

Propuesta 2000 para el tratamiento y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides

C. BELZARENA^a, G. LAGO^b, R. LANG^a, V. ORTEGA^a, A. RODRÍGUEZ^c, S. CAPUTTI^d y F. CRESTANELLO^e

Cátedras de ^aEndocrinología, ^bMedicina Nuclear, ^cAnatomía Patológica, ^dRadiología y ^eCirugía. Hospital de Clínicas. Montevideo. Uruguay.

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) se comporta habitualmente como un tumor de baja agresividad para el que disponemos de tratamientos específicos y efectivos, con cuya aplicación tiene muy buen pronóstico. Sin embargo, hay algunos especialmente agresivos, a veces en pacientes mayores de 50 años, pero otras en jóvenes, que representan un desafío a la optimización de su tratamiento y seguimiento^{1,2}.

Por otra parte, en muchos casos no tenemos elementos clínicos ni histopatológicos que nos permitan predecir su evolución. Hemos visto casos de gran invasividad locorregional y que, sin embargo, con el tratamiento adecuado han tenido excelente evolución y durante largo plazo (¿curación?). En el otro extremo, existen casos que a pesar de presentarse clínicamente como un nódulo tiroideo inocente, han tenido un comportamiento locorregional agresivo o han producido metástasis distantes de forma temprana^{3,4}.

Por todo ello, cuando instituímos un tratamiento para un CDT, éste debe ser altamente eficaz de modo que no sea insuficiente en pacientes de alto riesgo ni excesivamente agresivo en pacientes de buen pronóstico. El cuestionamiento actual es si disponemos de algún modo de predecir el comportamiento agresivo como para efectuar un tratamiento adecuado y oportuno que pueda evitar o atenuar su agresividad.

En el tratamiento y seguimiento del CDT contamos con un valioso recurso (el yodo-131) que permite la detección de remanentes tumorales o metástasis y proporciona la posibilidad de destruirlos utilizando una dosis grande del mismo^{5,6}. En el momento actual uno de los desafíos de la oncología es lograr una sustancia con estas características, específica de cada tipo de tumor. En el CDT, el yodo-131 lo es desde hace más de 50 años. Sin embargo, si éste no es utilizado en la forma adecuada y en el momento oportuno, son más remotas las posibilidades de curación o de que las recidivas sean más tardías.

El motivo de este trabajo es una propuesta de escalonamiento y correcta utilización de los recursos diagnósticos y terapéuticos para el CDT en general, pero siempre adaptándose a cada paciente.

La evaluación de la evolución del CDT en un estudio prospectivo es muy dificultosa, por diversos motivos:

1. La larga evolución habitual de este tipo de tumores, en los que el seguimiento no debería ser menor de 20 años.

2. La velocidad de avance de los conocimientos médicos que obligaría a cambios en la conducta terapéutica antes del cumplimiento de dichos plazos, por un beneficio indispensable desde el punto de vista asistencial.

La experiencia en los resultados de las diferentes conductas terapéuticas se basa, por tanto, en su mayor parte, en trabajos retrospectivos y en vivencias clínicas⁷⁻⁹.

Correspondencia: Dra. C. Belzarena.
Avda. Luis P. Ponce, 1.316/701. 11300 Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: crisbelza@yahoo.com
mcbelza@montevideo.com.uy

Palabras clave: Carcinoma diferenciado de tiroides. Cirugía. Radioyodo. Levotiroxina. Tiroglubulina. Tiroidectomía.

Manuscrito recibido el 3-3-2000; aceptado para su publicación el 21-1-2001.

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL CDT

Se adjunta un esquema actual de propuesta de tratamiento y seguimiento del CDT (con excepción del microcarcinoma) explicándose en cada paso la fundamentación de las conductas aconsejadas (fig. 1).

Paso I

Tiroidectomía extensa

Es la que permite cumplir mejor los objetivos del tratamiento quirúrgico primario en el CDT, que son:

1. El control locoregional de la enfermedad, que debe ser lo más completo posible, adecuado al comportamiento biológico del tumor, realizable por cirujanos de capacitación usual, con mínimas secuelas especialmente neurológicas (recurrente, laríngeo externo) y paratiroidea, con mínima posibilidad de que sean luego necesarias intervenciones complementarias¹⁰⁻¹².

2. La creación de condiciones óptimas para la aplicación de otros métodos terapéuticos y el control correcto del seguimiento¹³⁻¹⁵.

