

Formación continuada

Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides con radioyodo a la luz de las guías y de la literatura científica

M. Estorch^{a,*}, M. Mitjavila^b, M.A. Muros^c y E. Caballero^d,
en nombre del Grupo de Trabajo de Endocrinología de la SEMNIM

^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^d Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Doctor Peset, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de diciembre de 2018

Aceptado el 20 de diciembre de 2018

On-line el xxx

Palabras clave:

Tratamiento con radioyodo

¹³¹I

Cáncer diferenciado de tiroides

Estratificación inicial de riesgo

Estratificación dinámica de riesgo

R E S U M E N

En el cáncer diferenciado de tiroides (CDT), el tratamiento con ¹³¹I se administra para eliminar tejido tiroideo residual sano posttiroidectomía (tratamiento ablativo), para tratar enfermedad residual microscópica (tratamiento adyuvante) y para tratar enfermedad macroscópica o metastásica. A día de hoy, el tratamiento con ¹³¹I del CDT es todavía un tema de controversia debido a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos que evalúen su beneficio en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de recurrencia. Las recomendaciones actuales de los expertos se basan en datos retrospectivos observacionales y en su interpretación de la literatura. A la espera de los resultados de los ensayos prospectivos actualmente en marcha, la utilización del ¹³¹I parece estar justificada no solamente en los pacientes de alto riesgo, sino también en los de riesgo intermedio y bajo. Para la realización del presente documento de formación continuada se han considerado las guías de la Sociedad Americana y Británica de Tiroides, de las Sociedades Europea y Americana de Medicina Nuclear, el consenso del Grupo Europeo y la última edición del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), así como se ha revisado la literatura científica relacionada.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.

Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer related to guidelines and scientific literature

A B S T R A C T

In differentiated thyroid cancer (DTC), radioiodine is administered to eliminate residual normal thyroid tissue after thyroidectomy (ablative treatment), to treat residual microscopic disease (adjuvant treatment), and to treat macroscopic or metastatic disease. Currently, treatment of DTC with ¹³¹I is still a matter of controversy due to the absence of prospective clinical trials assessing its benefit in terms of overall survival and recurrence-free interval. The current recommendations of the experts are based on observational retrospective data and on their interpretation of the literature. Pending the results of the prospective trials that are currently underway, the use of ¹³¹I seems to be justified not only in high-risk patients, but also in intermediate-risk and low-risk patients. The guidelines of The American and British Thyroid Association, European and American Societies of Nuclear Medicine, The European Consensus Group and the latest edition of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) were considered in drawing up this continuing education document, we also undertook a review of the related scientific literature.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.

Keywords:

Radioiodine treatment

¹³¹I

Differentiated thyroid cancer

Initial risk stratification

Dynamic risk stratification

Introducción

Se considera cáncer diferenciado de tiroides (CDT) el cáncer papilar y folicular y, a pesar de sus numerosas diferencias bio-

lógicas, los pacientes con estos tumores son tratados de manera similar.

La cirugía es el primer tratamiento a realizar a un paciente con CDT. Posteriormente, la mayoría de pacientes deben recibir tratamiento hormonal y tratamiento ablativo con radioyodo (¹³¹I). El seguimiento se hace mediante la determinación basal y, si procede, estimulada, de tiroglobulina (Tg) y de anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) y la realización de las técnicas de imagen que estén indicadas según el riesgo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mestorch@santpau.cat (M. Estorch).

Aunque la mayoría de pacientes con CDT no mueren de su enfermedad, se han identificado factores pronósticos asociados a alto riesgo de recurrencia y a mortalidad. Los factores pronósticos más importantes son la edad en el momento del diagnóstico, el tamaño del tumor y la presencia de invasión tumoral local o a distancia¹⁻³. El cáncer folicular suele aparecer en pacientes de más edad, y tiene habitualmente un curso más agresivo y con mayor mortalidad que el cáncer papilar. El sexo femenino se relaciona con un mejor pronóstico.

Para la realización del presente documento de formación continuada se han considerado las guías de la Sociedad Americana de Tiroides (American Thyroid Association: ATA 2015), de la Sociedad Británica de Tiroides, de las Sociedades Europea y Americana de Medicina Nuclear, el consenso del Grupo Europeo y la última edición del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁴⁻⁹. Así mismo, se ha realizado una extensa y completa revisión de la literatura científica relacionada con el tema.

Actualmente, la decisión de cómo tratar y seguir al paciente con CDT se debe consensuar en un comité multidisciplinar compuesto por especialistas con dedicación específica y preferente al cáncer de tiroides (endocrinología, cirugía general u otorrinolaringología, medicina nuclear, anatomía patológica, oncología médica, radiodiagnóstico y bioquímica clínica), lo que permite la atención integral del paciente y la optimización de los recursos¹⁰.

Tratamiento y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

Tratamiento quirúrgico

La ecografía preoperatoria con evaluación de los compartimientos linfáticos central y laterocervical permite programar el procedimiento quirúrgico óptimo para cada paciente. La elección de este procedimiento se basa, a día de hoy, en estudios retrospectivos y documentos de consenso, puesto que todavía no se dispone de estudios prospectivos al respecto^{4,6,8,9}.

El procedimiento quirúrgico depende, entre otros factores, del tamaño del tumor y de si hay extensión local o linfática locoregional:

- Tumores ≤ 1 cm sin extensión local ni linfática: lobectomía.
- Tumores > 1 cm y ≤ 4 cm sin extensión local ni linfática: lobectomía o tiroidectomía. Se hace tiroidectomía cuando la ecografía del lóbulo contralateral no es completamente normal o bien cuando se pretende realizar tratamiento ablativo con ¹³¹I. Se puede dejar a elección del paciente.
- Tumores > 4 cm, extensión local o linfática o metástasis: tiroidectomía total.
- Tumor de cualquier tamaño con antecedente de irradiación cervical: tiroidectomía total.
- Microcarcinoma papilar multifocal: tiroidectomía total (sobre todo si las lesiones son de 8-9 mm).

