha terapia deben ser aprobado por su dentista/cirujano oral antes del inicio de la terapia; Además, se debe administrar tratamiento con calcio y vitamina D. continuo junto con cualquier tratamiento terapéutico dirigido a los huesos. En general, existe consenso en que la administración de tratamiento con ácido zoledrónico cada 3 meses (en lugar de cada mes) es un enfoque inicial razonable en términos de intervalo de dosificación, pero no hay datos de ensayos aleatorios disponibles para determinarlo definitivamente.clarar esta cuestión. El consenso de expertos es que la terapia dirigida al hueso debe usarse en el contexto de metástasis óseas difusas. incluso si se planea o se está realizando una terapia con inhibidores de quinasa.

[D1] ORIENTACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

[D2] Optimización de marcadores moleculares para diagnóstico, pronóstico sis y dianas terapéuticas

Se han logrado avances significativos en los últimos años años en la comprensión de los mecanismos genéticos de la tiroides cáncer y la creación de pruebas moleculares para el diagnóstico del cáncer en nódulos tiroideos. Este proceso se encuentra actualmente en un fase acelerada, que se espera que continúe hasta el futuro. El Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) y el trabajo de múltiples laboratorios de investigación llevaron a la identificación de mutaciones y otras alteraciones genéticas impulsoras en más de El 90% de los cánceres de tiroides, lo que lo convierte en uno de los cánceres humanos mejor caracterizados desde el punto de vista genético (1059). El TCGA se centró únicamente en PTC. Además, la próxima generación Las tecnologías de secuenciación pueden permitir la detección de la mayoría de estas alteraciones en una muestra celular limitada obtenida por FNA. Progresos en la identificación de marcadores mutacionales, otros genéticos (expresión genética, miARN) y epigenéticos del cáncer de tiroides Se espera que resulte en una precisión significativamente mejorada de

detección de cáncer en nódulos tiroideos en comparación con las pruebas clínicas disponibles actualmente. Si ese progreso continúa, es Se espera que futuras pruebas moleculares puedan predecir la riesgo de cáncer en nódulos tiroideos con alta precisión, reduciendo drásticamente la incertidumbre de la FNA indeterminada citología. Además, a medida que el coste de la secuenciación del ADN humano de próxima generación siga disminuyendo y las herramientas analíticas se vuelvan más eficientes, cabe esperar que que el costo de las pruebas moleculares disminuirá, lo que permitirá una utilización rentable de las pruebas.

Se espera que los marcadores moleculares tengan un impacto significativo en el pronóstico del cáncer. Si bien el estatus BRAF puede considerarse un marcador pronóstico relativamente sensible para el cáncer papilar, no se puede utilizar de forma aislada para el tumor pronóstico. Sin embargo, los resultados recientes obtenidos por amplios El genotipado del tumor muestra que varias firmas moleculares específicas (como la presencia de varias mutaciones conductoras, TP53 mutación, mutación TERT aislada o en combinación con BRAF) se encuentran en una pequeña fracción de especies bien diferenciadas. cánceres papilares y foliculares y parecen estar asociados con un comportamiento tumoral más agresivo. Se espera que estos Las firmas moleculares serán confirmadas y tal vez más mejorado en estudios adicionales y ofrecerá una visión más específica detección de cánceres de tiroides bien diferenciados que tienen Altos riesgos de recurrencia del tumor y mortalidad relacionada con el cáncer. Además, la investigación puede identificar cómo dichos datos pueden influir en la toma de decisiones terapéuticas (p. ej., extensión quirúrgica [si cualquiera], tratamiento con inhibidores de quinasas múltiples e inhibidores de quinasas específicos o su combinación). Descubrimientos de nuevas mutaciones/reordenamientos genéticos implicados en la patogénesis de la tiroides Se espera que el cáncer, como los de ALK y NTRK3, ofrecer nuevas dianas terapéuticas eficaces. Finalmente, nuevos enfoques terapéuticos para atacar genes comúnmente mutados en El cáncer de tiroides, como los genes RAS, están en desarrollo. y se espera que entre en ensayos clínicos en el futuro. Futuro Los estudios de resultados a largo plazo, idealmente en forma de ECA, ser necesario para definir el tratamiento quirúrgico y posquirúrgico óptimo. Manejo de pacientes basado en estas firmas moleculares. Esta investigación puede permitir una atención personalizada y basada en evidencia. de pacientes con cáncer de tiroides a lo largo de la trayectoria de la enfermedad.

[D3] Vigilancia activa de tumores primarios CDT

Nuestros colegas japoneses han proporcionado datos convincentes que un enfoque de gestión de vigilancia activa del microcarcinoma papilar es una alternativa segura y eficaz a resección quirúrgica inmediata en pacientes adecuadamente seleccionados (143,149).

Desafortunadamente, ninguna característica clínica o anomalía molecular aislada puede diferenciar de manera confiable los pequeño número de pacientes con PTMC destinados a desarrollar una progresión clínicamente significativa de la población más grande de personas que albergan PTMC indolentes que no causarán enfermedades significativas. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales para identificar factores de riesgo específicos que favorecerían la resección quirúrgica sobre la vigilancia activa.

Además, se necesitan estudios adicionales para definir importantes cuestiones de gestión que surgen durante una actividad activa enfoque de seguimiento de vigilancia. Estas cuestiones incluyen la frecuencia de las evaluaciones ecográficas requeridas durante el seguimiento, objetivos óptimos de TSH, papel potencial de la Tg sérica en el seguimiento, e indicaciones específicas para la intervención quirúrgica (p. ej., qué Las mediciones deben usarse para definir un valor clínicamente significativo.

aumento del tamaño del tumor primario, lo que constituye metástasis clínicamente significativas en los ganglios linfáticos).

Finalmente, los estudios que examinan la toma de decisiones y la aceptabilidad de un enfoque de vigilancia activa de la tiroides cáncer en pacientes, familiares y médicos son necesarios para comprender mejor cómo implementar esta novedosa enfoque de gestión fuera de Japón. Estos estudios deben idealmente realizarse en el contexto de una revisión institucional. Ensayo clínico aprobado por la junta.

[D4] Estratificación de riesgo mejorada

Si bien la puesta en escena TNM del AJCC/UICC proporciona información valiosa sobre mortalidad por enfermedades específicas, estudios son necesarios para determinar si se incluyen criterios de pronóstico adicionales. variables en el sistema de estadificación del AJCC podrían mejorar su capacidad predictiva. Las posibles variables a considerar incluyen la histología específica (tiroidismo bien diferenciado, cáncer versus cáncer de tiroides pobremente diferenciado), perfil molecular, tamaño y ubicación de metástasis a distancia (pulmonares metástasis versus metástasis óseas versus metástasis cerebrales), estado funcional de las metástasis (RAI ávido versus 18FDG-PET ávido) y efectividad de la terapia inicial (integridad de resección; efectividad de RAI, radiación de haz externo, u otras terapias sistémicas).

Además, se necesitarán estudios adicionales para determinar si existe algún beneficio incremental significativo al agregar estas variables pronósticas específicas al Riesgo Inicial 2009 Sistema de estratificación.

Desde la respuesta al tratamiento el riesgo dinámico (continuo). Los sistemas de estratificación se optimizaron y validaron principalmente en pacientes con CDT que tuvieron tiroidectomía total y remanente de RAI ablación o terapia adyuvante, se necesitan estudios adicionales para refinar las definiciones de excelente, bioquímico incompleto, respuestas estructurales incompletas e indeterminadas en pacientes tratados con tiroidectomía total sin ablación RAI y en pacientes tratados con tiroidectomía menor que total (602). Además, se necesitan estudios adicionales para definir qué tipos de Se requieren imágenes transversales/funcionales para descartar enfermedad estructural para clasificar a un paciente con una respuesta bioquímica incompleta a la terapia (basada en la respuesta inicial riesgo, Tg sérica, signos/síntomas u otros resultados de imágenes).

Otra área de importante interés de investigación se centra en la identificación de situaciones clínicas específicas en las que los hallazgos moleculares proporcionan información clínicamente significativa que va más allá. lo que predice la estadificación clínico-patológica estándar. Hallazgos moleculares que proporcionan este tipo de información de pronóstico o guían decisiones óptimas de tratamiento inicial/continuo. tienen el potencial de alterar significativamente el manejo clínico.

[D5] Mejorar nuestra comprensión de los riesgos y beneficios de tratamientos DTC e implementación/utilización óptima

Para lograr una mejor comprensión de los riesgos y beneficios de los tratamientos de CDT (como el alcance de la cirugía primaria o cirugía secundaria para recurrencia, ablación/tratamiento RAI, y terapia supresora de la hormona tiroidea), más prospectivos Se necesita investigación de resultados a largo plazo y, en particular, ECA. En el caso de efectos adversos relativamente poco frecuentes de tratamientos, también se necesita investigación de vigilancia prospectiva. Vaisman y colegas (633) están llevando a cabo un estudio prospectivo, estudio no aleatorizado para determinar qué pacientes con CDT de riesgo bajo a intermedio deben recibir ablación de remanentes RAI según el nivel de Tg sérica estimulada posoperatoria.

Seguimiento a más largo plazo y estudios multicéntricos aleatorizados son necesarios para determinar cómo este biomarcador de uso común Se puede aplicar a la toma de decisiones en la mayoría de los pacientes. con CDT de riesgo bajo a intermedio. Colección prospectiva de Los datos sobre la calidad de vida y los resultados relacionados (cuando sean relevantes) son También es necesario en los ensayos de DTC. Usando un enfoque basado en evidencia a la síntesis de conocimientos (revisiones sistemáticas, metanálisis, y guías de práctica clínica) de datos también pueden permitir práctica clínica basada en evidencia. Barreras a la difusión y es necesario superar la implementación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Las directrices basadas en evidencia pueden deben adaptarse formalmente a diversos entornos de práctica para permitir su implementación. Recientemente se han identificado lagunas importantes en la traducción de conocimientos dirigida al paciente por pacientes y sobrevivientes de cáncer de tiroides (1060,1061). El Sería conveniente desarrollar materiales educativos en lenguaje sencillo, incluidas ayudas para la toma de decisiones u otras herramientas de apoyo a la toma de decisiones. Útil para su uso como complemento en el asesoramiento médico de los pacientes. sobre opciones de diagnóstico y tratamiento. Ayudas para la toma de decisiones y otros apoyos a la toma de decisiones se han asociado con una mejora en el conocimiento médico de los pacientes y una reducción de la toma de decisiones. conflicto, en oncología general (1062,1063), con un ECA reciente Demostrando los beneficios de una ayuda para la toma de decisiones en el cáncer de tiroides. supervivientes que consideran la ablación de restos RAI (1064).

[D6] Problemas con la medición de anticuerpos Tg y anti-Tg

Metodologías actuales para anticuerpos Tg y anti-Tg siguen siendo problemáticos en muchos sentidos que, con suerte, se solucionarán superar en el futuro. Para los ensayos de Tg, estos incluyen interferencia con la medición de Tg por la presencia de anti-Tg y anticuerpos heterófilos y el uso de una serie de diferentes métodos con resultados variables en términos de sensibilidad o límites de detección. La calibración o estandarización del ensayo puede tener éxito sólo si se utiliza el mismo estándar de referencia certificado. empleado, que actualmente es CRM-457. Si bien se han desarrollado pruebas de Tg más "ultrasensibles", es necesario determinar la verdadera importancia clínica o la utilidad de mediciones medibles. niveles por debajo de 0,2 ng/mL (ya sea durante la supresión o después de la TSH estimulación) como indicación de evidencia de enfermedad residual o resultado. Ensayos basados en espectrometría de masas desarrollados recientemente han ofrecido algunas promesas, pero aún no han sido validadas (806). Los inmunoensayos competitivos no han proporcionado una alternativa en vista de su imprevisibilidad (771). En lo que respecta a los anticuerpos anti-Tg, necesitamos caracterizar mejor los distintos epitopos de anticuerpos inhibidores para comprender mejor su efecto en diferentes sueros con el fin de interpretar el espectro asociado de resultados obtenidos para Tg medibles. Tendremos que hacerlo mejor que aproximar los niveles de Tg por la relación de ICMA Tg a Tg medido mediante inmunoensayo competitivo (1065). Autoritario organismos como la Academia Nacional de Bioquímica Clínica debería considerar exigir una metodología específica en lugar de recomendando orientaciones generales. Queda por ver si el futuro estándar podría implicar la adopción de una ICMA modificada, radioinmunoensayo o metodología de espectrometría de masas.

[D7] Manejo de adenopatía cervical metastásica detectada en ecografía

Con la llegada de tecnología mejorada, mayor utilización y experiencia de operador especializado, las imágenes de EE. UU. pueden identificar ganglios linfáticos cervicales metastásicos de pequeño volumen. De la literatura de patología quirúrgica que analiza muestras.

de disecciones profilácticas laterales y centrales del cuello con Ecografía preoperatoria normal de los ganglios linfáticos cervicales, hasta El 90% de los pacientes con cánceres papilares <1 cm tienen metástasis. ganglios linfáticos de nivel VI y hasta el 40% tienen ganglios laterales metastásicos ganglios linfáticos del cuello (359,1066,1067). Sin embargo, en ausencia de En estas disecciones, esta no es la tasa de recurrencia clínica locorregional observada en estos pacientes. no debería ser Es sorprendente entonces que, durante una vigilancia prolongada, EE.UU. capaz de detectar enfermedad metastásica de pequeño volumen que puede representan un reservorio estable de cáncer residual. En el otro Por otro lado, los ganglios linfáticos metastásicos gravemente afectados estaban en un tiempo mínimamente invadido por el cáncer de tiroides metastásico. El El desafío es diferenciar entre metástasis de bajo volumen. enfermedad que progresó con posibles consecuencias clínicas, y el que se mantiene estable. Hasta la fecha, sólo un estudio ha abordaron esta pregunta y ninguna característica ecográfica, patológica, demográfica o molecular predijo el resultado (849). En Además, no está claro si el crecimiento en sí es un presagio de una menor supervivencia. Por lo tanto, primero se requieren estudios observacionales que utilicen protocolos de exploración estandarizados de EE. UU. para definir la magnitud de este escenario y definir predictores de enfermedad progresión. Posteriormente, se podrían diseñar ensayos intervencionistas controlados aleatorios para abordar el cambio en el resultado, como el desarrollo de enfermedad locorregional adicional, la aparición de metástasis a distancia o la supervivencia específica de la enfermedad.

[D8] Nuevas terapias para la enfermedad sistémica refractaria a la RAI A lo largo de los años, se ha utilizado una amplia variedad de agentes. en preclínicos (ácido valproico, tricostatina, depsipeptido, 5-azacitidina, trióxido de arsénico) y modelos clínicos (retinoides, tiazolidinedionas) para "rediferenciar" las células cancerosas de tiroides en para restaurar la avidez de la RAI. Si bien estos agentes mostraron limitaciones eficacia clínica, la observación de que la activación oncogénica de la vía MAP quinasa se asoció con una regulación negativa de los genes implicados en el metabolismo del yodo sugirió un enfoque alternativo y dirigido a la rediferenciación terapia. Recientemente, dos ensayos clínicos piloto de prueba de principio han confirmado que el bloqueo dirigido de la MAP quinasa La vía puede resultar en una restauración clínicamente relevante de RAI. avidez en un porcentaje sustancial de tiroides refractaria a RAI pacientes con cáncer (1052,1068). En la primera prueba, 1 mes del El inhibidor de MEK selumetinib aumentó la captación de RAI en 12 de 20 pacientes con cáncer de tiroides refractario al yodo, con tumor estructural contracción observada en cinco de los ocho pacientes que lograron lesiones dosimetría lo suficientemente alta como para justificar el tratamiento con RAI (1052). En el segundo ensayo, se restablece 1 mes del inhibidor de BRAF dabrafenib Avidez de RAI en WBS de diagnóstico en 6 de 10 pacientes refractarios a RAI, lo que resultó en respuestas estructurales en dos pacientes y una disminución de la Tg sérica en cuatro pacientes (1068). Mientras que la primaria El foco de los ensayos de rediferenciación actuales ha estado en el contexto de metástasis a distancia refractarias a RAI, se necesitan estudios futuros para definir el papel de la terapia de rediferenciación en el entorno de la terapia adyuvante de alto riesgo y en el tratamiento metastásico que responde a RAI entorno de la enfermedad en un esfuerzo por mejorar el efecto tumoricida de RAI antes de que los tumores se vuelvan refractarios a RAI.

Esfuerzos para desarrollar enfoques terapéuticos sistémicos adicionales y mejorados para las metástasis refractarias a RAI Actualmente, los TTD implican una amplia variedad de enfoques. Primero, Surge la pregunta de si se pueden fabricar inhibidores de quinasas con actividad clínica ya demostrada en el DTC. más eficaces como agentes únicos. Por ejemplo, basándose en datos lo que indica una fuerte correlación entre pazopanib logrado

niveles y extensión de la respuesta clínica en el CDT, lo que indica ausencia de respuesta al tratamiento con pazopanib en el grupo más bajo quintil de niveles del fármaco pazopanib, un ensayo clínico está examinando actualmente la viabilidad y los beneficios potenciales de la individualización del tratamiento con pazopanib con el objetivo de lograr los niveles de fármaco objetivo en la fracción más alta posible de pacientes, con la esperanza de mejorar la fracción de pacientes beneficiando (NCT01552356). Otro estudio está examinando la Impactos diferenciales de la dosificación continua versus intermitente de pazopanib en el cáncer de tiroides (NCT01813136).

Generalmente basado en la identificación de sinergias. interacciones en modelos preclínicos, varios estudios están examinando la cuestión de si la terapia que combina varios Los agentes pueden mejorar los resultados en el cáncer de tiroides. A pesar de La mayoría de los estudios combinatorios evalúan los efectos de múltiples terapias de moléculas pequeñas coadministradas, varios son uso de inhibidores de quinasa en combinación con RAI en un esfuerzo por mejorar la avidez de RAI y la eficacia clínica en el contexto de Enfermedad refractaria a RAI (p. ej., NCT00970359). Otros ensayos más se centran en nuevas terapias no tradicionales, entre ellas vioterápicos candidatos diseñados (p. ej., NCT01229865).

Alternativamente, otra área activa de investigación involucra esfuerzos para abordar terapéuticamente alteraciones específicas (mutaciones, translocación) que se encuentra en los cánceres de tiroides para individualizar la terapia y, por lo tanto, mejorar potencialmente los resultados del proceso; Un ejemplo reciente es el uso del inhibidor BRAFV600E . vemurafenib en BRAFV600E PTC (NCT01286753), con muchos Se están desarrollando o en curso ensayos terapéuticos adicionales específicos de mutaciones.

Finalmente, la inmunoterapia incluye inhibidores de puntos de control. (p. ej., PD-1/PD-L1) se ha mostrado prometedor en otros cánceres (1069-1071) y se está investigando en el cáncer de tiroides avanzado resistente al RAI.

[D9] Atención de supervivencia La Sociedad Americana del Cáncer estima que habrá 62.450 nuevos casos de cáncer de tiroides diagnosticados en 2015, pero sólo 1950 muertes por cáncer de tiroides (www.cancer.org/cancer/cancer-de-tyroides/guia-detallada/estadisticas-clave-del-cancer-de-tyroides). Según las estadísticas de la base de datos SEER, hay más de 600.000 personas viven con cáncer de tiroides en los Estados Unidos solo (seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html). A pesar de estos Un gran número de pacientes que viven con cáncer de tiroides, hay sólo una modesta cantidad de literatura revisada por pares que estudia sobrevivientes de cáncer de tiroides.

La mayoría de la literatura sobre el cáncer de tiroides sobrevivientes se relaciona directamente con los efectos a corto y largo plazo de Terapias para el cáncer de tiroides: cirugía, RAI y tiroides de por vida. Terapia hormonal. Hay muy poca información sobre la impacto del diagnóstico en sí o el efecto de vivir con una enfermedad persistente como tiroides con Tg positivo y escaneo negativo cáncer. Un análisis reflexivo y completo de la tiroides. los sobrevivientes de cáncer probablemente necesitarán estudios cualitativos con entrevistas en profundidad a supervivientes que representarán tantos datos demográficos de pacientes con cáncer de tiroides como sea posible. Además, o como siguiente paso, es necesario desarrollar y/o utilizar un instrumento de tipo encuesta validado. Este instrumento estaría diseñado para evaluar la

calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer de tiroides de una manera más cuantitativa, lo que permitirá análisis estadísticos rigurosos, y ayudar a identificar áreas a las que apuntar y que pueden mejorar la vida de sobrevivientes de cáncer de tiroides (1072).

También es necesario realizar más investigaciones para abordar las necesidades de atención de pacientes y sobrevivientes a lo largo de la trayectoria de supervivencia y tratamiento activo, incluidas cuestiones como la identificación y el manejo de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento (1060,1061), la angustia psicosocial (1060, 1061), fatiga persistente (1073,1074), impacto financiero (12) y preocupación relacionada con el cáncer (1075).

EXPRESIONES DE GRATITUD

El grupo de trabajo desea agradecer a la Sra. Bobbi Smith, Directora Ejecutiva de ATA, y a la Sra. Sharlene Cano, Asistente del Grupo de Trabajo, por su constante ayuda y apoyo, así como a la Sra. Vicki Wright (División de Endocrinología, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado) por su ayuda en la preparación del manuscrito. Agradecemos al Dr. Joshua Klopper (División de Endocrinología, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado) en nombre del Grupo de Trabajo sobre Calidad de Vida del CAC por la contribución de la sección de Atención de Supervivencia [D9]. También agradecemos al Irwin Klein (Hospital Universitario North Shore, Manhasset, Nueva York) por sus aportes sobre los objetivos de TSH para la terapia con hormona tiroidea a largo plazo (Tabla 15). Nos gustaría agradecer a los miembros de ATA que respondieron a nuestra encuesta en preparación para esta iteración de las pautas, así como a la revisión del manuscrito antes del envío de la revista, y al liderazgo de ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association, Inc. y Thyroid Cancer Canada, que proporcionaron comentarios por escrito sobre nuestra encuesta. AMS tiene una Cátedra de Investigación de Servicios de Salud de Ontario sobre Atención del Cáncer, lo que permitió tener tiempo protegido para la investigación y la contribución a estas pautas. Estas directrices fueron financiadas por la ATA sin el apoyo de ninguna fuente comercial. La organización de pacientes ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association, Inc., contribuyó con una subvención educativa sin restricciones para el desarrollo de directrices sobre nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado.

Los siguientes grupos revisaron y respaldaron el documento final: Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos; Asociación Estadounidense de Cirujanos Endocrinos; Sociedad Estadounidense de Cabeza y Cuello; Asociación de Tiroides de Asia y Oceanía (AOTA); Sociedad Británica de Medicina Nuclear; Asociación Canadiense de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello; La Sociedad Endocrina; Sociedad Endocrina de Australia; Asociación Europea de Tiroides; Asociación Internacional de Cirujanos Endocrinos; Federación Internacional de Sociedades Oncológicas de Cabeza y Cuello; Asociación Japonesa de Tiroides; Sociedad Latinoamericana de Tiroides; Sociedad de Oncología Quirúrgica; Asociación Ucraniana de Cirujanos Endocrinos.

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

Nuestro objetivo al formular estas pautas, y el objetivo de la ATA al brindar apoyo para el desarrollo de estas pautas, es que ayuden en la atención clínica de los pacientes y compartan lo que creemos que es la práctica médica actual, racional y óptima. En algunas circunstancias, puede resultar evidente que el nivel de atención recomendado se puede brindar mejor en centros limitados con experiencia específica. Finalmente, no es la intención de estas pautas reemplazar la toma de decisiones individuales, los deseos del paciente o la familia, o el juicio clínico.

DECLARACIÓN DE DIVULGACIÓN DEL AUTOR

Estas directrices fueron financiadas por la ATA sin el apoyo de ninguna fuente comercial.

KCB, GMD, FP, GAR, AMS y KS no tienen intereses financieros o en competencia significativos que revelar.

BRH ha recibido subvenciones/apoyo de investigación de Veracyte y Genzyme, así como un honorario único como orador de Genzyme. EKA ha recibido apoyo para la investigación de Asura-gen, Veracyte y Novo Nordisk. Ha sido consultor de NPS Pharmaceuticals, Genzyme y Veracyte, así como miembro del Consejo Asesor Científico de Asuragen. SJM ha recibido subvenciones/apoyo de investigación de Veracyte y Asuragen.

Ha formado parte del comité asesor científico de Asuragen y ha sido oradora de CME para Genzyme. YN ha sido consultor de Quest Diagnostics. Su institución, UPMC, tiene un acuerdo de servicio con CBLPath para proporcionar pruebas moleculares para diversos tumores. MS ha recibido subvenciones/apoyo para investigación de Genzyme, Bayer, AstraZeneca, Exelixis y Eisai. Ha sido consultor de Genzyme, Bayer, AstraZeneca, Ex-elixis y Eisai. SIS ha recibido subvenciones/apoyo de investigación de Genzyme y el Instituto Nacional del Cáncer. Es consultor de Veracyte, Exelixis, Bayer, AstraZeneca, Eisai, Genzyme, Dr. Novo Nordisk y Eli Lilly. Ha recibido honorarios de Onyx y tiene responsabilidad fiduciaria como presidente del Grupo Internacional de Oncología Tiroidea. JAS ha recibido honorarios de orador por única vez de Exelixis y es miembro/representante de ATA en el Comité de Monitoreo de Datos para el Registro de Cáncer de Tiroides Medular convocado por la FDA y financiado por NovoNordisk, Astra Zeneca, GlaxoSmithKline y Eli Lilly. DLS ha recibido subvenciones/apoyo de investigación de Astra-Zeneca. RMT es consultor de Genzyme, Novo Nordisk, AstraZeneca, Bayer/Onyx y Veracyte.

LW ha sido consultor para Asuragen, Interpace Diagnóstics, Eisai e IBSA. Ha recibido honorarios de orador de Genzyme.

EKA y RMT recibieron pagos por consultoría a través de opciones sobre acciones de Veracyte. Esto ha sido revisado y discutido con el Comité de Ética y revisado por la Junta de ATA. EKA y RMT fueron recusados de la revisión y aprobación de las secciones de marcadores moleculares. Vendieron estas opciones sobre acciones antes de enviar este documento para su revisión en la revista.

REFERENCIAS

- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR 1968 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 69:537–540.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA 1977 El espectro de las enfermedades de la tiroides en una comunidad: la encuesta Whickham. Clin Endocrinol (Oxf) 7:481–493.
- Tan GH, Gharib H 1997 Incidentalomas de tiroides: enfoques de manejo de nódulos no palpables descubiertos incidentalmente en imágenes de tiroides. Ann Intern Med 126: 226–231.
- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM 2009 Prevalencia muy alta de nódulos tiroideos detectados mediante examen de ultrasonido de alta frecuencia (13 MHz). Eur J Clin Invest 39:699–706.
- Hegedus L 2004 Práctica clínica. El nódulo tiroideo. norte Engl J Med 351:1764–1771.
- Mandel SJ 2004 Una mujer de 64 años con nódulo tiroideo. JAMA 292:2632–2642.
- Sherman SI 2003 Carcinoma de tiroides. Lanceta 361:501–511.

8. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A 2014 Estadísticas de cáncer, 2014. CA Cancer J Clin 64:9–29.
9. Davies L, Welch HG 2014 Tendencias actuales del cáncer de tiroides en los Estados Unidos. Cirugía de cabeza y cuello de otolaringol JAMA 140:317–322.
10. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte DB, Mare'chaud R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, Orgiazzi J, Schlumberger M, We'meau JL, Cherie-Challine L, De Vathaire F 2004 Avances en las prácticas de diagnóstico afectan la incidencia del cáncer de tiroides en Francia. Eur J Endocrinol 150:133–139.
11. Brito JP, Al Nofal A, Montori V, Hay ID, Morris JC III 2015 El impacto de la enfermedad subclínica y el mecanismo de detección en el aumento de la incidencia del cáncer de tiroides: un estudio poblacional en el condado de Olmsted, Minnesota, entre 1935 y 2012 (Tiroidea 25:999–1007).
12. Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, Grogan RH 2013 La carga clínica y económica de un aumento sostenido en la incidencia del cáncer de tiroides. Biomarcadores del epidemiol del cáncer Anterior 22:1252–1259.
13. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG 1996 Directrices de tratamiento para pacientes con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides bien diferenciado. Asociación Americana de Tiroides. Arch Intern Med 156: 2165–2172.
14. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Lustre M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S 2015 Directrices de tratamiento para niños con tiroides Nódulos y cáncer diferenciado de tiroides. Tiroides 25:716–759.
15. Lewis MH, Gohagan JK, Merenstein DJ 2007 La regla de la localidad y el dilema del médico: prácticas médicas locales versus el estándar nacional de atención. JAMA 297:2633–2637.
16. Harrison MB, Graham ID, van den Hoek J, Dogherty EJ, Carley ME, Angus V 2013 Adaptación de directrices y planificación de implementación: un estudio observacional prospectivo. Implemente Ciencia 8:49–63.
17. Carlson RW, Larsen JK, McClure J, Fitzgerald CL, Venook AP, Benson AB III, Anderson BO 2014 Adaptaciones internacionales de las Guías de práctica clínica en oncología de la NCCN. J Natl Compr Canc Netw 12:643–648.
18. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P 2010 Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos, Associazione Medici Endocrinologi y Asociación Europea de Tiroides Directrices médicas para la práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de Nódulos tiroideos: resumen ejecutivo de recomendaciones. Práctica Endocr 16:468–475.
19. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BG, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR 2014 Directrices para el tratamiento del cáncer de tiroides. Clin Endocrinol (Oxf) 81 Suplemento 1:1–122.
20. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G 2013 2013 Directrices de la Asociación Europea de Tiroides para la ecografía cervical y las técnicas guiadas por ecografía en el tratamiento posoperatorio de pacientes con cáncer de tiroides. Eur Tiroides J 2:147–159.
21. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD 2012 La práctica SNMMI Directriz para el tratamiento de la enfermedad de la tiroides con 131I 3.0. J Nucl Med 53:1633–1651.
22. Lustre M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E 2008 Directrices para la terapia con yodo radiactivo del cáncer diferenciado de tiroides. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35:1941–1959.
23. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Onoda N, Noguchi H, Yoshida A 2014 Revisando las directrices emitidas por la Sociedad Japonesa de Cirujanos de Tiroides y la Asociación Japonesa de Cirujanos Endocrinios: un movimiento gradual hacia el consenso entre la práctica japonesa y occidental en el tratamiento del carcinoma de tiroides. Mundial J Surg 38:2002–2010.
24. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM 2006 Directrices de tratamiento para pacientes con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides. Tiroides 16:109–142.
25. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM 2009 Pautas revisadas para el tratamiento de la Asociación Americana de Tiroides para pacientes con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides. Tiroides 19:1167–1214.
26. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P 2010 El desarrollo de guías de práctica clínica y declaraciones de orientación del Colegio Americano de Médicos: resumen de métodos. Ann Intern Med 153:194–199.
27. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH 2008 Clasificación de la calidad de la evidencia y solidez de las recomendaciones para las pruebas de diagnóstico y estrategias. BMJ 336:1106–1110.
28. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, Helfand M, Ueffing E, Alonso-Coello P, Meerpohl J, Phillips B, Horvath AR, Bousquet J, Guyatt GH, Schunemann HJ Calificación 2009 Calidad de la evidencia y solidez de las recomendaciones en las guías de práctica clínica: parte 2 de 3. El enfoque GRADE para calificar la calidad de la evidencia sobre pruebas y estrategias de diagnóstico. Alergia 64:1109–1116.
29. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC 2003 Hacia informes completos y precisos de estudios de precisión diagnóstica: la Iniciativa STARD. Ann Intern Med 138:40–44.
30. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD 2011 Un oficial torácico americano So- Guía de práctica clínica de la sociedad/Sociedad de Radiología Torácica: evaluación de sospecha de embolia pulmonar en el embarazo. Am J Respir Crit Care Med 184: 1200–1208.
31. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM 2011 QUADAS-2: una herramienta revisada para la evaluación de la calidad de los estudios de precisión diagnóstica. Ann Intern Med 155:529–536.

32. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ 2000 Utilidad de la ecografía en el tratamiento de la enfermedad nodular de la tiroides. *Ann Intern Med* 133:696–700.
33. Hagag P, Strauss S, Weiss M 1998 Papel de la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido en la evaluación de nódulos tiroideos no palpables. *Tiroides* 8:989–995.
34. Charakes ND 2006 Sobre la prevalencia del cáncer de tiroides no medular familiar en familias múltiples afectadas. *Tiroides* 16:181–186.
35. Capezzzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K, Carli AF, Caruso G, Toti P, Capitanì S, Pammolli A, Pacini F 2008 El carcinoma de tiroides no medular familiar muestra las características de anticipación clínica sugestiva de una entidad biológica distinta. *Endocr Relat Cancer* 15:1075–1081.
36. Moses W, Weng J, Kebebew E 2011 Prevalencia, características clínico-patológicas y perfil de mutación genética somática en el cáncer de tiroides no medular familiar versus esporádico. *Tiroides* 21:367–371.
37. Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashiyama T, Urano T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzaka F, Miyachi A 2009 Comportamiento biológico y pronóstico del carcinoma papilar de tiroides familiar. *Cirugía* 145:100–105.
38. Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park do J, Cho BY 2012 Los resultados a largo plazo de la segunda generación de carcinoma de tiroides no medular familiar son más agresivos que los casos esporádicos. *Tiroides* 22:356–362.
39. Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, Youngwirth L, Chen H, Sippel RS 2012 En pacientes con cáncer de tiroides de origen de células foliculares, una historia familiar de cáncer de tiroides no medular en un pariente de primer grado se asocia con una enfermedad más agresiva. *Tiroides* 22:3–8.
40. Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Shraga-Slutzky I, Weinstein R, Lazar L, Serov S, Singer J, Hirsch D, Shimon I, Benbassat C 2011 Características clínicas y resultado del cáncer de tiroides no medular familiar: a estudio controlado retrospectivo. *Tiroides* 21:43–48.
41. Richards ML 2010 Síndromes familiares asociados con el cáncer de tiroides en la era de la medicina personalizada. *Tiroides* 20:707–713.
42. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr 1997 Cánceres sólidos después del trasplante de médula ósea. *N Engl J Med* 336:897–904.
43. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A 1997 Tiroides post-Chernobyl Carcinoma en niños y adolescentes de Bielorrusia: comparación con el carcinoma de tiroides natural en Italia y Francia. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3563–3569.
44. Gharib H, Papini E 2007 Nódulos tiroideos: importancia clínica, evaluación y tratamiento. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:707–35, vi.
45. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA 2006 La concentración sérica de tiroptropina como un nuevo predictor de malignidad en nódulos tiroideos investigados mediante aspiración con aguja fina. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4295–4301.
46. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H 2008 Tiroides sérica superior
- El nivel de hormona estimulante en pacientes con nódulos tiroideos se asocia con mayores riesgos de cáncer diferenciado de tiroides y estadio tumoral avanzado. *J Clin Endocrinol Metab* 93:809–814.
47. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H 2008 ¿Es la tiroiditis de Hashimoto un factor de riesgo de cáncer papilar de tiroides? *J Surg Res* 150:49–52.
48. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, Griffin A, Shen WT, Duh QY, Clark OH, Kebebew E 2010 La tiroglobulina sérica es un biomarcador diagnóstico deficiente de malignidad en neoplasias foliculares y de células de Hürthle de la tiroides. *Soy J Surg* 200:41–46.
49. Lee EK, Chung KW, Min HS, Kim TS, Kim TH, Ryu JS, Jung YS, Kim SK, Lee YJ 2012 Tiroglobulina sérica preoperatoria como marcador predictivo útil para diferenciar el cáncer de tiroides folicular de los nódulos benignos en nódulos indeterminados. *J Korean Med Sci* 27:1014–1018.
50. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F 2004 Impacto de la medición rutinaria de la calcitonina sérica en el diagnóstico y resultado de la enfermedad medular Cáncer de tiroides: experiencia en 10.864 pacientes con trastornos nodulares de la tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 89:163–168.
51. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH 2001 La medición rutinaria de la calcitonina sérica es útil para la detección temprana del carcinoma medular de tiroides en pacientes con enfermedades nodulares de la tiroides. *Tiroides* 11:73–80.
52. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B 1997 Interés de la medición rutinaria del suero calcitonina: estudio en una gran serie de pacientes tiroidectomizados. El grupo de estudio medular francés. *J Clin Endocrinol Metab* 82:338–341.
53. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Tor-Iontano M, Filetti S 2007 Valor predictivo de los niveles séricos de calcitonina para el diagnóstico preoperatorio del carcinoma medular de tiroides en una cohorte de 5.817 pacientes consecutivos con nódulos tiroideos. *J Clin Endocrinol Metab* 92:450–455.
54. Chambon G, Alovisetti C, Idoux-Louche C, Reynaud C, Rodier M, Guedj AM, Chapuis H, Lallemand JG, Lallemant B 2011 El uso de la medición de rutina preoperatoria de la tirocalcitonina sérica basal en candidatos a tiroidectomía debido a trastornos nodulares de la tiroides: resultados de 2733 pacientes consecutivos. *J Clin Endocrinol Metab* 96:75–81.
55. Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L, Dazzi D, Opoche G, Pelizzo MR, Beck-Peccoz P, Fugazzola L 2012 Comparación de pruebas de calcio y pentagastrina para el diagnóstico y seguimiento del cáncer medular de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 905–913.
56. Karga H, Giagourta I, Papaioannou G, Doumouchtsis K, Polymeris A, Thanou S, Papamichael K, Zerva C 2011 Cambios en los factores de riesgo y estadio de metástasis en los ganglios tumorales del carcinoma medular de tiroides esporádico durante 41 años, antes y después de las mediciones de rutina de calcitonina sérica. *Metabolismo* 60:604–608.
57. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA 2008 Medición de calcitonina en la evaluación de los nódulos tiroideos en los Estados Unidos: un análisis de decisión y rentabilidad. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2173–2180.

