Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2014 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 51 • Nº 2

CONSENSO

Consenso intersocietario* sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Inter Society Consensus for the Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer

Pitoia F[1], Califano I[2], Vázquez A[3], Faure E[4], Gauna A[5], Orlandi A[6], Vanelli A[7], Novelli JL[8], Mollerach A[9], Fadel A[10], San Martín A[11], Figari M[12], Cabezón C[9]

[1]*División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín - Universidad de Buenos Aires;* [2]*Servicio de Endocrinología, Instituto de Oncología AH Roffo - Universidad de Buenos Aires;* [3]*División Endocrinología, Hospital C. G. Durand, Buenos Aires;* [4]*Servicio de Endocrinología, Complejo Médico Churruca-Visca, Buenos Aires.* [5]*División Endocrinología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires,* [6]*Unidad Endocrinología, Hospital Dr. T. Álvarez, Buenos Aires;* [7]*Casa Hospital San Juan de Dios, Buenos Aires;* [8]*Centro de Tiroides, Rosario;* [9]*Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires;* [10]*Servicio de Medicina Nuclear, Hospital C. G. Durand, Buenos Aires;* [11]*Argus Diagnóstico Médico;* [12]*Sección Cabeza y Cuello, Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires*

*****Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (AACCyC), Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear (AABYMN)*

RESUMEN

La incidencia del cáncer diferenciado de tiroides se incrementó exponencialmente en todo el mundo. Aunque estos tumores presentan un pronóstico excelente, se produjeron múltiples cambios en el enfoque terapéutico y de seguimiento en los últimos años. Esta situación, vinculada principalmente con la estadificación por riesgos de recurrencia de la enfermedad, determinó la necesidad de generar un consenso entre representantes de las 3 sociedades argentinas que habitualmente se encuentran involucradas en el manejo de estos pacientes, (Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello y Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear). Las recomendaciones se realizaron de acuerdo a la experiencia de los participantes y a la revisión de la literatura. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:85-118, 2014**

Conflictos de interés: Pitoia F: Consultoría, Advisory Board, Speaker Genzyme-Sanofi; Consultoría, Advisory Board, Speaker, Steering Committee Bayer; Consultoría, Advisory Board, Speaker Astra Zeneca. Califano I: Speaker Genzyme-Sanofi; Consultoría, Advisory Board, Speaker AstraZeneca. Faure E: Consultoría, Advisory Board, Speaker Genzyme-Sanofi; Consultoría, Advisory Board, Speaker AstraZeneca. Gauna A: Advisory Board Genzyme-Sanofi.; Advisory Board Bayer. Mollerach A: Advisory Board Genzyme-Sanofi. Orlandi A: Advisory Board, Speaker Genzyme-Sanofi. El resto de los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave: cáncer, tiroides, consenso, recomendaciones, Argentina

ABSTRACT

The incidence of differentiated thyroid cancer increased exponentially worldwide. Although these tumors usually have an excellent prognosis, multiple changes occurred in the therapeutic approach and follow-up in recent years. This situation, mainly related to the stratification by the risk of recurrence of the disease, made it necessary to build a consensus among representative members from the three Argentinean societies that are usually involved in the management of these patients, (Argentinean Society of Endocrinology and Metabo-

Recibido: 03-04-2014 Aceptado: 10-04-2014

Correspondencia: Fabián Pitoia, Hospital de Clínicas José de San Martín, Córdoba 2351, 1424, CABA.
E-mail:fpitoia@intramed.net

lism, Argentinean Association of Head and Neck Surgery and Argentinean Association of Biology and Nuclear Medicine). The recommendations were done according to personal experiences and review of bibliography. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:85-118, 2014**

Conflicts of interest: Pitoia F: Consultancy, Advisory Board, Speaker Genzyme-Sanofi; Consultancy, Advisory Board, Speaker, Steering Committee Bayer; Consultancy, Advisory Board, Speaker AstraZeneca. Califano I: Speaker Genzyme-Sanofi; Consultancy, Advisory Board, Speaker AstraZeneca. Faure E: Consultancy, Advisory Board, Speaker Genzyme-Sanofi; Consultancy, Advisory Board, Speaker AstraZeneca. Gauna A: Advisory Board Genzyme-Sanofi.; Advisory Board Bayer. Mollerach A: Advisory Board Genzyme-Sanofi. Orlandi A: Advisory Board, Speaker Genzyme-Sanofi. No other financial conflicts of interest exist.

Key words: cancer, thyroid, consensus, recommendations, Argentina

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer de tiroides aumentó exponencialmente en todo el mundo a expensas de pequeños tumores de estirpe papilar[1-5]. La causa de esta tendencia no está totalmente clara, pero podría reflejar los efectos combinados de una mayor detección debido al uso rutinario de ecografía de la región cervical (y tiroidea), asociados a un mayor acceso a la salud y al nivel socioeconómico del paciente[6-8]. Otros factores potencialmente vinculables a este incremento en la incidencia incluyen: el aumento en la prevalencia de obesidad e insulinorresistencia en la población[4,5,9-13], la mayor exposición a radiaciones (sobre todo la originada en procedimientos de estudios por imágenes médicos) [14], la presencia de otros carcinógenos ambientales[15], y los cambios en la dieta (mayor ingesta de iodo)[16]. Sin embargo, a pesar del aumento en la incidencia, la mortalidad se mantuvo estable en las últimas tres décadas[2,17].

Los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) habitualmente tienen un buen pronóstico, con una elevada sobrevida a largo plazo en comparación con otros tipos de tumores. Esta situación probablemente determinó que se continuara con el tratamiento y seguimiento convencional durante mucho tiempo, sin necesidad de realizar modificaciones sustanciales[12]. En los últimos años, un cambio trascendente en la evidencia demostró la necesidad de crear un enfoque personalizado de los pacientes con CDT, por lo cual, representantes del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (AACCyC) y de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear (AABYMN), decidieron reunirse para discutir los aspectos más relevantes de esta entidad y elaborar recomendaciones aplicables a nuestro país, que unifiquen las conductas terapéuticas y de seguimiento para estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los miembros del panel que elaboraron el consenso son especialistas en endocrinología pertenecientes por el Departamento de Tiroides de la SAEM, y representativos de varios centros de referencia para el manejo de pacientes con CDT de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Los aspectos quirúrgicos fueron discutidos con representantes de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (AACCyC) y las situaciones que involucraron la aplicabilidad del uso de radioyodo fueron discutidas con representantes de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear (AABYMN).

El cuestionario que guió la discusión se muestra en la **Tabla I.** Los encuentros presenciales tuvieron una frecuencia mensual entre los especialistas participantes (desde diciembre de 2012 hasta marzo de 2014). Antes de cada encuentro, se plantearon las preguntas a discutir y los participantes realizaron una búsqueda bibliográfica sistemática para avalar las respectivas recomendaciones.

De acuerdo a cada una de las discusiones se redactó una versión preliminar que fue finalmente aprobada por todos los miembros del panel antes de ser enviada para la publicación.

1) **¿Cuál es la evaluación que debe realizarse antes de indicar el tratamiento quirúrgico de la glándula tiroides con sospecha neoplásica?**

a. ¿Qué determinaciones de laboratorio son útiles en la evaluación prequirúrgica?

- ¿Cuándo se debe solicitar Calcitonina?

La calcitonina (CT) es un marcador sérico de carcinoma medular de tiroides (CMT) que correlaciona con el tamaño o extensión tumoral. Existe consenso respecto a la utilidad de la CT sérica prequirúrgica en pacientes con bocio nodular y antecedentes familiares de CMT, pacientes con

TABLA I. Cuestionario respondido por los profesionales participantes del Consenso en relación a tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

1) ¿Cuál es la evaluación que debe realizarse antes de indicar el tratamiento quirúrgico de la glándula tiroides con sospecha neoplásica?
   a. ¿Qué determinaciones de laboratorio son útiles en la evaluación prequirúrgica?
      - ¿Cuándo se debe solicitar Calcitonina?
      - ¿Cuál es la utilidad de medir Tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroglobulina (aTg) antes de la cirugía?
   b. ¿Qué imágenes se deben solicitar en la evaluación prequirúrgica? ¿Cuándo se debe realizar la punción de ganglios antes de la cirugía?
   c. ¿Cuándo se deben evaluar las cuerdas vocales antes de la cirugía?
   d. ¿Cuándo debe considerarse el uso de metodología adicional por imágenes y la evaluación de la vía aerodigestiva?
   e. ¿Cuál es la utilidad de la biología molecular en nódulos con diagnóstico citológico de categoría III, IV y V de Bethesda?
2) ¿Cuál es la conducta quirúrgica frente al diagnóstico de las categorías IV/V/VI de Bethesda?
   a. ¿Cuándo está aceptada la hemitiroidectomía?
   b. ¿Cuándo se debe indicar la tiroidectomía total?
3) ¿Qué hacer frente al diagnóstico retrospectivo incidental de CDT?
4) ¿Cuándo debe indicarse el vaciamiento ganglionar del cuello?
   a. Profiláctico
   b. Terapéutico
5) ¿Cuál es la conducta quirúrgica frente al CDT con extensión extratiroidea?
6) ¿Cuándo y a quiénes debe indicarse el tratamiento hormonal con levotiroxina luego del procedimiento quirúrgico?
7) ¿Qué sistema debe utilizarse para la estimación del riesgo de mortalidad?
8) ¿Cómo se define y qué significa el riesgo de recurrencia de la enfermedad?
9) ¿Qué pacientes deben ser ablacionados con radioyodo? ¿Qué dosis de radioyodo debe utilizarse en cada grupo de riesgo?
10) ¿De qué manera debe prepararse al paciente para la ablación?
   a. ¿Qué recomendaciones nutricionales deben indicarse previas a la ablación?
   b. ¿Se debe medir Tg estimulada al momento de la ablación?
   c. ¿Se debe realizar un rastreo diagnóstico antes de la administración de la dosis ablativa?
11) ¿Cuándo debe realizarse el rastreo postdosis ablativa? ¿Para qué sirve este estudio?
12) ¿Cuál es el nivel óptimo de tirotrofina (TSH) bajo opoterapia que debe alcanzarse en el postquirúrgico inmediato, acorde a los riesgos de recurrencia?
13) ¿Cómo se define la respuesta al tratamiento inicial y cuándo es el momento más apropiado para evaluar dicha respuesta?
14) ¿Cómo debe hacerse la evaluación de la respuesta al tratamiento inicial de acuerdo al riesgo de recurrencia?
   a. Pacientes de muy bajo riesgo no ablacionados
   b. Pacientes de bajo riesgo
   c. Pacientes de riesgo intermedio de recurrencia
   d. Pacientes de alto riesgo de recurrencia
15) ¿Cuál es la conducta frente a hallazgos sospechosos de adenopatías metastásicas de pequeño tamaño (menor a 8 mm)?
16) ¿Cómo debe hacerse el seguimiento a largo plazo en función de la respuesta inicial?
17) ¿Cuál es el tratamiento de las persistencias/recurrencias locorregionales?
18) ¿Cuál es el tratamiento del paciente con enfermedad metastásica a distancia?
19) ¿En qué casos se recomienda el uso de la tomografía por emisión de positrones con ^{18}Flúor-Desoxi-Glucosa (^{18}FDG PET/CT)?
20) ¿Cuándo se emplea la radioterapia externa locorregional en CDT?
21) ¿Cuándo se determina que un paciente es refractario al tratamiento con yodo radioactivo?
22) ¿Cuándo debe considerarse el empleo de inhibidores de tirosina quinasa?
23) ¿Qué consideraciones particulares deben realizarse en los pacientes con aTg positivos? ¿Cómo se debe efectuar el seguimiento en estos pacientes?
24) ¿Cuál es la conducta frente al diagnóstico de CDT en el embarazo?

antecedentes de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o con sospecha citológica de CMT[18-21].

El hallazgo prequirúrgico de hipercalcitoninemia puede modificar el tipo de cirugía a realizar por lo que puede ser de utilidad para planificar el tratamiento quirúrgico óptimo[20,22]. Sin embargo, el costo-beneficio de la determinación sistemática de CT en la población general de pacientes con nódulos de tiroides es aún dudoso[18,19,23-26].

Recomendación 1: Se sugiere determinar CT en todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía por patología nodular y fundamentalmente en aquellos casos de categorías citológicas III, IV y V de Bethesda). La determinación de CT en todos los pacientes con bocio nodular no seleccionados para cirugía es un tema aún en debate y no está recomendada por este panel.

- ¿Cuál es la utilidad de medir Tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroglobulina (aTg) antes de la cirugía?

La Tg es un marcador tejido específico y está presente en el suero de la mayoría de los pacientes con CDT. La Tg sérica prequirúrgica parecería correlacionar con el tamaño tumoral[27], aunque un nivel normal no excluye la presencia de CDT, por lo que su utilidad como marcador prequirúrgico no se encuentra validada[26,28].

Recomendación 2: La determinación prequirúrgica de Tg en forma sistemática no está recomendada por los participantes del consenso.

Los aTg están presentes aproximadamente en el 25 % de los pacientes con antecedentes de CDT. El conocer la existencia de aTg positivos en un paciente con CDT permite inferir que la medición de Tg en el seguimiento puede estar interferida[29-30].

Recomendación 3: La determinación de aTg ultrasensibles en la evaluación prequirúrgica se considera de relevancia para conocer la probable interferencia que tendremos en la medición de Tg en el seguimiento.

b. ¿Qué imágenes se deben solicitar en la evaluación prequirúrgica? ¿Cuándo se debe realizar la punción de ganglios antes de la cirugía?

La evaluación ecográfica del cuello debe solicitarse siempre antes de la cirugía. Debe ser realizada por personal entrenado para incrementar su sensibilidad. El carcinoma papilar, cualquiera sea su tamaño, puede presentarse al momento del diagnóstico con un 20 a un 50 % de probabilidades de metástasis en ganglios cervicales evidentes según las distintas series reportadas[31]. Las características ecográficas de los ganglios que sugieren la presencia de metástasis son: cambios quísticos, calcificaciones, alteración de la vascularización, aumento del diámetro anteroposterior mayor de 5 mm y pérdida de la grasa central, con distinta sensibilidad y especificidad para cada característica. Los cambios quísticos tienen una especificidad del 100 % para diagnóstico de metástasis ganglionares[32].

La presencia de adenopatías sospechosas antes de la cirugía puede cambiar el enfoque quirúrgico inicial en un número no despreciable de pacientes[32-34]. En orden de frecuencia, los compartimientos ganglionares más afectados son: nivel VI y III/IV. La ecografía en pacientes no tiroidectomizados es de menor utilidad para la evaluación del nivel VI que para los compartimientos laterales[32,33]. Siempre se debe confirmar la presencia de malignidad en los ganglios sospechosos mediante el estudio citológico con eventual medición de Tg en el líquido de lavado de aguja, aunque los niveles de corte en pacientes no tiroidectomizados todavía no se encuentran claramente definidos[35-37].

Recomendación 4: Se debe indicar ecografía de partes blandas del cuello previo a la tiroidectomía en todos los pacientes con diagnóstico de CDT. Se deben evaluar compartimentos centrales y laterales del cuello, principalmente niveles VI, III y IV. El hallazgo de adenopatías sospechosas debe confirmarse citológicamente con eventual medición de Tg en el líquido de lavado de aguja.

c. ¿Cuándo se deben evaluar las cuerdas vocales antes de la cirugía?

El examen laringoscópico prequirúrgico es esencial y debe realizarse rutinariamente para detectar parálisis de cuerdas vocales. Esta situación se encuentra en alrededor del 2 % de los pacientes y en el 50-67 % de los casos son asintomáticas[38].

La parálisis recurrencial prequirúrgica puede vincularse a la extensión local de la enfermedad en un 6-10 % de los pacientes, por lo que su reconocimiento permite planificar la cirugía inicial y el eventual tratamiento adyuvante posterior de manera más adecuada[39-41].

Recomendación 5: El examen laringoscópico se recomienda en todos los pacientes que serán sometidos a cirugía tiroidea, fundamentalmente si tienen citología sospechosa o diagnóstica de CDT.

d. ¿Cuándo debe considerarse el uso de metodología adicional por imágenes y la evaluación de la vía aerodigestiva?

El empleo de otras metodologías de estudio por imágenes diferentes a la ecografía cervical antes de la cirugía tiroidea está reservado para aquellos pacientes en los que exista la sospecha de enfermedad localmente avanzada o diseminada. Son indicaciones precisas: a) tumores mayores de 4 cm, b) sintomatología de compromiso local (tos, disnea, estridor, hemoptisis, disfonía, etc.), c) parálisis de cuerdas vocales, y/o d) presencia de metástasis sistémicas confirmadas de carcinoma tiroideo. Las imágenes habitualmente solicitadas para evaluar a un paciente con compromiso local son la tomografía axial computada (TAC) *con contraste yodado (en lo posible hidrosoluble no iónico)* y la resonancia magnética nuclear con contraste (RMN). En el caso de sospecha de enfermedad diseminada puede indicarse la realización de una tomografia por emisión de positrones con ^{18}Flúor-Desoxi-Glucosa (^{18}FDG PET/CT), conociendo las limitaciones respecto de la especificidad del método[20,23,26,27,42]. Los estudios endoscópicos (broncoscopía o esofagoscopía) se deben solicitar cuando sea necesario descartar invasión endoluminal de la vía aerodigestiva para poder planificar adecuadamente el procedimiento quirúrgico a realizar, así como el tratamiento adyuvante posterior[42].