La lobectomía en tumores entre 1 y 4 cm sin extensión local ni linfática excluye el tratamiento ablativo con ¹³¹I, y dificulta mucho el seguimiento con Tg. Estudios retrospectivos demuestran la utilidad del tratamiento con ¹³¹I en el CDT de > 1 cm¹¹. Por otro lado, la experiencia del cirujano es fundamental, hecho contemplado en la guía de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear⁶, así como la Tg postoperatoria, que permite identificar qué pacientes se pueden beneficiar del radioyodo¹². Se ha evidenciado que, comparada con la tiroidectomía, la lobectomía en tumores > 1 cm se asocia a un riesgo de recurrencia del 15% y a un 31% de incremento de riesgo de muerte¹³. En un reciente estudio retrospectivo, Kluijfhout et al.¹⁴ demuestran, en un grupo de 394 pacientes con

CDT de bajo riesgo o riesgo bajo-intermedio (1-4 cm), que el 19,5% habrían requerido completar la tiroidectomía y que el 25,6% habrían requerido tratamiento con ¹³¹I si hubieran sido tratados mediante lobectomía. Sin embargo, también se encuentran en la literatura múltiples estudios que demuestran que en tumores de ≤ 4 cm no existe beneficio de la tiroidectomía respecto a la lobectomía en cuanto a supervivencia^{15,16}. La guía británica aboga por decidir el tipo de intervención de manera personalizada, basándose en el escenario clínico (tamaño del tumor, ecografía del lóbulo contralateral dudosa y/o con evidencia de ganglios linfáticos sospechosos, edad del paciente, etc.) y los factores adicionales de riesgo (antecedente de radiación, etc.), por lo que la decisión debería tomarse siempre en un comité multidisciplinar⁵.

Punto clave

En los tumores > 1 cm y ≤ 4 cm sin extensión local ni linfática, la decisión de la técnica quirúrgica a realizar se debería tomar en comité multidisciplinar, puesto que la lobectomía deja sin estudio histológico el lóbulo no resecado y excluye el tratamiento con ¹³¹I y el seguimiento con Tg.

Tratamiento hormonal

Después de la cirugía, la mayoría de pacientes reciben tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina (LT4) para mantener un estado eutiroideo y/o para controlar el crecimiento tumoral.

Los pacientes tratados mediante lobectomía pueden no ser tratados con LT4. En este caso, 6 semanas después de la cirugía se determina la tirotropina (TSH) para valorar la necesidad o no de administrar hormona.

Los pacientes tratados con tiroidectomía total deben iniciar tratamiento hormonal cuando no son candidatos a tratamiento ablativo con ¹³¹I o bien cuando este se administra bajo estímulo con TSH recombinante humana (TSHrh). Si el tratamiento ablativo se administra retirándose el tratamiento hormonal, el paciente puede no iniciar este después de la cirugía, siempre y cuando el ¹³¹I se administre a las 4/6 semanas (con TSH > 30 mU/l). Cuando se administra tratamiento hormonal después de la cirugía, antes de introducirlo se debe determinar la TSH y después, de nuevo, a las 4 o 6 semanas para ajustar la dosis de LT4 si fuera necesario.

Estratificación inicial de riesgo

La necesidad o no de administrar tratamiento adicional después de la cirugía, y en particular si se debe administrar ¹³¹I, se decide en función de la estratificación inicial de riesgo.

La determinación de la TSH y de la Tg 4-6 semanas después de la cirugía, orienta sobre el estado de la enfermedad. Si bien los niveles óptimos de Tg estimulada y no estimulada no están claramente definidos⁴, se ha establecido que los de la no estimulada deben ser < 30 ng/ml en el caso de lobectomía y < 5 ng/ml en caso de tiroidectomía total. Niveles por encima indican necesidad de reevaluación, para completar la tiroidectomía y/o la administración de radioyodo^{17,18}.

Los valores de Tg pueden variar según el método de determinación utilizado y también ante la presencia o no de AcTg.

Estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo se hace en función de la clasificación TNM (8.^a edición¹⁹) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), que permite estimar la mortalidad, y al sistema de

Tabla 1
Clasificación TNM 2017 de la AJCC y de la UICC para el cáncer diferenciado de tiroides

<i>T: tumor primario:</i>	
Tx	primario no localizado
T0	no evidencia de primario
T1	tumor ≤ 2 cm ^a
T1a	tumor ≤ 1 cm ^a
T1b	tumor > 1 cm y ≤ 2 cm
T2	tumor > 2 cm y ≤ 4 cm ^a
T3	tumor > 4 cm ^a o extensión a músculos adyacentes
T3a	tumor > 4 cm ^a limitado a tiroides
T3b	tumor de cualquier tamaño con extensión a músculos adyacentes
T4	tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea
T4a	tumor de cualquier tamaño con extensión a tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente
T4b	tumor de cualquier tamaño con invasión de fascia prevertebral, carótida o vasos mediastínicos
<i>N: nódulos linfáticos regionales:</i>	
Nx	nódulos linfáticos no localizados
N0	no evidencia de nódulos linfáticos
N0a	uno o más con citología o histología de benignidad
N0b	no evidencia radiológica o clínica
N1	nódulos linfáticos metastásicos
N1a	metástasis en nivel VI o VII uni o bilateral
N1b	metástasis en nivel I, II, III, IV o V uni, bilateral o contralateral o a nivel retrofaríngeo
<i>M: metástasis a distancia:</i>	
M0	no metástasis
M1	metástasis a distancia

Estadificación según edad < 55 o ≥ 55 años

Edad	T	N	M	Estadio
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M0	I
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	II
≥ 55 años	T1	N0/Nx	M0	I
≥ 55 años	T1	N1	M0	II
≥ 55 años	T2	N0/Nx	M0	I
≥ 55 años	T2	N1	M0	II
≥ 55 años	T3a/T3b	Cualquier N	M0	II
≥ 55 años	T4a	Cualquier N	M0	III
≥ 55 años	T4b	Cualquier N	M0	IVA
≥ 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

AJCC: American Joint Committee on Cancer; TNM: tumor/nódulo/metástasis; UICC: Union for International Cancer Control.

^a Diámetro mayor.

Nota: los tumores pueden ser solitarios o multifocales. Si multifocales, la T viene determinada por el tumor de mayor tamaño.

Fuente: Amin et al.¹⁹.

estratificación de riesgo de la ATA 2015⁴, que permite estimar el riesgo de persistencia/recurrencia de la enfermedad (tablas 1 y 2, respectivamente), de manera que los pacientes se clasifican en 3 categorías de riesgo (bajo, intermedio o alto) en función de sus características clínico-patológicas.

La estratificación del riesgo permite decidir el tratamiento inicial, así como establecer la estrategia de seguimiento. Sin embargo, a lo largo de la enfermedad es posible que se tenga que cambiar dicha estrategia, lo que se hará a partir de la estratificación dinámica de riesgo²⁰.

