

Consenso europeo para el tratamiento de los pacientes con carcinoma tiroideo diferenciado del epitelio folicular

FURIO PACINI^a, MARTIN SCHLUMBERGER^b, HENNING DRALLE^c, ROSSELLA ELISEI^d, JOHANNES W.A. SMIT^e, FILMAR WIERSINGA^f Y THE EUROPEAN THYROID CANCER TASKFORCE

^aSection of Endocrinology and Metabolism. University of Siena. Italia.

^bService de Médecine Nucléaire. Institut Gustave Roussy. Villejuif. Francia.

^cDepartment of General, Visceral and Vascular Surgery. University of Halle. Alemania.

^dDepartment of Endocrinology. University of Pisa. Italia.

^eDepartment of Endocrinology and Metabolic Disease. Leiden University Medical Center. Países Bajos.

^fDepartment of Endocrinology and Metabolism. University of Amsterdam. Países Bajos.

Fuente: Eur J Endocrinol. 2006;14:787-803

El carcinoma tiroideo es una neoplasia humana rara (< 1%) pese a ser el cáncer endocrino más frecuente, ya que aparece casi en el 5% de los nódulos tiroideos¹. Éstos son muy frecuentes en la población general y, según el método de detección y la edad de los pacientes, su prevalencia puede alcanzar un 20-50% de la población, por lo que es un problema habitual en las consultas de endocrinología. Además, la incidencia de cáncer de tiroides, principalmente diferenciado, es una de las de mayor crecimiento entre las de los cánceres humanos, al menos en Estados Unidos²; el más frecuente es el histotipo papilar (cerca del 80%). Es necesario contar con estrategias diagnósticas y terapéuticas uniformes para los nódulos tiroideos y el cáncer diferenciado de tiroides (CDT), ya que esta enfermedad necesita un abordaje multidisciplinario, que abarque la endocrinología, la medicina interna, la medicina nuclear, la oncología, la cirugía endocrina (general o de cabeza y cuello) e incluso la práctica general, y actúe en distintos marcos, no siempre dotados de los servicios adecuados (como los centros especializados, los hospitales generales y los centros periféricos). En los países europeos no es extraño observar que la epidemiología varía según los distintos ambientes, lo que probablemente refleja distintos factores patogénicos o de la práctica clínica, que pueden cambiar la presentación y la estrategia de tratamiento. Además, la presentación clínica del cáncer de tiroides diferenciado ha pasado, en las últimas décadas, de los casos avanzados que necesitaban tratamiento y supervisión intensiva a cánceres detectados por ecografías cervicales fortuitas, que necesitan un tratamiento y un seguimiento menos enérgicos. En los últimos años también han mejorado las ayudas diagnósticas y terapéuticas (análisis sensibles

para la determinación de la tiroglobulina sérica [Tg], ecografía cervical, tirotropina recombinante humana [TSHhr]), lo que nos permite utilizar unos procedimientos menos traumáticos e incómodos para el paciente. En conjunto, estas consideraciones llevan a la necesidad de aplicar los procedimientos más efectivos, menos cruentos y más baratos que sean capaces de garantizar el mejor tratamiento y la mejor calidad de vida en una enfermedad que, pese a tener una mortalidad intrínseca escasa, necesita de seguimiento asistencial de por vida.

Varios países europeos han desarrollado sus propias pautas o informes de consenso³⁻⁶, basados en la experiencia consolidada y en la actitud cultural del país. Sin embargo, difieren en varios aspectos, a veces importantes. Siguiendo el espíritu de concreta integración cultural y científica de los países participantes en la nueva realidad de la Unión Europea, la European Thyroid Association (ETA) ha avalado la aplicación de este consenso al tratamiento de los nódulos tiroideos y del CDT.

ACCIONES

Para la aplicación del consenso, la ETA y su red de investigación del cáncer (CRN) se dirigieron a las sociedades nacionales de endocrinología europeas solicitando el nombramiento de 2 expertos en cáncer de tiroides de cada país. Veinticinco países respondieron positivamente y designaron en conjunto a 50 expertos que crearon un grupo de trabajo para el desarrollo del consenso. Identificaron los temas diagnósticos y terapéuticos más relevantes, que fueron:

- Evaluación prequirúrgica de los nódulos tiroideos.
- Tratamiento quirúrgico.
- Tumor-nódulo-metástasis (TNM) y otros sistemas pronósticos.
- Administración posquirúrgica de yodo isotópico.
- Seguimiento: papel del rastreo de cuerpo entero (RCT), papel de la Tg, los anticuerpos anti-Tg (AcTg) y la ecografía cervical.
- Protocolos para el seguimiento a corto y largo plazo.
- Tratamiento de las recurrencias locales y regionales y de las metástasis a distancia.

Estos temas fueron debatidos en una reunión celebrada en Atenas el 24 de mayo de 2005. Se pidió a los expertos que, siempre que fuera posible, basaran sus afirmaciones en la evidencia clínica y científica de la bibliografía actual. La primera sesión de la reunión se dedicó a las presentaciones de la situación de cada uno de los temas seleccionados, seguidas de una exhaustiva discusión. En la segunda sesión, los expertos se dividieron en 4 subgrupos para trabajar en distintos temas, que más tarde se presentaron a todo el grupo de expertos. Durante los meses siguientes, los coordinadores bosquejaron un texto que se hizo circular entre

los miembros del grupo de trabajo y la discusión se realizó mediante correo electrónico hasta obtener el texto final. Aunque el objetivo principal fue fijar las afirmaciones de consenso para el CDT, creímos que también era necesaria una breve presentación del tratamiento de los nódulos tiroideos.

NÓDULOS TIROIDEOS

Evaluación de los nódulos tiroideos

Los nódulos tiroideos no reflejan una sola enfermedad, sino que son la manifestación clínica de una amplia gama de distintas enfermedades tiroideas⁷. En una glándula normal o un bocio difuso, los nódulos tiroideos pueden ser solitarios o múltiples⁸. En los bocios multinodulares, un nódulo puede ser clínicamente dominante respecto al crecimiento, la dimensión y la característica funcional. El riesgo de neoplasia entre los nódulos solitarios hipofuncionantes y el bocio multinodular es similar. Se pueden encontrar nódulos no tumorales en pacientes con hiperplasia tiroidea y en los que presentan enfermedades tiroideas inflamatorias o autoinmunitarias. El objetivo del abordaje diagnóstico de los nódulos tiroideos es el diagnóstico diferencial entre los nódulos benignos y los malignos y, en caso de neoplasia, la selección de un procedimiento quirúrgico adecuado (fig. 1).

El primer paso tras el descubrimiento de un nódulo tiroideo es realizar una historia clínica completa y la exploración física del tiroides y el cuello. Los hallazgos compatibles con neoplasia son el antecedente familiar de cáncer de tiroides, exposición a la radiación durante la infancia y crecimiento rápido, ronquera, linfadenopatía cervical ipsilateral de consistencia dura e irregular y fijación del nódulo a los tejidos extratiroideos.

Ecografía cervical y gammagrafía tiroidea

La ecografía cervical es, en la actualidad, la técnica de imagen más exacta para la detección de los nódulos tiroideos y es el procedimiento obligatorio al descubrir un nódulo por palpación⁹. La ecografía puede identificar con exactitud los rasgos y el tamaño del nódulo dominante y otros nódulos no palpables, especialmente en el contexto de un bocio multinodular. La ecografía también sirve de guía para la citología por aspiración con aguja fina (PAAF)^{9,10}. Además, la ecografía cervical es capaz de detectar los ganglios linfáticos cervicales sospechosos aunque sólo midan unos milímetros de diámetro.

Los aspectos ecográficos que indican nódulos tiroideos malignos son los siguientes: ipoecogenicidad, microcalcificaciones, ausencia de halo periférico, bordes irregulares, hipervascularización intranodular y linfadenopatía regional. Una combinación de estos hallazgos ecográficos podría tener un gran valor para la predicción de la neoplasia¹¹.

