

# Manejo multidisciplinario del cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología

## Differentiated Thyroid Cancer Multidisciplinary Management at the Colombian National Cancer Institute

Gloria Garavito<sup>1</sup>, Augusto Llamas Olier<sup>1</sup>, Enrique Cadena<sup>1</sup>, Amelia De Los Reyes<sup>1</sup>,  
Gloria Hurtado<sup>1</sup>, Leonardo Rojas<sup>1</sup>, Alfredo Romero<sup>1</sup>, María Cristina Martínez<sup>1</sup>,  
Juan De Francisco<sup>1</sup>, María Consuelo Mejía<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Tiroides, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá. Colombia.

### Resumen

El cáncer de la glándula tiroides es la enfermedad maligna más común del sistema endocrino. En 2006 se diagnosticaron 221 casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología: aproximadamente, el 4% de todos los casos nuevos de cáncer. La junta de manejo multidisciplinario del cáncer de tiroides del Instituto Nacional de Cancerología ha sesionado semanalmente desde 1994. En este artículo se ha condensado el conocimiento grupal, producto de muchos años de colaboración interdisciplinaria, donde la experiencia se ha combinado con la mejor evidencia disponible. Es el resultado de un proceso institucional de generación de conocimientos de 14 años de evolución.

**Palabras clave:** neoplasias de la tiroides, tiroglobulina, radioisótopos de yodo.

### Abstract

Thyroid cancer is the most common malignant disease of the endocrine system. Two hundred and twenty-one new cases were diagnosed at the National Cancer Institute of Colombia (NCI) in 2006, roughly 4% of all new cancer cases. Weekly multidisciplinary decision-making meetings on thyroid cancer management have been held at the NCI since 1994. This article covers the body of knowledge gathered through 14 years of interdisciplinary collaboration where experience has been combined with the best available evidence.

**Key words:** Thyroid neoplasms, thyroglobulin, iodine radioisotopes.

Correspondencia:

Augusto Llamas Olier. Grupo de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85. Tel: 334 1122, exts: 5520 y 5521.  
Correo electrónico: allamas@cancer.gov.co.

Fecha de recepción: 30 de abril del 2009. Fecha de aprobación: 22 de julio del 2010.

## Introducción

El cáncer de la glándula tiroides es la enfermedad maligna más común del sistema endocrino, con una incidencia que varía de 0,5 a 10 por 100.000 en las diferentes regiones del mundo. La incidencia en Colombia es de 1,8 y 6,9 por 100.000 en hombres y mujeres, respectivamente (tasa ajustada 2002) (1). En 2006 hubo 221 casos nuevos reportados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), según lo cual ocupa el séptimo lugar en asiduidad (4%), con una distribución de 5 mujeres por cada hombre (2).

En países donde la ingestión de yodo es adecuada las formas diferenciadas representan más del 80% de todos los carcinomas tiroideos, entre los cuales el papilar es el tipo histológico más visto (60%-80%). Según Correa y cols. (3), el bocio endémico se asocia únicamente a carcinomas de tipo folicular y anaplásico. El carcinoma papilar no parece tener relación con el bocio endémico; por el contrario, algunos datos indican que estaría asociado a una excesiva ingesta de yodo. En el Instituto Nacional de Cancerología se encontraron nódulos tiroideos en el 35,9% de 1.000 autopsias realizadas —el 20% de ellos eran malignos— (4). En autopsias rutinarias se encuentran microcarcinomas tiroideos en 5% - 36% de adultos, siendo raros en los niños (5).

A continuación se discute el manejo de los carcinomas diferenciados de tiroides en el INC; es decir, aquellos derivados de las células foliculares —el cáncer papilar y el folicular— (Tabla 1) (6).

## Tratamiento inicial

Se deben remover el tumor primario y otros focos de enfermedad intratiroidea (ipsilateral, 80%; contralateral, 20%-30%) (7-9); también, la enfermedad extratiroidea y la ganglionar. En este sentido, la radicalidad de la resección quirúrgica es determinante para el pronóstico —la enfermedad residual en los ganglios es la causa principal de recurrencia— (10,11). Se debe disminuir la morbilidad asociada al tratamiento y a la enfermedad. Los factores determinantes son la extensión quirúrgica y la experiencia del cirujano (10).

**Tabla 1.** Variantes histológicas del cáncer papilar de tiroides

	Comportamiento biológico comparativo con el de la forma clásica
<b>Mayor agresividad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerosante difuso</li> <li>• Folicular difusa (multinodular)</li> <li>• Célula alta</li> <li>• Célula columnar</li> <li>• Trabecular</li> <li>• Desdiferenciado: cáncer pobremente diferenciado con componente de cáncer papilar</li> <li>• Célula clara</li> </ul>
<b>Mejor pronóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encapsulado</li> <li>• Microcarcinoma</li> <li>• Microtumor papilar</li> </ul>
<b>Sin diferencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante folicular</li> <li>• Sólida</li> <li>• Oxifilica (oncocítica)</li> <li>• Estroma nodular exuberante similar a fascitis nodular</li> <li>• Macrofolicular (similar a bocio)</li> <li>• <i>Warthin-like</i></li> <li>• Cribiforme-morular</li> <li>• Con estroma lipomatoso</li> </ul>
<b>Características histológicas de mal pronóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipia nuclear</li> <li>• Necrosis tumoral</li> <li>• Extensión extratiroidea</li> <li>• Compromiso de la cápsula tiroidea</li> <li>• Invasión vascular arterial o venosa*</li> <li>• Metástasis ganglionares</li> <li>• Invasión a tejidos periganglionares</li> </ul>

\* La invasión vascular comparada con la invasión capsular del tumor tiene un peor pronóstico, ya que incrementa el riesgo de enfermedad metastásica temprana.