Punto clave

La estratificación del riesgo clasifica a los pacientes con CDT en riesgo bajo, intermedio o alto, y permite decidir el tratamiento inicial y establecer la estrategia de seguimiento.

Tabla 2
Estratificación de riesgo de persistencia/recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides de la ATA 2015**Bajo riesgo**

Cáncer papilar de tiroides que reúna todas las características siguientes:

- No metástasis locales ni a distancia
- Resección macroscópica de todo el tumor
- No invasión local
- No presentar histología agresiva (células altas, columnares, Hürthle, etc.)
- No invasión vascular
- No incorporar ¹³¹I fuera del lecho tiroideo
- N0 o ≤ 5 N1 micrometástasis ($< 0,2$ cm^a)

Cáncer folicular de tiroides variante papilar encapsulado

Cáncer folicular bien diferenciado de tiroides con invasión de la cápsula o invasión vascular mínima (< 4 focos)

Microcarcinoma papilar, uni o multifocal, incluyendo BRAF V600E mutado

Riesgo intermedio

Cáncer de tiroides que reúna al menos una de las siguientes características:

- Invasión microscópica de partes blandas peritiroideas
- Ganglios linfáticos regionales metastásicos o incorporación de ¹³¹I en estos en el rastreo terapéutico postratamiento ablativo
- Tumor con histología agresiva (células altas, columnares, Hürthle, etc.) o invasión vascular
- N1 clínica o > 5 N1, siendo todos los nódulos < 3 cm^a
- Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAF V600E mutado

Alto riesgo

Cáncer de tiroides que reúna cualquiera de las siguientes características:

- Invasión tumoral macroscópica
- Resección incompleta
- Metástasis a distancia
- Niveles plasmáticos poscirugía de Tg sugestivos de metástasis a distancia
- N1 patológicas ≥ 3 cm^a
- Cáncer folicular de tiroides con invasión vascular extensa (> 4 focos)

ATA: American Thyroid Association; Tg: tiroglobulina.

^a Diámetro mayor.Fuente: Haugen et al.⁴.**Estratificación dinámica de riesgo**

A lo largo del seguimiento, el paciente será reclasificado dentro de una de las siguientes categorías clínicas, y los estudios de imagen y tratamientos, si son necesarios, se adaptarán a las mismas, ya que se ha visto que el riesgo de recurrencia varía en función de la respuesta a los diferentes tratamientos²⁰:

- Respuesta excelente: no evidencia de enfermedad clínica, bioquímica o estructural.
- Respuesta bioquímica incompleta: Tg detectable o AcTg en aumento.
- Respuesta estructural incompleta: persistencia o nuevas lesiones tumorales locorregionales o a distancia.
- Respuesta indeterminada: hallazgos bioquímicos o estructurales que no permiten descartar malignidad o bien persistencia de AcTg sin evidencia de enfermedad estructural.

Durante el primer año el seguimiento se hace mediante ecografía cervical y determinación de niveles plasmáticos de TSH y Tg bajo tratamiento hormonal supresor a los 6 ó a los 12 meses dependiendo del riesgo inicial. Se realiza determinación de Tg bajo estímulo con TSHrh en los pacientes de riesgo intermedio o alto con Tg basal indetectable (para confirmar respuesta excelente) o para identificar enfermedad persistente/recurrente. La realización de estudios de imagen o anatomo-patológico, si procede, depende también del riesgo inicial o de si el paciente está en respuesta bioquímica o estructural incompleta.

Después del primer año se determina el nivel plasmático de TSH anualmente para ajustar la dosis de LT4 o bien para constatar que se mantiene $< 0,1-0,5$ mU/l en los pacientes en respuesta estructural incompleta.

Así mismo, según la estratificación dinámica de riesgo, se realizan los estudios de imagen adecuados al caso: ecografía cervical si se sospecha enfermedad locorregional, rastreo corporal con ^{131}I y/o PET/TC con ^{18}F -FDG si se sospecha enfermedad locorregional o a distancia, PET/TC con ^{18}F -FDG con contraste en enfermedad yododifusoria o RM si se sospecha enfermedad cerebral.

Punto clave

La estratificación dinámica de riesgo clasifica a los pacientes con CDT durante el seguimiento en:

- Respuesta excelente
- Respuesta bioquímica incompleta
- Respuesta estructural incompleta
- Respuesta indeterminada

Tratamiento con radioyodo

El primer tratamiento con ^{131}I para el CDT se administró el año 1945. Sin embargo, a día de hoy el manejo del CDT es todavía un tema de controversia debido a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos randomizados, por lo que las recomendaciones de los expertos se basan en datos retrospectivos observacionales, y según su interpretación de la literatura, que puede estar influenciada por múltiples factores relacionados por el propio curso de la enfermedad, y también por su perspectiva clínica y su experiencia²¹⁻²³.

El tratamiento con ^{131}I se basa en el hecho de que el tejido tiroideo tumoral, al igual que el tejido sano, tienen capacidad para incorporar el yodo procedente de la sangre a partir del transportador de membrana sodio/yoduro. Comparado con el tejido normal, el tejido tumoral tiene reducida la expresión de dicho transportador, por lo que la incorporación de ^{131}I puede estar disminuida. Aun así, la radiación corpuscular beta del ^{131}I da lugar a la formación de radicales libres a nivel intracelular, lesión del ADN y, finalmente, a la muerte de la célula, que es el objetivo del tratamiento.

En el CDT, el tratamiento con ^{131}I se administra para eliminar el tejido tiroideo residual sano posttiroidectomía, que presenta gran avidez por el yodo (tratamiento ablativo), para tratar recidiva/persistencia de afectación ganglionar, con menor avidez por el yodo (tratamiento adyuvante) o para tratar enfermedad macroscópica o metastásica.

El objetivo del tratamiento ablativo es, aparte de destruir el tejido tiroideo sano posttiroidectomía, destruir posibles focos microscópicos, minimizar el riesgo de recidiva en pacientes con predisposición (p. ej., antecedente de irradiación cervical), aumentar la especificidad de la Tg como marcador tumoral y aumentar la especificidad del rastreo con ^{131}I para la detección de enfermedad recurrente o metastásica. Por otra parte, el objetivo del tratamiento adyuvante con ^{131}I de la recidiva/persistencia de afectación ganglionar y de la enfermedad metastásica es destruir toda enfermedad micro y macroscópica que no se pueda tratar con cirugía, reduciendo así el riesgo de recurrencia y la mortalidad.

