

CÁNCER DE TIROIDES EN BÚSQUEDA DEL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

FABIÁN PITOIA¹, ANDREA CAVALLO²

¹Sección Tiroides, División Endocrinología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires,

²Servicio de Endocrinología, Hospital Alta Complejidad Juan Domingo Perón, Formosa

Resumen La incidencia de cáncer de tiroides, principalmente carcinoma papilar, aumentó exponencialmente en todo el mundo. Este incremento podría reflejar los efectos combinados de las prácticas de detección sumados a cambios en los factores de riesgo. A pesar de este aumento, la mortalidad específica se mantuvo estable en las últimas tres décadas. Dado que los pacientes con carcinoma papilar de tiroides a menudo tienen un muy buen pronóstico, con elevada supervivencia en el seguimiento a largo plazo en comparación con otro tipo de carcinomas, no ha habido una necesidad de cambiar el tratamiento convencional por mucho tiempo. Los pilares del tratamiento, cirugía (tiroidectomía total o casi total) y la terapia con radioyodo (¹³¹I), se encuentran en este momento en el centro de discusión en los foros mundiales. La tendencia actual es garantizar el tratamiento más eficaz y menos deletéreo para el paciente. En este momento lo más importante es individualizar el enfoque terapéutico considerando cuál es el estadio tumoral y el riesgo de recurrencia, para determinar qué pacientes se beneficiarán de una terapia más agresiva y cuáles podrán ser tratados con un enfoque más conservador.

Palabras clave: cáncer, tiroides, ablación, rTSH, recurrencia

Abstract *Thyroid cancer. In search of individualized treatment.* The incidence of thyroid cancer has increased exponentially around the world (mostly papillary thyroid carcinoma). This growth may reflect the combined effects of increased screening practices, together with changes in risk factors for thyroid cancer. In spite of this, disease specific mortality remained stable in the last three decades. Due to the fact that patients with papillary thyroid carcinoma often have a very good prognosis, with high survival in the long term follow-up compared with other types of carcinomas, there has been no need to change the standard treatment. The mainstays of thyroid cancer treatment are surgery (total or near-total thyroidectomy) with or without the additional administration of radioiodine (¹³¹I). These approaches are now in the center of discussion in all global forums. The current trend is to ensure the most effective and less harmful treatment and the most important issue at this point is to individualize patients according to tumor stage and risk of recurrence, to define which patients will benefit of more aggressive therapy and who could be handled with a more conservative approach.

Key words: cancer, thyroid, ablation, rTSH, recurrence

La incidencia de cáncer de tiroides aumentó exponencialmente en todo el mundo¹. Esto fue a expensas principalmente de pequeños tumores de estirpe papilar. Las causas de estas tendencias no están claras, pero pueden reflejar los efectos combinados de las prácticas de detección sumados a cambios en los factores de riesgo de cáncer de tiroides, como por ejemplo: el incremento en la prevalencia de insulino-resistencia y la exposición a radiaciones ionizantes, entre otros²⁻¹¹. A pesar del au-

mento en la incidencia, la mortalidad se mantuvo estable en las últimas tres décadas². Dado que los pacientes con carcinoma papilar de tiroides a menudo tienen un muy buen pronóstico, con elevada supervivencia en el seguimiento a largo plazo en comparación con otro tipo de carcinomas, no ha habido una necesidad de cambiar el tratamiento convencional por mucho tiempo¹². Los pilares del tratamiento que son la cirugía y la terapia con yodo¹³¹ (¹³¹I) se encuentran en este momento en el centro de discusión en todos los foros mundiales¹³⁻¹⁵. La tendencia es garantizar el tratamiento más eficaz y menos deletéreo para el paciente. Actualmente se intenta individualizar frente a qué tipo de tumor, estadio, y riesgo de recurrencia nos encontramos, para determinar qué pacientes se beneficiarán de una terapia más agresiva y cuáles serán candidatos a un tratamiento más conservador.

Recibido: 8-VIII-2012

Aceptado: 10-X-2012

Dirección postal: Dr. Fabián Pitoia, Esmeralda 961 PB "J", 1007 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4312-9365 e-mail: e-mail:fpitoia@intramed.net

Epidemiología

El cáncer de tiroides ocupa actualmente el quinto lugar en incidencia anual en las mujeres de EE.UU., en los hombres ocupa alrededor del décimo quinto lugar¹². La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) estimó que durante el año 2008 en la Argentina se produjeron 1163 casos en mujeres. Esto representa el 2.2 por ciento de todos los cánceres que ocurrieron anualmente en mujeres en nuestro país (n = 52 422), y ubicó al cáncer de tiroides en el décimo lugar de frecuencia relativa¹⁶. En los varones, el IARC estimó una detección de 256 casos, representando apenas el 0.5 por ciento del total de casos detectados (n = 52 437), lo que significó el vigésimo lugar en cuanto a frecuencia relativa¹⁶.

El cáncer de tiroides es una neoplasia relativamente poco frecuente en todo el mundo, lo que representa aproximadamente el 1-5% de todos los cánceres en las mujeres y menos del 2% en los hombres¹. Aunque la prevalencia del cáncer de tiroides es relativamente poco frecuente, es el tumor endocrino más común en todo el mundo¹. Las tendencias en la incidencia de cáncer de tiroides en cinco continentes, registradas durante un período de 30 años (1973-2002) mostraron un incremento promedio de 58.1% (48% entre los varones y 66.7% entre las mujeres)¹. En un estudio retrospectivo realizado en EE.UU. por Davies y Welch, donde examinaron las tendencias en la incidencia de cáncer de tiroides, considerando la histología, el tamaño tumoral y la mortalidad, basados en los datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional de Cáncer (INC), se determinó que la incidencia de cáncer de tiroides aumentó de 3.6 por 100 000 en 1973 a 8.7 por 100 000 habitantes en 2002; lo que representa 2.4 veces más (IC:2.2-2.6), $p < 0.001$ para la tendencia². No hubo cambios significativos entre incidencia de carcinoma folicular, medular, y anaplásico ($p > 0.2$ para la tendencia). La observación más importante fue que prácticamente todo el aumento fue atribuible a una mayor incidencia de carcinoma papilar que avanzó de 2.7 a 7.7 por millón, lo que representó un aumento de 2.9 veces (IC 95%: 2.6-3.2 $p < 0.001$ para la tendencia)². Por otra parte, al analizar el tamaño, el 40% de las tasas de aumento (IC 95%: 47-51%) se atribuyeron a microcarcinomas (tumores menores de un centímetro de diámetro) y 87% (IC 95%:85-89%) a tumores menores de 2 cm². En un trabajo argentino se estimó que la prevalencia de cáncer para la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Gran Buenos Aires sería de 6.51 casos/100 000 habitantes/año, habiendo duplicado su prevalencia (período 2003-2011)¹⁷.