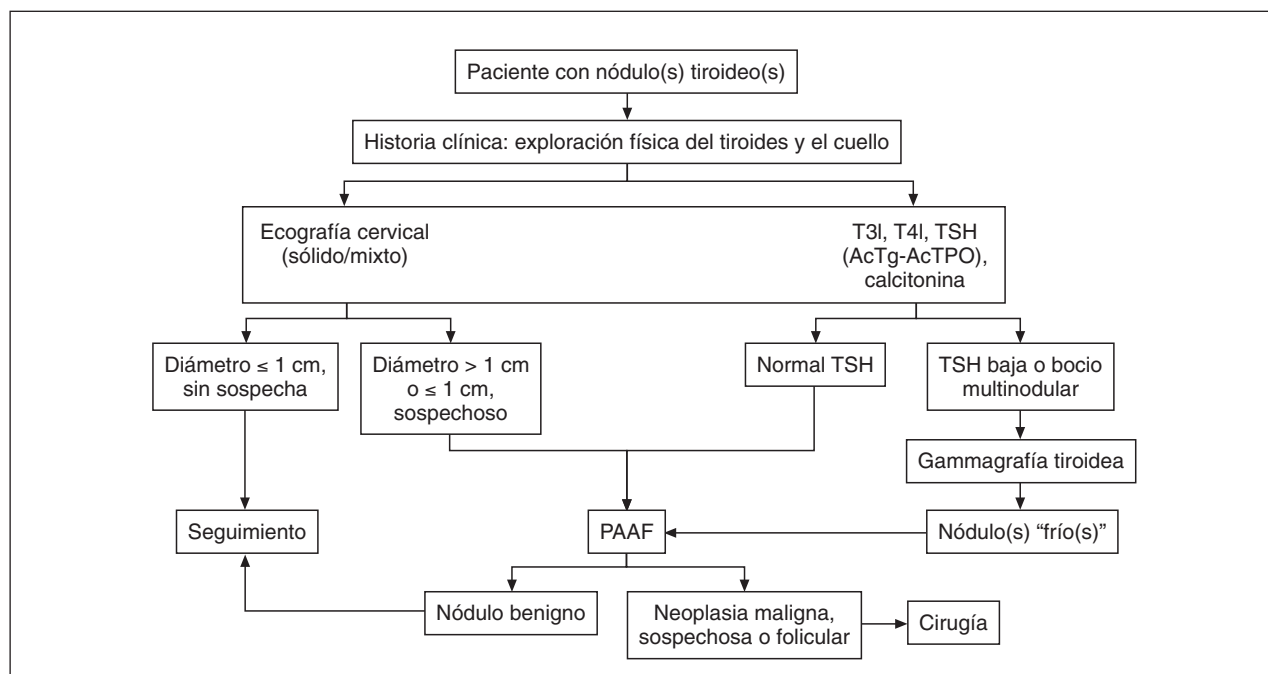


Fig. 1. Diagrama de flujo para la evaluación diagnóstica de los nódulos tiroideos. AcTg: anticuerpos antitiroglobulina; AcTPO: anticuerpos antitiroperoxidasa; PAAF: citología por punción-aspiración con aguja fina; T3l: triyodotironina libre; T4l: tiroxina libre; TSH: tirotrópina.

Aunque la llegada de la ecografía tiroidea ha limitado el empleo de la gammagrafía tiroidea, esta prueba sigue siendo útil para confirmar la funcionalidad de un nódulo cuando la tirotrópina (TSH) sérica es baja o indetectable y en los pacientes con bocio multinodular, ya que suele demostrar la presencia de nódulos autónomos funcionantes⁷.

Citología por aspiración con aguja fina

Todo nódulo tiroideo solitario (≥ 1 cm) debe remitirse a estudio citológico, a menos de que se demuestre su hiperfuncionamiento con una TSH sérica baja o suprimida. Los micronódulos (< 1 cm) implican muy poco riesgo de morbilidad, aunque sean malignos, y sólo deben remitirse para la PAAF con un hallazgo ecográfico sospechoso (sólido hipoeoico con microcalcificaciones) o por la historia personal. En el caso del bocio multinodular, se debería realizar la PAAF en los nódulos dominantes, guiada por los resultados de la ecografía y la gammagrafía tiroidea.

La PAAF es el estándar del diagnóstico diferencial, aunque tiene limitaciones: muestras inadecuadas y neoplasia folicular^{9,10,12}. En cualquier caso, la sensibilidad del método depende en gran medida de la experiencia del citólogo que interprete las extensiones y de la metodología de la toma y la tinción de las muestras. Cuando las muestras son inadecuadas, se repite la PAAF¹³. En la neoplasia folicular, tras excluir la naturaleza hiperfuncionante del nódulo por la medición de la TSH y la gammagrafía tiroidea confirmadora (núdu-

lo caliente), ninguna otra prueba puede distinguir la naturaleza benigna o maligna del nódulo. La inmunocitoquímica con presuntos marcadores de la neoplasia no es suficientemente sensible ni específica, y estas técnicas deben ser validadas antes de su empleo sistemático. El diagnóstico correcto sólo se puede obtener mediante la histología^{14,15}. El procedimiento quirúrgico de la neoplasia folicular debe consistir en la lobectomía en el nódulo solitario o la tiroidectomía subtotal en el caso del bocio multinodular. Es posible realizar el estudio de cortes congelados, aunque muchos autores no lo hacen en vista de la gran frecuencia de resultados falsamente negativos¹⁴. Esos autores proponen la tiroidectomía subtotal en la neoplasia folicular con sospecha clínica de malignidad o cuando el paciente prefiere someterse directamente a la cirugía radical en vez de arriesgarse a la cirugía en 2 tiempos si se encontrase una neoplasia en la histología postoperatoria¹⁶.

Cuando la citología es claramente positiva o incluso lleva a la sospecha de carcinoma tiroideo papilar, la tiroidectomía total (o subtotal) es el procedimiento quirúrgico recomendado. En la sospecha de carcinoma tiroideo papilar, algunos centros realizan una lobectomía con estudio de cortes congelados aunque, como la tasa de resultados falsamente positivos de una citología sospechosa de cáncer tiroideo papilar es muy escasa (cerca al 2%) y la tasa de falsos negativos en el corte congelado puede ser elevada (cerca del 40%), muchos centros defienden la tiroidectomía total (o subtotal) en todos los casos¹⁷. La cirugía del ganglio linfático se trata en la sección "Cirugía".

Evaluación de laboratorio

En la primera visita del paciente está indicada la determinación de la TSH sérica (preferiblemente junto con la tiroxina libre [T4I] y la triyodotironina libre [T3I]) para descartar alteraciones tiroideas subyacentes (hipotiroidismo e hipertiroidismo).

La medición de los autoanticuerpos tiroideos (especialmente los autoanticuerpos a la peroxidasa tiroidea [AcTPO]) es útil para la detección de la tiroiditis autoinmunitaria, pero su contribución al diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos es escasa.

La medición de la Tg sérica carece de lugar en la evaluación diagnóstica de los nódulos tiroideos, ya que su concentración se correlaciona con el tamaño y no con la naturaleza del nódulo o de la glándula tiroidea¹⁸.

Sobre la determinación de la calcitonina (Ct) sérica en los pacientes con nódulos tiroideos, los valores elevados son casi sinónimos de cáncer tiroideo medular, una vez descartadas las pocas alteraciones que conducen a un moderado aumento de la Ct sérica (insuficiencia renal, producción ectópica de Ct en tumores neuroendocrinos no tiroideos –muy rara–, hipergastrinemia, tiroiditis de Hashimoto –dudosamente– e interferencia por anticuerpos heterofílicos). Varios estudios prospectivos europeos de nódulos tiroideos no seleccionados han demostrado que la medición sistemática de la Ct sérica permite la detección de un carcinoma tiroideo medular no sospechado con una frecuencia de 1/200-300 nódulos tiroideos, con mejor sensibilidad que la PAAF, y que el estudio sistemático de la Ct mejora el resultado. Por ello se recomienda medir la Ct sérica en la evaluación diagnóstica inicial de los nódulos tiroideos¹⁹⁻²².

CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO

Determinación preoperatoria del estadio

El carcinoma tiroideo papilar se presenta con metástasis en los ganglios linfáticos en cerca del 50% de los pacientes, con una frecuencia que aumenta según el tamaño y la extensión extratiroidea del tumor principal. Por esta razón, la evaluación ecográfica de las cadenas de ganglios linfáticos debe preceder a la cirugía. Si hay sospecha, la PAAF confirma fácilmente la naturaleza metastásica de un bulto mediante la determinación de la Tg en el lavado de la aguja utilizada para la aspiración²³.

Otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), no están indicadas como procedimientos habituales, pero pueden ser necesarias en determinados pacientes con evidencia clínica de extensión local o de metástasis a distancia. La laringotraqueoscopia y la endoscopia esofágica están indicadas en casos de cáncer localmente agresivos con signos o síntomas de invasión extratiroidea.

Cuando se ha utilizado la imagen radiológica con medios de contraste que contienen yodo, toda gammagrafía o tratamiento con yodo radiactivo debe posponerse durante 2-3 meses.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía del cáncer de tiroides debe ser realizada por cirujanos expertos integrados en equipos multidisciplinarios, formados específicamente en la cirugía del cáncer de tiroides y que operen cada año a un gran número de pacientes con cáncer de tiroides, incluidos los casos primarios y las reintervenciones. Los pacientes sometidos a operaciones por nódulos tiroideos se deben someter a la PAAF para evitar la tiroidectomía total por la detección postoperatoria incidental de carcinoma de tiroides. El objetivo del corte congelado intraoperatorio es similar, pero su valor en la detección del cáncer folicular mínimamente invasivo o de la variante folicular del cáncer papilar de tiroides es muy limitado.

