

Originales

Controversias en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. Encuesta a endocrinólogos

J.L. PONCE, M.F. MESEGUR-ANASTASIO,
C. SEBASTIÁN-PASTOR y F. CARBONELL-TATAY

Unidad de Cirugía Endocrino-Metabólica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Introducción. El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de una encuesta sobre el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides.

Método. Al participar en la ponencia "Controversias en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides" en el XLIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), distribuimos una encuesta entre los endocrinólogos asistentes, que fue contestada por 38 de ellos.

Resultados. Ante el diagnóstico de carcinoma papilar (97%) o folicular (100%), la mayoría de los encuestados eligió la tiroidectomía total (TT). Si el diagnóstico era de microcarcina papilar, el 84% recomendó que se completara la tiroidectomía si existían factores de riesgo. Con respecto al vaciamiento ganglionar, hubo menos acuerdo en cuanto a la necesidad de su realización sistemática. El 90% prefirió la ablación de restos tiroideos tras TT, y la dosis elegida por el 79% de los encuestados fue de 100 mCi de ^{131}I . No existió unanimidad en cuanto al grado necesario de supresión de la hormona estimuladora del tiroides (TSH). Con respecto al tratamiento ante las recidivas y metástasis, la cirugía es contemplada como primera opción por el 55%. Cuando la cirugía no era posible, el ^{131}I a dosis fijas empíricas (66%) fue preferido a otros tratamientos, aunque la gammagrafía diagnóstica hubiera sido negativa.

Conclusión. Existe acuerdo en la técnica quirúrgica indicada sobre la glándula tiroidea, pero no con relación a los territorios ganglionares. En la ablación de restos tiroideos, los resultados son bastante unánimes. Más diversas fueron las respuestas con respecto al grado necesario de supresión de la TSH. En el tratamiento de recidivas y metástasis, si no es posible la cirugía, el ^{131}I fue claramente el tratamiento de elección.

CONTROVERSIES IN THE TREATMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER. A SURVEY OF ENDOCRINOLOGISTS

Introduction. The aim of this study was to present the results of a survey on the treatment of differentiated thyroid carcinoma.

Method. While participating in the presentation "Controversies in the Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma" at the XLIV National Congress of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition, we distributed a questionnaire among attending endocrinologists. Thirty-eight replies were received.

Results. Total thyroidectomy (TT) was the preferred treatment in papillary carcinoma (97%) and follicular carcinoma (100%). When the diagnosis was papillary microcarcinoma, 84% of respondents recommended completion TT when risk factors were present. There was less agreement concerning the need for systematic lymph node excision. Ninety percent of those surveyed preferred ablation of residual thyroid tissue after TT, and 79% chose a dose of 100 mCi of ^{131}I . No unanimity was found concerning the required degree of thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression. Fifty-five percent of the endocrinologists considered surgery to be the treatment of choice in recurrences and metastases. When surgery was not possible, 66% preferred fixed empirical doses of ^{131}I to other treatments even when diagnostic scintigraphy was negative.

Conclusion. There is general agreement on the preferred technique for thyroid gland surgery but not on the therapeutic options for lymph node involvement. There was less unanimity concerning ablation of residual thyroid tissue. Responses concerning the required degree of TSH suppression were less unanimous. In the treatment of recurrences and metastases, when surgery was not an option, ^{131}I ablation was clearly the treatment of choice.

Key words: Differentiated thyroid carcinoma. Treatment. Survey.

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la forma más frecuente de cáncer tiroideo, pues supone más del 90 % de los tumores de esta glándula. La incidencia anual del CDT ha aumentado casi en un 50% desde 1973¹⁻³. Si bien la cirugía es la base de su tratamiento, no existe acuerdo en cuanto al tratamiento a realizar a los pacientes afectados de esta patología, ya que faltan ensayos prospectivos y aleatorios donde se comparan el tipo de tratamiento quirúrgico, la necesidad de ablación con ^{131}I y el valor del trata-

Correspondencia: Dr. José L. Ponce Marco.
C/ Jesús 79, 17-B. 46007 Valencia. España.
Correo electrónico: drjlponce@ono.com

Manuscrito recibido el 9-9-2002; aceptado para su publicación el 20-1-2003.