Hay que estadificar con precisión la enfermedad y facilitar el tratamiento con yodo radioactivo, para disminuir el riesgo de recurrencia y de diseminación metastásica. Las pruebas diagnósticas para la detección temprana de recaída tumoral (rastreo con yodo radioactivo y tiroglobulina sérica) pierden confiabilidad en presencia de tejido tiroideo residual (10).

El procedimiento de elección como tratamiento inicial en el INC es la tiroidectomía total con disección ganglionar del compartimiento central, pero preservando los nervios laríngeos recurrentes y los laríngeos superiores, y las glándulas paratiroides. La disección cervical central incluye resección de ganglios del grupo VI (ganglios pretraqueales, mediastinales superiores, délficos, recurrenciales y del surco traqueoesofágico) (10,12,13).

### *Tratamiento quirúrgico*

Los principios básicos de la cirugía son extirpar el tumor macroscópico y no sacrificar las estructuras libres de tumor. No es necesario dejar bordes amplios. La evaluación preoperatoria debe incluir exámenes de laboratorio pertinentes, laringoscopia indirecta, imágenes diagnósticas (rayos X de tórax, ecografía de cuello, TAC contrastado o RMN de cuello y mediastino superior, cuando se sospecha extensión a estructuras vecinas). Se pueden requerir estudios especiales, como la nasolaringoscopia (cuando no se logra evaluar la laringe por laringoscopia indirecta; debe documentarse movimiento de pliegues vocales) o la esofagoscopia (si hay sospecha de infiltración esofágica).

La hemitiroidectomía (lobectomía más istmeotomía) con congelación intraoperatoria se recomienda para las neoplasias foliculares detectadas por citología; especialmente, si hay un nódulo hipocaptante o normocaptante en la gammagrafía de tiroides. Sirve como tratamiento definitivo de carcinomas ocultos o microcarcinomas descubiertos incidentalmente en cirugías por enfermedad benigna (10).

La disección posterolateral es un procedimiento indicado para tratamiento de metástasis a ganglios cervicales más allá del primer relevo ganglionar (grupo central). Incluye resección de grupos ganglionares II, a V, aunque se excluye el grupo I, por la baja incidencia de metástasis. Deben preservarse el nervio accesorio del espinal, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo, excepto cuando se encuentren comprometidos. Es recomendable evaluar los ganglios cervicales antes de la cirugía mediante ecografía de alta resolución y realizar aspiración con aguja fina de ganglios sospechosos. Si hay demostración histológica de compromiso ganglionar se debe hacer disección posterolateral (12,14,15). Los grupos ganglionares resecados deben enviarse por separado a patología, con el fin de establecer si los identificados por la ecografía fueron debidamente resecados.

La tiroidectomía residual está indicada para la resección del tejido tiroideo residual, excepto en microcarcinomas (7-9,16,17). Para operar zonas

ya intervenidas se recomienda realizar ecografía preoperatoria e intraoperatoria, con el fin de verificar si se extrajo la totalidad del tejido (14,18).

### *Procedimientos ampliados para manejo de enfermedad extendida*

Los procedimientos dependen de las estructuras comprometidas. Si hay infiltración tumoral en estructuras adyacentes (laringe, tráquea, esófago, pared hipofaríngea, estructuras vasculares) se reseca el área comprometida y se hace la reconstrucción correspondiente. Cuando hay infiltración de la tráquea (37% de los tumores T4) se debe determinar la extensión del compromiso intraluminal y circunferencial con endoscopia y radiología. Si se extirpa más del 60% de circunferencia de la tráquea está indicada la resección traqueal circunferencial con anastomosis término-terminal (19-22).

En infiltración laríngea (11% de los tumores T4) la invasión subglótica o laríngea extensa mayor del 50% requiere laringectomía total (20).

En infiltración a esófago e hipofarínge (21% de los tumores T4) la invasión circunferencial mayor del 30% requiere reconstrucción con colgajos pediculados o libres.

Cuando hay infiltración tumoral masiva en laringe, tráquea y esófago es difícil una cirugía con conservación de órganos. Las alternativas de reconstrucción incluyen ascenso gástrico, reconstrucción esofágica con colgajos pediculados, colgajo libre del yeyuno y traqueostoma mediastinal. En casos de invasión vascular la infiltración de la pared carotídea es abordable por técnicas vasculares de reconstrucción.

### *Estadificación postoperatoria*

El sistema de clasificación de la AJCC/UICC (23) predice el riesgo de muerte, pero no el de recurrencia, pues no incorpora todas las variables pronósticas independientes (Tabla 2). Del 70% al 85% de los pacientes con cáncer de tiroides se sitúan en el grupo de bajo riesgo de mortalidad, y la edad es la variable pronóstica independiente más importante para predecir este riesgo, el cual es mayor sobre los 45 años.

**Tabla 2.** Sistema de clasificación TNM para cáncer diferenciado de tiroides

Definición	
T1	Tumor < 2 cm.
T2	Tumor > 2 y ≤ 4 cm.
T3	Tumor > 4 cm limitado a la tiroides, o con mínima extensión extratiroidea.
T4a	Tumor de cualquier tamaño extendido más allá de la cápsula tiroidea a los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
T4b	Tumor que invade la fascia prevertebral o envuelve la carótida o los vasos mediastinales.
Tx	Tumor primario de tamaño desconocido, pero sin invasión extratiroidea.
N0	No hay ganglios metastáticos.
N1a	Metástasis a ganglios del nivel VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos).
N1b	Metástasis a los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales, contralaterales o mediastinales superiores.
Nx	No se estableció el estado de los ganglios.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
Mx	No se estableció la presencia de metástasis.

