

## **NUEVOS ASPECTOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES. II. SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES**

JUAN J. DíEZ

*Académico Correspondiente de la Real Academia de Doctores de España*

*Sección 4.ª, Medicina*

[jdiez.hrc@salud.madrid.org](mailto:jdiez.hrc@salud.madrid.org)

### **INTRODUCCION**

El manejo clínico de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides no acaba con los procedimientos diagnósticos y la aplicación de las medidas terapéuticas iniciales que se comentaron en la primera parte de esta revisión. Es necesario un seguimiento clínico y una vigilancia continua de la posible aparición de recidivas. En la mayoría de los pacientes que no presentan datos sugestivos de recidiva, la determinación de tiroglobulina y la ecografía cervical serán suficientes para un seguimiento adecuado. Si existe evidencia clínica o bioquímica de persistencia o recidiva de la enfermedad está indicada la realización de otras pruebas diagnósticas para localizar la enfermedad, tales como el rastreo corporal con radioyodo, la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM,) o diversos tipos de exploraciones gammagráficas. En pacientes con evidencia de metástasis la tomografía de emisión de positrones (PET) con  $^{18}\text{F}$ -fluoro-desoxiglucosa (FDG) puede aportar información pronóstica útil.

En el presente artículo nos ocupamos de los criterios actuales empleados en el seguimiento de estos pacientes, así como del tratamiento de las complicaciones que pueden surgir a lo largo del seguimiento (recidivas locales, metástasis locorregionales, metástasis a distancia, enfermedad avanzada).

### **CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA TUMORAL**

El seguimiento de los pacientes debe ser diferente según el riesgo de recidiva tumoral. Es útil tener en cuenta ciertos parámetros clínicos y anatómicos para poder clasificar a los pacientes en grados diferentes de riesgo. Los pacientes de bajo riesgo de recidiva o persistencia de la enfermedad después del tratamiento inicial con cirugía y radioyodo se caracterizan por la presencia de los siguientes datos (1): ausencia de metástasis locales o a distancia, resección tumoral completa macroscópica, ausencia

de invasión en tejidos locorreregionales, ausencia de histología agresiva (carcinoma de células altas, de células columnares, insular), ausencia de invasión vascular, ausencia de captación de yodo-131 fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo corporal realizado después del tratamiento ablativo de restos. El riesgo intermedio viene definido por la presencia de: invasión microscópica tumoral en tejidos blandos peritiroideos en la cirugía inicial, tumor con histología agresiva o invasión vascular. Finalmente los pacientes con riesgo alto de recidiva se caracterizan por: invasión tumoral macroscópica, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia y captación de yodo-131 fuera del lecho tiroideo en el rastreo post-ablativo.

Para el seguimiento a largo plazo de los pacientes también es útil conocer quiénes están libres de tumor y quiénes tienen enfermedad persistente o recurrente. En el momento actual, la ausencia de enfermedad, en los pacientes tratados mediante tiroidectomía total o casi total y ablación de restos tiroideos, se define por el cumplimiento de los siguientes criterios: ausencia de evidencia clínica de tumor, ausencia de tumor en pruebas de imagen (ausencia de captación fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo corporal tras tratamiento, en un rastreo diagnóstico reciente o en la ecografía tiroidea) y tiroglobulina indetectable durante la supresión con hormona tiroidea y la estimulación con hormona estimulante del tiroides (tirotropina, TSH), en ausencia de anticuerpos antitiroideos (1, 2).

## **DETERMINACIONES DE TIROGLOBULINA**

La cuantificación de la concentración sérica de tiroglobulina tiene una gran sensibilidad y especificidad en la detección de recidivas del cáncer de tiroides, especialmente tras tiroidectomía y ablación con radioyodo. La tiroglobulina puede determinarse de tres modos: bajo tratamiento con tiroxina (no estimulada), estimulada con TSH endógena mediante la retirada de tiroxina durante 3-5 semanas, o estimulada con TSH humana recombinante (rhTSH) (Figura 1). La sensibilidad de la prueba es mayor para la tiroglobulina estimulada. Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina o la ausencia de secreción de tiroglobulina por el tumor pueden ser causa de ausencia de detección de niveles elevados de tiroglobulina sérica, aun en los casos de estimulación de TSH.

### **Fundamento**

Tras una lobectomía, los niveles de tiroglobulina descienden por debajo de 10 ng/ml, en tratamiento con hormona tiroidea y en ausencia de enfermedad metastásica. Sin embargo, tras tiroidectomía total y ablación con radioyodo la tiroglobulina sérica debe ser indetectable (3). De este modo, una tiroglobulina indetectable en presencia de niveles altos de TSH excluye la presencia de enfermedad residual o metástasis en más del 99% de los casos. Por el contrario, una concentración elevada de tiroglobulina en presencia de TSH suprimida indica la presencia de tejido tiroideo residual, aunque no puede distinguir entre metástasis y enfermedad nodular. No obstante, una concentración baja de tiroglobulina durante el tratamiento con hormona tiroidea no siempre excluye la enfermedad metastásica. La determinación de tiroglobulina es más útil cuando el nivel de TSH está elevado, ya sea por retirada de levotiroxina o por administración de rhTSH (4, 5). Actualmente se considera que una

**I. Cuantificación de tiroglobulina basal y estimulada**

Día	1	2	3	4	5
rhTSH	rhTSH, 0,9 mg IM	rhTSH, 0,9 mg IM	TSH		TSH, TG, anti-TG
Extracciones sanguíneas	TSH, TG, anti-TG				

**II. Cuantificación de tiroglobulina estimulada y rastreo diagnóstico**

Día	1	2	3	4	5
rhTSH	rhTSH, 0,9 mg IM	rhTSH, 0,9 mg IM			
Radiyodo			Yodo-131, 2-5 mCi		
Extracciones sanguíneas	TSH, TG, anti-TG		TSH		TSH, TG, anti-TG
Rastreo					Rastreo corporal

**III. Realización de pruebas diagnósticas en casos de no remisión**

Día	1	2	3	4	5
rhTSH	rhTSH, 0,9 mg IM	rhTSH, 0,9 mg IM			
Extracciones sanguíneas			TSH		TSH, TG, anti-TG
Pruebas de imagen	TSH, TG, anti-TG		PET-FDG		Ecografía

**IV. Tratamiento ablativo con radiyodo tras tiroglobulina humana recombinante**

Día	1	2	3	4	5
rhTSH	rhTSH, 0,9 mg IM	rhTSH, 0,9 mg IM			
Radiyodo			Yodo-131, Dosis terapéutica		
Extracciones sanguíneas	TSH, TG, anti-TG		TSH		TSH, TG, anti-TG
Rastreo					Rastreo corporal

Figura 1. Protocolo de empleo de tirotrópina humana recombinante (rhTSH) para estimulación de tiroglobulina, para la realización de procedimientos diagnósticos y para tratamiento con radiyodo

concentración de tiroglobulina estimulada superior a 2 ng/ml es altamente sospechosa de enfermedad persistente o recurrente (6).

## **Indicaciones**

La tiroglobulina debe cuantificarse cada 6-12 meses en pacientes tratados con cirugía más radioyodo. Para el seguimiento inicial de pacientes tratados mediante tiroidectomía más ablación con radioyodo, se recomienda cuantificación de tiroglobulina con TSH suprimida más ecografía cervical, seguido de cuantificación de tiroglobulina con estímulo de TSH cuando la tiroglobulina con TSH suprimida es indetectable. Ello es así porque algunos pacientes con tiroglobulina menor de 1 ng/ml con TSH suprimida presentarán tiroglobulina superior a 2 ng/ml cuando la determinación se realiza en presencia de concentraciones elevadas de TSH, lo que se considera indicativo de persistencia del tumor.

## **Procedimiento**

Se recomienda utilizar un método inmunométrico, a ser posible siempre en el mismo laboratorio y con cuantificación simultánea de anticuerpos anti-tiroglobulina. La sensibilidad funcional del ensayo debe ser inferior a 0,1 ng/ml. El empleo de ensayos de tiroglobulina de alta sensibilidad (< 0,1 ng/ml) aporta ventajas sobre los ensayos tradicionales con sensibilidad en torno a 1 ng/ml. Un estudio reciente ha demostrado que sólo una minoría de los pacientes de bajo riesgo de recidiva que presentan valores indetectables de tiroglobulina de alta sensibilidad bajo tratamiento con tiroxina, en ausencia de interferencia de anticuerpos y con ecografía cervical negativa, presentarán tiroglobulina mayor de 2 ng/ml en presencia de TSH alta (7). Algunos autores opinan, por tanto, que estos pacientes, no precisan ser sometidos a análisis de tiroglobulina estimulada, ya que las recidivas son raras (7).