Palabras clave: Cáncer diferenciado de tiroides. Tratamiento. Encuesta.

TABLA 1. Resultados de la encuesta respecto al tratamiento quirúrgico

Cuando el diagnóstico de cáncer diferenciado es preoperatorio, ¿prefiere la tiroidectomía total? (NC: 0%)	97% Siempre	3% Si hay factores de riesgo
Tras lobectomía, si nos dan el diagnóstico de cáncer diferenciado, ¿recomienda la tiroidectomía iterativa en...		
cáncer folicular? (NC: 0%)	100% Sistematicamente	0% Si hay factores de riesgo
cáncer papilar? (NC: 0%)	89% Sistematicamente	11% Si hay factores de riesgo
microcarcinoma papilar incidental? (NC: 5%)	11% Sistematicamente	84% Si hay factores de riesgo
¿Cuándo cree que sería necesaria la práctica del vaciamiento ganglionar del compartimento central?		
carcinoma papilar (NC: 0%)	47% Sistematicamente	53% Si hay afectación
carcinoma folicular (NC: 3%)	21% Sistematicamente	76% Si hay afectación
carcinoma de células de Hürte (NC: 3%)	42% Sistematicamente	55% Si hay afectación
de las cadenas yugulares?		
carcinoma papilar (NC: 2%)	16% Sistematicamente	82% Si hay afectación
carcinoma folicular (NC: 3%)	13% Sistematicamente	84% Si hay afectación
carcinoma de células de Hürte (NC: 0%)	24% Sistematicamente	76% Si hay afectación

NC: no contesta.

miento supresor²⁻³.

En el XLIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) celebrado en Alicante en mayo del año 2002, nuestro grupo presentó una ponencia sobre el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides, y creímos interesante realizar una encuesta totalmente voluntaria y anónima para conocer los criterios de actuación preferidos por los endocrinólogos asistentes sobre las diferentes posibilidades terapéuticas que se utilizan en esta patología.

El objetivo de este trabajo es aportar los resultados de dicha encuesta. Evidentemente dichos resultados no reflejan la opinión de los endocrinólogos del país, sino únicamente la de aquellos que respondieron al cuestionario que se entregó durante la presentación de la ponencia señalada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con motivo de la participación en la sesión Encuentros con el Experto titulada “Controversias en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides” en el XLIV Congreso Nacional de la SEEN, realizamos una encuesta a los asistentes, a los que al comienzo de la sesión se les entregó un cuestionario con 46 preguntas para que fuera contestado de forma anónima y voluntaria en aquel momento. En dicha encuesta se estratificaron las diferentes posibilidades de tratamiento en:

1. Tratamiento quirúrgico de la glándula y de las cadenas ganglionares, diferenciándolas según el tipo anatomo-patológico de CDT.

2. Posibilidades de ablación de restos tiroideos y de tratamiento hormonal supresor.

3. Posibilidades de tratamiento de las recidivas y de las metástasis.

El cuestionario fue contestado por un total de 38 participantes. Los resultados se han obtenido analizando el porcentaje de respuestas a cada una de las cuestiones planteadas.

RESULTADOS

Tratamiento quirúrgico

Con respecto a la cirugía sobre la glándula tiroidea, las respuestas fueron bastante uniformes (tabla 1), ya que se prefirió la tiroidectomía total (TT), tanto si el diagnóstico había sido realizado preoperatoriamente (97% de los encuestados) como cuando había sido diferido, en el carcinoma papilar (CP) –el 89% de las respuestas a favor de esta técnica– y en el carcinoma folicular (CF) –el 100%-. En el microcarcinoma papilar, sólo el 11% eligió realizar una TT.

Las respuestas fueron menos uniformes en cuanto al vaciamiento ganglionar, tanto del compartimiento central como de las cadenas yugulares, como puede observarse en la tabla 1.

Ablación de restos tiroideos

Como muestra la tabla 2, el 89% recomendó la ablación de restos tiroideos con ¹³¹I tras la TT. Previamente a la ablación, el 71% hubiera realizado de forma sistemática una gammagrafía con ¹³¹I. La dosis de radioyodo preferida por la mayoría (79%) fue de 100 mCi.