58. Gagel RF, Hoff AO, Cote GE 2005 Carcinoma medular de tiroides. En: Braverman L, Utiger R (eds) Werner e Ingbar's The Thyroid. Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, págs. 967–988.
59. Diazzi C, Madeo B, Taliani E, Zirilli L, Romano S, Granata AR, De Santis MC, Simoni M, Cioni K, Carani C, Rochira V 2013 El valor diagnóstico de la medición de calcitonina en el líquido de lavado de finos Aspiración con aguja de nódulos tiroideos en el diagnóstico del cáncer medular de tiroides. *Práctica Endocr* 19:769–779.
60. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L 2012 Riesgo de malignidad en incidentalomas de tiroides detectados por tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa: una revisión sistemática. *Tiroides* 22:918–925.
61. Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A 2009 Evaluación de la captación de FDG tiroidea identificada incidentalmente en imágenes FDG-PET/CT. *Nucl Med Commun* 30:240–244.
62. Nishimori H, Tabah R, Hickeson M, How J 2011 "PETomas" tiroideos incidentales: importancia clínica y descripción novedosa de la variante autorresolutiva de la captación tiroidea focal de FDG-PET. *Can J Surg* 54:83–88.
63. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL 1989 Fuentes de error de diagnóstico en la aspiración con aguja fina de la tiroides. *Cáncer* 63:718–725.
64. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E 2002 Evaluación de aspiraciones con aguja fina no diagnósticas guiadas por ultrasonido de nódulos tiroideos. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4924–4927.
65. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, Jin C, Kornak J 2013 Riesgo de cáncer de tiroides basado en las características de las imágenes de ultrasonido de la tiroides: resultados de un estudio poblacional. *JAMA Intern Med* 173:1788–1796.
66. Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, Callstrom M, Elraiyah TA, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Morris JC, Montori VM 2014 La precisión de la ecografía del nódulo tiroideo para predecir la tiroides Cáncer: revisión sistemática y metanálisis. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1253–1263.
67. Langer JE, Agarwal R, Zhuang H, Huang SS, Mandel SJ 2011 Correlación de los hallazgos de la exploración con yodo 123 y la ecografía en la recomendación para la biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides. *Práctica Endocr* 17:699–706.
68. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A 1998 Precisión diagnóstica de la biopsia por aspiración con aguja fina convencional versus guiada por ecografía de nódulos tiroideos. *Tiroides* 8:15–21.
69. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ 1998 Biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido de masas tiroideas. *Tiroides* 8:283–289.
70. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK 2011 Sistema de datos e informes de imágenes de tiroides para las características de los nódulos en los EE. UU.: un paso para establecer una mejor estratificación de riesgo de cáncer. *Radiología* 260:892–899.
71. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH 2008 Nódulos tiroideos benignos y malignos: diferenciación en EE. UU.: estudio retrospectivo multicéntrico. *Radiología* 247:762–770.
72. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK 2010 ¿Puede la vascularización con Doppler ultrasónico poder ayudar a predecir la malignidad de la tiroides? *Radiología* 255:260–269.
73. Salmaslioglu A, Erbil Y, Dural C, Issever H, Kapran Y, Ozarmagan S, Tezelman S 2008 Valor predictivo de las características sonográficas en la evaluación preoperatoria de nódulos tiroideos malignos en un bocio multinodular. *Mundo J Surg* 32:1948–1954.
74. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Tac-cogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pa-cellia CM 2002 Riesgo de malignidad en nódulos tiroideos no palpables: valor predictivo de la ecografía y el color -Características Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1941–1946.
75. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, Korukluoglu B, Ersoy PE, Aydin R, Ugras SN, Belenli OK, Cakir B 2009 Evaluación ecográfica de nódulos tiroideos: comparación de hallazgos ecográficos, citológicos e histopatológicos. *Endocrino* 36:464–472.
76. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, Martino E, Cherubini L, Agosti B, Castellano M, Mattanza C, Rosei EA 2005 ¿Es la relación de diámetro anteroposterior y transversal de los nódulos tiroideos no palpables una ¿Criterios ecográficos para recomendar citología por aspiración con aguja fina? *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:689–693.
77. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK 2006 Prevalencia y distribución del carcinoma en pacientes con nódulos tiroideos múltiples y solitarios en ecografía. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3411–3417.
78. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY 2012 Rendimiento diagnóstico de la ecografía en escala de grises y la elastografía en nódulos tiroideos sólidos. *Radiología* 262: 1002–1013.
79. Kim DS, Kim JH, Na DG, Park SH, Kim E, Chang KH, Sohn CH, Choi YH 2009 Características ecográficas de los carcinomas papilares de tiroides variantes foliculares en comparación con los carcinomas papilares de tiroides convencionales. *J Ultrasound Med* 28:1685–1692.
80. Park YJ, Kim JA, Son EJ, Youk JH, Kim EK, Kwak JY, Park CS 2014 Nódulos tiroideos con macrocalcificación: hallazgos ecográficos predictivos de malignidad. *Yonsei Med J* 55:339–344.
81. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E 2007 El valor predictivo de los hallazgos ecográficos en el tratamiento de los nódulos tiroideos. *QJM* 100:29–35.
82. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS 2007 Evaluación del grado de conformidad del carcinoma papilar y el carcinoma folicular con los hallazgos ecográficos informados de un tumor maligno de tiroides. *Coreano J Radiol* 8:192–197.
83. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H 2005 El valor pronóstico del tamaño del tumor primario en el carcinoma de tiroides papilar y folicular. *Cáncer* 103:2269–2273.
84. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK 2004 Aspiración con aguja fina guiada por ecografía de incidentaloma de tiroides: correlación con hallazgos patológicos. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60: 21–28.
85. Henrichsen TL, Reading CC, Charboneau JW, Donovan DJ, Sebo TJ, Hay ID 2010 Cambio quístico en el carcinoma de tiroides: prevalencia y volumen estimado en 360 carcinomas. *J Clin Ultrasonido* 38:361–366.
86. Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ 2009 Nódulos tiroideos parcialmente quísticos en ecografía: probabilidad de malignidad y diferenciación ecográfica. *Tiroides* 19: 341–346.

87. Kim DW, Lee EJ, En HS, Kim SJ 2010 Diferenciación ecográfica de nódulos tiroideos parcialmente quísticos: un estudio prospectivo. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:1961–1966.
88. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, Yee J 2009 Reconocimiento de patrones de enfermedades benignas Nódulos en la ecografía de la tiroides: qué nódulos pueden quedarse solo? *AJR Am J Roentgenol* 193:207–213.
89. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M 2009 Un sistema de informes de ecografía para nódulos tiroideos que estratifica el riesgo de cáncer para el manejo clínico. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1748–1751.
90. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, Lee JM, Kang MI, Cha BY, Son HY, Lee KW, Kang SK 2007 Valor diagnóstico de la ecografía para distinguir entre lesiones benignas y malignas en el Manejo de los nódulos tiroideos. *Tiroides* 17:461–466.
91. Shimura H, Haraguchi K, Hiejima Y, Fukunari N, Fuji-moto Y, Katagiri M, Koyanagi N, Kurita T, Miyakawa M, Miyamoto Y, Suzuki N, Suzuki S, Kanbe M, Kato Y, Murakami T, Tohno E, Tsunoda-Shimizu H, Yamada K, Ueno E, Kobayashi K, Kobayashi T, Yokozawa T, Ki-taoka M 2005 Distintos criterios de diagnóstico para el examen ecográfico del carcinoma papilar de tiroides: a estudio multicéntrico. *Tiroides* 15:251–258.
92. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L 2013 Evaluación prospectiva de sistema de informes y datos de imágenes de tiroides en 4550 Nódulos con y sin elastografía. *Eur J Endocrinol* 168:649–655.
93. Cheng SP, Lee JJ, Lin JL, Chuang SM, Chien MN, Liu CL 2013 Caracterización de los nódulos tiroideos mediante el propuesto sistema de datos e informes de imágenes de tiroides (TI-RADS). *Cabeza Cuello* 35:541–547.
94. Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M, Murata N, Morita S, Kobayashi K, Miyauchi A 2007 Evaluación ecográfica de nódulos tiroideos en 900 pacientes: comparación entre ecografía, citología, y hallazgos histológicos. *Tiroides* 17:1269–1276.
95. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Ko-bayashi K, Miya A 2014 La edad del paciente está significativamente relacionada con la progresión del microcarcinoma papilar de la tiroides bajo observación. *Tiroides* 24:27–34.
96. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ra-venswaay CH, Hermans J, van de Velde CJ 1990 Valor de la biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con Enfermedad nodular de la tiroides dividida en grupos de sospecha de neoplasias malignas desde el punto de vista clínico. *Pasante de arco Medicina* 150:113–116.
97. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P 2007 Elastografía: nuevos avances en ecografía para predecir malignidad en nódulos tiroideos. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2917–2922.
98. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C 2013 Realización de elastografía para el Evaluación de nódulos tiroideos: un estudio prospectivo. *Tiroides* 23:734–740.
99. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ 2008 Terminología diagnóstica y criterios morfológicos para el diagnóstico citológico de lesiones tiroideas: una sinopsis de la Conferencia sobre el estado de la ciencia sobre la aspiración con aguja fina de tiroides del Instituto Nacional del Cáncer. *Diagn Cytopathol* 36:425–437.
100. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ 2010 El Sistema Bethesda para informar muestras de aspiración con aguja fina de tiroides. *Soy J Clin Pathol* 134:343–344.
101. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC 2009 El sistema de clasificación de aspiración con aguja fina de tiroides de Bethesda: año 1 en una institución académica. *Tiroides* 19:1215–1223.
102. Luu MH, Fischer AH, Pisharodi L, Owens CL 2011 Diagnóstico definitivo preoperatorio mejorado de papilar carcinoma de tiroides en FNA preparadas con ThinPrep y frotes convencionales en comparación con FNA preparadas solo con ThinPrep. *Cáncer Cytopathol* 119:68–73.
103. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW 2012 El sistema Bethesda para informes Citopatología tiroidea: un metanálisis. *Acta Cytol* 56: 333–339.
104. Nayar R, Ivanovic M 2009 La tiroides indeterminada aspiración con aguja fina: experiencia de un académico centro utilizando terminología similar a la propuesta en el 2007 Instituto Nacional del Cáncer Aguja fina para tiroides Conferencia sobre el estado de aspiración de la ciencia. *Cáncer* 117: 195–202.
105. Ohori NP, Schoedel KE 2011 Variabilidad en la atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado diagnóstico en el Sistema Bethesda para Informes de citopatología tiroidea: fuentes y recomendaciones. *Acta Cytol* 55:492–498.
106. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, Diggans J, Friedman L, Kennedy GC, Kloos RT, Lanman RB, Mandel SJ, Sindy N, Steward DL, Zeiger MA, Haugen BR, Alexander EK 2013 Una evaluación prospectiva que define las limitaciones de la tiroides Evaluación patológica del nódulo. *Ann Pasante Medicina* 159: 325–332.
107. Nishino M, Wang HH 2014 ¿Debería la tiroides AUS / ¿Se estratificará aún más la categoría de FLUS según el riesgo de malignidad? *Cáncer Cytopathol* 122:481–483.
108. Crothers BA, Henry MR, Firat P 2010 No diagnóstico/ insatisfactorio. En: Ali SZ, Cibas ES (eds) *The Bethesda Sistema de Reporte de Citopatología Tiroidea*. Saltador, págs. 5–14.
109. Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK 2000 Aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido biopsia de tiroides: papel de la evaluación *in situ* y Múltiples preparaciones citológicas. *Diagnóstico Citopatol* 23: 425–429.
110. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H 2001 Eficacia de la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía en el diagnóstico de nódulos tiroideos complejos. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4089–4091.
111. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferrari EL, Massoll NA 2006 El impacto de evaluar la adecuación de las muestras y número de pases de aguja para biopsia por aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos. *Tiroides* 16:55–60.
112. Orija IB, Pineyro M, Biscotti C, Reddy SS, Hamrahan AH 2007 Valor de repetir una tiroides no diagnosticada Biopsia por aspiración con aguja fina. *Práctica Endocr* 13:735–742.
113. Wu HH, Rose C, Elsheikh TM 2012 El sistema Bethesda para informar citopatología tiroidea: una experiencia de 1.382 casos en un entorno de práctica comunitaria con el implicaciones para el riesgo de neoplasia y riesgo de malignidad. *Diagnóstico Cytopathol* 40:399–403.
114. Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, Henry M, LiVolsi V, Merino M,

- Michael CW, Wang H, Wells SA 2008 Opciones de tratamiento y pruebas de PAAF postiroideas: una sinopsis de la Conferencia sobre el estado de la ciencia sobre la aspiración con aguja fina de tiroides del Instituto Nacional del Cáncer. *Diagnóstico Cytopathol* 36:442–448.
115. Singh RS, Wang HH 2011 Momento de repetición de la aspiración con aguja fina de tiroides en el tratamiento de los nódulos tiroideos. *Acta Cytol* 55:544–548.
116. Lubitz CC, Nagarkatti SS, Faquin WC, Samir AE, Hassan MC, Barbesino G, Ross DS, Randolph GW, Gaz RD, Stephen AE, Hodin RA, Daniels GH, Parangi S 2012 El rendimiento diagnóstico de los nódulos tiroideos no diagnósticos no se altera por el momento de repetir la biopsia. *Tiroides* 22: 590–594.
117. Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim EK 2012 Hallazgos clínicos y ecográficos que afectan los resultados no diagnósticos en la segunda aspiración con aguja fina para nódulos tiroideos. *Ann Surg Oncol* 19: 2304–2309.
118. Moon HJ, Kwak JY, Choi YS, Kim EK 2012 Cómo manejar los nódulos tiroideos con dos resultados consecutivos no diagnósticos en la aspiración con aguja fina guiada por ecografía. *Mundo J Surg* 36:586–592.
119. Na DG, Kim JH, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H, Yoo H 2012 La biopsia con aguja gruesa es más útil que la aspiración repetida con aguja fina en nódulos tiroideos considerados no diagnósticos o atipia de significado indeterminado por Bethesda Sistema de notificación de citopatología tiroidea. *Tiroides* 22:468–475.
120. Nam SY, Han BK, Ko EY, Kang SS, Hahn SY, Hwang JY, Nam MY, Kim JW, Chung JH, Oh YL, Shin JH 2010 Análisis de mutación BRAFV600E de aspiraciones con aguja de nódulos tiroideos en relación con su clasificación ecográfica ción: una guía potencial para la selección de muestras para análisis molecular. *Tiroides* 20:273–279.
121. Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, Yim JH, Stang MT, Tublin MJ, LeBeau SO, Hodak SP, Ogilvie JB, Niki-forov YE 2009 Optimización del tratamiento quirúrgico del carcinoma papilar de tiroides asociado con la mutación BRAF. *Cirugía* 146:1215–1223.
122. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, Di SA, Caruso G, Carli AF, Brilli L, Montanaro A, Pacini F 2010 Impacto de la detección de mutaciones de protooncogén en muestras citológicas de tiroides nódulos mejora la precisión diagnóstica de la citología. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1365–1369.
123. Renshaw AA, Pinnar N 2007 Comparación de la aspiración con aguja fina de tiroides y la biopsia con aguja gruesa. *Soy J Clin Pathol* 128:370–374.
124. Yeon JS, Baek JH, Lim HK, Ha EJ, Kim JK, Song DE, Kim TY, Lee JH 2013 Nódulos tiroideos con resultados citológicos inicialmente no diagnósticos: el papel de la biopsia con aguja central. *Radiología* 268:274–280.
125. Eliminado.
126. Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J 1998 Evaluación de la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido para nódulos tiroideos. *Soy J Surg* 175:133–136.
127. Eliminado.
128. Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S, Gursoy A, Yilmaz AE, Erdogan N, Kamel N 2006 Comparación de la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por palpación con la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido en la evaluación de los nódulos tiroideos. *Tiroides* 16:555–561.
129. Chehade JM, Silverberg AB, Kim J, Caso C, Mooradian AD 2001 Papel de la aspiración repetida con aguja fina de nódulos tiroideos con características citológicas benignas. *Práctica Endocr* 7:237–243.
130. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H 2005 Aspiración repetida con aguja fina de la tiroides en la enfermedad tiroidea nodular benigna: evaluación crítica del seguimiento a largo plazo. *Tiroides* 15:274–278.
131. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K 2007 Valor de las aspiraciones repetidas con aguja fina de la tiroides: un análisis de más de diez mil FNA. *Tiroides* 17:1061–1066.
132. Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G 1998 Valor de las reaspiraciones en la enfermedad tiroidea nodular benigna. *Tiroides* 8:1087–1090.
133. Illouz F, Rodien P, Saint-Andre JP, Triau S, Laboureau-Soares S, Dubois S, Vielle B, Hamy A, Rohmer V 2007 Utilidad de la citología repetida con aguja fina en el seguimiento de tiroides no operada nódulos. *Eur J Endocrinol* 156:303–308.
134. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT 2007 La aspiración con aguja fina puede pasar por alto un tercio de todas las neoplasias malignas en los nódulos tiroideos palpables: una revisión exhaustiva de la literatura. *Ann Surg* 246:714–720.
135. Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H 2009 Precisión de la biopsia por aspiración con aguja fina para predecir neoplasias o carcinomas en nódulos tiroideos de 4 cm o más. *Arco Surg* 144:649–655.
136. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H 2010 La tasa de falsos negativos de la citología por aspiración con aguja fina para el diagnóstico de carcinoma de tiroides en nódulos tiroideos. *Langenbecks Arch Surg* 395:127–132.
137. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, Armstrong MJ, Le-Beau SO, Tublin ME, Sholosh B, Silbermann A, Ohori NP, Nikiforov YE, Hodak SP, Carty SE, Yip L 2014 Nódulos tiroideos (> = 4 cm): ¿pueden la ecografía y la citología excluir de forma fiable el cáncer? *Mundo J Surg* 38:614–621.
138. Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK 2011 La precisión diagnóstica de la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido y las diferencias ecográficas entre nódulos tiroideos benignos y malignos de 3 cm o más. *Tiroides* 21:993–1000.
139. Porterfield JR Jr, Grant CS, Dean DS, Thompson GB, Farley DR, Richards ML, Reading CC, Charboneau JW, Vollrath BK, Sebo TJ 2008 Fiabilidad de la citología benigna por aspiración con aguja fina de grandes nódulos tiroideos. *Cirugía* 144:963–968.
140. Nou E, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK 2014 Determinación del intervalo de tiempo óptimo para repetir la evaluación después de una aspiración de nódulo tiroideo benigno. *J Clin Endocrinol Metab* 99:510–516.
141. Mazzafferi EL 2007 Manejo del cáncer de tiroides diferenciado de bajo riesgo. *Práctica Endocr* 13:498–512.
142. Hay ID 2007 Manejo de pacientes con carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo. *Práctica Endocr* 13:521–533.
143. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y 2010 Deben reconocerse tres tipos claramente diferentes de microcarcinoma papilar de tiroides: nuestras estrategias de tratamiento y resultados. *Mundo J Surg* 34: 1222–1231.
144. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H 2011 ¿Deberían tratarse agresivamente todos los microcarcinomas papilares de tiroides? Un análisis de 18.445 casos. *Ann Surg* 254:653–660.
145. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH 2003 Microcarcinoma papilar de tiroides: prog-

- Significado nódico de la metástasis en los ganglios linfáticos y la multifocalidad. Cáncer 98:31–40.
146. Hay ID, Hutchinson ME, González-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR 2008 Microcarcinoma papilar de tiroides: un estudio de 900 casos observados en un período de 60 años. Cirugía 144:980–987.
147. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE 2008 Microcarcinoma papilar de tiroides: un estudio descriptivo y de metanálisis. Eur J Endocrinol 159: 659–673.
148. Giordano D, Gradoni P, Oretti G, Molina E, Ferri T 2010 Tratamiento y factores pronósticos del microcarcinoma papilar de tiroides. Clin Otorrinolaringol 35:118–124.
149. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A 2010 Un ensayo observacional para el microcarcinoma papilar de tiroides en pacientes japoneses. Mundo J Surg 34: 28–35.
150. Niemeier LA, Kuffner AH, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, Ferris RL, Tseng GC, Seethala RR, LeBeau SO, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforov YE 2012 Un molecular combinado -La puntuación patológica mejora la estratificación del riesgo del microcarcinoma papilar de tiroides. Cáncer 118:2069–2077.
151. Roh JL, Kim JM, Park CI 2008 Metástasis ganglionar cervical central de microcarcinoma papilar de tiroides: patrón y factores predictivos de metástasis ganglionar. Ann Surg Oncol 15:2482–2486.
152. Lin KL, Wang OC, Zhang XH, Dai XX, Hu XQ, Qu JM 2010 La mutación BRAF predice características clínico-patológicas agresivas en el microcarcinoma papilar de tiroides. Ann Surg Oncol 17:3294–3300.
153. Zheng X, Wei S, Han Y, Li Y, Yu Y, Yun X, Ren X, Gao M 2013 Microcarcinoma papilar de tiroides: características clínicas y estado mutacional BRAF (V600E) de 977 casos. Ann Surg Oncol 20:2266–2273.
154. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, Celestino R, Almeida A, Salgado C, Eloy C, Castro P, Prazeres H, Lima J, Amaro T, Lobo C, Martins MJ, Moura M, Cavaco B, Leite V, Cameselle-Teijeiro JM, Carrilho F, Carvalheiro M, Maximo V, Sobrinho-Simões M, Soares P 2014 Las mutaciones del promotor TERT son un indicador importante de un mal resultado en los carcinomas diferenciados de tiroides. J Clin Endocrinol Metab 99:E754–E765.
155. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, Pai S, Bishop J 2014 Las mutaciones del promotor BRAFV600E y TERT identifican cooperativamente el cáncer de tiroides papilar más agresivo con mayor recurrencia. J Clin Oncol 32:2718–2726.
156. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE 2003 Las mutaciones BRAF en tumores de tiroides están restringidas a papilares carcinomas y carcinomas anaplásicos o pobemente diferenciados que surgen de carcinomas papilares. J Clin Endocrinol Metab 88:5399–5404.
157. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, He-guy A, Ladanyi M, Janakiraman M, Solit D, Knauf JA, Tuttle RM, Ghossein RA, Fagin JA 2009 Perfil mutacional de radioactivos primarios y metastásicos avanzados Los cánceres de tiroides refractarios al yodo revelan distintas funciones patogenéticas para BRAF, PIK3CA y AKT1. Cáncer Res 69:4885–4893.
158. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, De Marzo AM, Hammond ME, Hayes DF, Iafrate AJ, Kelley RK, Mar-cucci G, Ogino S, Pao W, Sgroi DC, Birkeland ML Informe del grupo de trabajo NCCN de 2011: Evaluación La utilidad clínica de los marcadores tumorales en oncología. J Natl Compr Canc Netw 9 (Suplemento 5): S1 – S32.
159. Bernet V, Hupert KH, Parangi S, Woeber KA 2014 Comentario del estado de la enfermedad AACE/ACE: pruebas de diagnóstico molecular de nódulos tiroideos con citopatología indeterminada. Práctica Endocr 20:360–363.
160. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ III, Ganly I, Hodak SP, Kebebew E, Patel KN, Shah A, Steward DL, Tufano RP, Wiseman SM, Carty SE; Comité de Asuntos Quirúrgicos de la Asociación Estadounidense de Tiroides Declaración de la Asociación Estadounidense de Tiroides de 2015 sobre la aplicación quirúrgica del perfil molecular para los nódulos tiroideos: impacto actual en la toma de decisiones perioperatorias. Tiroides 25:760–768.
161. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M 2013 Progreso en el manejo molecular del cáncer diferenciado de tiroides. Lanceta 381:1058–1069.
162. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN 2011 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 96: 3390–3397.
163. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT, LiVolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JI, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR 2012 Diagnóstico preoperatorio de nódulos tiroideos benignos con citología indeterminada. N Engl J Med 367:705–715.
164. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, Palestini N, Ghigo E, Papotti M, Bussolati G, Martegani MP, Pantellini F, Carpi A, Gio-vagnoli MR, Monti S, Toscano V, Sciacchitano S, Pen-nelli GM, Mian C, Pelizzo MR, Rugge M, Troncone G, Palombini L, Chiappetta G, Botti G, Vecchione A, Bellocchio R 2008 Análisis de la expresión de galectina-3 en el ámbito quirúrgico Selección de nódulos tiroideos foliculares con citología por aspiración con aguja fina indeterminada: un estudio multicéntrico prospectivo. Lancet Oncol 9:543–549.
165. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Hau-gen BR, Kloppen JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN 2009 Pruebas moleculares de mutaciones para mejorar el diagnóstico por aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos. J Clin Endocrinol Metab 94: 2092–2098.
166. Moses W, Weng J, Sansano I, Peng M, Khanafshar E, Ljung BM, Duh QY, Clark OH, Kebebew E 2010 Las pruebas moleculares para mutaciones somáticas mejoran la precisión de la biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides. Mundo J Surg 34:2589–2594.
167. Beaudenon-Huibregtse S, Alexander EK, Guttler RB, Hershman JM, Babu V, Blevis TC, Moore P, Andruss B, Labourier E 2014 Las pruebas moleculares centralizadas para mutaciones de genes oncogénicos complementan el diagnóstico citopatológico local de los nódulos tiroideos. Tiroides 24: 1479–1487.
168. Liu S, Gao A, Zhang B, Zhang Z, Zhao Y, Chen P, Ji M, Hou P, Shi B 2014 Evaluación de pruebas moleculares en

- Muestras de biopsia por aspiración con aguja fina: una experiencia en una población china. *Exp. Mol Pathol* 97:292–297.
169. Nikiforov YE, Nikiforova MN 2011 Genética molecular y diagnóstico del cáncer de tiroides. *Nat Rev Endocrinol* 7: 569–580.
170. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, Gooding WE, Hodak SP, LeBeau SO, Ohori NP, Seethala RR, Tublin ME, Yip L, Nikiforova MN 2014 Diagnóstico altamente preciso de cáncer en Nódulos tiroideos con neoplasia folicular/citología sospechosa de neoplasia folicular mediante el ensayo de secuenciación de próxima generación ThyroSeq v2. *Cáncer* 120:3627–3634.
171. Alexander EK, Schorr M, Klopper J, Kim C, Sipos J, Nabhan F, Parker C, Steward DL, Mandel SJ, Haugen BR 2014 Experiencia clínica multicéntrica con el clasificador de expresión génica Afirma. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 119–125.
172. Harrell RM, Bimston DN 2014 Utilidad quirúrgica de Afir-ma: efectos de la alta prevalencia del cáncer y tipos de células oncocíticas en pacientes con citología tiroidea indeterminada. *Práctica Endocr* 20:364–369.
173. McIver B, Castro MR, Morris JC, Bernet V, Smallridge R, Henry M, Kosok L, Reddi H 2014 Un estudio independiente de un clasificador de expresión genética (Afirma) en la evaluación de nódulos tiroideos citológicamente indeterminados. *J Clin Endocrinol Metab* 99:4069–4077.
174. Martí JL, Avadhani V, Donatelli LA, Niyogi S, Wang B, Wong RJ, Shaha AR, Ghossein RA, Lin O, Morris LG, Ho AS 2015 Amplia variación interinstitucional en el rendimiento de un clasificador molecular para datos indeterminados nódulos tiroideos. *Ann Surg Oncol* 22:3996–4001.
175. Franco C, Martínez V, Allamand JP, Medina F, Glasi-novic A, Osorio M, Schachter D 2009 Marcadores moleculares en la biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides: un estudio prospectivo. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 17:211–215.
176. Fadda G, Rossi ED, Raffaelli M, Pontecorvi A, Sioletti S, Morassi F, Lombardi CP, Zannoni GF, Rindi G 2011 Las neoplasias foliculares de tiroides se pueden clasificar como de bajo y alto riesgo según HBME-1 y Galectina- 3 expresión sobre citología con aguja fina en base líquida. *Eur J Endocrinol* 165:447–453.
177. Lubitz CC, Fahey TJ III 2005 La diferenciación de nódulos tiroideos benignos y malignos. *Adv Surg* 39: 355–377.
178. Prasad NB, Somervell H, Tufano RP, Dackiw AP, Marohn MR, Califano JA, Wang Y, Westra WH, Clark DP, Umbricht CB, Libutti SK, Zeiger MA 2008 Identificación de genes expresados diferencialmente en benignos versus Tumores malignos de tiroides. *Clin Cancer Res* 14:3327– 3337.
179. Lappinga PJ, Kip NS, Jin L, Lloyd RV, Henry MR, Zhang J, Nassar Un análisis de expresión del gen HMGA2 de 2010 realizado en frotis citológicos para distinguir los nódulos tiroideos benignos de los malignos. *Cáncer Cyto-pathol* 118:287–297.
180. Chen YT, Kitabayashi N, Zhou XK, Fahey TJ III, Scognamiglio T 2008 Análisis de microARN como posible herramienta de diagnóstico para el carcinoma papilar de tiroides. *Mod Pathol* 21:1139–1146.
181. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE 2008 Perfil de expresión de microARN de tumores de tiroides: importancia biológica y utilidad diagnóstica. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1600–1608.
182. Mazeh H, Mizrahi I, Halle D, Ilyayev N, Stojadinovic A, Trink B, Mitrani-Rosenbaum S, Roistacher M, Ariel I, Eid A, Freund HR, Nissan A 2011 Desarrollo de un ensayo molecular basado en microARN para Detección de carcinoma papilar de tiroides en muestras de biopsia por aspiración. *Tiroides* 21:111–118.
183. Shen R, Liyanarachchi S, Li W, Wakely PE Jr, Saji M, Huang J, Nagy R, Farrell T, Ringel MD, de la Chapelle A, Kloos RT, He H 2012 Firma de microARN en citología por aspiración con aguja fina de tiroides aplicada a casos de "atipia de significado indeterminado". *Tiroides* 22:9–16.
184. Keutgen XM, Filicori F, Crowley MJ, Wang Y, Scognamiglio T, Hoda R, Buitrago D, Cooper D, Zeiger MA, Zarnegar R, Elemento O, Fahey TJ III 2012 Un panel de cuatro miARN diferencia con precisión los malignos de los Lesiones benignas indeterminadas de tiroides en la aspiración con aguja fina. *Clin Cancer Res* 18:2032–2038.
185. Agretti P, Ferrarini E, Rago T, Candelieri A, De Marco G, Dimida A, Niccolai F, Molinaro A, Di Coscio G, Pinchera A, Vitti P, Tonachera M 2012 El perfil de expresión de microARN ayuda a distinguir los nódulos benignos de los papilares Carcinomas de tiroides a partir de células de aspiración con aguja fina. *Eur J Endocrinol* 167:393–400.
186. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Man-ganelli ML, Andruss B, Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S 2015 Las pruebas moleculares de miARN, ARNm y ADN en la aspiración con aguja fina mejoran el diagnóstico preoperatorio de nódulos tiroideos con citología indeterminada. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2743–2750.
187. Milas M, Shin J, Gupta M, Novosel T, Nasr C, Brainard J, Mitchell J, Berber E, Siperstein A 2010 ARNm del receptor de tirotropina circulante como nuevo marcador de cáncer de tiroides: aplicaciones clínicas aprendidas de 1758 muestras. *Ann Surg* 252:643–651.
188. McGovern MM, Benach MO, Wallenstein S, Desnick RJ, Keenlyside R 1999 Garantía de calidad en laboratorios de pruebas genéticas moleculares. *JAMA* 281:835–840.
189. McGovern MM, Elles R, Beretta I, Somerville MJ, Hoefer G, Keinanen M, Barton D, Carson N, Dequeker E, Brdicka R, Blazkova A, Ayme S, Schnieders B, Muller CR, Dalen V, Martinez AA, Kristoffersson U, Ozguc M, Mueller H, Boone J, Lubin IM, Sequeiros J, Taruscio D, Williamson B, Mainland L, Yoshikura H, Ronchi E 2007 Informe de una encuesta internacional de laboratorios de pruebas genéticas moleculares. *Genet comunitario* 10:123–131.
190. Krane JF, Nayar R, Renshaw AA 2010 Atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado. En: Ali SZ, Cibas ES (eds) El sistema Bethesda para informar sobre citopatología tiroidea. Springer, págs. 37–49.
191. Bongiovanni M, Crippa S, Baloch Z, Piana S, Spitale A, Pagni F, Mazzucchelli L, Di BC, Faquin W 2012 Comparación de sistemas de diagnóstico de 5 y 6 niveles para la notificación de citopatología tiroidea: a estudio multiinstitucional. *Cáncer Cytopathol* 120:117–125.
192. Davidov T, Trooskin SZ, Shanker BA, Yip D, Eng O, Crystal J, Hu J, Chernyavsky VS, Deen MF, May M, Artymyshyn RL 2010 Revisión rutinaria de citopatología de segunda opinión de la aspiración con aguja fina de tiroides bi- Las opsias reducen la tiroidectomía diagnóstica. *Cirugía* 148: 1294-1299.