Se ha demostrado mejor evolución a largo plazo de los pacientes a los que inicialmente se practicó una tiroidectomía extensa^{5,16} al resear focos contralaterales del carcinoma, disminuir las recurrencias locales y crear las condiciones óptimas para el seguimiento oncológico^{17,18}.

Anatomía patológica

Se ha logrado mayor precisión en:

1. La catalogación histopatológica de los CDT: el carcinoma papilar (CP) actualmente diagnosticado aun en ausencia de papilas basándose en sus características nucleares, y el carcinoma folicular (CF) que forma folículos y carece de los caracteres nucleares del papilar¹⁹⁻²².

2. El reconocimiento de variantes agresivas de estos tumores: del CP (esclerosante difuso, de células altas eosinófilas y de células columnares), del CF (la forma francamente invasora). Éstas, pese a su diferenciación histológica, se asemejan más en su comportamiento a los carcinomas poco diferenciados, en contraposición a las variantes habituales de estos tumores, de comportamiento en general indolente^{23,24}.

3. El reconocimiento de otros factores de agresividad generales o específicos para cada tipo de tumor y que se detallan en el cuadro situado a la derecha de los pasos I al IV del protocolo²⁵⁻²⁹ (fig. 1).

La calificación de la agresividad efectuada según lo antedicho modificará las conductas del tratamiento y seguimiento, como se indica en el protocolo.

Paso II. Evaluación del remanente tiroideo

Se realiza mediante una gammagrafía tiroidea con 1 mCi ¹³¹I (éste, al igual que el rastreo corporal, sería preferible efectuarlo con yodo-123⁶, si se contara con un ciclotrón en el área), un mes después de la tiroidectomía y con dieta previa restringida en yodo³⁰. Este plazo es suficiente para que la herida operatoria haya cicatrizado y el paciente esté en condiciones físicas y psíquicas de recibir la dosis ablativa.

Cuando el remanente tiroideo es todo un lóbulo debe considerarse la necesidad de reintervención quirúrgica, pues, en caso contrario, sería necesario administrar varias dosis de radioyodo para poder llegar a producir una ablación tiroidea completa³⁰. Si la determinación concomitante de LT₃, LT₄ y

hormona estimuladora del tiroides (TSH) evidencia un hipotiroidismo, se certifica la escasa cantidad de tejido tiroideo remanente y se aseguran las condiciones más favorables para recibir la dosis de radioyodo.

Paso III. Dosis ablativa de yodo-131

Se calcula de acuerdo con el riesgo de agresividad^{13,30-33}. Se ha demostrado una mejor evolución con mayor dosis inicial de yodo-131. Son muy pocas las ocasiones en que se administra una dosis por debajo de 100 mCi, solamente cuando en la gammagrafía no se ve tejido tiroideo funcional. En nuestra experiencia, aun en esos casos, en la captación posdosis se llega a comprobar un remanente tiroideo importante, por lo cual preconizamos administrar siempre la dosis ablativa³⁴⁻³⁷.

En el uso de yodo-131, tanto para rastreo corporal como para las dosis terapéuticas, se deben seguir los criterios internacionales de protección radiológica y descartar embarazo previamente, en todas las mujeres en edad fértil.

Paso IV. Hormonoterapia tiroidea

Una vez realizada la ablación tiroidea quirúrgica y con radioyodo, la terapia supresiva con hormona tiroidea es el tratamiento definitivo más importante³⁸. Este concepto se basa en la demostración de que tanto el tejido tiroideo normal como el del carcinoma diferenciado y el de sus metástasis son sensibles a la TSH³⁹, la cual incrementa el crecimiento de los tumores diferenciados y su indiferenciación a tumores anaplásicos no dependientes de TSH⁴⁰. La hormonoterapia tiroidea se inicia a las 48 h de la administración del yodo-131 ablativo y se aumenta progresivamente la dosis hasta lograr la que se considera adecuada. El advenimiento de ensayos para determinar TSH de tercera y cuarta generación ha permitido optimizar esta dosis y fijar con mayor exactitud el objetivo en las concentraciones de TSH⁴¹⁻⁴³: < 0,1 mU/l en los poco agresivos a < 0,01 mU/l en los muy agresivos^{9,44}.