Tratamiento hormonal supresor

En cuanto al grado de supresión necesario de la hormona estimuladora del tiroides (TSH), no existió uniformidad en las respuestas, como puede observarse en la tabla 2.

Tratamiento de las recidivas y metástasis

Como se presenta en la tabla 3, tras la TT y la ablación de restos tiroideos, si se observara una elevación de la tiroglobulina (Tg) y la gammagrafía detectase la presencia de recidiva o metástasis, el 55% de los encuestados contemplaría la cirugía como primera opción terapéutica, mientras que el 21% la descarta y el 24% no contesta a esta pregunta.

TABLA 2. Resultados de la encuesta respecto a la ablación de restos tiroideos y tratamiento hormonal

¿Recomienda la gammagrafía con ^{131}I antes de la ablación de restos, sistemáticamente (tras tiroidectomía total o "casi total")? (NC: 11%)
71% Sí
18% No
¿Recomienda la ablación de restos tiroideos (tras tiroidectomía total)? (NC: 5%)
90% Sistemáticamente
5% Si hay captación en lecho tiroideo
0% Si la tiroglobulina es elevada
0% Si hay factores de riesgo
¿Qué dosis de ablación de restos tiroideos prefiere? (NC: 5%)
3% 30 mCi
79% 100 mCi
8% Otra dosis
5% Según factores de riesgo
En el tratamiento hormonal supresor tras tiroidectomía total...
¿Qué grado de supresión de TSH prefiere? (NC: 11%)
39% 0,1-0,05 mU/l
18% < 0,001 mU/l
32% Según factores de riesgo.

NC: no contesta.

Ante el aumento de Tg y una gammagrafía con ^{131}I negativa, el 47% realizaría otra exploración con la intención de localizar la recidiva o metástasis tumorales. Entre los métodos diagnósticos, la tomografía computarizada (TC) fue la más recomendada (40%).

Ante una gammagrafía con ^{131}I negativa, la administración de este isótopo siguió siendo el tratamiento de elección, como se puede observar en la tabla 3.

DISCUSIÓN

Tratamiento quirúrgico

Cáncer papilar de tiroides

Cuando se establece el diagnóstico de CP antes de la intervención quirúrgica, mediante la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), existe casi unanimidad total en la recomendación de realizar una TT (89%).

Las ventajas de la TT sobre las otras técnicas más conservadoras son evidentes, ya que facilita el uso postoperatorio del ^{131}I , tanto en la ablación de restos tiroideos como en la identificación de tumor residual o metastático y su tratamiento. Tras TT, la Tg es el indicador más sensible de enfermedad residual. Además, el 85% de los pacientes con CP tiene focos microscópicos en el lóbulo contralateral, que de esta forma se eliminan y se evita la recidiva a nivel local, que, según algunos autores, es causa de muerte en la mitad de los casos en que aparece⁴.

Nosotros preferimos realizar la TT extracapsular, no dejando ningún resto de tejido tiroideo, en lugar de la tiroidectomía subtotal o "casi total". En nuestra experiencia, el riesgo de hipoparatiroidismo o lesión recurrente definitiva es inferior al 1%. Pensamos que

TABLA 3. Resultados de la encuesta respecto al tratamiento de las recidivas y metástasis