Recomendación 6: La implementación de estudios por imágenes adicionales (TAC, RMN, ^{18}FDG PET/TC y de estudios endoscópicos) tiene indicación en la evaluación prequirúrgica de pacientes con evidencia clínica o radiográfica de enfermedad local avanzada o de metástasis a distancia.

e. ¿Cuál es la utilidad de la biología molecular en nódulos con diagnóstico citológico de Categoría III, IV y V de Bethesda?

En los pacientes con citología *indeterminada* (Categoría III y IV de Bethesda) el riesgo de malignidad asciende al 30 % y en la citología *sospechosa de malignidad* (Categoría V de Bethesda) el riesgo de malignidad se encuentra entre el 50-75 %[43].

Hasta el momento, en aquellos nódulos con diagnóstico citológico de atipía de significado incierto o lesión folicular de significado incierto (Categoría III) se recomienda la repunción para definir conducta. En el caso de lesiones foliculares/sospecha de neoplasia folicular o citología sospechosa de malignidad (Categoría IV y V), la recomendación de distintos autores es la hemitiroidectomía diagnóstica. Este tipo de cirugía puede ser innecesaria en los casos benignos, e insuficiente en aquellos con diagnóstico de carcinoma.

En las últimas décadas fueron investigados distintos marcadores moleculares para mejorar la sensibilidad y especificidad de las muestras con citología indeterminada y así diferenciar los nódulos benignos de malignos, con el objetivo de reducir el número de cirugías diagnósticas innecesarias y asegurar un enfoque quirúrgico adecuado en los casos de malignidad.

Las mutaciones puntuales de genes (BRAF, RAS) o rearreglos cromosómicos (RET/PTC, PAX8/PPARγ) pueden contribuir a identificar los tumores malignos *(búsqueda de malignidad)*. Estas determinaciones tienen un elevado valor predictivo positivo en pacientes con enfermedad maligna, pero una baja sensibilidad para los pacientes con diagnóstico de citología categoría IV de Bethesda, lo que limita su utilidad en la práctica clínica en este grupo de pacientes[44,45]. Se han evaluado también distintos microRNAs[46] y un nuevo clasificador de genes con el objetivo de *descartar malignidad* con un valor predictivo negativo (VPN) del 95 %, con una alta sensibilidad y baja especificidad. Este estudio aumenta el VPN reduciendo la probabilidad de malignidad en la Categoría IV de Bethesda de un 30 % a un 6 %[47].

Recomendación 7: Los marcadores moleculares son de utilidad para definir la naturaleza de los nódulos con citología indeterminada y permiten modificar la recomendación terapéutica en un número importante de casos.

2) ¿Cuál es la conducta quirúrgica frente al diagnóstico de las categorías citológicas de la clasificación de Bethesda IV/V/VI?

a. ¿Cuándo está aceptada la hemitiroidectomía?

Ante la presencia de citología categoría IV de Bethesda es factible realizar solamente una lobectomía, advirtiendo al paciente de las limitaciones que tiene el estudio por congelación. Esta indicación puede ser realizada en ausencia de enfermedad tiroidea contralateral, antecedentes familiares de carcinoma no medular tiroideo o exposición a radiaciones.

Frente al diagnóstico citológico de categoría V o VI de Bethesda, es aceptable realizar una lobectomía cuando se trate de un microcarcinoma intratiroideo sin compromiso capsular sospechado o evidenciado macroscópicamente y de aspecto clásico en la congelación intraoperatoria. Esta indicación podría plantearse en ausencia de pa-

tología contralateral, antecedentes familiares de carcinoma de tiroides no medular o antecedentes de exposición a radiaciones. Se debe advertir al paciente sobre la posibilidad de reoperación ante el cambio de diagnóstico en el estudio histopatológico definitivo[18, 26,48-55].

Recomendación 8: La hemitiroidectomía puede tener indicación en pacientes con citología categoría IV de Bethesda y en aquellos con diagnóstico de microcarcinoma intratiroideo sin antecedentes de radioterapia externa o carcinoma tiroideo no medular familiar y en ausencia de patología contralateral.

b. *¿Cuándo se debe indicar la tiroidectomía total?*

En pacientes con diagnóstico citológico categoría IV de Bethesda se recomienda realizar tiroidectomía total ante: 1) antecedente de radioterapia cervical, 2) antecedente de carcinoma no medular familiar de tiroides, 3) presencia de patología tiroidea bilateral, 4) estudio por congelación dudoso o no confiable, o 5) preferencia del paciente para evitar nuevas intervenciones quirúrgicas frente al diagnóstico definitivo de CDT.

Frente al diagnóstico citológico de categoría V o VI de Bethesda, se recomienda realizar tiroidectomía total: 1) ante la presencia de tumor mayor a 1 cm, 2) tumor de cualquier tamaño con compromiso capsular o extratiroideo macroscópico, 3) variante agresiva informada en la citología, 4) presencia de enfermedad tiroidea contralateral, 5) presencia de adenopatías metastásicas, 6) antecedente de carcinoma no medular familiar de tiroides, 7) antecedentes de radioterapia cervical. En el caso de que se trate de un microcarcinoma intratiroideo clásico, se prefiere la indicación de tiroidectomía total, aunque es dudoso el beneficio que ofrece esta alternativa a la de la hemitiroidectomía en términos de sobrevida y recurrencia de la enfermedad.

Recomendación 9: La tiroidectomía total es la conducta electiva frente a pacientes con citología categoría IV con antecedentes de radioterapia externa, carcinoma tiroideo no medular familiar, congelación no confiable, enfermedad nodular bilateral o elección del paciente.

Recomendación 10: La tiroidectomía total es la conducta de elección en pacientes con diagnóstico de citología categoría V y VI de Bethesda, y optativa en los ya incluidos en la Recomendación 8.

3) ¿Qué hacer frente al diagnóstico retrospectivo incidental de carcinoma de tiroides?

En aquellos pacientes a los que luego de realizar una lobectomía por patología nodular benigna, se les detecte un CDT, la necesidad de completar o no la tiroidectomía debe ser evaluada en función del riesgo de recurrencia. En los microcarcinomas intratiroideos con histología no agresiva (muy bajo riesgo), se acepta la hemitiroidectomía como procedimiento suficiente. En los tumores con factores de riesgo de mayor agresividad en los que esté indicada la ablación con radioyodo debe completarse la tiroidectomía total[26].

Recomendación 11: Si luego de realizar una hemitiroidectomía se hallara incidentalmente un carcinoma de muy bajo riesgo, no está indicado completar la tiroidectomía total, a menos que existan factores de riesgo ya estipulados en la Recomendación 9.

4) ¿Cuándo debe indicarse el vaciamiento ganglionar de cuello?

a. Profiláctico

Entre un 20 % y un 60 % de los carcinomas papilares de tiroides sin compromiso ganglionar evidente presentan micrometástasis en el compartimiento central. Estos datos se obtienen de pacientes que recibieron vaciamientos profilácticos de rutina. No es claro cuál es el impacto clínico real que tendrían estas micrometástasis ganglionares sobre las recurrencias[56-59]. El vaciamiento del compartimento central debería realizarse rutinariamente solo en pacientes con tumores de gran tamaño (T3 y T4 de la estadificación TNM de AJCC/UICC)[26,48]. La realización rutinaria de vaciamientos profilácticos del compartimiento central se asocia a una mayor morbilidad (en términos de lesión de las glándulas paratiroides y de los nervios recurrentes) y no ha logrado demostrar un impacto significativo en la tasa de recurrencia locorregional y en la supervivencia[59-61].

Recomendación 12: El vaciamiento profiláctico del compartimiento central del cuello en el carcinoma papilar de tiroides sin metástasis ganglionares clínicas evidentes al momento del tratamiento inicial está solamente sugerido cuando se trate de carcinomas papilares mayores a 4 cm, cuando se encuentre infiltración capsular o de estructuras vecinas (T3 y T4 de la estadificación TNM de AJCC/UICC), o frente a la presencia de variantes agresivas sospechadas en la citología.

Recomendación 13: El vaciamiento profiláctico del compartimiento cervical lateral (niveles II a V) no tiene indicación en ningún caso.

Recomendación 14: Si luego de realizar una tiroidectomía total por una patología benigna se encontrara un CDT en la histopatología definitiva, no está indicado el vaciamiento ganglionar diferido de la celda tiroidea.

b. Terapéutico

La presencia de metástasis ganglionares en el CDT debe ser demostrada preferentemente en el preoperatorio, a través de ecografía y citología confirmatoria. La remoción aislada de adenopatías comprometidas ("*berry picking*") está asociada a mayor probabilidad de persistencia y recurrencia local[50]. Por otro lado, el vaciamiento radical clásico, removiendo músculo esternocleidomastoideo (ECM), vena yugular interna y nervio espinal, carece de justificativo en el CDT sin invasión extraganglionar masiva[57].

El vaciamiento terapéutico debe basarse en la remoción de los compartimientos afectados, y en general se limita al vaciamiento central o de la celda tiroidea (niveles VI uni o bilateral, VII, prelaríngeo y pretraqueal) o el vaciamiento lateral (niveles II, III, IV y V), respetando, en lo posible el músculo ECM, la vena yugular interna y XI par.

La tasa de metástasis en ganglios superiores al nervio espinal accesorio (niveles IIb y Va) es baja. Por ende, esos niveles pueden evitarse en situaciones donde no hay enfermedad significativa en los niveles IIa y Vb, minimizando la necesidad de disecar y potencialmente desvascularizar el nervio espinal accesorio[53,59].

Recomendación 15: Ante la presencia de metástasis ganglionares únicas en el nivel VI homolateral al CDT se recomienda el vaciamiento del compartimiento central homo o bilateral. Si se hallan metástasis múltiples, bilaterales o contralaterales en la celda tiroidea, se recomienda el vaciamiento bilateral reglado del compartimiento central. Ante la presencia de metástasis ganglionares confirmadas del compartimiento lateral, se recomienda el vaciamiento del mismo y del compartimiento central, aunque este último esté libre de compromiso evidente.

5) ¿Cuál es la conducta quirúrgica frente al CDT con extensión extratiroidea?

La invasión extratiroidea es uno de los factores más ominosos que afecta negativamente la supervivencia en pacientes con CDT[62-64]. La extensión a órganos como la tráquea y el esófago está más frecuentemente vinculada a menor sobrevida[64,65]. Las recomendaciones consideran las diferentes estructuras que pueden presentar invasión tumoral:

- Tráquea:

La invasión superficial puede ser tratada con *shaving*[66].

La invasión profunda limitada puede ser tratada con resección y reconstrucción con colgajos locales.

La invasión circunferencial o extensa debe ser tratada con resección segmentaria (hasta 4 o 5 anillos) y anastomosis término terminal[65-68].

- Faringe o esófago: en general limitada a la capa muscular, puede ser tratada con resección de la misma, respetando la mucosa[65-68].

- Nervio recurrente[65]:

El compromiso masivo unilateral (con parálisis cordal) debe ser resecado.

Con cuerda vocal funcional y contralateral paralizada, es aceptable dejar enfermedad microscópica sobre el nervio.

El compromiso anatómico y funcional bilateral lleva a la traqueostomía.

Luego de la resección, la reinervación es posible usando *ansa hipoglosi* (solo recuperación del tono muscular).

- Compromiso vascular[64,65,68]:

El compromiso yugular obliga a su resección.

El compromiso carotídeo superficial a fin de puede ser removido resecando la adventicia.

Ante compromiso carotídeo masivo, es necesario valorar la posibilidad de reemplazo carotídeo.

Recomendación 16: Frente a la presencia de extensión extratiroidea se recomienda un tratamiento que asegure la mayor resección tumoral posible preservando la funcionalidad, optimizar los efectos terapéuticos de los tratamientos adyuvantes posteriores.

6) ¿Cuándo y a quiénes debe indicarse el tratamiento hormonal con levotiroxina luego del procedimiento quirúrgico?

El cambio en las indicaciones de ablación tiroidea y la posibilidad de que la misma se realice bajo TSH recombinante humana (rhTSH) debe estar acompañado por modificaciones en la prescripción de hormona tiroidea en el posquirúrgico inmediato. Asimismo, existen situaciones que imposibilitan o posponen la indicación de ablación con radioyodo; por lo tanto, es importante evitar un hipotiroidismo innecesario en estos pacientes. El inicio, o no del tratamiento con levotiroxina luego del procedimiento quirúrgico debe ser una indicación del endocrinólogo tratante, dependiendo de cada caso en particular. En caso de

indicar el tratamiento con hormona tiroidea en el posquirúrgico inmediato, el mismo se debe iniciar cuando el paciente comience con la ingesta por vía oral. Se sugiere comenzar con dosis plena de reemplazo (1 - 1,5 mcg/Kg/d).

El tratamiento con levotiroxina se indicará:

a) en los pacientes con tumores < 1 cm y sin adenopatías clínicas (ecografía prequirúrgica) en quienes se considera que no recibirán radioyodo;
b) en aquellos que se ablacionarán con rhTSH;
c) en pacientes expuestos a sobrecarga de yodo orgánico (ej.: tratamiento con amiodarona, estudios en los que se usó contraste iodado);
d) en los que tienen contraindicación de administración de radioyodo (ej.: embarazo, lactancia);
e) en aquellos en los que solo se decidirá si se ablacionarán luego de contar con el resultado de la anatomía patológica (AP) y el mismo puede no tenerse rápidamente. La posibilidad de que en el planteo inicial se considere la no ablación y el resultado de AP revele datos que hacen decidir la ablación y esta se realizara con TSH endógena, se suspenderá la levotiroxina y se administrará la dosis ablativa. Esta demora en el tiempo no implicaría un mayor riesgo. La opción de indicar triiodotironina en el posquirúrgico hasta el resultado de la AP puede ser considerada en estos casos.

Recomendación 17: La terapia hormonal debe iniciarse inmediatamente luego del procedimiento quirúrgico en pacientes en los que la ablación pueda no ser indicada, deba posponerse o en aquellos en los que se realizará luego de la administración de TSH recombinante.

7) ¿Qué sistema debe utilizarse para la estadificación del riesgo de mortalidad?

TABLA II. Clasificación TNM de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Tumor Primario (T)	
TX:	No se puede determinar
T0:	No evidencia de tumor primario
T1:	Tumor de 2 cm o menor limitado a la tiroides.
T1a:	Tumor de 1 cm o menos limitado a tiroides
T1b:	Tumor mayor de 1 cm pero no mayor a 2, limitado a tiroides
T2:	Tumor de más de 2 cm hasta 4 cm, limitado a la tiroides.
T3:	Tumor de más de 4 cm limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (ej.: músculos pretiroideos o tejidos peritiroideos)
T4 a:	Tumor que se extienda más allá de la cápsula tiroidea y que invada tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervios recurrentes.
T4 b:	Tumor que invada la fascia prevertebral, carótida o vasos mediastinales.
Ganglios regionales (N)	
NX:	No evaluable
N0:	Sin metástasis ganglionares
N1:	Con metástasis ganglionares
N1a:	Metástasis al nivel VI (pretraqueales, paratraqueal, y prelaríngeos)
N1b:	Metástasis laterales cervicales uni o bilaterales, contralaterales, retrofaríngeas o mediastinales superiores
Metástasis a distancia (M)	
M0:	Sin metástasis a distancia
M1:	Presencia de metástasis a distancia.
Nota: A todas las categorías se les puede incorporar m cuando los tumores son multifocales.	

American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC) 7ma Ed.[69]

TABLA III. Estadificación del paciente con cáncer diferenciado de tiroides, considerando tamaño tumoral (T), metástasis ganglionares (N) y metástasis a distancia (M)

Carcinoma Papilar o Folicular		
Estadio	Paciente menor de 45 años	Paciente mayor de 45 años
I	Cualquier T, Cualquier N, M0	T1a, T1b, N0, M0
II	Cualquier T, Cualquier N, M1	T2, N0, M0
III		T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
IVa		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
IVb		T4b, Cualquier N, M0
IVc		Cualquier T y/o N,M1

American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC) 7ma Ed.[69]

El panel acuerda que el sistema que se sugiere para estadificar a los pacientes con CDT es el TNM del *American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)*[69] (**Tabla II, Tabla III**). Este sistema de estadificación postoperatorio permite una buena estratificación del riesgo de mortalidad, aunque es débil para establecer el riesgo de recurrencia[70-75].

La sobrevida de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides llega al 95-97 % a los 5 años para la enfermedad localizada[75], al 97 % para la enfermedad con extensión regional y al 56 % para la enfermedad diseminada a distancia. Para todas las etapas combinadas, la supervivencia es mayor en los pacientes menores de 45 años de edad (casi el 100 %), y disminuye progresivamente hasta el 82 % en las personas de 75 años o más[71,75].