Indicaciones

La administración de ^{131}I después de la tiroidectomía depende de las características clínico-patológicas de cada tumor (tabla 1), así como de la estratificación inicial de riesgo (tabla 2). La introducción de la 8.ª edición del TNM del CDT¹⁹, pasando el límite de la edad

Punto clave

En el CDT, el tratamiento con ^{131}I puede ser:

- Ablativo: elimina tejido tiroideo residual sano posttiroidectomía
- Adyuvante: trata enfermedad residual microscópica
- Para tratar enfermedad macroscópica o metastásica

de riesgo de ≥ 45 a ≥ 55 años, supone reclasificar a un 23-35% de los pacientes con CDT a estadios más bajos que los previos, con un incremento en los estadios I y II, y aumentando la probabilidad de recurrencia en el estadio II en los pacientes de ≥ 55 años. Por otra parte, en el estadio III se agrupan los pacientes con enfermedad cervical más agresiva y sin metástasis a distancia, siendo el pronóstico vital en los estadios III y IV peor que en la 7.ª edición del TNM (tabla 3). Actualmente, la guía ATA 2015 es la más ampliamente utilizada y la de mayor seguimiento entre los especialistas involucrados en el tratamiento del CDT⁴. Excepto en los tumores de bajo riesgo ≤ 1 cm (T1a) y en los tumores de alto riesgo T4, las recomendaciones de la ATA 2015 en cuanto al tratamiento ablativo son ambiguas y abiertas a distintas interpretaciones relacionadas con factores locales (tabla 4):

- **Bajo riesgo:** no se administra de rutina cuando el tumor es ≤ 1 cm, incluso en presencia de ganglios linfáticos regionales afectados (<5 ganglios de <2 mm), de tumor multifocal (todos los focos <1 cm) y de tumor intratiroideo de >1 y ≤ 4 cm. En un grupo seleccionado de pacientes se puede administrar dosis baja (1,1 GBq/30 mCi). La decisión de administrar o no ^{131}I se puede basar en factores locales como son la experiencia del ecografista, del cirujano o en el método de medición de la Tg. El no administrar ^{131}I en bajo riesgo se basa en estudios retrospectivos, revisiones sistemáticas y metaanálisis que no han demostrado beneficio del mismo en cuanto a tasa de recurrencia o mortalidad^{24,25}. Contrariamente, otros estudios retrospectivos han demostrado el beneficio de administrar ^{131}I , en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de recurrencia, en tumores de >1 cm¹¹. Recientemente, Tran et al.²⁶ han reportado, a partir de un estudio retrospectivo incluyendo 574 pacientes, que los tumores de >2 cm se asocian con un riesgo 5 veces superior de recurrencia cuando la edad es ≥ 55 años. Actualmente están en marcha 3 ensayos clínicos prospectivos multicéntricos randomizados (ESTIMABL2, IoN y CLERAD-PROBE) cuyos resultados con un seguimiento de 5 y 10 años se esperan a principios del 2022 y 2027, respectivamente²⁷⁻²⁹. El posicionamiento de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM) es administrar ^{131}I a todos los tumores >1 cm⁶. Por lo tanto, y mientras no se disponga de los resultados de estos estudios, el administrar o no ^{131}I es actualmente un tema controvertido³⁰.
- **Riesgo intermedio:** se administra ^{131}I según las características del tumor, presencia de metástasis linfáticas significativas, invasión vascular o histología agresiva, combinado con la edad del paciente (≥ 55 años). La decisión de tratar o no se debería tomar en comité multidisciplinar. Los datos de la literatura son limitados en este grupo de pacientes, si bien apuntan a un beneficio en cuanto a supervivencia global^{4,31,32}.
- **Alto riesgo:** se administra ^{131}I de rutina, habiéndose demostrado beneficio en cuanto a supervivencia global^{32,33}.

Tabla 3Comparativa entre la 7.^a y la 8.^a edición de la Clasificación TNM de la AJCC para el cáncer diferenciado de tiroides

7 ^a edición				8 ^a edición					
<45 años		Supervivencia a 10 años		<55 años		Supervivencia a 10 años			
I	Cualquier T y N	M0	97-100%	I	Cualquier T y N	M0	98-100%		
II	Cualquier T y N	M1	95-99%	II	Cualquier T y N	M1	85-95%		
≥45 años				≥55 años					
I	T1	N0	M0	97-100%	I	T1o2	N0	M0	98-100%
II	T2	N0	M0	97-100%	II	T1o2	N1a/b	M0	85-95%
	T3a/b cualquier N								
III	T1o2	N1a	M0	88-95%	III	T4a	cualquier N	M0	60-70%
	T3	N0 o 1a							
IVA	T1o2o3	N1b	M0	50-75%	IVA	T4b	cualquier N	M0	<50%
	T4a	cualquier N							
IVB	T4b	cualquier N M0	IVB Cualquier T y N	M1					
IVC	Cualquier T y N	M1							

AJCC: American Joint Committee on Cancer; TNM: tumor/nódulo/metástasis.

Tabla 4Tratamiento ablativo con ¹³¹I según la ATA 2015

ATA riesgo (TNM)	Descripción	¿Existe evidencia de que el ¹³¹ I aumente la supervivencia?	¿Existe evidencia de que el ¹³¹ I aumente la supervivencia libre de enfermedad?	¿Está indicado el ¹³¹ I ablativo?
ATA bajo riesgo T1a N0, Nx M0, Mx	≤ 1 cm uni o multifocal	No	No	No
ATA bajo riesgo T1b, T2 N0, Nx M0, Mx	> 1 cm ≤ 4 cm	No	Datos observacionales conflictivos	No de rutina ^a Considerar en histología agresiva o invasión vascular
ATA riesgo bajo/intermedio T3 N0, Nx M0, Mx	> 4 cm	Datos conflictivos	Datos observacionales conflictivos	Considerar ^a Según si características adversas o edad del paciente
ATA riesgo bajo/intermedio T3 N0, Nx M0, Mx	EET microscópica (cualquier T)	No	Datos observacionales conflictivos	Considerar ^a Tumores pequeños con EET microscópica pueden evitar ¹³¹ I
ATA riesgo bajo/intermedio T1-T3 N1a M0, Mx	Metástasis linfáticas en compartimento central	No, excepto edad ≥ 55 (NTCTCSG estadio III)	Datos observacionales conflictivos	Considerar ^a - Si ¹³¹ I por riesgo de persistencia/recurrencia por tamaño, metástasis linfáticas o EET - No ¹³¹ I si < 5 metástasis linfáticas en compartimento central
ATA riesgo bajo/intermedio T1-T3 N1b M0, Mx	Metástasis linfáticas laterocervicales o mediastínicas	No, excepto edad ≥ 55	Datos observacionales conflictivos	Considerar ^a En general favorable a ¹³¹ I por riesgo de persistencia/recurrencia
ATA alto riesgo T4 Cualquier N Cualquier M	Cualquier T EET macroscópica	Sí	Sí	Sí
ATA alto riesgo M1 Cualquier T Cualquier N	Metástasis a distancia	Sí	Sí	Sí

ATA: American Thyroid Association; EET: extensión extratiroidea; NTCTCSG: National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group; TNM: tumor/nódulo/metástasis; ¹³¹I: radioyodo.^a Además de las características clínico-patológicas, se deben tener presente también, la experiencia del ecografista, del cirujano, del comité multidisciplinar y del método de medición de la tiroglobulina.Fuente: Haugen et al.⁴.