Por otro lado, la mortalidad por cáncer de tiroides en EE.UU. se mantuvo estable (1978-2002), 0.5 muertes por 100 000 habitantes². En otro trabajo argentino donde se analizó mortalidad durante el período 2005-2009, ésta

también fue estable, poco frecuente y a franco predominio femenino, coincidente con los datos de los EE.UU.¹⁸. Davis y Welch, al no observar aumento de la mortalidad durante el intervalo de tiempo analizado, concluyeron que el incremento observado se debió a mayores tasas de detección en las últimas décadas y no a un aumento real en la incidencia². A favor de esta hipótesis hay publicaciones sobre el casi rutinario hallazgo de cáncer papilar en autopsias de personas fallecidas por causas no relacionadas con su glándula tiroides. La literatura aporta cifras de hallazgos de carcinoma papilar "latente" que oscilan entre el 4.2 al 35.6%¹⁹⁻²⁴. Una de esas investigaciones fue realizada en la Argentina, donde se encontró una incidencia del 11% de carcinoma de tiroides en autopsias en el año 1989²⁴. En otro trabajo realizado en Finlandia con un argentino entre los autores, el hallazgo incidental fue del 35.6%²³.

Otros investigadores desafían las conclusiones de Davies y Welch, y concluyen que la mayor detección por vigilancia médica y los procedimientos de diagnóstico más sensibles no podrían explicar completamente los aumentos observados en la incidencia de microcarcinomas, y que debieran explorarse otras posibles explicaciones para este incremento²⁻⁴.

A pesar del aumento en la incidencia, la mortalidad ha disminuido en las últimas tres décadas. Según registros de la Sociedad Americana de Cáncer, la tasa de supervivencia a 5 años con respecto a todos los pacientes con cáncer de tiroides fue del 97%^{12-18, 25}. Es claro que la supervivencia depende del estadio TNM del *Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)*, de la edad al momento del diagnóstico y de la estirpe histológica²⁶. Esta llega al 100 % a 5 años para la enfermedad localizada, al 97 % para la enfermedad en la etapa regional y al 56 % para la enfermedad diseminada a distancia. Para todas las etapas combinadas, la supervivencia es mayor en los pacientes menores de 45 años de edad (casi el 100%), y disminuye progresivamente hasta el 82% de las personas de 75 años o más¹².

Tratamiento quirúrgico del cáncer de tiroides: ¿Cuándo ser menos agresivos?

La cirugía es aceptada como el pilar fundamental del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides^{2, 13-15}. Existe una gran controversia en cuanto a si los pacientes con tumores pequeños intra-tiroideos se pueden tratar con lobectomía tiroidea solamente²⁷⁻³¹. Durante la última década, varios autores aportaron elementos que prueban que la lobectomía tiroidea podría ser equivalente a la tiroidectomía total en términos de supervivencia y recurrencia²⁷⁻³¹. Otros estudios, sin embargo, han informado aumento de recurrencia en aquellos pacientes tratados solo con lobectomía^{32, 33}. Además, un análisis realizado

por Bilimoria y col, basado en el estudio SEER del INC que analizó a 52 173 pacientes durante el período 1985-1998, encontró un aumento de recurrencias en pacientes tratados solo con lobectomía cuando los tumores eran mayores de 1 cm³⁴. En efecto, todos estos datos fueron tomados en cuenta cuando la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) publicó sus últimas guías¹³. La ATA recomienda la tiroidectomía total para todos los tumores diferenciados mayores de 1 cm. Los procedimientos quirúrgicos menos extensos podrían ser aceptados en el caso de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) unifocal, intratiroideo, en ausencia de antecedentes de radiación de cabeza y cuello, y sin signos clínicos o radiológicos de compromiso linfático¹³.

Las guías de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (SLAT)¹⁴, teniendo en cuenta factores étnicos/sociales y económicos regionales, recomiendan la tiroidectomía total cuando el diagnóstico es pre-quirúrgico, sin importar el tamaño del tumor. Las justificaciones para esta recomendación se basan en el hecho de la posibilidad de utilización de la tiroglobulina como marcador de persistencia. Los autores sugieren, por ejemplo, que no todos los países de Latinoamérica cuentan con profesionales especializados para la realización de la ecografía en el seguimiento (elemento fundamental para la detección de recurrencias ganglionares), por lo cual la tiroglobulina (Tg) pasa a ser el pilar fundamental para definir el estatus de enfermedad de los pacientes³⁵. Coinciden en sugerir solo lobectomía cuando el diagnóstico de microcarcinoma es retrospectivo, o cuando las características socioculturales del paciente podrían interferir en los controles posteriores. Las justificaciones para esta recomendación están basadas en aquellos casos especiales donde el paciente vive lejos de los centros médicos o se presume que no podría regresar para un seguimiento regular. Estas circunstancias son muy características de algunas regiones de Latinoamérica y esta recomendación considera que el riesgo de muerte o recurrencia tumoral podría ser inferior al riesgo que conlleva un hipotiroidismo grave crónico³⁵.

Los puntos a favor para los defensores de la tiroidectomía total son: la alta incidencia de bilateralidad y multicentricidad tumoral (observada en aproximadamente el 40-60% de los CPT)^{36, 37}; evitar re-intervenciones, que consecuentemente aumentan la morbilidad frente al nuevo acto quirúrgico y los costos³⁸; si se deja tejido tiroideo en el lecho quirúrgico, esto impediría la posibilidad de utilizar los niveles de tiroglobulina como un indicador de recurrencia de la enfermedad, lo que hace necesario utilizar procedimientos de vigilancia más costosos, tales como los estudios por imágenes y las punciones con aguja fina. También puede impedir la utilización con éxito del ¹³¹I luego de la cirugía o la necesidad de varias dosis para lograr una correcta ablación del remanente, lo que aumentaría los costos, así como la ansiedad del

paciente³⁸; algunos autores han mostrado que la tiroidectomía total está asociada a una tasa de recurrencia y mortalidad más baja comparada con la lobectomía³²⁻³³.