En los ensayos inmunométricos de tiroglobulina, la presencia de anticuerpos frente a esta proteína origina un falso descenso de las concentraciones del antígeno. Esto puede ocurrir en hasta un 25% de los pacientes con cáncer de tiroides. Además, la determinación de tiroglobulina pierde sensibilidad en pacientes con metástasis ganglionares cervicales o con tumores menos diferenciados (falsos negativos). En estos casos, un nivel creciente de tiroglobulina suele indicar enfermedad persistente.

## **Estímulo con TSH endógena o exógena**

Los niveles de tiroglobulina habitualmente son más bajos cuando se emplea rhTSH que cuando se utiliza la retirada de la tiroxina para elevar la TSH endógena. No obstante, cualquier nivel detectable de tiroglobulina debe ser tenido en cuenta en los pacientes tratados con cirugía y radioyodo. La ablación con radioyodo mejora la especificidad de la prueba, mientras que la estimulación de TSH mejora la sensibilidad sin disminuir la especificidad.

En los pacientes de muy bajo riesgo tratados con cirugía tiroidea no total o con tiroidectomía total sin ablación con radioyodo la cuantificación de tiroglobulina tam-

bién es útil. No se recomienda, en estos casos, la retirada de la tiroxina ni el estímulo con rhTSH para cuantificar la tiroglobulina sérica (8). En estos pacientes la presencia de una concentración de tiroglobulina superior a 2 ng/ml y con tendencia creciente en el tiempo suele indicar enfermedad recurrente o persistente.

## **ECOGRAFÍA CERVICAL**

La ecografía cervical permite detectar adenopatías de pocos milímetros y evaluar tanto el lecho tiroideo como los compartimentos central y laterales del cuello. Debe realizarse a los 6 y 12 meses después de la cirugía y después de forma anual durante al menos 3-5 años. En las adenopatías de más de 5 mm que persisten a lo largo de varios meses la especificidad de la ecografía se ve incrementada si se emplea una punción-aspiración para citología y para determinación de tiroglobulina en el aspirado (9).

Algunos pacientes con metástasis ganglionares pequeñas pueden presentar resultados falsos negativos en la determinación de tiroglobulina, incluso tras estímulo con rhTSH. Estos casos, sin embargo, suelen ser detectables por ecografía cervical (10).

## **RASTREO CORPORAL TOTAL CON RADIOYODO**

### **Fundamento**

El rastreo diagnóstico se realiza mediante la administración de una actividad baja de yodo-131 (2-5 mCi) y una gammagrafía corporal total realizada dos o tres días después con una gammacámara equipada con colimadores de alta energía. En los últimos años el rastreo diagnóstico ha pasado a un segundo plano en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado tiroideo, ya que se ha demostrado que sólo es útil para detectar una captación extratiroidea en los pacientes que presentan tiroglobulina detectable con TSH alta. Además, la ecografía es más sensible que el rastreo diagnóstico en la detección de adenopatías.

### **Indicaciones**

Actualmente se considera que el rastreo corporal con radioyodo después de la ablación con yodo-131 tiene una sensibilidad baja y no es necesario en pacientes de bajo riesgo que se encuentran clínicamente libres de enfermedad residual y presentan niveles indetectables de tiroglobulina con TSH estimulada y ecografía cervical negativa. En pacientes con riesgo intermedio o alto el rastreo diagnóstico 6-12 meses después de la ablación de restos puede ser de valor en el seguimiento. En pacientes con anticuerpos anti-tiroglobulina la presencia de tiroglobulina indetectable no puede interpretarse como criterio de remisión estos pacientes pueden ser controlados con rastreos diagnósticos periódicos y ecografía cervical.

## Procedimiento

Para la realización de un rastreo diagnóstico deben lograrse concentraciones de TSH superiores a 30 mU/l. Ello puede llevarse a cabo mediante la retirada del tratamiento con tiroxina, o bien mediante la administración de rhTSH. En este último caso se administran dos inyecciones de 0,9 mg de rhTSH por vía intramuscular en dos días consecutivos. El yodo-131 se administra el día siguiente a la segunda inyección. La tiroglobulina se determina a los tres días de la segunda inyección, esto es, el mismo día que se realiza el rastreo diagnóstico (Figura 1). La adición de la determinación de tiroglobulina al rastreo con radioyodo incrementa la sensibilidad para la detección de enfermedad metastásica.

En un estudio se evaluó el empleo de rhTSH para estimular el tejido tiroideo y comparar este procedimiento con la retirada de hormona tiroidea. Un grupo de 127 pacientes con cáncer de tiroides se sometieron a rastreo corporal con radioyodo mediante dos técnicas, primero tras recibir dos dosis de rhTSH sin suspender su tratamiento con tiroxina y, en segundo lugar, tras retirada del tratamiento con tiroxina. Los resultados mostraron que la sensibilidad del rastreo para la detección de captación fue superior tras retirada de hormona tiroidea que tras la administración de rhTSH (11). Algunas diferencias en la sensibilidad entre estas dos técnicas se debe al hecho del que el aclaramiento del radioyodo disminuye durante la fase hipotiroidea de la retirada del tratamiento con tiroxina, mientras que en el caso de administración de rhTSH no existe esta fase hipotiroidea. Existen algunos casos esporádicos de pacientes con carcinoma tiroideo metastático que no se estimulan por la rhTSH, pero que se detectan tras elevación de TSH endógena (12).

Por otro lado un análisis retrospectivo de 289 pacientes mostró que los resultados del rastreo corporal total con radioyodo y la concentración de tiroglobulina estimulada son similares tras retirada de tiroxina o tras la administración de dos dosis de rhTSH (13). Dos estudios posteriores han sugerido que el rastreo corporal con radioyodo es innecesario si las concentraciones de tiroglobulina sérica estimuladas con rhTSH son menores de 2 ng/ml (14) o son indetectables tras retirada de tiroxina (3). Sin embargo, un tercer estudio ha mostrado que el 13% de los pacientes con tiroglobulina estimulada menor de 2 ng/ml presentaban enfermedad residual (15).

## SECUENCIA DE LOS PROCEDIMIENTOS DE SEGUIMIENTO

### Seguimiento tras cirugía inicial

La Figura 2 muestra el esquema general del seguimiento inicial utilizado en la mayoría de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Los pacientes sometidos a cirugía y a dosis ablativa de radioyodo en los que el rastreo tras la dosis terapéutica muestra sólo captación en el lecho tiroideo y ausencia de captación fuera del tiroides deben ser revisados a los tres meses con determinación de TSH y tiroglobulina (bajo tratamiento con tiroxina). A los seis meses los pacientes serán sometidos a las siguientes pruebas: ecografía, tiroglobulina determinada el tercer día después de la segunda dosis de rhTSH, o bien tiroglobulina tras retirada de tiroxina. Los pacientes de bajo riesgo con ecografía normal y tiroglobulina indetectable con TSH estimulada se consideran curados (Figura 2).