Estadios	Pacientes < 45 años	Pacientes ≥ 45 años
<b>Estadio I</b>	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
<b>Estadio II</b>	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
<b>Estadio III</b>		T3, N0, M0
		T1, N1a, M0
		T2, N1a, M0
<b>Estado IVA</b>		T3, N1a, M0
		T4a, N0, M0
		T4a, N1a, M0
		T1, N1b, M0
		T2, N1b, M0
<b>Estado IVB</b>		T3, N1b, M0
		T4a, N1b, M0
		T4b, cualquier N, M0
<b>Estado IVC</b>	Cualquier T, cualquier N, M1	

Clasificación AJCC versión 2002.

El riesgo de recurrencia se incrementa con la edad, pero también es alto en los jóvenes (24-26). Debe valorarse después de la cirugía inicial y la ablación con I-131 (10), teniendo en cuenta factores como la radicalidad de la resección, la invasión locorregional, la invasión micro o macroscópica a los tejidos blandos peritiroideos, las variantes histológicas (Tabla 1), la invasión vascular y la presencia de captaciones por fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo postablación (10).

Los pacientes pueden estratificarse en dos grupos de riesgo de recaída (25) (Tabla 3). Hay factores de riesgo asociados al paciente (edad, género), al tratamiento y al tumor. Los dos primeros pueden influenciar los esquemas de seguimiento, mientras que los dos últimos influyen las decisiones sobre extensión quirúrgica, ablación y terapia con I-131.

La primera evaluación debe realizarse en el postoperatorio temprano, una vez se conozcan las

**Tabla 3.** Estratificación de los pacientes según el riesgo de recaída

<b>Bajo riesgo (≤ T3 sin invasión local N0M0)</b>	<b>Alto riesgo (cualquiera de los siguientes)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre 15 y 45 años de edad</li> <li>• Compromiso unilateral de la tiroides</li> <li>• Tumor primario ≤ 4 cm</li> <li>• Sin extensión a los tejidos vecinos</li> <li>• Sin compromiso ganglionar</li> <li>• Sin metástasis a distancia</li> <li>• Sin variante histológica agresiva*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 15 o &gt; 45 años de edad</li> <li>• Tumor primario &gt; 4 cm</li> <li>• Extensión a los tejidos vecinos</li> <li>• Compromiso de ambos lóbulos tiroideos</li> <li>• Compromiso ganglionar</li> <li>• Metástasis a distancia</li> <li>• Variante histológica agresiva*</li> <li>• Angioinvasión, atipia o necrosis</li> </ul>

Fuente: Mazzaferri et al. (25).

\* Véanse tablas 1 y 2.

características del tumor y de los ganglios linfáticos. Debe hacerse una ecografía de cuello para determinar la radicalidad de la cirugía, por cuanto pueden requerirse intervenciones quirúrgicas adicionales cuando el remanente tiroideo es grande (> 2 gramos) y cuando hay tumor residual.

### *Manejo postoperatorio*

La terapia adyuvante con I-131 y el seguimiento posterior dependerán del riesgo de enfermedad persistente o recurrente en la evaluación postoperatoria (11). La tiroglobulina medida después de cirugía —antes de ablación con I-131— podría ayudar a confirmar la ausencia de enfermedad residual (27,28).

### *Ablación de remanentes con yodo radioactivo*

El fin de la ablación con I-131 es destruir el tejido tiroideo residual y la enfermedad microscópica residual, disminuir el riesgo de recurrencia locorregional y facilitar el seguimiento a largo plazo con tiroglobulina estimulada y con rastreos con I-131. Está indicada en todos los cánceres diferenciados de tiroides, excepto en microcarcinomas (pT≤ 1cm, sin multifocalidad, sin invasión local, vascular ni ganglionar y sin histología agresiva). El paciente debe haber sido sometido a una tiroidectomía total o casi total; el volumen de tejido tiroideo residual debe ser menor o igual a 2 gramos y no debe haber tumoral residual en ganglios linfáticos regionales.

El éxito de la ablación se evalúa a los 12 meses, y se define con ausencia de captación en el lecho tiroideo en un rastreo diagnóstico con 2-5 mCi de I-131, ausencia de anticuerpos antitiroideos, tiroglobulina sérica < 0,5 ng/ml y ausencia de lesiones en la ecografía de cuello (29). Si la ablación no es exitosa se pueden administrar dosis adicionales de I-131. Los pequeños residuos tiroideos no tienen impacto sobre el desenlace clínico, y pueden seguirse sin tratamiento adicional.

La preparación para la ablación se describe en las tablas 4-6. Las mujeres que están lactando deben dejar de hacerlo y aplazar la terapia hasta cuando cese la producción de leche, con el fin de reducir la radiación mamaria (se puede considerar la administración de bromocriptina 5 mg/día por 5 días). La capacidad de la glándula mamaria para concentrar yodo cesa de las 4 a las 6 semanas posparto (si no se amamanta), o de las 4 a las 6 semanas después de suspender la lactancia. No se debe reasumir la lactancia después de la terapia con I-131, pero futuros hijos pueden ser amamantados (30).

La actividad administrada para niños y adultos (en megabequerelios [MBq] o milicurios [mCi]) se determina según las características de la enfermedad tumoral (Tabla 2). Los microcarcinomas no requieren ablación con I-131; los tumores de bajo riesgo (pT1, pT2, pT3 no invasivos, N0, sin histología agresiva, según la Tabla 1) se tratan con 30 mCi de I-131; los tumores de alto riesgo (pT3 invasivo o pT4 o N1 o con histología agresiva, según la Tabla 1)

**Tabla 4.** Preparación de pacientes antes de la ablación con I-131

- Esperar entre 4 y 6 semanas después de cirugía.
- TSH  $\geq 30$   $\mu$ UI/ml mediante suspensión de la T4, o mediante estimulación con TSH recombinante humana (en pacientes de bajo riesgo).
- Obtener un control basal de tiroglobulina estimulada y de anticuerpos antitiroglobulina.
- Indicar una dieta baja en yodo durante 7-10 días (Tabla 5).
- Evitar el consumo de medicamentos que interfieran con el I-131 (Tabla 6).
- Solicitar prueba de embarazo a las mujeres con capacidad reproductiva.
- Suspender la lactancia.