Los defensores de la lobectomía argumentan que es posible realizar un abordaje quirúrgico menos extenso, para tumores menores de 4 cm intra-tiroideos de estirpe papilar clásico, papilar variante folicular o folicular mínimamente invasor, sin compromiso ganglionar, sin evidencia de enfermedad en el lóbulo contralateral, sin invasión local ya que esto no demostró diferencias en cuanto a supervivencia o recurrencia^{13, 27-31}; cerca del 50% de los pacientes no requerirían la sustitución con levotiroxina¹⁴. Las complicaciones quirúrgicas son menores y la recuperación post quirúrgica más rápida³⁸.

Abordaje quirúrgico de los ganglios de cuello

Dentro de la evaluación inicial de un paciente con carcinoma papilar de tiroides (CPT), la exploración minuciosa del cuello mediante ecografía es obligatoria para evaluar la situación de las cadenas ganglionares¹³⁻¹⁵. Las metástasis clínicamente evidentes en los ganglios linfáticos se encuentran aproximadamente en un tercio de los pacientes con CPT al momento del diagnóstico, mientras que la presencia de metástasis microscópicas halladas incidentalmente, estarían presentes en más de la mitad de los casos¹³⁻¹⁵. El valor pronóstico de las metástasis ganglionares es controvertido y algunos autores consideran que su presencia es predictiva de recurrencia local de la enfermedad^{33, 39, 40}. El sitio más común de afectación ganglionar es el compartimento central (ganglios pretraqueales o nivel VI). Las cadenas linfáticas laterales (niveles II, III y IV) le siguen en frecuencia. Los ganglios linfáticos en el triángulo posterior del cuello (nivel V) suelen afectarse mucho menos frecuentemente^{41, 42} (Fig. 1).

El beneficio de la disección ganglionar profiláctica central en ausencia de evidencia de enfermedad ganglionar es también controvertido. No existe evidencia clara de que la disección profiláctica del compartimento central pueda mejorar la recurrencia o la tasa de mortalidad, aunque podría permitir una estadificación correcta de la enfermedad que puede servir de guía posterior para el tratamiento y seguimiento¹³⁻¹⁵.

La disección de la cadena ganglionar del compartimento central debería realizarse solo en casos de sospecha o confirmación preoperatoria de enfermedad metastásica, confirmación durante la operación (biopsia por congelación) o en tumores mayores a 4 cm de diámetro o con invasión macroscópica extratiroidea¹³⁻¹⁵. Entonces, la disección profiláctica del compartimento central (VI) no está indicada, a pesar de que en manos expertas las complicaciones quirúrgicas tales como la

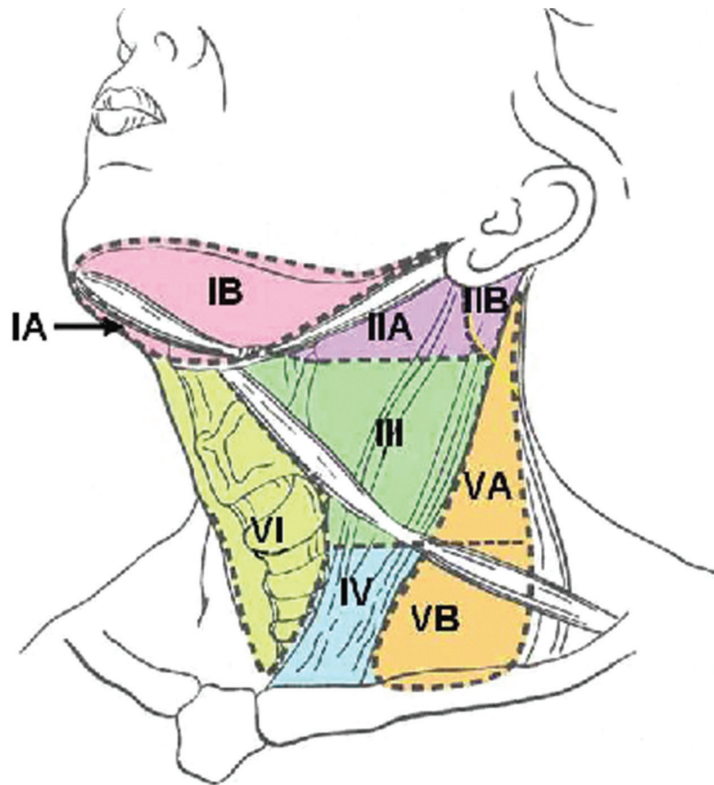


Fig. 1.- Diagrama del cuello mostrando los niveles y subniveles ganglionares.

Nivel IA (submentoniana): línea media, entre la sínfisis de la mandíbula por arriba y el vientre anterior del músculo digástrico a ambos lados **nivel IB (submandibular):** triángulo submandibular, limitado por el borde inferior del cuerpo de la mandíbula y ambos vientres del digástrico, **nivel IIA:** línea horizontal del hioides hasta la mandíbula, por delante del nervio espinal accesorio; **nivel IIB:** línea horizontal del hioides hasta el músculo digástrico, por detrás del nervio espinal accesorio; **nivel III:** a lo largo de la yugular, entre el plano horizontal del borde inferior del hueso hioides y el borde inferior del cartilago cricoides; **nivel IV:** A lo largo de la yugular, debajo del plano horizontal del borde inferior del cartilago cricoides y encima de la clavícula.; **nivel V:** compartimento posterior y supraclavicular del cuello; entre el borde posterior del esternocleidomastoideo y el borde anterior del trapecio. **Nivel VA:** triángulo posterior, arriba del plano horizontal del borde inferior del cartilago cricoides; incluye ganglios a lo largo del nervio espinal accesorio **nivel VB:** triángulo posterior, debajo del plano horizontal del borde inferior del cartilago cricoides, **nivel VI (compartimento central):** región limitada lateralmente por las vainas mediales de las carótidas, por el hueso hioides superiormente y el manubrio esternal por debajo. Incluye los ganglios pretraqueales, paratraqueales, precricoides (délficos) y peritiroideos. (Reproducido con permiso: N Gopalakrishnalyer; Ashok R. Shaha Tratamiento del cuello en el cáncer papilar de tiroides. En: Carcinoma Papilar de Tiroides Luiz Paulo Kowalski, José Luis Novelli (Editores), Rosario: UNR Editora, 2010: 158)

Nota: Esta Figura se puede apreciar en color en el artículo publicado online en www.medicinabuenaosaires.com

parálisis del nervio recurrente e hipoparatiroidismo son extremadamente infrecuentes (<1 a 2%)¹³⁻¹⁵.