Este es el objetivo genérico, pero es de fundamental importancia adaptarlo a cada enfermo, de acuerdo con las características del tumor y las del paciente, considerando los beneficios de la prevención y/o tratamiento de la recidiva o metástasis frente a los riesgos cardiovasculares y óseos^{9,45} (otra posibilidad es minimizar estos riesgos con terapéuticas concomitantes adecuadas).

Alcanzada la dosis adecuada de hormonas tiroideas, se dosificará periódicamente la tiroglobulina (Tg) como marcador tumoral del CDT. El desarrollo de técnicas de mayor sensibilidad y especificidad para Tg ha mejorado la evaluación de estos pacientes, para lo que no resulta útil valorar las concentraciones aisladas sino las curvas de Tg en el seguimiento. Los intervalos de normalidad son diferentes si la Tg se dosifica bajo tratamiento o si éste se suspende para efectuar rastreos corporales en que está sobreestimulada por TSH. Eso se explicará más detalladamente en los pasos V y VI.

La determinación de Tg se hará simultáneamente con la de anticuerpos antitiroglobulina (Ac anti-Tg) ya que si éstos son positivos pueden ocasionar falsos positivos o negativos de la tiroglobulina⁴⁶⁻⁵². Es importante que la Tg y los Ac anti-Tg se efectúen en cada paciente siempre con los mismos métodos y que sean de alta sensibilidad (radioinmuno-lógicos o mediante quimioluminiscencia).

Paso V

A los 6 meses de la dosis ablativa de yodo-131, se evaluará si existe tejido tiroideo remanente; para ello se efec-