Aparte del cáncer tiroideo solitario bien diferenciado de menos de 1 cm de diámetro, sin evidencia de metástasis ganglionares o a distancia ni historia de exposición previa a la radiación, cuya intervención puede ser menos cruenta que la tiroidectomía total, el tratamiento quirúrgico tipo es la tiroidectomía total (o subtotal). Este procedimiento disminuye el riesgo de recurrencia local y se realiza casi sin morbilidad en manos expertas. Además, facilita la ablación posquirúrgica con yodo radiactivo (¹³¹I) y el seguimiento adecuado^{16,24-28}. No se debe realizar una tiroidectomía más limitada, y si se recibe a un paciente tras una tiroidectomía menor que subtotal, se le debe proponer la finalización de la tiroidectomía en caso de un tumor grande, multifocalidad, extensión extratiroidea y/o evidencia de invasión vascular por metástasis locales o a distancia, historia de exposición a radiación o histología desfavorable²⁹⁻³¹. En los casos de tumores primarios de 10 a 20 mm de diámetro diagnosticados mediante una histopatología postoperatoria concluyente, se debe discutir con el paciente la indicación de finalizar la tiroidectomía, a la luz de los riesgos y los beneficios de la reintervención. Según el tamaño del residuo tiroideo, una alternativa eficaz a la finalización de la tiroidectomía cuando el riesgo de enfermedad persistente es escaso puede ser la ablación por ¹³¹I del tejido tiroideo residual³².

La microdissección por compartimentos de los ganglios linfáticos se debe realizar en los casos de sospecha preoperatoria y/o evidencia intraoperatoria de metástasis en los ganglios linfáticos³³. El fundamento de este abordaje quirúrgico se basa en la evidencia de que la cirugía radical primaria tiene un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes de alto riesgo y en la tasa de recurrencia de los pacientes de bajo riesgo³⁴⁻³⁶.

Están en debate los beneficios de la exéresis ganglionar central “en bloque” profiláctica en ausencia de evidencia preoperatoria o intraoperatoria de enfermedad ganglionar. No hay pruebas de que mejore las tasas de

recurrencia o de mortalidad, pero permite una determinación exacta del estadio de la enfermedad que puede guiar el tratamiento y el seguimiento posteriores.

La invasión del eje cervicovisceral es rara en el CDT. Sin embargo, dadas sus complicaciones potencialmente amenazadoras de la vida, y las escasas alternativas terapéuticas no operatorias, se debe considerar la resección quirúrgica en ausencia de una enfermedad progresiva a distancia³⁷. La indicación de la cirugía depende no sólo de la posibilidad de resección local, sino de la situación individual del paciente. Según sea el grado de invasión, la estrategia quirúrgica puede oscilar entre la resección simple de la pared traqueal (“ventana”) y los complejos procedimientos laringotraqueales y esofágicos.

Los niños y los adolescentes deben recibir tratamiento con el mismo procedimiento quirúrgico que los adultos, siempre que lo practique un cirujano experimentado. En este caso, la tasa de complicaciones no se diferencia de la de los adultos.

Complicaciones quirúrgicas:

Parálisis del nervio laríngeo

Según el tamaño del tumor primario, la parálisis permanente es rara (< 2%) cuando un cirujano experimentado trata al paciente³⁸. La disfunción vocal transitoria es más habitual, pero se resuelve de forma espontánea en la mayoría de los pacientes al cabo de 1 a 6 meses. Cuando cirujanos no especialistas realizan la intervención se observan mayores tasas de complicación. Tras la intervención, todos los pacientes con alteraciones de la voz deben ser remitidos al especialista para una laringoscopia. Cuando se produce, la parálisis recurrente del nervio laríngeo (PRLN) unilateral y permanente suele ser bien tolerada y raras veces amenaza la vida por la inducción de una neumonía por aspiración. La PRLN unilateral permanente puede disminuir la calidad de vida al empeorar la calidad de la voz y aumentar el esfuerzo vocal. Se han desarrollado técnicas quirúrgicas sencillas para tratar los efectos nocivos de la PRLN mediante la lateralización de la cuerda vocal paralizada. Estas técnicas tienen una tasa baja de complicaciones y son muy eficientes³⁹.

Hipoparatiroidismo. Tras la tiroidectomía total, con o sin trasplante paratiroideo, se observa hipocalcemia en la tercera parte de los casos, aunque sólo persiste du-

rante más de 3 meses en menos del 2%³⁸. Se debe anotar los síntomas de hipocalcemia y controlar el calcio sérico total, preferiblemente el calcio ionizado, el día posterior a la intervención y luego diariamente hasta alcanzar la estabilidad. El seguimiento debe incluir el calcio ionizado. La medición de paratirina (PTH) sérica puede ser útil en los casos límite para predecir la posibilidad de recuperación de la hipocalcemia. Si se desarrolla hipocalcemia o el paciente presenta síntomas, se debe instaurar el suplemento con calcio, además de alfacalcidol u otros derivados de la vitamina D. Es necesario monitorizar estrechamente el calcio sérico para prevenir la hipercalcemia.

Aplicación posquirúrgica de radioyodo (ablación tiroidea)

Fundamento. La ablación tiroidea consiste en la aplicación posquirúrgica de ¹³¹I, cuyo objetivo es destruir todo residuo de tiroides en el lecho tiroideo^{16,40,41}. Su empleo se basa en los siguientes supuestos:

- El tratamiento postoperatorio de focos tumorales microscópicos residuales con ¹³¹I puede disminuir la tasa de recurrencia y, posiblemente, la tasa de mortalidad⁴⁰⁻⁴³.

- La ablación con ¹³¹I del tejido tiroideo normal residual facilita la detección temprana de la recurrencia mediante la medición de la Tg sérica y, finalmente, en el RCT con ¹³¹I.

- La gran actividad del ¹³¹I permite un RCT muy sensible tras el tratamiento, a los 2-5 días de su administración, que puede revelar tumores no diagnosticados con anterioridad.

Indicaciones. Se pueden distinguir 3 grupos de pacientes según los informes del cirujano y del anatomopatólogo⁴⁴ (tabla 1):

- Grupo de muy bajo riesgo. Paciente con microcarcinoma unifocal (≤ 1 cm) sin extensión fuera de la cápsula tiroidea y sin metástasis en los ganglios linfáticos. Consenso: la aplicación postoperatoria de ¹³¹I carece de beneficios y de indicaciones.

- Grupo de alto riesgo. Pacientes con enfermedad persistente documentada o en grave riesgo de enfer-

TABLA 1. Indicaciones para la ablación tiroidea posquirúrgica (estadificación del riesgo)

Ausencia de indicación (bajo riesgo de recidiva o de mortalidad específica por cáncer)	Indicación clara (empleo de gran actividad: $\geq 3,7$ GBq [100 mCi]) tras la retirada de hormona tiroidea)	Indicación probable (empleo de actividad alta o baja: 3,7 o 1,1 GBq [100 o 30 mCi])
Cirugía completa	Metástasis a distancia o	Tiroidectomía inferior a total o
Histología favorable	Resección tumoral incompleta o	Ausencia de exéresis de ganglios linfáticos o
T unifocal ≤ 1 cm, N ₀ M ₀	Resección tumoral completa pero alto riesgo de recurrencia o mortalidad: extensión tumoral fuera de la cápsula tiroidea (T ₃ o T ₄) o afección de los ganglios linfáticos	Edad < 18 años o
Sin extensión extratiroidea		T ₁ > 1 cm y T ₂ N ₀ M ₀ o
		histología desfavorable:
		Papilar: célula alta, célula columnar, esclerosante difusa
		Folicular: ampliamente invasivo o mal diferenciado

medad persistente o recurrente. Consenso: la aplicación postoperatoria de ^{131}I disminuye la tasa de recurrencia y posiblemente prolonga la supervivencia; también permite la detección temprana de la enfermedad persistente. Está indicada una gran actividad del ^{131}I tras una prolongada retirada del tratamiento con hormona tiroidea, ya que el empleo de TSHr todavía no ha sido aprobado para esta indicación.

– Grupo de bajo riesgo. Incluye a todos los demás pacientes. No hay consenso: los beneficios son discutidos y todavía quedan incertidumbres sobre si se debe administrar a todos los pacientes o sólo a un número determinado de ellos. Muchos clínicos realizan la ablación en esta situación cuando se duda de la totalidad de la tiroidectomía; no hay consenso acerca de cuándo se ha conseguido una cirugía completa porque en este marco no se han demostrado los beneficios. Todavía es dudoso si se debe aplicar una actividad baja o alta y si la preparación consiste en una retirada prolongada o en la estimulación con TSHr, por lo que es necesario realizar más estudios.

Preparación y procedimiento. El paciente debe ser visitado por un especialista en medicina nuclear o un endocrinólogo, preferiblemente en una consulta conjunta, para su evaluación y para recibir una explicación completa del fundamento, los efectos secundarios, el procedimiento y la radioprotección durante la estancia en el centro y tras el alta. Se debe ofrecer información escrita y el apoyo de una enfermera especializada.