Tras tiroidectomía total y ablación de restos...
Si la tiroglobulina es elevada y la gammagrafía con ^{131}I es positiva, ¿contempla la cirugía como primera opción? (NC: 24%)
55% Sí
21% No
Si trata con ^{131}I, utiliza (NC: 18%)
66% Dosis fijas empíricas
8% Límites superiores marcados por dosimetría hemática
8% Dosimetría cuantitativa
Si la tiroglobulina es elevada y la gammagrafía con ^{131}I es negativa, ¿realiza alguna exploración de localización? (NC: 18%)
47% Sí
50% No
¿Cuál?
40,0% TC
24,4% PET
22,2% Ecografía
4,4% Serie ósea
4,4% Gammagrafía
2,2% Rastreo ^{131}I
2,2% Radiografía de tórax
En esta situación, si no es posible la cirugía curativa: Si hay una recidiva local, recomienda: (NC: 10%)
80% Tratamiento con ^{131}I
10% Radioterapia externa
0% Otro tipo de tratamiento
Si hay metástasis pulmonares, recomienda: (NC: 7%)
87% Tratamiento con ^{131}I
3% Radioterapia externa
3% Otro tipo de tratamiento
Si hay metástasis óseas, recomienda: (NC: 9%)
67% Tratamiento con ^{131}I
20% Radioterapia externa
4% Otro tipo de tratamiento
Si no es posible utilizar la cirugía o el ^{131}I, ¿utiliza otros tratamientos?
Radioterapia externa (NC: 16%)
66% Sí
18% No
Quimioterapia (NC: 44%)
24% Sí
32% No

TC: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; NC: no contesta.

este riesgo no debe interferir en la toma de decisión quirúrgica, siempre que se remita al paciente a centros de referencia donde sea intervenido en unidades de cirugía endocrinológica con las máximas garantías^{5,6}.

En cuanto al microcarcinoma papilar, cuando es un hallazgo incidental y no existen factores de mal pronóstico (afección ganglionar, multifocalidad, antecedentes de irradiación, variante histológica agresiva o antecedentes familiares), su tasa de mortalidad es del 0,1%, y llega hasta el 5%⁷ si existe recurrencia. En estas circunstancias, una lobectomía suele ser suficiente⁸⁻¹⁰. El 84% de los encuestados coincide con este criterio, y la tiroidectomía iterativa sólo se aconseja ante la presencia de factores de mal pronóstico.

La afección ganglionar está presente en el momento de la cirugía en el 40% de los pacientes adultos con un CP¹¹. Nosotros realizamos la linfadenectomía del

compartimiento central de forma sistemática, ya que ante la existencia de recidiva ganglionar en este espacio y la necesidad de una segunda intervención, el riesgo de lesión recurrente o paratiroidea aumenta considerablemente, dado que la fibrosis adherencial que se produce hace muy difícil reconocer las estructuras. Esta actitud no es aceptada por todos los autores y algunos sólo la adoptan si se confirma la afección ganglionar¹²⁻¹⁵. Entre los participantes de la encuesta, el 47% aconseja de forma sistemática el vaciamiento ganglionar de este espacio, frente al 53% que lo aconseja sólo en el caso de que estuviera afectado.

Sólo cuando están afectadas las cadenas yugulares, que exploramos sistemáticamente durante el acto quirúrgico, practicamos un vaciamiento radical modificado. El 82% de los encuestados coincidió en indicar el vaciamiento cuando se confirma la afección de este espacio ganglionar¹²⁻¹⁵.

Cáncer folicular y de células de Hürthle

Por desgracia, ni la PAAF ni la biopsia peroperatoria pueden distinguir en la mayoría de los casos entre el adenoma folicular y el carcinoma, por lo que a estos pacientes generalmente se les practica en un primer tiempo lobectomía más istmectomía. El 100% de los encuestados indica completar la tiroidectomía si se confirma el diagnóstico de carcinoma, opinión que es compartida por nuestro grupo.

La afección linfática sólo ocurre en el 10% de los CF y alrededor del 25% de los carcinomas de células de Hürthle (CCH). Los resultados de la encuesta en este apartado fueron más variables, hecho que pone de manifiesto la falta de acuerdo en practicar o no un vaciamiento ganglionar sistemático en este tipo de tumor. Nosotros, al igual que en el CP, realizamos la linfadenectomía del compartimento central de forma sistemática sólo en el CCH, dada la frecuencia de afección linfática que aparece en este tipo de tumor.

El vaciamiento de las cadenas yugulares lo indicamos si se comprueba afección de este espacio pre o intraoperatoriamente, de igual forma que en el CP.

Ablación de restos

Los restos tiroideos están presentes en el 80% de los pacientes tras una TT extracapsular¹⁶. Su ablación presenta tres ventajas fundamentales: *a)* puede destruir células cancerosas residuales; *b)* permite detectar precozmente la persistencia de la enfermedad o su recidiva, y *c)* permite utilizar la determinación de Tg como marcador tumoral en el seguimiento³. Esta última ventaja es un factor importante en la decisión de realizar la ablación de restos también en pacientes de bajo riesgo.