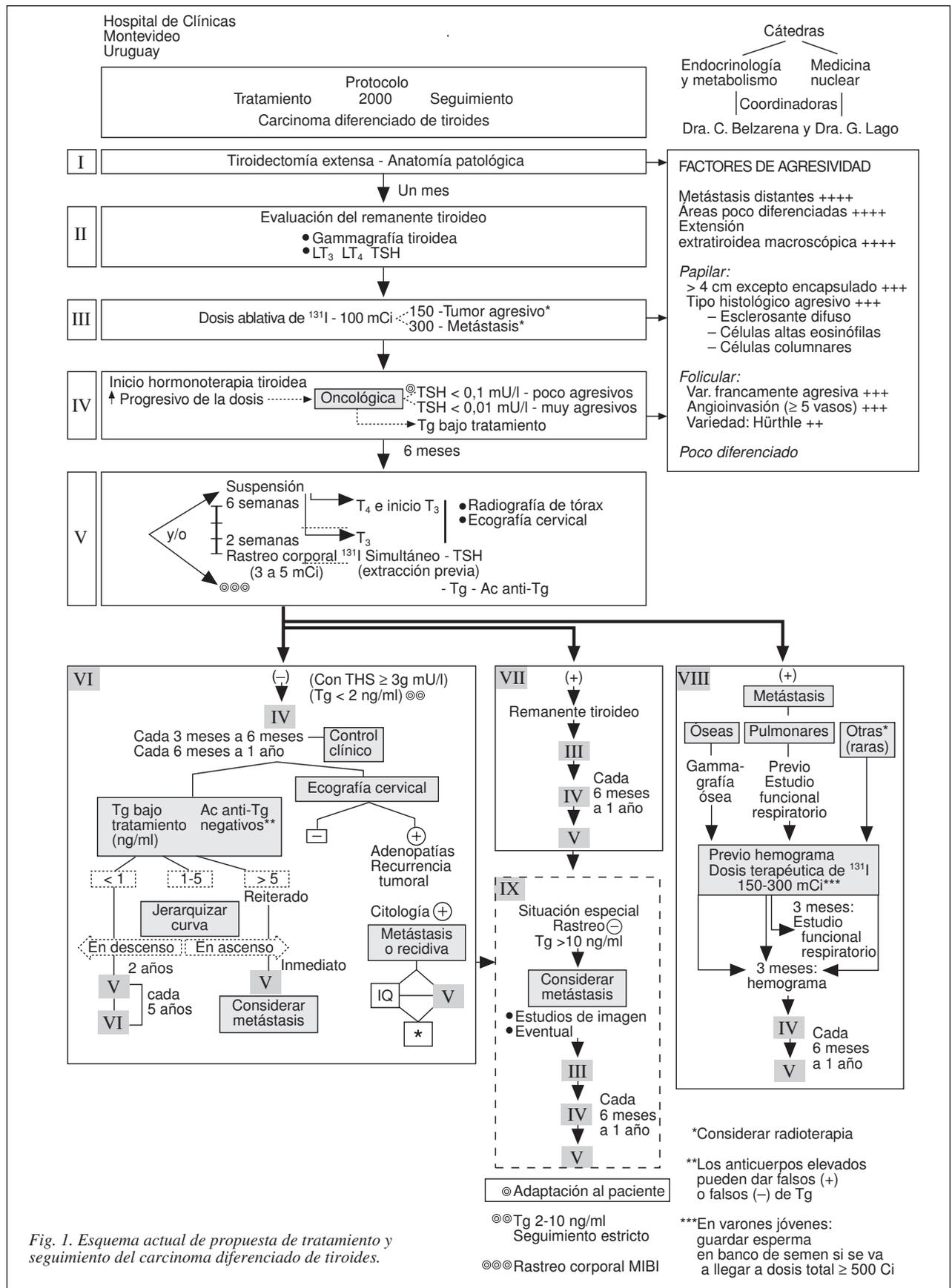


Fig. 1. Esquema actual de propuesta de tratamiento y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides.

TABLA 1. Evaluación ultrasonográfica cervical

Remanente tiroideo “normal”	Persistencia o recurrencia tumoral
Homogéneo o heterogéneo sin nódulos	Nódulo(s)
Posibles calcificaciones dispersas	Hipoecoico Márgenes extratiroides Invasión extratiroides Microcalcificaciones
Doppler color-power angio Vascularización escasa	Vascularización central caótica múltiples ovillos shunts arteriovenosos

TABLA 2. Evaluación ultrasonográfica cervical

Adenopatías inflamatorias	Adenopatías metastásicas
Ovales	Redondeadas
Hipoecogénicas	Hipo o isoecogénicas
Sin áreas quísticas	Posibles áreas quísticas
Márgenes netos	A veces márgenes irregulares
No microcalcificaciones	Posibles microcalcificaciones
Doppler color-power angio Vascularización central (sinus linfático)	Vascularización periférica

tuará un rastreo corporal con 3 a 5 mCi de yodo-131^{6,53} suspendiendo la levotiroxina (LT₄) durante 6 semanas antes e indicando triyodotironina (T₃) para evitar síntomas prolongados de hipotiroidismo. Esta última, de vida media más corta, se suspenderá 2 semanas antes del rastreo corporal para lograr un aumento de TSH⁵⁴. El rastreo corporal se efectúa con estas dosis de yodo-131 porque se consideran adecuadas para identificar tejido tiroideo remanente, o metástasis, en un alto porcentaje, pero no tan elevadas como para producir el fenómeno de atontamiento (*stunning*)^{6,7,54}.

Por lo antedicho, el rastreo corporal se hará simultáneamente con la determinación de TSH, Tg y Ac anti-Tg (la extracción de sangre debe ser previa a la administración de yodo-131 para evitar la manipulación de sangre contaminada con radiactividad y un posible aumento de Tg posyodo-131).

Para evitar la suspensión de hormonas tiroideas y las molestias del hipotiroidismo, así como la sobreestimulación de TSH de los posibles remanentes o metástasis tumorales, se está evaluando, en algunas situaciones, la opción de efectuar el rastreo corporal con MIBI ^{99m}Tc como marcador de actividad tumoral^{55,56}.

En este período se realizarán exámenes complementarios como la ultrasonografía cervical, cuyo valor será analizado en el paso VI, y la radiografía de tórax, para evaluar enfermedad persistente o recurrente locorregional y/o metastásica. De acuerdo con los resultados, se pasará a los pasos VI, VII, VIII o IX.

Paso VI

Si el rastreo corporal es negativo, con TSH ≥ 30 mU/l y la Tg < 2 ng/ml con Ac anti-Tg negativos, se aleja la posibilidad de enfermedad oncológicamente activa⁵⁷.

Serán fundamentales, además de los controles clínicos cada 3 o 6 meses, el seguimiento de Tg-Ac anti-Tg bajo tratamiento y la ultrasonografía (US) cervical que debe hacerse con Doppler color y *power* angio.

El advenimiento de equipos de ultrasonidos de alta resolución ha mejorado sustancialmente el seguimiento oncológico tiroideo siempre que la exploración sea realizada por

un médico experimentado. Hay que señalar que, aunque la ablación tiroidea con radioyodo haya sido “completa”, puede observarse tejido residual cicatricial. Las características US ayudan a detectar de forma temprana las recidivas y/o metástasis cervicomediastínicas⁶, y a diferenciar el “remanente tiroideo normal” de la persistencia o recurrencia tumoral en el lecho tiroideo (tabla 1) y las adenopatías que se consideran metastásicas de las inflamatorias (tabla 2)⁵⁸⁻⁶³.