Recomendaciones:

– El tratamiento con ^{131}I sólo se debe aplicar en centros adecuadamente equipados para este fin.

– La ablación tiroidea efectiva necesita de la estimulación adecuada mediante TSH. Se dispone de 2 métodos de preparación: retirada de la hormona tiroidea y el consiguiente hipotiroidismo o administración de TSHr (Thyrogen, Genzyme Transgenics Corporation, Cambridge, MA, Estados Unidos) con la que el paciente sigue el tratamiento con levotiroxina (LT_4), lo que conserva su calidad de vida⁴⁵.

– Retirada de la hormona tiroidea: se retira el tratamiento con LT_4 durante 4-5 semanas. De forma alternativa, para disminuir los síntomas de hipotiroidismo, los pacientes pueden pasar a una sustitución de T4 por T3 durante 3 semanas y luego se retira la T3 durante 2 semanas. Se debe determinar la TSH sérica antes de la administración de ^{131}I , que debe ser superior a un valor determinado empíricamente ($> 30 \text{ mU/l}$)⁴⁶.

– Se ha informado del éxito en la ablación tiroidea tras la preparación con TSHr utilizando la actividad del ^{131}I determinada mediante dosimetría individual⁴⁷, y más recientemente tras una dosis fija de 3.700 MBq (100 mCi)⁴⁸. Este último procedimiento fue aprobado en Europa en 2005 por la European Medicines Agency

(EMA) para la preparación a la administración de 3.700 MBq a pacientes de bajo riesgo. Cuando se utiliza TSHr, el paciente debe recibir una inyección intramuscular de 0,9 mg de TSHr durante 2 días consecutivos y recibir ^{131}I 24 h después de la segunda inyección.

– El valor de una gammagrafía diagnóstica antes de la ablación tiroidea ha sido cuestionado por su escasa utilidad clínica, la posibilidad de un efecto amortiguador en la posterior actividad terapéutica del ^{131}I , y la consideración de que el RCT postratamiento realizado 3-5 días después de aplicar el ^{131}I es mucho más sensible que el RCT diagnóstico⁴⁹⁻⁵¹. Así pues, este procedimiento puede ser omitido sin pérdida de información. Los centros pueden optar por realizar una gammagrafía previa a la ablación en algunas circunstancias, como en la incertidumbre respecto a la extensión de la tiroidectomía. En estos casos se debe utilizar ^{123}I o una actividad menor de ^{131}I (3,7 MBq, 100 μCi) para disminuir el amortiguamiento. Grandes residuos tiroideos pueden hacer necesaria una nueva intervención o el empleo de glucocorticoides para limitar la tiroiditis por radiación.

– Se debe determinar la Tg sérica inmediatamente antes de la administración de ^{131}I en el caso de la retirada o a los 3 días de la segunda inyección en el caso de la preparación con TSHr. Los valores bajos de Tg en este marco se asocian con un resultado favorable.

– Antes de aplicar el tratamiento con ^{131}I se debe excluir el embarazo.

– Se debe aconsejar una dieta pobre en yodo durante 3 semanas antes de la administración de ^{131}I ; se debe excluir el exceso de yodo. En caso de duda o, preferiblemente, como procedimiento habitual, se debe medir la excreción urinaria de yodo⁵³. Si se produjera una contaminación por yodo (p. ej., por medio de contraste) se debe retrasar la administración de ^{131}I durante 2-3 meses.

– La actividad del ^{131}I que se aplica varía según los centros, entre 1.110 MBq (30 mCi) (actividad baja) y 3.700 MBq (100 mCi) o incluso más (actividad elevada).

– De 3 a 5 días después de aplicar el ^{131}I , se realiza un RCT postablación. Es muy informativo cuando la captación en los residuos tiroideos es $< 2\%$ de la actividad aplicada^{53,54}.

– Se debe medir antes del alta del paciente la tasa de retención corporal total o la dosis de radiación externa, para garantizar el cumplimiento de los criterios normativos de radioprotección.

– Si el paciente se ha preparado para la retirada de la hormona tiroidea, la medicación con LT_4 se reanuda a los 2 o 3 días de aplicar el ^{131}I .

Estadificación anatomopatológica y clínica del estadio tras el tratamiento inicial

Por convención, la determinación del estadio del CDT se basa en la evaluación anatomopatológica con la información adicional derivada del RCT posquirúr-

gico con ^{131}I , si se realiza antes de transcurridos 3 meses de la tiroidectomía. La determinación postoperatoria del estadio permite estadificar el riesgo individual del paciente, lo que a su vez dicta la frecuencia y el tipo de seguimiento^{16,55-60}. En la mayoría de los sistemas de determinación del estadio, pero no todos, se considera que la edad es un factor independiente del riesgo.

Varios centros acreditados han desarrollado sistemas de puntuación pronósticos. El más popular es el sistema TNM de determinación del estadio del American Joint Committee/International Union Against Cancer, que se basa principalmente en la extensión del tumor y la edad, y ese grupo defiende el empleo de este sistema (tabla 2)⁶⁷. Se debe indicar que, en ausencia de exéresis sistemática de los ganglios linfáticos, los pacientes deben ser calificados de N_x y no se pueden estratificar con exactitud.

Según este sistema, el grupo dividió a los pacientes en 3 categorías de riesgo en el momento del tratamiento inicial:

- Riesgo muy escaso: T_1 unifocal (≤ 1 cm) N_0M_0 sin extensión más allá de la cápsula tiroidea.
- Riesgo bajo: T_1 (> 1 cm) N_0M_0 o $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$ o $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$ multifocal.
- Alto riesgo: cualquier T_3 y T_4 o cualquier T , N_1 o cualquier M_1 .

Tratamiento supresor de la tirotropina

Fundamento y recomendación:

- El papel del tratamiento supresor de TSH tras el tratamiento inicial es doble: el primer objetivo es corregir el hipotiroidismo mediante una dosis adecuada para conseguir unas concentraciones sanguíneas normales de hormona tiroidea. El segundo objetivo es inhibir el crecimiento dependiente de la TSH de las células del cáncer residual mediante la disminución de la concentración sérica de TSH a valores $\leq 0,1$ mU/l^{63,64}. En los pacientes considerados en remisión completa en algún momento del seguimiento, no es necesario suprimir la TSH endógena, por lo que el tratamiento puede pasar de supresor a sustitutivo⁶⁵.

- El fármaco de elección es LT_4 . El empleo de T_3 no tiene indicación en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con cáncer de tiroides y su empleo se limita a la corrección a corto plazo del hipotiroidismo o la preparación para el RCT.

- La dosis inicial de T_4 debe ser suficiente para disminuir la TSH sérica a valores $\leq 0,1$ mU/l. No hay dudas de que llevar la supresión de TSH a menos de ese valor ($\leq 0,05$) da lugar a un mejor resultado. El valor de TSH se determina al menos 3 meses después del inicio del tratamiento. Luego se ajusta la dosis diaria de LT_4 mediante una disminución o un aumento de 25 $\mu\text{g}/\text{día}$ y se vuelve a monitorizar la TSH sérica al cabo de 3 meses. Cuando se alcanza la dosis óptima de T_4 , no se

debe modificar y se monitoriza la T_4 , la T_3 libre (opcionalmente) y la TSH sérica cada 6-12 meses.

- El tratamiento supresor de TSH (TSH sérica $\leq 0,1$ mU/l) es obligatorio en los pacientes con evidencia de enfermedad persistente (como la Tg sérica detectable sin otra evidencia de enfermedad). Para los pacientes de alto riesgo que han alcanzado una remisión aparente después del tratamiento, se aconseja un tratamiento supresor durante 3-5 años. En los pacientes de bajo riesgo considerados curados, el riesgo de recurrencia posterior es escaso ($< 1\%$) y la dosis de LT_4 puede ser disminuida inmediatamente, con el objetivo de una concentración sérica de TSH en la parte inferior del límite normal (entre 0,5 y 1,0 mU/l)⁶⁶.

- Lo mejor es que un endocrinólogo u otro miembro del equipo multidisciplinario supervise el tratamiento con LT_4 . El tratamiento con LT_4 se debe tomar una vez al día, por la mañana, en ayunas, 20-30 min antes del desayuno.

- Los efectos adversos de la tirotoxicosis subclínica secundaria a la supresión de TSH se expresan principalmente por complicaciones cardíacas y pérdida ósea⁶⁷. Los estudios retrospectivos han demostrado que esas posibilidades son limitadas si se monitoriza meticulosamente la dosis adecuada de T_4 , evitando así la elevación de T_4 y T_3 . Sin embargo, en los pacientes ancianos y en los que tienen una enfermedad cardíaca conocida, se debe evitar la supresión de TSH. Durante la tirotoxicosis subclínica, otro tema de preocupación es la evidencia de que la mayoría de los pacientes tiene un perfil protrombótico⁶⁸.