Estadificación: buscando predecir recurrencia

Luego de la cirugía, solíamos estadificar a nuestros pacientes usando solamente el clásico TNM del *Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)*²⁶ (Tablas 1 y 2). Este sistema de estadificación post-

operatorio nos permite una buena estratificación del riesgo de mortalidad, aunque es débil para establecer el riesgo de recurrencia³². Entonces, surge aquí un concepto novedoso, y es el hecho de que un paciente con bajo riesgo de mortalidad, puede tener un riesgo elevado de recurrencia de la enfermedad⁴³. Es por esto que, tanto la ATA como la SLAT crearon una manera de evaluar el riesgo de recurrencia, considerando algunas características de la anatomía patológica y de la clínica post-quirúrgica^{13, 14}.

TABLA 1.- Clasificación TNM del cáncer diferenciado de tiroides

Tumor Primario (T)	
TX	No se puede determinar
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor de 2 cm o menor limitado a la tiroides. T1a: Tumor de 1cm o menos limitado a tiroides T1b: Tumor mayor de 1cm pero no mayor a 2, limitado a tiroides
T2	Tumor de más de 2 cm hasta 4 cm, limitado a la tiroides.
T3	Tumor de más de 4 cm limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (ej: músculo esternocleidomastoideo o tejidos peritiroideos)
T4a	Tumor que se extienda más allá de la cápsula tiroidea y que invada tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervios recurrentes.
T4b	Tumor que invada la fascia prevertebral, carótida o vasos mediastinales. Nota: Todos los carcinomas anaplásicos son considerados estadio 4
T4a	Tumor anaplásico, de cualquier tamaño, limitado a la tiroides
T4b	Tumor anaplásico, de cualquier tamaño que se extiende mas allá de la cápsula
Ganglios regionales (N)	
NX	No evaluable
N0	Sin MTS ganglionares
N1	Con MTS ganglionares
N1a	Metastasis al nivel VI (pretraqueales, paratraqueal, y prelaríngeos)
N1b	Metastasis laterales cervicales uni o bilaterales, contralaterales, retrofaringeas o mediastinales superiores
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin MTS a distancia
M1	Presencia de MTS a distancia.
Nota: A todas las categorías se les puede incorporar m cuando los tumores son multifocales	

TNM: Tumor, Lymph Nodes, Metastasis

Fuente: Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)²⁶

Consideremos inicialmente a la clasificación de la SLAT¹⁴, que tiene en cuenta las siguientes categorías en relación a recurrencia o persistencia:

1. Muy bajo riesgo: son aquellos pacientes con microcarcinomas uni o multifocales (tumores menores al cm de diámetro) sin extensión más allá de la cápsula tiroidea, sin metástasis ganglionares demostradas ni a distancia (N0 M0).
2. Bajo riesgo: Son pacientes con tumores uni o multifocales (T1 > 1 cm, o T2), sin presencia de metástasis ganglionares conocidas, o metástasis a distancia (N0 M0) en los cuales se eliminó todo el tumor desde el punto de vista macroscópico, que no tengan invasión de tejidos locoregionales, no se evidencie invasión vascular, con variantes histológicas no agresivas (carcinomas papilares clásicos y variedad folicular, carcinomas foliculares con invasión mínima) y ausencia de captación fuera del lecho tiroideo luego de la dosis ablativa (rastreo post-dosis realizado 5 a 7 días después de administrada la dosis).
3. Alto riesgo de recurrencia: en general pacientes mayores de 45 años, con tumores grandes o que han invadido estructuras vecinas (T3 y T4), o pacientes que presenten cualquier tamaño tumoral pero con metástasis ganglionares (N1), pacientes en los

que se conozca la persistencia de cáncer residual luego de la cirugía (ya sea local y/o a distancia), o enfermedad metastásica a distancia (M1) en un paciente de cualquier edad, o pacientes con tumores de histología agresiva (células altas, insular, células claras, etc.).

La ATA clasifica de la siguiente manera: bajo riesgo (incluye a los tumores de muy bajo y bajo riesgo de recurrencia de la SLAT), riesgo intermedio (aquellos con características intermedias de posibilidad de recurrencia, como presencia de metástasis ganglionares, invasión microscópica extratiroidea (T3), invasión vascular o histología agresiva) y alto riesgo (en general, pacientes con invasión grosera extratiroidea o metástasis a distancia)¹³. Esta nueva modalidad de estadificación parecería permitir una correcta clasificación del paciente de acuerdo a la probabilidad de recurrencia. Dos publicaciones recientes evalúan esta clasificación de riesgo de recurrencia (ATA) y demuestran claramente la aplicabilidad de la misma^{44, 45}. En estas experiencias se encontró que solo un 13-14% de los pacientes de bajo riesgo presentaron recurrencia en el seguimiento a largo plazo (20% para nuestra base de datos, Pitoia y col., datos no publicados). Cuando se consideró riesgo intermedio, el porcentaje de recurrencia fue de alrede-

TABLA 2.- *Estadificación del paciente con cáncer diferenciado de tiroides, considerando tamaño tumoral (T), metástasis ganglionares (N) y metástasis a distancia*

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

Fuente: *Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)*²⁶

dor del 40%, mientras que para los pacientes de alto riesgo de recurrencia el porcentaje ascendió al 70-86% (69% para nuestra base de datos, Pitoia y col. datos no publicados)^{44, 45}.