**Tabla 5.** Fuentes importantes de yodo en la dieta

- Sal yodada
- Leche y productos lácteos, incluyendo chocolate
- Huevos
- Mariscos
- Algas marinas (comida japonesa)
- Pan tajado comercial
- Carnes frías y embutidos
- Rábano
- Comida procesada (comidas rápidas), enlatados, conservas
- Té y café instantáneos
- Soya

**Tabla 6.** Interacción con medicamentos

Tipo de medicación	Tiempo de suspensión
Levotiroxina sódica	3-4 semanas
Multivitaminas	6 semanas
Algas, agar (comida japonesa, colorante rojo #3)	6 semanas
Solución de lugol, solución de yoduro de potasio	6 semanas
Yodo (uso tópico o en enjuagues orales)	6 semanas
Medios de contraste radiográficos intravenosos (hidrosolubles)	3-4 semanas (si la función renal es normal)
Amiodarona	3-6 meses o más

se tratan con 100 mCi de I-131 para ablación del remanente y eliminación de la enfermedad microscópica residual presumible. El manejo de las metástasis se describe en las secciones “Tratamiento integral de las metástasis” y “Consideraciones especiales acerca de la terapia con yodo radioactivo”.

El confinamiento hospitalario con fines de aislamiento es necesario cuando los pacientes requieren vigilancia médica; cuando no pueden seguir las recomendaciones de seguridad radiológica por causas mentales, físicas o sociales; o cuando no se cumplen los criterios de egreso (actividad administrada  $\leq 33$  mCi o tasa de dosis medida a 1 m del paciente  $\leq 70$   $\mu$ Sv/h o dosis de exposición máxima probable a terceros  $\leq 5$  mSv) (31).

Debe hacerse un rastreo postterapia de 5 a 10 días después de la ablación con I-131. Hallazgos inesperados deberán comunicarse a endocrinología.

### *Utilidad de la TSH recombinante humana (tirotropina alfa-rhTSH)*

La ablación con I-131 se hace en condiciones de hipotiroidismo inducido cuando la TSH endógena alcanza valores de 30 uUI/ml. Alternativamente, se puede hacer mediante aplicación intramuscular de TSH recombinante humana (rhTSH), sin necesidad de inducir hipotiroidismo.

El hipotiroidismo se asocia a incremento del riesgo de arteriosclerosis, disminución de la función renal y alteración del metabolismo; es causa importante de ausentismo laboral (32). Hay pacientes en quienes la TSH endógena no se eleva suficientemente por enfermedades hipofisarias o por metástasis funcionantes. Estos factores son indicaciones para el uso de la rhTSH, mundialmente aprobada para diagnóstico (33) y, más recientemente, para ablación en pacientes de bajo riesgo (34). El éxito de la ablación es similar con ambas técnicas (33,35,36).

La rhTSH se aplica por vía intramuscular: 0,9 mg diarios por 2 días consecutivos. El I-131 debe administrarse 24 horas después de la segunda dosis (35). Se sugiere suspender la ingestión de LT4 desde el día antes de la primera dosis de rhTSH, y reiniciarla el día después de la administración del I-131 (36).

## Seguimiento y manejo de pacientes luego del tratamiento inicial

La recurrencia y la muerte por cáncer de origen folicular ocurren más a menudo en los 5 primeros años después del tratamiento; son más comunes en el primer año. El 80% de las recurrencias ocurren en el cuello (especialmente en los ganglios), y el 20%, a distancia (generalmente, en los pulmones, los huesos y otros órganos). La supervivencia a 10 años en adultos oscila entre el 80% y el 95%, si el tratamiento inicial es adecuado. La mortalidad varía, según el estado, desde el 1,7% en estados I hasta el 60,9% para estados IV (13,37-40). El seguimiento y el manejo posterior del cáncer de tiroides dependen, entonces, del nivel de riesgo del paciente.

### *Supresión de la TSH*

El crecimiento tumoral está controlado por la TSH, que actúa como estímulo mitogénico para las células tiroideas, por lo que existe asociación entre la concentración de TSH y el riesgo de recaída y muerte: una TSH > 2  $\mu$ UI/ml incrementa el riesgo de muerte (41). Consecuentemente, la supresión de la TSH con hormona tiroidea exógena reduce la tasa de recurrencias, y el grado de supresión de TSH es un predictor de supervivencia en pacientes de alto riesgo (40).

La dosis efectiva de tiroxina es de 2,2 a 2,8 mg/kg para adultos, pero los niños requieren dosis mayores. La American Thyroid Association (10) recomienda mantener el valor de TSH por debajo de 0,1 uUI/ml en pacientes con enfermedad persistente. Ante un paciente con alto riesgo de recurrencia, pero libre de enfermedad, la TSH debe suprimirse por 5 a 10 años, mientras que en pacientes de bajo riesgo debe mantenerse en un rango normal bajo (Fig. 1).

### *Medición de la tiroglobulina sérica*

Dado que la medición de la tiroglobulina sérica es técnicamente difícil y existe gran variabilidad entre laboratorios, se aconseja medirla siempre en el mismo centro. El ensayo para cuantificar tiroglobulina sérica debe tener sensibilidad funcional de al menos 1 ng/ml (10,42). La presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina invalida la medición de tiroglobulina sérica (43,44).

Cuando la tiroglobulina se cuantifica mediante ensayos inmunométricos (IMA) los anticuerpos anti-tiroglobulina inducen resultados falsos negativos. Los valores elevados de tiroglobulina sérica indican enfermedad residual; en cambio, los valores indetectables no la descartan y requieren complemento con ecografía de cuello, TAC de tórax y rastreo con I-131; especialmente, en pacientes de alto riesgo.