De acuerdo con las evaluaciones clínicas, US, de Tg y Ac anti-Tg, se podrán dar diversas situaciones:

1. Controles clínicos y US normales con Ac anti-Tg negativos y Tg bajo tratamiento:

a) < 1 ng/ml. Se podrán espaciar los controles con rastreo corporal (volver al paso V) a los 2 años de la primera vez y posteriormente cada 5 años, de mantenerse los controles evolutivos favorables.

b) 1 y 5 ng/ml. Jerarquizar la curva de Tg, repetida con mayor periodicidad, para evaluar si está en descenso o en ascenso y actuar de acuerdo con el esquema como en a) o en c), respectivamente.

c) > 5 ng/ml reiterado. Considerar metástasis y en forma inmediata volver al paso V⁶⁴⁻⁶⁹. Establecer un valor límite de Tg siempre es arbitrario. Sin embargo, conociendo este hecho creemos de utilidad establecer: a) se aleja la posibilidad de enfermedad oncológicamente activa cada vez con rangos más bajos de Tg, para muchos autores sólo cuando la Tg es indetectable, y b) los rangos de Tg que transcribimos deben ser tomados como una guía (y no en valor absoluto) tanto para alejar la posibilidad de enfermedad oncológicamente activa como para considerarlos sospechosos de persistencia de tejido en el lecho tiroideo, metástasis o recurrencia⁶⁹.

2. Controles clínicos y US sugestivos de recurrencia tumoral o metástasis locorregional; se deberá efectuar estudio citológico que de ser confirmatorio planteará volver al paso V y/o intervención quirúrgica y/o radioterapia.

Paso VII

Si el rastreo corporal fuera positivo por persistencia del remanente tiroideo, se considerará volver a los pasos III, IV y V de acuerdo con la magnitud del mismo.

Paso VIII

Si el rastreo corporal fuera positivo por metástasis, se debe realizar además una captación de yodo-131 para prever la efectividad de la dosis y ajustar el cálculo. De acuerdo con la localización de las mismas, se seguirá la secuencia señalizada de estudios y tratamientos⁷⁰⁻⁷³.

Posteriormente a la dosis de yodo-131 (entre 150 y 300 mCi), a las 48 h, se reiniciará el paso IV y cada 6-12 meses el paso V.

Paso IX

Ante la situación especial de rastreo corporal negativo, con TSH ≥ 30 mU/l y la Tg elevada (≥ 10 ng/ml), reiterada, habrá que considerar la posibilidad de metástasis no captantes de yodo-131⁵⁷, efectuar otros estudios de imagen y volver a los pasos III, IV y V⁷⁴⁻⁷⁶.

El fundamento de administrar en estas condiciones una dosis ablativa de yodo-131^{77,78} es que metástasis que no captan de 3 a 5 mCi de yodo-131 pueden captar dosis terapéuticas altas. Este hecho se ve más frecuentemente en las metástasis pulmonares^{78,79}.

Desde el punto de vista práctico, para el seguimiento de cada pacientes, utilizamos una ficha de control oncológico

que permite visualizar los caracteres del paciente, del tumor y sus tratamientos, así como las fechas en que fueron efectuados los distintos estudios, y el resultado de los mismos. Esta nos ha sido particularmente útil para visualizar, por ejemplo, la evolución de los valores de tiroglobulina, paralelamente a los de anticuerpos antitiroglobulina y en correlación con las concentraciones de TSH (inhibida o elevada). Asimismo, es útil para ver si se cumple el objetivo en cuanto a TSH y la respuesta de todos estos parámetros a las distintas medidas terapéuticas. Creemos que estas fichas nos permitirán, también, evaluar mejor, en el futuro, la evolución de los distintos tipos de tumores y su respuesta a las medidas terapéuticas. Adjuntamos una ficha en blanco (anexo 1) y otra con un ejemplo de seguimiento de un caso clínico (anexo 2).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Sin duda, en poco tiempo, y con los nuevos avances que se produzcan, este protocolo seguirá sufriendo modificaciones que permitirán optimizar más aún el tratamiento y seguimiento de los pacientes con CDT.