Ablación de remanentes tiroideos

La ablación de los remanentes tiroideos que suelen quedar luego de la tiroidectomía tiene, al menos, tres propósitos precisos. Uno de esos objetivos es eliminar tejido tumoral que pudiera haber quedado luego de la cirugía⁴⁶. El segundo, y probablemente el más importante, es la eliminación de tejido tiroideo normal que usualmente queda como remanente en el lecho tiroideo luego del tratamiento quirúrgico, para evitar que este produzca tiroglobulina (Tg) y capte radioyodo, marcadores fundamentales para el seguimiento y definición de que el paciente se encuentra libre de enfermedad. Por último, la dosis ablativa, más precisamente el rastreo corporal total (RCT) post-dosis, puede ayudarnos a re-estadificar a nuestro paciente de acuerdo a la localización de esa captación, si esta ocurriera fuera del lecho tiroideo^{33, 46-48}.

La ATA recomienda un enfoque selectivo para la ablación con radioyodo. La indicación absoluta es para aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia, dudosa para los pacientes de riesgo intermedio menores de 45 años de edad y prácticamente no indicada para los pacientes de bajo riesgo¹³. La única utilidad en estos casos sería facilitar el seguimiento y poder definir al paciente como libre de enfermedad luego de la medición

de una Tg estimulada en el seguimiento. La SLAT es un poco más amplia en la recomendación, coincidiendo en que la dosis de radioyodo post-quirúrgica debe administrarse en todos los pacientes de alto riesgo, podría beneficiar a los pacientes de bajo riesgo y no es obligatoria en los pacientes de muy bajo riesgo, dejando la decisión en manos de los centros de acuerdo a la propia experiencia^{14, 35}.

La actual controversia sobre ablación en pacientes de bajo riesgo

El punto más controvertido actualmente es la ablación en pacientes de bajo riesgo de recurrencia, debido a que la efectividad del radioyodo para mejorar el pronóstico en este subgrupo de pacientes no es nada clara, principalmente en aquellos tumores intratiroideos menores a 4 cm de diámetro^{49, 50}. Se sabe muy poco al momento sobre el beneficio de la ablación en pacientes operados por estos tumores, que en la mayoría de los casos son asintomáticos y no palpables, y cuya incidencia está incrementándose exponencialmente, en parte, como hemos visto, a la mayor detección incidental². Por otro lado, existe evidencia cada vez más creciente sobre la posibilidad de efectos adversos del radioyodo, que no solo incluye el daño de glándulas salivales o lagrimales, sino también el desarrollo de tumores secundarios, lo que agrega más argumentos en contra en este debate⁵¹⁻⁵⁶. Iyer y col. demostraron recientemente en un análisis de más de 37 000 pacientes, que hubo un incremento en el 18%

en la incidencia de cánceres secundarios en pacientes de bajo riesgo (T1N0) que recibieron una única dosis de radioyodo, comparados con los que no recibieron (principalmente tumores salivales: aumento en 4 veces, riñón: aumento en 2.5 veces y leucemia: duplicado en pacientes menores de 45 años)⁵⁴.

La literatura médica sobre ablación tiene múltiples deficiencias: primero, la falta de estudios aleatorios prospectivos que evalúen recurrencias en el seguimiento comparados con pacientes no ablacionados, segundo, la falta de consenso para definir alto o bajo riesgo de acuerdo a las diferentes sociedades y estudios^{13, 14}. La mayoría de las investigaciones demuestran claramente que la administración de una dosis ablativa en pacientes de bajo riesgo no se asocia con una mejora estadísticamente significativa en la mortalidad o en la supervivencia específica por enfermedad^{29, 32, 57-60}.

En cuanto al efecto del radioyodo sobre la recurrencia en pacientes de bajo riesgo, en un análisis de la bibliografía publicada se demostró la presencia de resultados variables⁶¹. Por ejemplo, Cooper y col. encontraron que para los pacientes de bajo riesgo de mortalidad (estadios TNM I y II), la administración de radioyodo no es un factor predictivo que defina progresión de enfermedad. Por el contrario, otro gran estudio de pacientes con tumores pequeños (menores a 1.5 cm de diámetro, sin invasión extratiroidea y sin metástasis a distancia) demostró menores cifras de recurrencias en los pacientes ablacionados⁶². De la misma manera, Mazzaferri y Kloos demostraron que el tratamiento con radioyodo se vinculó con una disminución en la recurrencia general luego de ser ajustado por factores demográficos, tumorales y variantes terapéuticas⁶³. En siete estudios que consideraron principalmente a pacientes de bajo riesgo, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre administración de radioyodo y recurrencia de la enfermedad^{57-59, 64-67}. De la misma manera, una revisión sistemática que evaluó los efectos de la ablación en pacientes de bajo riesgo sobre la mortalidad y recurrencia realizada por Sawka y col., no encontró un beneficio de la ablación en la disminución de la mortalidad específica por enfermedad y/o recurrencia para este grupo de pacientes⁶⁸. Recientemente, Vaisman y col. compararon la frecuencia de recurrencias en pacientes de bajo riesgo, evaluando 289 pacientes que recibieron como tratamiento quirúrgico inicial una lobectomía (n = 72) o tiroidectomía total como único tratamiento (n = 217). Luego de un promedio de seguimiento de 5 años, se identificó recurrencia estructural de la enfermedad en 2.3% de los pacientes tratados con tiroidectomía total que no fueron ablacionados y en 4.2% de los pacientes que recibieron una lobectomía, con diferencias estadísticamente no significativas⁴⁵.

La preponderancia de la evidencia sugiere que la ablación con radioyodo no está asociada con una mayor

supervivencia en los pacientes de bajo riesgo. Los datos relacionados con las cifras de recurrencia parecen también apoyar esta afirmación, aunque pueden ser considerados como menos concluyentes. La falta de estudios aleatorios y controlados y la variabilidad en la calidad de estos estudios, hacen que tengamos que ser cautos en la interpretación de los diferentes resultados encontrados en la bibliografía. Queda claro que sería de gran beneficio contar con un estudio prospectivo multicéntrico que evalúe los efectos de la ablación con radioyodo sobre la mortalidad, pero principalmente sobre la recurrencia, que parece ser uno de los puntos más controvertidos hasta el momento, y que hace que las recomendaciones para ablación con radioyodo en pacientes de bajo riesgo sea tan variable en todo el mundo.