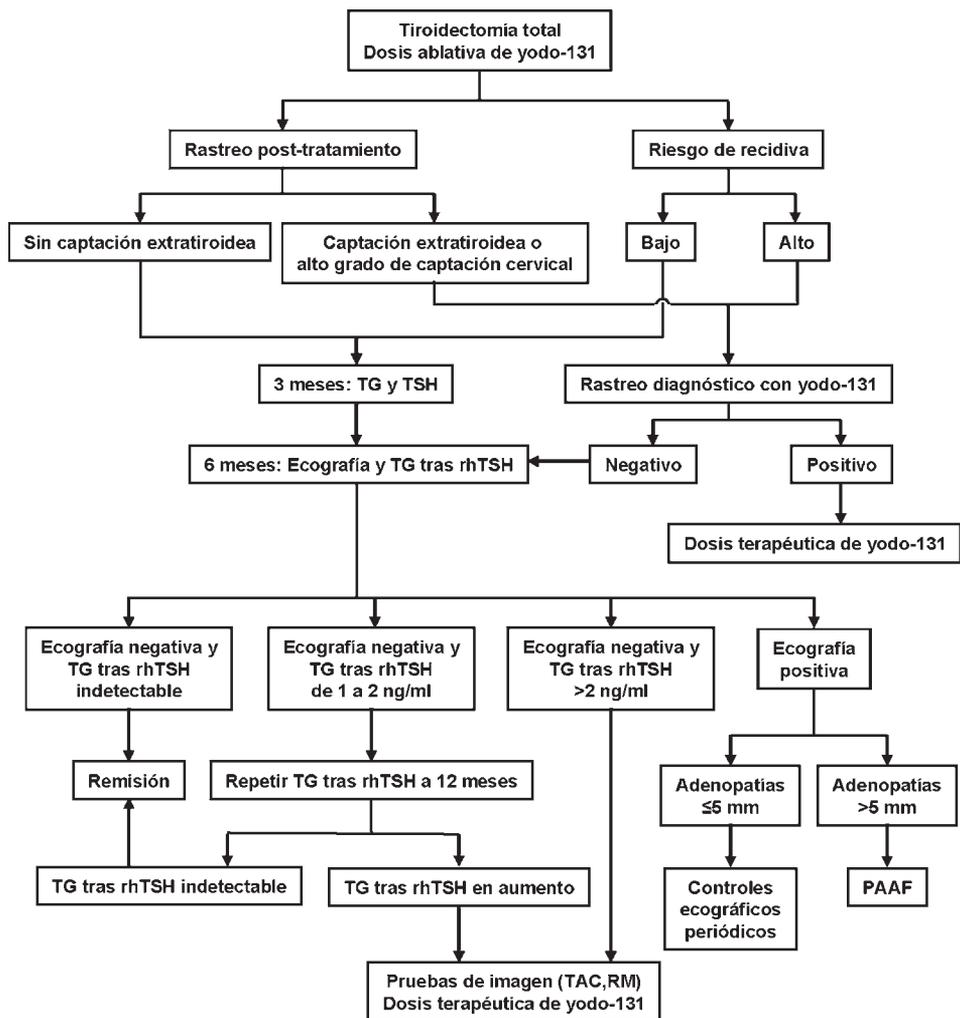


Figura 2. Procedimientos para el seguimiento inicial en la mayoría de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que han sido tratados inicialmente con cirugía y una dosis ablativa de radioyodo.

Abreviaturas: TG, tiroglobulina; TSH, tirotropina; rhTSH, tirotropina humana recombinante;

El rastreo diagnóstico se realizará en pacientes de alto riesgo o cuando el rastreo postablatoivo muestre captación extratiroidea o un alto grado de captación cervical. Cuando la ecografía detecte hallazgos sospechosos, el paciente será sometido a ecografías seriadas en los casos de adenopatías menores de 5 mm o bien a punción-aspiración cuando las adenopatías sean mayores de 5 mm (2).

Cuando la tiroglobulina tras rhTSH se encuentre entre 1 y 2 ng/ml, se realizará otra determinación de tiroglobulina tras rhTSH a los doce meses. Si en esta segunda ocasión la tiroglobulina es indetectable el paciente se considerará curado. Si la tiroglobulina aumenta con relación al nivel previo deben realizarse pruebas de imagen y

administrar una dosis terapéutica de radioyodo (16). Los pacientes de bajo riesgo tratados con lobectomía deben seguirse periódicamente con ecografías seriadas y determinaciones de tiroglobulina en tratamiento con tiroxina.

### **Seguimiento a largo plazo**

En los pacientes de bajo riesgo que a los 9-12 meses carecen de evidencia de enfermedad se disminuirá la dosis de tiroxina para mantener la concentración de TSH en la zona baja del intervalo de la normalidad. Sin embargo, en los pacientes inicialmente clasificados como de alto riesgo debe mantenerse la supresión de TSH durante 3-5 años, aunque cumplan criterios de curación.

En los pacientes curados, el seguimiento de por vida consiste en la cuantificación de TSH y tiroglobulina bajo tratamiento con tiroxina junto con examen físico. La ecografía cervical puede realizarse también como una prueba rutinaria. No está clara, por el momento, la utilidad de la cuantificación de tiroglobulina tras rhTSH a los 3-5 años.

### **TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TIROGLOBULINA POSITIVA**

Gracias a las mejoras en la sensibilidad de los ensayos de tiroglobulina, se ha incrementado el porcentaje de pacientes que sobreviven al cáncer de tiroides con enfermedad persistente o recurrente. Muchos de estos pacientes presentan rastreos diagnósticos negativos por escasa avidéz tumoral por el radioyodo.

Los pacientes que presentan niveles detectables de tiroglobulina no estimulada o bien niveles de tiroglobulina estimulada con TSH superiores a 2 ng/ml deben ser sometidos a exploraciones morfológicas de cuello y tórax, inicialmente ecografía y TAC (Figura 3). En ocasiones las metástasis pulmonares sólo pueden ser visualizadas mediante TAC helicoidal de alta resolución (17). Las metástasis óseas del carcinoma diferenciado de tiroides suelen ser líticas, sin embargo, la gammagrafía ósea convencional es poco sensible para detectarlas. La radiología convencional, TAC y RM son útiles en estos casos. Las lesiones intracraneales y las pequeñas lesiones mediastínicas suelen ser detectadas también mediante TAC y RM. Las lesiones metastásicas intraabdominales son raras. La ecografía, TAC y RM son útiles para su detección. Si se detecta tumor mediante estas pruebas debe considerarse el tratamiento quirúrgico de lesiones accesibles, la radioterapia externa o, en casos seleccionados, la quimioterapia experimental (18).

Si las pruebas de imagen son negativas debe valorarse la administración de una dosis terapéutica empírica de radioyodo de 100 a 200 mCi tras suspensión de tratamiento con levotiroxina (19). El rastreo se realiza 4-10 días después de la dosis terapéutica. Deben descartarse metástasis intracraneales y vertebrales antes de la retirada de la levotiroxina, ya que la elevación de TSH en estos casos puede inducir un crecimiento rápido del tumor en estos casos. Mediante este procedimiento se localiza la enfermedad persistente en aproximadamente la mitad de los pacientes (20, 21). En algunos casos se ha descrito descenso de la tiroglobulina tras captación negativa de radioyodo con dosis terapéuticas, pero no existen datos sobre la posible mejoría