193. Baloch Z, LiVolsi VA, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S, Langer JE, Gupta PK 2003 Papel de la repetición de la biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF) en el tratamiento de los nódulos tiroideos. *Diagnóstico Cytopathol* 29:203–206.
194. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nose V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK 2007 Evaluación a largo plazo de un enfoque multidisciplinario del nódulo tiroideo evaluación diagnóstica. *Cáncer* 111:508–516.
195. Yang J, Schnadig V, Logroño R, Wasserman PG 2007 Aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos: un estudio de 4703 pacientes con correlaciones histológicas y clínicas. *Cáncer* 111:306–315.
196. Vanderlaan PA, Marqusee E, Krane JF 2011 Resultado clínico de la atipia de significado indeterminado en las aspiraciones con aguja fina de tiroides: ¿debería ser la fna repetida el enfoque inicial preferido? *Soy J Clin Pathol* 135:770–775.
197. Nasrollah N, Trimboli P, Rossi F, Amendola S, Guidobaldi L, Ventura C, Maglio R, Nigri G, Romanelli F, Valabrega S, Crescenzi A 2014 Comodidad del paciente y tolerabilidad de la biopsia con aguja central de tiroides. *Endocrino* 45:79–83.
198. Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL, Song KH, Lim SD, Kim WS, Paik NS 2011 Resultados quirúrgicos de nódulos tiroideos según una guía de tratamiento basada en el estado de mutación BRAF (V600E). *J Clin Endocrinol Metab* 96:658–664.
199. Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C 2011 La prueba de mutación BRAF de muestras de aspiración con aguja fina de tiroides mejora la capacidad de predicción de malignidad en lesiones foliculares de tiroides de importancia indeterminada. *Acta Cytol* 55:570–575.
200. Lastra RR, Pramick MR, Crammer CJ, LiVolsi VA, Baloch ZW 2014 Implicaciones de un resultado de prueba afirma sospechoso en citología por aspiración con aguja fina de tiroides: una experiencia institucional. *Cáncer Cytopathol* 122:737–744.
201. Jeong SH, Hong HS, Lee EH, Cha JG, Park JS, Kwak JJ 2013 Resultado de los nódulos tiroideos caracterizados como atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado y correlación con características ecográficas y análisis de mutación BRAF(V600E) . *AJR Am J Roentgenol* 201:W854–W860.
202. Yoo WS, Choi HS, Cho SW, Moon JH, Kim KW, Park HJ, Park SY, Choi SI, Choi SH, Lim S, Yi KH, Park do J, Jang HC, Park YJ 2014 El papel de los hallazgos ecográficos en el manejo de nódulos tiroideos con atipia o lesiones foliculares de significado indeterminado. *Clin Endocrinol (Oxf)* 80:735–742.
203. Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA 2013 Nódulos tiroideos con citología del sistema Bethesda III: ¿puede la ecografía guiar el siguiente paso? *Ann Surg Oncol* 20:3083–3088.
204. Kim DW, Lee EJ, Jung SJ, Ryu JH, Kim YM 2011 Papel del diagnóstico ecográfico en el manejo de los nódulos de clase III de Bethesda. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:2136–2141.
205. Rosario PW 2014 Nódulos tiroideos con atipia o lesiones foliculares de significado indeterminado (Categoría III de Bethesda): importancia de la ecografía y subcategoría citológica. *Tiroides* 24:1115–1120.
206. Henry MR, DeMay RM, Berezowski K 2010 Neoplasia folicular/ sospechoso de neoplasia folicular. En: Ali SZ, Cibas ES (eds) El sistema Bethesda para informar sobre citopatología tiroidea. Springer, págs. 51–58.
207. Faquin WC, Michael CW, Renshaw AA 2010 Neoplasia folicular, tipo de células de Hūrthle/sospechosa de una enfermedad folicular Neoplasia, tipo de células de Hūrthle. En: Ali SZ, Cibas ES (eds) El sistema Bethesda para informar sobre citopatología tiroidea. Springer, págs. 59–73.
208. Gupta N, Dasyam AK, Carty SE, Nikiforova MN, Ohori NP, Armstrong M, Yip L, LeBeau SO, McCoy KL, Coyne C, Stang MT, Johnson J, Ferris RL, Seethala R, Nikiforov YE, Hodak SP 2013 Las mutaciones de RAS en muestras de FNA de tiroides son altamente predictivas de cánceres de patrón folicular predominantemente de bajo riesgo. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E914–E922.
209. Wang HH, Filie AC, Clark DP 2010 Sospechoso de malignidad. En: Ali SZ, Cibas ES (eds) El sistema Bethesda para informar sobre citopatología tiroidea. Springer, págs. 75–89.
210. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Choi JR, Hong SW, Kim MJ, Son EJ 2009 El papel de la mutación BRAFV600E y la ecografía para el tratamiento quirúrgico de un nódulo tiroideo sospechoso de carcinoma papilar de tiroides en citología. *Ann Surg Oncol* 16:3125–3131.
211. Adeniran AJ, Theoharis C, Hui P, Prasad ML, Hammers L, Carling T, Udelesman R, Chhieng DC 2011 Prueba refleja BRAF en biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides con interpretación equivocada y positiva: un estudio prospectivo. *Tiroides* 21:717–723.
212. Jara SM, Bhatnagar R, Guan H, Gocke CD, Ali SZ, Tufano RP 2014 Utilidad de la detección de mutaciones BRAF en muestras de biopsia por aspiración con aguja fina leídas como "sospechosas de carcinoma papilar de tiroides". Cabeza Cuello doi: 10.1002/hed.23829. [Publicación electrónica antes de la impresión]. 213. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, Oyen WJ 2006 La PET con 18F-FDG reduce las hemitiroidectomías innecesarias para los nódulos tiroideos con resultados citológicos no concluyentes. *J Nucl Med* 47:770–775.
214. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, Kunnig G, Lind P 2003 Tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodesoxiglucosa en la evaluación preoperatoria de nódulos tiroideos en un área endémica de bocio. *Cirugía* 133:294–299.
215. Kim JM, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G, Moon DH, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2007 La tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa no predice la malignidad en los nódulos tiroideos diagnosticados citológicamente como neoplasia folicular . *J Clin Endocrinol Metab* 92:1630–1634.
216. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J Jr, Chi-bana LK, Tomimori EK, de Camargo RY, Izaki M, Giorgi MC, Eluf-Neto J, Meneghetti JC, Pereira MA 2007 Papel del positrón 18F-fluorodesoxiglucosa Tomografía por emisión en la evaluación preoperatoria de nódulos tiroideos citológicamente indeterminados. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4485–4488.
217. Hales NW, Krempel GA, Medina JE 2008 ¿Existe alguna función para la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa/tomografía computarizada en los nódulos tiroideos citológicamente indeterminados? *Am J Otolaryngol* 29:113–118.
218. Traugott AL, Dehdashti F, Trinkaus K, Cohen M, Fialk-owski E, Quayle F, Hussain H, Davila R, Ylagan L, Moley JF 2010 Exclusión de malignidad en nódulos tiroideos con citología por aspiración con aguja fina indeterminada después de nega-Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa activa: análisis intermedio. *Mundo J Surg* 34:1247–1253.
219. Smith RB, Robinson RA, Hoffman HT, Graham MM 2008 Imágenes preoperatorias de FDG-PET para evaluar la ma-

- Potencial ligante de las neoplasias foliculares de la tiroides. Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol 138:101–106.
220. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Vielh P, Caillou B, Chami L, Lumbroso J, Travagli JP, Hartl D, Baudin E, Schlumberger M, Leboulleux S 2012 Is (18)F-fluorodesoxiglucosa-PET/CT ¿Es útil para la caracterización prequirúrgica de nódulos tiroideos con citología por aspiración con aguja fina indeterminada? *Tiroides* 22:165–172.
221. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF 2011 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 metanálisis de la literatura. *Cáncer* 117:4582–4594.
222. Wang N, Zhai H, Lu Y 2013 ¿Es útil la tomografía por emisión de positrones con flúor-18 fluorodesoxiglucosa para los nódulos tiroideos con biopsia por aspiración con aguja fina indeterminada? Un metaanálisis de la literatura. *J Cirugía de cabeza y cuello de otolaringol* 42:38–45.
223. Vriens D, Adang EM, Netea-Maier RT, Smit JW, de Wilt JH, Oyen WJ, de Geus-Oei LF 2014 Rentabilidad de FDG-PET/CT para nódulos tiroideos citológicamente indeterminados: un enfoque analítico de decisión. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3263–3274.
224. Duren M, Yavuz N, Bukey Y, Ozyegin MA, Gundogdu S, Acbay O, Hatemi H, Uslu I, Onsel C, Aksoy F, Oz F, Unal G, Duren E 2000 Impacto del tratamiento quirúrgico inicial en la supervivencia de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: experiencia de un centro de cirugía endocrina en una región con deficiencia de yodo. *Mundo J Surg* 24:1290–1294.
225. Stojadinovic A, Peoples GE, Libutti SK, Henry LR, Eberhardt J, Howard RS, Gur D, Elster EA, Nissan A 2009 Desarrollo de un modelo de decisión clínica para los nódulos tiroideos. *BMC Cirugía* 9:12.
226. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB 1998 Características clínicas asociadas con un mayor riesgo de cáncer de tiroides en pacientes con neoplasia folicular mediante aspiración con aguja fina. *Tiroides* 8:377–383.
227. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE 2002 Implicaciones de neoplasias foliculares, atipia y lesiones sospechosas de malignidad diagnosticadas mediante aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos. *Ann Surg* 235:656–662.
228. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, Weaver AL 1997 Factores que predicen lesiones tiroideas malignas cuando la aspiración con aguja fina es "sospechosa de neoplasia folicular". *Mayo Clin Proc* 72:913–916.
229. Mehta RS, Carty SE, Ohori NP, Hodak SP, Coyne C, LeBeau SO, Tublin ME, Stang MT, Johnson JT, McCoy KL, Nikiforova MN, Nikiforov YE, Yip L 2013 El tamaño del nódulo es un predictor independiente de malignidad en Nódulos con mutación negativa con lesión folicular de citología de significado indeterminado. *Cirugía* 154:730–736.
230. McCoy KL, Carty SE, Armstrong MJ, Seethala RR, Ohori NP, Kabaker AS, Stang MT, Hodak SP, Nikiforov YE, Yip L 2012 Examen patológico intraoperatorio en la era de las pruebas moleculares para el cáncer diferenciado de tiroides. *J Am Coll Surg* 215:546–554.
231. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP 2013 Hemitiroidectomía: un metanálisis de la necesidad postoperatoria de reemplazo hormonal y complicaciones. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 75:6–17.
232. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R 1998 La importancia del cirujano ex-
- experiencia sobre los resultados clínicos y económicos de la tiroidectomía. *Ann Surg* 228:320–330.
233. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG 2013 Tendencias nacionales en cirugía de tiroides y el efecto del volumen en los resultados a corto plazo. *Laringoscopio* 123:2056–2063.
234. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM 2012 Riesgo de hipotiroidismo después de hemitiroidectomía: revisión sistemática y metanálisis de estudios de pronóstico. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2243–2255.
235. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM 2013 Prevalencia del cáncer de tiroides en el bocio multinodular versus nódulo único: una revisión sistemática y un metanálisis. *Tiroides* 23:449–455.
236. Kwak JY, Koo H, Youk JH, Kim MJ, Moon HJ, Son EJ, Kim EK 2010 Valor de la correlación ecográfica de un nódulo tiroideo con resultados citológicos inicialmente benignos. *Radiología* 254:292–300.
237. Brauer VF, Eder P, Miehle K, Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R 2005 Variación interobservador para la determinación ecográfica de los volúmenes de los nódulos tiroideos. *Tiroides* 15: 1169–1175.
238. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Mar-qusee E 2003 Historia natural de los nódulos tiroideos quísticos y sólidos benignos. *Ann Intern Med* 138:315–318.
239. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbrini R, Pacella CM 1998 Cambios a largo plazo en el bocio nodular: un ensayo aleatorio prospectivo de 5 años de supresores de levotiroxina Terapia activa para los nódulos tiroideos fríos benignos. *J Clin Endocrinol Metab* 83:780–783.
240. Erdogan MF, Gursoy A, Erdogan G 2006 Curso natural de nódulos tiroideos benignos en un área moderadamente deficiente de yodo. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:767–771.
241. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S 2015 La historia natural de los nódulos tiroideos benignos. *JAMA* 313: 926–935.
242. Rosario PW, Purisch S 2010 Características ecográficas como criterio de repetición de citología en nódulos tiroideos benignos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54: 52–55.
243. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL 1998 Terapia supresora con levotiroxina para los nódulos tiroideos solitarios: un estudio clínico controlado doble ciego y metanálisis acumulativos. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3881–3885.
244. Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Or-giazz J, Cousty C, Vlaeminck-Guillem V 2002 Efectos de la supresión de la hormona estimulante de la tiroides con levotiroxina para reducir el volumen de los nódulos tiroideos solitarios y mejorar los nódulos extranodulares no palpables. cambios: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado por el Grupo Francés de Investigación sobre la Tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4928–4934.
245. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC 2002 Eficacia de la terapia supresora de la hormona tiroidea en nódulos tiroideos solitarios benignos: un metanálisis. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4154–4159.
246. Yousef A, Clark J, Doi SA 2010 Terapia de supresión de tiroxina para nódulos tiroideos solitarios benignos y no funcionales: un metanálisis de efectos de calidad. *Clin Med Res* 8:150–158.

247. Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL 2005 Eficacia de la supresión de la hormona tiroidea para los nódulos tiroideos benignos: metanálisis de ensayos aleatorios. Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol 133:391–396.
248. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K 2011 Reducción del volumen del nódulo tiroideo mediante levotiroxina y yodo solos y en combinación: un estudio aleatorio. ensayo controlado con placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2786–2795.
249. Puzziello A, Carrano M, Angrisani E, Marotta V, Fag-giano A, Zeppa P, Vitale M 2014 Evolución de los nódulos tiroideos benignos bajo tratamiento no supresor con levotiroxina. *J Endocrinol Invest* 37:1181–1186.
250. Bennedbaek FN, Hegedus L 2003 Tratamiento de quistes tiroideos recurrentes con etanol: un ensayo controlado aleatorio, doble ciego. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5773–5777.
251. Valcavi R, Frasoldati A 2004 Terapia de inyección percutánea de etanol guiada por ultrasonido en nódulos quísticos tiroideos. *Práctica Endocr* 10:269–275.
252. Antonelli A, Campatelli A, Di VA, Alberti B, Baldi V, Salvioni G, Fallahi P, Baschieri L 1994 Comparación entre la escleroterapia con etanol y el vaciado con inyección de solución salina en el tratamiento de quistes tiroideos. *Clin Investigag* 72:971–974.
253. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, Fabbrini R, Bizzarri G, Rinaldi R, Panunzi C 1994 Inyección percutánea de etanol guiada por ultrasonido en el tratamiento de nódulos tiroideos quísticos. *Clin En-docrinol (Oxf)* 41:719–724.
254. Chen AY, Bernet VJ, Carty SE, Davies TF, Ganly I, Inabnet WB III, Shaha AR Declaración de la Asociación Estadounidense de Tiroides de 2014 sobre el tratamiento quirúrgico óptimo del bocio. *Tiroides* 24:181–189.
255. Shin JJ, Caragacianu D, Randolph GW 2015 Impacto del tamaño del nódulo tiroideo en la prevalencia y la probabilidad de malignidad posterior a la prueba: una revisión sistemática. *Laringoscopio* 125:263–272.
256. Marley EF, Oertel YC 1997 Aspiración con aguja fina de lesiones tiroideas en 57 mujeres embarazadas y posparto. *Diagnóstico Cytopathol* 16:122–125.
257. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC 2002 El efecto del embarazo en la formación de nódulos tiroideos. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1010–1014.
258. Moosa M, Mazzaferri EL 1997 Resultado del cáncer de tiroides diferenciado diagnosticado en mujeres embarazadas. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2862–2866.
259. Rosen IB, Korman M, Walfish PG 1997 Enfermedad nodular tiroidea en el embarazo: diagnóstico y tratamiento actuales. *Clin Obstet Gynecol* 40:81–89.
260. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL 2012 Diagnóstico de tirotropina y cáncer de tiroides: una revisión sistemática y un metanálisis de dosis-respuesta. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2682–2692.
261. Karger S, Schotz S, Stumvoll M, Berger F, Fuhrer D 2010 Impacto del embarazo en la prevalencia del bocio y la enfermedad nodular de la tiroides en mujeres que viven en una región con un suministro de yodo límite suficiente. *Horm Metab Res* 42: 137–142.
262. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, Rapa I, Giorcelli J, Pellerito R, Volante M, Orlandi F 2014 Impacto del embarazo en el pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides: características clínicas y moleculares. *Eur J Endocrinol* 170: 659–666.
263. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, Beck-Peccoz P, Fugazzola L 2010 Características clínicas y moleculares del cáncer diferenciado de tiroides diagnosticado durante el embarazo. *Eur J Endocrinol* 162:145–151.
264. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM 1995 Trastornos de la tiroides del embarazo. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:41–71.
265. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T 1994 Cáncer de tiroides coexistente y embarazo. Cirugía de cabeza y cuello del arco otorrinolaringológico 120:1191–1193.
266. Mazzaferri EL, Jhiang SM 1994 Impacto a largo plazo del tratamiento médico y quirúrgico inicial sobre el cáncer de tiroides papilar y folicular. *Soy J Med* 97:418–428.
267. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA 2009 Resultados después de la cirugía de tiroides y paratiroides en mujeres embarazadas. *Arco Surg* 144:399–406.
268. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS 2011 Patrones de incidencia del cáncer de tiroides en los Estados Unidos por tipo histológico, 1992–2006. *Tiroides* 21:125–134.
269. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR 1998 Un informe de la base de datos nacional sobre el cáncer sobre 53.856 casos de carcinoma de tiroides tratados en los EE. UU., 1985–1995 [véanse los comentarios]. *Cáncer* 83:2638–2648.
270. Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS 1993 Predicción del resultado en el carcinoma papilar de tiroides: desarrollo de un sistema de puntuación de pronóstico confiable en una cohorte de 1779 pacientes tratados quirúrgicamente en una institución entre 1940 y 1989. *Cirugía* 114: 1050–1057.
271. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL 2003 Curso clínico del carcinoma de tiroides después de la disección del cuello. *Laringoscopio* 113:2102–2107.
272. Wang TS, Dubner S, Sznyter LA, Heller KS 2004 Incidencia de cáncer de tiroides metastásico bien diferenciado en los ganglios linfáticos cervicales. Cirugía de cabeza y cuello del arco otorrinolaringológico 130:110–113.
273. Mazzaferri EL 1999 Una visión general del tratamiento del carcinoma papilar y folicular de tiroides. *Tiroides* 9:421–427.
274. Mazzaferri EL 2000 Resultado a largo plazo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides: efecto de la terapia. *En-docr Pract* 6:469–476.
275. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR III 1998 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* 8:737–744.
276. Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY 1998 Uso de yodo radiactivo para la ablación de restos de tiroides en carcinoma de tiroides bien diferenciado para reemplazar la reoperación de tiroides. *Soy J Clin Oncol* 21:77–81.
277. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B 1997 Una comparación de diferentes sistemas de estadificación y previsibilidad del resultado del paciente. *Carcinoma de tiroides como ejemplo. Cáncer* 79:2414–2423.
278. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstrahl EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR 2002 Carcinoma papilar de tiroides tratado en la Clínica Mayo Durante seis décadas (1940–1999): tendencias temporales en la terapia inicial y resultados a largo plazo en 2444 pacientes tratados consecutivamente. *Mundo J Surg* 26:879–885.

279. Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, Koch WM, Pawlik TM, Bristow RE 2010 Tendencias basadas en el volumen en la cirugía de tiroides. *Cirugía de cabeza y cuello del arco otorrinolaringológico* 136:1191–1198.
280. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW 2007 El volumen del cirujano como predictor de resultados en cirugía endocrina para pacientes hospitalizados y ambulatorios. *Cirugía* 142:887–899.
281. Grebe SK, Hay ID 1996 Metástasis ganglionares del cáncer de tiroides: importancia biológica y consideraciones terapéuticas. *Surg Oncol Clin N Am* 5:43–63.
282. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H 1994 Importancia pronóstica y tratamiento quirúrgico de las metástasis en los ganglios linfáticos locoregionales en el cáncer papilar de tiroides. *Mundo J Surg* 18:559–567.
283. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Ko-bayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K, Miyauchi A 2003 Un ensayo de observación sin tratamiento quirúrgico en pacientes con microcarcinoma papilar de la tiroides. *Tiroides* 13:381–387.
284. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Eber-sold JR, Bergstrahl EJ 1992 Microcarcinoma papilar de tiroides: un estudio de 535 casos observados en un período de 50 años. *Cirugía* 112:1139–1146.
285. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T 2002 Distribución de micrometástasis de ganglios linfáticos en carcinoma de tiroides bien diferenciado pN0. *Cirugía* 131:249–256.
286. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R, Filetti S 1997 Diagnóstico precoz mediante análisis genético de metástasis diferenciadas de cáncer de tiroides en pequeños ganglios linfáticos. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1638–1641.
287. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL, III 2004 Ultrasonido realizado por cirujano en el tratamiento de tumores malignos de tiroides. *Soy Surg* 70:576–580.
288. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funa-hashi H, Imai T 1998 Estadificación preoperatoria del carcinoma papilar de tiroides con ecografía. *Eur J Radiol* 29:4–10.
289. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, Reading CC, Charboneau JW 2006 Valor de la ecografía preoperatoria en el tratamiento quirúrgico del cáncer papilar de tiroides inicial y reoperatorio. *Arco Surg* 141:489–494.
290. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB 2003 Papel de la ecografía preoperatoria en el tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de tiroides. *Cirugía* 134:946–954.
291. O'Connell K, Yen TW, Quiroz F, Evans DB, Wang TS 2013 La utilidad de la ecografía cervical preoperatoria de rutina en pacientes sometidos a tiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides. *Cirugía* 154:697–701.
292. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M 2007 Criterios ecográficos de malignidad para los ganglios linfáticos cervicales en pacientes seguidos por cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3590–3594.
293. Frasoldati A, Valcavi R 2004 Desafíos en la ecografía del cuello: linfadenopatía y glándulas paratiroides. *Práctica Endocr* 10:261–268.
294. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D 2006 Diferenciación ecográfica de linfadenopatía de cuello benigna de maligna en el cáncer de tiroides. *J Ultrasound Med* 25:1531–1537.
295. Park JH, Lee YS, Kim BW, Chang HS, Park CS 2012 Saltar metástasis en los ganglios laterales del cuello en el carcinoma papilar de tiroides. *Mundo J Surg* 36:743–747.
296. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sis-trunk JW, Singh RJ, Grebe SK 2007 Tioglobulina sérica, ecografía de alta resolución y tioglobulina en los ganglios linfáticos en el diagnóstico de metástasis ganglionares del carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4278–4281.
297. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R 2003 Diagnóstico de recurrencias del cuello en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Cáncer* 97:90–96.
298. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S 2006 El valor diagnóstico para las metástasis del carcinoma diferenciado de tiroides de la medición de tioglobulina (Tg) en el líquido de lavado de la biopsia por aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos del cuello es mantenido en presencia de anticuerpos anti-Tg circulantes. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1364–1369.
299. Jeon MJ, Park JW, Han JM, Yim JH, Song DE, Gong G, Kim TY, Baek JH, Lee JH, Shong YK, Kim WB 2013 Los anticuerpos antitioglobulina séricos interfieren con la detección de tioglobulina en aspirados con aguja fina de Ganglios metastásicos del cuello en el carcinoma papilar de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 98:153–160.
300. Chung J, Kim EK, Lim H, Son EJ, Yoon JH, Youk JH, Kim JA, Moon HJ, Kwak JY 2014 Indicación óptima de la medición de tioglobulina en la aspiración con aguja fina para detectar ganglios linfáticos metastásicos laterales en pacientes con tiroides papilar carcinoma. *Cabeza Cuello* 36:795–801.
301. Grani G, Fumarola A 2014 Tioglobulina en el lavado por aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos: una revisión sistemática y un metanálisis de la precisión diagnóstica. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1970–1982.
302. Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW, Kim EE, Lee DS, Chung JK 2015 Valores diagnósticos de la medición de tioglobulina en la aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de tiroides. *Endocrinol* 49:70–77.
303. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A 1992 Detección de tioglobulina en aspirados con aguja fina de masas del cuello no tiroideas: una pista para el diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado metastásico. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1401–1404.
304. Moon JH, Kim YI, Lim JA, Choi HS, Cho SW, Kim KW, Park HJ, Paeng JC, Park YJ, Yi KH, Park do J, Kim SE, Chung JK 2013 Tioglobulina en el líquido de lavado del ganglio linfático fino -biopsia por aspiración con aguja en cáncer papilar de tiroides: validación a gran escala del valor de corte para determinar malignidad y evaluación de resultados discrepantes. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1061–1068.
305. Giovanella L, Bongiovanni M, Trimboli P 2013 Valor diagnóstico del ensayo de tioglobulina en aspiraciones con aguja fina de ganglios linfáticos cervicales para el cáncer de tiroides diferenciado metastásico. *Opinión actual Oncol* 25:6–13.
306. Stephenson BM, Wheeler MH, Clark OH 1994 El papel de la tiroidectomía total en el tratamiento del cáncer de tiroides diferenciado. *Opinión actual Gen Surg* 2:53–59.
307. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, Choi CG, Kim SJ 2008 Precisión diagnóstica de la TC y la ecografía para evaluar los ganglios linfáticos cervicales metastásicos en pacientes con cáncer de tiroides. *Mundo J Surg* 32: 1552–1558.

308. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK 2009 Estadificación preoperatoria del carcinoma papilar de tiroides: comparación de ecografía y TC. *AJR* ingl. J Roentgenol 193:871–878.
309. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, Acar GO, Ecevit C, Mace A, Kamani D, Randolph GW 2014 Papilar Cirugía ganglionar del carcinoma de tiroides dirigida por un médico preoperatorio. mapa radiográfico utilizando tomografía computarizada y ultrasonido en todos Pacientes primarios y reoperados. *Cabeza Cuello* 36:191–202.
310. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Ko YH, Chung JH, Baek HJ 2006 PET/CT 18F-FDG integrado para la evaluación inicial del nivel de los ganglios cervicales de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides: comparación con ecografía y TC con contraste. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:402–407.
311. Kaplan SL, Mandel SJ, Muller R, Baloch ZW, Thaler ER, Loevner LA 2009 El papel de la resonancia magnética en la detección Enfermedad ganglionar en pacientes sometidos a tiroidectomía con niveles elevados de tiroglobulina. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:608–612.
312. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP 1995 Carcinoma diferenciado de tiroides con extensión extratiroidea. *Soy J Surg* 170:467–470.
313. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG 2008 Diagnóstico preoperatorio de linfa metastásica cervical. ganglios en el carcinoma papilar de tiroides: comparación de ecografía, tomografía computarizada y ecografía combinada con tomografía computarizada. *Tiroides* 18:411–418.
314. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, Orloff LA, Randolph GW, Steward DL 2015 Declaración de la Asociación Americana de Tiroides sobre el preoperatorio Imágenes para cirugía de cáncer de tiroides. *Tiroides* 25:3–14.
315. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, Marone MM, Maciel RM, Biscola RP 2012 Un mes es suficiente para el yodo urinario vuelva a su valor inicial después de la uso de agentes de contraste yodados solubles en agua en pacientes posttiroidectomía que requieren terapia con yodo radiactivo. *Tiroides* 22:926–930.
316. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS 2005 Impacto clínico de la tiroglobulina (Tg) y diferencias del método de autoanticuerpos Tg en el tratamiento de pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5566–5575.
317. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, Haugen BR, Jonklaas J, Magner J, Ross DS, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI; para el Tratamiento Nacional del Cáncer de Tiroides Grupo de estudio cooperativo 2014 Pronóstico del cáncer de tiroides diferenciado en relación con la tirotropina sérica y Estado de anticuerpos contra tiroglobulina en el momento del diagnóstico. *Tiroides* 24:35–42.
318. Bilmoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C 2007 Extensión de La cirugía afecta la supervivencia del cáncer papilar de tiroides. *Ana Surg* 246:375–381.
319. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstrahl EJ, Goellner JR, McConahey WM 1988 Recurrencia local en papilar Carcinoma de tiroides: ¿es importante la extensión de la resección quirúrgica? *Cirugía* 104:954–962.
320. Hay ID, Grant CS, Bergstrahl EJ, Thompson GB, furgoneta Heerden JA, Goellner JR 1998 Lobectomía total unilateral: ¿es suficiente el tratamiento quirúrgico para pacientes con Carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo AMES? *Cirugía* 124:958–964.
321. Mazzaferri EL, Kloos RT 2001 Revisión clínica 128: Enfoques actuales para la terapia primaria para papilar y Cáncer folicular de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1447–1463.
322. Matsuz K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kita-gawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Urano T, Suzuki A, Magoshi S, Akaiishi J, Masaki C, Kawano M, Suganuma N, Rino Y, Masuda M, Kameyama K, Takami H, Ito K 2014 Lobectomía tiroidea por cáncer papilar de tiroides: Estudio de seguimiento a largo plazo de 1.088 casos. *Cirugía Mundial* J 38:68–79.
323. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD 2011 Supervivencia global y por causa específica para pacientes sometidos a lobectomía, tiroidectomía casi total o total por cáncer de tiroides diferenciado. *cabeza cuello* 33:645–649.
324. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA 2010 Cirugía del carcinoma papilar de tiroides: es ¿Lobectomía es suficiente? Cirugía de cabeza y cuello del arco otorrinolaringológico 136:1055–1061.
325. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE 2005 La extensión de la tiroidectomía no es un determinante importante de la supervivencia en el cáncer papilar de tiroides de bajo o alto riesgo. *Ann Surg Oncol* 12:81–89.
326. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, Shah JP 2012 Lobectomía tiroidea para el tratamiento de tumores malignos intratiroideos bien diferenciados. *Cirugía* 151:571–579.
327. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, Roman SA, Sosa JA 2014 La extensión de la cirugía para el cáncer papilar de tiroides no está asociada con Supervivencia: un análisis de 61.775 pacientes. *Ann Cirugía* 260: 601–605.
328. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael TR 2011 Inicial La terapia con lobectomía tiroidea o tiroidectomía total sin ablación de restos de yodo radiactivo es asociado con tasas muy bajas de recurrencia de enfermedades estructurales en pacientes adecuadamente seleccionados con enfermedades diferenciadas cáncer de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:112–119.
329. Tugge CT, Roman S, Udelsman R, Sosa JA 2011 Tiroidectomía en el mismo día: una revisión de los patrones de práctica y resultados de 1,168 procedimientos en el estado de Nueva York. *Ana Surg Oncol* 18:1035–1040.
330. Tugge CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas DC, Udelsman R, Ann SJ 2008 Cirugía endocrina pediátrica: ¿quién opera a nuestros niños? *Sur-gery* 144:869–877.
331. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP 2013 El impacto del volumen quirúrgico en los resultados de los pacientes después cirugía de tiroides. *Cirugía* 154:1346–1352.
332. Duclos A, Peix JL, Colin C, Kraimps JL, Menegaux F, Pattou F, Sebag F, Touzet S, Bourdy S, Voirin N, Lifante JC 2012 Influencia de la experiencia en el desempeño de cirujanos individuales en cirugía de tiroides: cruce prospectivo Estudio multicéntrico seccional. *BMJ* 344:d8041.
333. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E 2014 La tiroidectomía total se asocia con un mayor riesgo de complicaciones para cirujanos de bajo y alto volumen. *Ana Surg Oncol* 21:3844–3852.
334. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM 2010 Influencia de la central profiláctica disección de ganglios linfáticos en tiroglobulina posoperatoria Niveles y tratamiento con yodo radiactivo en tiroides papilar. cáncer. *Cirugía* 148:1100–1106.

335. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM 2012 La importancia pronóstica de las metástasis ganglionares del carcinoma papilar de tiroides se puede estratificar según el tamaño y el número de linfa metastásica ganglios, así como la presencia de extensión extraganglionar. *Tiroides* 22:1144– 1152.
336. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD 2005 La implicación de la metástasis en los ganglios linfáticos en la supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado. *Soy Surg* 71:731–734.
337. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE 2008 El impacto de la afectación de los ganglios linfáticos en la supervivencia en pacientes con carcinoma papilar y folicular de tiroides. *Cirugia* 144:1070–1077.
338. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M 2005 Factores pronósticos para la enfermedad persistente o recurrente del carcinoma papilar de tiroides con metástasis y/o tumor en los ganglios linfáticos del cuello extensión más allá de la cápsula tiroidea en el diagnóstico inicial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5723–5729.
339. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A 2004 Un nuevo sistema de clasificación para pacientes con PTC: adición de nuevas variables de metástasis ganglionares grandes (3 cm o más) y reclasificación durante el período de seguimiento . *Cirugia* 135:139–148.
340. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Hyslop T, Roman SA, Sosa JA 2015 La presencia y el número de metástasis en los ganglios linfáticos se asocian con una supervivencia comprometida en pacientes menores de 45 años con enfermedad papilar. cáncer de tiroides. *J Clin Oncol* 33: 2370–2375.
341. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA 2008 Declaración de consenso sobre la clasificación y terminología de la disección del cuello. *Cirugía de cabeza y cuello del arco otorrinolaringológico* 134: 536–538.
342. Hwang HS, Orloff LA 2011 Eficacia de la ecografía preoperatoria del cuello en la detección de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales del cáncer de tiroides. *Laringoscopio* 121: 487–491.
343. Mulla M, Schulte KM 2012 Metástasis en los ganglios linfáticos cervicales centrales en el cáncer papilar de tiroides: una revisión sistemática de la extirpación profiláctica y guiada por imágenes del compartimento central. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:131–136.
344. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP 2012 Optimización de la estadificación del cuello con disección profiláctica central y lateral del cuello para el carcinoma papilar de tiroides. *Ann Surg* 255:777–783.
345. Popadich A, Levin O, Lee JC, Smooke-Praw S, Ro K, Fazel M, Arora A, Tolley NS, Palazzo F, Learoyd DL, Sidhu S, Delbridge L, Sywak M, Yeh MW 2011 Un estudio de cohorte multicéntrico de tiroidectomía total y disección de ganglios linfáticos centrales de rutina para el cáncer papilar de tiroides cN0. *Cirugía* 150:1048– 1057.
346. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY 2012 Impacto de la disección central unilateral del cuello de rutina en los niveles de tiroglobulina estimulada preablativa y posablativa después de la tiroidectomía total en el carcinoma papilar de tiroides. *Ann Surg Oncol* 19:60– 67.
347. Wang TS, Evans DB, Farea GG, Carroll T, Yen TW 2012 Efecto del cuello del compartimento central profiláctico
- disección sobre tiroglobulina sérica y recomendaciones para el yodo radiactivo adyuvante en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. *Ann Surg Oncol* 19:4217–4222.
348. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, Randolph GW, Stack BC Jr, Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tufano RP, Tuttle RM, Udelsman R Declaración de consenso de 2009 sobre los términos - Nología y clasificación de la disección central del cuello para el cáncer de tiroides. *Tiroides* 19:1153–1158.
349. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS 2009 Revisión sistemática y metanálisis de los efectos adversos de la tiroidectomía combinada con disección central del cuello en comparación con la tiroidectomía sola. *Laringoscopio* 119:1135–1139.
350. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al Ghuzlan A, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP 2009 Disección profiláctica de ganglios linfáticos para el cáncer papilar de tiroides de menos de 2 cm: implicaciones para el tratamiento con yodo radioactivo. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1162–1167.
351. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A 2014 Disección central profiláctica del cuello en el cáncer papilar de tiroides: informe de consenso de la Sociedad Europea de Cirujanos Endocrinios (ESES). *Lan-genbecks Arch Surg* 399:155–163.
352. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, Fahey TJ III, Zarnegar R 2010 Disección central profiláctica del cuello y recurrencia local en el cáncer papilar de tiroides: un metanálisis. *Ann Surg Oncol* 17:3287–3293.
353. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W 2013 Disección central profiláctica del cuello para el cáncer papilar de tiroides. *Br J Surg* 100:410–418.
354. Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M 2013 Influencia de la disección profiláctica del cuello en la tasa de retratamiento del carcinoma papilar de tiroides. *Mundo J Surg* 37:1951–1958.
355. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L 2006 La linfadenectomía de nivel VI ipsilateral de rutina reduce los niveles posoperatorios de tiroglobulina en el cáncer papilar de tiroides. *Cirugía* 140:1000–1005.
356. Laird AM, Gauger PG, Miller BS, Doherty GM 2012 Evaluación de exploraciones posoperatorias con yodo radiactivo en pacientes sometidos a disección profiláctica de los ganglios linfáticos centrales. *Mundo J Surg* 36:1268–1273.
357. Costa S, Giugliano G, Santoro L, Ywata De Carvalho A, Massaro MA, Gibelli B, De Fiori E, Grossi E, Ansarin M, Calabrese L 2009 Papel de la disección central profiláctica del cuello en el cáncer papilar de tiroides cN0. *Acta Otor-hinolaryngol Ital* 29:61– 69.
358. Ryu IS, Song CI, Choi SH, Roh JL, Nam SY, Kim SY 2014 La proporción de ganglios linfáticos del compartimento central es un predictor significativo de recurrencia locoregional después de la disección central profiláctica del cuello en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. *Ann Surg Oncol* 21:277–283.
359. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL 2012 En el cáncer papilar de tiroides, la ecografía central del cuello preoperatoria detecta solo enfermedad quirúrgica macroscópica, pero los hallazgos negativos predicen un excelente control regional y supervivencia a largo plazo . *Thyroid* 22:347–355.
360. Yoo D, Ajmal S, Gowda S, Machan J, Monchik J, Mazzaglia P 2012 La disección de ganglios linfáticos de nivel VI no disminuye la captación de yodo radiactivo en pacientes sometidos a

- Ablación con yodo radiactivo para el cáncer diferenciado de tiroides. *Mundo J Surg* 36:1255–1261.
361. Roh JL, Park JY, Park CI 2007 Tiroidectomía total más disección del cuello en pacientes con carcinoma papilar diferenciado de tiroides: patrón de metástasis ganglionar, morbilidad, recurrencia y niveles posoperatorios de hormona paratiroides sérica. *Ann Surg* 245:604–610.
362. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, De Cataldis A, Pasquali R, Ceroni AR 2007 Hipoparatiroidismo transitorio después de tiroidectomía: un estudio prospectivo y análisis multivariado de 604 pacientes consecutivos. *Cirugía de cabeza y cuello de Otolar-yingol* 137:654–658.
363. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Giustacchini P, Revelli L, Bellantone C, Lombardi CP 2012 Evaluación prospectiva de tiroidectomía total versus disección central del cuello ipsilateral versus bilateral en pacientes con carcinoma papilar de tiroides con ganglios clínicamente negativos. *Cirugía* 152:957–964.
364. Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, Seccia V, Sensi E, Romei C, Piaggi P, Tor-regrossa L, Sellari-Franceschini S, Basolo F, Vitti P, Elisei R, Miccoli P 2015 Disección profiláctica de los ganglios linfáticos del compartimiento central en el carcinoma papilar de tiroides: implicaciones clínicas derivadas del primer estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de una sola institución. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1316–1324.
365. Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY 2013 Una revisión sistemática y metanálisis de la disección central profiláctica del cuello sobre la recurrencia locorregional a corto plazo en el carcinoma papilar de tiroides después de tiroidectomía total. *Tiroides* 23:1087–1098.
366. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA 2013 Un metanálisis del efecto de la disección profiláctica del cuello del compartimiento central sobre las tasas de recurrencia locorregional en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Ann Surg Oncol* 20:3477–3483.
367. Gyorki DE, Untch B, Tuttle RM, Shahar AR 2013 Disección central profiláctica del cuello en el cáncer de tiroides diferenciado: una evaluación de la evidencia. *Ann Surg Oncol* 20:2285–2289.
368. Haymart MR, Banerjee M, Stewart AK, Koenig RJ, Birkmeyer JD, Griggs JJ 2011 Uso de yodo radiactivo para el cáncer de tiroides. *JAMA* 306:721–728.
369. Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, Armstrong MJ, Hodak SP, Stang MT, McCoy KL, Nikiforov YE, Yip L 2013 La mutación BRAFV600E predice de forma independiente la metástasis en los ganglios linfáticos del compartimiento central en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Ann Surg Oncol* 20:47–52.
370. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, Yip L, Mian C, Vianello F, Tuttle RM, Robenshtok E, Fagin JA, Puxeddu E, Fugazzola L, Czarniecka A, Jarzab B, O'Neill CJ, Sywak MS, Lam AK, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Nakayama H, Tufano RP, Pai SI, Zeiger MA, Westra WH, Clark DP, Clifton-Bligh R, Sidransky D, Ladenson PW, Sykora V 2013 Asociación entre la mutación BRAFV600E y la mortalidad en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *JAMA* 309:1493–1501.
371. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, Kim KW, Hahn SK, Youn YK, Kim KH, Cho BY, Park do J 2012 La asociación de la mutación BRAF(V600E) con el pronóstico Factores y mal resultado clínico en el cáncer papilar de tiroides: un metanálisis. *Cáncer* 118:1764–1773.
372. Ito Y, Yoshida H, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A 2014 Análisis de mutación BRAF(V600E) en Carcinoma papilar de tiroides: ¿es útil para todos los pacientes? *Mundo J Surg* 38:679–687.
373. Gouveia C, Can NT, Bostrom A, Grenert JP, van Zante A, Orloff LA 2013 Falta de asociación de la mutación BRAF con indicadores de pronóstico negativos en el carcinoma papilar de tiroides: experiencia de la Universidad de California, San Francisco. *Cirugía de cabeza y cuello de otolaringol JAMA* 139:1164–1170.
374. Dutenhofner SE, Marui S, Santos AB, de Lima EU, In-oue M, Neto JS, Shiang C, Fukushima JT, Cernea CR, Frigolietti CU 2013 BRAF: ¿una herramienta en la decisión de realizar una disección electiva? *Tiroides* 23:1541–1546.
375. Lee KC, Li C, Schneider EB, Wang Y, Somervell H, Krafft M, Umbrecht CB, Zeiger MA 2012 ¿La mutación BRAF está asociada con metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer papilar de tiroides? *Cirugía* 152: 977–983.
376. Xing M 2010 Utilidad pronóstica de la mutación BRAF en el cáncer papilar de tiroides. *Mol Cell Endocrinol* 321: 86–93.
377. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, Yamamoto N 2008 Resultados prospectivos de la disección selectiva de los ganglios linfáticos para el carcinoma papilar de tiroides basados en la ecografía preoperatoria. *Mundo J Surg* 32:2494–2502.
378. Ito Y, Miyauchi A 2007 Disección de los ganglios linfáticos laterales y mediastínicos en el carcinoma diferenciado de tiroides: indicaciones, beneficios y riesgos. *Mundo J Surg* 31:905–915.
379. Gemsenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU 2003 Cirugía de ganglios linfáticos en el carcinoma papilar de tiroides. *J Am Coll Surg* 197:182–190.
380. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB 2004 Reoperaciones evitables para el carcinoma papilar de tiroides persistente y recurrente. *Cirugía* 136: 1183–1191.
381. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Ko-bayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2004 Examen ecográfico preoperatorio para metástasis en los ganglios linfáticos: utilidad al diseñar la disección de los ganglios linfáticos para el microcarcinoma papilar de tiroides. *Mundo J Surg* 28:498–501.
382. Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H 2003 Comparación de tiroidectomía completa y cirugía primaria para el carcinoma diferenciado de tiroides. *Eur J Surg Oncol* 29:747–749.
383. Tan MP, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough BH, Del-bridge LW 2002 Impacto del momento en la finalización de la tiroidectomía para el cáncer de tiroides. *Br. J Surg* 89:802–804.
384. Untch BR, Palmer FL, Ganly I, Patel SG, Michael TR, Shah JP, Shah AA 2014 Resultados oncológicos después de completar la tiroidectomía para pacientes con carcinoma de tiroides bien diferenciado. *Ann Surg Oncol* 21: 1374–1378.
385. Barbesino G, Goldfarb M, Parangi S, Yang J, Ross DS, Daniels GH 2012 Ablación del lóbulo tiroideo con yodo radiactivo como alternativa a la tiroidectomía completa después de hemitiroidectomía en pacientes con carcinoma folicular de tiroides: seguimiento a largo plazo. *Tiroides* 22:369–376.
386. Santra A, Bal S, Mahargan S, Bal C 2011 Resultado a largo plazo de la ablación lobar versus tiroidectomía completa en el cáncer diferenciado de tiroides. *Nucl Med Com-mun* 32:52–58.
387. Giovanella L, Piccardo A, Paone G, Foppiani L, Treglia G, Ceriani L 2013 Ablación del lóbulo tiroideo con yodo-131I

- en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides: una comparación aleatoria entre actividades de 1,1 y 3,7 GBq. *Nucl Med Commun* 34:767–770.
388. O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Barry M, Col NF, Eden KB, Entwistle VA, Fiset V, Holmes-Rovner M, Khangura S, Llewellyn-Thomas H, Rovner D 2009 Ayudas para la toma de decisiones para las personas enfrentar decisiones de tratamiento o detección de salud. Revisión del sistema de base de datos Cochrane (3): CD001431.
389. Feldman-Stewart D, Capirci C, Brennenstuhl S, Tong C, Abacioglu U, Gawkowska-Suwinska M, van Gils F, Heyda A, Igdem S, Macías V, Grillo IM, Moynihan C, Pijls-Johannesma M, Parker C, Pimentel N, Wo'rdehoff H 2011 Información para la toma de decisiones de pacientes con cáncer de próstata en etapa temprana: una comparación en 9 países. *Toma de decisiones médicas* 31:754–766.
390. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R 1996 Revisión sistemática de ensayos aleatorios de intervenciones para ayudar pacientes a seguir las recetas de medicamentos. *Lanceta* 348:383–386.
391. Weiss SM, Wenger PA Jr, Martinez EM, Sewall W, Kopp E 1996 Satisfacción del paciente con la toma de decisiones para la terapia del cáncer de mama. *Ann Surg Oncol* 3:285–289.
392. Street RL Jr, Voigt B 1997 Participación del paciente en la decisión sobre el tratamiento del cáncer de mama y la posterior calidad de vida. *Toma de decisiones médicas* 17:298–306.
393. Abdul-Sater L, Henry M, Majdan A, Mijovic T, Franklin JH, Brandt MG, Black MJ, Hier MP, Payne RJ 2011 ¿Qué preocupa realmente a los pacientes de tiroidectomía? *Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol* 144:685–690.
394. Husson O, Haak HR, Oranje WA, Mols F, Reemst PH, van de Poll-Franse LV 2011 Calidad de vida relacionada con la salud entre los sobrevivientes de cáncer de tiroides: una revisión sistemática. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:544–554.
395. Stojadinovic A, Shah AR, Orlikoff RF, Nissan A, Kornak MF, Singh B, Boyle JO, Shah JP, Brennan MF, Kraus DH 2002 Evaluación funcional prospectiva de la voz en pacientes sometidos a cirugía de tiroides. *Ann Surg* 236: 823–832.
396. Soylu L, Ozbas S, Uslu HY, Kocak S 2007 La evaluación de las causas de las alteraciones subjetivas de la voz después de la cirugía de tiroides. *Soy J Surg* 194:317–322.
397. Wilson JA, Deary IJ, Millar A, Mackenzie K 2002 El impacto de la disfonía en la calidad de vida. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 27:179–182.
398. Jones SM, Carding PN, Drinnan MJ 2006 Explorando la relación entre la gravedad de la disfonía y la calidad de vida relacionada con la voz. *Clin Otorrinolaringol* 31:411–417.
399. Munch S, deKryger L 2001 Una parte de mi mente. Heridas morales: complicaciones complicadas. *JAMA* 285:1131–1132.
400. Cohen SM, Kim J, Roy N, Asche C, Courey M 2012 Prevalencia y causas de disfonía en una gran población que busca tratamiento. *Laringoscopio* 122:343–348.
401. Singer MC, Iverson KC, Terris DJ 2012 Reclamaciones por negligencia relacionada con la tiroidectomía. *Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol* 146:358–361.
402. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, Rosenfeld RM, Angelos P, Barkmeier-Kraemer J, Ben-ninger MS, Blumin JH, Dennis G, Hanks J, Haymart MR, Kloos RT, Seals B, Schreibstein JM, Thomas MA, Waddington C, Warren B, Robertson PJ 2013 Guía de práctica clínica: mejorar los resultados de la voz
- después de la cirugía de tiroides. *Cirugía de cabeza y cuello con otorrinolaringol* 148: S1–37.
403. Farrag TY, Samlan RA, Lin FR, Tufano RP 2006 La utilidad de evaluar el verdadero movimiento de las cuerdas vocales antes de la cirugía de tiroides. *Laringoscopio* 116:235–238.
404. Roh JL, Yoon YH, Park CI 2009 Parálisis del nervio laríngeo recurrente en pacientes con carcinomas papilares de tiroides: evaluación y tratamiento de la disfunción vocal resultante. *Soy J Surg* 197:459–465.
405. Randolph GW, Kamani D 2006 La importancia de la laringoscopia preoperatoria en pacientes sometidos a tiroidectomía: voz, función de las cuerdas vocales y detección preoperatoria de cáncer de tiroides invasivo. *Cirugía* 139: 357–362.
406. Eadie TL, Kapsner M, Rosenzweig J, Waugh P, Hillel A, Merati A 2010 El papel de la experiencia en los juicios de disfonía. *J Voz* 24:564–573.
407. Rowe-Jones JM, Rosswick RP, Leighton SE 1993 Enfermedad tiroidea benigna y parálisis de las cuerdas vocales. *Ann R Coll Surg Engl* 75:241–244.
408. Shin JJ, Grillo HC, Mathisen D, Katlic MR, Zurakowski D, Kamani D, Randolph GW 2011 El tratamiento quirúrgico del bocio: Parte I. Evaluación preoperatoria. *Laringoscopio* 121:60–67.
409. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, Lausen I 2008 Complicaciones de la cirugía de tiroides: resultados informados en una base de datos de una auditoría multicéntrica que comprende 3.660 pacientes. *Langenbecks Arch Surg* 393:667–673.
410. Green KM, de Carpentier JP 1999 ¿Son necesarias las comprobaciones preoperatorias de las cuerdas vocales? *J. Laryngol Otol* 113:642–644.
411. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, Lee KS, Liu CL 2012 Evaluación ecográfica preoperatoria del movimiento de las cuerdas vocales durante la cirugía de tiroides y paratiroides. *Mundo J Surg* 36:2509–2515.
412. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, Inabnet WB III, Kandil E, Orloff L, Shindo M, Tufano RP, Tuttle RM, Urken M, Yeh MW Declaración de la Asociación Estadounidense de Tiroides de 2013 sobre tiroidectomía ambulatoria. *Tiroides* 23: 1193–1202.
413. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neu-mann HJ, Kruse E, Grond S, Muhlig HP, Richter C, Voss J, Thomusch O, Lippert H, Gastinger I, Brauckhoff M, Gimm O 2004 Riesgo Factores de parálisis y resultado funcional después de la monitorización del nervio laríngeo recurrente en cirugía de tiroides. *Cirugía* 136:1310–1322.
414. Shindo ML, Caruana S, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff L, Porterfield JR, Randolph G, Shah A, Shin J, Terris D 2014 Manejo del cáncer de tiroides invasivo bien diferenciado y declaración de consenso de la Sociedad Estadounidense de Cabeza y Cuello. *Cabeza Cuello* 36:1379–1390.
415. Falk SA, McCaffrey TV 1995 Manejo del nervio laríngeo recurrente en cáncer de tiroides sospechoso y comprobado. *Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol* 113:42–48.
416. Jatzko GR, Lisborg PH, Muller MG, Wette VM 1994 Parálisis del nervio recurrente después de operaciones de tiroides: identificación del nervio principal y revisión de la literatura. *Cirugía* 115:139–144.
417. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW 2000 Una evaluación prospectiva de la parálisis del nervio laríngeo recurrente durante la tiroidectomía. *Arco Surg* 135:204–207.
418. Curran AJ, Smyth D, Sheehan SJ, Joyce W, Hayes DB, Walsh MA 1997 Disfunción del nervio laríngeo recurrente

- después de la endarterectomía carotídea. *JR Coll Surg Edinb* 42:168–170.
419. Rosenthal LH, Benninger MS, Deeb RH 2007 Inmovilidad de las cuerdas vocales: un análisis longitudinal de la etiología durante 20 años. *Laringoscopio* 117:1864–1870.
420. Kriskovich MD, Apfelbaum RI, Haller JR 2000 Parálisis de las cuerdas vocales después de la cirugía de la columna cervical anterior: incidencia, mecanismo y prevención de lesiones. *Laringoscopio* 110:1467–1473.
421. Benninger MS, Crumley RL, Ford CN, Gould WJ, Hanson DG, Ossoff RH, Sataloff RT 1994 Evaluación y tratamiento de las cuerdas vocales paralizadas unilaterales. *Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol* 111:497–508.
422. Grundfast KM, Harley E 1989 Parálisis de las cuerdas vocales. *Otolaryngol Clin North Am* 22:569–597.
423. Hermann M, Alk G, Roka R, Glaser K, Freissmuth M 2002 Lesión del nervio laríngeo recurrente en cirugía para enfermedades benignas de la tiroides: efecto de la disección nerviosa e impacto del cirujano individual en más de 27.000 nervios en riesgo. *Ann Surg* 235:261–268.
424. Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, Carnaille B, Cherenko S, Chiang FY, Dionigi G, Finck C, Hartl D, Kamani D, Lorenz K, Miccoli P, Mihailescu R, Miyachi A, Orloff L, Perrier N, Poveda MD, Romanchishen A, Serpell J, Sitges-Serra A, Sloan T, Van SS, Snyder S, Takami H, Volpi E, Woodson G 2011 Monitorización electrofisiológica del nervio laríngeo recurrente durante tiroides y paratiroides Cirugía: declaración de pautas de estándares internacionales. *Laringoscopio* 121 (Suplemento 1): S1 – S16.
425. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A 2014 Revisión sistemática con metanálisis de estudios que comparan la neuromonitorización intraoperatoria de los nervios laringeos recurrentes versus la visualización sola durante la tiroidectomía. *J Surg Res* 188:152–161.
426. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Honowska A, Nowak W 2012 Ensayo controlado aleatorio de visualización versus neuromonitorización de la rama externa del nervio laríngeo superior durante la tiroidectomía. *Mundo J Surg* 36:1340–1347.
427. Chan WF, Lang BH, Lo CY 2006 El papel de la neuromonitorización intraoperatoria del nervio laríngeo recurrente durante la tiroidectomía: un estudio comparativo sobre 1000 nervios en riesgo. *Cirugía* 140:866–872.
428. Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, Kussmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram J, Schabram P, Scheuba C, Simon D, Steinmüller T, Trupka AW, Wahl RA, Zielke A, Bockisch A, Karges W, Luster M, Schmid KW 2011 Directrices prácticas de la Asociación Alemana de Cirujanos Endocrininos para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad tiroidea benigna. *Langenbecks Arch Surg* 396:639–649.
429. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P 2009 Neuromonitorización en cirugía de tiroides: actitudes, patrones de uso y predictores de uso entre cirujanos endocrininos. *Mundo J Surg* 33:417–425.
430. Horne SK, Gal TJ, Brennan JA 2007 Prevalencia y patrones de monitorización nerviosa intraoperatoria para tiroidectomía. *Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol* 136:952–956.
431. Sadowski SM, Soardo P, Leuchter I, Robert JH, Triponez F 2013 El uso sistemático de la neuromonitorización del nervio laríngeo recurrente cambia la estrategia operativa en la tiroidectomía bilateral planificada. *Tiroides* 23:329–333.
432. Goretzki PE, Schwarz K, Brinkmann J, Wirowski D, Lammers BJ 2010 El impacto de la neuromonitorización intraoperatoria (IONM) en la estrategia quirúrgica en enfermedades tiroideas bilaterales: ¿vale la pena el esfuerzo? *Mundo J Surg* 34:1274–1284.
433. Melin M, Schwarz K, Lammers BJ, Goretzki PE 2013 Cirugía del bocio guiada por IONM que conduce a tiroidectomía en dos etapas: indicación y resultados. *Langenbecks Arch Surg* 398:411–418.
434. Barczynski M, Randolph GW, Cernea CR, Dralle H, Dionigi G, Alesina PF, Mihailescu R, Finck C, Lombardi D, Hartl DM, Miyachi A, Serpell J, Snyder S, Volpi E, Woodson G, Kraimbs JL, Hisham AN 2013 Monitorización de la rama externa del nervio laríngeo superior durante la cirugía de tiroides y paratiroides: declaración de pautas de estándares del Grupo Internacional de Estudio de Monitoreo Neural. *Laringoscopio* 123 (Suplemento 4): S1 – S14.
435. Randolph GW, Clark OH 2013 Principios en cirugía de tiroides. En: Randolph GW (ed) *Cirugía de las glándulas tiroideas y paratiroides*. 2da edición. Elsevier, Filadelfia, PA, págs. 273–293.
436. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A 2015 Importancia de la preservación in situ de las glándulas paratiroides durante la tiroidectomía total. *Br J Surg* 102:359–367.
437. Friedman AD, Burns JA, Heaton JT, Zeitels SM 2010 Medialización por inyección temprana versus tardía para la parálisis unilateral de las cuerdas vocales. *Laringoscopio* 120:2042–2046.
438. Arviso LC, Johns MM III, Mathison CC, Klein AM 2010 Resultados a largo plazo de la laringoplastia por inyección en pacientes con parálisis de las cuerdas vocales potencialmente recuperable. *Laringoscopio* 120:2237–2240.
439. Yung KC, Likhterov I, Courey MS 2011 Efecto de la medialización por inyección temporal de las cuerdas vocales sobre la tasa de laringoplastia de medialización permanente en pacientes con parálisis unilateral de las cuerdas vocales. *Laringoscopio* 121:2191–2194.
440. Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB III, Pasieka JL, Randolph GW, Shaha AR, Terris DJ, Tufano RP, Tuttle RM 2012 Declaración de la Asociación Estadounidense de Tiroides de 2012 sobre los elementos esenciales de la comunicación interdisciplinaria de información perioperatoria para pacientes sometidos a tiroides cirugía de cáncer. *Tiroides* 22:395–399.
441. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C 2004 Clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud de 2004. *Patología y Genética de Tumores de Órganos Endocrinos*. Prensa IARC, Lyon.
442. Haigh PI, Urbach DR 2005 El tratamiento y pronóstico del carcinoma folicular de tiroides de células de Hurthle en comparación con su contraparte de células no de Hurthle. *Cirugía* 138:1152–1157.
443. Shaha AR, Loree TR, Shah JP 1995 Factores pronósticos y análisis de grupos de riesgo en el carcinoma folicular de tiroides. *Cirugía* 118:1131–1136.
444. Ganly I, Ricarte FJ, Eng S, Ghossein R, Morris LG, Liang Y, Socci N, Kannan K, Mo Q, Fagin JA, Chan TA 2013 Disección genómica del carcinoma de células de Hurthle revela una clase única de cáncer de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E962–E972.
445. Baloch ZW, LiVolsi VA 2002 Lesiones de patrón folicular de la tiroides: la pesadilla del patólogo. *Soy J Clin Pathol* 117:143–150.
446. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH 2004 Carcinoma folicular de tiroides: histología y pronóstico. *Cáncer* 100:1123–1129.

447. Rosai J 2005 Manejo de lesiones con patrón folicular tiroideo. *Endocr Pathol* 16:279–283.
448. Nikiforov YE, Ohori NP 2012 Carcinoma folicular. En: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds) *Patología diagnóstica y genética molecular de la tiroides*. 1^a edición. Lippincott, Filadelfia, PA, págs. 152–182.
449. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S 1997 La invasión extracapsular de metástasis en los ganglios linfáticos es un indicador de metástasis a distancia y mal pronóstico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. *Cáncer* 80:2268–2272.
450. Lango M, Flieder D, Arrangoiz R, Veloski C, Yu JQ, Li T, Burtness B, Mehra R, Galloway T, Ridge JA 2013 Extensión extraganglionar del carcinoma papilar de tiroides metastásico: correlación con criterios de valoración bioquímicos, persistencia nodal, y progresión de la enfermedad sistémica. *Thyroid* 23:1099–1105.
451. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giusti-niani MC, De Antoni E 2005 Importancia pronóstica de la invasión vascular histológica en el carcinoma papilar de tiroides. *Ann Surg* 241:640–646.
452. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Tru-man C, Sparling YH, Wartofsky L, Sessions RB, Ringel MD 2000 Importancia pronóstica de la invasión vascular en el carcinoma papilar de tiroides. Cirugía de cabeza y cuello del arco otorrinolaringológico 126:309–312.
453. Mete O, Asa SL 2011 Definición patológica y significado clínico de la invasión vascular en carcinomas de tiroides de derivación epitelial folicular. *Mod Pathol* 24:1545–1552.
454. Brennan MD, Bergstrahl EJ, van Heerden JA, McCo-nahey WM 1991 Cáncer folicular de tiroides tratado en la Clínica Mayo, 1946 a 1970: manifestaciones iniciales, hallazgos patológicos, terapia y resultado. *Mayo Clin Proc* 66:11–22.
455. Collini P, Sampietro G, Pilotti S 2004 La invasión vascular extensa es un marcador de riesgo de recaída en el carcinoma folicular de células no Hurthle encapsulado de la glándula tiroides: un estudio clínico-patológico de 18 casos consecutivos de una sola institución con 11 Mediana de seguimiento de años. *Histopatología* 44:35–39.
456. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H 1986 Factores de riesgo en carcinomas foliculares de tiroides. Un estudio de seguimiento retrospectivo que abarca un período de 14 años con énfasis en los hallazgos morfológicos. *Soy J Surg Pathol* 10:246–255.
457. Nikiforov YE, Ohori NP 2012 Carcinoma papilar. En: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds) *Patología diagnóstica y genética molecular de la tiroides*. 1^a edición. Lippincott, Filadelfia, PA, págs. 183–262.
458. Hawk WA, Hazard JB 1976 Las muchas apariciones del carcinoma papilar de tiroides. *Cleve Clin P* 43: 207–215.
459. Leung AK, Chow SM, Law SC 2008 Características clínicas y resultado de la variante de células altas del carcinoma papilar de tiroides. *Laringoscopio* 118:32–38.
460. Moreno EA, Rodríguez González JM, Sola PJ, Soria CT, Parrilla PP 1993 Valor pronóstico de la variedad de células altas del cáncer papilar de tiroides. *Eur J Surg Oncol* 19: 517–521.
461. Ostrowski ML, Merino MJ 1996 Variante de células altas del carcinoma papilar de tiroides: una reevaluación y un estudio inmunohistoquímico en comparación con el tipo habitual de carcinoma papilar de tiroides. *Soy J Surg Pathol* 20:964–974.
462. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC 1988 Implicaciones pronósticas de la variante de células altas del carcinoma papilar de tiroides. *Soy J Surg Pathol* 12:22–27.
463. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S 2007 Prevalencia e importancia pronóstica de la variante de células altas del carcinoma papilar de tiroides. *HumPathol* 38:212–219.
464. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL, Tallini G, Shaha A, Singh B, Tuttle RM 2007 Variante de células altas del carcinoma papilar de tiroides sin extensión extratiroidea: comportamiento biológico e implicaciones clínicas. *Tiroides* 17:655–661.
465. Morris LG, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I 2010 Variante de células altas del carcinoma papilar de tiroides: un análisis de supervivencia de pares emparejados. *Tiroides* 20:153–158.
466. Mutación BRAF de Xing M 2005 en cáncer de tiroides. *Endocr Relat Cancer* 12:245–262.
467. Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nose V 2011 Caracterización clínico-patológica y molecular de nueve casos de variante de células columnares de carcinoma papilar de tiroides. *Mod Pathol* 24:739–749.
468. Evans HL 1986 Carcinoma de células columnares de tiroides. Informe de dos casos de una variante agresiva de carcinoma de tiroides. *Soy J Clin Pathol* 85:77–80.
469. Evans HL 1996 Neoplasias de células columnares encapsuladas de la tiroides. Un informe de cuatro casos que sugiere un pronóstico favorable. *Soy J Surg Pathol* 20:1205–1211.
470. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS 1998 Carcinoma papilar de tiroides de tipo de células columnares: un estudio clínico-patológico de 16 casos. *Cáncer* 82:740–753.
471. Ascoli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, Jin L, Thompson GB, Lloyd RV 2010 Carcinoma papilar de tiroides con características prominentes de clavo: una nueva variante agresiva de carcinoma papilar moderadamente diferenciado. Estudio clínico-patológico, inmunohistoquímico y molecular de ocho casos. *Soy J Surg Pathol* 34:44–52.
472. Motosugi U, Murata S, Nagata K, Yasuda M, Shimizu M 2009 Carcinoma papilar de tiroides con patrón de crecimiento micropapilar y en uña: ¿una variante histológica con malignidad intermedia? *Tiroides* 19:535–537.
473. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin WC, Sadow PM 2014 Variante Hobnail del carcinoma papilar de tiroides: una serie de casos institucionales y perfil molecular. *Tiroides* 24:958–965.
474. Mizukami Y, Noguchi M, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Otakes S, Nakamura S, Matsubara F 1992 Carcinoma papilar de tiroides en Kanazawa, Japón: importancia pronóstica de los subtipos histológicos. *Histopatología* 20:243–250.
475. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV 2001 Variante sólida del carcinoma papilar de tiroides: incidencia, características clínico-patológicas, análisis molecular y comportamiento biológico. *Soy J Surg Pathol* 25:1478–1484.
476. Cardis E, Howe G, Ron E, Bebeshko V, Bogdanova T, Bouville A, Carr Z, Chumak V, Davis S, Demidchik Y, Drozdovitch V, Gentner N, Gudzenko N, Hatch M, Ivanov V, Jacob P, Kapitonova E, Kenigsberg Y, Kes-miniene A, Kopecky KJ, Kryuchkov V, Loos A, Pinch-era A, Reiners C, Repacholi M, Shibata Y, Shore RE, Thomas G, Tirmarche M, Yamashita S, Zvonova I 2006 Cáncer Consecuencias del accidente de Chernóbil: 20 años después. *J Radiol Prot* 26:127–140.

477. Nikiforov YE 2006 Cáncer de tiroides inducido por radiación: lo que hemos aprendido de Chernobyl. *Endocr Pathol* 17:307–317.
478. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Ka-kudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J 2007 Carcinoma de tiroides poco diferenciado: la propuesta de Turín para el uso de criterios de diagnóstico uniformes y un enfoque de diagnóstico algorítmico. *Soy J Surg Pathol* 31:1256–1264.
479. Ascoli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jen-kins S, Papotti M, Bussolati G, Lloyd RV 2010 Carcinoma pobremente diferenciado de tiroides: validación de la propuesta de Turín y análisis de la expresión de IMP3. *Mod Pathol* 23:1269–1278.
480. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Akasu H, Shimizu K, Miyauchi A 2009 Características clínico-patológicas y pronóstico de la variante esclerosante difusa del carcinoma papilar de tiroides en Japón: una experiencia de 18 años en una sola institución. *Mundo J Surg* 33:958–962.
481. Koo JS, Hong S, Park CS 2009 La variante esclerosante difusa es un subtipo importante de carcinoma papilar de tiroides en los jóvenes. *Tiroides* 19:1225–1231.
482. Regalbuto C, Malandrino P, Tumminia A, Le Moli R, Vigneri R, Pezzino V 2011 Una variante esclerosante difusa del carcinoma papilar de tiroides: características clínicas y patológicas y resultados de 34 casos consecutivos. *Tiroides* 21:383–389.
483. Lam AK, Lo CY 2006 Variante esclerosante difusa del carcinoma papilar de tiroides: un estudio comparativo de 35 años en una sola institución. *Ann Surg Oncol* 13: 176–181.
484. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, Ghossein RA 2010 El genotipado molecular de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides según sus subtipos histológicos (encapsulado versus infiltrativo) revela distintos patrones de mutación BRAF y RAS . *Mod Pathol* 23:1191–1200.
485. Howitt BE, Jia Y, Sholl LM, Barletta JA 2013 Alteraciones moleculares en la variante folicular parcialmente encapsulada o bien circunscrita del carcinoma papilar de tiroides. *Tiroides* 23:1256–1262.
486. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katai N, Shaha A, Tuttle RM, Ghossein RA 2006 Variante folicular del carcinoma papilar de tiroides: un estudio clínico-patológico de una entidad problemática. *Cáncer* 107:1255–1264.
487. Piana S, Frasoldati A, Di Felice E, Gardini G, Tallini G, Rosai J 2010 Los carcinomas de tiroides con patrón folicular encapsulados y bien diferenciados no desempeñan un papel importante en las tasas de mortalidad por carcinoma de tiroides. *Soy J Surg Pathol* 34:868–872.
488. Proietti A, Giannini R, Ugolini C, Miccoli M, Fontanini G, Di Coscio G, Romani R, Berti P, Miccoli P, Basolo F 2010 Estado BRAF de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides y su relación con su clínica y características citológicas. *Tiroides* 20:1263–1270.
489. Chan J 2002 Se deben aplicar criterios estrictos en el diagnóstico de la variante folicular encapsulada del carcinoma papilar de tiroides. *Soy J Clin Pathol* 117:16–18.
490. Vivero M, Kraft S, Barletta JA 2013 Estratificación del riesgo de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides. *Tiroides* 23:273–279.
491. Baloch ZW, LiVolsi VA 2000 Variante folicular encapsulada de carcinoma papilar de tiroides con metástasis óseas. *Mod Pathol* 13:861–865.
492. Hunt JL, Dacic S, Barnes EL, Bures JC 2002 Variante folicular encapsulada del carcinoma papilar de tiroides. *Soy J Clin Pathol* 118:602–603.
493. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, Tuttle M, Shaha A, Shah JP, Fagin JA, Ghossein RA 2010 Tumores de tiroides encapsulados de origen de células foliculares con características de alto grado (alta tasa mitótica/necrosis tumoral): un clínico -Estudio biológico y molecular. *HumPathol* 41:172–180.
494. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Del-bridge LW, Sywak MS 2011 El tratamiento del carcinoma folicular de tiroides debe individualizarse según el grado de invasión capsular y vascular. *Eur J Surg Oncol* 37:181–185. 495. van Heerden JA, Hay ID,
- Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstrahl EJ, Grant CS 1992 Carcinoma folicular de tiroides con invasión capsular sola: una neoplasia maligna no amenazante. *Cirugía* 112:1130–1136.
496. Goldstein NS, Czako P, Neill JS 2000 Carcinoma metastásico de tiroides folicular y de células de Hurthle mínimamente invasivo (encapsulado): un estudio de 34 pacientes. *Mod Pathol* 13:123–130.
497. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Yano Y, Urano T, Akaishi J, Kameyama K, Ito K 2011 Pronóstico y factores de pronóstico para metástasis a distancia y mortalidad tumoral en el carcinoma folicular de tiroides. *Tiroides* 21:751–757.
498. Sugino K, Kameyama K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Yano Y, Urano T, Akaishi J, Suzuki A, Masaki C, Ito K 2012 Resultados y factores pronósticos de 251 pacientes con carcinoma folicular de tiroides mínimamente invasivo. *Tiroides* 22:798–804.
499. Ghossein RA, Hiltzik DH, Carlson DL, Patel S, Shaha A, Shah JP, Tuttle RM, Singh B 2006 Factores pronósticos de recurrencia en el carcinoma de células de Hurthle encapsulado de la glándula tiroides: un estudio clínico-patológico de 50 casos. *Cáncer* 106:1669–1676.
500. Huang CC, Hsueh C, Liu FH, Chao TC, Lin JD 2011 Estrategias diagnósticas y terapéuticas para carcinomas foliculares de tiroides mínima y ampliamente invasivos. *Surg On-col* 20:1–6.
501. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY 2005 Carcinoma folicular de tiroides: el papel de la histología y los sistemas de estadificación en la predicción de la supervivencia. *Ann Surg* 242:708–715.
502. Slade I, Bacchelli C, Davies H, Murray A, Abbaszadeh F, Hanks S, Barfoot R, Burke A, Chisholm J, Hewitt M, Jenkinson H, King D, Morland B, Pizer B, Prescott K, Saggar A, Side L, Traunecker H, Vaidya S, Ward P, Futreal PA, Vujanic G, Nicholson AG, Sebire N, Turn-bull C, Priest JR, Pritchard-Jones K, Houlston R, Stiller C, Stratton MR, Douglas J, Rahman N 2011 Síndrome DICER1: aclarar el diagnóstico, las características clínicas y las implicaciones del tratamiento de un síndrome de predisposición a tumores pleiotrópicos. *J Med Genet* 48:273–278.
503. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S 2000 Mutaciones de la línea germinal del gen APC en pacientes con carcinoma de tiroides asociado a poliposis adenomatosa familiar: resultados de un estudio cooperativo europeo. *J Clin Endocrinol Metab* 85:286–292.
504. Harach HR, Williams GT, Williams ED 1994 Carcinoma de tiroides asociado a poliposis adenomatosa familiar: un tipo distinto de neoplasia de células foliculares. *Histopatología* 25:549–561.
505. Hirokawa M, Maekawa M, Kuma S, Miyauchi Una variante cribiforme-morular de 2010 del carcinoma papilar de tiroides.