En un futuro inmediato

1. El logro de determinaciones de tiroglobulina de mayor sensibilidad y especificidad:

- Utilizando análisis no influenciados por los anticuerpos antitiroglobulina.
- Detectando sus concentraciones pre y postadministración de TSH recombinante humana (rhTSH)⁸⁰⁻⁸².

2. La posibilidad de la realización de rastreos corporales con yodo-131 sin suspensión previa de la hormonoterapia tiroidea con la administración de la rhTSH^{37,80-88}.

3. La posibilidad de la utilización del litio pre y posdosis ablativas o terapéuticas de yodo-131 para aumentar su efectividad^{37,83}.

4. La posibilidad de la utilización del ácido cis-retinoico como promotor de la diferenciación celular en los tumores no captantes o débilmente captantes de radioyodo⁸⁴⁻⁸⁷.

En un futuro más lejano

1. La aplicación de técnicas de biología molecular para el reconocimiento de mutaciones que identifiquen a los individuos con inestabilidad genética en cuanto a propensión a tumorigénesis tiroidea.

2. La terapia génica como modalidad complementaria, o quizás algún día sustitutiva, de las terapéuticas aquí planteadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sweeney DC, Johnston GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 803-839.
2. Fiedler RP. Follicular carcinoma of the thyroid. En: Cobin RH, Sirota DK, editores. *Malignant tumors of the thyroid. Clinical concepts and controversies*. Nueva York: Springer-Verlag, 1992; 16-31.
3. Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfman SG. Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med* 1980; 21: 733-737.
4. Laskin WB, James P. Occult papillary carcinoma of the thyroid with pulmonary metastases. *Hum Pathol* 1983; 13: 83-85.
5. Mazzaferri EL. Carcinoma of follicular epithelium: radioiodine and other treatment outcomes. En: Braverman LE, Utiger RD editores. *The thyroid: a fundamental and clinical text* (7.ª ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven Pub, 1996; 922-945.
6. Galloway RJ, Smallridge RC. Imaging in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 25: 93-113.
7. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Johnston DA, Ordoñez NG et al. The results of various modalities of treatment of well-dif-

- ferentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714-720.
8. Altschuler N, Degrossi OJ, Fadel A, Gutiérrez S, Rozados I, Watanabe T. Protocolo para el tratamiento complementario y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CaDT) mediante el empleo de radioisótopos. *Rev Arg Endocrinol Metab* 1996; 33: 175-182.
9. Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 500-515.
10. Ain K. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 711-760.
11. Bramley M, Harrison J. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996; 83: 1674-1683.
12. Delgado B, Botta F, Mazzone L, Méndez L, Pareyro de Morelli A, Perinetti H et al. Carcinoma diferenciado de tiroides. *Clínicas Quirúrgicas de la Facultad de Medicina*. Montevideo: Librería Médica Editorial, 1992; 11: 1-158.
13. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 761-801.
14. National Cancer Institute PDQ Treatment Health Professionals. Thyroid Cancer. URL: <http://cancermet.nci.nih.gov/>
15. Tezelman S, Clark O. Current management of thyroid cancer advances in surgery 1995; 28: 191-221.
16. Schwartz A, Friedman E. Surgery for well differentiated thyroid carcinoma. En: Cobin RH, Sirota DK, editores. *Malignant tumors of the thyroid. Clinical concepts and controversies*. Nueva York: Springer-Verlag, 1992; 65-85.
17. Tisell L. Role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid carcinomas. *Br J Surg* 1998; 85: 1025-1026.
18. Young E, Soh E, Clark O. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 115-139.
19. Hefer T, Joachims H, Eitan A, Munichor M. Are the morphology of the papillary thyroid carcinoma and the tumour's behaviour correlated? *J Laryngol* 1996; 110: 704-705.
20. Hedinger C, Williams E, Sobin L. WHO histological classification of thyroid tumor. A commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63: 908-911.
21. Livolsi V. Papillary lesions of the thyroid, in livolsi. *Surgical pathology of the thyroid. Major problems in pathology*. Filadelfia: WB Saunders Company, 1990; 136-172.
22. Pilotti S, Collini P, Mariani M, Bongarzone I, Vigneri P, Cipriani S et al. Insular carcinoma A distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1997; 31: 1466-1473.
23. Sakamoto A. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. En: Schmid K, Böcker W, editores. *Thyroid pathology. Current Topics in Pathology*. 91. Berlín: Springer, 1997; 45-50.
24. Sakamoto A, Kasai N, Sugao H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 1983; 52: 1849-1855.
25. Franssila KO. Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer* 1995; 36: 1138-1146.
26. Lang W, Choritz H, Hundenshagen H. Risk factors in follicular carcinomas. A retrospective follow up study covering a 14 year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 246-255.
27. Mazzaferri E. Papillary thyroid carcinoma. Factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987; 14: 315-322.
28. Rodríguez J, Moreno A, Parrilla P, Sola J, Soria T, Tebar FJ et al. Papillary thyroid microcarcinoma. Clinical study and prognosis. *European Journal of Surgery. Acta Chirurgica* 1997; 163: 255-259.
29. Roai J. Follicular carcinoma. En: Rosai J, Carganguiu M, DeLellis R, editores. *Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor Pathology. Third series*. Washington DC: AFIP, 1990; 49-63.
30. Hershman JM, Gordon HE. Differentiated thyroid carcinoma. Wayne Bardin C. *Current therapy in Endocrinology and Metabolism* (6.ª ed.). St. Louis: Mosby, 1997; 122-126.
31. Farid N, Zou M, Shi Y. Genetics of follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 865-883.
32. Gimm O, Dralle H. Surgical strategies in papillary thyroid carcinoma. En: Schmid KW, Böcker W, editores. *Current topics in pathology*. Berlín, Heidelberg: Springer-Verlag, 1997; 91: 51-64.
33. Kenneth BA. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assesment, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 711-760.
34. Freitas JE. Therapy of differentiated thyroid cancer. En: Freeman LM, Weisman HS, editores. *Nucl Med Annual*. Nueva York: Raven Press, 1998; 883-105.
35. Hurley JR, Becker DV. The use of radioiodine in the management of thyroid cancer. En: Freeman LM, Weisman HS, editores. *Nucl Med Annual*. Nueva York: Raven Press, 1983; 329-384.
36. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodine on the uptake of ablation iodine 131. *Thyroid* 1994; 4: 49-54.
37. Reynolds JC, Robbins J. The changing role of radioiodine in the management of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl* 1997; 27: 152-164.
38. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 492-502.
39. Larsen PR, DeRubertis F, Yamashita K, Dekker A, Field JB. In vitro demonstration of iodine-trapping defect but normal thyrotropin (TSH) responsiveness in benign and malignant "cold" thyroid nodules. *Trans Assoc Am Physicians* 1972; 85: 309-316.