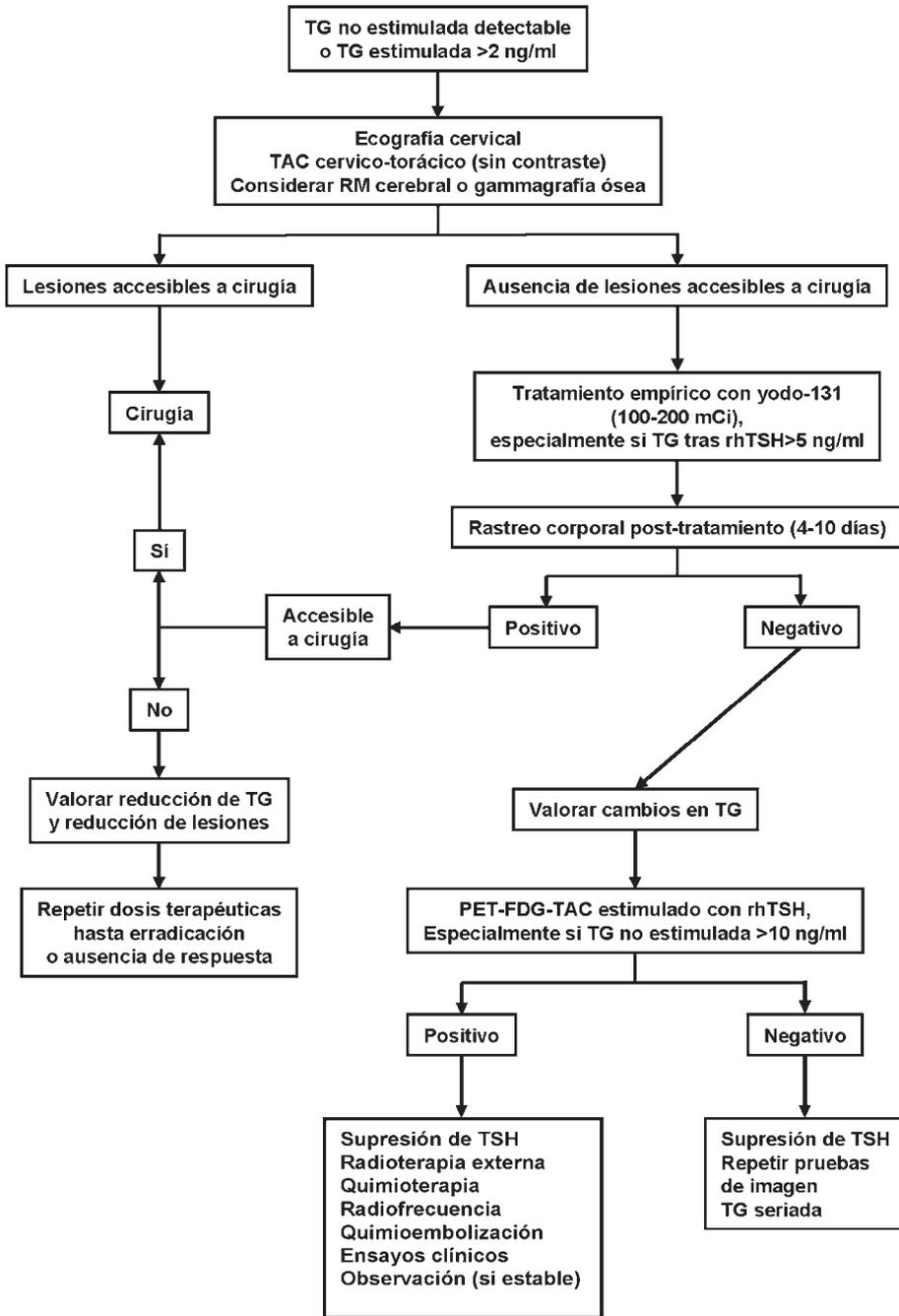


Figura 3. Procedimientos para la evaluación y tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que presentan valores positivos de tiroglobulina (detectables bajo tratamiento con tiroxina o >2 ng/ml tras rhTSH).

Abreviaturas: TG, tiroglobulina; TAC, tomografía axial computarizada; RM, resonancia magnética; rhTSH, tirotopina humana recombinante; TSH, tirotopina; PET-FDG-TAC, tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa fusionada con imágenes de TAC.

de la supervivencia en estos pacientes. Tampoco están claramente establecidos los niveles de tiroglobulina a partir de los cuales debe administrarse una dosis terapéutica empírica de radioyodo. Se han señalado como umbrales una concentración igual o superior a 10 ng/ml tras retirada de tiroxina o bien a 5 ng/ml tras rhTSH. Por otro lado unos niveles progresivamente crecientes de tiroglobulina también deben considerarse como indicación de tratamiento empírico con radioyodo.

Los pacientes que, en estas condiciones, se someten a tratamiento con radioyodo pueden presentar un rastreo positivo posterior al tratamiento. En estos casos, si hay reducción objetiva del tumor, se continuará administrando radioyodo hasta su desaparición o ausencia de respuesta al tratamiento (Figura 3). Los pacientes que tienen un rastreo negativo después del tratamiento empírico plantean mayores problemas terapéuticos (18). En estos casos no se recomienda repetir el tratamiento empírico con radioyodo (8). Puede realizarse una PET-FDG para localización de las metástasis (22). La probabilidad de encontrar lesiones en la PET-FDG es superior en pacientes con niveles de tiroglobulina superiores a 10-15 ng/ml (23) y se incrementa a medida que aumenta la concentración de este marcador. Si la PET-FDG es positiva y las lesiones no son accesibles a la cirugía los pacientes deben tratarse mediante supresión tirotrópica, radioterapia externa, quimioterapia, ablación con radiofrecuencia o quimioembolización (24). Si las lesiones son estables puede realizarse observación clínica periódica mediante la realización de determinaciones seriadas de tiroglobulina y pruebas de imagen (25).

En estos pacientes, la sensibilidad y especificidad de la PET-FDG puede incrementarse si se realiza con estimulación de TSH endógena (con retirada de la levotiroxina) o de TSH exógena (con administración de rhTSH) y con fusión con TAC (PET-TAC) (23, 26). La PET puede proporcionar información adicional útil en estos pacientes, ya que los cánceres tiroideos con baja avidéz por el yodo tienden a presentar un mayor metabolismo de la glucosa y, por tanto, mayor positividad en la PET por mayor desdiferenciación. Por el contrario, los tumores que concentran bien el radioyodo tienen una probabilidad baja de arrojar imágenes positivas en la PET. Una captación elevada de <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa en grandes masas tumorales en la PET puede considerarse, por tanto, como un dato desfavorable desde el punto de vista pronóstico (23, 26, 27). Una captación negativa en la PET con niveles de tiroglobulina estimulados superiores a 5 ng/ml (tras rhTSH) o 10 ng/ml (tras retirada de tiroxina), especialmente con tendencia al aumento, es indicación de tratamiento empírico con radioyodo.

Algunos autores recomiendan también las imágenes de SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón único) tras la administración de 1 mCi de yodo-123. En algunos centros existe experiencia con la utilización de rastreos con otros radio-trazadores como el talio-201, tecnecio-99m sestamibi, tetrofosmin o indio-111 pentetotide. En ocasiones estos radiofármacos no específicos pueden detectar tumores susceptibles de tratamiento quirúrgico o radioterapia externa en pacientes con tiroglobulina positiva y rastreo negativo con yodo-131.

## **SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA**

La presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina puede producir falsas elevaciones o descensos en la concentración de tiroglobulina, por lo que es necesario cuantificarlos en las mismas muestras en las que se determina la concentración de tiroglobulina. El seguimiento de estos pacientes consiste en la realización de rastreos corporales diagnósticos con radioyodo y ecografías cervicales. En los casos en que exista sospecha de metástasis a distancia deben emplearse pruebas de imagen (TAC, RM o PET). La persistencia de los anticuerpos antitiroglobulina se ha correlacionado con la presencia de tumor residual; sin embargo, el título de anticuerpos puede disminuir al cabo de meses o años y llegar a desaparecer. Cuando esto ocurre, se considera indicativo de remisión (28).

## **TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS LOCALES Y REGIONALES**

Aunque la mayoría de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides responden adecuadamente al tratamiento inicial con cirugía y radioyodo, las recidivas no son infrecuentes. Se calcula que la tasa de recidiva a los diez años es de un 20 a 30% en los pacientes mayores con tumores superiores a 4 cm y en los pacientes cuyo tumor presenta extensión extratiroidea o metástasis ganglionares. Las recidivas en el lecho tiroideo y las metástasis en los ganglios linfáticos locales son los lugares más frecuentes de recurrencia de la enfermedad. Estas lesiones se asocian típicamente a concentraciones detectables de tiroglobulina con TSH suprimida y estimulada, aunque un pequeño número de pacientes puede carecer de esta alteración bioquímica (10, 29). Disponemos actualmente de distintos procedimientos para el tratamiento de pacientes con enfermedad persistente o metastásica: cirugía, radioyodo, radioterapia externa y agentes quimioterápicos. Los dos primeros se emplean preferentemente en los casos de recidivas locales o metástasis locorregionales. La radioterapia y la quimioterapia sistémica se emplean preferentemente en casos de metástasis a distancia.

### **Cirugía**

La cirugía es el procedimiento preferido en los casos de enfermedad persistente o recurrente local y regional en pacientes potencialmente curables y en ausencia de metástasis a distancia. Deben considerarse subsidiarias de tratamiento quirúrgico las adenopatías metastásicas impalpables visualizadas en la ecografía u otras técnicas de imagen. Es recomendable una disección completa del compartimento ipsilateral o central afectado por la enfermedad. Cuando existe invasión tumoral de vías aéreas o digestivas se recomienda también el tratamiento quirúrgico si es técnicamente posible, en combinación con radioyodo o radioterapia externa (1, 8). Otras indicaciones de reintervención quirúrgica aparecen recogidas en la Tabla 1.

### **Radioyodo**

Cuando se descubren metástasis regionales en un rastreo diagnóstico está indicado el tratamiento de las lesiones captantes con radioyodo. Sin embargo, la cirugía es

TABLA 1. *Indicaciones de tratamiento quirúrgico en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides persistente o recurrente*

- 
- Recidiva local o regional en el cuello
  - Masas mediastínicas no captantes de radioyodo
  - Metástasis única pulmonar o costal no captante de radioyodo
  - Metástasis óseas grandes con riesgo de fractura patológica
  - Metástasis con riesgo de lesión medular
  - Metástasis cerebrales
- 

preferible si existen metástasis voluminosas o lesiones asequibles a la cirugía detectadas en la ecografía o en otras pruebas de imagen. El tratamiento de la enfermedad metastásica con radioyodo puede realizarse mediante dosis fijas empíricas de radioyodo (Tabla 2), dosis basadas en la dosimetría corporal o sanguínea o dosis basadas en la captación tumoral. En este último caso se asume que una dosis absorbida de 30.000 rads es suficiente para producir la ablación de tejido tiroideo residual (30). No obstante, no existe superioridad demostrada de un procedimiento sobre los otros.