Punto clave

Indicaciones del tratamiento con ^{131}I :

- **Bajo riesgo:** no se administra de rutina cuando el tumor es ≤ 1 cm. En tumores de >1 y ≤ 4 cm existe controversia en cuanto a tratar o no (a la espera de resultados de estudios multicéntricos prospectivos randomizados). La decisión de administrar o no ^{131}I se puede basar en factores locales como son la experiencia del ecografista, del cirujano, o en el método de medición de la Tg. La recomendación de la EANM es administrar ^{131}I a los tumores de >1 cm
- **Riesgo intermedio:** se administra ^{131}I según las características del tumor, presencia de metástasis linfáticas significativas, invasión vascular o histología agresiva, combinado con la edad del paciente (≥ 55 años). La decisión de tratar o no se debería tomar en comité multidisciplinar
- **Alto riesgo:** se administra ^{131}I de rutina

Preparación del paciente

La incorporación de ^{131}I depende de una adecuada estimulación celular mediante elevación de los niveles plasmáticos de TSH, así como de unos niveles bajos de yodo estable en sangre. Lo primero se consigue suspendiendo el tratamiento hormonal o administrando TSHrh. Lo segundo, instruyendo al paciente para que haga una dieta con bajo contenido de yodo, y para que evite cualquier fuente exógena del mismo (especial cuidado con la sal yodada, amiodarona y con los contrastes radiológicos).

Suspensión del tratamiento hormonal: la LT4 se retira 3-4 semanas antes de administrar el ^{131}I y se debe comprobar previamente a su administración que los niveles plasmáticos de TSH son >30 mU/l³⁴. También puede realizarse un pre-tratamiento con LT3 durante 1-2 semanas ($25 \mu\text{g} \times 3/\text{día}$) para disminuir los síntomas de hipotiroidismo.

TSHrh: se administra una inyección intramuscular de 0,9 mg de TSHrh 2 días consecutivos, administrándose el ^{131}I al tercer día. La determinación de Tg se hace a las 72 h de la segunda inyección de TSHrh, por lo tanto, al quinto día.

¿Qué método de estimulación se debe utilizar?

La suspensión del tratamiento hormonal es el método de elección cuando se debe tratar enfermedad metastásica local (recidiva/persistencia de afectación ganglionar) o metastásica. Sin embargo, no se aconseja en el paciente anciano o si presenta comorbilidades que puedan agravarse en un estado de hipotiroidismo mantenido (p. ej., depresión, insuficiencia cardíaca o apnea severa del sueño).

La TSHrh se debe utilizar en el tratamiento ablativo con ^{131}I (destrucción de tejido tiroideo normal) y para preparación de los rastreos de seguimiento. También se debe utilizar en el tratamiento con ^{131}I de enfermedad residual microscópica en pacientes de riesgo bajo e intermedio.

Ensayos aleatorizados y metaanálisis han demostrado una eficacia ablativa a corto plazo similar para los 2 métodos³⁵⁻³⁹. En un ensayo multicéntrico, que incluye 752 pacientes con CDT de bajo riesgo tratados aleatoriamente con dosis baja o alta de ^{131}I (1,1 vs 3,7 GBq/30 vs 100 mCi) y suspensión hormonal vs TSHrh, se demostraron tasas de ablación similares a 6-10 meses entre ambas dosis y métodos de preparación (TSHrh 89,1% y suspensión hormonal 88,9%). Posteriormente, después de un seguimiento de 5,4 años, el 98% de estos pacientes no presentaron persistencia/recurrencia de enfermedad, se identificó enfermedad estructural en un 0,6% y bioquímica en un 0,7%, que no se asoció ni con la dosis de ^{131}I administrada ni con el método de preparación (ensayo ESTIMABL1^{37,38}). Mallick et al.³⁹ publicaron los resultados

del ensayo HiLo, demostrando también que, en pacientes con CDT de bajo riesgo tratados aleatoriamente con baja o alta dosis de ^{131}I (1,1 vs 3,7 GBq/30 vs 100 mCi) y preparados también con ambos métodos, la ablación es similar con ambas dosis y métodos (TSHrh 87% y suspensión hormonal 87%).

Hay pocos estudios que evalúen ambos métodos de preparación a largo plazo. Un estudio prospectivo con un seguimiento de 10 años mostró similares resultados para ambos métodos de preparación en pacientes tratados con 1,1 GBq de ^{131}I y otro retrospectivo, con un seguimiento de 9 años lo mismo, pero incluyendo también pacientes de riesgo intermedio y alto^{40,41}. Tuttle et al.⁴², en una revisión retrospectiva que incluye 84 pacientes, concluyeron que la estimulación con TSHrh es efectiva para el tratamiento de micrometástasis ganglionares y pulmonares evidenciadas con el tratamiento ablativo con ^{131}I . Por otra parte, Tala et al.⁴³, en un estudio retrospectivo que incluye 175 pacientes y con un seguimiento de 5 años, demostraron similar efectividad entre la TSHrh y la suspensión del tratamiento hormonal en pacientes con metástasis macroscópicas yodocaptantes.

Punto clave

¿Qué método de estimulación se debe utilizar?