Al igual que el 89% de los partícipes, indicamos la ablación de restos tiroideos de forma sistemática tras la TT. La dosis de ¹³¹I a emplear oscila, según la bibliografía consultada, entre 30 y 150 mCi³. Nosotros utilizamos sistemáticamente una dosis de 100 mCi de ¹³¹I, dado que es bien tolerada y suficiente para des-

truir los restos que pudieran encontrarse tras la tiroidectomía total extracapsular, coincidiendo con la opinión de la mayoría de los encuestados, ya que el 78% aconseja la misma dosis.

Supresión de la TSH

La administración de dosis de levotiroxina supresoras de la TSH tras TT disminuye las recurrencias y aumenta la supervivencia de los pacientes¹⁵. Con la adecuada supresión de TSH (TSH < 0,1 mU/l) se obtienen períodos más largos libres de tumor y mejores supervivencias¹⁷.

Por otra parte, también son conocidos los efectos adversos del uso durante períodos prolongados de levotiroxina a dosis supresoras, fundamentalmente sobre el hueso y el corazón¹⁸⁻²⁰.

Nosotros realizamos una supresión de TSH ultrasensible a valores entre 0,1-0,01 µU/ml en pacientes con factores de riesgo elevado, ante la presencia de recidiva o metástasis^{17,21} o en los que no se ha resecado completamente el carcinoma. En los pacientes sin factores de riesgo o libres de enfermedad preferimos una supresión menor, con concentraciones de TSH entre 0,4-0,1 µU/ml²². En la encuesta realizada, el 32% indica el grado de supresión según el riesgo

Tratamiento de la recidiva tumoral

Ante la presencia de recidiva tumoral o metástasis, consideramos la posibilidad de su resección como mejor opción, al igual que señalan otros autores²³.

Esta práctica fue la elegida por el 55% de los encuestados, mientras que el 24% se abstuvo de contestar a esta cuestión y el 21% piensa que no se debe recurrir a la cirugía.

El ¹³¹I es útil en pacientes con enfermedad metastásica diagnosticada mediante gammagrafía con ¹³¹I y no accesible al tratamiento quirúrgico^{24,25}. Hay tres formas de administrar el ¹³¹I: *a)* dosis empíricas fijas, *b)* límites máximos de ¹³¹I marcados por dosimetría en sangre y corporal total, y *c)* dosimetría tumoral cuantitativa.

Nosotros administramos una dosis fija por ser el método más simple y comúnmente utilizado. Comprobamos que también lo aconsejaba el 66% de los encuestados. La dosis que empleamos es de 150 mCi en pacientes con adenopatías y hasta 200 mCi en los que presentan metástasis a distancia.

En los casos de Tg elevada y gammagrafía con ¹³¹I negativa, si no es posible el tratamiento quirúrgico elegimos, al igual que la mayoría de los encuestados, el tratamiento con ¹³¹I tanto en la recidiva local como en las metástasis, aunque si éstas son óseas aumenta la proporción de los profesionales que prefieren la radioterapia externa, si bien la mayoría sigue eligiendo el tratamiento con ¹³¹I.

Por otra parte, debemos tener presente que dosis altas de ¹³¹I no son bien toleradas, y que dosis acumulativas de 1.000 mCi se han relacionado con leucemias y cáncer de mama²⁴.

Diagnóstico por la imagen de la recidiva tumoral

Ante una elevación de la Tg que nos hace pensar en una recidiva de la enfermedad y un rastreo con ^{131}I negativo, tenemos que plantearnos la realización de otras exploraciones para localizar la recidiva o las metástasis y actuar en consecuencia. Según la encuesta, el 50% no realizaría ninguna otra exploración, el 40% realizaría una TC, el 24% una tomografía por emisión de positrones (PET), y el 22% una ecografía.

Cuando la gammagrafía con ^{131}I es negativa, la PET puede aportar datos de la localización de las metástasis. Hemos tenido ocasión de tratar varios casos en los que con una TC o ecografía no se detectaba la lesión que sí se localizaba con la PET, confirmándose posteriormente la lesión en el acto quirúrgico.