La captación tiroidea del radioyodo se incrementa si se lleva a cabo una dieta baja en yodo (menos de 50 µg/día) durante los 10-30 días previos a su administración. En pacientes con buena hidratación y función renal normal la captación tiene lugar en unos tres días. Durante este tiempo debe realizarse una ingesta abundante de líquidos para aumentar el flujo de orina y minimizar la exposición de la vejiga al radioyodo. El tratamiento con radioyodo en estos casos puede realizarse tras la administración de rhTSH, aunque no se ha demostrado que este procedimiento sea mejor que la retirada de levotiroxina. Puede utilizarse la rhTSH en pacientes seleccionados con comorbilidad en los que sea indeseable el periodo de hipotiroidismo iatrogénico que sigue a la retirada del tratamiento con levotiroxina, y también en pacientes con enfermedad hipofisaria que son incapaces de incrementar su nivel de TSH endógena. Cuatro a diez días después del tratamiento con radioyodo debe realizarse un rastreo corporal total que sirva para documentar la captación del yodo-131 por las células tumorales. El rastreo post-tratamiento puede demostrar lesiones no visualizadas en rastreos diagnósticos previos, especialmente en pacientes menores de cuarenta y cinco años.

TABLA 2. *Dosis empíricas de radioyodo utilizadas habitualmente en el tratamiento de persistencia o recidiva de carcinoma diferenciado de tiroides*

<b>Tipo de enfermedad persistente o recurrente</b>	<b>Dosis de yodo-131 (mCi)</b>
Metástasis ganglionares locales no susceptibles de cirugía	100-175
Enfermedad local recurrente invasiva	150-200
Metástasis a distancia	200

## **Efectos adversos del radioyodo**

La administración de radioyodo a dosis elevadas no está exenta de efectos adversos. Los pacientes pueden presentar una tiroiditis por radiación, especialmente en los casos con restos tiroideos de gran tamaño. La tiroiditis puede tratarse con glucocorticoides durante unos días. El tratamiento con radioyodo puede producir también una pérdida transitoria del gusto y olfato. La sialadenitis puede evitarse mediante hidratación y zumo de limón. La sequedad de boca y la caries dental pueden ser complicaciones a largo plazo. En los casos de obstrucción de los conductos nasolacrimales está indicada la corrección quirúrgica.

El riesgo de una segunda neoplasia, incluyendo leucemia y tumores sólidos, es bajo en los pacientes tratados con radioyodo y se relaciona con la dosis recibida. Este riesgo parece mayor en pacientes que reciben dosis acumuladas de radioyodo superiores a 600 mCi. Parece haber un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con cáncer de tiroides, si bien la causa de esta relación no parece clara. Los pacientes con metástasis pulmonares que reciben dosis repetidas en un tiempo reducido pueden desarrollar fibrosis pulmonar. Existe también riesgo de lesión de médula ósea con disminución del recuento de leucocitos y de plaquetas. Cuando las dosis administradas se seleccionan para producir una dosis absorbida inferior a los 200 cGy en la médula ósea, los efectos sobre la médula ósea son mínimos.

Una cuarta parte de las mujeres que reciben tratamiento con radioyodo por cáncer de tiroides pueden presentar amenorrea durante unos pocos meses. Sin embargo, no parece haber elevación de la tasa de infertilidad, aborto o malformaciones. Se recomienda, no obstante, retrasar el embarazo un año después de recibir la dosis de radioyodo. Tampoco debe administrarse radioyodo a mujeres lactantes. En el varón el tratamiento con radioyodo se asocia a disminución del recuento espermático. La infertilidad es improbable con una única dosis ablativo, aunque es posible cuando se reciben dosis acumuladas superiores a 400 mCi.

## **TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA**

### **Metástasis pulmonares**

Las metástasis pulmonares suelen ser multifocales, aunque ocasionalmente se presentan metástasis únicas pulmonares o costales que pueden ser tratadas con cirugía. En el tratamiento de las lesiones pulmonares debe distinguirse entre la enfermedad micronodular, detectada por TAC, enfermedad macronodular, usualmente detectada mediante radiografía de tórax, o lesiones inferiores a la resolución del TAC. Las micrometástasis pulmonares deben tratarse mediante radioyodo. Las dosis empleadas suelen oscilar entre 100 y 300 mCi, si bien pueden calcularse en función de la dosimetría corporal. Las macrometástasis pueden tratarse también con radioyodo si existe captación positiva. La edad del paciente, el tamaño de las lesiones y, sobre todo, la respuesta al tratamiento, la progresión de la enfermedad y la existencia de otras metástasis, dictarán el número de dosis y la dosis total de radioyodo que recibirá el paciente.

El tratamiento con radioyodo no parece eficaz en el tratamiento de macrometástasis pulmonares no captantes de radioyodo, a pesar de que ha sido empleado por algunos autores. Los pacientes que presentan captación de <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa en

la PET parecen tener peor pronóstico. En estos pacientes se han utilizado también agentes quimioterápicos como el cisplatino y la doxorubicina, con tasas moderadas de respuesta parcial y rara vez remisión completa de la enfermedad (31). Otros tratamientos disponibles son la metastatectomía, la ablación con láser endobronquial y la radioterapia externa, que pueden emplearse en pacientes seleccionados.

### **Metástasis óseas**

En la valoración clínica del paciente con metástasis óseas debe tenerse en cuenta el riesgo de fracturas y de afectación neurológica, así como la presencia de dolor. Desde el punto de vista terapéutico es importante considerar la avidéz por el radioyodo y la exposición de la médula ósea a los efectos de la radiación. En metástasis únicas sintomáticas está indicada la exéresis quirúrgica (32). Las lesiones óseas captantes de radioyodo deben tratarse con yodo-131. Cuando las lesiones metastásicas se localizan en regiones que pueden producir fractura, lesión neurológica o dolor grave, debe considerarse el tratamiento mediante radioterapia externa más glucocorticoides.

Existen otras posibilidades terapéuticas en los casos de metástasis óseas dolorosas no accesibles a la cirugía. Entre ellas se encuentran la embolización intraarterial, ablación con radiofrecuencia, infusiones periódicas de pamidronato o zoledronato, radiofármacos con afinidad ósea como el estroncio-89 o samario-153.

### **Metástasis cerebrales**

La cirugía y la radioterapia externa son los procedimientos habitualmente empleados en los casos de metástasis cerebrales. Existe poca experiencia sobre la eficacia del radioyodo en estos pacientes.

## **RADIOTERAPIA EXTERNA**

La radioterapia externa desempeña un escaso papel en el tratamiento inicial de la mayoría de los carcinomas diferenciados de tiroides. Se ha empleado como tratamiento adyuvante a la cirugía para evitar las recidivas y también como tratamiento paliativo de las metástasis (Tabla 3).

*TABLA 3. Indicaciones de radioterapia externa en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides persistente o recurrente*

- 
- Tratamiento adyuvante tras cirugía local en pacientes de más de cuarenta y cinco años con tumores avanzados (T4 N1)
  - Tras exéresis tumoral incompleta en tumores agresivos sin captación de radioyodo
  - Enfermedad cervical residual no operable
  - Metástasis locorregionales no captantes de radioyodo
  - Metástasis óseas dolorosas
  - Metástasis óseas no quirúrgicas que puedan originar fracturas
  - Metástasis con riesgo de lesión neurológica
-

Se ha discutido ampliamente el papel de la radioterapia adyuvante a la tiroidectomía total. Algunos autores han encontrado un aumento del tiempo libre de recidivas, especialmente en pacientes con metástasis ganglionares o con tumores avanzados, aunque sin diferencias en la supervivencia. La recomendación actual es, por tanto, emplear radioterapia adyuvante sólo en pacientes mayores con carcinoma papilar localmente avanzado. La radioterapia adquiere mayor utilidad tras exéresis tumoral incompleta y como tratamiento paliativo de las metástasis, especialmente en pacientes con tumores de alto grado histológico (pobrementemente diferenciados) que no concentran radioyodo. Este procedimiento está indicado en el tratamiento de enfermedad cervical residual no operable, metástasis óseas dolorosas, o lesiones metastásicas no susceptibles de tratamiento quirúrgico en localizaciones que puedan originar fracturas, afectación neurológica o síntomas compresivos (33). La radioterapia externa debe programarse con cuidado para evitar la mielopatía por radiación. En la enfermedad residual microscópica se debe administrar una dosis total de 50 a 60 cGy en el cuello y mediastino superior, en 25 a 30 sesiones a razón de cinco sesiones semanales (33).