TSH recombinante para ablación de remanentes tiroideos

La ablación post quirúrgica puede realizarse con la clásica no iniciación de la terapia hormonal (o suspensión de la misma) durante aproximadamente 4 semanas, que coloca al paciente en un estado de hipotiroidismo grave, o puede realizarse con igual efectividad evitando los efectos deletéreos del estado hipotiroideo, tras la administración exógena de TSH (TSH recombinante humana, rhTSH)⁶⁹⁻⁸².

El uso de TSH recombinante para ablación de remanentes tiroideos post quirúrgicos, comenzó a plantearse inmediatamente luego de que la rhTSH fuera autorizada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su comercialización en EE.UU.^{69, 70}. Desde ese entonces y hasta el momento, más de 10 publicaciones evaluaron la eficacia del uso de rhTSH para ablación post quirúrgica⁶⁹⁻⁸². Una de las primeras, fue la de Robbins y col., quienes hicieron una revisión retrospectiva de la eficacia de la ablación, comparando a 42 pacientes que lo hicieron luego del estado hipotiroideo con 45 que lo hicieron luego del uso de rhTSH, usando dosis de radioyodo (¹³¹I) superiores a 100 mCi⁷⁰. Los resultados, basados en el RCT post dosis diagnóstica, aproximadamente 6 a 8 meses luego de la ablación, revelaron idéntico porcentaje de éxito, cercano al 85%, en ambos grupos de pacientes. Inmediatamente posterior a esta investigación, se publicó el primer ensayo prospectivo de Pacini y col.⁷¹. En este estudio, en vez de usar una dosis de 100 mCi de ¹³¹I, se utilizó una dosis de 30 mCi de ¹³¹I y, cuando se evaluaron los resultados comparando a 50 pacientes ablacionados luego de hipotiroidismo vs. 70 pacientes ablacionados luego de rhTSH, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, 84% vs. 54%, p < 0.0001, respectivamente. Una de las explicaciones probables para esta diferencia, podría haber sido el hecho de que los pacientes ablacionados con rhTSH se encontraban eutiroides, con una depuración de radioyodo segura-

mente mayor que la de los sujetos hipotiroideos. Como consecuencia, la acción del radioyodo podría haber sido menor en este grupo de pacientes. Luego de que saliera publicado este artículo, nuestro grupo envió una carta al editor, proponiendo otra probable causa de esta diferencia notable en los porcentajes: estos pacientes se encontraban recibiendo hormona tiroidea (levotiroxina), y sabemos que la levotiroxina contiene un 60% de su peso molecular compuesto por yodo orgánico⁷². Esta presencia de yodo orgánico, podría haber sido un factor deletéreo para lograr la correcta ablación de los remanentes, por la competencia con el yodo radioactivo. Nuestra propuesta fue que una manera de evitar esta competencia podría ser sustituir levotiroxina por triiodotironina, por su menor contenido en yodo orgánico, al menos 15 días previos a la ablación⁷².

Siguiendo este mismo razonamiento, Barbaro y col. decidieron emplear 30 mCi ¹³¹I para ablacionar a pacientes de bajo riesgo, pero tras la breve suspensión de la dosis de levotiroxina durante 4 días al comienzo del protocolo para ablación. Los resultados demostraron porcentajes similares de ablación, cercanos al 85% en pacientes que recibieron este protocolo y los pacientes que suspendieron la hormona tiroidea⁷³.

En el año 2005, la *European Medicines Agency* (EMA), aprobó la rhTSH para ser usada para ablación, tras la administración de 100 mCi de ¹³¹I en pacientes de bajo riesgo. Inmediatamente después se publicó el trabajo que determinó esta autorización, en donde se demostró idéntica eficacia en el porcentaje de ablación de remanentes tiroideos utilizando una dosis fija de 100 mCi de ¹³¹I, considerando como criterios de ablación exitosa a la ausencia de captación, o si presente, menor al 0,1% luego de la administración de 4 mCi de ¹³¹I post rhTSH, 8 a 12 meses después de la ablación, al igual que niveles de Tg estimulados menores a 2 ng/ml. Estos resultados fueron observados en porcentajes similares de ambos grupos de pacientes (ablacionados post rhTSH y post hipotiroidismo)⁷⁴. Con esto la FDA, al igual que en nuestro país la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), terminó aprobando el uso de rhTSH para ablación de remanentes tiroideos en pacientes con antecedentes de cáncer de tiroides y tiroidectomía total, sin presencia de metástasis y siempre con el uso de una dosis de 100 mCi de ¹³¹I. En el año 2006, nosotros también publicamos nuestra primera experiencia retrospectiva, demostrando la eficacia de rhTSH para ablación⁷⁵.

Posteriormente, en Europa, la EMA dio la autorización para uso de rhTSH en ablación de remanentes en cualquier paciente que no tenga, al momento del diagnóstico, metástasis a distancia. Es decir, hablando de clasificación TNM, cualquier T, cualquier N, pero M0.

Algunas publicaciones posteriores demostraron que la mínima dosis de radioyodo (¹³¹I) para lograr un efecto exitoso fue de 50 mCi^{76, 77}. Así quedó consolidada la re-

comendación de la SLAT, que consideró que la ablación de los remanentes tiroideos puede hacerse de idéntica manera tras el estado hipotiroideo o post rhTSH, que el uso de esta medicación evita la mala calidad de vida generada por el estado hipotiroideo, y que cualquier dosis superior a 50 mCi de ¹³¹I es suficiente para ablacionar correctamente los remanentes luego del uso de rhTSH y que no es necesario, utilizando estas dosis, realizar ningún cambio a T3 ni suspensión breve de levotiroxina¹⁴.