- ma: hallazgos citológicos e inmunocitoquímicos de 18 casos. Diagnóstico Cytopathol 38:890–896.
506. Jung CK, Choi YJ, Lee KY, Bae JS, Kim HJ, Yoon SK, Son YI, Chung JH, Oh YL 2009 Las características citológicas, clínicas y patológicas de la variante cribiforme-morular del carcinoma papilar de tiroides y análisis de mutaciones de los genes CTNNB1 y BRAF. *Tiroides* 19:905–913.
507. Koo JS, Jung W, Hong SW 2011 Características citológicas e inmunocitoquímica de beta-catenina en frotis de la variante cribiforme-morular del carcinoma papilar de tiroides. *Acta Cytol* 55:13–18.
508. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, Miya A 2011 Nuestra experiencia en el tratamiento de la variante morular cribiforme del carcinoma papilar de tiroides; diferencia en las características clínico-patológicas de los pacientes esporádicos y asociados a FAP. *Endocr J* 58: 685–689.
509. Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA 2011 Pérdida de PTEN en el continuo de cánceres comunes, síndromes raros y modelos de ratón. *Nat Rev Cáncer* 11:289–301.
510. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nose V 2011 Patología tiroidea en el síndrome de tumor PTEN-hamartoma: hallazgos característicos de una entidad distinta. *Tiroides* 21:135–144.
511. Nose V 2011 Cáncer de tiroides familiar: una revisión. *Modificación Pathol* 24 (Suplemento 2): S19 – S33.
512. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M 1999 Hallazgos patológicos de la tiroides en pacientes con enfermedad de Cowden. *Ann Diagn Pathol* 3:331–340.
513. Hemmings CT 2003 Patología tiroidea en cuatro pacientes con enfermedad de Cowden. *Patología* 35:311–314.
514. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, Torchio B, Papotti MG 2004 Carcinomas de tiroides poco diferenciados con patrones trabeculares, insulares y sólidos: un estudio clínico-patológico de 183 pacientes. *Cáncer* 100:950–957.
515. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H 1983 Carcinoma de tiroides poco diferenciado. Una entidad clínico-patológica para un grupo de alto riesgo de carcinomas papilares y foliculares. *Cáncer* 52:1849–1855.
516. Carcangi ML, Zampi G, Rosai J 1984 Carcinoma de tiroides pobremente diferenciado ("insular"). Una reinterpretación del "wuchernde Struma" de Langhans. *Soy J Surg Pathol* 8:655–668.
517. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, De Vathaire F, Schlumberger M 2007 Carcinoma folicular de tiroides poco diferenciado: factores pronósticos y relevancia de la clasificación histológica. *Tiroides* 17:639–646.
518. Papotti M, Botto MF, Favero A, Palestini N, Bussolati G 1993 Carcinomas de tiroides poco diferenciados con componente de células primordiales. Un grupo de lesiones agresivas que comparten patrones insulares, trabeculares y sólidos. *Soy J Surg Pathol* 17:291–301.
519. Decaussin M, Bernard MH, Adeleine P, Treilleux I, Peix JL, Pugeat M, Tourniaire J, Berger N 2002 Carcinomas de tiroides con metástasis a distancia: una revisión de 111 casos con énfasis en la importancia pronóstica de un componente insular. *Soy J Surg Pathol* 26:1007–1015.
520. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shah A, Shah JP, Singh B, Ghossein RA 2006 Carcinomas de tiroides poco diferenciados definidos sobre la base de mitosis y necrosis: un estudio clínico-patológico de 58 pacientes. *Cáncer* 106:1286–1295.
521. Gremmi V, Renaud F, Do Cao C, Salleron J, Lion G, Wemeau JL, Copin MC, Carnaille B, Leteurtre E, Pattou F, Aubert S 2014 Carcinomas de tiroides poco diferenciados: la aplicación de la propuesta de Turín proporciona resultados positivos similares a los de la evaluación de características de alto nivel. *Histopatología* 64:263–273.
522. Sherman SI 1999 Hacia un enfoque clínico-patológico de estadificación estándar para el carcinoma diferenciado de tiroides. *Semin Surg Oncol* 16:12–15.
523. Yang L, Shen W, Sakamoto N 2013 Estudio poblacional que evalúa y predice la probabilidad de muerte como resultado del cáncer de tiroides y otras causas entre pacientes con cáncer de tiroides. *J Clin Oncol* 31: 468–474.
524. Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, Hall P, Thalib L, Doi SA 2009 Simplificación del sistema TNM para uso clínico en cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Oncol* 27:1872–1878.
525. Mankarios D, Baade P, Youl P, Mortimer RH, Onitilo AA, Russell A, Doi SA 2013 Validación del sistema de estadificación QTNM para la supervivencia específica del cáncer en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrino* 46:300–308.
526. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR III 1998 Prospectivo multicéntrico Estudio del tratamiento del tiroiscarcinoma: análisis inicial de estadificación y resultado. Grupo de Registro de Estudios Cooperativos para el Tratamiento del Cáncer de Tiroides Nacional. *Cáncer* 83:1012–1021.
527. Lang BH, Chow SM, Lo CY, Law SC, Lam KY 2007 Sistemas de estadificación para el carcinoma papilar de tiroides: un estudio de 2 centros de referencia terciarios. *Ann Surg* 246:114–121.
528. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY 2007 Sistemas de estadificación para el carcinoma papilar de tiroides: una revisión y comparación. *Ann Surg* 245:366–378.
529. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapainen RK, Haglund CH 2003 Clasificaciones de pronóstico AMES, MACIS y TNM en el carcinoma papilar de tiroides. *Anticancer Res* 23:4283–4288.
530. Yildirim E 2005 Un modelo para predecir resultados en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado y rendimiento del modelo en comparación con otros sistemas de clasificación. *J Am Coll Surg* 200:378–392.
531. Jonklaas J, Noguera-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI 2012 El impacto de la edad y el género en la supervivencia del cáncer papilar de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E878–E887.
532. Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, Pribitkin E, Miller JL 2013 ¿Es apropiado tener más de 45 años para eclipsar el cáncer papilar de tiroides bien diferenciado? *Práctica Endocr* 19: 995–997.
533. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, Sywak M, Eskander A, Freeman JL, Campbell MJ, Shen WT, Vaisman F, Momesso D, Corbo R, Vaisman M, Shaha AM, Tuttle RM, Shah JP, Patel SG 2015 Supervivencia del cáncer diferenciado de tiroides: ¿qué tiene que ver la edad con esto? *Tiroides* 25:1106–1114.
534. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH 2004 Sistemas de puntuación de pronóstico en pacientes con cáncer folicular de tiroides: una comparación de diferentes sistemas de estadificación para predecir la el resultado del paciente. *Tiroides* 14:453–458.

535. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY 2007 Sistemas de estadificación para el carcinoma folicular de tiroides: aplicación a 171 pacientes consecutivos tratados en un centro de referencia terciario. *Cáncer endocrino* 14:29–42.
536. Orlov S, Orlov D, Shaytzag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, Yip J, Hu C, Freeman JL, Walfish PG 2009 Influencia de la edad y el tamaño del tumor primario en el riesgo de tiroides residual/recurrente bien diferenciada carcinoma. *Cabeza Cuello* 31:782–788.
537. Baek SK, Jung KY, Kang SM, Kwon SY, Woo JS, Cho SH, Chung EJ 2010 Factores de riesgo clínicos asociados con la recurrencia de los ganglios linfáticos cervicales en el carcinoma papilar de tiroides. *Tiroides* 20:147–152.
538. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A 2010 Estimación del riesgo de recurrencia en el cáncer de tiroides diferenciado después de tiroidectomía total y ablación de restos de yodo radiactivo: uso respuesta a las variables de la terapia para modificar las estimaciones de riesgo iniciales predichas por el nuevo sistema de estadificación de la Asociación Estadounidense de Tiroides. *Tiroides* 20:1341–1349.
539. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM 2012 Remisión espontánea en pacientes con cáncer de tiroides después de una respuesta bioquímica incompleta a la terapia inicial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:132–138.
540. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W 2006 Consenso europeo para el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides del epitelio folicular. *Eur J Endocrinol* 154:787–803.
541. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, Nieponmnszce H, Pitoia F, Pretell E, Vaisman M, Ward LS, Wohllk N, Tomimori E 2009 Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides para el manejo de nódulos tiroideos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53:1167–1175.
542. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theo-doropoulou A, Cevenini G, Pacini F 2011 La estratificación tardía del riesgo, para incluir la respuesta al tratamiento inicial (cirugía y ablación con yodo radiactivo), tiene una mejor predictibilidad de resultados en tiroides diferenciada. pacientes con cáncer. *Eur J Endocrinol* 165:441–446.
543. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM 2013 Resultados de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides estratificados por riesgo según los sistemas de clasificación de riesgo de recurrencia de la Asociación Americana de Tiroides y la Sociedad Latinoamericana de Tiroides. *Tiroides* 23:1401–1407.
544. Schwartz C, Bonnetaud F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffe S, Pochart JM, Cochet I, Crevisy E, Dalac A, Papathanassiou D, Toubeau M 2012 El impacto en la supervivencia general del yodo radiactivo en personas de bajo riesgo difiere. Pacientes con cáncer de tiroides iniciados. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1526–1535.
545. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, Meringolo D, Ferdeghini M, Tumino S, Lamartina L, Paciaroni A, Massa M, Giaco-melli L, Ronga G, Filetti S 2012 Long Vigilancia a largo plazo de pacientes con cáncer papilar de tiroides que no se someten a ablación posoperatoria de restos de yodo radiactivo: ¿tiene alguna función la medición de la tiroglobulina sérica? *J Clin Endocrinol Metab* 97:2748–2753.
546. Kim KM, Park JB, Bae KS, Kim CB, Kang DR, Kang SJ 2013 Índice de pronóstico clínico para la recurrencia de papilas carcinoma de tiroides larial, incluidos los hallazgos intraoperatorios. *Endocr J* 60:291–297.
547. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A 2012 Pronóstico de pacientes con carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo: su relación con el tamaño de los tumores primarios. *Endocr J* 59:119–125.
548. Lee J, Song Y, Soh EY 2014 Importancia pronóstica del número de ganglios linfáticos metastásicos para estratificar el riesgo de recurrencia. *Mundo J Surg* 38:858–862.
549. Clain JB, Scherl S, Dos RL, Turk A, Wenig BM, Mehra S, Karle WE, Urken ML 2014 La extensión extratiroidea predice la extensión extranodal en pacientes con ganglios linfáticos positivos: una asociación importante que puede afectar el manejo clínico. *Tiroides* 24:951–957.
550. Riemann B, Kramer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, Sauerland C, Frankewitsch T, Schober O 2010 Estratificación del riesgo de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado localmente agresivo. Resultados del ensayo MSDS. *Nuklearmedizin* 49:79–84.
551. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP 2011 El impacto de la extensión extratiroidea microscópica en el resultado en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado clínico T1 y T2. *Cirugia* 150:1242–1249.
552. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G 2004 Factores pronósticos en carcinomas diferenciados de tiroides y sus implicaciones para las clasificaciones de estadificación actuales. *Endocr Relat Cancer* 11:571–579.
553. Ito Y, Tomoda C, Urano T, Takamura Y, Miya A, Ko-bayashi K, Matsuzaka F, Kuma K, Miyauchi A 2006 Importancia pronóstica de la extensión extratiroidea del carcinoma papilar de tiroides: la extensión masiva pero no mínima afecta la recaída. supervivencia libre. *Mundo J Surg* 30:780–786.
554. Radowsky JS, Howard RS, Burch HB, Stojadinovic A 2014 Impacto del grado de extensión extratiroidea de la enfermedad en el resultado del cáncer papilar de tiroides. *Tiroides* 24: 241–244.
555. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Shimizu K, Miyauchi A 2010 El impacto pronóstico de la extensión extratiroidea y la metástasis clínica en los ganglios linfáticos en el carcinoma papilar de tiroides dependen del tamaño del carcinoma. *Mundial J Surg* 34:3007–3014.
556. Baloch ZW, Shafique K, Flannagan M, LiVolsi VA 2010 Variantes encapsuladas clásicas y foliculares del carcinoma papilar de tiroides: estudio clínico-patológico comparativo. *Práctica Endocr* 16:952–959.
557. Eliminado.
558. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M 2002 La importancia clínico-patológica de la invasión vascular histológica en el carcinoma diferenciado de tiroides. *Soy J Surg* 183:80–86.
559. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE 1992 Importancia pronóstica de diversas características clínico-patológicas en el carcinoma papilar de tiroides. *Eur J Cáncer* 29A:44–51.
560. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T 1987 Cáncer de tiroides papilar y folicular. Factores pronósticos en 1.578 pacientes. *Am J Med* 83:479–488.
561. Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, Perkins DG, Veinot JP, Thomas J, Lamba M, Nair BD 2002 Carcinomas de tiroides diferenciados con invasión vascular: un estudio comparativo de carcinoma folicular, de células de Hurthle y papilar de tiroides. *Patología* 34:239–244.

562. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB 2004 Importancia clínico-patológica de la invasión vascular histológica en carcinomas papilares y foliculares de tiroides. *J Am Coll Surg* 198: 341–348.
563. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M 2012 Mutación BRAF en el cáncer papilar de tiroides y su valor para adaptar el tratamiento inicial: una revisión sistemática y un metanálisis. *Medicina (Baltimore)* 91:274–286.
564. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larin A, Tallini G, Tolane S, Holt EH, Hui P, Umbricht CB, Basaria S, Ewertz M, Tufaro AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D, Ladenson PW 2005 La mutación BRAF predice un peor pronóstico clínico para el cáncer papilar de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6373–6379.
565. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, Molinaro E, Agate L, Biagini A, Lupi C, Valerio L, Materazzi G, Miccoli P, Piaggi P, Pinchera A, Vitti P, Basolo F 2012 La mutación BRAF (V600E) es un factor independiente de mal pronóstico para el resultado de pacientes con carcinoma papilar de tiroides intratiroideo de bajo riesgo: resultados de una sola institución de un gran estudio de cohorte. *J Clin Endocrinol Metab* 97:4390–4398.
566. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, Gong G, Lee S, Kim SY, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2006 La mutación BRAF es útil para predecir la recurrencia clínica en pacientes de baja Precio de riesgo con carcinoma papilar de tiroides convencional. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:364–368.
567. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA 2012 Mutación BRAFV600E y su asociación con características clínico-patológicas del cáncer papilar de tiroides: un metanálisis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:4559–4570.
568. Fernández IJ, Piccin O, Sciascia S, Cavicchi O, Repaci A, Vicennati V, Fiorentino M 2013 Importancia clínica de la mutación BRAF en el cáncer papilar de tiroides. *Cirugía de cabeza y cuello de Otolar-ynghol* 148:919–925.
569. Prescott JD, Sadow PM, Hodin RA, Le LP, Gaz RD, Randolph GW, Stephen AE, Parangi S, Daniels GH, Lubitz CC 2012 El estado BRAFV600E agrega valor incremental a los sistemas de clasificación de riesgo actuales para predecir la recurrencia del carcinoma papilar de tiroides. *Cirugía* 152: 984–990.
570. Sedliarov I, Saenko V, Lantsov D, Rogounovitch T, Namba H, Abrosimov A, Lushnikov E, Kumagai A, Nakashima M, Meirmanov S, Mine M, Hayashi T, Ya-mashita S 2004 La transversión BRAF1796A es una Evento mutacional prevalente en el microcarcinoma de tiroides humano. *Int J Oncol* 25:1729–1735.
571. Mutación BRAF de Xing M 2007 en el cáncer papilar de tiroides: papel patogénico, bases moleculares e implicaciones clínicas. *Endocr Apocalipsis* 28:742–762.
572. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, Chung JK, Youn YK, Kim KH, Park do J, Cho BY 2010 Microcarcinoma papilar en comparación con carcinoma papilar de tiroides más grande en BRAF (V600E) mutación, características clínico-patológicas y hallazgos inmunohistoquímicos. *Cabeza Cuello* 32:38–45.
573. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, Ohtsuru A, Saenko VA, Kanematsu T, Yamashita S 2003 Implicación clínica de la mutación BRAF del punto caliente, V599E, en los cánceres papilares de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4393–4397.
574. Kwak JY, Kim EK, Chung WY, Moon HJ, Kim MJ, Choi JR 2009 Asociación de mutación BRAFV600E con factores de mal pronóstico clínico y características ecográficas en pacientes coreanos con microcarcinoma papilar de tiroides. *Radiología* 253:854–860.
575. Rodolico V, Cabibi D, Pizzolanti G, Richiusa P, Gebbia N, Martorana A, Russo A, Amato MC, Galluzzo A, Giordano C 2007 Mutación BRAFV600E y expresión de p27 kip1 en carcinomas papilares de tiroides <0 = 1 cm y sus metástasis en ganglios linfáticos pareados. *Cáncer* 110:1218–1226.
576. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA 2003 Alta prevalencia de mutaciones BRAF en el cáncer de tiroides: evidencia genética de la activación constitutiva de la vía de señalización RET/PTC-RAS-BRAF en la tiroide papilar carcinoma. *Cáncer Res* 63:1454–1457.
577. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Cieply KM, Clayman GL 2009 Alta tasa de mutaciones duales BRAF y RET/PTC asociadas con el carcinoma papilar de tiroides recurrente. *Clin Cancer Res* 15:485–491.
578. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE 2013 Panel de secuenciación de próxima generación dirigido (ThyroSeq) para la detección de mutaciones en el cáncer de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E1852–E1860.
579. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, Sun H, El-Naggar AK, Xing M 2013 Mutaciones del promotor TERT altamente prevalentes en cánceres de tiroides agresivos. *Endocr Relat Cancer* 20:603–610.
580. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimpasic T, Ghossein RA, Fagin JA 2013 Mutaciones somáticas frecuentes del promotor TERT en el cáncer de tiroides: mayor prevalencia en formas avanzadas de la enfermedad. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E1562–E1566.
581. Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, Murugan AK, Guan H, Yu H, Wang Y, Sun H, Shan Z, Teng W, Xing M 2014 Mutaciones del promotor TERT y sus -asociación con la mutación BRAFV600E y características clínico-patológicas agresivas del cáncer de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E1130–E1136.
582. Tuttle RM, Leboeuf R 2008 Enfoques de seguimiento en el cáncer de tiroides: un paradigma adaptado al riesgo. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:419–435, ix–x.
583. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez FF, Toft A, Wiersinga WM 2004 Seguimiento de pacientes de bajo riesgo con Carcinoma diferenciado de tiroides: una perspectiva europea. *Eur J Endocrinol* 150:105–112.
584. Tuttle RM 2008 Manejo adaptado al riesgo del cáncer de tiroides. *Práctica Endocr* 14:764–774.
585. Eliminado.
586. Berger F, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K 2011 Gammagrafía diagnóstica de cuerpo entero con 131I 1 año después de la terapia tiroablativa en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado: correlación de los resultados con el perfil de riesgo individual y seguimiento a largo plazo. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:451–458.
587. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, Scollo C, Vigneri R, Pellegriti G 2011 Manejo adaptado al riesgo del cáncer diferenciado de tiroides evaluado mediante una medición sensible de tiroglobulina sérica basal. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1703–1709.
588. Soyluk O, Boztepe H, Aral F, Alagol F, Ozbey NC 2011 Pacientes con carcinoma papilar de tiroides evaluados como en

- Los pacientes con riesgo bajo o intermedio después del tratamiento primario tienen un mayor riesgo de recurrencia a largo plazo si tienen anticuerpos contra tiroglobulina positivos o no tienen tiroglobulina claramente baja en la evaluación inicial. *Tiroides* 21:1301–1308.
589. Piccardo A, Arecco F, Morbelli S, Bianchi P, Barbera F, Finessi M, Corvisieri S, Pestarino E, Foppiani L, Villa-vecchia G, Cabria M, Orlando F 2010 Las concentraciones bajas de tiroglobulina después de la tiroidectomía aumentan el pronóstico Valor de los niveles indetectables de tiroglobulina en el tratamiento supresor con levotiroxina en el cáncer de tiroides diferenciado de bajo riesgo. *J Endocrinol Invest* 33:83–87.
590. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, Sestini F, Capezzzone M, Pacini F 2008 Valor limitado de la prueba repetida de tiroglobulina estimulada con tirotropina humana recombinante (rhTSH) en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides con antecedentes Tiroglobulina estimulada por rhTSH negativa y niveles séricos basales de tiroglobulina indetectables. *J Clin Endocrinol Metab* 93:76–81.
591. Kloos RT, Mazzaferri EL 2005 Una única medición de tiroglobulina sérica estimulada con tirotropina humana recombinante predice metástasis de carcinoma de tiroides diferenciado de tres a cinco años después. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5047–5057.
592. Kloos RT 2010 Recurrencia del cáncer de tiroides en pacientes clínicamente libres de enfermedad con valores de tiroglobulina sérica indetectables o muy bajos. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5241–5248.
593. Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Gong G, Sung TY, Yoon JH, Hong SJ, Kim EY, Shong YK 2012 Resultado clínico a largo plazo de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado con cáncer indetectable nivel de tiroglobulina estimulado un año después del tratamiento inicial. *Tiroides* 22:784–790.
594. Rosario PW, Furtado MS, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR 2012 Valor de la prueba repetida de tiroglobulina estimulada en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad en el primer año después de la ablación. *Tiroides* 22:482–486.
595. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schwartz C, Dejax C, Brenot-Rossi I, Toubert ME, Torlontano M, Benhamou E, Schlumberger M 2011 Seguimiento a largo plazo de pacientes con cáncer de tiroides papilar y folicular: un estudio prospectivo en 715 pacientes. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1352–1359.
596. Pelttari H, Valimaki MJ, Loytynniemi E, Schalin-Jantti C 2010 La tiroglobulina sérica postablativa es un predictor independiente de recurrencia en el carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo: un estudio de seguimiento de 16 años. *Eur J Endocrinol* 163:757–763.
597. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L 2011 ¿Un nivel indetectable de Tg estimulada por rhTSH 12 meses después del tratamiento inicial del cáncer de tiroides indica remisión? *Clin Endocrinol (Oxf)* 74:111–117.
598. Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, Bonfitto N, Dicembrino F, Varraso A, Mer-ingolo D, Filetti S, Trischitta V, Torlontano M 2008 Valor predictivo de la estimulación con TSH humana recombinante y ecografía de cuello en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Tiroides* 18:1049–1053.
599. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'Azzo G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S 2004 Seguimiento de pacientes de bajo riesgo con cáncer papilar de tiroides: papel de la ecografía de cuello en la detección de metástasis en los ganglios linfáticos. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3402–3407.
600. Verburg FA, Stokkel MP, Duren C, Verkooijen RB, Mader U, van Iselt JW, Marlowe RJ, Smit JW, Reiners C, Lustre M 2010 No hay diferencia de supervivencia después de una ablación exitosa (131) entre pacientes con riesgo inicialmente bajo y cáncer diferenciado de tiroides de alto riesgo. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:276–283.
601. Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, De PD, Spriano G 2009 La medición de tiroglobulina de alta sensibilidad no estimulada predice el resultado del carcinoma diferenciado de tiroides. *Clin Chem Lab Med* 47:1001–1004.
602. Momesso DP, Tuttle RM 2014 Actualización sobre la estadificación diferenciada del cáncer de tiroides. *Endocrinol Metab Clin North Am* 43:401–421.
603. Lemb J, Hufner M, Meller B, Homayounfar K, Sahlmann C, Meller J 2013 ¿Qué tan confiable es la estratificación del riesgo secundario con tiroglobulina estimulada en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides? Resultados de un estudio retrospectivo. *Nuklearmedizin* 52:88–96.
604. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreas D, Chami L, Travagli JP, Hartl D, Lumbroso J, Chougnat C, Lacroix L, Baudin E, Schlumberger M, Leboulleux S 2011 Enfermedad persistente y recurrencia en el cáncer de tiroides diferenciado pacientes con nivel de tiroglobulina estimulada posoperatoria indetectable. *Cáncer relacionado endocr* 18:R29–R40.
605. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, Burch HB 2012 La utilidad de la medición de tiroglobulina sérica en el momento de la ablación remanente para predecir el estado libre de enfermedad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: un meta -análisis con 3947 pacientes. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2754–2763.
606. Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, Fatourechi V, Small-ridge RC 2012 Tiroglobulina sérica sensible indetectable (<0,1 ng/ml) en 163 pacientes con cáncer de tiroides derivado de células foliculares: resultados de la estimulación con rhTSH y ecografía del cuello y seguimiento bioquímico y clínico a largo plazo. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2714–2723.
607. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM 2011 En el cáncer de tiroides diferenciado, una respuesta estructural incompleta al tratamiento se asocia con resultados clínicos significativamente peores que solo una respuesta incompleta de tiroglobulina. *Tiroides* 21:1317–1322.
608. Verburg FA, Lustre M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, Rimmele H, Seregni E, Smit JW, Theimer C, Giovanella L 2013 Implicaciones de la positividad de anticuerpos contra tiroglobulina en pacientes con dife- Cáncer de tiroides diferenciado: una declaración de posición clínica. *Tiroides* 23:1211–1225.
609. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT 1998 Autoanticuerpos de tiroglobulina sérica: prevalencia, influencia en la medición de tiroglobulina sérica e importancia pronóstica en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1121–1127.
610. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY 2002 Importancia clínica del nivel elevado de anticuerpos antitiroglobulina séricos en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides después de la ablación de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:215–221.

611. Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, Janssen OE 2005 Desarrollo y clínica Impacto de los anticuerpos contra tiroglobulina en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides durante los primeros 3 años. después de la tiroidectomía. *Eur J Endocrinol* 153:49–55.
612. Seo JH, Lee SW, Ahn BC, Lee J 2010 Detección de recurrencia en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado con nivel sérico elevado de anticuerpos antitiroglobulina: especial énfasis en el uso de (18)F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:558–563.
613. Adil A, Jafri RA, Waqar A, Abbasi SA, Matiul H, As-ghar AH, Jilani A, Naz I 2003 Frecuencia y clínica Importancia de los autoanticuerpos anti-Tg (ATG). *J Coll Médicos Surg Pak* 13:504–506.
614. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK Cambio de 2008 de los niveles séricos de anticuerpos antitiroglobulina es útil para Predicción de recurrencia clínica en pacientes tiroglobulina negativos con carcinoma diferenciado de tiroides. *j Clin Endocrinol Metab* 93:4683–4689.
615. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Ca-pezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A 2003 Desaparición de la autoinmunidad humoral tiroidea tras eliminación completa de los antígenos tiroideos. *Ann Intern Med* 139:346–351.
616. Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, Hatzimarkou F, Tsatsoulis A, Kaldrimidis P 2007 Posibles razones para patrón diferente de desaparición de tiroglobulina y Autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides después de tiroidectomía total y ablación con yodo-131. *J Endocrinol invertir* 30: 173–180.
617. Castagna MG, Tala Jurado HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, Sestini F, Theodoropoulou A, Pacini F 2011 El uso de tiroglobulina ultrasensible. Los ensayos reducen pero no eliminan la necesidad de TSH. estimulación en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *J Endocrinol Invest* 34:e219–e223.
618. Baudin E, Do Cao C, Cailleur AF, Leboulleux S, Tra-vagli JP, Schlumberger M 2003 Valor predictivo positivo de los niveles séricos de tiroglobulina, medidos durante la primera año de seguimiento después de la retirada de hormona tiroidea, en pacientes con cáncer de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1107–1111.
619. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J 1995 Terapia con yodo-131 para pacientes con cáncer de tiroides con tiroglobulina elevada y exploración diagnóstica negativa. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1488–1492.
620. Alzahrani AS, Mohamed G, Al Shammary A, Aldasouqi S, Abdal Salam S, Shoukri M 2005 Curso de larga duración y factores predictivos de tiroglobulina sérica elevada y escaneo de cuerpo entero con yodo radiactivo de diagnóstico negativo en el cáncer diferenciado de tiroides. *J Endocrinol Invertir* 28:540–546.
621. Valadao MM, Rosario PW, Borges MA, Costa GB, Re-zende LL, Padrao EL, Barroso AL, Purisch S 2006 Valor predictivo positivo de tg estimuladas detectables durante el primer año después de la terapia del cáncer de tiroides y el valor de comparación con la ablación con Tg y la Tg medida después 24 meses. *Tiroides* 16:1145–1149.
622. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, Higashiyama T, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Tomoda C, Yabuta T, Masuoka H 2011 Impacto pronóstico del tiempo de duplicación de la tiroglobulina sérica sin supresión de tirotropina en pacientes con papilar Carcinoma de tiroides sometido a tiroidectomía total. *Tiroides* 21:707–716.
623. Wong H, Wong KP, Yau T, Tang V, Leung R, Chiu J, Lang BH 2012 ¿Existe algún papel para la velocidad de tiroglobulina no estimulada en la predicción de la recurrencia en la enfermedad papilar? pacientes con carcinoma de tiroides con tiroglobulina detectable ¿Después de la ablación con yodo radiactivo? *Ann Surg Oncol* 19:3479–3485.
624. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM 2012 Incluso sin terapia adicional, las concentraciones séricas de tiroglobulina a menudo disminuyen durante años después del total. tiroidectomía y ablación de restos radiactivos en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Tiroides* 22: 778–783.
625. HSieh CJ, Wang PW 2014 Cambios secuenciales de suero Los niveles de anticuerpos antitiroglobulina son un buen predictor de actividad de la enfermedad en pacientes tiroglobulina negativos con Carcinoma papilar de tiroides. *Tiroides* 24:488–493.
626. Schuff KG, Weber SM, Givi B, Samuels MH, Andersen PE, Cohen JI 2008 Eficacia de la disección ganglionar para Tratamiento del cáncer papilar de tiroides persistente o recurrente. *Laringoscopio* 118:768–775.
627. Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, Porter K, Ringel MD, Kloos RT 2010 Eficacia a largo plazo de los ganglios linfáticos Reoperación por cáncer papilar de tiroides persistente. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2187–2194.
628. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK 2011 Los resultados de la primera reoperación por carcinoma papilar de tiroides locoregionalmente recurrente/persistente en pacientes que inicialmente se sometieron a tiroidectomía total y ablación remanente. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2049–2056.
629. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM 2011 Pequeños nódulos del lecho tiroideo detectados ecográficamente identificado después de tiroidectomía total para diferenciado El cáncer de tiroides rara vez muestra una progresión estructural clínicamente significativa. *Tiroides* 21:845–853.
630. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelfo A, Maffioli M 2008 Medición de tiroglobulina antes de la ablación con 131I asistida por rhTSH en la detección de metástasis de carcinoma de tiroides diferenciado. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:659–663.
631. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F 2005 El ensayo de tiroglobulina 4 semanas después de la tiroidectomía predice el resultado en el carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo. *Clin Chem Lab Med* 43:843–847.
632. Phan HT, Jager PL, van der Wal JE, Sluiter WJ, Plukker JT, Dierckx RA, Wolffendebutel BH, Enlaces TP 2008 El Seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. y tiroglobulina (Tg) y anticuerpos Tg indetectables durante la ablación. *Eur J Endocrinol* 158:77–83.
633. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, Freeman JL, Walfish PG 2010 Aplicación de tiroglobulina estimulada posquirúrgica para la selección de ablación de restos de yodo radiactivo en tiroides papilar de bajo riesgo carcinoma. *Cabeza Cuello* 32:689–698.
634. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2005 Niveles séricos de tiroglobulina en El momento de la ablación del remanente con 131I justo después de la tiroidectomía es útil para la predicción temprana de la recurrencia clínica. en pacientes de bajo riesgo con carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1440–1445.
635. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Capellán G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger JM, Boichot C, Cochet A,