La presencia de anticuerpos heterófilos produce una sobreestimación de la tiroglobulina sérica cuando se usan ensayos IMA. Esta interferencia se sospecha si las cifras de tiroglobulina obtenidas con TSH suprimida no se incrementan al liberar la TSH (45).

Los anticuerpos antitiroglobulina están presentes hasta en el 10% de sujetos normales; se presentan más en enfermedades tiroideas autoinmunes (80%) y con cáncer de tiroides (15%-30%). Por ello, con el fin de evitar falsos positivos se deben emplear ensayos inmunométricos (IRMA o ICMA), teniendo en cuenta que estos métodos no evitan los falsos negativos. Los anticuerpos antitiroglobulina deben disminuir progresivamente, pero pueden detectarse hasta 10 años después (34,46); en consecuencia, la presencia de anticuerpos antitiroglobulina es indicativa de persistencia o recurrencia tumoral cuando las cifras se incrementan o se hacen detectables después de haber desaparecido (44).

Los valores de tiroglobulina con supresión de TSH son un 50% más bajos que los obtenidos con TSH liberada (34). La tiroglobulina sérica no es un marcador específico para malignidad (47); de allí la importancia de erradicar el tejido tiroideo residual previo al seguimiento.

### *Seguimiento durante el primer año y en años subsiguientes*

El seguimiento durante el primer año es diferente del seguimiento subsecuente. Los valores de tiroglobulina se interpretan según la probabilidad pre-prueba de enfermedad residual, pues hay tumores agresivos o pobremente diferenciados que no la elevan (falsos negativos); por el contrario, pueden obtenerse cifras elevadas de tiroglobulina que no indican enfermedad en tumores de bajo riesgo; especialmente, en el primer año.

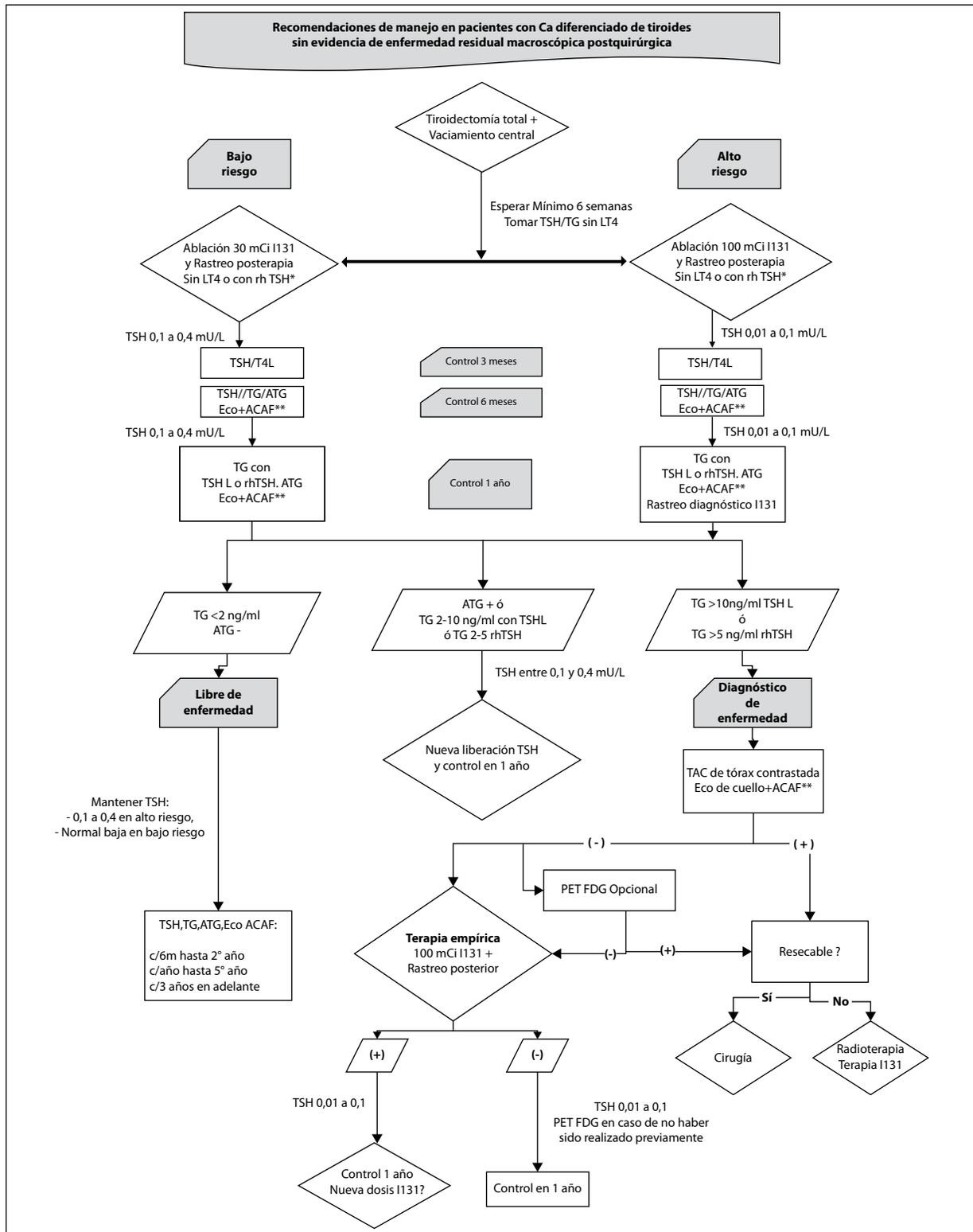


Fig. 1. Flujograma

\* En ptes. que no eleven TSH o contraindicación para suspender LT4 rhTSH=TSH Recombinante TSHL=TSH liberada, se logra suspendiendo levotiroxina

\*\* Biopsia ACAF dirigida a lesiones sospechosas

Si la tiroglobulina con TSH liberada se encuentra entre 1 ng/ml y 10 ng/ml se debe sospechar enfermedad oculta; sin embargo, en algunos pacientes la tiroglobulina desciende durante el seguimiento sin tratamientos adicionales (48). Esto sugiere que la tiroglobulina sérica también puede ser producida por los tejidos tiroideos irradiados, normales o tumorales, en vías de desaparición (49). La evolución de los valores de tiroglobulina dictará la conducta por seguir (Tabla 7).