## QUIMIOTERAPIA

El papel de la quimioterapia en pacientes con carcinoma tiroideo avanzado y resistente al radioyodo es limitado. Su uso se restringe a pacientes con enfermedad progresiva no controlada mediante cirugía, radioyodo y radioterapia externa. Se ha empleado la doxorrubicina en monoterapia o en combinación con cisplatino con resultados modestos. La dosis recomendada de doxorrubicina es 60 a 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas. Se administra en infusión continua durante 48 a 72 horas para limitar la toxicidad cardíaca. Las respuestas suelen ser parciales y se observan en aproximadamente un tercio de los pacientes. Pueden administrarse dosis acumuladas de hasta 600 mg/m<sup>2</sup> en pacientes respondedores (34). Las respuestas a doxorrubicina en combinación con cisplatino, bleomicina, vindesina e interferón alfa también han sido parciales y en un limitado número de pacientes.

El paclitaxel se ha empleado también en monoterapia o en combinación con doxorrubicina. Otra combinación utilizada ha sido carboplatino y epirrubina con estimulación de TSH. La respuesta a la quimioterapia se limita a un 10-20% de los casos. En muchos casos la respuesta es parcial y transitoria y sin efectos sobre la supervivencia.

## NUEVOS TRATAMIENTOS

Los pacientes con carcinoma diferenciado que presentan enfermedad metastásica resistente al radioyodo tienen una supervivencia a los diez años inferior al 15% (35). Desgraciadamente, en el momento actual no disponemos de ningún tratamiento claramente eficaz en estos casos. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos dirigidos a dianas moleculares, tratamientos rediferenciadores y con otros agentes, así como procedimientos de terapia génica (Tabla 4). De estos nuevos procedimientos, los que presentan datos más avanzados y esperanzadores son los inhibidores múltiples de las quinasas. Los tratamientos dirigidos a dianas moleculares se diferencian de los citotóxicos clásicos en que se emplean fármacos que modifican la enfermedad, en el sentido de que actúan como

tumoristáticos en vez de tumoricidas. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad estable no son buenos candidatos para estos nuevos tratamientos.

TABLA 4. *Nuevos procedimientos terapéuticos de potencial utilidad en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides*

- 
1. Tratamientos dirigidos a las moléculas de señalización:
    - a) Inhibidores de la angiogénesis a través de inhibición de las quinasas de tirosina
    - b) Inhibidores de la angiogénesis a través de otras vías
    - c) Tratamientos dirigidos a la vía RAS
    - d) Tratamientos dirigidos contra el mTOR
    - e) Moduladores del crecimiento o apoptosis
  2. Tratamientos rediferenciadores:
    - a) Retinoides
    - b) Inhibidores de la desacetilasa de la histona
    - c) Agentes desmetiladores
  3. Otros agentes:
    - a) Bisfosfonatos
    - b) Inmunomoduladores
  4. Terapia génica:
    - a) Correctora
    - b) Citorreductora
    - c) Inmunomoduladora
- 

### **Inhibidores de angiogénesis a través de inhibición de las quinasas de tirosina**

Los carcinomas diferenciados de tiroides se caracterizan por una expresión incrementada del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), un potente estimulador de la angiogénesis. Este aumento en la expresión del VEGF se acompaña de un aumento en el crecimiento, progresión y capacidad de invasión del tumor, junto con una disminución de la supervivencia libre de recidiva. Se han desarrollado varias moléculas activas por vía oral con capacidad de inhibición de los receptores de las quinasas de tirosina, incluyendo el receptor del VEGF (VEGFR) y el RET. Estas sustancias incluyen el axitinib, semaxinib, sorafenib, sunitinib, motesanib y gefitinib.

El sunitinib presenta actividad inhibitoria frente a los receptores de VEGF y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y se ha empleado también en pacientes con cáncer de tiroides refractario a radioyodo con respuesta parcial en un 13% de los casos y enfermedad estable en un 68% de los casos (36). El axitinib es un potente inhibidor de los receptores de VEGF 1, 2 y 3. En un estudio de fase 2 realizado en 60 pacientes con cáncer de tiroides avanzado (el 75% de ellos con carcinoma diferenciado) se obtuvo una respuesta parcial en el 30% y estabilidad de la enfermedad durante más de 16 semanas en un 38% (37). El semaxinib es un inhibidor de las quinasas de tirosina multidiana que se ha empleado en combinación con el agente citotóxico paclitaxel (38). El difosfato de motesanib es un inhibidor oral de las quinasas de tirosina de los receptores del VEGF. Este agente se ha empleado recientemente en un estudio de fase 2 en un grupo de 93 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado metastásico o localmente avanzado y resistente al radioyodo. Se obtuvo

una respuesta parcial en el 14% de los pacientes y estabilidad de la enfermedad en el 67%. El 81% de los pacientes mostró descenso de las concentraciones de tiroglobulina durante el tratamiento (39).

### **Inhibidores de la angiogénesis a través de otras vías**

La talidomida y la lanelidomida son agentes antiangiogénicos que ejercen acciones antineoplásicas y pueden considerarse en el tratamiento de algunos pacientes con carcinoma de tiroides (40). Las combretastatinas son una familia de proteínas que se unen a la tubulina, con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas.

### **Tratamientos dirigidos a la vía RAS**

La activación del RAS constituye un mecanismo central en el desarrollo de muchos cánceres papilares. Los compuestos RAS antisentido son pequeñas secuencias de ADN complementarias de una diana concreta del ARN mensajero que servirían de sustrato para la ribonucleasa interfiriendo en los ribosomas, bloqueando la expresión génica e inhibiendo la síntesis proteica. La inhibición de la farnesil-transferasa reduce la acumulación *in vitro* de RAS y disminuye su transducción. Finalmente, la inhibición del RAF inhiben las acciones de este efector y reducen el crecimiento tumoral (41).

Otra potencial diana para el tratamiento antineoplásico es la RAF kinasa. El sorafenib es un inhibidor de las kinasas de tirosina multidiana que inhibe la RAF kinasa además de la quinasa de tirosina del RET y el receptor del VEGF. El sorafenib se ha administrado a 30 pacientes con carcinoma papilar metastático y resistente al radioyodo. Se obtuvieron siete respuestas parciales y 16 pacientes mostraron enfermedad estable durante periodos de 14 a más de 89 semanas (42).

### **Tratamiento dirigido contra el mTOR**

El mTOR es un elemento de la cascada de activación de la fosfatidil inositol-3-quinasa, cuya activación conduce al crecimiento celular. La rapamicina es un antibiótico macrólido con acciones inmunosupresoras y antineoplásicas que se ha empleado en algunos casos de cáncer de tiroides avanzado (42).

### **Moduladores del crecimiento o apoptosis**

El TRAIL es un miembro de la familia del TNF que se expresa en tumores benignos y malignos y que induce la apoptosis a través de la activación de las caspasas. Su forma soluble recombinante induce apoptosis y reduce el crecimiento celular en diversas situaciones *in vitro*. La ciclooxigenasa-2 (COX-2) participa en la síntesis de las prostaglandinas y su activación disminuye la apoptosis y aumenta la angiogénesis. Sus inhibidores son agentes potenciales en el tratamiento de diversos cánceres. Recientemente se han dado a conocer los resultados de un ensayo de fase II realizado con celecoxib, un inhibidor de la COX-2, en pacientes con carcinoma tiroideo resistente al radioyodo. De los 25 pacientes evaluables sólo uno mostró respuesta parcial y otro estabilización de la enfermedad (43).

## Retinoides

Los retinoides son derivados de la vitamina A que han mostrado ejercer efectos beneficiosos en carcinomas tiroideos *in vitro*, tales como aumento de la expresión de ARN mensajero del intercambiador sodio-yodo (NIS) y aumento de la captación de radioyodo. Los resultados de los estudios realizados en humanos con el ácido 13-cis-retinoico han arrojado resultados variables. Otros retinoides presentan mayor afinidad que este compuesto por el receptor del ácido retinoico (RAR) y por el receptor retinoide X (RXR) (44). El bexaroteno, un nuevo agonista del receptor RXR con afinidad por el receptor RAR, se ha empleado recientemente en un grupo de ocho pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides metastásico con insuficiente captación de radioyodo. El pretratamiento durante seis semanas con 300 mg diarios de este compuesto incrementó la captación de radioyodo en las metástasis de los ocho pacientes, aunque no evitó la progresión de la enfermedad en seis de ellos (45).