- En caso de embarazo puede ser necesario ajustar la dosis de LT_4 , según los resultados de las mediciones de TSH. Si hay una remisión estable documentada, el valor óptimo de TSH debe estar en la zona normal-baja, pero si la mujer tiene una enfermedad persistente o corre alto riesgo de recurrencia, se debe mantener suprimida la TSH sérica, alrededor de 0,1 mU/l.

Ayudas diagnósticas para el seguimiento tras el tratamiento inicial

Exploración física y ecografía cervical. La exploración física no es muy sensible para la detección de una enfermedad persistente o recurrente en el cuello. La ecografía cervical es un procedimiento dependiente del observador, y la curva de aprendizaje puede mejorar el rendimiento individual. Es más sensible que la palpación cervical y se utiliza habitualmente para evaluar las cadenas de ganglios linfáticos, así como el lecho tiroideo. Puede detectar ganglios linfáticos de tan sólo 2-3 mm de diámetro. Es frecuente la hiperplasia benigna del ganglio linfático. En el ganglio linfático de más de 5 mm en su diámetro menor que persiste varios meses, la especificidad de la ecografía cervical mejora con el estudio de sus características ecográficas y la realización de una PAAF con control ecográfico para realizar la citología y determinar la Tg en el líquido aspirado. El ganglio linfático sospechoso que

TABLA 2. Clasificación TNM y de estadio del carcinoma tiroideo del epitelio folicular: comparación entre la quinta y la sexta edición 62

5.ª edición	6.ª edición
TNM	Resumen de cambios
	Se ha revisado la determinación del estadio del tumor (T) y se ha redefinido las categorías
	Ahora T ₄ se divide en T _{4a} y T _{4b}
	Se ha revisado el estadio ganglionar (N)
	Se considera T ₄ a todos los carcinomas anaplásicos. La categoría T ₄ de los carcinomas anaplásicos se divide en T _{4a} (carcinoma anaplásico intratiroideo [quirúrgicamente reseable]) y T _{4b} (carcinoma anaplásico extratiroideo [inoperable])
	Se ha revisado el agrupamiento de estadios de los pacientes de más de 45 años de edad con carcinomas papilares y foliculares. El estadio III incluye los tumores con mínima extensión extratiroidea. El estadio IVa incluye los tumores de cualquier tamaño que superan la cápsula tiroidea e invaden los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente. El estadio IVb incluye los tumores que invaden la fascia prevertebral, la arteria carótida o los vasos mediastínicos. El estadio IVc incluye los tumores avanzados con metástasis a distancia
T ₀ . Sin evidencia de tumor primario	T ₀ . Sin evidencia de tumor primario
T ₁ . Tumor de 1 cm o menos en su dimensión máxima, limitado al tiroides	T ₁ . Tumor de 2 cm o menos en su dimensión máxima, limitado al tiroides (Suplemento a la 6.ª edición: tumor T _{1a} , 1 cm o menos; tumor T _{1b} , más de 1 pero menos de 2 cm)
T ₂ . Tumor de más de 1 y menos de 4 cm en su dimensión máxima, limitado al tiroides	T ₂ . Tumor de más de 2 y menos de 4 cm en su dimensión máxima, limitado al tiroides
T ₃ . Tumor de más de 4 cm en su dimensión máxima, limitado al tiroides	T ₃ . Tumor de más de 4 cm en su dimensión máxima, limitado al tiroides o cualquier tumor con mínima extensión tiroidea (como la extensión al músculo esternotiroideo o a los tejidos blandos peritiroideos)
T ₄ . Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea	T ₄ . Excluido
T _{4a} . Excluido	T _{4a} . Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea e invade los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente
T _{4b} . Excluido	T _{4b} . El tumor invade la fascia prevertebral o engloba la arteria carótida o los vasos mediastínicos. Se considera tumores T _{4a} a todos los carcinomas anaplásicos
	T _{4c} . Carcinoma anaplásico intratiroideo (quirúrgicamente extirpable)
	T _{4d} . Carcinoma anaplásico extratiroideo (inoperable)
	Los ganglios linfáticos regionales son los de los compartimentos central y lateral del cuello y los del mediastino superior
N _x . No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales	N _x . No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N ₀ . Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales	N ₀ . Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N ₁ . Metástasis en los ganglios linfáticos regionales	N ₁ . Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N _{1a} . Metástasis en ganglio(s) linfático(s) cervical(es) ipsolateral(es)	N _{1a} . Metástasis al nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos/de Delphian)
N _{1b} . Metástasis en ganglio(s) linfático(s) cervical(es) o mediastínicos bilaterales, en la línea media o contralaterales	N _{1b} . Metástasis en los ganglios linfáticos cervicales o del mediastino superior unilaterales, bilaterales o contralaterales
Metástasis a distancia	Metástasis a distancia
M _x . No se puede evaluar las metástasis a distancia	M _x . No se puede evaluar las metástasis a distancia
M ₀ . Ausencia de metástasis a distancia	M ₀ . Ausencia de metástasis a distancia
M ₁ . Metástasis a distancia	M ₁ . Metástasis a distancia
Estadificación	Estadificación
Se recomienda agrupar por separado el estadio del carcinoma papilar, folicular, medular o indiferenciado (anaplásico)	Se recomienda agrupar por separado el estadio del carcinoma papilar o folicular, medular y anaplásico (indiferenciado)

Para garantizar la continuidad de la monitorización, los clínicos deben utilizar a largo plazo el mismo análisis de Tg. Los laboratorios deben utilizar controles de calidad internos y externos para la Tg sérica y no deben cambiar los métodos sin consultar antes con los clínicos usuarios.

Tratamiento de los pacientes con Tg detectable y gammagrafía negativa. En los pacientes con valores elevados de Tg tras la estimulación con TSH endógena o exógena o con Tg en aumento en determinaciones consecutivas con la misma situación metabólica (en tratamiento con LT₄ o tras la estimulación con TSH) y sin otra evidencia de enfermedad, el RCT realizado 3-5 días después de la administración de ¹³¹I de gran actividad puede identificar focos neoplásicos no detectados anteriormente. La identificación del lugar de producción de Tg puede dictar las oportunas modalidades de tratamiento (cirugía en el caso de las metástasis ganglionares o una lesión a distancia aislada y resecable)⁷⁷⁻⁷⁹. La Tg sérica puede permanecer detectable varios meses después del tratamiento inicial, y sólo se debe administrar una gran actividad de ¹³¹I a pacientes con valores de Tg superiores a un límite y con tendencia al aumento.

En los pacientes con RCT negativo tras el tratamiento no se debe repetir la administración de ¹³¹I de gran actividad. Se debe realizar otros procedimientos diagnósticos por la imagen, como la TC, la RM o la fluorodesoxi-d-glucosa (FDG)-PET.

Tratamiento de los pacientes con AcTg. Como se menciona anteriormente, en los pacientes con valores positivos de AcTg, unas concentraciones séricas indetectables de Tg no se pueden interpretar como evidencia de remisión. Estos pacientes deben ser monitorizados periódicamente con RCT diagnóstico con ¹³¹I y ecografía cervical. Siempre que haya sospecha de enfermedad a distancia, los pacientes también deben someterse a técnicas de imagen como TC, RM y FDG-PET. La desaparición de AcTg durante el seguimiento puede ser considerada, por sí sola, como evidencia de remisión⁷¹.

Papel del estudio corporal total diagnóstico con ¹³¹I. La estimulación con TSH se consigue mediante la retirada prolongada de la hormona tiroidea o con inyecciones de TSHhr. Se administra ¹³¹I a una actividad de 74-185 MBq (2-5 mCi) y al cabo de 2-3 días se realiza un RCT. Es preferible el empleo de una cámara gamma de doble cabezal, equipada con colimadores de gran energía y cristal grueso. El estudio se debe realizar a velocidad lenta (6-8 cm/min, durante al menos 30 min o 140.000 recuentos), con imágenes específicas en toda área de captación sospechosa.

En los pacientes con pequeños residuos tiroideos, el RCT posquirúrgico realizado con una gran actividad es más sensible que la imagen diagnóstica realizada durante el seguimiento posterior con menor actividad;

la ablación (ausencia de captación visible o, de ser visible, < 0,1% y Tg sérica indetectable) se consigue en casi todos estos pacientes. Un RCT diagnóstico demostrará focos de captación ajenos al lecho tiroideo sólo en pacientes con concentraciones séricas detectables de Tg tras la estimulación con TSH. Además, si no hay evidencia de enfermedad persistente, no suele estar indicado un RCT diagnóstico de control. En la actualidad, la mejor definición de éxito en la ablación es una concentración sérica de Tg indetectable tras la estimulación con TSH y una ecografía cervical normal⁶⁶.