Los controles médicos con mediciones de TSH, T4 libre, tiroglobulina con supresión de TSH y anticuerpos antitiroglobulina se hacen 3 meses después del tratamiento con I-131. Si en el rastreo postterapia se ven captaciones cervicales laterales se recomienda realizar una ecografía de cuello (50) con biopsia de las lesiones sospechosas. Cumplidos 6 meses se hace un segundo control de tiroglobulina con supresión de TSH, y una ecografía de cuello con biopsia de lesiones sospechosas. Estas pruebas deben repetirse en el control anual.

Si la tiroglobulina con supresión de TSH es  $< 2$  ng/ml se debe sospechar enfermedad persistente y realizarse una búsqueda exhaustiva con ecografía de cuello y TAC de tórax con contraste, para descartar lesiones resecables.

Si no se encuentran lesiones hay que obtener una tiroglobulina con TSH liberada. Si el valor obtenido es  $\geq 10$  ng/ml se recomienda administrar una terapia con 100 mCi de I-131 y hacer un rastreo postterapia. Esta terapia con I-131 "a ciegas" se hace por una sola vez, a menos que se demuestren lesiones ávidas por I-131 en el rastreo postterapia.

Si la tiroglobulina con TSH suprimida es indetectable debe obtenerse una tiroglobulina con liberación de TSH para mejorar la sensibilidad.

Si el paciente es de bajo riesgo no es necesario hacer un rastreo con I-131 (51). Si la tiroglobulina con liberación de TSH es indetectable el paciente será considerado libre de enfermedad, y no se requerirán nuevos controles mientras no haya evidencia clínica o bioquímica de enfermedad recurrente. Se harán, entonces, controles semestrales de TSH, tiroglobulina con TSH suprimida y anticuerpos antitiroglobulina durante 2 años; luego, controles anuales durante 5 años, y finalmente, cada 3 años.

Hay 10 estudios con 1.599 pacientes los cuales demuestran que la tiroglobulina con TSH liberada (por suspensión hormonal) o estimulada con TSH recombinante humana es sensible como prueba única para seguimiento de pacientes de bajo riesgo (51). En pacientes de alto riesgo es recomendable emplear la tiroglobulina con ecografía de cuello, porque puede haber metástasis ocultas; especialmente, en los ganglios linfáticos, sin elevación de tiroglobulina. Si la tiroglobulina con TSH liberada es indetectable el paciente será considerado libre de enfermedad: en un año se obtendrá un nuevo control de tiroglobulina con TSH liberada (Fig. 1). El rastreo con I-131 (actividad: 5 mCi o más) puede ser útil en pacientes de alto riesgo para una mayor sensibilidad de la búsqueda de enfermedad (52).

### *Evaluación ecográfica de los ganglios linfáticos*

La ecografía de cuello es altamente sensible para diagnosticar enfermedad recurrente o persistente. Deben emplearse para ella transductores de alta frecuencia ( $> 10$  MHz) con *doppler*, con el fin de evaluar el lecho tiroideo y las cadenas ganglionares.

Hallazgos como apariencia quística, microcalcificaciones y vascularización periférica se consideran criterios mayores para el diagnóstico ecográfico

**Tabla 7.** Interpretación de los valores de tiroglobulina con TSH liberada ( $> 30$  mUI/L)

Resultado de la Tg	Interpretación	Acción
$> 2$ ng/ml pero $\leq 5$ ng/ml estimulada con rhTSH o $> 2$ ng/ml pero $\leq 10$ ng/ml con TSH $> 30$ mUI/L.	Significado incierto	Hacer un nuevo control dentro de 12 meses con TSH liberada o estimulada con rhTSH.
$> 5$ ng/ml estimulada con rhTSH o $> 10$ ng/ml con TSH $> 30$ ng/ml.	Sugiere enfermedad	Búsqueda exhaustiva de enfermedad resecable o terapia con I-131.

de infiltración maligna de ganglios linfáticos. Los ganglios que miden más de 5 mm en su eje menor se consideran sospechosos cuando son redondos y su relación eje largo/eje corto es  $< 2$ , excepto en submandibulares y parotídeos, donde esta apariencia es normal.

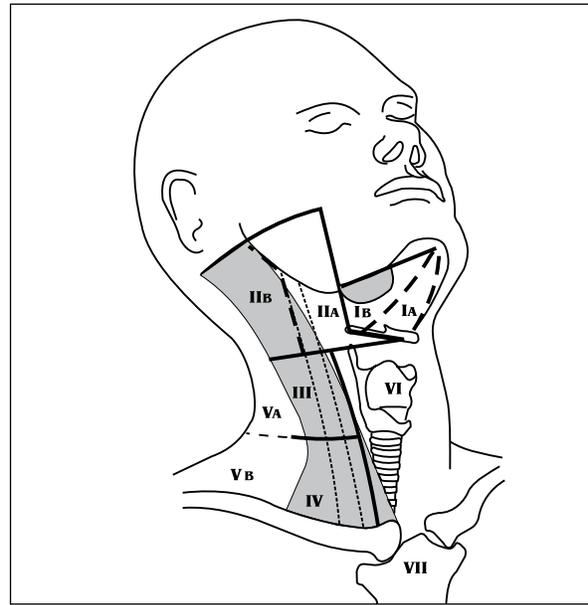
La pérdida del hilio graso no sirve como criterio de malignidad, porque las causas pueden ser benignas o malignas. Los ganglios de apariencia hipoecoica son sospechosos; los hiperecoicos pueden ser normales o estar infiltrados por cáncer papilar. Las microcalcificaciones y los cambios quísticos tienen especificidad del 88% al 100% para diagnosticar infiltración tumoral en ganglios. El incremento en la vascularización periférica es criterio de infiltración tumoral. Se sospecha invasión a tejidos vecinos cuando hay mala definición de los contornos del ganglio.