## Inhibidores de la desacetilasa de la histona

Estos agentes pueden inducir la expresión de genes silenciados durante el desarrollo tumoral y pueden restaurar los genes de supresión tumoral o de apoptosis en cánceres no diferenciados. En estudios *in vitro* se ha demostrado que la depsipeptida aumenta la expresión de ARN mensajero del NIS, de la peroxidasa tiroidea y de la tiroglobulina. Estudios experimentales también han mostrado que el ácido valproico induce expresión del NIS y aumenta la captación de radioyodo. El vorinostat (ácido hidroxámico suberoilánilida) es otro inhibidor de la desacetilasa de la histona con actividad en líneas celulares de carcinoma tiroideo pobremente diferenciado. Se ha empleado en unos pocos pacientes con carcinoma papilar (46).

## Agentes desmetiladores

La 5-azacitidina es un compuesto capaz de inhibir la metilación del gen promotor de NIS, lo que conduce a un aumento de la captación del radioyodo.

## Otros fármacos

El pamidronato puede disminuir el dolor originado por las metástasis óseas y mejorar la calidad de vida de los pacientes (47). Puede utilizarse también el ácido zoledrónico, si bien conlleva el riesgo de hipocalcemia y osteonecrosis de mandíbula. Se han diseñado anticuerpos monoclonales contra el VEGF capaces de reducir la angiogénesis y la expresión de la proteína p53. También existen algunos anticuerpos contra el EGF.

## Terapia génica

Se han seguido tres estrategias de tratamiento mediante terapia génica en el cáncer de tiroides. La terapia génica correctora se dirige a la restauración del gen p53. La restauración de este gen no sólo destruye las células transducidas, sino también

las que las rodean, que también se transducen. Su efecto se mantiene por su acción antiangiogénica, ya que regula, disminuyéndolo, el VEGF y aumenta la trombospondina, un potente inhibidor de la angiogénesis. La terapia génica citorreductora consiste en la expresión de la timidina quinasa del virus del herpes simple (HSV-tk) en las células tumorales seguida de la administración de gangliociclovir, que es fosforilado por la HSV-tk interfiriendo con la polimerización del ADN, lo que conduce a muerte celular.

La terapia génica inmunomoduladora se basa en que muchos cánceres expresan antígenos asociados que pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico. Los antígenos son presentados por los macrófagos a los linfocitos CD8 citotóxicos. Finalmente, la clonación del gen del NIS ha permitido el desarrollo de la terapia génica citorreductora basada en la transferencia del gen seguida de la administración de radioyodo, tanto con finalidad diagnóstica como con fines terapéuticos (48).

## CONCLUSIONES

El cáncer de tiroides es el tumor maligno endocrino más frecuente. La mayoría de estos cánceres derivan del epitelio folicular y de ellos la mayoría son de la variante papilar. El tratamiento quirúrgico es el procedimiento más adecuado en el manejo inicial de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. El tratamiento ablativo con radioyodo puede emplearse en la mayoría de los pacientes, si bien hoy en día no se recomienda en pacientes con muy bajo riesgo de recidiva, es decir, con tumores menores de 1 cm, exéresis quirúrgica completa, histología favorable y ausencia de extensión extratiroidea o metástasis.

El seguimiento de los pacientes debe ser de por vida y debe individualizarse en función de las características individuales de cada paciente. Actualmente los procedimientos preferidos para el seguimiento en pacientes de bajo riesgo son la cuantificación de tiroglobulina y ecografías cervicales periódicas. El rastreo corporal con radioyodo continúa siendo de utilidad en pacientes con riesgo de recidiva intermedio o alto y en pacientes con anticuerpos antitiroglobulina. Los pacientes con tiroglobulina positiva y captación negativa de radioyodo presentan problemas diagnósticos de difícil solución. En estos casos están indicadas pruebas de imagen como la TAC, RM o la PET fusionada con TAC. En los casos de metástasis locorregionales la cirugía es el tratamiento de elección siempre que sea técnicamente posible. Las lesiones metastásicas captantes de radioyodo deben tratarse con dosis ablativas de este radionucleido. En pacientes con metástasis a distancia deben emplearse juiciosamente la inhibición tirotrópica, cirugía, radioyodo y radioterapia externa en función de las características del paciente, el tipo y agresividad del tumor, los síntomas que produzca y la susceptibilidad a los distintos tratamientos. Los ensayos clínicos más recientes con nuevos agentes han mostrado resultados moderadamente favorables con los inhibidores de la angiogénesis, aunque todavía es pronto para establecer unas indicaciones definitivas para los nuevos fármacos. Es necesario un mayor esfuerzo de investigación encaminado al hallazgo de tratamientos eficaces en pacientes con carcinomas tiroideos avanzados y resistentes al radioyodo.

## REFERENCIAS

1. Cooper, D. S.; Doherty, G. M.; Haugen, B. R.; Kloos, R. T.; Lee, S. L.; Mandel, S. J.; Mazzaferri, E. L.; McIver, B.; Sherman, S. I., Tuttle, R. M.: «The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer». *Thyroid*, 2006; 16:109-142.
2. Schlumberger, M.; Berg, G.; Cohen, O.; Duntas, L.; Jamar, F.; Jarzab, B.; Lambert, E.; Lind, P.; Pacini, F.; Reiners, C.; Franco, F. S.; Toft, A., Wiersinga, W. M.: «Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective». *Eur J Endocrinol*, 2004; 150:105-112.
3. Pacini, F.; Capezzone, M.; Elisei, R.; Ceccarelli, C.; Taddei, D., Pinchera, A.: «Diagnostic <sup>131</sup>Iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment». *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 1499-1501.
4. «Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma». American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract*, 2001; 7:202-220.
5. «AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules». American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*, 2006; 12:63-102.
6. Kloos, R. T., Mazzaferri, E. I.: «A single recombinant human thyrotropin stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later». *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90:5047-5057.
7. Rosario, P. W., Purisch, S.: «Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical management of low-risk patients with thyroid cancer with Tg on T4 < 1 ng/ml determined by traditional assays?» *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008; 68:338-342.
8. Pacini, F.; Schlumberger, M.; Dralle, H.; Elisei, R.; Smit, J. W. A., Wiersinga, W.: «The European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium». *Eur J Endocrinol*, 2006; 154:787-803.
9. Cunha, N.; Rodrigues, R.; Curado, F.; Ilhéu, O.; Cruz, C.; Naidenov, P.; Rascao, M. J.; Ganho, J.; Gomes, I.; Pereira, H.; Real, O.; Figueiredo, P.; Campos, B.; Valido, F.: «Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer». *Eur J Endocrinol*, 2007; 157:101-107.
10. Torlontano, M.; Attard, M.; Crocetti, U.; Tumino, S.; Bruno, R.; Costante, G.; D'Azzo, G.; Meringolo, D.; Ferretti, E.; Sacco, R.; Arturi, F., Filetti, S.: «Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases». *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:3402-3407.
11. Ladenson, P. W.; Braverman, L. E.; Mazzaferri, E. L.; Brucker-Davis, F.; Cooper, D. S.; Garber, J. R.; Wondisford, F. E.; Davies, T. F.; DeGroot, L. J.; Daniels, G. H.; Ross, D. S., Weintraub, B. D.: «Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma». *N Engl J Med*, 1997; 337: 888-896.
12. Driedger, A. A., Kotowycz, N.: «Two cases of thyroid carcinoma that were not stimulated by recombinant human thyrotropin». *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:585-590.