- Suspensión del tratamiento hormonal en enfermedad metastásica local (recidiva/persistencia de afectación ganglionar) y metastásica a distancia (no en ancianos y en comorbilidad importante)
- TSHrh en el tratamiento con finalidad ablativa y en el tratamiento con ^{131}I de enfermedad residual microscópica (pacientes de riesgo bajo e intermedio)

Dosis (actividad) de radioyodo

• **Tratamiento ablativo:** se administra a los pacientes considerados de bajo riesgo candidatos a ablación^{4,5}. La dosis óptima de ^{131}I a administrar se basa en conseguir una buena ablación, que es el objetivo del tratamiento, y en el riesgo de recurrencia/mortalidad (tabla 4). En la literatura se encuentran diversos estudios cuyo objetivo es proponer una dosis óptima^{37,38,44,45}. Sin embargo, la falta de uniformidad en cuanto a pacientes, métodos e incluso en la definición de ablación, no permite establecer cuál es la dosis óptima en el momento actual. La propuesta de 1,1 GBq (30 mCi) como dosis ablativa de ^{131}I se basa en resultados obtenidos a partir de estudios cuyo objetivo es valorar la efectividad del tratamiento en cuanto a ablación a corto plazo, pero no valorar su efectividad en cuanto a evitar la recurrencia, que precisan de un seguimiento más largo. Aunque 2 estudios retrospectivos^{46,47} no mostraron diferencias en cuanto a recurrencia después de 5 y 14,7 años de seguimiento en pacientes tratados con baja vs alta dosis de ^{131}I , los resultados de ensayos clínicos prospectivos multicéntricos randomizados serán los que indicarán cual es la dosis de ^{131}I con finalidad ablativa óptima a administrar.

• **Tratamiento adyuvante:** después de la tiroidectomía, los pacientes con CDT de riesgo intermedio se tratan con ^{131}I con 2 objetivos: ablación del resto y tratamiento de enfermedad residual microscópica poscirugía. Se proponen dosis de ^{131}I entre 2,8 y 3,7 GBq (75-100 mCi). Dos estudios retrospectivos realizados en pacientes con CDT de riesgo intermedio tratados con baja dosis (1,1 GBq/30 mCi) vs alta dosis (3,7-5,5 GBq/100-150 mCi) de ^{131}I no encontraron diferencias significativas en cuanto a tasa de ablación^{48,49}. En otro estudio retrospectivo, en el que se comparan dosis de 100, 150 y 200 mCi de ^{131}I , Sabra et al.⁵⁰ concluyeron que la administración de más de 100 mCi en pacientes N1b, sobre todo en los pacientes más jóvenes, no mejora la respuesta inicial

al tratamiento. Verburg et al.⁵¹, a partir de un estudio que incluye 1.298 pacientes con CDT de bajo y alto riesgo divididos por edad (<45 y ≥ 45 años), concluyeron que la alta dosis se asocia a mayor supervivencia en pacientes de ≥ 45 años, por lo que la baja dosis se debería utilizar con cautela en este grupo de edad. Actualmente, y como ya se ha comentado previamente, el cambio de la edad límite de riesgo a ≥ 55 años, supone un incremento de pacientes en estadios I y II, con mayor probabilidad de recurrencia en el II por lo que en este estadio el paciente ya no es de bajo riesgo y la baja dosis no se debería contemplar.

- **Tratamiento de enfermedad residual macroscópica y enfermedad metastásica local y/o a distancia:** se administran dosis altas empíricas de ¹³¹I:
 - 5,6 GBq (150 mCi): ganglios infiltrados cervicales y mediastínicos.
 - 5,6-7,5 GBq (150-200 mCi): metástasis pulmonares.
 - 7,5 GBq (200 mCi): metástasis óseas u otras metástasis a distancia.
- La administración de dosis más altas precisa de estudio dosimétrico.
- En los pacientes mayores de 70 años con metástasis pulmonares no deberían superarse los 5,6 GBq (150 mCi) por mayor riesgo de toxicidad en médula ósea.
- Los pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis se pueden tratar disminuyendo la dosis de ¹³¹I con posterior diálisis según programación habitual o administrándose la dosis de ¹³¹I estándar seguido de diálisis más frecuentes⁵².

Se repite el tratamiento cuando se evidencia enfermedad yodocaptante en un rastreo de seguimiento con ¹³¹I. A los 6-12 meses de un tratamiento, se realiza rastreo con ¹³¹I a los pacientes de riesgo intermedio-alto y a los de bajo riesgo con Tg detectable mantenida o en aumento. El rastreo se debe realizar con dosis de ¹³¹I bajas (185 MBq/5 mCi) y preparación con TSHrh o con suspensión del tratamiento hormonal, que supone provocar hipotiroidismo. Si el rastreo evidencia captación cervical significativa, se administra un segundo tratamiento con 3,7-5,6 GBq (100-150 mCi) de ¹³¹I para completar la ablación. Si la captación cervical no es significativa, o no hay evidencia de enfermedad por otras técnicas de imagen, no se administra tratamiento. Si se evidencia enfermedad en otras localizaciones, se administra la dosis de ¹³¹I que corresponda.

Punto clave

Dosis (actividad) de ¹³¹I:

- **Tratamiento ablativo:** 1,1 GBq (30 mCi) (bajo riesgo, candidato a ablación). Esta dosis se basa en los resultados obtenidos a partir de estudios a corto plazo cuyo objetivo es valorar su efectividad en cuanto a ablación. Puesto que la premisa es que la dosis óptima de ¹³¹I a administrar, aparte de conseguir una buena ablación, también tiene que disminuir el riesgo de recurrencia/mortalidad, todavía no se dispone de resultados de estudios a largo plazo para valorar la efectividad de esta dosis en el riesgo de recurrencia
- **Tratamiento adyuvante:** 2,8-3,7 GBq (75-100 mCi) (riesgo intermedio con enfermedad residual microscópica posquirúrgica)
- **Tratamiento de enfermedad residual macroscópica y enfermedad metastásica local y/o a distancia:**
 - 150 mCi (5,6 GBq): ganglios infiltrados cervicales y mediastínicos
 - 150-200 mCi (5,6-7,5 GBq): metástasis pulmonares
 - 200 mCi (7,5 GBq): metástasis óseas u otras metástasis a distancia

Punto clave

En riesgo intermedio-alto y en bajo riesgo con Tg detectable mantenida o en aumento se realiza un rastreo con ¹³¹I a los 6-12 meses del tratamiento y si se evidencia:

- Captación cervical significativa, se administran 3,7-5,6 GBq (100-150 mCi) de ¹³¹I para completar la ablación
- Captación cervical no significativa, o no hay evidencia de enfermedad por otras técnicas de imagen, no se administra tratamiento
- Enfermedad en otras localizaciones, se administra la dosis empírica de ¹³¹I que corresponda