El límite de los 45 años resulta arbitrario en cierto punto, ya que puede subestimar el riesgo de mortalidad en pacientes con edades cercanas a este límite con metástasis a distancia, o por el contrario, puede sobrestimarlo en pacientes mayores de 45 años, con metástasis ganglionares.

Recomendación 18: Se recomienda el uso sistemático de la clasificación TNM AJCC/UICC para establecer el riesgo de mortalidad de todos los pacientes con CDT.

8) ¿Cómo se define y qué significa el riesgo de recurrencia de la enfermedad?

En los últimos años surgió un concepto novedoso, y es el hecho de que un paciente con bajo riesgo de mortalidad, puede tener un riesgo elevado de recurrencia de la enfermedad[76]. Es por esto que la *Federación Argentina de Asociaciones de Endocrinología (FASEN)*[77], *la European Thyroid Association (ETA)*[18], la *American Thyroid Association (ATA)*[26], así como la *Sociedad Latinoamericana de Tiroides (SLAT)*[48], entre otras sociedades, crearon distintas clasificaciones para evaluar el riesgo de recurrencia, considerando algunas características de la anatomía patológica y de la clínica posquirúrgica.

De acuerdo a estas clasificaciones previas y a las publicaciones que aparecieron *a posteriori,* se sugiere estratificar a los pacientes en subgrupos de acuerdo a la probabilidad de que la enfermedad persista o recurra en el seguimiento a largo plazo **(Tabla IV)**.

Las guías de la ATA se han validado en diferentes cohortes de pacientes: en Argentina[78], Nueva York[79], Italia[80] y Brasil[81] confirmando su aplicabilidad clínica en un amplio espectro de pacientes y de sistemas de salud alrededor del mundo, y demostrando que la probabilidad de recurrencia es creciente de acuerdo al mayor riesgo asignado por la clasificación.

En esta clasificación, se propone un grupo de *Muy Bajo Riesgo* de recurrencia, aunque la reciente validación de las guías de la SLAT no demostró un porcentaje diferente de probabilidad de remisión en la evaluación inicial en comparación con los pacientes de bajo riesgo[78]. La literatura es clara en evidenciar que los pacientes con microcarcinomas unifocales tienen un riesgo de recurrencia de enfermedad estructural entre 1 y 2 %, que puede incrementarse al 4-6 % en microcarcinomas multifocales[82,83], y al 5-6 % en pacientes con tumores papilares intratiroideos entre 2 y 4 cm[84]. Sin embargo, en este consenso se ha decidido dejar este grupo de *muy bajo riesgo*, a los fines prácticos de poder diferenciar la indicación de radioyodo en la ablación.

Los pacientes con N1 fueron divididos de acuerdo al número de ganglios comprometidos y al tamaño de las metástasis intraganglionares. Una

TABLA IV. Riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides			
Muy Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo
-Tumor ≤ 1 cm unifocal (T1a)	*-Tumor ≤ 1 cm multifocal* ($T1a_m$) *-Tumor intratiroideo entre 1 y 4 cm* (T1b-T2)	*Tumor > 4 cm* (T3 > 4 cm)	*- Tumor con extensa invasión extratiroidea* (T4) *-Resección tumoral incompleta*
- Sin invasión capsular	*-Ausencia de extensión extracapsular o mínima extensión en tumores < 4 cm* (T3 < 4 cm)		
-Sin histología agresiva (carcinoma papilar clásico o papilar variedad folicular)	*-Sin histología agresiva* (carcinoma papilar clásico o papilar variedad folicular)	*-Histología agresiva* (papilar de células altas, papilar de células columnares, esclerosante difuso, carcinoma de células de Hürthle)	
-Carcinoma folicular mínimamente invasivo ≤ 1 cm	*-Carcinoma folicular mínimamente invasivo >1 cm intratiroideo*		*-Carcinoma folicular ampliamente invasivo*
-Sin invasión vascular	*-Sin invasión vascular*	*-Invasión vascular*	
*-N0 clínico, y/o por anatomía patológica**	*-N0 clínico o micrometástasis (< 0,2 cm) o pN1 < 5 ganglios con MTS < 1 cm ***	*- N1 clínico o pN1 > 5 ganglios con MTS (entre 0,2 - 1 cm) o al menos ganglio con metástasis > 1 cm ***	*-pN1 con > 3 ganglios con extensión extracapsular***
-M0 clínico	*- M0 clínico*	*-M0 clínico*	*-M1*

T: tamaño tumoral, N: metástasis ganglionares, M: metástasis a distancia.
** N0 y M0 clínico considera ausencia de sospecha de metástasis en la semiología o en metodologías por imágenes adicionales (ej: ecografía de partes blandas de cuello).*
*** Debe considerarse vaciamiento ganglionar completo (no muestreo ganglionar aislado que arroje, por ejemplo, 3 de 3 ganglios metastásicos)*

TABLA V. Indicaciones de ablación y dosis de radioyodo a administrar de acuerdo al riesgo de recurrencia

Categoría	Dosis de ^{131}I	Comentario
Muy bajo riesgo	No se recomienda	
Bajo riesgo	30 mCi	Puede considerarse no efectuar ablación en casos seleccionados
Riesgo intermedio	100 mCi	Pueden emplearse dosis de 30 o 150 mCi ^{131}I en casos seleccionados
Alto riesgo	150-200 mCi	Precaución en pacientes ancianos, con metástasis sistémicas o falla renal

revisión reciente demostró que el riesgo de enfermedad estructural puede variar desde un 4 % en pacientes con menos de 5 ganglios metastásicos y 5 % si todos los ganglios comprometidos tienen metástasis menores a 0,2 cm. La probabilidad de persistencia puede llegar hasta el 19-22 % si más de 5 ganglios se encuentran afectados o se encuentran metástasis ganglionares clínicamente evidentes (enfermedad N1 clínica), y hasta el 32 % si cualquiera de los ganglios metastásicos fuera mayor a 1 cm de diámetro, por lo que estas características se consideraron definitorias del riesgo intermedio de recurrencia. Si más de 3 MTS ganglionares presentaran extensión extracapsular, la probabilidad de persistencia es aun mayor, por lo que este grupo fue considerado como de alto riesgo (**Tabla IV**)[85].

Otras situaciones adicionales que pueden considerarse como predictivas de peor pronóstico en los pacientes, además de las mencionadas son: 1) pacientes con antecedentes de radioterapia cervical previa, 2) pacientes con historia de carcinoma familiar no medular de tiroides[86, 87], 3) antecedente de enfermedad de Graves[88,89]. Las dos últimas tienen bibliografía variable que no permiten establecer claramente una recomendación.

Recomendación 19: La clasificación de acuerdo a los riesgos de recurrencia es uno de los pasos más importantes para establecer cuál será la probabilidad de que el paciente se encuentre en remisión o presente enfermedad estructural en el seguimiento. Se recomienda su uso sistemático en todo paciente con diagnóstico de CDT.

9) ¿Qué pacientes deben ser ablacionados con radioyodo? ¿Qué dosis de radioyodo debe utilizarse en cada grupo de riesgo?

Luego de la tiroidectomía total, el ^{131}I puede utilizarse con un fin a) *terapéutico* (tratar enfermedad persistente conocida), b) *adyuvante* (eliminar micrometástasis sospechadas aunque no confirmadas) o *c) ablativo* (eliminar remanentes tiroideos normales).

En la mayoría de los casos, el objetivo de la ablación con radioyodo consiste en destruir el tejido tiroideo normal residual luego de la tiroidectomía total. Esto permite aumentar la especificidad de la Tg como marcador tumoral (y en casos seleccionados, también de los rastreos corporales con ^{131}I), facilitando por lo tanto el seguimiento y la detección temprana de enfermedad persistente o recurrente.

Actualmente, existe mayor evidencia de los efectos deletéreos del tratamiento con radioyodo[90]. A esto se suma la falta de datos concluyentes sobre su eficacia en mejorar los índices de sobrevida y recurrencia en pacientes de riesgo bajo e intermedio. Por lo tanto, es necesario no solo identificar aquellos pacientes que se beneficiarán con el tratamiento ablativo, sino también seleccionar la mínima actividad efectiva para lograr una ablación exitosa.

Las dosis ablativas recomendadas de acuerdo al riesgo de recurrencia se pueden apreciar en la **(Tabla V).**

Los pacientes incluidos dentro de la **Categoría I (muy bajo riesgo)** presentan una frecuencia de persistencia/recurrencia de enfermedad cercana al 2 %[82,91]. Existe consenso en la bibliografía sobre la falta de beneficio de la terapia ablativa en este grupo de pacientes, por lo que el panel no recomienda su indicación[26,92,93].

En el grupo de pacientes de la **Categoría II (bajo riesgo)**, *la indicación de ablación no es absoluta*. La bibliografía es variable cuando se considera el beneficio de la indicación de ablación en este grupo de pacientes. No obstante, la ventaja más importante en estos casos es facilitar el seguimiento y poder definir al paciente en remisión luego de medir niveles estimulados de Tg. La efectividad para lograr una ablación exitosa es similar con dosis de 30 y 100 mCi de ^{131}I[94-96]. Asimismo, el porcentaje de casos ablacionados es similar, independientemente de la metodología de preparación (rhTSH o hipotiroidismo)[95,96]. Las dosis menores de radioyodo se asocian a menor porcentaje de disfunción de glándulas salivales, náuseas y dolor cervical[97]; mientras que la preparación con rhTSH preserva la calidad de vida al evitar síntomas de hipotiroidismo. Por lo tanto, en este grupo, *en los casos en los que se decida ablación*, se recomienda el empleo de dosis bajas (30 mCi ^{131}I). Existen estudios en curso que tienen por objetivo evaluar recurrencias en el seguimiento a mediano plazo comparando dosis bajas de radioyodo *vs.* control sin ablación, por lo que es posible que en un futuro la indicación de ablación se restrinja a casos seleccionados[98].

En la **Categoría III (riesgo intermedio)**, la dosis recomendada por el panel es de 100 mCi ^{131}I. Asimismo, el riesgo de recurrencia se aproxima al 30 % en pacientes con histología agresiva, invasión vascular, ganglios mayores a 3 cm[85], pudiendo considerarse en este subgrupo una dosis de 150 mCi ^{131}I.

En la **Categoría IV (alto riesgo)** la ablación *siempre* está indicada. En este grupo, dada la ma-

yor probabilidad de enfermedad residual, el panel sugiere emplear dosis iguales o superiores a 150 mCi ^{131}I. Considerando el riesgo de complicaciones en caso de existir un remanente posquirúrgico importante, en pacientes con tumores con extensión extratiroidea se recomienda efectuar un centellograma previo a la administración del ^{131}I. Si existieran metástasis a distancia conocidas, se recomienda administrar 200 mCi ^{131}I, con criterio terapéutico. La administración de dosis fijas iguales o mayores a 200 mCi ^{131}I a pacientes ancianos o con alteración de la función renal requiere precaución, ya que la dosis máxima tolerada es excedida habitualmente en estos pacientes. En estos casos, por lo tanto, puede ser de utilidad la realización de dosimetría[99]. Los pacientes con metástasis en ciertas localizaciones (sistema nervioso central, adyacentes a médula espinal o cercanas a la vía aérea) tienen alto riesgo de presentar complicaciones agudas (edema, sangrado, agravamiento de cuadros neurológicos) luego de la administración de radioyodo o la administración de rhTSH. En estos casos, se recomienda la utilización de corticoides y considerar la posibilidad de internación cuando se efectúe el tratamiento.

Recomendación 20: La ablación de remanentes tiroideos no está recomendada en pacientes de muy bajo riesgo de recurrencia.

Recomendación 21: La indicación de ablación no es absoluta en pacientes de bajo riesgo. Su utilidad principal radica en permitir un mejor seguimiento de este grupo de pacientes. La dosis de 30 mCi ^{131}I es la recomendada cuando se decida ablacionar.

Recomendación 22: En pacientes de riesgo intermedio se recomienda ablación con dosis de 100 mCi ^{131}I. La recategorización de estos pacientes en el corto plazo probablemente permita definir cuáles pacientes se beneficiarán con esta dosis o con dosis de 30 mCi o mayores (150 mCi).

Recomendación 23: En pacientes de alto riesgo la indicación de ablación es absoluta. Las dosis recomendadas deben ser iguales o superiores a 150 mCi ^{131}I. Las dosis elevadas de radioyodo deben ser empleadas con precaución en pacientes añosos o con metástasis de localización potencialmente peligrosa.

10) ¿De qué manera puede prepararse al paciente para la ablación?

La preparación para ablación puede hacerse de manera indistinta tras el estado de hipotiroidismo o tras la administración de 2 dosis de 0,9 mg/día por vía intramuscular de rhTSH, en 2 días sucesivos, previos a la toma de la dosis de radioyodo. La rhTSH se encuentra aprobada por la *Food and Drug Administration (FDA),* la *European Medicines Agency (EMA)* y la *Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)* para ser empleada como metodología de preparación para ablación en pacientes que no tengan evidencia clínica y/o por imágenes de metástasis a distancia[100,101]. En los casos en que se someta al paciente a estado de hipotiroidismo, este debe mantenerse el mínimo tiempo indispensable. Habitualmente, se requieren alrededor de 20 días para lograr niveles de TSH superiores a 30 mUI/L, lo tradicionalmente recomendable para recibir la dosis ablativa[102-104].

La eficacia de la dosis ablativa se relaciona con la dosis efectivamente captada por el remanente tiroideo. Se recomienda, en consecuencia, corroborar que el paciente no haya sido expuesto a sobrecargas exógenas de yodo (por ej.: medios de contraste yodado o tratamiento con amiodarona). En caso de ser necesario, el exceso de yodo exógeno puede certificarse determinando yoduria (ver *Recomendaciones luego de la administración de radioyodo*, ***Apéndice A***). Si se efectuó un estudio de diagnóstico por imágenes que empleó contraste yodado hidrosoluble no iónico, debe transcurrir entre uno y dos meses hasta que se indique la ablación[105,106] Por el contrario, en pacientes que recibieron amiodarona, aún cuando fuese posible suspender el tratamiento, la prolongada vida media del fármaco obliga a diferir la ablación hasta más de 12 meses.

Recomendación 24: La preparación para ablación puede realizarse de manera indistinta tras el estado de hipotiroidismo (TSH superiores a 30 mUI/L) o tras la administración de rhTSH, excepto en pacientes con metástasis a distancia en donde la primera situación es la indicada hasta el momento.

a. ¿Qué recomendaciones nutricionales se deben indicar antes de la ablación con radioyodo?

Se recomienda evitar una ingesta alimentaria excesiva de yodo. Como mínimo se debe sugerir evitar la sal de mesa o ingerir sal no yodada, restringir pescados, mariscos y productos de mar (algas). La evidencia no es concluyente sobre la necesidad estricta de la dieta, sobre todo en pacientes de bajo riesgo de recurrencia[107]. La dieta debe iniciarse 7 a 10 días antes de recibir la

dosis de ^{131}I y mantenerse hasta 48 horas después (momento en que los pacientes que efectuaron la ablación en estado hipotiroideo reinician la toma de levotiroxina). Las pautas deben tener en cuenta los hábitos alimentarios de cada región, pudiendo requerir modificaciones en casos individuales. Asimismo, puede considerarse la necesidad de indicar niveles dietarios de yodo menores en los pacientes con enfermedad residual, teniendo en cuenta la menor capacidad del tejido tumoral para concentrar el radioyodo[107-110].

Recomendación 25: Se recomienda la realización de una dieta con bajo contenido en yodo. Esta no debe ser estricta para los pacientes de bajo riesgo, pero debe ser mucho más precisa para pacientes con sospecha de enfermedad residual local o a distancia.

b. ¿Se debe medir Tg estimulada al momento de la ablación?

En todos los pacientes que reciban una dosis ablativa de ^{131}I tras suspensión hormonal se recomienda efectuar una determinación de Tg (asociada a aTg medidos por metodología ultrasensible). Los niveles por debajo de 10 ng/ml de Tg preablación tienen alto valor predictivo negativo, identificando los pacientes con bajo riesgo de presentar recurrencia de enfermedad (4-20 %) [111,112]. Es importante mencionar que si bien existe consenso en cuanto a su utilidad como factor predictor de estado de enfermedad, la evidencia aún es insuficiente para modificar la indicación de efectuar o no la ablación con ^{131}I tomando en cuenta únicamente los niveles de Tg preablación. La presencia de Tg indetectable preablación, en un bajo porcentaje de pacientes puede estar asociada a una incorrecta medición de aTg o Tg. Esta situación debe sospecharse cuando el riesgo de recurrencia no coincida con los niveles de Tg esperables. Asimismo, en pacientes con tiroiditis de Hashimoto asociada en la anatomía patológica, una Tg indetectable preablación puede deberse a interferencias en su medición por presencia de aTg[113].

Recomendación 26: Se recomienda la medición de Tg en el momento de la ablación como un elemento adicional predictivo de la respuesta al tratamiento inicial.

c. ¿Se recomienda realizar un rastreo corporal total (RCT) diagnóstico antes de la administración de la dosis ablativa?