40. Segal RL. Radioactive Iodine Treatment of Thyroid Carcinoma. En: Cobin RH, Sirota DK, editors. Malignant tumors of thyroid. Nueva York: Springer-Verlag, 1992; 101-111.
41. Spencer CA, Lopresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 453-460.
42. Franklyn JA, Black EG, Betteridge J, Sheppard MC. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with over hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1368-1371.
43. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, MacKenzie F, Beckett GJ, Wilkinson E. Interlaboratory/Intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clin Chem* 1995; 41: 367-374.
44. The American Association of Clinical Endocrinologists. AACE clinical practice guidelines for the management of thyroid carcinoma [en línea]. c 1997. [Consulta: 29 abr. 1998].
45. Hossein G, Face F. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 777-800.
46. Bodlaender P, Arjonilla JR, Twome SL. Sensitive radioimmunological screening test for antithyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem* 1978; 24: 272-274.
47. Feldt-Rasmussen U, Rasmussen K. Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin auto-antibodies (Tg Ab). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and Tg Ab in vitro and in vivo. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 571-576.
48. Ligabue A, Poggioli MC, Zucchini A. Interface of specific autoantibodies in the assessment of serum thyroglobulin. *J Nucl Biol Med* 1993; 37: 273-279.
49. Ratcliffe IG, Ayoub L, Pearson D. The measurement of serum thyroglobulin in the presence of thyroglobulin antibodies. *Clin Endocrinol* 1981; 15: 507-518.
50. Spencer CA. Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies. *Clin Chem* 1996; 42: 661-663.
51. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem* 1996; 42: 164-173.
52. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 841-863.
53. McClellan D, Francis G. Thyroid cancer in children pregnant women, and patients with Grave's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 27-48.
54. Schwartz DC, Johnston GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 803-839.
55. Russo R, Coli A, Cappagly M, Leoncini R, Poggi P, Montepagani A et al. Tc 99m Sestamibi scan in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1996; 23 [resumen 11].
56. Meyer G, Klene U, Tiling R, Stein K, Hahn K. Tc 99m Sestamibi whole body scintigraphy: an useful tool in the follow up of patients with differentiated thyroid carcinoma [resumen 12]. *Eur J Nucl Med* 1996; 23 (Supl 5): S5.
57. Haugen BR, Pacini F, Reiners CH, Schlumberger M, Landenson PW, Sherman SI et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877-3885.
58. Fugazzola C, Solbiati L, Pregariz M, Bergamo Andreis IA, Carbognin G et al. Morphologic imaging of thyroid carcinoma. *Chirug Ital* 1994; 46: 12-20.
59. Gretchen AW, Gooding MD. Sonography of the thyroid and parathyroid. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 967-989.
60. Hatabu H, Kasagi K, Yamamoto K, Iida Y, Misaki T, Hidaks A et al. Cystic papillary carcinoma of the thyroid gland: A new sonographic sign. *Clin Radiol* 1991; 43: 121-124.
61. Solbiati L, Arsizio B, Ballarati E, Cioffi V, Poerio N, Croce F. Microcalcifications: A clue in the diagnosis of thyroid malignancies. *Radiology* 1990; 177 (Supl): 140.
62. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 941-954.
63. Santos Martín E, Saiz Ayala A, Lozano Setién E. Técnicas de imagen para el estudio del espacio visceral del cuello. Tiroides y paratiroides. *Endocrinología* 1999; 46: 123-137.
64. Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981; 71: 806-814.
65. Kumar A, Shah DH, Thakare UR. Biochemical characterization of serum thyroglobulin from patients with bone metastases from follicular carcinoma of the thyroid. *Ind J Biochem Biophys* 1991; 28: 198-205.
66. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, De Groo LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 98-105.
67. Pacini F, Lari R, Mazzeo S. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppression therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 1985; 23: 405-411.
68. Van Herle AJ, Brown DG. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. En: Freeman LM, Weisman HS, editores. Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. Nueva York: Raven Press, 1990; 473-484.
69. Cailleux AF, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic Iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 175-178.
70. O'Connell ME, Flower MA, Hinton PJ. Radiation dose assessment in radioiodine therapy. Dose response relationship in differentiated thyroid carcinoma using quantitative scanning and PET. *Radiother Oncol* 1993; 28: 16-26.
71. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
72. Bierwales MH. Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases. Statics following University of Michigan. *J Nucl Med* 1984; 25: 1287-1293.
73. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patient normal chest x rays. *J Nucl Med* 1988; 29: 179-204.
74. Lubin E, Mefchlis-Frishi S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Abraham A et al. Serum Thyroglobulin and Iodine-131 hole - body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1994; 35: 257-262.
75. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Cecarelli C et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin. *J Nucl Med* 1987; 28: 1888-1891.
76. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Tiodine-131 therapy for thyroid cancer in patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1488-1492.
77. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: Papillary and follicular. En: Mazzaferri EL, Samaan N, editores. Endocrine tumors. Cambridge: Blackwell Scientific Publications, Inc., 1993; 278-333.
78. Mazzaferri EL. Treating high thyroglobulin with radioiodine: a magic bullet or a shot in the dark? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1485-1487.
79. Rudavsky AZ, Freeman LM. Treatment of scan-negative, thyroglobulin-positive metastatic thyroid cancer using radioiodine 131I and recombinant human thyroid stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 11-14.
80. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS et al. Diagnostic use of human recombinant thyrotropin in patient with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endoc Metab* 1994; 78: 181-196.
81. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: impact of therapy. *Rev Arg Endocrinol Metab* 1999; 36: 17-23.
82. Landenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Crucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patient with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 888-896.
83. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC et al. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 912-916.
84. Grünwald F, Menzel C, Bender H, Palmado H, Otte R, Fimmers R et al. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1903-1906.
85. Grünwald F, Pakos E, Bender H, Menzel C, Otte R, Palmado H et al. Redifferentiation therapy with retinoic acid in follicular thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1555-1558.
86. Simon D, Köehrlé J, Reiners C, Boerner A, Schmutzler C, Mainz K et al. Redifferentiation therapy-induced acid in follicular thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1555-1558.
87. Simon D, Köehrlé J, Schmutzler C, Mainz K, Reiners C, Röher HD. Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 12-14.
88. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9: 421-427.