Enfermedad persistente, recurrente o a distancia

Durante los primeros 2 años se ha establecido una periodicidad de tratamiento con ¹³¹I de 4-8 meses según las guías europea y americana de las Sociedades de Medicina Nuclear^{7,8} y de 6-12 meses según la ATA 2015 y la guía británica^{4,5}:

- **Enfermedad cervical:** La recurrencia tumoral cervical se puede detectar por examen clínico o aumento de Tg plasmática, siendo la ecografía cervical el método de elección para su localización. La resección quirúrgica en compartimento central y laterocervical es el primer tratamiento a realizar cuando se trata de poco volumen de enfermedad. Sin embargo, en ocasiones la agresividad de la resección quirúrgica en enfermedad de poco volumen y estable es difícil de justificar, sobre todo no habiéndose demostrado su beneficio en cuanto al aumento de supervivencia global. En estos casos se obviará la cirugía, asegurándose periódicamente que el paciente siga en bajo riesgo y se adoptará una actitud de «vigilancia activa». La extensión de la recurrencia más allá del lecho tiroideo (laringe, tráquea, esófago o partes blandas) implica una resección quirúrgica más amplia basada en un estudio TC con contraste o RM. Si después de la cirugía persiste enfermedad, está indicado un rastreo con ¹³¹I con estimulación con TSHrh y, si este es positivo, tratamiento con ¹³¹I en las mismas condiciones. Por el contrario, si persiste enfermedad, pero esta no incorpora ¹³¹I, se realizará una PET/TC con ¹⁸F-FDG para localizar enfermedad desdiferenciada (no yodocaptante). En este caso, la positividad de la PET/TC con ¹⁸F-FDG se considera un indicador independiente de mal pronóstico, correlacionándose con la mortalidad global cuando evidencia enfermedad no yodocaptante⁵³.
- **Enfermedad a distancia:** los pacientes que desarrollan enfermedad a distancia durante el seguimiento deben tratarse con la misma dosis de ¹³¹I que si hubieran presentado metástasis al inicio, sin embargo, en estos casos el tratamiento con ¹³¹I es menos efectivo⁵⁴. La eficacia del tratamiento con ¹³¹I se relaciona con la radiosensibilidad del tejido tumoral, que es mayor en los pacientes jóvenes con metástasis de pequeño tamaño, y con elevada captación de ¹³¹I. En general, la eficacia terapéutica se alcanza con actividades acumuladas por debajo de los 22,2 GBq (600 mCi). Recientemente se ha establecido, de forma arbitraria, 22,2 GBq como límite de actividad acumulada para poder tratar con radioyodo⁴. Sin embargo, hasta el momento existe extensa experiencia con actividades superiores sin desarrollar toxicidad significativa y, en todo caso, la decisión se debe tomar en comité multidisciplinar, tratándose siempre que se objetive un beneficio. Cuando el ¹³¹I no controla la enfermedad, esta se considera yodorefRACTARIA. Los escenarios más frecuentes de refractariedad al ¹³¹I son: enfermedad estructural evidente que no tiene adividez por ¹³¹I desde el inicio, pérdida de adividez por el ¹³¹I en una enfermedad estructural que previamente mostraba captación

por el mismo y enfermedad estructural que progresa a pesar de que capte ^{131}I . En estos escenarios se puede considerar el tratamiento con terapias locales (inyección percutánea de etanol, radiofrecuencia, embolización o radioterapia), con cirugía en las metástasis únicas y la administración de tratamientos sistémicos (p. ej., quinasa-inhibidores).

Punto clave

La recurrencia tumoral cervical se trata con:

- Resección quirúrgica siempre que sea posible (valorar la agresividad del procedimiento respecto al beneficio que se espera obtener)
- 5,5 GBq (150 mCi) de ^{131}I si después de cirugía persiste enfermedad yodocaptante
- Si después de cirugía persiste enfermedad no yodocaptante, se realiza PET/TC con ^{18}F -FDG

La enfermedad a distancia se trata con la misma dosis de ^{131}I que si hubiera presentado metástasis al inicio

Tiroglobulina elevada y rastreo con ^{131}I negativo (síndrome TENIS)

No es infrecuente que un paciente presente Tg elevada con rastreo con ^{131}I negativo (*Thyroglobulin Elevation/Negative Iodine Scintigraphy Syndrome* - síndrome TENIS). Una vez descartadas las posibles causas de falso negativo del rastreo (inadecuada estimulación con TSH, niveles plasmáticos de yodo elevados por exceso de yodo exógeno o muy poco volumen de enfermedad), esta situación refleja la pérdida de la capacidad de incorporar yodo por parte del tejido tumoral o, lo que es lo mismo, su desdiferenciación. El manejo de estos pacientes es complicado, no habiendo suficientes datos que determinen cuál es su tratamiento óptimo⁵⁵. Su manejo se basará en:

- Descartar un exceso de yodo exógeno mediante medición de yoduria de 24 h.
- Realizar ecografía de cuello y TC de cuello y tórax (sin contraste).
- Realizar PET/TC con ^{18}F -FDG en los pacientes de alto riesgo con Tg no estimulada ≥ 10 ng/ml.
- Tratamiento con radioterapia (p. ej., metástasis ósea única) o terapia sistémica (enfermedad en progresión sin respuesta al ^{131}I).
- Tratamiento con ^{131}I : el 42-72% de pacientes con rastreo con ^{131}I negativo tratados empíricamente con dosis altas, presentan incorporación de ^{131}I en el rastreo postratamiento, sobre todo a nivel cervical y mediastínico, identificándose las metástasis a distancia más frecuentemente cuando la Tg plasmática es > 200 ng/ml⁵⁶. Sin embargo, el beneficio de este tratamiento es limitado, con un 44% de enfermedad estable y un 56% de progresión después del radioyodo⁵⁷. Aunque algunos estudios han demostrado disminución de los niveles de Tg después de tratamiento con ^{131}I , no se ha demostrado que este hecho cambie el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, si bien parece no obtenerse beneficio clínico más allá de localizar la enfermedad, sí que permite reestimarla y reclasificarla en persistencia bioquímica o en yodorefractariedad^{56,58}.

Punto clave

El beneficio del tratamiento empírico con ^{131}I en el síndrome TENIS es cuestionable, puesto que no se ha demostrado su impacto sobre el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, permite la reclasificación de los pacientes.