La realización rutinaria de RCT diagnósticos previamente a la administración de la dosis ablativa no se recomienda[26]. No obstante, en los casos en que la magnitud del remanente no sea clara, ya sea por dudas en cuanto a la extensión de la cirugía o en pacientes de alto riesgo o sospecha de metástasis a distancia, el panel sugiere realizar un RCT con una dosis baja de ^{131}I (0,1-1 mCi), para evitar atontamiento de la célula tiroidea.

Recomendación 27: No se recomienda el uso rutinario de RCT diagnóstico antes de la administración de la dosis ablativa.

11) ¿Cuándo debe realizarse el RCT posdosis ablativa? ¿Para qué sirve este estudio?

Luego de aproximadamente 5-7 días posteriores a la administración de una dosis ablativa de radioyodo, se debe efectuar siempre un RCT. Entre un 10 y 26 % de los pacientes pueden presentar focos adicionales de enfermedad, que modifican la estadificación inicial.

Por otro lado el empleo de un equipo híbrido producto de la unión de una gamma cámara SPECT (tomógrafo computarizado de emisión monofotónica) con un tomógrafo computarizado (SPECT/TC) que permite localizar anatómicamente los focos captantes, ayudaría a incrementar la validez diagnóstica y podría llevar a cambios en la estrategia terapéutica en hasta un 40 % de los casos[114,115]. El uso de SPECT/TC en el rastreo posdosis ablativa podrá realizarse de acuerdo a la disponibilidad de cada centro. Esto no es considerado como una indicación de rutina.

Recomendación 28: Se recomienda la realización de rutina de un RCT posdosis ablativa, 5 a 7 días luego de la administración de la misma.

Las recomendaciones de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear luego del tratamiento con yodo radioactivo en cáncer de tiroides pueden encontrarse en el ***Apéndice A****.*

12) ¿Cuál es el nivel óptimo de TSH bajo opoterapia que debe alcanzarse en el posquirúrgico inmediato, acorde al riesgo de recurrencia?

La mayoría de los estudios sugiere que la terapia hormonal supresiva de los niveles de TSH debe reservarse solamente para los pacientes de alto y, probablemente, para los de riesgo intermedio de recurrencia[116-121]. Esta debe realizarse con el uso de levotiroxina, a menos que esta indicación no logre suprimir correctamente los niveles de TSH a pesar de la elevación franca de los niveles hormonales tiroideos.

El único trabajo prospectivo que trató de mostrar el impacto de la terapia hormonal supresiva sobre las recurrencias, no mostró efectos beneficiosos claros de esta modalidad en ninguna categoría de riesgo[120].

Recomendaciones

Objetivo de la terapia hormonal inicial:

Pacientes con Alto Riesgo de recurrencia: TSH < 0,1 mUI/L, con hormonas periféricas siempre dentro del rango normal.

Riesgo Intermedio de recurrencia: TSH < 0,1 mUI/L, con hormonas periféricas siempre dentro del rango normal.

Bajo riesgo de recurrencia: TSH entre 0,1- 0,5 mUI/L, con hormonas periféricas siempre dentro del rango normal.

Muy Bajo Riesgo de recurrencia: TSH en rango normal, por debajo de 2 mUI/L.

Objetivo de la terapia hormonal durante el seguimiento:

Luego de evaluar la respuesta al tratamiento inicial (dentro de los primeros 2 años):

Para pacientes en Remisión:

Alto riesgo: Mantener TSH < 0.1 mUI/L por 3-5 años.

Riesgo Intermedio: Mantener TSH < 0.1 mUI/L por 3-5 años.

Bajo Riesgo: Mantener TSH < 2 mUI/L.

Muy Bajo Riesgo: Mantener TSH < 2 mUI/L.

Para pacientes con persistencia bioquímica y/o estructural:

Mantener TSH suprimida, cualquiera sea el riesgo de recurrencia.

Se debe tener siempre en cuenta el riesgo de recurrencia, asociado al riesgo de provocar un efecto adverso por la terapia hormonal supresiva y, de acuerdo a esto, decidir el impacto de cada una de las dos situaciones para tomar conductas en los pacientes[121]. Los pacientes que presentan un riesgo elevado de sufrir un evento adverso por la terapia hormonal supresiva incluyen: individuos con enfermedad cardiovascular demostrada (fibrilación auricular u otras arritmias, dilatación auricular), antecedentes de accidente cerebrovascular, antecedentes de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, y/o pacientes muy ancianos, entre otros.

Recomendación 29: *El nivel de TSH debe ser adaptado al riesgo de recurrencia y al momento del seguimiento de cada paciente.*

13) ¿Cómo se define la respuesta al tratamiento inicial y cuándo es el momento más apropiado para evaluar dicha respuesta?

Las metas a plantearse en un seguimiento apropiado son diferentes de acuerdo al riesgo de recurrencia de cada paciente. En los pacientes de muy bajo o bajo riesgo, el objetivo principal es *reconfirmar la ausencia de enfermedad* luego del tratamiento inicial, mientras que en los pacientes de riesgo intermedio y alto, el objetivo es *detectar* tempranamente *la presencia de persistencia o recidiva de enfermedad.*

La evaluación inicial para determinar la respuesta al tratamiento puede realizarse desde los 6 meses para los pacientes de alto riesgo[26], pero hay una tendencia actual a diferir esta evaluación, sobre todo en pacientes de bajo riesgo, hasta dentro de los primeros dos años luego del tratamiento inicial[76]

Definiciones de estado de enfermedad luego del tratamiento inicial:

1) Remisión de la enfermedad (paciente libre de enfermedad):

- Paciente sin evidencia clínica de enfermedad.
- Ecografía de partes blandas del cuello (luego de los 6 meses del tratamiento inicial) sin evidencia estructural de enfermedad.
- Tg indetectable (< 1 ng/ml) bajo terapia hormonal y luego del estímulo (suspensión o rhTSH) en ausencia de aTg medidos por métodos ultrasensibles (la estimulación no aplica a pacientes que no fueron ablacionados).

2) Persistencia estructural:

Enfermedad persistente demostrable clínicamente, o por estudios por imágenes (RCT, ecografía, TAC, etc.), en general asociadas a niveles estimulados o bajo terapia de Tg > 1 ng /ml con aTg negativos.

3) Persistencia bioquímica:

Niveles de Tg > 1 ng/ml bajo terapia hormonal o luego de la estimulación, con ausencia de correlación estructural.

Aproximadamente un 20 % de pacientes clínicamente libres de enfermedad con Tg bajo supresión < 1 ng/ml, podrán mostrar una Tg estimulada > 2 ng/ml al año del tratamiento inicial. La significancia clínica de niveles detectables de Tg en ausencia de enfermedad estructural demostrable es poco clara, especialmente si es luego de estimulación (endógena o rhTSH). En estos casos, su evolución a través del tiempo servirá para identificar pacientes con enfermedad residual clínicamente significativa[122,123]. El porcentaje de pacientes que presentan persistencia bioquímica luego del tratamiento inicial es similar en los diferentes grupos de

riesgo de recurrencia y oscila entre un 11 a 22 % según las distintas series[48,79,124,125]. Varios estudios demostraron que lo más relevante en este grupo de pacientes es la tendencia de los valores de Tg en el seguimiento a largo plazo[126]. En muchas de estas investigaciones los niveles de Tg se hicieron indetectables sin mediar ningún tratamiento, es decir, solamente con el paso del tiempo[127]. Inversamente, el tiempo de duplicación de Tg bajo terapia hormonal parece ser un buen predictor de mortalidad en pacientes con CDT de alto riesgo de recurrencia[128].

Consideraciones sobre la medición de Tg:

La Tg debe ser medida por metodología inmunométrica, calibrada por el estándar internacional CRM-457 (Bruselas). Idealmente debe medirse en el mismo laboratorio y con el mismo método durante todo el seguimiento[129]. Si la Tg estimulada es < 0,5 ng/ml existe un 98 a 99,5 % de probabilidad de que el paciente se encuentre libre de enfermedad. Los anticuerpos aTg deben siempre ser medidos con metodología ultrasensible y deben ser evaluados cuantitativamente en cada ensayo de Tg, ya que su positividad puede eliminar a la Tg como método de detección de enfermedad[130-132].

Por otro lado, se demostró que un ensayo de Tg con una sensibilidad funcional de 0,2 ng/ml reduce la necesidad de realizar una determinación de Tg estimulada en el seguimiento inicial, dado que una Tg bajo terapia hormonal < 0,2 ng/ml se asoció raramente con Tg estimulada > 2 ng/ml (2,5 %)[133,134]. Si bien es probable que en el futuro estos ensayos reemplacen a los tradicionales, por su alto VPN, la presencia de niveles detectables de Tg llevará a una sobrevaloración de un número importante de pacientes por lo que se requiere de mayor experiencia para recomendar su empleo de manera rutinaria.

Recomendación 30: La evaluación inicial de la respuesta al tratamiento debe realizarse dentro de los primeros 2 años de acuerdo al riesgo de recurrencia. Se sugiere clasificar a los pacientes en 3 grupos: Remisión, Persistencia bioquímica y Persistencia estructural. Esto guiará las conductas posteriores de acuerdo al riesgo de recurrencia de enfermedad.

14) ¿Cómo debe realizarse la evaluación de la respuesta al tratamiento de acuerdo al riesgo de recurrencia?

a. Pacientes de muy bajo riesgo no ablacionados:

Se recomienda la medición de Tg y aTg, con seguimiento ecográfico de la región cervical luego de los primeros 6 meses de la cirugía. Aquellos pacientes con Tg indetectable (< 1 ng/ml) bajo terapia hormonal y sin hallazgos ecográficos anormales serán considerados en remisión y continuarán controles con intervalos anuales[133-135]. Si el nivel de Tg es > 1 ng/ml o los aTg fueran positivos, el manejo de estos pacientes dependerá de la evolución de estos marcadores en el tiempo. En general, el valor de Tg está vinculado con el tamaño y la viabilidad del remanente tiroideo[136].

b. Pacientes de bajo riesgo

- *En los pacientes no ablacionados* el seguimiento se realizará al igual que para los pacientes de muy bajo riesgo.

Recomendación 31: En pacientes no ablacionados el seguimiento debe realizarse con mediciones de Tg y aTg bajo terapia hormonal asociado a ecografía cervical en intervalos de 12 meses.

- *En los pacientes ablacionados:* se solicitará Tg bajo terapia hormonal y ecografía de la región cervical, 6 meses luego del tratamiento inicial[133,135]. Si el valor de Tg fuera indetectable y la ecografía sin hallazgos patológicos, está indicada la medición de Tg estimulada dentro de los primeros 2 años, no antes de los 12 meses de la ablación. Si la Tg estimulada es indetectable, no es necesario repetir una nueva determinación de Tg estimulada[26,48,125]. El RCT diagnóstico no adiciona datos de relevancia en este grupo de riesgo de pacientes[137].

Recomendación 32: En pacientes de bajo riesgo ablacionados, se debe medir Tg y aTg por metodología ultrasensible bajo terapia hormonal asociado a ecografía cervical en intervalos de 6-12 meses. Dentro de los primeros 2 años se recomienda solicitar una Tg estimulada (rhTSH o suspensión hormonal). El RCT diagnóstico no adiciona datos de relevancia en este grupo de pacientes.

c. Pacientes de riesgo intermedio de recurrencia

Como se mencionó en la sección de estadificación de riesgo de recurrencia, este es un grupo heterogéneo de pacientes que fue recategorizado según las recientes publicaciones[85,138-143]. De acuerdo a la estadificación de riesgo intermedio[26], alrededor del 17-40 % de los pacientes de este grupo presentarán evidencia de enfermedad estructural en el seguimiento a largo plazo[78-80,81,143-145]. La recategorización dinámica de riesgo a lo largo de la evolución, según la respuesta al tratamiento permite distinguir a los pacientes con riesgo in-

significante de recurrencia de aquellos con mayor riesgo que requieren seguimiento más exhaustivo y prolongado[79].

En este grupo se sugiere solicitar Tg bajo terapia hormonal cada 6 meses luego del tratamiento inicial[130,134]. Si estos valores fueran indetectables, está indicada la medición de Tg estimulada dentro de los primeros 12-24 meses de seguimiento. La realización de un RCT diagnóstico (2-5 mCi ^{131}I) asociado a la medición de Tg estimulada en pacientes de riesgo intermedio, *por ahora* continúa siendo recomendada. Sin embargo, cabe destacar que su utilidad en pacientes con Tg estimulada < 1 ng/ml y ecografía negativa es cuestionable[137, 147-49].

Recomendación 33: *El seguimiento de pacientes de riesgo intermedio es similar al de pacientes de bajo riesgo de recurrencia. La diferencia principal entre estos dos grupos de pacientes radica en la utilidad del RCT diagnóstico y en la mayor probabilidad de encontrar enfermedad estructural.*

d. Pacientes de alto riesgo de recurrencia

Las recurrencias se presentan en alrededor del 45 al 85 % de este grupo de pacientes. En el 70 % de los casos ocurren en territorio locorregional (lecho tiroideo y ganglios cérvico-mediastínicos). El 30 % restante corresponde a sitios metastásicos a distancia (más frecuentemente pulmón, y en segundo lugar hueso)[150,151]. Las metástasis en otros sitios (cerebro, hígado, riñón, glándula adrenal, tejidos blandos, etc.) son inusuales y habitualmente se encuentran en el contexto de enfermedad diseminada[152]. Cuando los niveles de Tg bajo terapia hormonal supresiva son indetectables, se recomienda efectuar un primer control de ecografía y Tg estimulada 6 meses luego del tratamiento inicial[19,23,26,153]. Si la Tg es detectable bajo terapia inhibitoria, y se desconoce la localización de la enfermedad, se recomienda la búsqueda de recurrencia estructural mediante estudios de diagnóstico por imágenes. Como se mencionó previamente, las recurrencias más frecuentes son locorregionales, por lo que los estudios por imágenes anatómicos deben dirigirse en primer lugar a detectar enfermedad cervical y mediastínica (TAC con contraste y/o RMN).

Asimismo, en este grupo de pacientes, se recomienda que el seguimiento incluya rutinariamente el uso de RCT diagnóstico con ^{131}I (2-5 mCi). No obstante, existen evidencias que indican que, en pacientes de alto riesgo con RCT postablación sin captación fuera del lecho tiroideo, ecografía negativa y Tg bajo tratamiento menor a 1 ng/ml, el rastreo diagnóstico con ^{131}I no agrega datos de relevancia[149,154].

En el caso de pacientes con enfermedad irresecable (local o a distancia) conocida con captación de radioyodo demostrada, el RCT diagnóstico con ^{131}I no es recomendable por su baja sensibilidad y por la probabilidad de atontamiento. En estos pacientes, por lo tanto, se recomienda administrar una dosis terapéutica de ^{131}I (100-200mCi), efectuando el RCT posteriormente.

En pacientes con enfermedad yodo refractaria (ver pregunta 21) los estudios diagnósticos con ^{131}I no están indicados.

La evaluación sistemática locorregional (TAC, RMN) se recomienda asimismo como parte de la rutina de seguimiento de los pacientes con extensión extratiroidea macroscópica (T4a y T4b).

Los niveles de Tg pueden orientar sobre la localización y el volumen de enfermedad[155]. Habitualmente los valores más elevados se encuentran en pacientes con metástasis óseas (Tg > 100 ng/ml)[156].

En aquellos pacientes con metástasis conocidas, se recomienda valorar su evolución agregando estudios por imágenes adicionales (TAC, RMN, centellograma óseo, según corresponda, e idealmente empleando la misma metodología). Las imágenes deben ser comparadas para valorar la evolución de la enfermedad en el tiempo, empleando criterios estandarizados (RECIST 1.1, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)[157]. El ^{18}FDG PET/CT está sugerido por algunos autores como parte de la estadificación inicial en pacientes con tumores pobremente diferenciados y en aquellos pacientes con metástasis conocidas, para determinar probabilidad de progresión (ver pregunta 19).

Recomendación 34: *El seguimiento de pacientes de alto riesgo debe hacerse de manera estricta dentro de los primeros 6 meses de tratamiento dada la elevada posibilidad de persistencia estructural de enfermedad. El uso de metodología por imágenes adicionales (TAC, RMN, ^{18}FDG PET/CT) está usualmente indicado en este grupo de pacientes.*

15) ¿Cuál es la conducta frente a hallazgos sospechosos de adenopatías metastásicas de pequeño tamaño (menor a 8 mm)?

Los ganglios cervicales ecográficamente sospechosos, de pequeño tamaño (menor de 8 mm) solo deben evaluarse con punción con aguja fina y determinación de Tg en líquido de lavado de aguja cuando el resultado de dichos estudios determine una modificación en la conducta terapéutica. A los

fines de poder efectuar un control objetivo de los mismos es importante que esté bien identificado el compartimiento donde están ubicados la cantidad de adenopatías y el volumen ganglionar[158]. En presencia de niveles de Tg sérica menores a 10 ng/ml bajo terapia hormonal, menos de 20 % de estos ganglios aumentan su tamaño, por lo que la conducta expectante es de elección en la mayoría de los casos[85,159].

Recomendación 35: Ante la presencia de ganglios cervicales sospechosos de malignidad de pequeño tamaño (menos de 8 mm) se recomienda la PAF solo cuando el hallazgo positivo cambie la conducta terapéutica. En la mayoría de los casos la observación puede ser una conducta válida.