- Brunotte F 2004 Valor predictivo para la progresión de la enfermedad de los niveles séricos de tiroglobulina medidos en el período posoperatorio y después de la terapia de ablación (131) I en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *J Nucl Med* 45:988–994.
636. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, Arlandini A, Altrinetti V, Bandelloni R, Orlandi F 2013 Centrarse en pacientes con CDT de alto riesgo: el alto nivel de tiroglobulina sérica postoperatoria es un fuerte pre- predictor de persistencia de la enfermedad y se asocia con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. *Clin Nucl Med* 38:18–24.
637. Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Slutski I, Singer J, Weinstein R, Shimon I, Benbassat CA 2011 Valor pronóstico de los niveles de tiroglobulina postiroidectomía en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *J Endocrinol Invest* 34:855–860.
638. Hall FT, Beasley NJ, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL 2003 Valor predictivo de la tiroglobulina sérica después de la cirugía para el carcinoma de tiroides. *Laringoscopio* 113:77–81.
639. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW 2007 Las concentraciones séricas de tiroglobulina predicen la remisión libre de enfermedad y la muerte en el carcinoma diferenciado de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:58–64.
640. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A 1999 Valor del primer nivel de tiroglobulina sérica después de la tiroidectomía total para el diagnóstico de metástasis del carcinoma diferenciado de tiroides. *Eur J Nucl Med* 26:1448–1452.
641. Lin JD, Huang MJ, Hsu BR, Chao TC, Hsueh C, Liu FH, Liou MJ, Weng HF 2002 Importancia de los niveles de tiroglobulina sérica postoperatoria en pacientes con carcinomas de tiroides papilares y foliculares. *J Surg Oncol* 80:45–51.
642. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shah A, Patel SG, Shah JP, Ganly I 2012 Tiroglobulina indetectable después de tiroidectomía total en pacientes con cáncer papilar de tiroides de riesgo bajo e intermedio: ¿existe una ¿Necesita terapia con yodo radiactivo? *Cirugía* 152:1096–1105.
643. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK 2013 Exploraciones de preablación 131-I con SPECT/CT en pacientes posoperatorios con cáncer de tiroides: ¿cuál es el impacto en la estadificación? *J Clin Endocrinol Metab* 98:1163–1171.
644. Nascimento C, Borget I, Troalen F, Al Ghuzlan A, Deandrea D, Hartl D, Lumbroso J, Chouquet CN, Bau-din E, Schlumberger M, Leboulleux S 2013 La medición de tiroglobulina sérica ultrasensible es útil para lo siguiente: de pacientes tratados con tiroidectomía total sin ablación con yodo radiactivo. *Eur J Endocrinol* 169:689–693.
645. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR 2011 Valor de la tiroglobulina postoperatoria y la ecografía para la indicación de ablación y actividad de 131I en pacientes con cáncer de tiroides y bajo riesgo de recurrencia. *Tiroides* 21:49–53.
646. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, Sabra M, Tuttle RM 2013 Un nivel bajo de tiroglobulina sérica no estimulada posoperatoria no excluye la presencia de focos metastásicos ávidos de yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado de riesgo intermedio. *Tiroides* 23:436–442. 647. de Rosario PW, Guimaraes VC, Maia FF, Fagundes TA, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, Barroso AL 2005 Tiroglobulina antes de la ablación y correlación con la exploración posterior al tratamiento. *Laringoscopio* 115:264–267.
648. Park EK, Chung JK, Lim IH, Park do J, Lee DS, Lee MC, Cho BY 2009 Carcinomas de tiroides recurrentes/metastásicos falso negativo para tiroglobulina sérica pero positivo mediante exploraciones de todo el cuerpo con I-131 posterapia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:172–179.
649. Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA 2011 Tiroglobulina indetectable en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y captación residual de yodo radiactivo en una exploración de todo el cuerpo posterior a la ablación. *Clin Nucl Med* 36:109–112.
650. Oyen WJ, Verhaegen C, Saris E, van den Broek WJ, Pieters GF, Corsten FH 2000 Régimen de seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides en pacientes tiroidectomizados después de la abstinencia de hormona tiroidea. *J Nucl Med* 41:643–646.
651. Tamilia M, Al-Kahtani N, Rochon L, Hier MP, Payne RJ, Holcroft CA, Black MJ 2011 La tiroglobulina sérica predice el fracaso de la ablación de remanentes de tiroides con tratamiento con 30 mCi de yodo-131 en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. *Nucl Med Commun* 32:212–220.
652. Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, Jeanguillaume C, Bigorgne JC, Jallet P 2005 Valor pronóstico de un aumento en el nivel sérico de tiroglobulina en el momento del primer tratamiento ablativo con yodo radiactivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1418–1421.
653. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Date J, Madsen CM 1982 Tiroglobulina sérica en pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal por bocio tóxico y no tóxico. *J Endocrinol Invest* 5:161–164.
654. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Nielsen H, Date J, Madsen CM 1978 Tiroglobulina de diferentes tamaños moleculares con diferentes tasas de desaparición en plasma después de tiroidectomía subtotal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 9:205–214.
655. Izumi M, Kubo I, Taura M, Yamashita S, Morimoto I, Ohtakara S, Okamoto S, Kumagai LF, Nagataki S 1986 Estudio cinético de tiroglobulina humana inmunorreactiva. *J Clin Endocrinol Metab* 62:410–412.
656. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L 1997 La dinámica de la eliminación de tiroglobulina sérica del cuerpo después de la cirugía de tiroides. *Eur J Surg Oncol* 23:208–210.
657. Gerfo PL, Colacchio T, Colacchio D, Feind C 1978 Tasas de aclaramiento sérico de tiroglobulina inmunológicamente reactiva. *Cáncer* 42:164–166.
658. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M 2010 Cinética de desaparición de tiroglobulina sérica posquirúrgica en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Cabeza Cuello* 32: 568–571.
659. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ 2013 La tiroglobulina sérica estimulada posoperatoriamente medida en el momento de la ablación con 131I es útil para predecir el estado de la enfermedad en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Cirugía* 153:828–835.
660. Lepoutre-Lussey C, Maddah D, Golmard JL, Russ G, Tissier F, Tresallet C, Menegaux F, Aurengo A, Leenhardt L 2014 Ecografía de cuello posoperatoria y estratificación de riesgo en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado con ganglio linfático inicial intervención. *Eur J Endocrinol* 170:837–846.
661. Chen MK, Yasrebi M, Samii J, Staib LH, Doddamane I, Cheng DW 2012 La utilidad de la exploración previa a la terapia con I-123 en

- Terapia con yodo radiactivo I-131 para el cáncer de tiroides. *Tiroides* 22:304–309.
662. Van Nostrand D, Aiken M, Atkins F, Moreau S, García C, Acio E, Burman K, Wartofsky L 2009 La utilidad de Exploraciones con yodo radiactivo antes de la ablación con yodo 131 en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado. *Tiroides* 19:849–855.
663. Hu YH, Wang PW, Wang ST, Lee CH, Chen HY, Chou FF, Huang YE, Huang HH 2004 Influencia de la dosis diagnóstica de 131I en la ablación posterior en pacientes con Carcinoma diferenciado de tiroides: discrepancia entre la presencia de aturdimiento visualmente aparente y el impedimento de una ablación exitosa. *Comunidad Nucl Med* 25:793–797.
664. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD 2001 El impacto del aturdimiento de la tiroides: tasas de ablación remanente en Individuos escaneados y no escaneados con 131I. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3507–3511.
665. Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F 1998 Influencia de dosis de escaneo de yodo-131 en el primer tratamiento ablativo posterior Resultado del tratamiento en pacientes operados de carcinoma diferenciado de tiroides. *J Nucl Med* 39:1546–1550.
666. Silberstein EB 2007 Comparación de resultados después (123)I versus (131)I imágenes previas a la ablación antes de la ablación con yodo radioactivo en el carcinoma diferenciado de tiroides. *J Nucl Med* 48:1043–1046.
667. Léger FA, Izembart M, Dagoussset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, Clerc J 1998 Disminución de la absorción de Dosis terapéuticas de yodo-131 después de imágenes de diagnóstico con yodo-131 de 185 MBq para restos de tiroides en carcinoma diferenciado de tiroides. *Eur J Nucl Med* 25:242–246.
668. Verkooijen RB, Verburg FA, van Issest JW, Lips CJ, Smit JW, Stokkel MP 2008 La tasa de éxito de la I-131 ablación en cáncer diferenciado de tiroides: comparación de estrategias relacionadas con la absorción y de dosis fija. *Eur J Endocrinol* 159:301–307.
669. Verburg FA, Verkooijen RB, Stokkel MP, van Issest JW 2009 El éxito de la ablación con 131I en el cáncer de tiroides. pacientes se reduce significativamente después de una actividad diagnóstica de 40 MBq 131I. *Nuklearmedizin* 48:138–142.
670. Yap BK, Murby B 2014 Sin efectos adversos en la clínica resultado utilizando actividad diagnóstica previa a la ablación (131)I baja en el cáncer diferenciado de tiroides: refutando el efecto aturdidor de la tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 99:2433–2440.
671. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis MC, Maxon HR, Sherman SI 2006 Resultados de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides después del tratamiento inicial. *Tiroides* 16:1229–1242.
672. Jonklaas J, Cooper DS, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Ross DS, Skarulis MC, mayordomo DL, Maxon HR, Sherman SI 2010 Terapia con yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado en estadio I. *Tiroides* 20:1423–1424.
673. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD 2010 La eficacia del yodo radiactivo para Tratamiento del cáncer de tiroides de bajo riesgo: un análisis sistemático de la literatura revisada por pares desde 1966 hasta abril. 2008. *Tiroides* 20:1235–1245.
674. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rot-stein L, Gafni A, Straus S, Goldstein DP 2008 Una revisión sistemática actualizada y un comentario que examina la Eficacia de la ablación de restos de yodo radiactivo en Cáncer de tiroides bien diferenciado. *Metabolismo del endocrinol Clin North Am* 37:457–480.
675. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS 2015 Cáncer de tiroides diferenciado de bajo riesgo y ablación de restos con yodo radiactivo: una revisión sistemática de la literatura. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1748–1761.
676. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Jonklaas J, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI 2009 Recurrencia después del tratamiento de Cáncer micropapilar de tiroides. *Tiroides* 19:1043–1048.
677. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Kim SW, Jin SM, Suh S, Bae JC, Min YK, Chung JH, Kim SW 2013 Radiactivo La ablación con yodo no previene las recurrencias en los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78:614–620.
678. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleur AF, Lumbroso JD, Par-mentier C, Schlumberger M 1998 Microcarcinoma de la Glándula tiroides: la experiencia del Instituto Gustave-Roussy. *Cáncer* 83:553–559.
679. Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW 2012 La terapia con yodo radiactivo disminuye la recurrencia en la tiroides Microcarcinoma papilar. *ISRN Endocrinol* 2012:816386.
680. Lin HW, Bhattacharyya N 2009 Impacto en la supervivencia de Opciones de tratamiento para el microcarcinoma papilar de tiroides. *Laringoscopio* 119:1983–1987.
681. Kuo EJ, Roman SA, Sosa JA 2013 Los pacientes con microcarcinomas folículares y de células de Hurthle tienen una supervivencia comprometida: un estudio a nivel poblacional de 22,738 pacientes. *Cirugía* 154:1246–1253.
682. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L 2012 Yodo No (IoN) para el cáncer de tiroides diferenciado de bajo riesgo: el siguiente Ensayo aleatorizado de la Red Nacional de Investigación del Cáncer del Reino Unido siguiendo a HiLo. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24:159–161.
683. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA 2012 Agresivo variantes del cáncer papilar de tiroides: incidencia, características y predictores de supervivencia entre 43.738 pacientes. *Ann Surg Oncol* 19:1874–1880.
684. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA 2012 Tiroides insular Cáncer: un análisis a nivel poblacional de las características de los pacientes y los predictores de supervivencia. *Cáncer* 118:3260–3267.
685. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA 2015 La terapia adyuvante con yodo radiactivo es asociado con una mejor supervivencia en pacientes con Cáncer papilar de tiroides de riesgo intermedio. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1529–1536.
686. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Ley SC 2006 Control local y regional en pacientes con carcinoma papilar de tiroides: indicaciones específicas de radioterapia externa y yodo radiactivo según categorías T y N en la sexta edición del AJCC. *Endocr Relat Cancer* 13:1159–1172.
687. Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JD 2007 La supervivencia en pacientes con cáncer papilar de tiroides no es afectados por el uso de isótopos radiactivos. *J Surg Oncol* 96:3–7.
688. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, Knauf JA, Liao XH, Oeste BL, Bollag G, Kolesnick R, Thin TH, Rosen N, Zanzonico P, Larson SM, Refetoff S, Ghossein R, Fagin JA 2011 Los inhibidores de MAPK de molécula pequeña restauran la incorporación de radioyodo en cánceres de tiroides de ratones con activación BRAF condicional. *J Clin Invest* 121:4700–4711.
689. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD 1977 Medición de TSH sérica y hormonas tiroideas en el

- Manejo del tratamiento del carcinoma de tiroides con yodo radiactivo. *Br J Radiol* 50:799–807.
690. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Lan-glois MF 2007 Preparación de L-T₃ para gammagrafía de cuerpo entero: un ensayo controlado aleatorio. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:839–844.
691. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS 2010 Comparaciones de calidad de vida y efectividad de la abstinencia de tiroxina, la abstinenza de triyodotironina y la administración de hormona estimulante de la tiroides recombinante para la ablación de restos de yodo radiactivo en dosis bajas de diferenciación. *Tiroides* 20:173–179.
692. Fallahi B, Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani KA, Saghari M, Eftekhari M 2012 Dosis de yodo radiactivo baja versus alta en la ablación posoperatoria del tejido tiroideo residual en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides: un gran ensayo clínico aleatorizado. *Nucl Med Commun* 33:275–282.
693. Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, Ntitsas T, Paulou K, Samaras A, Xirou P, Efstratiou I 2004 Valor de los compartimentos cervicales en el tratamiento quirúrgico del carcinoma papilar de tiroides. *Mundo J Surg* 28:1275–1281.
694. Molinaro E, Giani C, Agate L, Biagini A, Pieruzzi L, Bianchi F, Brozzi F, Ceccarelli C, Viola D, Piaggi P, Vitti P, Pacini F, Elisei R 2013 Pacientes con cáncer de tiroides diferenciado que se sometieron La ablación de restos tiroideos con yodo radiactivo con 131I de baja actividad después de la retirada de la terapia con TSH humana recombinante o con hormona tiroidea mostró el mismo resultado después de un seguimiento de 10 años. *J Clin Endocrinol Metab* 98:2693–2700.
695. Prpic M, Dabelic N, Stanicic J, Jukic T, Milosevic M, Kusic Z 2012 Ablación adyuvante de restos de tiroides en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides confinado a la tiroides: una comparación del éxito de la ablación con diferentes actividades del yodo radiactivo (I-131). *Ann Nucl Med* 26:744–751.
696. Karam M, Gianoukakis A, Feustel PJ, Cheema A, Postal ES, Cooper JA 2003 Influencia de las dosis diagnósticas y terapéuticas en las tasas de ablación de restos de tiroides. *Nucl Med Commun* 24:489–495.
697. Robbins RJ, Driedger A, Magner J 2006 Terapia con yodo radiactivo asistida por tirotropina humana recombinante para pacientes con cáncer de tiroides metastásico que no pudieron elevar la tirotropina endógena ni suspender la tiroxina. *Tiroides* 16:1121–1130.
698. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, Signore A, Papini E 2009 Ablación posquirúrgica de restos de yodo radiactivo de baja actividad (2,0 GBq; 54 mCi) en el cáncer de tiroides: comparación entre la abstinencia hormonal y uso de rhTSH en pacientes de bajo riesgo. *Eur J Endocrinol* 160:431–436.
699. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, Smellie J, Franklyn JA, John R, Nutting CM, Newbold K, Lemon C, Gerrard G, Abdel-Hamid A, Hardman J, Macias E, Roques T, Whitaker S, Vijayan R, Alvarez P, Beare S, Forsyth S, Kadhalayil L, Hackshaw A 2012 Ablación con dosis bajas de yodo radiactivo y tirotropina alfa en el cáncer de tiroides . *N Engl J Med* 366:1674–1685.
700. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Lustre M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Del-passand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C 2006 Ablación con yodo radiactivo de restos de tiroides después de la preparación con tirotropina humana recombinante en carcinoma diferenciado de tiroides: resultados de un estudio internacional, aleatorizado y controlado. *J Clin Endocrinol Metab* 91:926–932.
701. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schwartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E 2012 Estrategias de ablación con yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo. *N Engl J Med* 366:1663–1673.
702. Taieb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, de Micco C, Vaillant J, Thomas S, Conte-Devolx B, Loundou A, Auquier P, Henry JF, Mundler O 2009 Cambios en la calidad de vida y resultados clínicos en pacientes con cáncer de tiroides sometidos a ablación de restos de yodo radiactivo (RRA) con TSH humana recombinante (rhTSH): un estudio controlado aleatorio. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:115–123.
703. Emmanouilidis N, Muller JA, Jager MD, Kaaden S, Helfritz FA, Guner Z, Kesphohl H, Knitsch W, Knapp WH, Klempnauer J, Scheumann GF 2009 Cirugía y terapia de radioablación combinadas: introducción de un procedimiento de unión condensado de 1 semana tiroidectomía total y terapia de radioablación con TSH humana recombinante. *Eur J Endocrinol* 161:763–769.
704. Tu J, Wang S, Huo Z, Lin Y, Li X, Wang S 2014 Tratamiento con yodo radiactivo recombinante asistido por tirotropina humana versus tratamiento con abstinencia de hormona tiroidea para Cáncer de tiroides diferenciado después de tiroidectomía total: un metanálisis. *Radiother Oncol* 110:25–30.
705. Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, Kim EE, Lee DS, Chung JK 2014 La eficacia de la hormona estimulante de la tiroides humana recombinante versus la abstinencia de hormona tiroidea antes de la ablación de restos de yodo radiactivo en la tiroides Cáncer: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *J Korean Med Sci* 29:811–817.
706. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Grasso L, Leboulleux S, Rachinsky I, Luster M, Lass-mann M, Busaidy NL, Wahl RL, Pacini F, Cho SY, Magner J, Pinchera A, Ladenson PW 2009 Seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado de bajo riesgo que se sometieron a ablación con yodo radiactivo de restos de tiroides posquirúrgicos después de la tirotropina humana recombinante o la abstinencia de hormona tiroidea. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4171–4179.
707. Emmanouilidis N, Schrem H, Winkler M, Klempnauer J, Scheumann GF 2013 Resultados a largo plazo después del tratamiento de cánceres de tiroides de muy bajo, bajo y alto riesgo en un entorno combinado de tiroidectomía y terapia de radioablación en el eutiroidismo. *Int J Endocrinol* 2013:769473.
708. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM 2012 Ablación de restos de yodo radiactivo asistida por hormona estimulante de la tiroides humana recombinante en pacientes con cáncer de tiroides con riesgo intermedio a alto de recurrencia. *Tiroides* 22:1007–1015.
709. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR 2012 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 radioactivo. *Tiroides* 22:332–333.

710. Pitoia F, Marlowe RJ, Abelleira E, Faure EN, Bueno F, Schwarzstein D, Lutfi RJ, Niepomiszcze H 2012 Ablación de restos tiroideos con yodo radioactivo después de la retirada de tirotropina humana recombinante o de hormona tiroidea en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado de alto riesgo. *J Tiroides Res* 2012;481568.
711. Bartenstein P, Calabuig EC, Maini CL, Mazzarotto R, Muros de Fuentes MA, Petrich T, Rodrigues FJ, Vallejo Casas JA, Vianello F, Basso M, Balaguer MG, Haug A, Monari F, Vano RS, Sciuco R, Magner J 2014 Los pacientes de alto riesgo con tumores primarios T4 de cáncer de tiroides diferenciado logran la ablación remanente igualmente bien mediante la abstinencia de hormona tiroidea o rhTSH. *Tiroides* 24:480–487.
712. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM 2011 La supervivencia a cinco años es similar en pacientes con cáncer de tiroides con metástasis a distancia preparados para terapia con yodo radioactivo con abstinencia de hormona tiroidea o TSH humana recombinante. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2105–2111.
713. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L 2012 Tratamiento con yodo radioactivo 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* 22:310–317.
714. Maenpaa HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H 2008 Actividad de yodo radioactivo baja versus alta para la ablación de la tiroides después de la tiroidectomía por cáncer: un estudio aleatorizado. *PLoS One* 3:e1885.
715. Pilli T, Brianzoni E, Capoccetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggia A, Rossi G, Ferretti F, Guarino E, Burroni L, Vattimo A, Cipri C, Pacini F 2007 Una comparación de 1850 (50 mCi) y Dosis administradas de 3700 MBq (100 mCi) de 131-yodo para la ablación posoperatoria de restos de tiroides estimulada por tirotropina recombinante en cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3542–3546.
716. Zaman M, Toor R, Kamal S, Maqbool M, Habib S, Niaz K 2006 Un ensayo clínico aleatorizado que compara 50 mCi y 100 mCi de yodo-131 para la ablación de células diferenciadas cancerosas de tiroides. *J Pak Med Assoc* 56:353–356.
717. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwinska M, Puch Z, Paliczka-Cieslik E, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab M, Gubala E, Jarzab B 2010 Ablación de restos de tiroides con yodo radioactivo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT): comparación prospectiva de los resultados a largo plazo del tratamiento con 30, 60 y 100 mCi. *Tiroides Res* 3:9.
718. Fang Y, Ding Y, Guo Q, Xing J, Long Y, Zong Z 2013 Terapia con yodo radioactivo para pacientes con cáncer diferenciado de tiroides después de tiroidectomía: comparación directa y metanálisis en red. *J Endocrinol Invest* 36:896–902.
719. Ma C, Tang L, Fu H, Li J, Wang H 2013 Regímenes de yodo radioactivo de baja actividad versus alta actividad asistidos por rhTSH en la ablación residual para el cáncer de tiroides diferenciado: un metanálisis. *Nucl Med Commun* 34:1150–1156.
720. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, Wang H 2013 Ablación de restos de yodo radioactivo en dosis bajas o altas para el carcinoma diferenciado de tiroides: un metanálisis. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1353–1360.
721. Valachis A, Nearchou A 2013 Actividad de yodo radioactivo alta versus baja en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado: un metanálisis. *Acta Oncol* 52:1055–1061.
722. Verburg FA, Mader U, Reiners C, Hanscheid H 2014 La supervivencia a largo plazo en el CDT es peor después de la terapia posquirúrgica inicial con baja actividad con I-131 en pacientes de alto y bajo riesgo. *J Clin Endocrinol Metab* 99:4487–4496.
723. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, Belardini V, Brianzoni E, Pacini F 2013 La ablación posquirúrgica de tiroides con actividades bajas o altas de yodo radioactivo produce resultados similares en riesgo intermedio diferenciado pacientes con cáncer de tiroides. *Eur J Endocrinol* 169:23–29.
724. Han JM, Kim WG, Kim TY, Jeon MJ, Ryu JS, Song DE, Hong SJ, Shong YK, Kim WB 2014 Efectos de la terapia postoperatoria con yodo radioactivo en dosis bajas y altas en el resultado clínico en pacientes con pequeñas diferencias Cáncer de tiroides con extensión extratiroides microscópica. *Tiroides* 24:820–825.
725. Krijff S, Aniss AM, Chen P, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson B, Clifton-Bligh RJ, Roach P, Gill AJ, Learoyd D, Sywak MS 2013 La disminución de la dosis de yodo radioactivo para la ablación de restos no aumenta la recurrencia estructural. - Tasas de referencia en el carcinoma papilar de tiroides. *Cirugía* 154: 1337–1344.
726. Sabra M, Grewal R, Ghossein RM, Tuttle RM 2014 Las actividades administradas más altas de yodo radioactivo se asocian con una respuesta persistente menos estructural en pacientes mayores, pero no más jóvenes, con cáncer papilar de tiroides con metástasis en los ganglios linfáticos laterales del cuello. *Tiroides* 24:1088–1095.
727. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, Goldstein DP 2010 Restricción de yodo en la dieta en preparación para el tratamiento o exploración con yodo radioactivo en el cáncer de tiroides bien diferenciado: una revisión sistemática. *Tiroides* 20:1129–1138.
728. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, Romijn JA, Smit JW 2003 Efectos de una dieta baja en yodo en la terapia de ablación posquirúrgica con yodo radioactivo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:428–435.
729. Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD 2001 Reevaluación del impacto de una dieta estricta baja en yodo sobre las tasas de ablación en el tratamiento con yodo radioactivo de Carcinoma de tiroides. *Tiroides* 11:749–755.
730. Morsch EP, Vanacor R, Furlanetto TW, Schmid H 2011 Dos semanas de una dieta baja en yodo equivalen a 3 semanas para reducir el yodo urinario y aumentar la absorción de yodo radioactivo por la tiroides. *Tiroides* 21:61–67.
731. Tala Jury HP, Castagna MG, Fioravanti C, Cipri C, Brianzoni E, Pacini F 2010 Falta de asociación entre la excreción urinaria de yodo y la ablación exitosa de la tiroides en pacientes con cáncer de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 95:230–237.
732. Al Nozha OM, Vautour L, How J 2011 Hiponatremia potencialmente mortal después de una dieta baja en yodo: informe de un caso y revisión de todos los casos notificados. *Práctica Endocr* 17:e113-e117.
733. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, La-denson PW 1994 Utilidad clínica de las exploraciones con yodo radioactivo posteriores al tratamiento en el tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 78:629–634.
734. Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourechi GZ, Thorson LM, Gorman CA 2000 ¿Son informativas las exploraciones con yodo radioactivo postoperatoria e influyen en la terapia posterior de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado? *Tiroides* 10:573–577.
735. Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, Purisch S 2004 Post I-131

- rastreo terapéutico en pacientes con metástasis de carcinoma de tiroides: ¿un costo innecesario o un aporte relevante? *Clin Nucl Med* 29:795–798.
736. Spies WG, Wojtowicz CH, Spies SM, Shah AY, Zimmer AM 1989 Valor de las imágenes de I-131 de cuerpo entero post-terapia en la evaluación de pacientes con carcinoma de tiroides que se han sometido a terapia con dosis altas de I-131. *Clin Nucl Med* 14:793–800.
737. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, Rame JP, Vaur D, Aide N, Bardet S 2011 La gammagrafía postablación (131)I con SPECT-CT de cuello y tórax y el nivel de tiroglobulina sérica estimulada predicen el resultado de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Eur J Endocrinol* 164:961–969.
738. Salvatori M, Perotti G, Villani MF, Mazza R, Maussier ML, Indovina L, Sigismondi A, Dottorini ME, Giordano A 2013 Determinación del momento apropiado de ejecución de una exploración de todo el cuerpo posterior a la terapia con I-131: comparación entre imágenes tempranas y tardías. *Nucl Med Commun* 34:900–908.
739. Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, Gallowitsch HJ, Gomez-Segovia I, Matschnig S, Mayr J, Mikosch P, Beheshti M, Lind P 2009 Postterapéutico (131)I SPECT-CT ofrece una alta precisión diagnóstica cuando los hallazgos en Las imágenes planares convencionales no son concluyentes y permiten un régimen de tratamiento personalizado para el paciente. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:886–893.
740. Chen L, Luo Q, Shen Y, Yu Y, Yuan Z, Lu H, Zhu R 2008 Valor incremental de 131I SPECT/CT en el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *J Nucl Med* 49:1952–1957.
741. Schmidt D, Linke R, Uder M, Kuwert T 2010 Seguimiento de cinco meses de pacientes con y sin metástasis en ganglios linfáticos yodopositivos de carcinoma de tiroides según lo revelado por (131)I-SPECT/CT en la primera radioablación. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:699–705.
742. Maruoka Y, Abe K, Baba S, Isoda T, Sawamoto H, Tanabe Y, Sasaki M, Honda H 2012 Valor diagnóstico incremental de SPECT/CT con gammagrafía con 131I después de la terapia con yodo radiactivo en pacientes con carcinoma de tiroides bien diferenciado. *Radiología* 265:902–909.
743. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, Borkar S, Chou JF, Gonen M, Strauss HW, Larson SM, Schoder H 2010 El efecto de la SPECT/CT con 131I posterapia en la clasificación de riesgos y el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *J Nucl Med* 51:1361–1367.
744. Brabant G 2008 Terapia supresora de tirotropina en el carcinoma de tiroides: ¿cuáles son los objetivos? *J Clin Endocrinol Metab* 93:1167–1169.
745. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ 2002 Efectos de la terapia de supresión de la hormona tiroidea sobre los resultados clínicos adversos en el cáncer de tiroides. *Ann Med* 34:554–564.
746. Diessl S, Holzberger B, Mader U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, Reiners C, Verburg FA 2012 Impacto de la supresión moderada versus estricta de TSH en la supervivencia en el carcinoma diferenciado de tiroides avanzado. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:586–592.
747. Biondi B, Cooper DS 2010 Beneficios de la supresión de tirotropina versus los riesgos de efectos adversos en el cáncer de tiroides diferenciado. *Tiroides* 20:135–146.
748. Sugitani I, Fujimoto Y 2011 Efecto de la terapia supresora de tirotropina posoperatoria sobre la densidad mineral ósea en pacientes con carcinoma papilar de tiroides: un estudio prospectivo controlado. *Cirugía* 150:1250–1257.
749. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C 1996 Grado de supresión de tirotropina como determinante pronóstico en el cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4318–4323.
750. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW 2007 Asociaciones de concentraciones séricas de tirotropina con recurrencia y muerte en cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2610–2615.
751. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB 1994 Las bajas concentraciones séricas de tirotropina como factor de riesgo de fibrilación auricular en personas mayores. *N Engl J Med* 331:1249–1252.
752. Toft AD 2001 Práctica clínica. Hipertiroidismo subclínico. *N Engl J Med* 345:512–516.
753. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Lu YC, Kuo MC, Hsieh CJ, Wang PW 2004 Densidad mineral ósea en mujeres que reciben terapia supresora de tiroxina para el carcinoma diferenciado de tiroides. *J Formos Med Assoc* 103:442–447.
754. Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, Marciello F, Marti-nelli A, Assante R, Lupoli G 2009 Osteoporosis y terapia supresora de tirotropina: eficacia reducida del alendronato. *Tiroides* 19:437–442.
755. Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K 2014 Manejo adaptado al riesgo del carcinoma papilar de tiroides según nuestro propio sistema de clasificación de grupos de riesgo: ¿es la lobectomía tiroidea el tratamiento de elección para pacientes de bajo riesgo? *Cirugía* 156:1579–1588.
756. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, Glaholm J 2003 Radioterapia de haz externo en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 15:337–341.
757. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, Zelefsky MJ, Wong RJ, Patel SG, Pfister DG, Shah AR, Lee NY 2009 Papel de la radioterapia de haz externo en pacientes con enfermedad no anaplásica avanzada o recurrente Cáncer de tiroides: experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:795–801.
758. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N 2005 Factores pronósticos y el efecto del tratamiento con yodo radiactivo y radiación de haz externo en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado atendidos en una sola institución durante 40 años. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:418–427.
759. Sanders EM Jr, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW 2007 Una revisión basada en evidencia del cáncer de tiroides poco diferenciado. *Mundo J Surg* 31:934–945.
760. Kim JH, Leeper RD 1987 Tratamiento del carcinoma de tiroides localmente avanzado con combinación de doxorubicina y radioterapia. *Cáncer* 60:2372–2375.
761. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, Dullaart RP, de Vries EG, Sluiter WJ 2005 Esperanza de vida en el cáncer de tiroides diferenciado: un enfoque novedoso para el análisis de supervivencia. *Cáncer endocr relacionado* 12: 273–280.
762. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD 2008 El riesgo de segundas neoplasias malignas primarias hasta tres décadas después del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 93:504–515.
763. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C,

- Schlumberger M 2003 Segundas neoplasias malignas primarias en pacientes con cáncer de tiroides. *H. J. Cáncer* 89:1638–1644.
764. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, Icard P, Samama G, Galateau-Salle F, Ma-houdeau J, Bardet S 2004 Riesgo de segundo cáncer primario después del cáncer diferenciado de tiroides . *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:685–691.
765. Kim S, Wei JP, Braverman JM, Brams DM 2004 Predecir el resultado y dirigir la terapia para el carcinoma papilar de tiroides. *Arco Surg* 139:390–394.
766. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I 2011 Incidencia creciente de segundos cánceres en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo (T1N0) que reciben terapia con yodo radiactivo. *Cáncer* 117:4439–4446.
767. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M 2005 Terapia hormonal tiroidea y cáncer de tiroides: una reevaluación. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 1:32–40.
768. Diaz-Soto G, Puig-Domingo M, Martínez-Pino I, Martínez de Osaba MJ, Mora M, Rivera-Fillat F, Halperin I 2011 ¿Los pacientes con cáncer de tiroides con Tg basal indetectable medida mediante inmunoensayos actuales requieren pruebas de rhTSH? ? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:348–352.
769. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourechi V 2007 La monitorización de la tiroglobulina en un inmunoensayo sensible tiene una sensibilidad comparable a la tiroglobulina humana recombinante estimulada por TSH en el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 92:82–87.
770. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, Claustre F, Koscielny S, Taieb D, Toubeau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schwartz C, Dejax C, Brenot -Rossi I, Torlontano M, Tenenbaum F, Bardet S, Bussiere F, Girard JJ, Morel O, Schneegans O, Schlienger JL, Prost A, So D, Archambeaud F, Ricard M, Benhamou E 2007 Comparación de siete ensayos de tiroglobulina sérica en el seguimiento de pacientes con cáncer papilar y folicular de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2487–2495.
771. Spencer CA 2011 Revisión clínica: utilidad clínica de las mediciones de anticuerpos contra tiroglobulina (TgAb) para pacientes con cánceres diferenciados de tiroides (CDT). *J Clin Endocrinol Metab* 96:3615–3627.
772. Taylor KP, Parkington D, Bradbury S, Simpson HL, Jeffries SJ, Halsall DJ 2011 Concordancia entre ensayos de anticuerpos contra tiroglobulina. *Ann Clin Biochem* 48: 367–369.
773. Giovanella L, Keller F, Ceriani L, Tozzoli R 2009 Los anticuerpos heterófilos pueden aumentar o disminuir falsamente la medición de tiroglobulina en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Clin Chem Lab Med* 47:952–954.
774. Verburg FA, Waschle K, Reiners C, Giovanella L, Lentjes EG 2010 Los anticuerpos heterófilos rara vez influyen en la medición de tiroglobulina y anticuerpos contra tiroglobulina en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. *Horm Metab Res* 42:736–739.
775. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, Grasso L, Basolo F, Ugolini C, Pinchera A, Vitti P 2012 La tiroïditis linfocítica en histología se correlaciona con los autoanticuerpos de tiroglobulina sérica en pacientes con carcinoma papilar de tiroides : impacto en la detección de tiroglobulina sérica. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2380-2387.
776. Giovanella L, Ceriani L 2011 Comparación de la interferencia de anticuerpos tiroglobulina en pacientes de primera y segunda inmunoensayos de tiroglobulina de generación. *Clin Chem Lab Med* 49:1025–1027.
777. Stanojevic M, Savin S, Cvejic D, Djukic A, Jeremic M, Zivancevic SS 2009 Comparación de la influencia de los anticuerpos contra tiroglobulina en los valores de tiroglobulina sérica de dos inmunoensayos diferentes en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado posquirúrgico. *J Clin Lab Anal* 23:341–346.
778. Stanojevic M, Savin S, Cvejic D, Dukic A, Zivancevic SS 2009 Correlación de las concentraciones de tiroglobulina medidas por radioinmunoensayo y ensayo inmunoradiométrico y la influencia del anticuerpo contra tiroglobulina. *J Inmunoensayo Immunochem* 30:197–207.
779. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J 2004 Valor diagnóstico de las mediciones de tiroglobulina sérica en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides, un metanálisis estructurado . *Clin Endocrinol (Oxf)* 61: 61–74.
780. Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M 2005 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)* 62:376–379.
781. Cherk MH, Francis P, Topliss DJ, Bailey M, Kalff V 2012 Incidencia e implicaciones de tiroglobulina sérica negativa pero exploraciones de cuerpo entero con I-131 positivas en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado preparado con rhTSH o tiroides abstinenza hormonal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:734–740.
782. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A 2001 Resultado del cáncer de tiroides diferenciado con Tg sérica detectable y diagnóstico negativo (131I) exploración de todo el cuerpo: comparación de pacientes tratados con actividades altas de (131)I versus pacientes no tratados. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4092–4097.
783. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, Dicembrino F, Modoni S, Frusciante V, Di GA, Bruno R, Filetti S, Trischitta V 2006 Evaluación comparativa de humanos recombinantes niveles de tiroglobulina estimulada por tirotropina, gammagrafía de cuerpo entero con 131I y ecografía de cuello en el seguimiento de pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides que no han recibido tratamiento con yodo radiactivo. *J Clin Endocrinol Metab* 91:60–63.
784. Robbins RJ, Srivastava S, Shah A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, Tuttle RM 2004 Factores que influyen en la tiroglobulina sérica basal y recombinante estimulada por tirotropina humana en pacientes con carcinoma de tiroides metastásico. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6010–6016.
785. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A 2003 Un informe de consenso del papel de la tiroglobulina sérica como método de seguimiento para pacientes de bajo riesgo con carcinoma papilar de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1433–1441.
786. Eliminado.
787. Iervasi A, Iervasi G, Ferdegiani M, Solimeo C, Bottone A, Rossi L, Colato C, Zucchelli GC 2007 Relevancia clínica del ensayo de Tg altamente sensible en el seguimiento de pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:434–441.

788. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J 2010 La tiroglobulina basal sérica medida mediante un ensayo de segunda generación se correlaciona con la respuesta de tiroglobulina estimulada por tirotropina humana recombinante en pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides. *Tiroides* 20: 587–595.
789. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, La-denson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Lustre M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR III, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC 1999 Una comparación de la tirotropina humana recombinante y la abstinencia de hormona tiroidea para la detección de restos de tiroides o cáncer. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3877–3885.
790. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC 2001 Concentraciones séricas de tiroglobulina y resultados de la exploración de cuerpo entero (¹³¹I) en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides después de la administración de recombinante hormona estimulante de la tiroides humana. *J Nucl Med* 42:1470–1475.
791. Mazzaferri EL, Kloos RT 2002 ¿Es útil la exploración diagnóstica con yodo-131 con TSH humana recombinante en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides después de la ablación de tiroides? *J Clin Endocrinol Metab* 87:1490–1498.
792. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT 2002 Comparación clínica de la exploración con yodo radiactivo de todo el cuerpo y la tiroglobulina sérica después de la estimulación con tirotropina humana recombinante. *Tiroides* 12:37–43.
793. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G 2002 Valor pronóstico de las determinaciones seriadas de tiroglobulina sérica después de la tiroidectomía total para el cáncer diferenciado de tiroides. *J Endocrinol Invest* 25: 110–115.
794. Wartofsky L 2002 Manejo del cáncer de tiroides bien diferenciado de bajo riesgo basado únicamente en la medición de tiroglobulina después de la tirotropina humana recombinante. *Tiroides* 12:583–590.
795. Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van der Velde EA, Romijn JA, Smit JW 2002 ¿Tiene la terapia con yodo radiactivo efectos desventajosos en el carcinoma diferenciado de tiroides que no acumula yodo? *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:117–124.
796. Pacini F, Sabra MM, Tuttle RM 2011 Relevancia clínica del tiempo de duplicación de tiroglobulina en el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Tiroides* 21: 691–692.
797. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT 1999 Detección de carcinoma de tiroides diferenciado residual y recurrente mediante medición de tiroglobulina sérica. *Thyroid* 9:435–441.
798. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE 2002 TSH sérica, T(4) y anticuerpos tiroideos en la población de Estados Unidos (1988 a 1994): Examen nacional de salud y nutrición Encuesta (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489–499.
799. Spencer CA 2004 Desafíos de la medición de tiroglobulina (Tg) sérica en presencia de autoanticuerpos Tg. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3702–3704.
800. Bachelot A, Cailleur AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M 2002 Relación entre la carga tumoral y la tiroides sérica
- Nivel de globulina en pacientes con carcinoma papilar y folicular de tiroides. *Tiroides* 12:707–711.
801. Spencer C, Fatemi S 2013 Métodos de anticuerpos contra tiroglobulina (TgAb): puntos fuertes, dificultades y utilidad clínica para el seguimiento de pacientes TgAb positivos con cáncer de tiroides diferenciado. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27:701–712.
802. Nygaard B, Bentzen J, Laurberg P, Pedersen SM, Bas-tholt L, Handberg A, Rytter C, Godballe C, Faber J 2012 Gran discrepancia en los resultados de mediciones sensibles de anticuerpos contra tiroglobulina en el seguimiento de Cáncer de tiroides: un dilema diagnóstico. *Eur Tiroides J* 1: 193–197.
803. Hoofnagle AN, Becker JO, Wener MH, Heinecke JW 2008 Cuantificación de tiroglobulina, una proteína sérica de baja abundancia, mediante enriquecimiento de péptidos de inmunogeniedad y espectrometría de masas en tandem. *Clin Chem* 54:1796–1804.
804. Clarke NJ, Zhang Y, Reitz RE 2012 Un nuevo ensayo basado en espectrometría de masas para la medición precisa de tiroglobulina a partir de muestras de pacientes que contienen autoanticuerpos antitiroglobulina. *J Investig Med* 60:1157–1163.
805. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Abraham D, Hoofnagle AN, Meikle AW 2013 Medición de tiroglobulina mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tandem en suero y plasma en presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina. *Clin Chem*. 59:982–990.
806. Hoofnagle AN, Roth MY 2013 Revisión clínica: mejora de la medición de tiroglobulina sérica con espectrometría de masas. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1343–1352.
807. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A 2003 La tiroglobulina sérica recombinante estimulada con tirotropina humana combinada con ecografía del cuello tiene la mayor sensibilidad en la monitorización diferenciada Carcinoma de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3668–3673.
808. Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS 2007 Hallazgos ecográficos en el lecho quirúrgico después de la tiroidectomía: comparación de tumores recurrentes y lesiones no recurrentes. *J Ultrasound Med* 26:1359–1366.
809. Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De RD, Michels JJ, Reznik Y, Henry-Amar M 2008 La afectación macroscópica de los ganglios linfáticos y la disección del cuello predicen la recurrencia de los ganglios linfáticos en el carcinoma papilar de tiroides. *Eur J Endocrinol* 158:551–560.
810. Torres MR, Nobrega Neto SH, Rosas RJ, Martins AL, Ramos AL, da Cruz TR 2014 Tiroglobulina en el líquido de lavado de la biopsia de ganglios linfáticos: ¿cuál es su papel en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides? *Tiroides* 24:7–18.
811. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R 1999 Papel de la medición de tiroglobulina en biopsias por aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos cervicales en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Tiroides* 9:105–111.
812. Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, LiVolsi VA, Langer JE, Mandel SJ 2008 Utilidad de la medición de tiroglobulina en muestras de biopsia por aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos en el diagnóstico de carcinoma de tiroides recurrente. *Citodiario* 5:1–8.
813. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A 2002 Exploración diagnóstica de cuerpo entero con yodo 131

- Puede evitarse en pacientes con cáncer de tiroides que tienen niveles séricos de Tg estimulados indetectables después del tratamiento inicial. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1499–1501.
814. Tortolano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di GA, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V 2003 Tiroglobulina sérica y exploración de cuerpo entero con ^{131}I después de recombi- Estimulación nant de TSH humana en el seguimiento de pacientes de bajo riesgo con cáncer diferenciado de tiroides. *Eur J Endocrinol* 148:19–24.
815. Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, Bardet S 2009 Relevancia clínica de la tomografía computarizada por emisión de fotón único/tomografía computarizada del cuello y el tórax en la gammagrafía postablación (^{131}I) para cáncer de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2075–2084.
816. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T 2009 Impacto de la SPECT con $^{131}\text{I}/\text{TC}$ en espiral en la estadificación ganglionar del carcinoma diferenciado de tiroides en la primera radioablación. *J Nucl Med* 50:18–23.
817. Jeong SY, Lee SW, Kim HW, Song BI, Ahn BC, Lee J 2014 Aplicaciones clínicas de SPECT/CT después de la primera ablación con $\text{I}-131$ en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81:445–451.
818. Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitchzman M, Sandler MP, Delbeke D 2004 Impacto de las imágenes ^{131}I -SPECT/CT obtenidas con un sistema integrado en el seguimiento de pacientes con carcinoma de tiroides noma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1435–1442.
819. Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ 2011 Aplicaciones clínicas de ^{124}I -PET/CT en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38 (suplemento 1): S48–S56.
820. Van Nostrand D, Moreau S, Bandaru VV, Atkins F, Chennupati S, Mete M, Burman K, Wartofsky L 2010 (124)I tomografía por emisión de positrones versus (^{131}I) imágenes planas en la identificación de tejido tiroideo residual y/o metástasis en pacientes que tienen cáncer de tiroides bien diferenciado. *Tiroides* 20:879–883.
821. Phan HT, Jager PL, Paans AM, Plukker JT, Sturkenboom MG, Sluiter WJ, Wolffenbuttel BH, Dierckx RA, Links TP 2008 El valor diagnóstico de ^{124}I -PET en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:958–965.
822. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW 2007 El papel de la PET en el seguimiento de pacientes tratados por cánceres epiteliales diferenciados de tiroides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:112–121.
823. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonon M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM 2006 Pronóstico en tiempo real para el carcinoma de tiroides metastásico basado en $2-[^{18}\text{F}]\text{fluoro-2-desoxi-$ -Exploración por tomografía por emisión de positrones con D-glucosa. *J Clin Endocrinol Metab* 91:498–505.
824. Deandreas D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, Lumbroso J, Baudin E, Caillou B, Bidart JM, Schlumberger M 2011 ¿Las absorciones histológicas, inmunohistoquímicas y metabólicas (radioyodo y fluorodesoxiglucosa) los patrones de cáncer de tiroides metastásico se correlacionan con el resultado del paciente? *Cáncer endocr relacionalado* 18:159–169.
825. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, Ewertz ME, Bournaud C, Wahl RL, Sherman SI, Ladenson PW, Schlumberger M 2009 Evaluación del valor incremental de la estimulación con tirotropina recombinante antes de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con $2-[^{18}\text{F}]\text{fluoro-2-desoxi-D-glucosa}$ para localizar el cáncer de tiroides diferenciado residual. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1310–1316.
826. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, Lee IJ 2009 CT, MR, US, ^{18}F -FDG PET/CT y su uso combinado para la evaluación de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales en pacientes escamosos Carcinoma celular de cabeza y cuello. *Eur Radiol* 19:634–642.
827. Takashima S, Sone S, Takayama F, Wang Q, Kobayashi T, Horii A, Yoshida JI 1998 Carcinoma papilar de tiroides: diagnóstico por resonancia magnética de metástasis en los ganglios linfáticos. *AJR Am J Neuroradiol* 19:509–513.
828. Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI 2001 Detección por resonancia magnética de metástasis cervical de carcinoma diferenciado de tiroides. *Laringoscopio* 111:1905–1909.
829. Troubert ME, Cyana-Gorse F, Zagdanski AM, Noel-Wekstein S, Cattan P, Billotey C, Sarfati E, Rain JD 1999 Imágenes por resonancia magnética cervicomediastínica en el carcinoma papilar de tiroides persistente o recurrente: uso clínico y límites. *Tiroides* 9:591–597.
830. Wang JC, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, Matsuba H, Kobayashi S 2001 Invasión traqueal por carcinoma de tiroides: predicción mediante imágenes por resonancia magnética. *AJR Am J Roentgenol* 177:929–936.
831. Wang J, Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Ko-bayashi T, Kadoya M 2003 Invasión esofágica por carcinomas de tiroides: predicción mediante resonancia magnética. *J Comput Assist Tomogr* 27:18–25.
832. Lee DH, Kang WJ, Seo HS, Kim E, Kim JH, Son KR, Na DG 2009 Detección de ganglios linfáticos cervicales metastásicos en el carcinoma papilar de tiroides recurrente: tomografía computarizada versus tomografía computarizada por emisión de positrones. *J Comput Assist Tomogr* 33:805–810.
833. Rosario PW, Mourao GF, dos Santos JB, Calsolari MR 2014 ¿La terapia empírica con yodo radiactivo sigue siendo un enfoque válido para pacientes con cáncer de tiroides y tiroglobulina elevada? *Tiroides* 24:533–536.
834. Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, De'andreas D, Al Ghuzlan A, Chouquet C, Bidault F, Mirghani H, Lumbroso J, Hartl D, Baudin E, Schlumberger M 2012 Tratamiento postradioyodo completo -exploración corporal en la era de la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa para el carcinoma diferenciado de tiroides con niveles elevados de tiroglobulina sérica. *Tiroides* 22:832–838.
835. Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, Chen HY, Lee CH 1999 Supresión de la tiroglobulina con levotiroxina en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4549–4553.
836. Sugitani I, Fujimoto Y 2010 ¿La terapia posoperatoria de supresión de tirotropina realmente disminuye la recurrencia en el carcinoma papilar de tiroides? Un ensayo controlado aleatorio. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4576–4583.
837. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ, van der Horst-Schrivers AN, van der Horst IC, Kamphuisen PW, Plukker JT, Links TP, Lefrandt JD 2013 Largo plazo Mortalidad cardiovascular en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides: un estudio observacional. *J Clin Oncol* 31:4046–4053.

838. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R 2006 La terapia supresora de tirotropina a largo plazo con levotiroxina altera la elasticidad de las arterias pequeñas y grandes y aumenta la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con carcinoma de tiroides. *Tiroides* 16:381–386.
839. Taillard V, Sardinoux M, Oudot C, Fesler P, Rugale C, Raingeard I, Renard E, Ribstein J, du CG 2011 Detección temprana de disfunción diastólica ventricular izquierda aislada en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de alto riesgo en tratamiento supresor de TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75: 709–714.
840. Leeper RD 1973 El efecto de la terapia con 131 I sobre la supervivencia de pacientes con carcinoma de tiroides papilar o folicular metastásico. *J Clin Endocrinol Metab* 36:1143–1152.
841. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A 1982 Tiempo de supervivencia y "cura" en el carcinoma papilar y folicular de tiroides con metástasis a distancia: estadísticas después de la terapia de la Universidad de Michigan. *J Nucl Med* 23:561–568.
842. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G 2001 Supervivencia y modalidades terapéuticas en pacientes con metástasis óseas de carcinomas diferenciados de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1568–1573.
843. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW 2007 Manejo clínico y resultado del cáncer de tiroides papilar y folicular (diferenciado) que se presenta con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. *Cáncer* 110:1451–1456.
844. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M 2006 Resultado a largo plazo de 444 pacientes con metástasis a distancia de papilar y folicular Carcinoma de tiroides: beneficios y límites de la terapia con yodo radiactivo. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2892–2899.
845. Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L 2001 Ablación por radiofrecuencia de la recurrencia regional de una neoplasia maligna de tiroides bien diferenciada. *Cirugía* 130:971–977.
846. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR 2002 Inyección percutánea de etanol para el tratamiento de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. *AJR Am J Roentgenol* 178:699–704.
847. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, Pereira AM, Smit JW 2003 Resultado de la embolización paliativa de metástasis óseas en el carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3184–3189.
848. Misra S, Meiyappan S, Heus L, Freeman J, Rotstein L, Brierley JD, Tsang RW, Rodin G, Ezzat S, Goldstein DP, Sawka AM 2013 Experiencias de los pacientes después de la recurrencia local-regional del cáncer de tiroides: un estudio cualitativo. *J Surg Oncol* 108:47–51.
849. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Dominguez JM, Shah A, Tuttle RM 2012 Los ganglios linfáticos cervicales sospechosos detectados después de la tiroidectomía por cáncer papilar de tiroides generalmente permanecen estables durante años en pacientes adecuadamente seleccionados. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2706–2713.
850. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A 2011 Pronóstico de pacientes con carcinoma papilar de tiroides que muestra recurrencia posoperatoria en el cuello central. *Mundo J Surg* 35:767–772.
851. Uchida H, Imai T, Kikumori T, Hayashi H, Sato S, Noda S, Idota A, Kiuchi T 2013 Resultados de la cirugía a largo plazo para el carcinoma papilar de tiroides con recurrencia local. *Surg hoy* 43:848–853.
852. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Hol-comb GW III, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia MP 1998 Cáncer de tiroides diferenciado: determinantes de la progresión de la enfermedad en pacientes <21 años de edad en el momento del diagnóstico: un informe del Comité de Disciplina Quirúrgica del Grupo de Cáncer Infantil. *Ann Surg* 227:533–541.
853. Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, Ward DT, Parry R, McClellan D, Svec R, Adair C, Francis G 1998 El impacto del manejo quirúrgico inicial en el resultado en pacientes jóvenes con cáncer diferenciado de tiroides. *J Pediatr Surg* 33:1134–1138.
854. Chadwick D, Kinsman R, Walton P 2012 Asociación Británica de Cirujanos Endocrinios y Tiroides 2012. 4^a edición. Dendrite Clinical Systems, Ltd, Oxfordshire, Reino Unido, págs. 3–188.
855. Rosenthal MS, Angelos P, Cooper DS, Fassler C, Finder SG, Hays MT, Tendler B, Braunstein GD 2013 Directrices de ética clínica y profesional para la práctica de la tiroidología. *Tiroides* 23:1203–1210.
856. Yeh M, Bernet V, Ferris R, Loevner L, Mandel S, Orloff L, Randolph G, Steward D Declaración de la Asociación Estadounidense de Tiroides de 2015 sobre imágenes preoperatorias para la cirugía del cáncer de tiroides. *Tiroides* 25:3–14.
857. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Ke-bebew E, Shaha A, Steward DL, Tuttle RM 2014 Manejo de la enfermedad ganglionar recurrente/persistente en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: una revisión crítica de los riesgos y beneficios de la intervención quirúrgica versus vigilancia activa. *Tiroides* 25:15–27.
858. Phelan E, Kamani D, Shin J, Randolph GW 2013 Cirugía de cáncer de tiroides con revisión neuronal monitorizada: seguridad quirúrgica y respuesta de tiroglobulina. *Cirugía de cabeza y cuello de otorrinolaringol* 149:47–52.
859. Urken ML, Milas M, Randolph GW, Tufano R, Bergman D, Bernet V, Brett EM, Brierley JD, Cobin R, Doherty G, Klopper J, Lee S, Machac J, Mechanick JI, Orloff LA, Ross D, Smallridge RC, Terris DJ, Clain JB, Tuttle M 2015 Una revisión del tratamiento de los ganglios linfáticos metastásicos recurrentes y persistentes en el cáncer de tiroides bien diferenciado: una guía multifactorial para la toma de decisiones creada para Thyroid Cancer Care Collaborative. *Cabeza Cuello* 37:605–614.
860. Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman JL 2012 Predictores de enfermedad del cuello de nivel II y Vb en el cáncer papilar de tiroides metastásico. *Cirugía de cabeza y cuello del arco otorrinolaringológico* 138:1030–1033.
861. Eskander A, Merdad M, Freeman JL, Witterick IJ 2013 Patrón de diseminación al cuello lateral en el cáncer de tiroides metastásico bien diferenciado: una revisión sistemática y un metanálisis. *Tiroides* 23:583–592.
862. Schuff KG 2011 Manejo del carcinoma papilar de tiroides recurrente/persistente: eficacia de la opción quirúrgica. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2038–2039.
863. McCoy KL, Yim JH, Tublin ME, Burmeister LA, Ogilvie JB, Carty SE 2007 Guía ecográfica el mismo día en la reoperación del cáncer papilar de tiroides localmente recurrente. *Cirugía* 142:965–972.
864. Hughes DT, Laird AM, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM 2012 Disección reoperatoria de ganglios linfáticos para el cáncer papilar de tiroides recurrente y efecto sobre la tiroglobulina sérica. *Ann Surg Oncol* 19:2951–2957.

865. Roh JL, Kim JM, Park CI 2011 Compartimento central reoperación para tiroides diferenciada recurrente/persistente Cáncer: patrones de recurrencia, morbilidad y predicción. de hipocalcemia postoperatoria. *Ann Surg Oncol* 18:1312–1318.
866. Shaha AR 2012 Cáncer de tiroides diferenciado recurrente. *Práctica Endocr 18*:600–603.
867. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL 2004 Manejo y resultado de recurrentes Carcinoma de tiroides bien diferenciado. Arco otorrinolaringológico Cirugía de cabeza y cuello 130:819–824.
868. Clayman GL, Agarwal G, Edeiken BS, Waguespack SG, Roberts DB, Sherman SI 2011 Resultado a largo plazo de Disección integral del compartimento central en pacientes con carcinoma papilar de tiroides recurrente/persistente. *Tiroides* 21:1309–1316.
869. Clayman GL, Shellenberger TD, Ginsberg LE, Edeiken BS, El-Naggar AK, Sellin RV, Waguespack SG, Roberts DB, Mishra A, Sherman SI 2009 Enfoque y seguridad de Disección integral del compartimento central en pacientes con carcinoma papilar de tiroides recurrente. *Cabeza Cuello* 31:1152–1163.
870. Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF 1997 Reoperativo cirugía de tiroides. *Mundo J Surg* 21:644–647.
871. Erbil Y, Sari S, Agcaoglu O, Ersoz F, Bayraktar A, Salmaslioglu A, Gozkun O, Adalet I, Ozarmagan S 2010 Escisión radioguiada de ganglios linfáticos metastásicos en el carcinoma de tiroides: una técnica segura para pacientes previamente Compartimentos para el cuello operados. *Mundo J Surg* 34:2581–2588.
872. Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, Al Sobhi S, In-gemannsson S, Ahmed M, Al Mahfouz A 2002 Impacto de Disección de ganglios linfáticos cervicales en TG séricos y curso de la enfermedad en yodo radiactivo TG positivo papilar recurrente/persistente negativo en la exploración de todo el cuerpo cáncer de tiroides. *J Endocrinol Invest* 25:526–531.
873. Travagli JP, Cailleur AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C, Schlumberger M 1998 Combinación de yodo radiactivo (131I) y cirugía guiada por sonda para el carcinoma de tiroides persistente o recurrente. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2675–2680.
874. Lee L, Steward DL 2008 Cuello dirigido ecográficamente Disección para carcinoma de tiroides recurrente. *Laringoscopio* 118:991–994.
875. Actualización de Steward DL 2012 en la utilidad del nodo secundario Disección para el cáncer papilar de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3393–3398.
876. Rubello D, Salvatori M, Casara D, Piotto A, Toniato A, Gross MD, Al-Nahhas A, Muzzio PC, Pelizzo MR 2007 Cirugía radioguiada con 99mTc-sestamibi de locorregional 131 Cáncer de tiroides recurrente yodo negativo. *Eur J Surg Oncol* 33:902–906.
877. Eliminado.
878. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Haskjold Ol, Groholt KK, Berner A, Bjoro T, Jorgensen LH 2011 Eficacia de tratamiento con inyección percutánea de etanol guiada por ecografía en pacientes con un número limitado de metástasis ganglios linfáticos cervicales del carcinoma papilar de tiroides. *j Clin Endocrinol Metab* 96:2750–2755.
879. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW 2013 Resultado a largo plazo de la ablación percutánea con etanol guiada por ecografía de metástasis ganglionares cervicales "recurrentes" seleccionadas en 25 pacientes con TNM carcinoma papilar de tiroides en estadios III o IVA previamente tratados mediante cirugía y terapia con 131I. *Cirugía* 154:1448–1454.
880. Guenette JP, Monchik JM, Dupuy DE 2013 Ablación guiada por imágenes de recurrencia locorregional posquirúrgica de carcinoma de tiroides bien diferenciado comprobado mediante biopsia. *J Vasc Interv Radiol* 24:672–679.
881. Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH 2011 Cánceres de tiroides recurrentes sintomáticos inoperables: resultado preliminar de la ablación por radiofrecuencia. *Ann Surg Oncol* 18:2564–2568.
882. Baek JH, Kim YS, Sung JY, Choi H, Lee JH 2011 Control locorregional de metastásicos bien diferenciados Cáncer de tiroides mediante ablación por radiofrecuencia guiada por ecografía. *AJR Am J Roentgenol* 197:W331-W336.
883. Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE 2006 Ablación por radiofrecuencia y tratamiento con inyección percutánea de etanol para el carcinoma de tiroides bien diferenciado local y distante recurrente. *Ann Surg* 244:296–304.
884. Shin JE, Baek JH, Lee JH 2013 Radiofrecuencia y ablación con etanol para el tratamiento de la tiroides recurrente Cánceres: situación actual y desafíos. *Opinión actual Oncol* 25:14–19.
885. Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, Kim EK, Lee JH, Kim DW, Park JS, Kim KS, Baek SM, Lee Y, Chong S, Sim JS, Huh JY, Bae JI, Kim KT, Han SY, Bae MY, Kim YS, Baek JH 2012 Radiofrecuencia ablación de nódulos tiroideos benignos y tiroides recurrente Cánceres: declaración de consenso y recomendaciones. *Coreano J Radiol* 13:117–125.
886. Papini E, Bizzarri G, Bianchini A, Valle D, Misischi I, Guglielmi R, Salvatori M, Solbiati L, Crescenzi A, Pa-cell CM, Gharib H 2013 La ablación láser percutánea guiada por ultrasonido es eficaz para tratar pacientes seleccionados Metástasis ganglionares en el cáncer papilar de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E92-E97.
887. Sabra MM, Grewal RK, Tala H, Larson SM, Tuttle RM 2012 Resultados clínicos después del tratamiento empírico con yodo radiactivo terapia en pacientes con carcinoma de tiroides metastásico estructuralmente identificable derivado de células foliculares con diagnóstico negativo pero positivo post-terapia 131I exploraciones de todo el cuerpo. *Tiroides* 22:877–883.
888. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamed A, Evans DB, Clayman G, Sherman SI, Garden AS 2009 Radioterapia de haz externo posoperatoria para el cáncer diferenciado de tiroides: resultados y morbilidad con tratamiento conformal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:1083–1091.
889. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, Lian M, Wong RJ, Sabra M, Rao SS, Fagin JA, Tuttle RM, Lee NY 2014 Radioterapia de haz externo con o sin quimioterapia concurrente en el cáncer de tiroides no medular no anaplásico avanzado o recurrente. *J Surg Oncol* 110:375–382.
890. Ge JH, Zhao RL, Hu JL, Zhou WA 2004 Quirúrgico Tratamiento del carcinoma de tiroides avanzado con invasión aerodigestiva. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 39:237–240. (En chino.)
891. Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di CL, Semeraro A, Puma F 2004 Avanzado local Cáncer de tiroides: opciones terapéuticas. *Chir Ital* 56:501–508.
892. McCaffrey JC 2000 Evaluación y tratamiento de la invasión del tracto aerodigestivo por tiroides bien diferenciada carcinoma. *Control del cáncer* 7:246–252.

893. Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheu-mann GF, Klempnauer J 1999 Carcinoma de tiroides diferenciado invasivo: resección traqueal y procedimientos de reconstrucción en manos del cirujano endocrino. *Sur-gery* 126:1078–1087.
894. Czaja JM, McCaffrey TV 1997 El tratamiento quirúrgico de la invasión laringotraqueal por carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado. *Cirugía de cabeza y cuello del arco otolaringol* 123:484–490.
895. Haymart MR, Muenz DG, Stewart AK, Griggs JJ, Banerjee M 2013 Gravedad de la enfermedad y uso de yodo radiactivo para el cáncer de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 98:678–686.
896. Van Nostrand D 2009 Los beneficios y riesgos de la terapia con I-131 en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado. *Tiroides* 19:1381–1391.
897. Higashi T, Nishii R, Yamada S, Nakamoto Y, Ishizu K, Kawase S, Togashi K, Itasaki S, Hiraoka M, Misaki T, Konishi J 2011 La terapia inicial retrasada con yodo radiactivo resultó en una supervivencia deficiente en pacientes con enfermedad metastásica Carcinoma de tiroides diferenciado: un análisis estadístico retrospectivo de 198 casos. *J Nucl Med* 52:683–689.
898. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Moon DH, Sung TY, Yoon JH, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2011 Terapia radiactiva adyuvante después de la reoperación por cáncer papilar de tiroides locoregionalmente recurrente en pacientes que inicialmente se sometieron a tiroidectomía total y ablación de restos en dosis altas. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3695–3700.
899. Van Nostrand D, Wartofsky L 2007 Yodo radiactivo en el tratamiento del cáncer de tiroides. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:807–822, vii–viii.
900. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L 2002 Dosis de yodo radiactivo determinadas dosimétricamente para el tratamiento del carcinoma de tiroides metastásico. *Tiroides* 12:121–134.
901. Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, Botta F, Maccauro M, Aliberti G, Seregni E, Lassmann M, Bombardieri E 2009 Dosimetría individualizada en el tratamiento del cáncer de tiroides diferenciado metastásico . *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53:546–561.
902. Lassmann M, Reiners C, Lustre M 2010 Dosimetría y cáncer de tiroides: la dosis individual de yodo radiactivo. *Cáncer relacionado con el endocr* 17:R161-R172.
903. Verburg FA, Hanscheid H, Biko J, Hategan MC, Lass-mann M, Kreissl MC, Reiners C, Lustre M 2010 Terapia de alta actividad (131)I guiada por dosimetría en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides avanzado: experiencia inicial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:896–903.
904. Lassmann M, Hanscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Lustre M 2008 Serie del Comité de Dosimetría EANM sobre procedimientos operativos estándar para la dosimetría preterapéutica I: dosimetría de sangre y médula ósea en la terapia diferenciada del cáncer de tiroides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1405–1412.
905. Robbins RJ, Schlumberger MJ 2005 La evolución del papel del (131)I para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *J Nucl Med* 46 Suplemento 1:28S-37S.
906. Van Nostrand D, Atkins F, Moreau S, Aiken M, Kulkarni K, Wu JS, Burman KD, Wartofsky L 2009 Utilidad de la retención de yodo radiactivo en todo el cuerpo a las 48 horas para modificar la actividad empírica del 131-yodo para el Tratamiento del carcinoma metastásico de tiroides bien diferenciado. *Thyroid* 19:1093–1098.
907. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA 2003 Tratamiento con yodo radiactivo guiado por dosimetría en pacientes con cáncer de tiroides metastásico diferenciado: mayor dosis segura utilizando un enfoque adaptado al riesgo. *J Nucl Med* 44:451–456.
908. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereakes JG, Chen IW, Sperling MI, Saenger EL 1983 Relación entre la dosis de radiación efectiva y el resultado de la terapia con yodo radioactivo para el cáncer de tiroides. *N Engl J Med* 309: 937–941.
909. Thomas SR, Maxon HR, Kereakes JG 1976 Cuantificación in vivo de la radiactividad de la lesión utilizando métodos de conteo externo. *Medicina Física* 03:253–255.
910. Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J 2005 Terapia con yodo radiactivo para el cáncer de tiroides y el hipertiroidismo en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. *Tiroides* 15:1321–1331.
911. Driedger AA, Quirk S, McDonald TJ, Ledger S, Gray D, Wall W, Yoo J 2006 Un protocolo pragmático para la terapia de ablación estimulada por rhTSH con I-131 en pacientes con insuficiencia renal. *Clin Nucl Med* 31:454–457.
912. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J 2005 Carcinoma de tiroides diferenciado juvenil y el papel del radioyodo en su tratamiento: una revisión cualitativa. *Endocr Relat Cancer* 12:773–803.
913. Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, Reiners C, Hanscheid H 2011 I-131 actividades tan altas como administrables de forma segura (AHASA) para el tratamiento de niños y adolescentes con enfermedades avanzadas Cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1268–E1271.
914. Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X, Wu F 2010 Tratamiento con yodo radiactivo asistido por tirotropina humana recombinante (rhTSH) para el cáncer de tiroides diferenciado residual o metastásico. Revisión del sistema de base de datos Cochrane (11):CD008302.
915. Klubo-Gwiezdzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, Wartofsky L 2011 Eficacia de la actividad prescrita dosimétrica versus empírica de 131I para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3217–3225.
916. Lee JJ, Chung JK, Kim SE, Kang WJ, Park do J, Lee DS, Cho BY, Lee MC 2008 Dosis máxima segura de I-131 después del fracaso de la terapia estándar de dosis fija en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Ann Nucl Med* 22: 727–734.
917. Samuel AM, Rajashekharao B, Shah DH 1998 Metástasis pulmonares en niños y adolescentes con cáncer de tiroides bien diferenciado. *J Nucl Med* 39:1531–1536.
918. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, Robbins RJ, Larson SM 2004 Dosimetría específica del paciente para la terapia del cáncer de tiroides con 131I utilizando PET con 124I y dosimetría interna tridimensional (3D- ID) software. *J Nucl Med* 45:1366–1372.
919. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A 2008 Protocolo de dosificación PET con 124I optimizado para la terapia con yodo radiactivo del cáncer de tiroides diferenciado. *J Nucl Med* 49:1017–1023.
920. Pettinato C, Monari F, Nanni C, Allegri V, Marcatili S, Civollani S, Cima S, Spezi E, Mazzarotto R, Fanti S 2012 Utilidad de las imágenes PET/CT con 124I para predecir las dosis absorbidas en pacientes afectados por cáncer de tiroides metastásico y tratado con 131I. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 56:509–514.

921. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, Hebestreit H, Kirinjuk S, Baranowski O, Marlowe RJ, Demidchik E, Drozd V, Demidchik y 2013 Veinticinco años después de Chernobyl: Resultado del tratamiento con yodo radiactivo en niños y adolescentes con carcinoma diferenciado de tiroides inducido por radiación de muy alto riesgo. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3039–3048.
922. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM 2007 Defectos en el metabolismo del yoduro en el cáncer de tiroides e implicaciones para el seguimiento y tratamiento de los pacientes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:260–269.
923. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M, Bur-man K, Wartofsky L 2006 La frecuencia relativa en qué dosis empíricas de yodo radiactivo potencialmente tratar excesiva o insuficientemente a los pacientes con enfermedad metastásica. Cáncer de tiroides bien diferenciado. *Tiroides* 16:1019–1023.
924. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, Chan CY 2006 Los regímenes empíricos de dosificación de yodo radiactivo con frecuencia exceden los niveles máximos de actividad tolerados en pacientes ancianos con tiroides cáncer. *J Nucl Med* 47:1587–1591.
925. Rudavsky AZ, Freeman LM 1997 Tratamiento del cáncer de tiroides metastásico con exploración negativa y tiroglobulina positiva utilizando yodo radiactivo 131I y hormona estimulante de la tiroides humana recombinante. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 11–14.
926. Ringel MD, Ladenson PW 1996 Precisión diagnóstica de escaneo de 131I con tirotropina humana recombinante versus abstinencia de hormona tiroidea en un paciente con Carcinoma metastásico de tiroides e hipopituitarismo. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1724–1725.
927. Lustre M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C 2000 Uso de humanos recombinantes tirotropina antes del tratamiento con yodo radiactivo en pacientes con Carcinoma diferenciado de tiroides avanzado. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3640–3645.
928. Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C, Villa G, Taddei GZ, Scopinaro G, Boni G, Bodei L, Rabitti C, Molinari E, Bianchi R 2000 Experiencia clínica con recombinante tirotropina humana (rhTSH) en el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Cáncer Bioter Radiofarmacia* 15:211–217.
929. Perros P 1999 Estimulante de tiroides humano recombinante hormona (rhTSH) en la radioablación de células bien diferenciadas Cáncer de tiroides: experiencia terapéutica preliminar. *J En-docrinol Invest* 22:30–34.
930. Lippi F, Capezzzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, Pacini F 2001 Tratamiento con yodo radiactivo de Cáncer de tiroides diferenciado metastásico en pacientes que toman L-tiroxina, utilizando TSH humana recombinante. *Eur J Endocrinol* 144:5–11.
931. Pellegriti G, Scollo C, Giuffrida D, Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V 2001 Utilidad del humano recombinante tirotropina en el tratamiento radiometabólico de pacientes seleccionados pacientes con cáncer de tiroides. *Tiroides* 11:1025–1030.
932. Adler ML, Macapinlac HA, Robbins RJ 1998 Tratamiento con yodo radioactivo del cáncer de tiroides con la ayuda de tirotropina humana recombinante. *Práctica Endocr* 4:282–286.
933. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI 1997 Pronóstico y tratamiento de metástasis cerebrales en carcinoma de tiroides. *j Clin Endocrinol Metab* 82:3637–3642.
934. Lau WF, Zacharin MR, Waters K, Wheeler G, Johnston V, Hicks RJ 2006 Manejo de la tiroides pediátrica carcinoma: experiencia reciente con humanos recombinantes hormona estimulante de la tiroides en preparación para la terapia con yodo radiactivo. *Interno Med J* 36:564–570.
935. Potzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Be-cherer A, Pirich C, Dudczak R 2006 Comparación de la captación de yodo en tejido tumoral y no tumoral bajo privación de hormona tiroidea y con tirotropina humana recombinante en pacientes con cáncer de tiroides. *Clin En-docrinol (Oxf)* 65:519–523.
936. Vargas GE, Uy H, Bazán C, Guise TA, Bruder JM 1999 Hemiplejía después de tirotropina alfa en un paciente hipotiroideo con carcinoma de tiroides metastásico en el cerebro. *j Clin Endocrinol Metab* 84:3867–3871.
937. Robbins RJ, Voelker E, Wang W, Macapinlac HA, Larson SM 2000 Uso compasivo de recombinante tirotropina humana para facilitar la terapia con yodo radiactivo: caso informe y revisión de la literatura. *Práctica Endocr* 6:460–464.
938. Braga M, Ringel MD, Cooper DS 2001 Aumento repentino del tumor tiroideo recurrente local después de la administración de TSH humana recombinante. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5148–5151.
939. Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R 1987 Litio como coadyuvante de la captación de yodo-131I en el tratamiento de pacientes con tiroides bien diferenciada carcinoma. *Clin Nucl Med* 12:644–647.
940. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J 1999 Litio como potencial adyuvante a la terapia con 131I de pacientes metastásicos, bien Carcinoma diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 84:912–916.
941. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MP, Pereira AM, Morreau J, Kievit J, Romijn JA, Smit JW 2006 Litio como adyuvante de la terapia con yodo radiactivo en el carcinoma diferenciado de tiroides: clínico e in vitro. estudios. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:617–624.
942. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, Ventroni G, Antonaci A, Vestri AR 2004 Metástasis pulmonares de carcinoma diferenciado de tiroides. Una experiencia de 40 años. *Q J Nucl Med Mol Imágenes* 48: 12–19.
943. Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C 2004 Papilar Carcinomas de tiroides con metástasis pulmonares. *Tiroides* 14: 1091–1096.
944. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shahar AR 2003 Indicadores pronósticos de resultados en pacientes con distancia. Metástasis de carcinoma diferenciado de tiroides. *Mermelada Coll Surg* 197:191–197.
945. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B 2002 Seguimiento a largo plazo de pacientes con metástasis óseas de tiroides diferenciada Carcinoma: ¿cirugía o terapia convencional? *Clin En-docrinol (Oxf)* 56:377–382.
946. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, Robbins RJ 2000 Metástasis óseas de Carcinoma de tiroides: características clínicas y pronóstico. variables en ciento cuarenta y seis pacientes. *Tiroides* 10: 261–268.
947. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francesc C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C 1996 Tratamiento con yodo radiactivo y radioterapia externa para metástasis pulmonares y óseas del carcinoma de tiroides. *J Nucl Med* 37:598–605.

948. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID 1995 Metástasis a distancia en el carcinoma papilar de tiroides: 100 casos observados en una institución durante 5 décadas. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2041–2045.
949. Foote RL, Brown PD, Garcés YI, McIver B, Kasperbauer JL 2003 ¿Tiene alguna función la radioterapia en el tratamiento del carcinoma de células de Hürthle? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1067–1072.
950. Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, Guthrie LC, Skarulis MC, Reynolds JC, Merino MJ, Schrump DS, Libutti SK, Alexander HR Jr, Sarlis NJ 2003 Papel de la metastasectomía en el tratamiento del carcinoma de tiroides: los NIH ex- experiencia. *J Surg Oncol* 82:10–18.
951. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Cic-carelli A, Nuzzo V, Abbruzzese A, Lupoli G 2001 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* 84:1586–1590.
952. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K, Ito K, Tanaka S 1999 Causas inmediatas de muerte en el carcinoma de tiroides: análisis clínico-patológico de 161 casos mortales. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4043–4049.
953. Brose MS, Smit J, Capdevila J, Elisei R, Nutting C, Pi-toia F, Robinson B, Schlumberger M, Shong YK, Ta-kami H 2012 Enfoques regionales para el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada refractaria al yodo radiactivo Carcinoma diferenciado de tiroides. *Experto Rev Anticancer Ther* 12:1137–1147.
954. Sabra MM, Domínguez JM, Grewal RK, Larson SM, Ghossein RA, Tuttle RM, Fagin JA 2013 Resultados clínicos y perfil molecular de cánceres de tiroides diferenciados con metástasis a distancia ávidas de yodo radiactivo. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E829–E836.
955. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW 1962 La relación de la dosimetría de yodo radiactivo con los resultados y las complicaciones en el tratamiento del cáncer de tiroides metastásico. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 87:171–182.
956. Hebestreit H, Biko J, Drozd V, Demidchik Y, Burkhardt A, Trusen A, Beer M, Reiners C 2011 Fibrosis pulmonar en jóvenes tratados con yodo radiactivo para cáncer de tiroides juvenil y metástasis pulmonares después de Chernobyl. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1683–1690.
957. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabruscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, Gunalp B, Ozguven MA 2004 Tratamiento con yodo-131 y TC de alta resolución: resultados en pacientes con metástasis pulmonares de carcinoma diferenciado de tiroides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:825–830.
958. Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T 2005 Carcinoma diferenciado de tiroides en niños y adultos jóvenes: evaluación de la respuesta al tratamiento. *Clin Nucl Med* 30:387–390.
959. Van Nostrand D, Freitas J 2006 Efectos secundarios del 131I para la ablación y el tratamiento del carcinoma de tiroides bien diferenciado. En: Wartofsky L, Van Nostrand D (eds) Cáncer de tiroides: una guía completa para el tratamiento clínico. 2da edición. Humana Press, Totowa, Nueva Jersey, págs. 459–485.
960. Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY 2012 Riesgo de segunda neoplasia maligna primaria en el carcinoma diferenciado de tiroides tratado con terapia con yodo radiactivo. *Cirugía* 151:844–850.
961. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP 2009
- Segundo riesgo de malignidad primaria después del tratamiento con yodo radiactivo para el cáncer de tiroides: una revisión sistemática y un metanálisis. *Tiroides* 19:451–457.
962. Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA 2002 Falta de impacto de la terapia con yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides derivado de células foliculares y diagnóstico de gammagrafía de cuerpo entero con tg positivo. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1521–1526.
963. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK 2003 Efectos de las dosis terapéuticas de 131I en pacientes con carcinoma papilar de tiroides con niveles elevados de tiroglobulina y gammagrafía de cuerpo entero con 131I negativa: estudio comparativo. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:421–427.
964. Ma C, Kuang A, Xie J 2009 Terapia con yodo radiactivo para el carcinoma diferenciado de tiroides con metástasis positivas para tiroglobulina y negativas para yodo radiactivo. Sistema de base de datos Cochrane Rev1–38.
965. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, Robbins RJ 2001 Resistencia de las lesiones de cáncer de tiroides metastásico ávido de [18F]-fluorodesoxiglucosa al tratamiento con dosis altas de yodo radiactivo. *Tiroides* 11:1169–1175.
966. Salvatore B, Paone G, Klain M, Storto G, Nicolai E, D'Amico D, Della Morte AM, Pace L, Salvatore M 2008 PET/CT con fluorodesoxiglucosa en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado y tiroglobulina elevada después de tiroidectomía total y (131)I ablación. *Q J Nucl Med Mol Imágenes* 52:2–8.
967. Kloos RT 2008 Abordaje del paciente con tiroglobulina sérica positiva y gammagrafía con yodo radiactivo negativa después del tratamiento inicial para el cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1519–1525. 968. van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, Dullaart RP, Links TP 2003 Resultado en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado con exploración diagnóstica negativa de todo el cuerpo y tiroglobulina estimulada detectable. *Eur J Endocrinol* 148:589–596.
969. Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I 2004 Tratamiento del cáncer de tiroides positivo para tiroglobulina yodo negativo: diferencias en el resultado en pacientes con macrometástasis y pacientes con micrometástasis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1500–1504.
970. Yim JH, Kim EY, Bae KW, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Yoon JH, Shong YK 2013 Consecuencia a largo plazo de la tiroglobulina elevada en el cáncer diferenciado de tiroides. *Tiroides* 23:58–63.
971. Black EG, Sheppard MC, Hoffenberg R 1987 Mediciones seriadas de tiroglobulina sérica en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 27:115–120.
972. Huang SH, Wang PW, Huang YE, Chou FF, Liu RT, Tung SC, Chen JF, Kuo MC, Hsieh JR, Hsieh HH 2006 Seguimiento secuencial de tiroglobulina sérica y exploración de cuerpo entero en pacientes con cáncer de tiroides sin inicial me-tastasis. *Tiroides* 16:1273–1278.
973. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F 1997 Terapia con 131I para niveles elevados de tiroglobulina. *Tiroides* 7:273–276.
974. Ma C, Xie J, Kuang A 2005 ¿Está justificada la terapia empírica con 131I para pacientes con tiroglobulina positiva y resultados negativos de exploración de todo el cuerpo con 131I? *J Nucl Med* 46:1164–1170.
975. Chao M 2010 Manejo del cáncer diferenciado de tiroides con aumento de tiroglobulina y diagnóstico negativo.

- Exploración de cuerpo entero con yodo radiactivo. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 22:438–447.
976. Sinha P, Conrad GR, West HC 2011 Respuesta de la tiroglobulina a la terapia con yodo radiactivo en el síndrome de gammagrafía con yodo negativo elevado con tiroglobulina (TENIS). *Anticancer Res* 31:2109–2112.
977. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ 1994 Tiroglobulina sérica en el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado tratado. *J Clin Endocrinol Metab* 79:98–105.
978. Kim WG, Ryu JS, Kim EY, Lee JH, Baek JH, Yoon JH, Hong SJ, Kim ES, Kim TY, Kim WB, Shong YK 2010 La terapia empírica con dosis altas de yodo 131 carece de eficacia para el cáncer papilar de tiroides tratado pacientes con tiroglobulina sérica detectable, pero ecografía cervical y tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa negativas. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1169–1173.
979. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V 2011 Curso favorable de la enfermedad después de una remisión incompleta del tratamiento con (131)I en niños con metástasis pulmonares de carcinoma papilar de tiroides: seguimiento de 10 años. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:651–655.
980. Schlumberger M, Arcangioli O, PiekarSKI JD, Tubiana M, Parmentier C 1988 Detección y tratamiento de metástasis pulmonares de carcinoma diferenciado de tiroides en pacientes con radiografías de tórax normales. *J Nucl Med* 29:1790–1794.
981. Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, Minnig P, Muller-Brand J, Muller B 2007 El perfil de seguridad dental de la terapia con yodo radiactivo en dosis altas para el cáncer de tiroides: resultados a largo plazo de un estudio de cohorte longitudinal. *J. Nucl Med* 48:1620–1625.
982. Kioo RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA 2002 Obstrucción del sistema de drenaje nasolágrimal por terapia con yodo radiactivo para el carcinoma de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5817–5820.
983. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, Brewster DH, Scelo G, Pukkala E, Hemminki K, Anderson A, Tracey E, Friis S, McBride ML, Kee-Seng C, Pompe-Kirn V, Kliewer EV, Tonita JM, Jonasson JG, Martos C, Boffetta P, Brennan P 2006 Segundos cánceres primarios en pacientes con cáncer de tiroides: un estudio multinacional de vinculación de registros. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1819–1825.
984. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, Straus S, Brierley JD, Tsang RW, Gafni A, Rotstein L, Sawka AM 2007 Segundo riesgo de malignidad primaria en sobrevivientes de cáncer de tiroides: una revisión sistemática y metanálisis. *Tiroides* 17:1277–1288.
985. Almeida JP, Sanabria AE, Lima EN, Kowalski LP 2011 Efectos secundarios tardíos del yodo radiactivo sobre la función de las glándulas salivales en pacientes con cáncer de tiroides. *Cabeza Cuello* 33:686–690.
986. Mandel SJ, Mandel L 2003 El yodo radiactivo y las glándulas salivales. *Tiroides* 13:265–271.
987. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S 2005 ¿El caramelo de limón disminuye el daño de las glándulas salivales después de la terapia con yodo radiactivo para el cáncer de tiroides? *J Nucl Med* 46:261–266.
988. Jentzen W, Balschweid D, Schmitz J, Freudenberg L, Eising E, Hilbel T, Bockisch A, Stahl A 2010 La influencia de la estimulación del flujo de saliva en la dosis de radiación absorbida en las glándulas salivales durante el yodo radiactivo.
- Terapia del cáncer de tiroides mediante imágenes PET/CT con 124I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:2298–2306.
989. Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, Wexler J, Kulkarni K, Atkins F, Mete M, Gadwale G 2010 Radiofarmacocinética del yodo radiactivo en las glándulas parótidas después de la administración de jugo de limón. *Tiroides* 20:1113–1119.
990. Bomeli SR, Schaitkin B, Carrau RL, Walvekar RR 2009 Sialendoscopia intervencionista para el tratamiento de la sialoadenitis inducida por yodo radiactivo. *Laringoscopio* 119:864–867.
991. Prendes BL, Orloff LA, Eisele DW 2012 Sialendoscopia terapéutica para el tratamiento de la sialadenitis con yodo radiactivo. *Cirugía de cabeza y cuello del arco otorrinolaringológico* 138:15–19.
992. Bhayani MK, Acharya V, Kongiatkamon S, Farah S, Roberts DB, Sterba J, Chambers MS, Lai SY 2015 Sialendoscopia para pacientes con sialadenitis y xerostomía inducidas por yodo radiactivo. *Tiroides* 25:834–838.
993. Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R 2001 El desarrollo del carcinoma de mama en mujeres con carcinoma de tiroides. *Cáncer* 92:225–231.
994. Perry WF, Hughes JF 1952 La excreción urinaria y la captación tiroidea de yodo en la enfermedad renal. *J Clin Invest* 31:457–463.
995. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C 2002 Pronóstico de fertilidad y función ovárica después del tratamiento con yodo radiactivo para el cáncer de tiroides. *Postgrado Med J* 78:92–93.
996. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L 1995 Evaluación de la fertilidad femenina y la carcinogénesis después de la terapia con yodo-131 para el carcinoma diferenciado de tiroides. *J Nucl Med* 36:21–27.
997. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP 2008 Una revisión sistemática que examina los efectos del yodo radioactivo terapéutico en los ovarios función y embarazo futuro en mujeres sobrevivientes de cáncer de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:479–490.
998. Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, Harari A, Yeh MW 2015 Resultados reproductivos y complicaciones no oncológicas después de la ablación con yodo radiactivo para el cáncer de tiroides bien diferenciado. *Tiroides* 25:133–138.
999. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, Pinchera A, Parmentier C 1996 La exposición al yodo radiactivo-131 para gammagrafía o terapia no impide el embarazo en pacientes con cáncer de tiroides. *J Nucl Med* 37:606–612.
1000. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbe M, Ceccarelli C, Schwartz C, Henri-Amar M, Bardet S, De Vathaire F 2008 Administración terapéutica de 131I para el cáncer diferenciado de tiroides: dosis de radiación a los ovarios y resultado de los embarazos. *J Nucl Med* 49:845–852.
1001. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F 2001 La terapia con 131I para el cáncer diferenciado de tiroides conduce a un inicio más temprano de la menopausia: resultados de un estudio retrospectivo. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3512–3515.
1002. Bakheet SM, Powe J, Hammami MM 1998 Captación mamaria unilateral de yodo radiactivo. *Clin Nucl Med* 23:170–171.
1003. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, Brierley JD, Edinboro CH, Rosenthal D, Thomas MJ,

- Wexler JA, Asamoah E, Avram AM, Milas M, Greenlee C 2011 Seguridad de la radiación en el tratamiento de pacientes con enfermedades de la tiroides con yodo radiactivo 131I: recomendaciones prácticas de la Asociación Estadounidense de Tiroides. *Thyroid* 21:335–346.
1004. Bernard N, Jantzen H, Becker M, Pecriau C, Benard-Laribière A, Montastruc JL, Descotes J, Vial T 2015 Efectos adversos graves de la bromocriptina en la inhibición de la lactancia: una encuesta de farmacovigilancia. *BJOG* 122:1244–1251.
1005. Wickers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D 2000 Función testicular después de la terapia con yodo radiactivo para el carcinoma de tiroides. *Eur J Nucl Med* 27:503–507.
1006. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C 2002 Dosis testicular y fertilidad en hombres después de la terapia con I (131) para el cáncer de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56: 755–758.
1007. Lushbaugh CC, Casarett GW 1976 Los efectos de la irradiación gonadal en la radioterapia clínica: una revisión. *Cáncer* 37:1111–1125.
1008. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ 1976 Historias posteriores de fertilidad y nacimiento de niños y adolescentes tratados con 131I para el cáncer de tiroides. *J Nucl Med* 17:460–464.
1009. Mazzaferri EL 2002 Daño gonadal por terapia con 131I para el cáncer de tiroides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:313–314.
1010. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Lustre M, Pitoia F, Pacini F 2014 Definición y tratamiento del cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radiactivo. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:356–358.
1011. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J 2009 Nuevos criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos: guía RECIST revisada (versión 1.1). *Eur J Cáncer* 45:228–247.
1012. Schlumberger M, Sherman SI 2012 Abordaje del paciente con cáncer de tiroides diferenciado avanzado. *Eur J Endocrinol* 166:5–11.
1013. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnar I, Schlumberger MJ 2014 Sorafenib en el cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, refractario al yodo radiactivo: un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego. *Lanceta* 384:319–328.
1014. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Dutrus CE, de las Heras B, Zhu J, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianou-kakis AG, Kiyota N, Hiram M, Kim SB, Krzyzanowska MK, Sherman SI 2014 Un ensayo de fase 3, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de lenvatinib (E7080) en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario a 131I (SELECT). *J Clin Oncol* 32:5S. (Abstracto.).
1015. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben HM, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP 2011 Radioterapia adyuvante de todo el cerebro versus observación después de radiocirugía o resección quirúrgica de una a tres metástasis cerebrales: resultados del estudio EORTC 22952-26001. *J Clin Oncol* 29:134–141.
1016. Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, Pulido M, Descat E, Devillers A, Meunier C, Leboulleux S, de Baeré T, Galy-Lacour C, Lagoarde-Segot L, Cazeau AL 2013 Precisión diagnóstica de la PET/TC con 18F-FDG para evaluar la respuesta al tratamiento de ablación por radiofrecuencia en metástasis pulmonares: un estudio prospectivo multicéntrico. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:1817–1827.
1017. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, Mayr NA, Wang JZ, Pa-piez L, Teh BS, Igarry RC, Cardenes HR, Timmerman RD 2010 Radioterapia corporal estereotáctica: una nueva modalidad de tratamiento. *Nat Rev Clin Oncol* 7:44–54.
1018. Lo SS, Fakiris AJ, Teh BS, Cardenes HR, Henderson MA, Forquer JA, Papiez L, Igarry RC, Wang JZ, Li K, Mayr NA, Timmerman RD 2009 Radioterapia corporal estereotáctica para oligometástasis. *Experto Rev Anticancer Ther* 9:621–635.
1019. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Marteau V, Lasser P, Roche A 2000 Ablación por radiofrecuencia de 100 metástasis hepáticas con un seguimiento medio de más de 1 año. *AJR Am J Roentgenol* 175:1619–1625.
1020. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS 2001 Ablación percutánea por radiofrecuencia de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal: resultados a largo plazo en 117 pacientes. *Radiología* 221:159–166. 1021. de Baere T, Palussière J, Auperin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, Dromain C, Ravaud A, Tebboone N, Boige V, Malka D, Lafont C, Ducreux M 2006 Eficacia local a medio plazo y supervivencia después Ablación por radiofrecuencia de tumores de pulmón con seguimiento mínimo de 1 año: evaluación prospectiva. *Radiología* 240:587–596.
1022. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A 2008 Respuesta a la ablación por radiofrecuencia de tumores pulmonares: una intención prospectiva Ensayo clínico multicéntrico "to-treat" (estudio RAPTURE). *Lancet Oncol* 9:621–628.
1023. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Maus TP, Welch TJ, Wong GY, Sloan JA, Novotny PJ, Petersen IA, Beres RA, Regge D, Capanna R, Saker MB, Gronemeyer DH, Gevargez A, Ahrar K, Choti MA, de Baere TJ, Rubin J 2004 Ablación percutánea por radiofrecuencia guiada por imágenes de metástasis dolorosas que afectan al hueso: un estudio multicéntrico. *J Clin Oncol* 22:300–306.
1024. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, Hanna L, Blume JD, Ahrar K, Lopez R, Safran H, DiPetrillo T 2010 Ablación percutánea por radiofrecuencia de metástasis óseas dolorosas: un ensayo multicéntrico del American College of Radiology Imaging Network. *Cancer* 116:989–997.
1025. Deandrea D, Leboulleux S, Dromain C, Auperin A, Coulot J, Lumbroso J, Deschamps F, Rao P, Schlumberger M, de Baere T 2011 Papel de la PET/CT con FDG y la CT de tórax en el seguimiento de Lesiones pulmonares tratadas con ablación por radiofrecuencia. *Radiología* 258:270–276.
1026. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, Plukker JT, van der Jagt EJ, de Jong KP 2008 Ablación por radiofrecuencia de metástasis hepáticas del carcinoma de tiroides. *Tiroides* 18:1105–1110.
1027. Quan GM, Pointillart V, Palussière J, Bonichon F 2012 Tratamiento multidisciplinario y supervivencia de pacientes con metástasis vertebrales de carcinoma de tiroides. *Tiroides* 22:125–130.
1028. Kurup AN, Callstrom MR 2010 Ablación de metástasis esqueléticas: estado actual. *J Vasc Interv Radiol* 21:S242-S250.

1029. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC 2003 Manejo de metástasis cerebrales de carcinoma de tiroides: un estudio de 16 casos confirmados patológicamente durante 25 años. *Cáncer* 98: 356–362.
1030. Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, Carrat X, Lagarde P, Cazeau AL, Italiano A, Sargas P, Kantor G, Loiseau H, Bonichon F 2014 Metástasis cerebrales de carcinoma de tiroides: un estudio retrospectivo de 21 pacientes. *Tiroides* 24:270–276.
1031. Chow CJ, Habermann EB, Abraham A, Zhu Y, Vickers SM, Rothenberger DA, Al-Refaie WB 2013 ¿La inscripción en ensayos sobre el cáncer mejora la supervivencia? *J Am Coll Surg* 216:774–780.
1032. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ 2013 Evidencia clínica, de seguridad y económica en el cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radiactivo: una revisión sistemática de la literatura. *Tiroides* 23:392–407.
1033. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, Gomez JM, Bonichon F, Leenhardt L, Soufflet C, Licour M, Schlumberger MJ 2012 Vandetanib en tiroides diferenciado localmente avanzada o metastásica cáncer: un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego. *Lancet Oncol* 13:897–905.
1034. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI 2015 Lenvatinib versus placebo en el cáncer de tiroides refractario al yodo radiactivo. *N Engl J Med* 372:621–630.
1035. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim S, Bycott P, Tortorici M, Shalinsky DR, Liau KF, Cohen RB 2008 Axitinib es un tratamiento activo para Todos los subtipos histológicos de cáncer de tiroides avanzado: resultados de un estudio de fase II. *J Clin Oncol* 26:4708–4713.
1036. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, Rubin J, Sideras K, Morris JC III, McIver B, Burton JK, Webster KP, Bieber C, Traynor AM, Flynn PJ, Goh BC, Tang H, Ivy SP, Erlichman C 2010 Eficacia de pazopanib en cánceres de tiroides diferenciados metastásicos, refractarios al yodo radiactivo y progresivos: resultados de un estudio de consorcio de fase 2. *Lancet Oncol* 11:962–972.
1037. Carr LL, Mankoff DA, Goullart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, Bauman JE, Martins RG Estudio de fase II de 2010 de sunitinib diario en cáncer de tiroides diferenciado resistente al yodo, positivo para FDG-PET, y carcinoma medular metastásico de la tiroides con correlación de imagen funcional-envejecimiento. *Clin Cancer Res* 16:5260–5268.
1038. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C 1990 Quimioterapia en el cáncer de tiroides metastásico no anaplásico: experiencia en el Institut Gustave-Roussy. *Tumor* 76:480–483.
1039. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK 2012 Metanálisis de ensayos controlados aleatorios para la incidencia y el riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento en pacientes con cáncer tratados con inhibidores de la tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular. *J Clin Oncol* 30:871–877.
1040. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E 2012 Análisis a largo plazo de la eficacia y tolerabilidad del sorafenib en radioterapia avanzada
1029. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC 2003 Manejo de metástasis cerebrales de carcinoma de tiroides: un estudio de 16 casos confirmados patológicamente durante 25 años. *Cáncer* 98: 356–362.
1030. Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, Carrat X, Lagarde P, Cazeau AL, Italiano A, Sargas P, Kantor G, Loiseau H, Bonichon F 2014 Metástasis cerebrales de carcinoma de tiroides: un estudio retrospectivo de 21 pacientes. *Tiroides* 24:270–276.
1031. Chow CJ, Habermann EB, Abraham A, Zhu Y, Vickers SM, Rothenberger DA, Al-Refaie WB 2013 ¿La inscripción en ensayos sobre el cáncer mejora la supervivencia? *J Am Coll Surg* 216:774–780.
1032. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ 2013 Evidencia clínica, de seguridad y económica en el cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radiactivo: una revisión sistemática de la literatura. *Tiroides* 23:392–407.
1033. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, Gomez JM, Bonichon F, Leenhardt L, Soufflet C, Licour M, Schlumberger MJ 2012 Vandetanib en tiroides diferenciado localmente avanzada o metastásica cáncer: un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego. *Lancet Oncol* 13:897–905.
1034. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI 2015 Lenvatinib versus placebo en el cáncer de tiroides refractario al yodo radiactivo. *N Engl J Med* 372:621–630.
1035. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim S, Bycott P, Tortorici M, Shalinsky DR, Liau KF, Cohen RB 2008 Axitinib es un tratamiento activo para Todos los subtipos histológicos de cáncer de tiroides avanzado: resultados de un estudio de fase II. *J Clin Oncol* 26:4708–4713.
1036. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, Rubin J, Sideras K, Morris JC III, McIver B, Burton JK, Webster KP, Bieber C, Traynor AM, Flynn PJ, Goh BC, Tang H, Ivy SP, Erlichman C 2010 Eficacia de pazopanib en cánceres de tiroides diferenciados metastásicos, refractarios al yodo radiactivo y progresivos: resultados de un estudio de consorcio de fase 2. *Lancet Oncol* 11:962–972.
1037. Carr LL, Mankoff DA, Goullart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, Bauman JE, Martins RG Estudio de fase II de 2010 de sunitinib diario en cáncer de tiroides diferenciado resistente al yodo, positivo para FDG-PET, y carcinoma medular metastásico de la tiroides con correlación de imagen funcional-envejecimiento. *Clin Cancer Res* 16:5260–5268.
1038. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C 1990 Quimioterapia en el cáncer de tiroides metastásico no anaplásico: experiencia en el Institut Gustave-Roussy. *Tumor* 76:480–483.
1039. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK 2012 Metanálisis de ensayos controlados aleatorios para la incidencia y el riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento en pacientes con cáncer tratados con inhibidores de la tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular. *J Clin Oncol* 30:871–877.
1040. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E 2012 Análisis a largo plazo de la eficacia y tolerabilidad del sorafenib en radioterapia avanzada
1041. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, Harrington KJ, Marais R, Nutting CM 2011 Análisis de la eficacia y toxicidad del sorafenib en el cáncer de tiroides: un estudio de fase II en una población del Reino Unido -ción. *Eur J Endocrinol* 165:315–322.
1042. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M , Shah MH 2009 Ensayo de fase II de sorafenib en el cáncer de tiroides metastásico. *J. Clin Oncol* 27:1675–1684.
1043. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS 2008 Ensayo de fase II de sorafenib en cáncer de tiroides avanzado. *J Clin Oncol* 26:4714–4719.
1044. Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, Waguespack SG, Habra MA, Hu M, Ying A, Vassilopoulou-Selvin R, Gagel RF, Sherman SI, Busaidy NL 2013 El uso sin investigación de inhibidores de tirosina quinasa en tiroides Cáncer: establecimiento de un estándar para la seguridad y el seguimiento del paciente. *J Clin Endocrinol Metab* 98:31–42.
1045. Bible KC, Ain KB, Rosenthal MS 2014 Terapia con inhibidores de la proteína quinasa en el cáncer de tiroides avanzado: desafíos éticos y posibles soluciones. *Int J Endocr Oncol* 1:145–151.
1046. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet AL, Do Cao C, Chougnat CN, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M, de la Fouchardiere C 2014 Tratamientos con inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con carcinomas de tiroides metastásicos: un estudio retrospectivo de la red TUTHYREF. *Eur J Endocrinol* 170:575–582.
1047. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Carteni G, Ricevuto E, Tudini M, Ficarella C, Romano C, Aieta M, Giordano A, Giuliano M, Gonnella A, De Nunzio C, Rizzo M, Montesarchio V, Ewer M, De Placido S 2009 Toxicidad cardiovascular después del tratamiento con sunitinib en el carcinoma de células renales metastásico: un análisis multicéntrico. *Ann Oncol* 20:1535–1542.
1048. Harris PJ, Bible KC 2011 Terapéuticas emergentes para neoplasias malignas avanzadas de tiroides: justificación y enfoques específicos. *Opinión de expertos Investig Drugs* 20: 1357–1375.
1049. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarión-Silén V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB 2012 Dabrafenib en melanoma metastásico con mutación BRAF: un ensayo controlado aleatorio de fase 3, multicéntrico, abierto. *Lanceta* 380:358–365.
1050. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, Hamid O, Infante JR, Millward M, Pavlick AC, O'Day SJ, Blackman SC, Curtis CM, Lebowitz P, Ma B , Ouellet D, Kefford RF 2012 Dabrafenib en pacientes con melanoma, metástasis cerebrales no tratadas y otros tumores sólidos: un ensayo de fase 1 de aumento de dosis. *Lanceta* 379:1893–1901.
1051. Kudchadkar R, Paraiso KH, Smalley KS 2012 Dirigirse a BRAF mutante en melanoma: estado actual y desarrollo futuro de estrategias de terapia combinada. *Cáncer J* 18:124–131.

1052. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandresi D, Pentlow KS, Zanzonico PB, Haque S, Gavane S, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Domínguez JM, Shen R, Tuttle RM, Larson SM, Fagin JA 2013 Captación de yodo radiactivo mejorada con selumetinib en el cáncer de tiroides avanzado. *N Engl J Med* 368:623–632.
1053. Spano JP, Vano Y, Vignot S, De La Motte RT, Hassani L, Mouawad R, Menegaux F, Khayat D, Leenhardt L 2012 Régimen GEMOX en el tratamiento del carcinoma de tiroides refractario diferenciado metastásico. *Med Oncol* 29:1421–1428.
1054. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM 2012 Eventos relacionados con el esqueleto debido a metástasis óseas de cáncer de tiroides diferenciado. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2433–2439.
1055. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, Keane M, Gil M, Davies C, Burkinshaw R, Houston SJ, Grieve RJ, Barrett-Lee PJ, Thorpe H 2011 Seguridad del ácido zoledrónico e incidencia de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) durante la terapia adyuvante en un ensayo aleatorizado de fase III (AZURE: BIG 01-04) para mujeres con cáncer de mama en estadio II/III. Tratamiento del cáncer de mama 127:429–438.
1056. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, Murphy R, Mason T, Cameron D 2005 El ácido zoledrónico mejora significativamente las puntuaciones de dolor y la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas : un estudio cruzado, aleatorizado, de la administración de bifosfonatos en la comunidad y en el hospital. *H. J. Cáncer* 92:1869–1876.
1057. Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y 2011 Ácido zoledrónico en el tratamiento de metástasis óseas de Carcinoma diferenciado de tiroides. *Tiroides* 21:31–35.
1058. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S 2012 Superioridad del denosumab frente al ácido zoledrónico para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto: un análisis combinado de 3 ensayos fundamentales, aleatorizados, de fase 3. *Eur J Cáncer* 48:3082–3092.
1059. Red de investigación del Atlas del genoma del cáncer 2014 In- Caracterización genómica integrada del carcinoma papilar de tiroides. *Celda* 159:676–690.
1060. Goldfarb M, Casillas J 2014 Necesidades insatisfechas de información y apoyo en cáncer de tiroides recién diagnosticado: comparación de adolescentes/adultos jóvenes (AYA) y pacientes mayores. *J Cancer Surviv* 8:394–401.
1061. Banach R, Bartes B, Farnell K, Rimmele H, Shey J, Singer S, Verburg FA, Lustre M 2013 Resultados de la encuesta internacional de pacientes/sobrevivientes de Thyroid Cancer Alliance: necesidades de apoyo psicosocial/informativo, efectos secundarios del tratamiento y diferencias internacionales en la atención Hormonas (Atenas) 12:428–438.
1062. O'Brien MA, Whelan TJ, Villasis-Keever M, Gafni A, Charles C, Roberts R, Schiff S, Cai W 2009 ¿Son efectivas las ayudas para tomar decisiones relacionadas con el cáncer? Una revisión sistemática y un metanálisis. *J Clin Oncol* 27:974–985.
1063. Spiegel G, Al-Sukhni E, Schmocker S, Gagliardi AR, Victor JC, Baxter NN, Kennedy ED 2013 Ayudas para la toma de decisiones del paciente para el tratamiento del cáncer: ¿existen alternativas? *Cáncer* 119:189–200.
1064. Sawka AM, Straus S, Rotstein L, Brierley JD, Tsang RW, Asa S, Segal P, Kelly C, Zahedi A, Freeman J, Solomon P, Anderson J, Thorpe KE, Gafni A, Rodin G,
- Goldstein DP 2012 Ensayo controlado aleatorio de un ayuda computarizada para la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante con yodo radiactivo para pacientes con cáncer papilar de tiroides en etapa temprana. *J Clin Oncol* 30:2906–2911.
1065. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S 2011 Los ensayos actuales de autoanticuerpos contra tiroglobulina (TgAb) a menudo no detectan interferencias de TgAb que pueden dar como resultado el informe de valores de Tg IMA en suero falsamente bajos/ indetectables para pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1283–1291.
1066. Ito Y, Tomoda C, Urano T, Takamura Y, Miya A, Ko-bayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2005 Metástasis ganglionares detectables por ecografía y anatomicopatológicamente en el compartimento lateral como indicadores de peor recaída -supervivencia libre en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. *Mundo J Surg* 29:917–920.
1067. Ito Y, Tomoda C, Urano T, Takamura Y, Miya A, Ko-bayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2006 Importancia clínica de la metástasis en el compartimento central del microcarcinoma papilar de tiroides. *Mundo J Surg* 30:91–99.
1068. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ 2015 Rediferenciación del cáncer de tiroides papilar metastásico con mutación BRAFV600E refractaria al yodo con dabrafenib. *Clin Cancer Res* 21:1028–1035.
1069. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMILLER TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M 2012 Seguridad, actividad e inmunidad correlatos del anticuerpo anti-PD-1 en el cáncer. *N Engl J Med* 366:2443–2454.
1070. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Gross JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM 2012 Seguridad y actividad del anticuerpo anti-PD-1 en pacientes con cáncer avanzado. *N Engl J Med* 366:2455–2465.
1071. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Elassai-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tume PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A 2013 Seguridad y respuestas tumorales con lambrolizumab (anti-PD-1) en melanoma. *N Engl J Med* 369:134–144.
1072. Husson O, Haak HR, Mols F, Nieuwenhuijzen GA, Nieuwlaat WA, Reemst PH, Huysmans DA, Toorians AW, van de Poll-Franse LV 2013 Desarrollo de un cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud específico de una enfermedad (THYCA-QoL) para sobrevivientes de cáncer de tiroides. *Acta Oncol* 52:447–454.
1073. Sawka AM, Naeem A, Jones J, Lowe J, Segal P, Goguen J, Gilbert J, Zahedi A, Kelly C, Ezzat S 2014 Fatiga persistente postratamiento en sobrevivientes de cáncer de tiroides: una revisión del alcance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 43: 475–494.
1074. A J, Goldberg AS, Jones J, Zhang J, Lowe J, Ezzat S, Gilbert J, Zahedi A, Segal P, Sawka AM 2014 Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios para pacientes

- Tratamiento de la fatiga persistente posterior al tratamiento en sobrevivientes de cáncer de tiroides. *Tiroides* 25:198–210.
1075. Bresner L, Banach R, Rodin G, Thabane L, Ezzat S, Sawka AM 2015 Preocupación relacionada con el cáncer en sobrevivientes canadienses de cáncer de tiroides. *J Clin Endocrinol Metab* 100:977–985.
1076. Cibas ES, Ali SZ 2009 El sistema Bethesda para informar sobre citopatología tiroidea. *Soy J Clin Pathol* 132: 658–665.
1077. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A 2010 Estadificación del cáncer de tiroides. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) *Manual de estadificación del cáncer del AJCC*. 7ma edición. Springer-Verlag, Nueva York, págs. 59–64.
1078. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR 2012 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* 22:1140–1143.

Dirija la correspondencia a: Bryan

R. Haugen, MD Facultad de

Medicina de la Universidad de Colorado Aurora, CO

Correo electrónico: bryan.haugen@ucdenver.edu