Estimulación con TSH. La estimulación con TSH aumenta la producción de Tg por las células tiroideas, por lo que aumenta la sensibilidad de la determinación de Tg sérica para la detección de una enfermedad persistente o recurrente. La captación de ¹³¹I es escasa o está ausente durante la supresión de TSH, y la estimulación de TSH se debe realizar antes de la administración de ¹³¹I con objetivos diagnósticos o terapéuticos. La estimulación con TSH se puede conseguir mediante dos métodos alternativos:

- Retirada de hormona tiroidea: se retira el tratamiento con LT₄ durante 4-5 semanas. Para disminuir los síntomas de hipotiroidismo, los pacientes pueden pasar de T4 a T3 durante 3 semanas y luego se retira T3 durante 2 semanas. Se debe medir la TSH sérica antes de la administración de ¹³¹I, que debería ser superior a un valor empíricamente determinado (> 30 mU/l). Las circunstancias raras en las que el paciente no puede mostrar una liberación sostenida de TSH endógena son la disfunción hipotalámica o hipofisaria, la administración de glucocorticoides a largo plazo y una respuesta insólitamente lenta, en especial en el anciano⁸⁰.

- Inyecciones de TSHhr: se inyecta TSHhr (0,9 mg) por vía intramuscular en 2 días consecutivos (días 1 y 2) y se administra ¹³¹I el día posterior a la segunda inyección (día 3). La Tg sérica se determina al cabo de 3 días de la segunda inyección (día 5)⁸¹. La TSHhr ofrece una estimulación de eficiencia similar a la abstinencia a efectos diagnósticos, con la excepción de unos pocos pacientes esporádicos con carcinoma tiroideo metastásico no estimulado por TSHhr, sino detectados tras un aumento de la TSH endógena⁸². Los efectos adversos son raros, menores y transitorios, y consisten en náuseas, fatiga y cefalea. Hasta ahora no se ha notificado una toxicidad grave ni se han encontrado anticuerpos anti-TSH tras las inyecciones de TSHhr. Sus ventajas consisten en que evita el hipotiroidismo, mantiene la calidad de vida, disminuye el riesgo de morbilidad con la retirada y evita la ausencia prolongada del trabajo. Su coste está bien equilibrado con estas ventajas⁴⁵.

- Los pacientes incapaces de aumentar la TSH endógena, o en los que está contraindicada o toleran mal la abstinencia prolongada, se deben someter a la estimulación con TSHhr como preparación al tratamiento.

En los pacientes con compresión de la médula espinal o metástasis cerebrales, una tanda corta de glucocorticoides a grandes dosis evitará el empeoramiento de los síntomas neurológicos.

Otros procedimientos. Las modalidades complementarias de imagen son la TC del cuello y los pulmones y la RM de los huesos y el cerebro. La gammagrafía ósea es poco sensible. La imagen FDG-PET rara vez está indicada en estos pacientes. Es útil detectar los focos neoplásicos localizados en la parte posterior del cuello o en el mediastino de los pacientes con Tg sérica elevada sin captación de ¹³¹I. También se puede realizar antes de cualquier tratamiento energético para garantizar la ausencia de otros focos neoplásicos. La estimulación con TSH puede mejorar su sensibilidad. Finalmente, la gran captación de FDG en las grandes masas tumorales puede tener un significado pronóstico desfavorable⁸³⁻⁸⁷. Cuando se dispone de FDG-PET, la gammagrafía con otros trazadores radiactivos inespecíficos tiene pocas o ninguna indicación.

Protocolo de seguimiento poco después del tratamiento inicial (fig. 2)

Si el RCT realizado pocos días después de la administración posquirúrgica de ¹³¹I muestra pequeños residuos tiroideos sin captación fuera del lecho tiroideo, los pacientes se visitan al cabo de 3 meses (de tratamiento con LT₄) para determinar la TSH y la Tg séricas.

Al cabo de 6-12 meses, el estado de la enfermedad se evalúa mediante exploración física, ecografía cervical y determinación de la Tg sérica 3 días después de la segunda inyección de TSHhr. La supresión de hormona tiroidea sólo se debe utilizar cuando no se dispone de TSHhr.

Los pacientes de bajo riesgo con ecografía normal y Tg sérica indetectable tras la TSHhr se consideran curados, ya que las recurrencias posteriores son muy raras (< 1% a los 10 años). Algunos autores indican el RCT diagnóstico en pacientes de alto riesgo o cuando el RCT tras la ablación fue poco informativo por la mayor captación de residuos tiroideos o cuando muestra una captación sospechosa. Los hallazgos sospechosos en la ecografía cervical deben remitirse a un estudio más detenido: bien la repetición de la ecografía unos meses después si el diámetro menor es ≤ 5 mm, bien una PAAF con control ecográfico si es > 5 mm (o hay hallazgos sospechosos en la ecografía)^{66,88-90}.

Los pacientes con Tg sérica detectable tras la estimulación con TSHhr en 1-2 ng/ml deben remitirse a un test adicional de estimulación de Tg con TSHhr al cabo de 12 meses. Si la Tg sérica se hace indetectable, se considera curado al paciente. Si la Tg sérica aumenta por encima de su valor anterior, se debe buscar la enfermedad recurrente mediante una TC del cuello y el tórax y la administración de ¹³¹I de actividad terapéutica.

Los pacientes de muy bajo riesgo, tratados finalmente con lobectomía, se siguen periódicamente mediante ecografía cervical y medición de la Tg sérica durante el tratamiento con LT₄.

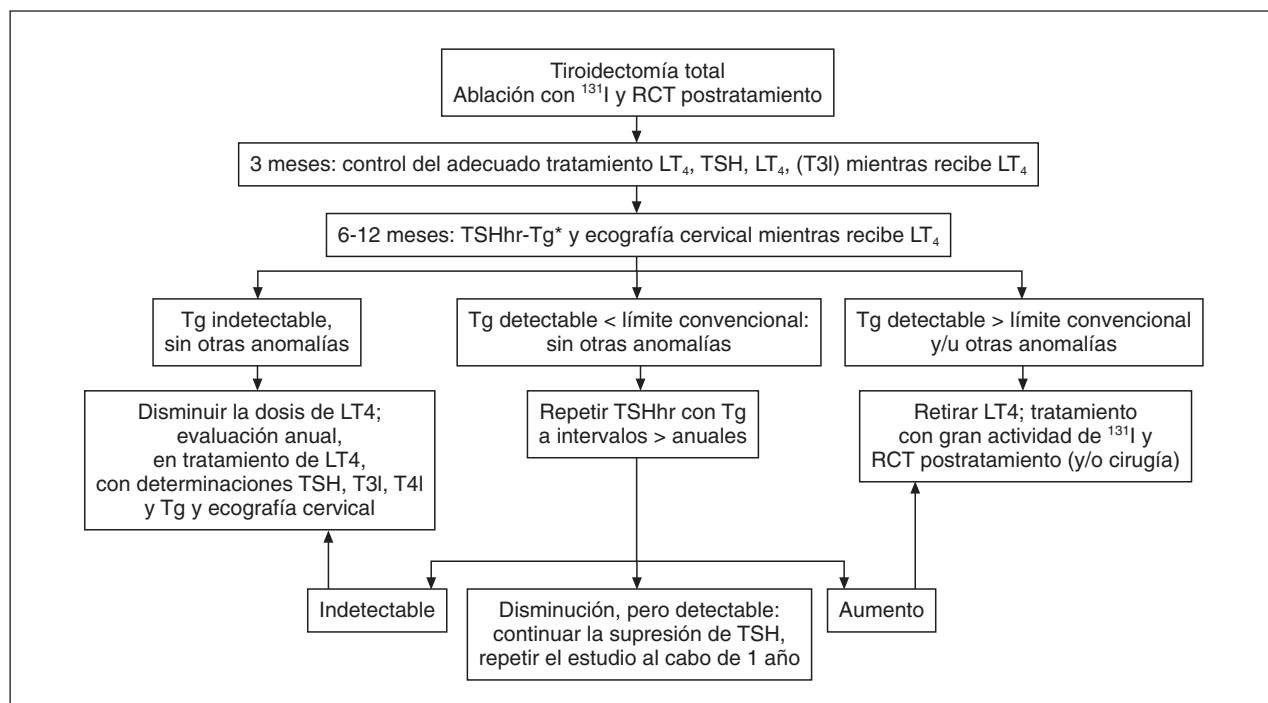


Fig. 2. Diagrama de flujo del seguimiento tras el tratamiento inicial (cirugía y ablación con radioyodo). *Si la Tg basal es detectable no es necesaria la estimulación con TSHhr y el paciente necesita de técnicas de imagen y/o tratamiento.

Seguimiento a largo plazo

En los pacientes de bajo riesgo sin evidencia de enfermedad en la evaluación al cabo de 9-12 meses, se disminuye la dosis de LT_4 con el objetivo de obtener un valor de TSH en la gama inferior de la normalidad⁶⁵. En los pacientes considerados inicialmente de alto riesgo, puede ser más seguro mantener la TSH sérica en un valor bajo durante 3-5 años. Incluso en estos pacientes, el riesgo de recurrencia es escaso cuando no hay evidencia de enfermedad y pueden volver a ser clasificados de bajo riesgo.