Conclusión

El tratamiento del CDT con ^{131}I es un tema de controversia en algunos aspectos debido a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos randomizados. En el CDT, el tratamiento con ^{131}I se administra con finalidad ablativa, para eliminar el tejido tiroideo residual sano posttiroidectomía, con finalidad adyuvante, para tratar enfermedad residual microscópica, o para tratar enfermedad macroscópica o metastásica. El objetivo del tratamiento ablativo es, aparte de destruir el tejido tiroideo sano posttiroidectomía, destruir posibles focos microscópicos, minimizar el riesgo de recidiva en pacientes con predisposición, aumentar la especificidad de la Tg como marcador tumoral y aumentar la especificidad del rastreo con ^{131}I para la detección de enfermedad recurrente o metastásica. Por otra parte, el objetivo del tratamiento con ^{131}I de la enfermedad residual y/o metastásica es destruir toda enfermedad macroscópica que no se pueda tratar con cirugía, reduciendo así el riesgo de recurrencia y la mortalidad. A la espera de los resultados de los ensayos prospectivos actualmente en marcha, la utilización del ^{131}I parece estar justificada no solamente en los pacientes de alto riesgo, sino también en los de riesgo intermedio y en los de bajo riesgo asociado a otros factores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418-28.
2. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:313-9.
3. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2008;14:764-74.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov Ye, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.
5. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, et al. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol.* 2014;81 Suppl:1-122.
6. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1941-59.
7. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ^{131}I . *J Nucl Med.* 2012;53:1633-51.
8. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al., European Thyroid Cancer Taskforce. European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787-803.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (Version 1.2017). [consultado 18 jul 2018]. Disponible en: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Schilddruesenzentrum/.NCCN/thyroid.2017.pdf>.
10. Díez JJ, Galofré JC, Oleaga A, Grande E, Mitjavila M, Moreno P, et al. Declaración de consenso para la acreditación de unidades multidisciplinarias en cáncer de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2016;63:e1-15.
11. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gershtein 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.
12. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovannella L, Hoffmann M, et al. EANM and the EANM Thyroid Committee. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1001–5.
 13. Billimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DO, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246:375–81.
 14. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Shen WT, Gosnell JE, et al. Application of the new American Thyroid Association guidelines leads to a substantial rate of completion total thyroidectomy to enable adjuvant radioactive iodine. *Surgery.* 2017;161:127–33.
 15. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: An analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014;260:601–5.
 16. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014;38:68–79.
 17. 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.
 18. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: A metaanalysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2754–63.
 19. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93–9.
 20. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioiodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010;20:1341–9.
 21. Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management. *J Nucl Med.* 2018;59:1187–94.
 22. Schmidt M, Gorges R, Drzezga A, Dietlein M. A matter of controversy: Is radioiodine therapy favorable in differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med.* 2018;59:1195–201.
 23. Pryma DA. Controversies on the use of radioiodine in thyroid cancer: We need more and better data. *J Nucl Med.* 2018;59:1184–6.
 24. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: A systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid.* 2010;20:1235–45.
 25. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: A systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1748–61.
 26. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, et al. The prognostic impact of tumor size in papillary thyroid carcinoma is modified by age. *Thyroid.* 2018;28:991–6.
 27. Differentiated thyroid cancer: Is there a need for radioiodine ablation in low risk patients? (ESTIMABL2). *ClinicalTrials.gov* website. Published April 23, 2013. [acceso 29 jul 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837745>.
 28. IoN: Is ablative radio-iodine necessary for low risk differentiated thyroid cancer patients (IoN). *ClinicalTrials.gov* website. Published July 20, 2011. [acceso 29 jul 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398085>.
 29. [124I]-PET/CT based remnant radioiodine ablation decision concept in differentiated thyroid cancer (CLERAD-PROBE). *ClinicalTrials.gov* website. Published October 11, 2012. [acceso 29 jul 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704586>.
 30. Schmidt M, Gorges R, Drzezga A, Dietlein M. A Matter of Controversy: Is Radioiodine Therapy Favorable in Differentiated Thyroid Carcinoma? *J Nucl Med.* 2018;59:1195–201.
 31. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1529–36.
 32. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, Jonklaas J, Cooper DS, Brierley JD, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987–2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3270–9.
 33. Durante C, Haddy N, Baudin E, Lebouleux S, Hartl D, Travaglini JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2892–9.
 34. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: A randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67:839–44.
 35. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20:173–9.
 36. 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.
 37. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1663–73.
 38. Schlumberger M, Lebouleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:618–26.
 39. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1674–85.
 40. Molinaro E, Giani C, Agate L, Biagini A, Pieruzzi L, Bianchi F, et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity 131I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2693–700.
 41. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioiodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid.* 2012;22:1007–15.
 42. Tuttle RM, Lopez N, Leboeuf R, Minkowitz SM, Grewal R, Brokhin M, et al. Radioactive iodine administered for thyroid remnant ablation following recombinant human thyroid stimulating hormone preparation also has an important adjuvant therapy function. *Thyroid.* 2010;20:257–63.
 43. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2105–11.
 44. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1353–60.
 45. Fang Y, Ding Y, Guo Q, Xing J, Long Y, Zong Z, et al. Radioiodine therapy for patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy: Direct comparison and network meta-analyses. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:896–902.
 46. Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1997;7:265–71.
 47. Rosário PW, Purisch S, Vasconcelos FP, Padrão EL, Rezende LL, Barroso AL, et al. Long-term recurrence of thyroid cancer after thyroid remnant ablation with 1.1 and 3.7 GBq radioiodine. *Nucl Med Commun.* 2007;28:507–8.
 48. Han JM, Kim WG, Kim TY, Jeon MJ, Ryu JS, Song DE, et al. Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension. *Thyroid.* 2014;24:820–5.
 49. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:23–9.
 50. Sabra MM, Grewal RK, Ghossein RA, Tuttle RM. Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent response in older, but not younger, papillary thyroid cancer patients with lateral neck lymph node metastases. *Thyroid.* 2014;24:1088–95.
 51. Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Häscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical 131I therapy in both high- and low-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4487–96.
 52. Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid.* 2005;15:1321–31.
 53. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:498–505.
 54. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer.* 1996;78:493–501.
 55. Ma C, Kuang A, Xie J. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma with thyroglobulin positive and radioactive iodine negative metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD006988.
 56. 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.
 57. Sabra MM, Grewal RK, Tala H, Larson SM, Tuttle RM. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy 131I whole-body scans. *Thyroid.* 2012;22:877–83.
 58. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131I) whole body scan: Comparison of patients treated with high (131I) activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:7–4092.