16) ¿Cómo debe hacerse el seguimiento a largo plazo en función de la respuesta inicial?

El principal objetivo en esta fase del seguimiento es una vigilancia precisa que no descuide la detección precoz de recurrencias pero que permita una estrategia de seguimiento menos agresiva, rentable y segura en los pacientes que así lo ameriten. El paradigma de realizar el seguimiento durante toda la vida en todos los pacientes, si bien aún sigue siendo recomendado, debe ser revisado[160]. Por otra parte, como ya fue citado, independientemente del riesgo basal, varios estudios han demostrado que en pacientes sin enfermedad evidente a 1-2 años de instituido el tratamiento inicial, el riesgo de recurrencia es solo del 3,4-4 %[79,80]. En esta instancia del seguimiento (luego de 1 a 2 años del tratamiento inicial) los pacientes podrán categorizarse de la siguiente forma:

Sin evidencia de enfermedad bioquímica ni estructural:

Este estado no debe considerarse sinónimo de curación ya que, si bien la probabilidad de recurrencias es baja (2-4 %), algunas pueden presentarse varios años después de implementado el tratamiento inicial. En pacientes considerados en remisión inicialmente, el 75 % de las recurrencias aparecen dentro de los primeros 5 años de seguimiento y el 100 % antes de los 8 años[145]. Por lo tanto, se sugiere seguimiento con examen físico, Tg bajo opoterapia y ecografía de cuello anuales durante los primeros 3-5 años de acuerdo al riesgo de recurrencia inicial. Luego podrán espaciarse de acuerdo a la evolución del paciente. Es sabido que una determinación de Tg aislada bajo terapia hormonal carece de una sensibilidad apropiada para detección de enfermedad[161-164], sin embargo, el valor predictivo negativo de la Tg se vuelve cada vez más fiable cuando la misma permanece indetectable a lo largo del tiempo. La fase final del seguimiento puede basarse en las determinaciones periódicas de Tg y disminuir la frecuencia de los controles ecográficos cuando estos fueron negativos durante los primeros 5 años.

No existe evidencia para recomendar repetir la medición de Tg estimulada en pacientes de bajo riesgo sin enfermedad demostrable durante los primeros años de seguimiento[125]. Es aún tema de debate si se debe repetir Tg estimulada a los 3-5 años en pacientes de alto riesgo al inicio pero sin evidencia de enfermedad durante el seguimiento.

Estas consideraciones no son aplicables a pacientes con aTg positivos cuyo manejo será considerado en un ítem aparte (ver pregunta 23).

Persistencia/ Recurrencia bioquímica

- Estable: si la Tg bajo tratamiento persiste elevada en bajo rango pero estable, considerar control anual con Tg bajo L-T_4 y ecográfico. La TSH debería mantenerse suprimida hasta tanto la Tg se haga indetectable.

- Progresiva: si las mediciones seriadas de Tg bajo tratamiento presentan una curva ascendente son indicativas de enfermedad activa. Más allá de la ecografía de cuello, si esta es negativa, se deberán realizar otros estudios de imágenes complementarios con el fin de localizar enfermedad residual.

Persistencia/Recurrencia estructural locorregional o a distancia:

Aproximadamente 30 % de la totalidad de los pacientes con CDT presentan recurrencias, la mayoría de las cuales se identifican en los primeros 10 años luego del tratamiento inicial[165]. Ante un paciente con enfermedad estructural debe valorarse la total extensión de la enfermedad mediante estudios de imágenes, tanto cervicales como a distancia. Al planear la estrategia terapéutica deben considerarse las secuelas de los tratamientos previos (lesión del nervio recurrente, hipoparatiroidismo, toxicidad por ^{131}I), edad, comorbilidades y si las lesiones tienen capacidad para concentrar radioyodo o ^{18}FDG[166]. Asimismo, debe considerarse la velocidad de progresión de la enfermedad y la localización de las lesiones. Es recomendable considerar (especialmente en pacientes refractarios a radioyodo) el seguimiento conjunto por un equipo multidisciplinario[167].

Recomendación 36: En el seguimiento a largo plazo los pacientes serán clasificados de la

siguiente manera: Sin evidencia de enfermedad, Persistencia/Recurrencia bioquímica, Persistencia/Recurrencia estructural.

17) ¿Cuál es el tratamiento de las persistencias/recurrencias locorregionales?

Las recurrencias locorregionales pueden ocurrir en el compartimiento central del cuello, o en territorio laterocervical o mediastinal. En recurrencias cervicales aisladas, donde el tratamiento es potencialmente curativo, la cirugía es la terapéutica de elección. No obstante la probabilidad de curación bioquímica es baja (21-27 %), y se reduce con los sucesivos tratamientos quirúrgicos[168, 169]. El riesgo de complicaciones es variable, incluyendo lesión del nervio recurrente hasta en 6,4 % e hipoparatiroidismo en 9,5 % de los casos[170].

Cuando exista enfermedad diseminada, el tratamiento quirúrgico del componente locorregional puede estar indicado con criterio paliativo (enfermedad que comprometa la integridad de estructuras de la vía aerodigestiva o vasculares) o en aquellos pacientes con enfermedad a distancia de bajo volumen, evolución estable y/o que concentra radioyodo.

En el caso de recurrencias en ganglios linfáticos, confirmadas por citología, la exéresis ganglionar por compartimientos es la opción quirúrgica indicada si previamente no fue realizada. Las resecciones selectivas pueden estar indicadas en casos de recaídas en territorios ya operados. El uso de radioyodo luego de la reoperación no se recomienda excepto en casos en que haya sospecha de enfermedad residual con avidez por el ^{131}I.

Las adenopatías de reducido volumen (< 8 mm en compartimiento central o lateral), estables, no progresivas, aún con características ecográficas sospechosas pueden ser observadas, manteniendo siempre la supresión de los niveles de TSH séricos[171,172].

El compromiso de la vía aerodigestiva causa entre 30 y 50 % de la mortalidad en CDT[173, 174]. El tratamiento recomendado es la cirugía. En estos casos, debe valorarse la probabilidad de resección completa de la lesión y la morbilidad potencial. Habitualmente el tratamiento quirúrgico se combina con radioyodo y/o eventual radioterapia externa posterior.

En casos en que la cirugía no fuese factible, las opciones de tratamiento son: a) radioyodo en lesiones ávidas que evidencien respuesta, b) radioterapia externa en lesiones sintomáticas, c) control evolutivo en enfermedad estable, d) inhibidores de tirosina quinasa o ensayos clínicos en tumores refractarios a radioyodo, progresivos y sintomáticos y e) procedimientos locales como alcoholización o ablación con radiofrecuencia en lesiones de bajo volumen[165,170,171].

Recomendación 37: La cirugía es el tratamiento de elección de las recurrencias locorregionales con lesiones mayores a 8 mm. Si el paciente no es pasible de tratamiento quirúrgico podrán considerarse las opciones mencionadas previamente.

18) ¿Cuál es el tratamiento del paciente con enfermedad metastásica a distancia?

Existen localizaciones de enfermedad metastásica como el hueso y el sistema nervioso central (SNC) que implican alto riesgo de morbilidad[175], y que deben recibir terapéuticas dirigidas a evitar complicaciones, independientemente de la decisión de tratamiento sistémico.

En los casos en que las metástasis tengan capacidad para concentrar radioyodo, este es el tratamiento sistémico de elección como primera línea. Si bien el ^{131}I es potencialmente curativo en 30 % de los casos, su utilidad se observa principalmente en pacientes jóvenes, con tumores bien diferenciados, y enfermedad micronodular pulmonar[145]. Independientemente de la capacidad de concentrar ^{131}I, la curación es improbable en macrometástasis pulmonares o metástasis óseas.

El tratamiento con ^{131}I no debe repetirse en ausencia de beneficio objetivable (reducción del volumen de enfermedad documentado en estudios por imágenes), independientemente de la intensidad de captación[176]. En los pacientes con enfermedad refractaria al radioyodo (ver pregunta 21) asintomática y estable, se recomienda control bioquímico y por imágenes estricto. En aquellos casos con enfermedad progresiva y sintomática se debe valorar la indicación de inhibidores de tirosina quinasa (ver pregunta 22).

Tratamiento de metástasis a distancia

Metástasis pulmonares

El pulmón es el sitio más frecuente de diseminación a distancia del CDT. En caso de lesiones únicas, se recomienda la resección. No obstante, la mayoría de los pacientes presentan lesiones múltiples. En las metástasis micronodulares el ^{131}I es el tratamiento de elección[26,48]. Este debe repetirse cada 6-12 meses, mientras se evidencie respuesta objetiva, y en ausencia de toxicidad actínica. La

dosis utilizada puede ser empírica o calculada por dosimetría[26]. En las lesiones macronodulares que concentran radioyodo también se recomienda el uso de ^{131}I, considerando que la probabilidad de curación es baja. En los pacientes con enfermedad yodorefractaria asintomática y estable, se recomienda control bioquímico y con tomografía de tórax en forma periódica.

Metástasis óseas

Las metástasis óseas ocurren en el 10 % de los pacientes con CDT, siendo más frecuentes en pacientes añosos y en carcinoma folicular[156]. Ocasionan morbilidad en el 70 % de los casos (dolor, síntomas neurológicos, fracturas patológicas). En caso de metástasis únicas, se recomienda la resección quirúrgica con criterio curativo. Asimismo, la cirugía se recomienda con fines paliativos en el caso de fracturas patológicas, lesiones con riesgo de fractura o compromiso neurológico inminente o dolor incoercible[177]. La utilidad del radioyodo es limitada en estos pacientes, observándose remisión de enfermedad en 0-7 %[145,156,178]. La radioterapia externa es útil para el manejo de síntomas[26,48,179]. Los bifosfonatos endovenosos (pamidronato, zoledronato) se recomiendan para reducir la morbilidad asociada a las lesiones óseas[180,181].

Metástasis en SNC

Las metástasis cerebrales ocurren en menos del 1 % de los CDT. En todos los casos en que sea posible, en forma independiente de su avidez por radioyodo, debe evaluarse la posibilidad de resección quirúrgica, con eventual radioterapia externa posterior, debido a que la resección quirúrgica se asoció a mayor sobrevida[182]. En casos donde el abordaje quirúrgico no es factible, la radioterapia externa o cirugía radioguiada es el tratamiento de elección[26,48].

El tratamiento con radioyodo puede considerarse en las lesiones captantes. Se recomienda indicarlo luego de la radioterapia, y bajo la administración de terapia corticoidea, con el fin de evitar efectos adversos (hemorragia, edema)[26].

Recomendación 38: La terapia sistémica de elección es el ^{131}I en todos los casos en que las lesiones concentren el radioyodo. El tratamiento debe repetirse solo cuando se constate un beneficio objetivo.

Recomendación 39: En los pacientes con enfermedad refractaria al radioyodo, estable y asintomática, la vigilancia estricta es la conducta de elección.

Recomendación 40: En pacientes con enfermedad progresiva y/o sintomática se debe evaluar el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa.

Recomendación 41: En pacientes con metástasis óseas sintomáticas se recomienda evaluar la necesidad de radioterapia externa y tratamiento con bifosfonatos endovenosos. La cirugía está indicada en el caso de fracturas patológicas o complicaciones inminentes.

Recomendación 42: La cirugía es el tratamiento de elección en las metástasis del SNC. En el caso de no ser posible, la conducta recomendada es la radioterapia externa.

19) ¿En qué casos se recomienda el uso de ^{18}FDG PET/CT?

Dado que la ^{18}FDG no es un marcador tumoral sino un indicador de metabolismo, los hallazgos hipermetabólicos del PET deben tener correlación anatomopatológica demostrada antes de tomar una conducta terapéutica.

El ^{18}FDG PET/CT es una herramienta diagnóstica útil en pacientes con Tg elevada, cuando existe sospecha de enfermedad estructural. Actualmente es recomendable contar con un ^{18}FDG PET/CT negativo previo a la administración de una dosis terapéutica de ^{131}I a ciegas[183].

El ^{18}FDG PET/CT tiene alta sensibilidad diagnóstica, inclusive bajo terapia hormonal supresiva si los valores de Tg bajo hormona tiroidea son mayores de 5,5 ng/ml. Con valores menores de Tg, persiste con la misma sensibilidad diagnóstica cuando el tiempo de duplicación de Tg es menor al año[184] y/o los valores de Tg estimulada son mayores a 40 ng/m[185]. La sensibilidad y especificidad del método disminuye cuando la Tg bajo supresión no está aumentada, en estos casos se recomienda efectuarlo con TSH estimulada.

Esta metodología diagnóstica puede considerarse en el seguimiento de pacientes con aTg persistentemente elevados luego de los 3 años del tratamiento inicial o aquellos que presenten niveles ascendentes de anticuerpos con ecografía negativa y rastreo con radioyodo negativo[186].

Asimismo, el ^{18}FDG PET/CT es un indicador pronóstico de agresividad tumoral y de sobrevida[166,187]. Está indicado en la estadificación inicial de pacientes de alto riesgo con histología agresiva (células altas, esclerosante difuso, carcinoma a células de Hürthle) o en aquellos que debutan con metástasis a distancia, pudiendo cambiar la conducta en un 15 % al 30 % de los casos[188,189].

Recomendación 43: El ^{18}FDG PET/CT debe indicarse en pacientes con sospecha de enfermedad estructural, con persistencia Tg o anticuerpos aTg con curva ascendente que presenten imágenes negativas. También está indicado en la estadificación inicial de pacientes de alto riesgo y antes de una dosis empírica para identificar pacientes que probablemente no responderán al radioyodo.

20) ¿Cuándo se emplea la radioterapia externa locorregional en CDT?

Existen dos usos posibles de la radioterapia externa en CDT: 1) como terapia adyuvante para la enfermedad microscópica residual eventual luego de una cirugía adecuada y 2) como parte del manejo multidisciplinario de la enfermedad macroscópica no resecable. En este segundo contexto, el objetivo es el control de síntomas secundarios a compresión local.

Con respecto al criterio adyuvante, el objetivo primario es reducir la probabilidad de recidiva locorregional en pacientes de alto riesgo seleccionados. Si bien no hay estudios prospectivos, los trabajos retrospectivos[190-192] y experiencias de centros de referencia[193,194] mostraron que la radioterapia se asocia a mejor control local luego de la cirugía (frecuentemente asociado al tratamiento con ^{131}I) en pacientes mayores a 50 años con tumores con extensión macroscópica extratiroidea (vía aerodigestiva o estructuras vasculares). Esta recomendación es particularmente enfatizada si además el tumor presentara áreas pobremente diferenciadas y/o hubiera evidenciado previamente ausencia de captación del radioyodo. La radioterapia externa no se recomienda rutinariamente en pacientes con adenopatías clínicas (tamaño > 3 cm) o invasión extratiroidea microscópica, dado que los efectos adversos del tratamiento son mayores a los potenciales beneficios.

Recomendación 44: La radioterapia externa debe considerarse en el manejo de tumores (o restos tumorales) irresecables. Se recomienda, además, valorar su empleo en pacientes añosos con extensión extratiroidea macroscópica.

21) ¿Cuándo se considera que un paciente es refractario al yodo radioactivo?

Alrededor de un 35-50 % de pacientes que tienen enfermedad metastásica local o a distancia puede ser refractario al tratamiento con radioyodo[75,195]. Este subgrupo pequeño de pacientes (menos del 5 % de todos los pacientes con CDT) tiene un mal pronóstico, con una sobrevida a 10 años que no suele superar el 10 %, y una sobrevida media desde el diagnóstico de la radiorresistencia cercana a los 5 años[75].

La definición actual de radiorresistencia incluye una o más de las siguientes condiciones[167,197,198]:

a. Ausencia de captación de radioyodo desde el comienzo del tratamiento.

b. Pérdida de la capacidad de captación de radioyodo en el seguimiento.

c. Presencia de una o más lesiones metastásicas del CDT que no capten yodo radioactivo (posterior a una dosis terapéutica y luego de una correcta dieta con bajo contenido en yodo).

e. Evidencia clínica de que el radioyodo no sigue produciendo beneficio a pesar de que exista captación en la lesión metastásica. Esta situación ocurre cuando se alcanzan dosis acumuladas cercanas a los 600 mCi de ^{131}I[167,196-199]. En este caso, la progresión tumoral también debe confirmarse con imágenes realizadas cada 6 a 12 meses de acuerdo a la presencia de criterios RECIST 1.1[157]. La tendencia (tiempo de duplicación) en los niveles de Tg está más vinculado al pronóstico de sobrevida que a la progresión tumoral[128], por lo que las concentraciones crecientes de este marcador no son diagnósticas de enfermedad progresiva, si estas no se acompañan de resultados que muestren incremento del tamaño de las lesiones en las imágenes[167,196,197].

Recomendación 45: La radiorresistencia puede definirse luego de demostrar ausencia de captación de radioyodo por la lesión metastásica (desde el inicio del tratamiento o en su evolución) y puede considerarse cuando existan dosis acumuladas superiores a 600 mCi ^{131}I con persistencia estructural de la enfermedad.

22) ¿Cuando debe considerarse el empleo de inhibidores de tirosina quinasa?