El seguimiento consiste en determinaciones anuales de TSH y Tg séricas durante el tratamiento con LT_4 , junto con una exploración física, siempre que no haya evidencia de enfermedad. La ecografía cervical se realiza de forma sistemática o sólo en los pacientes con hallazgos clínicos sospechosos.

Es necesario confirmar si el control de Tg tras la estimulación con TSHr puede ser útil a los 3-5 años. El seguimiento se debe mantener durante toda la vida. Se efectúa en un centro especializado o por un especialista externo, según la red colaborativa local.

Tratamiento de los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica

Se puede alcanzar la remisión en cerca de dos tercios de los pacientes con recurrencia cervical y en la tercera parte de los que presentan metástasis a distancia. La remisión se alcanza con mayor frecuencia en los pacientes con una carga tumoral limitada⁹¹⁻⁹⁴.

Recurrencia local y regional. El tratamiento se basa en la combinación de cirugía y ^{131}I en los pacientes que lo captan. El empleo de una sonda intraoperatoria puede mejorar la tasa de éxito de la cirugía. Cuando no es posible realizar una exéresis quirúrgica completa, puede estar indicada la radioterapia externa si no hay una captación significativa de ^{131}I en el tumor.

Metástasis a distancia

-Metástasis pulmonares. Cuando hay captación de ^{131}I , el tratamiento consiste en la administración de ^{131}I tras una retirada prolongada. Se administra una actividad que oscila entre 2,7 y 7,4 GBq (o más) cada 4-8 meses durante los primeros 2 años, y luego a intervalos más prolongados⁹¹⁻⁹⁴. El RCT realizado 2-5 días después de la administración de ^{131}I ofrece una evaluación de la respuesta al tratamiento, junto con la monitorización de la Tg sérica, que guiará el tratamiento posterior. No es necesario un RCT diagnóstico con ^{131}I antes del tratamiento, porque no modificará la indicación del tratamiento y puede inducir el embotamiento (disminución de la captación de la actividad terapéutica posterior). No existe un límite máximo de la actividad acumulativa de ^{131}I que se puede aplicar a los pacientes con enfermedad persistente. Sin embargo, la remisión se obtiene, en la mayoría de los casos, con una actividad acumulativa ≤ 22 GBq (600 mCi); por encima de esta

actividad acumulativa, la indicación de posteriores tratamientos debe ser individualizada. El litio puede ser un útil ayudante del tratamiento con ^{131}I de los carcinomas tiroideos metastásicos bien diferenciados, y aumenta tanto la acumulación como la retención de ^{131}I en las lesiones^{95,96}.

-Metástasis óseas. Las metástasis óseas deben ser tratadas con una combinación de cirugía cuando sea posible, tratamiento con ^{131}I si hay captación en las metástasis, y la radioterapia externa como tratamiento resolutorio o como control del dolor⁹⁷⁻¹⁰⁰. Puede ser útil recurrir a otros procedimientos terapéuticos locales como el empleo de bisfosfonatos, la embolización o la inyección de pegamento.

-Metástasis cerebrales. Las metástasis cerebrales son relativamente raras. Deben ser extirpadas cuando sea posible; si no son operables ni ávidas de yodo, la radioterapia externa puede conseguir la paliación. Por lo general comportan un mal pronóstico¹⁰¹.

Efectos nocivos del ^{131}I

Posibles efectos tempranos. La tiroiditis por radiación, con edema y molestias, es más frecuente en los pacientes con grandes residuos tiroideos y se puede limitar mediante el empleo de glucocorticoides durante unos días. Las anomalías del gusto y el olor son frecuentes, pero transitorias. Los fármacos antieméticos pueden reducir al mínimo las náuseas y los vómitos. La hidratación abundante y la administración de zumo de limón 24 h después del yodo radiactivo pueden limitar la sialoadenitis^{102,103}. Una sola sesión de ablación raras veces conduce a xerostomía. La sequedad ocular tampoco es frecuente. La exposición de la vejiga (y las gónadas) a la radiación puede limitarse mediante la hidratación, y la exposición del colon, mediante un tratamiento laxante¹⁰⁴. Se ha observado hipospermia tras el tratamiento con ^{131}I , pero suele ser transitoria¹⁰⁵. Si se planea realizar numerosas tandas de ^{131}I , se debe ofrecer los servicios de un banco de esperma a los pacientes varones antes del tratamiento. No se debe concebir antes de transcurridos al menos 4 meses del tratamiento con ^{131}I , que es la duración de la vida de un espermatozoide. En las mujeres, si se retrasa la concepción hasta al menos 6 meses después del tratamiento con ^{131}I , no hay aumento del riesgo de un resultado anormal del embarazo, aunque el riesgo de pérdida fetal aumenta ligeramente si el embarazo se produce entre 6 y 12 meses después del tratamiento¹⁰⁶. Antes de administrar ^{131}I se debe suspender la lactancia materna. Tras reiteradas tandas de yodo radiactivo se ha notificado una aparición más temprana de la menopausia¹⁰⁷.

Posibles efectos tardíos. Se ha notificado un aumento significativo de leucemia y cánceres secundarios en los pacientes tratados con grandes actividades acumulativas de ^{131}I (> 22 GBq; 600 mCi). Por esta razón, sólo se debe administrarlo cuando se espere obtener beneficios y, aun así, a la mínima actividad posible^{108,109}. Puede

aparecer fibrosis por radiación en pacientes con metástasis pulmonares difusas que han recibido actividades reiteradas de ^{131}I en breves intervalos.

Papel de la radioterapia externa

La radioterapia externa del cuello se utiliza muy pocas veces. Debe ser planeada meticulosamente, adoptando precauciones para prevenir la mielopatía por radiación. En la enfermedad residual microscópica se debería administrar una dosis total de 50-60 Gy al cuello y el mediastino superior, en 25-30 sesiones divididas en 5 sesiones a la semana. Luego se puede administrar un recuerdo de 5-10 Gy a todo foco neoplásico residual macroscópico. Está indicado como tratamiento inicial o de la recurrencia de tumores no extirpables o de la invasión local con presunta enfermedad residual macroscópica o microscópica, que no concentra ^{131}I . La radioterapia externa también puede estar indicada en las metástasis óseas o cerebrales^{110,111}.

Papel de la quimioterapia citotóxica y los tratamientos experimentales

La quimioterapia citotóxica carece de lugar en el tratamiento habitual del cáncer tiroideo papilar y folicular. Su empleo está restringido a los pacientes con enfermedad progresiva no controlada por la cirugía, el ^{131}I u otras modalidades de tratamiento. La respuesta es mala, como máximo un 10-20% con la monoterapia con doxorubicina o con la combinación de doxorubicina y cisplatino. En cualquier caso, las respuestas son parciales y transitorias y no prolongan la supervivencia¹¹²⁻¹¹⁴. Es interesante que se haya demostrado el aumento de la tasa de respuesta de los carcinomas tiroideos mal diferenciados a la quimioterapia en el marco de una TSH sérica (endógena o exógena) elevada, pero son necesarios ensayos que lo confirmen¹¹⁵.

Se están estudiando tratamientos moleculares y agentes antiangiogénicos en ensayos prospectivos controlados, los cuales pueden representar la esperanza para estos pacientes¹¹⁶.

AGRADECIMIENTOS

Este informe de consenso está avalado por la European Thyroid Association (ETA) y la ETA-Cancer Research Network (ETA-CRN). European Thyroid Cancer Taskforce (por país de nombramiento): Bélgica: Moreno-Reyes R (Bruselas); Van der Bruel A (Leuven); Chipre: Zira C (Nicosia); Dinamarca: Feldt-Rasmussen U (Copenhagen); Godalle C (Odense); Francia: Corone C (Saint Cloud); Borson-Charzot F (Bron); Alemania: Reiners C (Wuerzburg); Grecia: Alivizaki M (Atenas), Duntas L (Atenas), Vlassopoulou B (Atenas); Hungría: Sheik O (Pecs), Mezosi E (Pecs); Irlanda: Moriarty MJ (Dublín), Smyth P (Dublín); Israel: Cohen O (Tel-Hashomer), Krausz Y (Jerusalén); Italia: Pellegriti G (Catania), Castagna MG (Siena); Letonia: Marga M (Riga); Noruega: Bioro T (Oslo); Polonia: Jarzab B (Gilwice); Portugal: Carrillo F (Coimbra), de Castro JJ (Lisboa), Lambert ES (Lisboa); Rumanía: Ioachim D (Bucarest), Mogos V (Iasi), Ursu H (Bucarest); Rusia: Roumantsiev P (Obnisk), Troshina E (Moscu); Eslovaquia: Hnilica P (Bratislava); Eslovenia: Basic N (Ljubljana); España: Gómez JM (Barcelona), Sánchez-Franco F (Madrid); Suecia: Nerg G (Gotemburgo), Tennvall J (Lund), Tallin GK (Estocolmo); Suiza: Meier CA (Ginebra); Países Bajos: Links TP (Groningen); Turquía: Ayvaz G (Ankara), Uysal AR (Ankara); Ucrania: Cherenko S (Kiev), Larin O (Kiev); Reino Unido: Harper C (Londres).