En el año 2009 publicamos nuestro primer trabajo prospectivo, incluyendo a 20 pacientes con carcinoma papilar de bajo riesgo, que fueron ablacionados luego de la implementación de un protocolo especial, que podía incluir la realización de una curva de captación del remanente (para determinar la extensión de la tiroidectomía cuando se desconociera quién había realizado el procedimiento quirúrgico), utilizando un solo kit (2 ampollas) de rhTSH⁷⁸. En este trabajo pudimos demostrar la utilidad de este protocolo utilizando una pequeña dosis de 100 µCi de ¹³¹I post segunda ampolla de rhTSH, seguido de una curva de captación en el tercer día. Si la captación superaba el 5-6%, y existía un gran remanente, esto permitía disminuir la dosis de radioyodo empíricamente planeada para evitar la aparición de una radiotiroiditis. Con este protocolo, y usando dosis de radioyodo de 100 mCi de ¹³¹I en todos, excepto un paciente en el que se usó 50 mCi de ¹³¹I por el gran remanente post-quirúrgico demostrado por nuestro protocolo, se logró la correcta ablación, incluido el caso en donde solo usamos la mitad de la dosis⁷⁸.

Radiotoxicidad luego de la ablación con rhTSH

Luego de que fuera claramente demostrado que la eficacia para ablación de remanentes tiroideos era idéntica tras rhTSH que luego del estado hipotiroideo, y que la calidad de vida se mantenía en los pacientes ablacionados con rhTSH, surgieron algunos puntos interesantes en relación a la menor radiotoxicidad observada luego de la ablación con rhTSH⁷⁴. Ya habíamos visto previamente que el estado de eutiroidismo hacía que el radioyodo probablemente se eliminara más rápido del organismo. Esto fue lo que quedó demostrado en el trabajo de Hanscheid y col., quienes probaron que la radiación recibida en la sangre en los pacientes del trabajo original de Pacini y col. era menor en los sujetos que habían sido ablacionados con rhTSH que los que lo habían hecho post hipotiroidismo, mientras que el tiempo efectivo del radioyodo en el remanente había sido similar en ambos grupos de enfermos^{74, 79}. Esto abrió nuevas ideas de investigación, en relación a la menor toxicidad del radioyodo cuando un paciente fuera ablacionado con rhTSH. En este sentido, Rosario y col. demostraron, comparando pacientes ablacionados post rhTSH e hipotiroidismo luego de 100 mCi de ¹³¹I, que

los pacientes presentaron diferencias estadísticamente significativas cuando se consideraron diferentes órganos blanco de los efectos deletéreos del radioyodo⁸⁰. Así hubo mayor porcentaje de elevación de los niveles de FSH en hombres (indicador inequívoco del daño testicular), 6 meses luego de la administración de la dosis de yodo radioactivo, y mayor impacto a nivel de glándulas salivales, medidas a través de la hiperamilasemia y los síntomas de sialoadenitis aguda⁴⁷. La menor radiotoxicidad observada luego de la administración de radioyodo con rhTSH, ya demostrada en estudios dosimétricos, se confirmó con este estudio prospectivo, en donde, además, volvió a reafirmarse la idéntica eficacia en la ablación de los remanentes tiroideos posquirúrgicos. Estos primeros conceptos de radiotoxicidad, llevaron a buscar cómo minimizar los efectos secundarios, considerando el uso de bajas dosis de radioyodo (30 mCi ¹³¹I) para la ablación. Si bien los trabajos iniciales habían arrojado resultados dispares con el uso de esta dosis, se idearon 2 estudios prospectivos, recientemente publicados, denominados HiLo (Reino Unido) y ESTIMABL (Francia)^{81, 82}. Ambos estudios fueron publicados en el mismo número de la revista *New England Journal of Medicine*, con un editorial que cuestionaba un hecho crucial, que también surge luego de leer todo este análisis sobre ablación en pacientes de bajo riesgo: "radioyodo para el cáncer de tiroides - ¿menos es más?"⁸³. Ambos estudios compararon de manera prospectiva y aleatoria la eficacia de 30 mCi vs. 100 mCi de ¹³¹I, con la idea de demostrar que estas actividades menores de radioyodo no eran inferiores que las dosis más altas, y que la eficacia podía ser similar comparando las 2 maneras posibles de preparación del paciente (hipotiroidismo vs. administración de rhTSH). El diseño de ambos estudios fue similar, 684 pacientes fueron evaluados en el estudio francés y 421 en el estudio inglés^{81, 82}. Estos dos estudios prospectivos mostraron los mismos resultados, que la menor dosis de radioyodo (30 mCi) logró la misma cifra de ablación (cerca del 90%) que en el grupo de ablacionados con mayores dosis (100 mCi ¹³¹I), cualquiera hubiera sido el modo de preparación (hipotiroidismo o rhTSH). Entonces, estos dos estudios reafirman los datos iniciales publicados por Barbaro y col., pero sin la necesidad de realizar ningún cambio con la dosis de levotiroxina antes de la ablación⁷³. La ventaja principal del uso de estas bajas dosis es la menor cifra de efectos adversos a corto plazo, que también quedó claramente demostrada en estos dos estudios prospectivos (el estudio HiLo demostró menor ocurrencia ($p < 0,001$) de sialoadenitis, dolor cervical y gastritis en el grupo ablacionado luego de 30 mCi y rhTSH que en el grupo ablacionado post 100 mCi ¹³¹I e hipotiroidismo), más allá de la preservación de la calidad de vida cuando la ablación se realizó luego de la administración de rhTSH^{81, 82}.

En conclusión, el incremento en la incidencia mundial de cáncer de tiroides es un hecho innegable. Las causas