El informe ecográfico debe incluir la ubicación de los ganglios sospechosos (Fig. 2). Para confirmar la infiltración tumoral es necesaria la aspiración con aguja fina (ACAF) guiada por ecografía. Cuando hay una elevación inexplicable de tiroglobulina sérica hay que hacer ACAF de los ganglios con apariencia sospechosa; incluso, si son  $> 5$  mm (30,50,53-56).

### *Tratamiento integral de las metástasis*

El tratamiento primario de las metástasis a ganglios linfáticos cervicales es la cirugía, pues a menudo sobreviven al tratamiento con I-131, incluso si no son palpables. Deben ser visibles en la ecografía y demostrarse histológicamente. Se deben hacer disecciones completas de los compartimientos comprometidos, y no resecciones selectivas, por cuanto el compromiso tumoral suele estar más extendido de lo esperado (57-59). Se puede dar terapia con I-131 complementaria si se documenta infiltración tumoral a la grasa periganglionar (100 mCi) o al tracto aerodigestivo (200 mCi). En este último caso puede considerarse, adicionalmente, la radioterapia (10).

Para el tratamiento de metástasis a ganglios linfáticos mediastinales se prefiere la resección quirúrgica si es factible, y dejar la terapia con I-131 como manejo complementario si hay sospecha de enfermedad residual (100 mCi); puede emplearse como tratamiento primario (150 mCi) cuando la enfermedad sólo se ve en los rastreos con I-131.



**Fig. 2.** Grupos ganglionares del cuello

Los ganglios del grupo IA están en la línea media submentoniana. El grupo IB está en la región submandibular, por delante del margen posterior de la glándula submandibular y por encima del margen superior del hueso hioides. Los grupos II a IV son los ganglios yugulares. El nivel II se extiende desde la base del cráneo hasta el margen inferior del cuerpo del hioides. El IIA queda posterior al IB y anterior al aspecto posterior de la vena yugular. Los ganglios del grupo IIB son posteriores a la vena yugular. Los ganglios del nivel III se extienden debajo del hioides, encima del margen superior del cartílago cricoides y delante del aspecto posterior del esternocleidomastoideo. Los del nivel IV quedan debajo del nivel III y encima de la clavícula. Los ganglios del nivel V son posteriores al esternocleidomastoideo. Los ganglios del compartimiento central (paralaríngeo, paratraqueal y prelaríngeo) corresponden al grupo VI, y sus límites son: el hueso hioides en la parte superior; la escotadura supraesternal en la parte inferior; y las arterias carótidas en los extremos laterales. El grupo VII corresponde a los ganglios del mediastino superior que están por encima de la vena innominada.

**Fuente:** Graham y Menda (60).

En el tratamiento de las metástasis pulmonares debe considerarse la metastasectomía en los pacientes menores de 45 años. La reducción quirúrgica de las metástasis macronodulares (visibles en rayos X simples) mejora la efectividad de la terapia con I-131, y puede producir beneficios en términos de paliación o prolongación de la supervivencia (8). Las metástasis pulmonares micronodulares (visibles en TAC) o subradiológicas (únicamente visibles en rastreo con I-131) se tratan con 175-200 mCi de I-131.

En el manejo de las metástasis óseas la remoción quirúrgica es el tratamiento para elegir cuando puede hacerse con intención curativa o cuando es necesario estabilizar lesiones críticas (riesgo de

fractura o de compromiso neurológico) antes de la terapia con I-131. La terapia con I-131 (200 mCi) es el tratamiento primario de las metástasis óseas subradiológicas (únicamente visibles en rastreo con I-131). En cualquier caso, hay que evaluar la necesidad de administrar radioterapia complementaria. Se recomienda el uso de bifosfonatos para el manejo paliativo de la enfermedad ósea progresiva.

### *Consideraciones especiales acerca de la terapia con yodo radioactivo*

El propósito de la terapia con I-131 es tratar la enfermedad tumoral persistente o recurrente, con fines curativos o paliativos. Tiene poca utilidad para lesiones voluminosas y metástasis ganglionares.

Los tratamientos con I-131 pueden repetirse a intervalos anuales —para no incrementar el riesgo de efectos adversos a largo plazo—, siempre y cuando el tumor siga captando y haya evidencia de respuesta tumoral (disminución del tamaño o del número de lesiones; disminución de la tiroglobulina), o hasta alcanzar una dosis acumulada de 1 curio. La administración de dosis adicionales se debe decidir con el paciente, con previo análisis del riesgo-beneficio.

No hay tope de dosis acumulada cuando la actividad de I-131 se calcula con dosimetría interna, procedimiento que sirve para calcular la máxima actividad de I-131 que se puede administrar sin inducir toxicidad medular o pulmonar. Es útil para evitar la sobreirradiación en pacientes con enfermedad metastásica extensa y para calcular las dosis de radiación corporal y medular.

No hay evidencia de que la terapia de rediferenciación celular con ácido retinoico mejore la efectividad del I-131 en cuanto a paliación, curación o supervivencia. Tampoco hay evidencia convincente para demostrar que el empleo del litio mejore la efectividad del I-131.

La preparación para los tratamientos con I-131 está descrita en las tablas 4-6. El confinamiento hospitalario buscando aislamiento y el rastreo post-terapia tienen las mismas indicaciones descritas en la sección sobre ablación de remanentes con yodo radioactivo.