13. Robbins, R. J.; Tuttle, R. M.; Sharaf, R. N.; Larson, S. M.; Robbins, H. K.; Ghossein, R. A.; Smith, A., Drucker, W. D.: «Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma». *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86:619-625.
14. Mazzaferri, E. L., Kloos, R. T.: «Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation?» *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:1490-1489.
15. Robbins, R. J.; Chon, J. T.; Fleisher, M.; Larson, S. M., Tuttle, R. M.: «Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma?» *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:3242-3447.
16. Mazzaferri, E. I.; Robbins, R. J.; Spencer, C. A.; Braverman, L. E.; Pacini, F.; Wartofsky, I.; Haugen, B. R.; Sherman, S. I.; Cooper, D. S.; Braunstein, G. D.; Lee, S.; Davies, T. F.; Arafah, B. M.; Ladenson, P. W., Pinchera, A.: «A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma». *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:1433-1441.
17. Naidich, D. P.: «Helical computed tomography of the thorax: clinical applications». *Radiol Clin North Am*, 1994; 32:759-774.
18. Kloos, R. T.: «Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer». *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93:1519-1525.
19. Schlumberger, M.; Mancusi, F.; Baudin, E., Pacini, F.: «131I therapy for elevated thyroglobulin levels». *Thyroid*, 1997; 7:273-276.
20. Pineda, J. D.; Lee, T.; Ain, K.; Reynolds, J. C., Robbins, J.: «Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan». *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80:1488-1492.
21. Pacini, F.; Agate, L.; Elisei, R.; Cappezone, M.; Ceccarelli, C.; Lippi, F.; Molinaro, E., Pinchera, A.: «Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic <sup>131</sup>I whole body scan: comparison of patients treated with high <sup>131</sup>I activities versus untreated patients». *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86:4092-4097.
22. Hung, M. C.; Wu, H. S.; Kao, C. H.; Chen, W. A., Changlai, S. P.: «F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detectin metastatic papillary thyroid carcinoma with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan». *Endocr Rev*, 2003; 29:169-175.
23. Nahas, Z.; Goldenberg, D.; Fakhry, C.; Ewertz, M.; Zeiger, M.; Ladenson, P. W.; Wahl, R., Tufano, R. P.: «The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma». *Laryngoscope*, 2005; 115:237-243.
24. Monchik, J. M.; Donatini, G.; Iannocolli, J., Dupuy, D. E.: «Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma». *Ann Surg*, 2006; 244:296-304.
25. Mittendorf, E. A.; Wang, X.; Perrier, N. D.; Francis, A. M.; Edeiken, B. S.; Shapiro, S. E.; Lee, J. E., Evans, D. B.: «Follow-up of patients with papillary thyroid cancer: in search of the optimal algorithm». *J Am Coll Surg*, 2007; 205:239-247.
26. Chin, B. B.; Patel, P.; Cohade, C.; Ewertz, M.; Wahl, R., Ladenson, P.: «Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma». *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:91-95.

27. Robbins, R. J.; Wan, Q.; Grewal, R. K.; Reibke, R.; Gonen, M.; Strauss, H. W.; Tuttle, R. M.; Drucker, W., Larson, S. M.: «Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on FDG-PET scanning». *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:498-505.
28. Chiovato, L.; Latrofa, F.; Braverman, L. E.; Pacini, F.; Capezzone, M.; Masserini, L.; Grasso, L., Pinchera, A.: «Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens». *Ann Intern Med*, 2003; 139:346-351.
29. Pacini, F.; Molinaro, E.; Castagna, M. G.; Agate, L.; Edisei, R.; Ceccarelli, C.; Lippi, F.; Taddei, D.; Grasso, L., Pinchera, A.: «Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma». *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:36683673.
30. \*\*\*Maxon, H. R. III.; Englaro, E. E.; Thomas, S. R.; Hertzberg, V. S.; Hinnefeld, J. D.; Chen, L. S.; Smith, H.; Cummings, D., Aden, M. D.: «Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer-a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients». *J Nucl Med*, 1992; 33:1132-1136.
31. Kim, J. H., Leeper, R. D.: «Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy». *Cancer*, 1987. Nov. 15; 60:2372-2375.
32. Bernier, M. O.; Leenhardt, L.; Hoang, C.; Aurengo, A.; Mary, J. Y.; Menegaux, F.; Enkaoua, E.; Turpin, G.; Chiras, J.; Saillant, G., Hejblum, G.: «Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas». *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86:1568-1573.
33. Brierley, J. D., Tsang, R. W.: «External radiation therapy in the treatment of thyroid malignancy». *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1996; 25:141-157.
34. Gottlieb, J. A., Hill, C. S. Jr.: «Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients». *N Engl J Med*, 1974; 290:193-197.
35. Durante, C.; Haddy, N.; Baudin, E.; Leboulleux, S.; Hartl, D.; Travagli, J. P.; Caillou, B.; Ricard, M.; Lumbroso, J. D.; De Vathaire, F., Schlumberger, M.: «Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy». *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 2892-2899.
36. Cohen, E. E.; Needles, B. M.; Cullen, K. J.; Wong, S. J.; Wade, J. L.; Ivy, S. P.; Villaflor, V. M.; Seiwert, T. Y.; Nichols, K., Vokes, E. E.: «Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer». *J Clin Oncol*, 2008; 26 (suppl): Abstr 6025.
37. Cohen, E. E.; Rosen, L. S.; Vokes, E. E.; Kies, M. S.; Forastiere, A. A.; Worden, F. P.; Kane, M. A.; Sherman, E.; Kim, S.; Bycott, P.; Tortorici, M.; Shalinsky, D. R.; Liao, K. F., Cohen, R. B.: «Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study?» *J Clin Oncol*, 2008; 26: en prensa.
38. Cooney, M. M.; Tserng, K. Y.; Makar, V.; McPeak, R. J.; Ingalls, S. T.; Dowlati, A.; Overmoyer, B.; McCrae, K.; Ksenich, P.; Lavertu, P.; Ivy, P.; Hoppel, C. L., Remick, S.: «A phase IB clinical and pharmacokinetic study of the angiogenesis inhibitor SU5416 and paclitaxel in recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck». *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005; 55: 295-300.
39. Sherman, S. I.; Wirth, L. J.; Droz, J. P.; Hofmann, M.; Bastholt, L.; Martins, R. G.; Licitra, L.; Eschenberg, M. J.; Sun, Y. N.; Juan, T.; Stepan, D. E., Schlumberger, M. J.: «Motesanib Thyroid Cancer Study Group. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer». *N Engl J Med*, 2008; 359:31-42.

40. Ain, K. B.; Lee, C., Williams, K. D.: «Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodineunresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas». *Thyroid*, 2007; 17:663-670.
41. Braga-Basaria, M., Ringel, M. D.: «Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer». *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:1947-1960.
42. Gupta-Abramson, V.; Troxel, A. B.; Nellore, A.; Puttaswamy, K.; Redlinger, M.; Ransone, K.; Mandel, S. J.; Flaherty, K. T.; Loevner, L. A.; O'Dwyer, P. J., Brose, M. S.: «Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer». *J Clin Oncol*, 2008; 26: en prensa.
43. Mrozek, E.; Kloos, R. T.; Ringel, M. D.; Kresty, L.; Snider, P.; Arbogast, D.; Kies, M.; Munden, R.; Busaidy, N.; Klein, M. J.; Sherman, S. I., Shah, M. H.: «Phase II study of celecoxib in metastatic differentiated thyroid carcinoma». *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91:2201-2204.
44. Smith, M. A.; Parkinson, D. R.; Cheson, B. D., Friedman, M. A.: «Retinoids in cancer therapy». *J Clin Oncol*, 1992; 10:839-864.
45. Liu, Y. Y.; Stokkel, M. P.; Morreau, H. A.; Pereira, A. M.; Romijn, J. A., Smit, J. W. A.: «Radioiodine therapy after pre-treatment with bexarotene for metastases of differentiated thyroid carcinoma». *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008; 68:605-609.
46. Kelly, W. K.; O'Connor, O. A.; Krug, L. M.; Chiao, J. H.; Heaney, M.; Curley, T.; MacGregore-Cortelli, B.; Tong, W.; Secrist, J. P.; Schwartz, L.; Richardson, S.; Chu, E.; Olgac, S.; Marks, P. A.; Scher, H., Richon, V. M.: «Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer». *J Clin Oncol*, 2005; 23:3923-3931.
47. Vitale, G.; Fonderico, F.; Martignetti, A.; Caraglia, M.; Ciccarelli, A.; Nuzzo, V.; Abbruzzese, A., Lupoli, G.: «Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer». *Br J Cancer*, 2001; 84:1586-1590.
48. Lee, Y. J.; Chung, J. K.; Shin, J. H.; Kang, J. H.; Jeong, J. M.; Lee, D. S., Lee, M. C.: «In vitro and in vivo properties of a human anaplastic thyroid carcinoma cell line transfected with the sodium iodine symporter gene». *Thyroid* 2004; 14:889-895.