BIBLIOGRAFÍA

- Coleman PM, Babb P, Damielky P, Grosclaude P, Honjo S, Jones J, et al. Cancer Survival Trends in England and Wales 1971-1995: Deprivation and NHS Region Series SMPS no. 61. London: Stationery Office; 1999. p. 471-8.
- Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol*. 2004;11:1093-7.
- Guidelines for the Management of Thyroid Cancer in Adults. Publication Unit of the Royal College of Physicians. London: British Thyroid Association and Royal College of Physicians; 2002.
- Rodrigues FJC, Limbert ES, Marques AP, Santos AP, Lopes C, Rodrigues E, et al. Thyroid Study Group. Protocol for the treatment and follow-up of differentiated follicular thyroid carcinomas. *Portuguese Medical Minutes*. 2005;18:2-16.
- Trattamento e Follow-up del Carcinoma Tiroideo Differenziato Della Tiroide. Linee Guida SIE-AIMN-AIFM; 2004. p. 1-75.
- Van De Velde CJH, Hamming JF, Goslings BM, Schelfout LJD, Clark OH, Smeds A, et al. Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in The Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24:287-92.
- Pacini F, Burrioni L, Ciuli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging*. 2004;31:1443-9.
- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine uptake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992;93:363-9.
- Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*. 2000;133:696-700.
- Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005;237:794-800.
- Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:339-60.
- Cap J, Riska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol*. 1999;51:509-15.
- Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4089-91.
- Mulcahy MM, Cohen JI, Anderson PE, Ditamasso J, Schmidt W. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 1998;104:494-6.
- Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid cancer: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2000;11:1083-9.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;99:418-28.
- Goldstein RE, Nettekville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg*. 2002;235:656-62 [comentario, 662-4].
- Guarino E, Tarantini B, Pili T, Checchi S, Brilli L, Ciuli C, et al. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2005;15:1041-5.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. 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.* 2004;89:163-8.
20. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, De Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:338-41.
 21. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, et al. CT prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1995;42:453-60.
 22. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1589-93.
 23. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol.* 1998;29:4-10.
 24. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Le JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery.* 2001;130:921-30.
 25. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050-8.
 26. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, Van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 1998;124:958-66.
 27. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. *Cancer.* 2000;89:202-17.
 28. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 2005;103:2269-73.
 29. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:309-12.
 30. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid.* 2001;11:877-81.
 31. Machens A, Hinze R, Lautenschläger C, Thomusch O, Dralle H. Prophylactic completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates. *Thyroid.* 2001;11:381-4.
 32. Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2002;12:989-96.
 33. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastases: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2004;28:498-501.
 34. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg.* 2002;26:22-8.
 35. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18:559-68.
 36. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fyalling M, Janzon S, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg.* 1996;20:854-9.
 37. Dralle H, Brauckhoff M, Machens A, Gimm O. Surgical management of advanced thyroid cancer invading the aerodigestive tract. En: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, editores. *Textbook of Endocrine Surgery.* 2.^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 318-33.
 38. Thomusch O, Sekulla C, Walls G, Fasshauer M, Dralle H. Analysis of surgery-related complications in thyroid carcinoma – a German prospective multi-centre study with 275 patients. *Acta Chirurgica Austriaca.* 2001;33:194-8.
 39. Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, Baudin E, Brasnu DF, Schlumberger M. Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3084-8.
 40. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:714-20.
 41. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer: long-term impact of initial therapy. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association.* 1994;106:151-68 [comentario, 168-70].
 42. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperlin M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthlecell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med.* 1998;129:622-7.
 43. Sawka AM, Thepamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3668-76.
 44. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg G, Cohen O, Duntas L, et al. Post surgical use of radioiodine (I-131) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:651-9.
 45. Schroder PR, Haughen BR, Pacini F, Rainers C, Schlumberger M, Sherman SI, et al. A comparison of short term changes in health related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with rhTSH compared to thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:878-84.
 46. Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:513-9.
 47. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nuclear Med.* 2002;43:1482-8.
 48. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:926-32.
 49. Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid.* 1997;7:277-80.
 50. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic I-131 and I-123. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging.* 2002;29:783-8.
 51. Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, Reiners C. Impact of ¹³¹I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nuclear Med.* 2004;45:619-25.

52. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2003;58:428-35.
53. Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Faotoreki GZ, Thorson LM, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid*. 2000;10:573-7.
54. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:629-34.
55. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114:1050-7 [comentario, 1057-8].
56. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the May Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002;8:879-85.
57. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, Van Gilse HA, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979;15:1033-41.
58. Tenvall J, Biorklund A, Moller T, Ranstam J, Akerman M. Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. *Cancer*. 1986;57:1405-14.
59. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery*. 1995;118:1131-6 [comentario, 1136-8].
60. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer*. 1998;83:1012-21.
61. Links TP, Van Tol KM, Jager PL, Plukker JThM, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocrine-related Cancer*. 2005;12:272-80.
62. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002;94:2511-6.
63. 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.
64. McGriff NJ, Csako G, Gourgoutis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med*. 2002;34:554-64.
65. 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*. 2003;88:1107-11.
66. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:105-12.
67. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1:32-40.
68. Horne MK 3rd, Singh KK, Rosenfeld KG, Wesley R, Skarulis MC, Merryman PK, et al. Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4469-73.
69. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st part: assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Annales de Biologie Clinique (Paris)*. 1996;54:337-42.
70. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd part: physicochemical characterization and certification. *Annales de Biologie Clinique (Paris)*. 1996;54:343-8.
71. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 2003;139:346-51.
72. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:175-8.
73. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1499-501.
74. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3668-73.
75. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3402-7.
76. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5686-90.
77. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nuclear Med*. 1988;29:1790-4.
78. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1488-92.
79. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic ¹³¹I whole body scan: comparison of patients treated with high ¹³¹I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4092-7.
80. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocrine-related Cancer*. 2005;12:49-64.
81. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3877-85.
82. Driedger AA, Kotowycz N. Two cases of thyroid carcinoma that were not stimulated by recombinant human thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:585-90.

83. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, et al. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic ¹³¹I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2291-302.
84. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier- Koelesnikov H, et al. Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative ¹³¹I scanning results after therapy. *J Nuclear Med.* 2001;42:1464-9.
85. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:91-5.
86. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2005;115:237-43.
87. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on FDG-PET scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:498-505.
88. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:539-48.
89. Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:557-63.
90. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. 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.* 2003;88:1433-41.
91. Leeper RD. The effect of 131 I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36:1143-52.
92. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A. Survival time and 'cure' in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nuclear Med.* 1982; 23:561-8.
93. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1568-73.
94. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg.* 1994;18:600-4.
95. Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nuclear Med.* 1987;12:644-7.
96. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, et al. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:912-6.
97. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxford).* 2002;56: 377-82.
98. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid.* 2000;10:261-8.
99. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli J-P, Gardet P, Lumbroso J-D, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nuclear Med.* 1996;37:598-605.
100. Marcocci C, Pacini F, Elisei R, Schipani E, Ceccarelli C, Miccoli P, et al. Clinical and biological behaviour of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1989; 106:960.
101. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer.* 2003;98:356-62.
102. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid.* 2003;13:265-71.
103. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nuclear Med.* 2005;46:261-6.
104. Ceccarelli C, Battisti P, Gasperi M, Fantuzzi E, Pacini F, Gualdrini G, et al. Radiation dose to the testes after 131-I therapy for ablation of post-surgical thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nuclear Med.* 1999;40: 1716-21.
105. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nuclear Med.* 1994;35:1418-22.
106. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nuclear Med.* 1996;37:606-12.
107. Ceccarelli C, Benicivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. ¹³¹I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3512-5.
108. Rubino C, De Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89:1638-44.
109. De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, De la Genardiere E, et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer.* 1997;75:734-9.
110. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol.* 2003;15: 337-41.
111. Mazzarotto R, Cesaro MG, Lora O, Rubello D, Casara D, Sotti G. The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Biomed Pharmacother.* 2000;54:345-9.
112. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori.* 1990;76:480-3.
113. Pacini F, Vitti P, Martino E, Giani C, Bambini G, Pinchera A, et al. Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. *Drugs Exper Clin Res.* 1984;10:911-6.
114. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol.* 1999; 16:34-41.
115. Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4160-5.
116. Braga-Brasaria M, Ringel MD. Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1947-60.