de este incremento se deben principalmente a un efecto secundario por el descenso en el umbral de detección con la sofisticación tecnológica, sumado a cambios en los factores de riesgo de cáncer. La cirugía sigue siendo el pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de tiroides. La tiroidectomía total o casi total es aconsejada para el tratamiento en nuestro medio cuando el diagnóstico es prequirúrgico. La estadificación luego de la cirugía de acuerdo a riesgos de recurrencia, forma parte del gran cambio actual en cuanto al enfoque del paciente con CDT; esta situación parece predecir con elevada certeza la probabilidad de recurrencia en el seguimiento a largo plazo. El uso de radioyodo en pacientes de bajo riesgo no ha demostrado beneficios ciertos en disminuir la mortalidad, y todavía sigue siendo controvertido su efecto sobre la reducción en las recurrencias. Hasta que este punto se aclare, parece ser una buena opción el uso de dosis bajas de radioyodo (30 mCi ¹³¹I), tras el uso de rhTSH o suspensión hormonal, ya que esta opción demostró claramente tener idéntico beneficio que las dosis más elevadas con menores efectos adversos.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 525-31.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-7.
3. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 784-91.
4. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009; 115: 3801-7.
5. Gursoy A. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. *Med Hypotheses* 2010; 74: 35-6.
6. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 2008; 18: 461-4.
7. Rezzonico JN, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 375-80.
8. Duran AO, Anil C, Gursoy A, Nar A, Altundag O, Tutuncu NB. The relationship between glucose metabolism disorders and malignant thyroid disease. *Int J Clin Oncol*. 2012; Jun 30 [Epub ahead of print].
9. Wakeford R. The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene* 2004; 23: 6404-28.
10. Cardis E, Kesminierne A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 724-32.
11. Naing S, Collins B, Schneider A. Clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer: factors related to recurrence. *Thyroid* 2009; 19: 479-85.
12. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012.

13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
14. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 884-7.
15. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, 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.
16. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC) Globocan. En <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=32#BOTH>. Argentina; consultado el 15/9/2012.
17. Faure E, Soutelo J, Faraj G, Lutfi R, Juvenal G. Estimación de la Incidencia de Cáncer de Tiroides en Capital Federal y el Gran Buenos Aires (período 2003-2011). *Rev Argent Endocrinol Metab* 2012; 49: 20-4.
18. Ercolano MA; Gauna A Mortalidad por cáncer de tiroides en Argentina. Período: 2005-2009. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2011; 48 (supl): 71.
19. Oertel J, Klinck G. Structural changes in the thyroid glands of healthy young men. *Med Ann D C* 1965; 34: 75-7.
20. Kovacs G, Gonga G, Vadasz G, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid* 2005; 15: 152-7.
21. Mortensen J, Woolner L, Bennett W. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270-80.
22. Furmanchuk A, Roussak N, Ruchti C. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients. *Histopathology* 1993; 23: 319-25.
23. Harach H, Franssila K, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56: 531-38.
24. Ottino A, Pianzola, H, Castelletto R. Occult papillary thyroid carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina. *Cancer* 1989; 64: 547-51.
25. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini, F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol* 2008; 19: 631-40.
26. AJCC: Thyroid. In: Edge S, Byrd D, Compton C, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, 87-96.
27. Shah J, Loree T, Dharker D, Strong E. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Am J Surg* 1993; 166: 331-5.
28. Hay I, Grant C, Taylor W, McConahey W. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088-95.
29. Sanders L, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998; 133: 419-25.
30. Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 159-64.
31. Nixon I, Ganly I, Snehal G, et al Thyroid Lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery* 2012; 151: 571-9
32. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3553-62.
33. 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.
34. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 375-81.
35. Pitoia F, Ward L Differences Between Latin American and American Associations Thyroid Cancer Guidelines. *Thyroid* 2010; 20: 361-2.
36. Russell W, Ibañez M, Clark R et al. Thyroid carcinoma. Classification, intraglandular dissemination, and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands. *Cancer* 1963; 16: 1425-60.
37. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement intraglandular metástasis in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70: 1585-90.
38. Byrd K, Yawn R, Wilhoit C, et al. Differentiated Thyroid Carcinoma: Current Treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 47-57.
39. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2006; 30: 91-9.
40. Sato N, Oyamatsuda M, Koyama Y, Emura I, Tamiya Y, Hatakeyama K. Do the level of nodal disease according to the TNM classification and the number of involved cervical nodes reflect prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland? *J Surg Oncol* 1998; 69: 151-5.
41. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5: 43-63.
42. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26: 22-28.
43. Tuttle RM, Rondeau G, Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Cancer Control* 2011; 18: 89-95.
44. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20: 1341-9.
45. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 112-19.
46. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
47. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9: 421-27.
48. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnson 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.
49. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16: 1229-42.
50. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six de-

- caedes (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26: 879-85.
51. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1551-4.
 52. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27: 1519-27.
 53. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to ¹³¹I therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Oral Dis* 2011; 17: 154-61.
 54. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011; 117: 4439-46.
 55. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 504-15.
 56. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009; 19: 451-7.
 57. Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JD. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. *J Surg Oncol* 2007; 96: 3-7.
 58. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1144-8.
 59. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414-24.
 60. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 375-88.
 61. 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.
 62. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Optimizing the treatment of AMES high-risk papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004; 28: 1103-9.
 63. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63.
 64. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2946-53.
 65. Martins RG, Caplan RH, Lambert PJ, Rooney B, Kisken WA. Management of thyroid cancer of follicular cell origin: Gundersen/Lutheran Medical Center. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 388-97.
 66. Herrera MF, López-Graniel CM, Saldaña J, et al. Papillary thyroid carcinoma in Mexican patients: clinical aspects and prognostic factors. *World J Surg* 1996; 20: 94-9.
 67. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 819-24.
 68. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 457-80.
 69. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001; 11: 865-9.
 70. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as preparation for radioiodine thyroid remnant ablation (brief communication). *J Nucl Med* 2002; 43: 1482-8.
 71. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi ¹³¹I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4063-8.
 72. Pitoia F, Degrossi OJ, Niepomniszcze H. Why should the radioiodine dose be different in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human TSH? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 924; author reply: 924-5.
 73. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4110-5.
 74. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, 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.
 75. Pitoia F, El Tamer E, Schere DB, Passerieu M, Bruno OD, Niepomniszcze H. Usefulness of recombinant human TSH aided radioiodine doses administered in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 125-30.
 76. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, et al. A comparison of 1850 MBq (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) ¹³¹I-iodine administered doses for recombinant TSH-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3542-6.
 77. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 431-6.
 78. Pitoia F, El Tamer E, Salvai ME, Niepomniszcze H. Protocol for thyroid remnant ablation after recombinant TSH in thyroid carcinoma. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 148-52.
 79. Häscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2006; 47: 648-54.
 80. Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with ¹³¹I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med* 2008; 49: 1776-82.
 81. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1674-85.
 82. Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1663-73.
 83. Alexander EK, Larsen PR. Radioiodine for thyroid cancer: is less more? *N Engl J Med* 2012; 366: 1732-3.