El único inhibidor de quinasa que se encuentra aprobado hasta el momento por la *FDA* es sorafenib. Este fármaco está indicado en pacientes con enfermedad refractaria al radioyodo para: a) el tratamiento del cáncer de tiroides localmente avanzado progresivo no pasible de tratamiento; b) tumores metastásicos a distancia con enfermedad progresiva demostrada por criterios RECIST 1.1 en el lapso de 6-12 meses; y/o c) cáncer metastásico sintomático. El estudio en fase III (DECISION) (sorafenib vs. placebo) mostró que la sobrevida libre de progresión de enfermedad en el grupo tratado fue de 10,8 meses comparados con los 5,8

meses observados en el grupo placebo[200]. Recientemente se ha publicado la primera experiencia nacional con respecto al uso de este fármaco[201].

Otros inhibidores de quinasas que han mostrado resultados similares en estudios en fase II son lenvatinib[202] y vandetanib[203]. Existen estudios en fase III ya finalizados con lenvatinib (SELECT)[204] y en curso para vandetanib (VERIFY)[205].

Estos fármacos producen numerosos efectos adversos (diarrea, astenia marcada, lesiones cutáneas, hipertensión arterial, entre otros) que deben considerarse cuidadosamente antes de su indicación sistemática en pacientes con enfermedad progresiva indolente[167,196,197,206].

Recomendación 46: Hasta la publicación de estas recomendaciones, sorafenib es el único inhibidor de quinasa aprobado por la FDA para tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides. Su indicación está limitada a los pacientes con enfermedad avanzada refractaria al yodo radioactivo, progresiva y/o sintomática que no pueda ser resuelta con una modalidad de tratamiento local.

23) ¿Qué consideraciones particulares deben realizarse en los pacientes con aTg positivos? ¿Cómo se debe efectuar el seguimiento en estos pacientes?

Los valores de Tg indetectables en este grupo de pacientes no pueden considerarse fidedignos a diferencia de lo que ocurre cuando los aTg son negativos[132,207-211]. La separación entre positividad y negatividad de aTg es metodología dependiente, debido a la sensibilidad de detección variable de los diferentes ensayos[210]. La presencia de interferencia de estos anticuerpos debe ser sospechada cuando el nivel de Tg sérico no se corresponde con la situación del paciente. En estos casos es recomendable realizar la determinación de aTg por otra metodología[212]. Se considera preferible utilizar ensayos del mismo fabricante para Tg y aTg y además que las mediciones consecutivas sean realizadas con la misma metodología, principalmente cuando esta detectó la positividad del anticuerpo. Por otro lado, se recomienda utilizar un ensayo para determinación de aTg estandarizado contra el Standard 65/93 de la preparación Internacional de Referencia[213]. Los tests de recuperación no son de utilidad, dado la baja sensibilidad para detectar interferencias mínimas en los ensayos actuales de Tg que tienen un bajo límite inferior de detección[29, 214-216].

Si bien, el seguimiento de los pacientes con aTg positivos tiene algunos aspectos especiales, el mismo también se ajusta al riesgo individual. La presencia de aTg positivos no cambia la estadificación ni el grado de riesgo de recurrencia/persistencia inicial.

Si bien, se menciona que los aTg pueden ser un marcador indirecto de la persistencia de enfermedad en el seguimiento a largo plazo[18,48,217,218], esto es relativo por distintas causas: a) el prolongado tiempo que puede llevar su negativización, -mediana de 3 años-[219-222], b) falta de correlación del valor de aTg con la masa tumoral y, c) el aTg no es influenciado por el estímulo de TSH[210, 223]. La curva de los aTg en el tiempo (siempre medidas con el mismo ensayo) es de mayor utilidad pronóstica que los valores absolutos[132, 220, 222, 224-226].

La indicación de ablación no difiere en los pacientes aTg positivos. El seguimiento es similar a pacientes sin anticuerpos, excepto la realización de RCT diagnóstico en los pacientes con aumento de aTg o establemente elevados. Ante la presencia de lesiones sospechosas se procederá al igual que con los pacientes sin aTg[223]. En los pacientes con ecografía y RCT negativos y persistencia de aTg por más de tres años o curva ascendente de los mismos está indicado efectuar ^{18}FDG PET/CT[186,227].

Recomendación 47: La indicación de ablación y la dosis de la misma no difieren en pacientes con aTg positivos.

Recomendación 48: En el seguimiento del paciente con CDT y aTg positivos, las mediciones consecutivas del anticuerpo deben ser realizadas en el mismo laboratorio y con la misma metodología.

Recomendación 49: El seguimiento del paciente con aTg positivos debe ser estratificado según la tendencia del aTg, más que por su valor absoluto. Se efectuarán determinaciones seriadas de Tg bajo tratamiento hormonal, aTg y ecografía de cuello. No se sugiere solicitar Tg estimulada (rhTSH o suspensión hormonal) en pacientes con aTg positivos hasta confirmar fehacientemente su negativización. Ante la persistencia prolongada de aTg o curva ascendente por la misma metodología, se recomienda realizar estudios por imágenes adicionales.

Recomendación 50: El nivel de TSH debe ser adaptado al riesgo de recurrencia y al momento del seguimiento de cada paciente.

24) ¿Cuál es la conducta frente al diagnóstico de cáncer de tiroides en el embarazo?

La evolución del CDT en este subgrupo de pacientes es comparable a la observada en mujeres de la misma edad no embarazadas según la mayoría de las publicaciones[228-231], si bien algunos autores han encontrado una mayor posibilidad de persistencia o recidiva[232].

Con la salvedad de que en el embarazo se sugiere punzar solo los nódulos que presenten factores de riesgo, si el resultado de la punción fuera compatible con CDT se sugiere adecuar el tratamiento a los factores de riesgo que presente la paciente y a la etapa del embarazo. Se ha demostrado que la evolución de las pacientes operadas intraembarazo o posparto es la misma[26,228,233].

Se debe hacer una evaluación ecográfica por trimestre y si se observaran cambios en su estructura o progresión de la enfermedad debe replantearse el tratamiento[234]. Se sugiere indicar toma de levotiroxina para mantener TSH en niveles bajos, no suprimidos[235,236].

En el caso excepcional que se decida cirugía en el curso del embarazo, esta debe realizarse en el *segundo trimestre* cuando los riegos para la evolución de la gestación y el feto son menores[237].

La ablación con ^{131}I, en caso de que corresponda, se debe efectuar en el posparto, luego de un tiempo variable, debiendo haber suspendido la lactancia 6 a 8 semanas previamente[238].

La existencia de cáncer de tiroides tratado previamente a la concepción, así como el ^{131}I recibido con anterioridad al embarazo, no influyen negativamente en el curso de la gestación ni en el feto, así como el cáncer no se ve alterado por el embarazo en sí mismo[239-243].

Recomendación 51: En la mayoría de las pacientes con diagnóstico de CDT durante el embarazo se recomienda posponer la cirugía hasta después del parto. Si existiera progresión de la enfermedad se sugiere realizar la cirugía en el segundo trimestre. Los niveles de TSH deben mantenerse en rangos bajos no suprimidos.

Recomendación 52: En caso de decidir ablación con radioyodo, esta se hará luego de un tiempo prudencial posparto, permitiendo el amamantamiento según el riesgo de recurrencia que presente la paciente. Se debe suspender la lactancia 6 a 8 semanas previas a la radioablación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N, Zhang Y.** International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. Cancer Causes Control; 20:525-31, 2009
2. **Davies L, Welch HG**. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA; 295:2164-7, 2006
3. **Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS.** Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005 Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 18:784-91, 2009
4. **Chen AY, Jemal A, Ward EM**. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. Cancer; 115:3801-7, 2009
5. **Faure E, Soutelo M, Faraj G, Lutfi R, Juvenal G.** Estimación de la Incidencia de Cáncer de Tiroides en Capital Federal y Gran Buenos Aires (período 2003-2011). Rev Argent Endocrinol Metab 49:(1) 20-24, 2012
6. **Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L.** The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. Thyroid; 23 (7):885-91, 2013
7. **Udelsman R, Zhang Y.** The Epidemic of Thyroid Cancer in the United States: The Role of Endocrinologists and Ultrasounds. Thyroid. Aug 12. [Epub ahead of print] 2013
8. **Guay B, Johnson-Obaseki SE, McDonald JT, Connell C, Corsten M.** Incidence of Differentiated Thyroid Cancer by Socioeconomic Status and Urban residence: Canada 1991-2006. Thyroid. Sep 4. [Epub ahead of print] 2013
9. **Gursoy A.** Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. Med Hypotheses; 74:35-6, 2010
10. **Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H**. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. Thyroid; 18:461-4, 2008
11. **Rezzonico JN, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H.** Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. Metab Syndr Relat Disord; 7:375-80, 2009
12. **Duran AO, Anil C, Gursoy A, Nar A, Altundag O, Tutuncu NB.** The relationship between glucose metabolism disorders and malignant thyroid disease. Int J Clin Oncol.; Jun 30 [Epub ahead of print] 2012
13. **Han JM, Kim TY, Jeon MJ, Yim JH, Kim WG, Song DE, Hong SJ, Bae SJ, Kim HK, Shin MH, Shong YK, Kim WB**. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population. Eur. J. Endocrinol. 168 (6):879-86, 2013
14. **Mazonakis M, Tzedakis A, Damilakis J, Gourtsoyiannis N**. Thyroid dose from common head and neck CT examinations in children: is there an excess risk for thyroid cancer induction? Eur Radiol. 17(5):1352-7, 2007. Epub 2006 Sep 21
15. **Zhang Y, Guo GL, Han X, Zhu C, Kilfoy BA, Zhu Y, Boyle P, Zheng T**. Do Polybrominated Diphenyl

Ethers (PBDEs) Increase the Risk of Thyroid Cancer? Biosci Hypotheses; 1(4):195-199, 2008
16. **Pellegriti G, Frasca F, Regalbutto C, Squatritto S, Vigneri R.** Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. J Cancer Epidemiol, 2013 ID 865212
17. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012
18. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J, Wiersinga W.** European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 154:787-803, 2006
19. **Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, Niepomniszcze H, Pitoia F, Pretell E, Vaisman M, Ward LS, Wohllk N, Tomimori E.** Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. Arq Bras Endocrinol Metab. 53:1167-75, 2009
20. **Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P.** American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract. 16 (Suppl 1):1-43, 2010.
21. **Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr.** Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 19:565-612, 2009
22. **Rosario P, Penna G, Brandao K, Souza B.** Usefulness of preoperative serum calcitonin in patients with nodular thyroid disease without suspicious history or cytology for medullary thyroid carcinoma. Arq Bras Endocrinol Metab. 57, (4):312-316, 2013
23. **Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G.** Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol; 23 (Supp 7):111-119, 2012
24. **Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA.** Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. J Clin Endocrinol Metab 93:2173-2180, 2008
25. **Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F.** Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 89:163-168, 2004
26. **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.** Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 19:1167-214, 2009
27. Nuclear Medicine in Thyroid Cancer Management: A practical Aproach. IAEA, VIENNA, 2009. www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1608_web.pdf (último acceso 13/10/2013)
28. **Lee E, Chung K, Min H, Kim T, Ryu T, Jung Y, Kim S, Lee Y.** Preoperative Serum Thyroglobulin as a Useful Predictive Marker to Differentiate Follicular Thyroid Cancer from Benign Nodules in Indeterminate Nodules. J Korean Med Sci; 27:1014-1018, 2012
29. **Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS.** Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 90:5566-5575, 2005
30. **Tsushima Y, Miyauchi A, Ito Y, Kudo T, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Kikumori T, Imai T, Kiuchi T.** Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. Endocrine Journal, 60 (7):871-876, 2013.
31. **Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK.** Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. Clin Endocrinol (Oxf) 60:21-28, 2004
32. **Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M.** Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 92:3590-3594, 2007
33. **Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, Reading CC, Charboneau JW.** Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and re-operative papillary thyroid cancer. Arch Surg 141:489-494, 2006
34. **Marshall C, Lee J, Xing Y, Perrier N, Edeiken B, Evans D, Grubbs E.** Routine pre-operative ultrasonography for papillary thyroid cancer: Effects on cervical recurrence. Surgery 146:1063-1072, 2009
35. **Giovanelli L, Ceriani L, Suriano S.** Lymph Node Thyroglobulin Measurement in Diagnosis of Neck Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma. J Thyroid Res Article ID 621839, 2011
36. **Jeon S, Kim E, Park J, Son K, Baek J, Kim Y, Park D, Cho B, Na D.** Diagnostic Benefit of Thyroglobulin Measurement in Fine-Needle Aspiration for Diagnosing Metastatic Cervical Lymph Nodes from Papillary Thyroid Cancer: Correlations with US Features. Korean J Radiol. 10, (2):106-111, 2009
37. **Moon J, Kim Y, Lim J, Choi H, Cho S, Kim K, Park H, Paeng J, Park Y, Yi K, Park D, Kim S, Chung J**. Thyroglobulin in Washout Fluid from Lymph Node Fine-needle Aspiration Biopsy in Papillary Thyroid Cancer: Large-scale Validation of the Cutoff Value to Determine Malignancy and Evaluation of Discrepant Results. J Clin Endoc Metab, 98:1061-1068, 2013

38. **Perros P**. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer 2nd edition. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians, 2007. Review date: 2012
39. **Randolph GW.** The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. Surgery 139:363-364, 2006
40. **Farrag T, Samlan R, Lin F, Tufano R.** The Utility of Evaluating True Vocal Fold Motion Before Thyroid Surgery. The Laryngoscope. 116, 2:235-238, 2006
41. **O'Neill J, Fenton J.** The recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. Surgeon, 1: 373-377, 2008
42. **Wein R.** Management of the locally aggressive thyroid carcinoma. Am J Otolar–Head Neck Med Surg: 26 186-192, 2005
43. **Cibas E, Alis S**. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 19, (11):1159-1165, 2009
44. **Nikiforov Y, Ohori N, Hodak S, Carty S, LeBeau S, Ferris R, Yip L, Seethala R, Tublin M, Stang M, Coyne C, Johnson J, Stewart A, Nikiforova M.** Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. J Clin Endocrinol Metab 96:3390-7, 2011
45. **Ferraz C, Eszlinger M, Paschke R.** Current state and future perspective of molecular diagnosis of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab.96:2016-26, 2011
46. **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.** MicroRNA signature in thyroid fine needle aspiration cytology applied to "atypia of undetermined significance" cases. Thyroid 22:9-16, 2012
47. **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.** Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med 367:705-15, 2012
48. **Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, Camargo R, Vaisman M, Harach R, Munizaga F, Corigliano S, Pretell E, Niepomniszcze H.** Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol 53:884-7, 2009
49. **Sherman SI, Angelos P, Ball DW.** National Comprehensive Cancer Network Thyroid Carcinoma Panel. Thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 5:568-621, 2007
50. **Shaha AR, Shah JP, Loree TR**. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. Ann Surg Oncol 4:328-33, 1997
51. **Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE.** Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol 12:81-9, 2005
52. **Sanders LE, Cady B**. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. Arch Surg 133:419-25, 2008
53. **Novelli JL.** Tratamiento quirúrgico inicial del carcinoma papilar de tiroides. Tiroidectomía. En Kowalski LP, Novelli JL,Carcinoma Papilar de Tiroides. UNR Editora Rosario, Cap 11, pag 123-131, 2010
54. **Mazzaferri EL**. What is the optimal initial treatment of low-risk papillary thyroid cancer (and why is it controversial)? Oncology 23:1-6, 2009
55. **Mazzaferri EL, Kloos RT.** Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Encrinol Metab; 86:1447-63, 2001
56. **Chiesa F, Giugliano G, Ostuni A.** Disección central del cuello en el carcinoma papilar de tiroides: razones, indicaciones y técnica quirúrgicas. En Kowalski LP, Novelli JL, Carcinoma Papilar de Tiroides, Rosario UNR Editora , cap 14, pag 145-154, 2010
57. **Iyer NG, Shaha AR.** Tratamiento del cuello en el cáncer papilar de tiroides. En Kowalski LP, Novelli JL. Carcinoma Papilar de Tiroides Rosario UNR Editora cap 14 pag 145-154, 2010
58. **White ML, Gauger PG, Doherty G M.** Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. World J Surg 31:895-904, 2007
59. **Zuniga S, Sanabria A.** Prophylactic central neck dissection in stage N0 papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 135: 1087-91, 2009
60. **Sywak M1, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L.** Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. Surgery 140:1000-5, 2006
61. **Zetoune T, Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, Fahey TJ 3rd, Zarnegar R.** Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. Ann Surg Oncol 17:3287-93, 2010
62. **Kowalski LP, Filho JG.** Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. Head Neck 24:340-4, 2002
63. **Nishida T, Nakao K, Hashimoto T.** Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid invasion. Am J Surg 179:86-91, 2000
64. **Kowalski LP, Gonçalves Filho J.** Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides localmente invasivo. En Kowalski- Novelli "Carcinoma papilar de tiroides". UNR Editora Rosario, Cap 27, pag 279-289, 2010
65. **Urken ML.** Prognosis and management of invasive well-differentiated thyroid cancer. Otolaryngol Clin N Am 43:301-28, 2010
66. **Park CS, Suh KW, Min JS**. Cartilage-shaving procedure for the control of tracheal cartilage invasion by thyroid carcinoma. Head Neck 15:289-91, 1993
67. **McCaffrey JC**. Evaluation and treatment of aerodi-

gestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. Cancer Control 7:246-52, 2000
68. **Price DL, Wong RJ, Randolph GW.** Invasive thyroid cancer: management of the trachea and esophagus. Otolaryngol Clin N Am 41:1155-68, 2008
69. **Edge S, Byrd D, Compton C**, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer 87-96, 2010
70. **Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP.** Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. J Clin Endocrinol Metab 82:3553-62, 1997
71. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012
72. **Ercolano MA; Gauna A.** Mortalidad por cáncer de tiroides en Argentina. Período: 2005-2009. Rev Argent Endocrinol Metab 48(supl):71, 2011
73. **Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini, F. Negri E, La Vecchia C.** Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. Ann Oncol 19: 631-40, 2008
74. **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, Sykorova V.** Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer JAMA 309:1493-501, 2013
75. **Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR.** A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. Cancer 83:2638-2648, 1998
76. **Tuttle RM, Rondeau G, Lee NY.** A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. Cancer Control 18:89-95, 2011
77. **Gauna A, Gutiérrez S, Miras M, Niepomniszcze H, Parma R** Primer Consenso Argentino sobre Patologías endocrinológicas. Carcinoma Diferenciado de Tiroides. Rev Argent Endocrinol Metab 43:131-137, 2006
78. **Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM MD.** Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk stratified according to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society risk of recurrence classification systems. Thyroid 23:1401-7, 2013
79. **Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A.** Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American thyroid association staging system. Thyroid 20:1341-1349, 2010
80. **Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, Pacini F.** Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol. 165:441-446, 2011
81. **Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM.** Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 77:132-138, 2011
82. **Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE.** Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. Eur J Endocrinol 159:659-673, 2008
83. **Mazzaferri EL**. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. Endocr Pract 13:498-512, 2007
84. **Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A**. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. Endocr J. 59:119-125, 2012
85. **Randolph G, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward D, Tufano RP, Tuttle RM Md.** The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma can be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. Thyroid 22:1144-1152, 2012
86. **Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K, Carli A, Caruso G, Toti P, Capitani S, Pammoli A, Pacini F.** Familial non-Medullary Thyroid Carcinoma Displays the Features of Clinical Anticipation Suggestive of a Distinct Biological Entity. Endocr Rel Cancer, 15:1075-1081, 2008
87. **Pitoia F, Cross G, Salvai M, Abelleira E, Niepomniszcze H.** Patients with Familial non-Medullary Thyroid Cancer Have an Outcome Similar to that of Patients with Sporadic Papillary Thyroid Tumors. Arq Bras Endocrinol Metab, 55:219-223, 2011
88. **Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, Terranova R, Marturano I, Vigneri R, Belfiore A.** Increased Mortality in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Associated with Graves' Disease. J Clin Endocrinol Metab 98:1014-1021, 2013
89. **Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K.** Recent Outcomes of Graves'Disease Patients with Papillary Thyroid Cancer. Eur J Endocrinol, 157:325-329, 2007
90. **Hyer S, Newbold K, Harmer C.** Early and Late Toxicity of Radioiodine Therapy: Detection and Manangement. Endocrine Pract, 16:1064-1070, 2010
91. **Ghossein R, Ganly I, Biagini A, Robenshtok E, Rivera M, Tuttle RM**. Prognostic Factors in Papillary Microcarcinoma with Emphasis on Histologic

Subtyping: a Clinic-pathologic Study of 148 cases. Thyroid, 24:245-253, 2014

92. **Hay ID, Hutchinson ME, González-Losada T, Mc Iver B, Reinalda ME, Grant CS, Sebo TJ, Goellner JR.** Papillary Thyroid Microcarcinoma: a Study of 900 Cases Observed in a 60-year Period. Surgery, 144:980-987, 2008
93. **Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS; Haugen BR, Ladenson PR, Magner J, Robbins J, Ross DS, SkarulisM, Maxon HR, Sherman SI.** Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Following Initial Therapy. Thyroid, 16:1229-1242, 2006
94. **Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, Wang H.** Low- or High Dose Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Carcinoma; a Meta Analysis. J Clin Endocrinol Metab, 98:1353-1360, 2013
95. **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, RoquesT, Whitaker S, Vijayan R, Alvarez P, Beare S, Forsyth S, Kadalayil L, Hackshaw A.** Ablation with Low Dose Radioiodine and Thyrotropin Alpha in Thyroid Cancer. NEJM, 366:1674-1685, 2012
96. **Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zeroud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schvartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E.** Tumeurs de la Thyroide Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low Risk Thyroid Cancer. NEJM, 366:1663-1673, 2012
97. **Valachis A, Nearchou A.** High versus Low Radioiodine Activity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer; A Meta Analysis. Acta Oncologica, 52:1055-1061, 2013
98. **Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L.** Iodine or Not (IoN) for Low Risk Differentiated Thyroid Cancer: the Next UK National Cancer Research Network Randomised Trial Following Hilo. Clin Oncol (R Coll Radiol), 24:159-161, 2012
99. **Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, Chan C**. Empiric Radioactive Iodine Dosing Regimens Frequently Exceed Maximum Tolerated Activity Levels in Elderly Patients with Thyroid Cancer. J Nucl Med, 47:1587-1591, 2006
100. **Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM.** Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone-Assisted Radioactive Iodine Remnant Ablation in Thyroid Cancer Patients at Intermediate to High Risk of Recurrence. Thyroid, 22:1007-1015, 2012
101. **Pitoia F, Marlowe R, Abelleira E, Faure E, Bueno N, Schwarzstein D, Lutfi R.** Radioiodine Thyroid Remnant Ablation After Recombinant Human Thyrotropin or Thyroid Hormone Withdrawal in Patients with High Risk Differentiated Thyroid Cancer. J Thyroid Research (ID 481568), 2012
102. **Grigsby P, Siegel B, Bekker S, Clutter W, Moley J.** Preparation of Patients with Thyroid Cancer for 131I Scintigraphy or Therapy by 1-3 Weeks of Thyroxine Discontinuation. J Nucl Med, 45:567-570, 2004
103. **Hilts S, Hellman D, Anderson J, Woolfenden J, Van Antwerp J, Patton D.** Serial TSH Determination after T3 Withdrawal in the Therapy of Thyroid Carcinoma. J Nucl Med, 20:928-932, 1979
104. **Serhal D, Nasrallah M, Arafah B.** Rapid Rise in Serum Thyrotropin Concentrations After Thyroidectomy or Withdrawal of Supressive Thyroxine Threapy in Preparation for Radioactive Iodine Administration to Patients with Differentiated Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab, 89:3285-3289, 2004
105. **Nimmons G, Funk G, Graham N, Pagedar N.** Urinary Iodine Excretion after Contrast Computed Tomography Scan: Implications for Radioactive Iodine Use. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 139:479-482, 2013
106. **Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, Marone MM, Maciel RM, Biscolla RP**. One Month is Sufficient for Urinary Iodine to Return to its Baseline Value after the Use of Water-soluble Iodinated Contrasts Agents in Post-thyroidectomy Patients Requiring Radioiodine Therapy. Thyroid, 22:926-930, 2012
107. **Tala Jury H, Castagna M, Fioravanti C, Cipri C, Brianzoni E, Pacini F**. Lack of Association between Urinary Iodine Excretion and Successful Thyroid Ablation in Thyroid Cancer Patients. J Clin Endocrinol Metab, 95:230-237, 2010
108. **Morris L, Wilder M, Waxman A, Braunstein G**. Reevaluation of the Impact of a Stringent Low Iodine Diet on Ablation Rates in Radioiodine Treatment of Thyroid Carcinoma. Thyroid, 11:749-755, 2001
109. **Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Amino N, Kuma K, Miyauchi A.** Reevaluation of Stringent Low Iodine Diet in Outpatient Preparation for Radioiodine Examination and Therapy. Endocrine Journal, 52:237-240, 2005
110. **Sohn SY, Choi JY, Jang HW, Kim HJ, Jin SM, Kim SW, Suh S, Hur KY, Kim JH, Chung JH, Kim SW**. Association Between Excessive Urinary Iodine Excretion and Failure of Radioiodine Thyroid Ablation in Patients with Papillary Thyroid Cancer. Thyroid, 33:741-747, 2013
111. **Webb R, Howard R, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, Burch HB.** The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: a Metaanalysis Involving 3947 patients. J Clin Endocrinol Metab, 97:2754-2763, 2012
112. **Cabezón C, Löwenstein A, Orlandi A, Sartorio G, Sobrado P** y Miembros del Departamento de

Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Utilidad de la Tiroglobulina Sérica Preablación Como Predictor de Evolución en Pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides. Rev Argent Endocrinol Metab, 48:25-33, 2011

113. **Pitoia F, Bueno M, Abelleira E, Salvai M, Bergoglio L, Luster M, Niepomniszcze H.** Undetectable Pre-Ablation Thyroglobulin Levels in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: it is not Always what it Seems. Arq Bras Endocrinol Metab, 57:292-3016, 2013
114. **Avram A.** Radioiodine Scintigraphy with SPECT/CT: An Important Diagnostic Tool for Thyroid Cancer Staging and Risk Stratification. J Nucl Med, 53:754-764, 2012
115. **Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, Bardet S.** Clinical Relevance of Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography of the Neck and Thorax in Postablation 131 I Scintigraphy for Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab, 94:2075-2084, 2009
116. **Mazzaferri EL, Jhiang SM**. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 97:418-28, 1994
117. **Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C.** Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 81:4318-23, 1996
118. **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 3rd.** Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid 8:737-44, 1998
119. **Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW.** Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 92:2610-15, 2007
120. **Sugitani I, Fujimoto Y.** Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab; 95:4576-83, 2010
121. **Biondi B, Cooper DS.** Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid 20:135-46, 2010
122. **Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M.** Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 88:1107-11, 2003
123. **Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van der Velde EA, Romijn JA, Smit JW**. Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in noniodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? Clin Endocrinol (Oxf) 57:117-24, 2002
124. **Vaisman F, Tala H, Grewal R.** In differentiated thyroid cancer an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. Thyroid 21:1317-22, 2011
125. **Castagna MG, Brilli L, Pili T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, Sestini F, Capezzone M, Pacini F.** Limited value of repeat recombinant thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin nteting in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin abd undetectable basal serum thyroglobulin levels. J Clin Endocrinol Metab 93:76-81, 2008
126. **Pitoia F, Abelleira E, Tala H, Bueno F, Urciuoli C, Cross G.** Biochemical persistence in thyroid cancer: is there anything to worry about? Endocrine Nov 28 (Epub ahead of print), 2013
127. **Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM.** Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid22:778-83, 2012
128. **Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi A, Ito Y, Takamura Y, Higashiyama T, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Tomoda C, Yabuta T, Masuoka H.** Prognostic Impact of Serum Thyroglobulin Doubling-Time Under Thyrotropin Suppression in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Who Underwent Total Thyroidectomy. Thyroid 21:707-16, 2011
129. **Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, Claustrat F, Koscielny S, Taieb D, Toubeau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schvartz C, Dejax C, Brenot-Rossi I, Torlontano M, Tenenbaum F, Bardet S, Bussière F, Girard JJ, Morel O, Schneegans O, Schlienger JL, Prost A, So D, Archambeaud F, Ricard M, Benhamou E.** Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 92:2487-95, 2007
130. **Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT.** Detection of residual and recurrente differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. Thyroid 9:435-41, 1999
131. **Spencer CA.** Challenges of serum thyroglobulin measurement in the presence of thyroglobulin autoantibodies. J Clin Endopcrinol Metab 89:3702-4, 2004
132. **Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Gutler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicololff JT.** Serum Thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 83:1121-27, 1998
133. **Mazzaferri EL, Robbins RJ, Braverman LE, Pacini F, Haugen B, Wartofsky L, Haugen**

BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. Authors' response: a consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88:4508-9, 2003

134. **Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourechi V.** Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity **to** recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 92:82-7, 2007
135. **Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM.** Follow-up of low risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. Eur J Endocrinol 150:105-12, 2004
136. **Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, Dicembrino F, Modoni S, Frusciante V, Di Giorgio A, Bruno R, Filetti S, Trischitta V** Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 91:60-3, 2006
137. **Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Cecarelli C, Taddei D, Pinchera A.** Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulate tyhroglobulin levels after initial treatment. J Clin Endocrinol Metab 87:1499-1501, 2002
138. **Shaha AR, Loree TR, Shah JP**. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. Surgery 116:1036-40; discussion 1040-1, 1994
139. **Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, Hong SJ, Song DE, Ryu JS, Kim TY, Shong YK, Kim WB.** The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 168:219-25, 2013
140. **Radowsky JS, Howard RS, Burch HB, Stojadinovic A.** Impact of Degree of Extra-Thyroidal Extension of Disease on Papillary Thyroid Cancer Outcome. Thyroid 24:241-4, 2014
141. **Roman S, Sosa JA.** Aggressive variants of papillary thyroid cancer. Curr Opin Oncol 25:33-8, 2013
142. **Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA**. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. Ann Surg Oncol 19:1874-80, 2012
143. **Kuo EJ, Goffredo P, Sosa JA, Roman S**. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with extrathyroidal spread and lymph node metastases: a population-level analysis. Thyroid 23:1305-11, 2013
144. **Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, Belardini V, Brianzoni E, Pacini F.** Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol. 1, 169(1):23-9, 2013
145. **Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, Costante G, Meringolo D, Bruno R, Trulli F, Massa M, Maniglia A, D'Apollo R, Giacomelli L, Ronga G, Filetti S; PTC Study Group.** Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. J Clin Endocrinol Metab 98: 636-42, 2013
146. **Pacini F, Castagna MG.** Approach to and Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. Med Clin N Am 96:369-83, 2012
147. **Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M.** Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? J Clin Endocrinol Metab 85:175-8, 2000
148. **Mazzaferri EL, Kloos RT.** Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? J Clin Endocrinol Metab 87:1490-8, 2002
149. **Rosario PW, Furtado Mde S, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR.** Value of diagnostic radioiodine whole-body scanning after initial therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate and high risk for recurrence. Thyroid 22:1165-9, 2012
150. **Benbassat C, Mechlis-Fris S, Hirsch D.** Clinicopathological Characteristics and Long Term Outcome in Patients with Distant Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. World J Surg, 30:1088-95, 2006
151. **Clark J, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman J.** Variables Predicting Distant Metastases in Thyroid Cancer. Laryngoscope 115; 661-667, 2005
152. **Song H, Xue Y, Xu Y, Quiu Z, Luo Q.** Rare metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma: Pictorial Review. Endocr Relat Cancer 18: R165-R174, 2011
153. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Version 2.2012. Thyroid carcinoma. www.nccn.org, 2012
154. **De Meer S, Vriens M, Zelissen P, Borel Rinkes I, de Keizer B.** The Role of Routine Diagnostic Radioiodine Whole-Body Scintigraphy in Patients with High Risk Differentiated Thyroid Cancer.J Nucl Med 52:56-9, 2011
155. **Robbins R, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson S, Fleisher M, Tuttle M.** Factors Influencing the Basal and Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Thyroglobulin in Patients with Metastatic Thyroid Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 89:6010-6, 2004
156. **Califano I, Löwenstein A, Deutsch S, Abalovich M, Cabezón C, Pitoia F**. Impacto de las Metástasis Óseas en 47 Pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides. Rev Arg Endocrinol Metab 2014 (en prensa)
157. **Eisenhauer E, Therasse A, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, Dancey J.**

New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Revised RECIST Guideline (version 1,1). Eur J Cancer 45:228-47, 2009

158. **Stack B Jr , Ferris RL, Goldenberg G, Haymart M, Shaha A, Sheth S, Sosa JA, Tufano RP** for the American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association. Consensus Review and Statement Regarding the Anatomy, Terminology, and Rationale for Lateral Neck Dissection in Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 22:501-508, 2012

159. **Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM**. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. J Clin Endocrinol Metab. 97:2706-13, 2012

160. **Durante C, Constante G, Filetti S**. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. Endocr Relat Cancer 20:R141–R154, 2013

161. **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**. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88:1433-41, 2003

162. **Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M.** Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 62:376-79, 2005

163 **Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J.** Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 61:61-74, 2004

164. **Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, Claustrat F, Koscielny S, Taieb D, Toubeau M**. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 92:2487-95, 2007

165. **Margarey M, Freeman J.** Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. Oral Oncology, 49:689-694, 2013

166. **Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM**. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. J Clin Endocrinol Metab 91:498-505, 2006

167. **Brose M, Smit J, Capdevila J, Elisei R, Nutting C, Pitoia F, Robinson B, Schlumberger M, Takami H.** Regional Approaches to the Management of Patients with Advanced, Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther, 12:1137-1147, 2012

168. **Al Saif O, Farrar W, Bloomston M, Porter K, Ringel M, Kloos R.** Long-Term Efficacy of Lymph Node Reoperation for Persistent Papillary Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab, 95:2187-2194, 2010

169. **Hughes DT, Laird AM, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM**. Reoperative Lymph Node Dissection for Recurrent Papillary Thyroid Cancer and Effect on Serum Thyroglobulin. Ann Surg Oncol, 19:2951-2957, 2012