Radioterapia y quimioterapia

La administración de radioterapia externa con fines paliativos en el CDT tiene indicaciones^{27,28}. El 66 % de los encuestados la utilizarían en el caso de no ser posible la cirugía y no existir captación de ^{131}I . Nosotros actuamos de esta forma.

En cuanto a la quimioterapia, los pobres resultados conseguidos hacen que sólo se utilice de forma esporádica en el tratamiento sintomático en tumores avanzados quirúrgicamente no resecables^{29,30}. Hay que señalar que sólo el 24% de los encuestados la hubiera indicado.

En conclusión, podemos decir que existe unanimidad en cuanto a la técnica quirúrgica a realizar sobre la glándula tiroidea, coincidiendo en la TT. Sin embargo, no todos los encuestados coincidieron en cuándo aconsejar el vaciamiento ganglionar. Los criterios también son bastantes uniformes con respecto a la ablación de restos, pero no en el grado de supresión de la TSH necesario. En el tratamiento de la recidiva y las metástasis, poco más de la mitad contempla la cirugía como primera opción. El ^{131}I es el tratamiento de elección si no es posible el abordaje quirúrgico de la lesión, siendo menos seleccionadas otras opciones como la radioterapia externa o la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ries L. SEER cancer statistics review, 1973-1997. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2000.
2. Kebebew E. Differentiated thyroid cancer: "complete" rational approach. *World J Surg* 2000;24:942-51.
3. American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons. Thyroid Carcinoma Guidelines. *Endocr Pract* 2001;7:203-20.
4. Jossart G. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg* 1994;31:933-1012.
5. de Roy van Zuidewijn D. Complications of thyroid surgery. *Ann Surg Oncol* 1995;2:56-60.
6. Moulton-Barrett R. Complications of thyroid surgery. *Int Surg* 1997;82(1):63-6.
7. Hay I. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545-76.
8. Grebe S, Hay I. The role of surgery in the management of differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1997;20:32-5.
9. Society of Surgical Oncology practice guidelines. *Thyroid cancer surgical practice guidelines*. *Oncology (Huntingt)* 1997; 1228-34.
10. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1996;20:88-93.
11. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
12. Harwood J. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1978;136:107-12.
13. McConahey WM. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986;61:978-96.
14. DeGroot LJ. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
15. Mazzaferri E. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
16. Wong J, Kaplan M, Meyer K, Pauker S. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma: a decision analytic perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:741-60.
17. Pujol P, Daures J, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-23.
18. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
19. Burman K. How serious are the risks of thyroid hormone over-replacement? *Thyroid Today* 1995;18:1-9.
20. Cobin R. Thyroid hormone excess and bone – a clinical review. *Endocr Pract* 1995;1:404-9.
21. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-44.
22. Mazzaferri E. Carcinoma of follicular epithelium: radioiodine and other treatment outcomes. In: Braverman LE UR, editor. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; p. 904-29.
23. Mazzaferri E. NCCN proceedings. *Oncology* 1999;13(Suppl. 11A):391-442.
24. Maxon HI, Smith H. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685-718.
25. Mazzaferri E. Carcinoma of follicular epithelium: radioiodine and other treatment outcomes. In: Braverman L, Utiger R, editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; p. 922-45.
26. Brierley J. Radioiodine and external radiation therapy in the treatment of thyroid cancer. In: Fagin J, editor. *Thyroid cancer*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic, 1998; p. 285-317.
27. Simpson W, Panzarella T, Carruthers J, Gospodarowicz M, Sutcliffe S. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1063-75.
28. Brierley J, Tsang R. External radiation therapy in the treatment of thyroid malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:141-57.
29. Wu L, Averbuch S. Chemotherapy of advanced thyroid cancer. In: Cobin R, Sirota D, editors. *Malignant tumors of the thyroid: clinical concepts and controversies*. New York: Springer-Verlag, 1992; p. 204-14.
30. Dulgeroff A, Hershman J. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Rev* 1994;15:500-15.