## Conclusión

El pronóstico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides depende, en gran medida, del manejo inicial y del seguimiento a largo plazo. Hay escenarios específicos que requieren decisiones concretas, para muchas de las cuales no hay un respaldo confiable en la evidencia publicada; especialmente, cuando se trata de pacientes de alto riesgo. La junta de cáncer de tiroides del INC viene tomando decisiones colegiadas desde hace 15 años. Esta guía es una recopilación de la experiencia adquirida combinada con la mejor evidencia disponible.

## Agradecimientos

Al Dr. Raúl Murillo, subdirector de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, del Instituto Nacional de Cancerología, por su contribución editorial a la versión final del manuscrito.

## Referencias

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94(2):153-6.
2. Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2005. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología; 2006.
3. Correa P. Pathology of endemic goiter. En: Stanbury JB (editor). *Endemic goiter and endemic cretinism Iodine nutrition in health and disease*. New York: John Wiley & Sons; 1980.
4. Otero E, Martín F. Nódulos tiroideos. *Rev Fac Med*. 1972;38:66.
5. Franssila KO, Harach HR. Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systemic autopsy study in Finland. *Cancer*. 1986;58(3):715-9.
6. De Lellis R, Lloyd R, Heitz P, Heng C, editors. *Tumours of the thyroid and parathyroid*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2004.
7. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*. 1992;70(6):1585-90.
8. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid*. 2001;11(9):877-81.

9. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol*. 2004;61(1):145-8.
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-42.
11. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5723-9.
12. Soh EY, Clark OH. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(1):115-39.
13. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(2):414-24.
14. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003;134(6):946-54; discussion 54-5.
15. Watkinson JC, Franklyn JA, Olliff JF. Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):187-94.
16. Tollefsen HR, Decosse JJ. Papillary Carcinoma of the Thyroid. Recurrence in the Thyroid Gland after Initial Surgical Treatment. *Am J Surg*. 1963;106:728-34.
17. DeGroot LJ, Kaplan EL. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 1991;110(6):936-9; discussion 9-40.
18. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2003;97(1):90-6.
19. Cadena E, Martínez B. Manejo del cáncer tiroideo invasivo del tracto aerodigestivo alto. *Rev Col Cancerol*. 2004;8(1):13-20.
20. Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg*. 1994;31(12):933-1012.
21. Friedman M. Surgical management of thyroid carcinoma with laryngotracheal invasion. *Otolaryngol Clin North Am*. 1990;23(3):495-507.
22. Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J. Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery*. 1999;126(6):1078-87; discussion 87-8.
23. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D (editors). *AJCC Cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
24. Sherman SI, Ball DW, Byrd D, Clark OH, Daniels GH, Dilawari RA, et al. Thyroid Carcinoma [Internet]. *Practice Guidelines In Oncology 2008* [citado: 2009 feb]. Disponible en [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
25. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
26. Garavito G. Factores pronósticos para recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Rev Col Cancerol*. 2005;9(1):21-30.
27. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol*. 2007;66(1):58-64.
28. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1440-5.
29. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941-59.
30. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Becker DV, Brill DR, Clarke SEM, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with Iodine-131 (Sodium Iodide). Version 2.0. 2005.
31. U.S. Nuclear Regulatory Commission. Model procedure for release of patients or human research subjects administered radioactive materials. Rev. 2nd ed; 2008.
32. do Rosário PW, Fagundes TA, Rezende LL, Padrao EL, Borges MAR, Barroso AL. Assessing hypothyroidism in the preparation of patients with thyroid cancer: cardiovascular risk, renal function, drug metabolism, persistence of elevated thyroid-stimulating hormone and absence from work. *Endocrinologist*. 2006;16:25-9.
33. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. 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(2):619-25.
34. Spencer D. Clinical utility of serum thyroglobulin measurement. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002;9:401-6.
35. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human

- thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):926-32.
36. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4110-5.
  37. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338(5):297-306.
  38. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control.* 2000;7(3):229-39.
  39. Guana A. Protocolo de seguimiento en cáncer diferenciado de tiroides. Bogotá: Universidad Nacional de Rosario; 2007.
  40. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006;16(12):1229-42.
  41. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2610-5.
  42. Spencer C. New insights for using serum thyroglobulin (Tg) measurement for managing patients with differentiated thyroid carcinomas. *Thyroid International.* 2003;4:1-14.
  43. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3702-4.
  44. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol.* 2002;57(2):215-21.
  45. Mazzaferri EL. Empirically treating high serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med.* 2005;46(7):1079-88.
  46. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(4):841-63.
  47. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(2):105-12.
  48. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4092-7.
  49. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1107-11.
  50. Sutton RT, Reading CC, Charboneau JW, James EM, Grant CS, Hay ID. US-guided biopsy of neck masses in postoperative management of patients with thyroid cancer. *Radiology.* 1988;168(3):769-72.
  51. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1433-41.
  52. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3242-7.
  53. Gor DM, Langer JE, Loevner LA. Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics. *Radiol Clin North Am.* 2006;44(1):101-10, viii.
  54. do Rosário PW, Fagundes TA, Maia FF, Franco AC, Figueiredo MB, Purisch S. Sonography in the diagnosis of cervical recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2004;23(7):915-20; quiz 21-2.
  55. Chikui T, Yonetsu K, Nakamura T. Multivariate feature analysis of sonographic findings of metastatic cervical lymph nodes: contribution of blood flow features revealed by power Doppler sonography for predicting metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(3):561-7.
  56. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3590-4.
  57. Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2004;114(3):403-6.
  58. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg.* 1996;131(2):187-91.
  59. Marchesi M, Biffoni M, Biancari F, Berni A, Campana FP. Predictors of outcome for patients with differentiated and aggressive thyroid carcinoma. *Eur J Surg Suppl.* 2003;(588):46-50.
  60. Graham M, Menda Y. Positron emission tomography/computed tomography imaging of head and neck tumors: an atlas. *Semin Nucl Med.* 2005;35(4):220-52.