170. **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 RM**. A Review of the Management of Recurrent and Persistent Metastatic Lymph Nodes in Well Differentiated Thyroid Cancer: A Multifactorial Decision Making Guide Created for the Thyroid Cancer Care Collaborative. Head Neck, (Epub ahead of print), 2014

171. **Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW.** Long-term Outcome of Ultrasound-guided Percutaneous Ethanol Ablation of Selected "Recurrent" Neck Nodal Metastases in 25 Patients with TNM Stages III or IVA Papillary Thyroid Carcinoma Previously Treated by Surgery and 131I Therapy. Surgery, 154:1448-1454, 2013

172. **Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE**. Radiofrequency Ablation and Percutaneous Ethanol Injection Treatment for Recurrent Local and Distant Well-differentiated Thyroid Carcinoma. Ann Surg, 244:296-304, 2006

173. **Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O,Mimura T, Ito K, Tanaka S.** Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. J Clin Endocrinol Metab, 84:4043-4049, 1999

174. **Schlumberger M, Sherman S.** Clinical Trials for Progressive Differentiated Thyroid Cancer: Patient Selecction Study Design, and Recent Advances. Thyroid, 19: 1393-1400, 2009

175. **Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle M.** Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 97:1-12, 2012

176. **Martins Filho R, Ward LS, Amorim BJ, Santos AO, Lima MC, Ramos CD, Matos PS, Assumpcao LV, Camargo EE, Etchebehere EC**. Cumulative doses of radioiodine in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: knowing when to stop. Arq Bras Endocrinol Metab, 54:807-812, 2010

177. **Busaidy NL, Cabanillas ME.** Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. J Thyroid Res, doi 10.1155/212/618985, 2012

178. **Sabra M, Dominguez J, Grewal R, Larson S, Ghossein R, Tuttle R, Fagin J.** Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. J Clin Endocrinol Metab 98:E829-E836, 2013

179. **Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, Hartsell WF,**

Ng A, Pieters RS, Ratanatharathorn V, Silberstein EB, Taub RJ, Yasko AW, Rettenmaier A. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology; Apropriateness criteria expert panel on radiation oncology. J Palliative Medicine 12:417-426, 2009

180. **Orita Y, Sugitani I, Matsuura M, Ushijima M, Tsukahara K, Fujimoto Y, Kawata M**. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. Surgery 147:424-431, 2010
181. **Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, Abruzzese A, Lupoli G.** Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. Br J Cancer 84:1586-1590, 2001
182. **Henriques de Figuereido B, Godbert Y, Soubeyran I, Carrat X, Lagarde P, Cazeau AL, Italiano A, Sargos P, Kantor G, Loiseau H, Bonichon F.** Brain Metastases From Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 21 Patients. Thyroid, 24:270-276, 2014
183. **Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Déandreis D, Al Ghuzlan A, Chougnet C, Bidault F, Mirghani H, Lumbroso J, Hartl D, Baudin E, Schlumberger M.** Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. Thyroid, 22(8):832-838, 2012
184. **Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, Ceriani L**. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive ^{18}FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 40:874-880, 2013
185. **Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A.** Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative ^{131}I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. Clin Nucl Med, 37:953-959, 2012
186. **Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, Rimmele H, Seregni E, Smit JW, Theimer C, Giovanella L**. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. Thyroid, 23:1211-1225, 2013
187. **Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, Lumbroso J, Baudin E, Caillou B, Bidart JM, Schlumberger M.** Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? Endocr Relat Cancer, 13; 18:159-169, 2011
188. **Rosenbaum-Krumme SJ, Görges R, Bockisch A, Binse I.** ^{18}F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 39:1373-1380, 2012
189. **Lee JW, Lee SM, Lee DH, Kim YJ.** Clinical utility of ^{18}F-FDG PET/CT concurrent with 131I therapy in intermediate-to-high-risk patients with differentiated thyroid cancer: dual-center experience with 286 patients. J Nucl Med, 54:1230-1236, 2013
190. **Keum KC, Suh YG, Koom WS, Cho JH, Shim SJ, Lee CG, Park CS, Chung WY, Kim GE**. The Role of Postoperative External Beam Radiotherapy in The Management of Patients with Papillary Thyroid Cancer Invading the Trachea Int J Radiation Oncology Biol Phys, 65:474-480, 2006
191. **Sia M, Tsang R, Panzarella T, Brierley J.** Differentiated Thyroid Cancer with Extrathyroidal Extension: Prognosis and the Role of External Beam Radiotherapy. Journal of Thryiod Research, may 6; 2010:183461, 2010
192. **Meadows K, Amdur R, Morris C, Villaret D, Mazzaferri E, Mendenhall W.** American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery, 27:24-28, 2006.
193. **Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, Zelefsky MJ, Wong RJ, Patel SG, Pfister DG, Shaha AR, Lee NY.** Role of External Beam Radiotherapy in Patient with Advanced or Recurrent Nonanaplastic Thyroid Cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 73:795-801, 2008
194. **Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, Evans DB, Clayman G, Sherman SI, Garden AS**. Post-Operative External Beam Radiotherapy for Differentiated Thyroid Cancer-Outcomes and Morbidities with Conformal Treatment. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 74:1083-1091, 2009
195. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.** Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 61(2):69-90, 2011
196. **Pacini F, Ito Y, Luster M, Pitoia F, Robinson B, Wirth L.** Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. Expert Rev of Endocrinol Metab, 7:541-554, 2012
197. **Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, Pacini F.** Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. The Lancet Diabetes and Endocrinology. Early Online Publication, 30 January 2014 doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8
198. **Durante C1, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M.** Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J. Clin Endocrinol Metab 91:2892-2899, 2006
199. **Hodak SP, Carty SE.** Radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer: hope for the future. Oncology 23:775-776, 2009
200. **Brose M, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena**

S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JWA, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger M, on behalf of the DECISION Investigators. J Clin Oncol 2013;31 (suppl; abstr 4) Presented June 2, 2013, at the 49th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago, IL at 3:20pm CDT (Abstract #4)

201. **Pitoia F**. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metab 58:47-51, 2014
202. **Sherman i, Jarzab B, Cabanillas M, Licitra L, Pacini F, Martins R, Robinson B, Ball D, McCaffrey J, Shah M, Bodenner D, Allison R, Newbold K, Elisei R, O'Brien P, Schlumberger M.** A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) [abstract a5503]. J Clin Oncol 29, 2011
203. **Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, Gómez JM, Bonichon F, Leenhardt L, Soufflet C, Licour M, Schlumberger MJ.** Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol, 13:897-905, 2012
204. Data on file, Eisai Co. Ltd. 2014
205. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA) 300 mg in Patients With Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy. En: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01876784
206. **Cabanillas ME, Hu MI, Durand JB, Busaidy NL**. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. J Thyroid Res. 2011; 2011:985780. doi: 10.4061/2011/985780
207. **Spencer CA, Wang CC.** Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. Endocrinol Metab Clin North Am. 24:841-63, 1995
208. **Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK.** Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb in vitro and in vivo. J Endocrinol Invest 8:571-576, 1985
209. **Schaadt B, Feldt-Rasmussen U, Rasmusson B, Torring H, Foder B, Jorgensen K, Hansen HS.** Assessment of the influence of thyroglobulin (Tg) autoantibodies and other interfering factors on the use of serum Tg as tumor marker in differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 5:165-170, 1995
210. **Spencer CA.** Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). J Clin Endocrinol Metab 96:3615-3627, 2011
211. **Rosario PW, Maia FF, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S.** Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. Arq Bras Endocrinol Metabol 48:487-492, 2004
212. **Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, Grasso L, Basolo F, Ugolini C, Pinchera A, Vitti P. Thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: comparison of different assays and evaluation of causes of discrepancies.** J Clin EndocrinolMetab.97:3974-3982, 2012
213. **Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, Rimmele H, Seregni E, Smit JW, Theimer C, Giovanella L.** Implications of Thyroglobulin Antibody Positivity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Position Statement. Thyroid 23(10):1211-1225, 2013.
214. **Giovanella L, Toffalori E, Tozzoli R, Caputo M, Ceriani L, Verburg FA**. Multiplexed immunoassay of thyroglobulin autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma. Head Neck 34:1369-1371, 2012
215. **Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M**. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. Clin Chem 42:164-173, 1996
216. **Verburg FA, Grelle I, Giovanella L, Reiners C.** Evaluation of the BRAHMS KRYPTOR thyroglobulin ''minirecovery''test in thyroid healthy subjects. Horm Metab Res 44:555–557, 2012
217. **Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G**. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21 Suppl 5:v214-v219, 2010
218. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 12:63-102, 2006
219. **Görges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, Janssen OE.** Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. Eur J Endocrinol.153:49-55, 2005
220. **Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A.** Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med 139:346-351, 2003
221. **Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, Hatzimarkou F, Tsatsoulis A, Kaldrimides P.** Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. J Endocrinol Invest. 30:173-180, 2007
222. **Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK.** Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differenti-

ated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 93:4683-4689, 2008

223. **Matthew D. Ringel and Fadi Nabhan.** Approach to Follow-Up of the Patient UIT Differentiated Thyroid Cancer and Positive Anti-Thyroglobulin Antibodies. J Clin Endocrinol Metab 98:3104-3110, 2013
224. **Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, Pinchera A.** Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. Acta Endocrinol (Copenh) 119:373-380, 1988
225. **Spencer C.** Commentary on: Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. Thyroid 23:1190-2, 2013
226. **Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY.** Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Clin Endocrinol (Oxf) 57:215-221, 2002
227. **Seo JH, Lee SW, Ahn BC, Lee J.** Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT. Clin Endocrinol (Oxf) 72:558-563, 2010
228. **Yasmeen S, Cress R, Romano PS.** Thyroid Cancer in pregnancy. Int J Gynecol Obstet 91:15-20, 2005
229. **Moosa M, Mazzaferri EL.** Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. J Clin Endocrinol Metabol 82:2862-2866, 1997
230. **Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM.** Thyroid disorders in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 24:41-71, 1995
231. **Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T.** Coexistent thyroid cancer and pregnancy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120: 1191-1193, 1994
232. **Vanucci G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, Beck-Peccoz P. Fugazzola L.** Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. Eur J Endocrinol 162:145-151, 2010
233. **Cabezón CA, Carrizo LC, Costanzo PR.** Evolution of differentiated thyroid cancer during pregnancy in a community University Hospital in Buenos Aires, Argentina. Arq Bras Endocrinol Metabol 57:307-311, 2013
234. **Mazzaferri EL.** Aproach to the pregnant patient with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 96:265-272, 2011
235. **De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino Nobuyuki, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ; Mestman J, Rovet J, Sullivan S.** Management of thyroid disfuntion during pregnancy and post partum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 97:2543-2565, 2012
236. **Stagnaro-Green A (Chair), Abalovich M, Alexander E, Azizsi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W.** Guidelines of the American Thyroid Associatioin for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid; 21:1-44, 2011
237. **Sam S, Molkitch ME.** Timing and special concerns regarding endocrine surgery during pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 32:337-354, 2003
238. **Robinson PS, Barker P, Campbell A, Henson P, Surveyor I, Young PR.** Iodine-131 in breast milk following therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med 35:1797-1801, 1994
239. **Hill Jr CS, Clark RL, Wolf M**. The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma. Surg Gynecol Obstet 122:1219-1222, 1966
240. **Leboeuf R, Emerik LE, Martorella AJ, Tuttle RM**. Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors. Thyroid 17:543-547, 2007
241. **Rosario PW, Barroso AL, Purisch S.** The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma apparently free of the disease. Thyroid 17:1175-1176, 2007
242. **Hirsh D, Levy S, Tsvetov G, Weinstein R, Lifshitz A, Singer J, Shraga_Sltzky I, Grozinski-Glasberg S, Shimon I, Benbassat C.** Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer Thyroid 20:1179-1185, 2010
243. **Sawka AM. Lakra DC, Lea J, Alsheri B, Tsang RW, Brielrley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP**. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf) 69:479-490, 2008

APÉNDICE A

Recomendaciones de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear postratamiento con yodo radioactivo en pacientes con cáncer de tiroides

- Los pacientes deben recibir en forma oral y escrita: medidas de radioprotección y cuidados personales.
- Firmar el consentimiento informado y la aceptación del cumplimiento de las medidas de radioprotección.
- Las pacientes en edad fértil deben tener una subunidad beta hCG negativa 24-48 h antes de la administración del radiofármaco (desde la menarca, hasta 2 años después de la menopausia).

Contraindicación absoluta: embarazo y lactancia.

Las indicaciones tienen como objetivo que la dosis efectiva de radiación que reciban las personas en relación con el paciente no supere el valor de 1mSv. Deben tener en cuenta el entorno familiar y laboral.

Debe constatarse que el paciente ha comprendido las indicaciones en relación a la irradiación y contaminación externa o interna de los cohabitantes, previamente al pedido del radioyodo.

Para ambos sexos evitar el embarazo 6 meses posteriores a la toma de ^{131}I.

Las siguientes indicaciones deberán ser más estrictas ante la presencia de embarazadas y niños.

Medidas de radioprotección y cuidados personales

- Después de la administración del radioyodo deberá utilizar un medio privado de transporte, viajar en diagonal con el conductor. (ver Tabla VI con tiempo de viaje seguros)
- Si tiene náuseas puede tomar metoclopramida cada 8 horas.
- Tomar abundante líquido (el radioyodo se elimina por orina).
- Vaciar frecuentemente la vejiga durante las primeras 48 hs, inclusive a la noche.
- Si es hombre debe orinar sentado.
- Deberá evacuar el intestino todos los días. En caso de constipación deberá tomar un laxante.
- Lavarse cuidadosa y frecuentemente las manos.
- Cada vez que vaya al baño, debe vaciar 2 veces el tanque del inodoro.
- Limpiar cuidadosamente el lavatorio si lo contamina con saliva.
- Ducharse diariamente, dejar correr agua para lavar la bañera.
- Usar toallas y ropa de cama individuales.
- Si está resfriado o tiene abundantes secreciones nasales, usar pañuelos de papel y descartarlos en el inodoro.
- No tiene que estar confinado: maximizar la distancia y minimizar el tiempo de contacto con otras personas:
  - Por 3 días:
    - Mantener una distancia mínima de 2 metros con las demás personas.
    - No asistir a eventos sociales ni usar transportes públicos.
  - Por 5 días: dormir en cuarto separado.
  - Por 15 días: evitar el contacto estrecho con niños y embarazadas.
  - Con las mascotas tener la misma consideración.
  - Licencia laboral: promedio 7 días dependerá del lugar de trabajo (menor, respetando los 2 metros de distancia) y del trabajo que realice (más prolongada si tiene contacto estrecho con niños).
- Los elementos que vayan a la boca (ejemplo: vaso, taza, tenedor, cuchara, bombilla, etc.) mantenerlos separados por 7 días.
- Si manipula alimentos, extreme los cuidados para no contaminarlos con saliva.
- Ingerir bebidas o caramelos ácidos entre comidas 24 horas después del tratamiento por 5 días.

Situaciones especiales a evaluar antes de indicar el tratamiento con radioyodo, ya que requieren de medidas de radioprotección particulares en cada caso:

- No puede dormir solo o a 2 metros de distancia.
- Convivientes niños o embarazada con imposibilidad de respetar los 2 metros de distancia.
- Responsable del cuidado de un niño.
- Incontinencia urinaria o fecal.
- Utilización de dispositivos como catéteres, traqueotomía, etc.
- Insuficiencia renal /Diálisis peritoneal /Hemodiálisis.

TABLA VI. Tiempos de viajes seguros postdosis (en horas) en un transporte privado para restringir. la dosis del acompañante a 1 mSv (Adaptada de IAEA 63 y Barrington y col.)

	Tiempo transcurrido (hs)	50 mCi	100 mCi	150 mCi	200 mCi
Transporte privado	0-24	8	4	2 1/2	2
	24-48	20	10	6	5
	48-72	-	-	17	13

BIBLIOGRAFÍA

- Safety reports series N° 63. Release of Patients after Radionuclide Therapy with contributions from the International Commission on Radiological Protection. Vienna: International Atomic Energy Agency Vienna, 2009
- **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** American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association Thyroid 21:335-346, 2011
- **Willegaignon J, Sapienza M, Ono C, Watanabe T, Guimarães MI, Gutterres R, Marechal MH, Buchpiguel C.** Outpatient radioiodine therapy for thyroid cancer: a safe nuclear medicine procedure. Clin Nucl Med 36:440-445, 2011
- **Grigsby PW, Siegel BA, Baker S, Eichling JO.** Radiation exposure from outpatient radioactive iodine (131I) therapy for thyroid carcinoma. JAMA 283:2272-2274, 2000
- **Marriott CJ, Webber CE, Gulenchyn KY**. Radiation exposure for 'caregivers' during high-dose outpatient radioiodine therapy. Radiat Prot Dosimetry 123:62-67, 2007
- **Han EY, Lee C, Bolch WE.** TEDE per cumulated activity for family members exposed to adult patients treated with 131I. Radiat Prot Dosimetry 153:448-456, 2013
- **Barrington SF, Kettle AG, O'Doherty MJ, Wells CP, Somer EJ, Coakley AJ.** Radiation dose rates from patients receiving iodine-131 therapy for carcinoma of the thyroid. Eur J Nucl Med. 23:123-130, 1996