

Artículo de revisión

TRATAMIENTO CON RADIOYODO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA

Radioiodine treatment of thyroid diseases

Pilar TAMAYO-ALONSO^{1,2}; Paloma GARCÍA-TALAVERA; Enrique MARTÍN-GÓMEZ¹; José CAÑADAS-SALAZAR¹, Luis DÍAZ-GONZÁLEZ^{1,2}

¹Hospital Universitario de Salamanca. Servicio de Medicina Nuclear. Salamanca. España

²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca. España

Contacto: ptamayo@usal.es

Fecha de recepción: 1 de octubre de 2019
Fecha de aceptación: 2 de octubre de 2019
Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019
Fecha de publicación del fascículo: pendiente de publicación

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses
Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes
Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)
Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional
Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN Introducción y objetivo: El tratamiento de la patología con radioyodo (RAI) se viene realizando desde hace más de 7 décadas. Sin embargo, no existe consenso en cuanto a indicaciones, dosis y otros aspectos relacionados con el cuidado de los pacientes. La razón de ello es la ausencia de ensayos clínicos prospectivos bien diseñados para resolver estos interrogantes en cuanto al tratamiento con ¹³¹I, a pesar de la alta prevalencia de las enfermedades tiroideas. El tratamiento con ¹³¹I está indicado en el tratamiento del hipertiroidismo, producido por la enfermedad de Graves, por el adenoma tóxico y por el bocio multinodular tóxico; del bocio multinodular no tóxico y del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT). El objetivo del tratamiento con RAI en caso del hipertiroidismo y del bocio multinodular no tóxico es disminuir la función tiroidea o disminuir el volumen de la glándula tiroides. En el caso del CDT, los objetivos de la administración de RAI tras la cirugía son la ablación de los restos tiroideos, el tratamiento adyuvante de la enfermedad microscópica sospechada no confirmada y el tratamiento de la enfermedad persistente loco-regional o metastásica. A la espera de los resultados de ensayos clínicos actualmente en marcha, el tratamiento con ¹³¹I está justificado no solo en los pacientes de alto riesgo, sino también en los pacientes de riesgo bajo (T > 1 cm) e intermedio.

PALABRAS CLAVE hipertiroidismo; patología tiroidea benigna; carcinoma diferenciado de tiroides; tratamiento con radioyodo; ¹³¹I; estratificación de riesgo.

SUMMARY Introduction and objective: Radioiodine (RAI) therapy of the thyroid diseases has been used for seven decades. However, there is no consensus regarding indications, doses, procedures, and other aspects related to the clinical care of the patients considered for ¹³¹I therapy. The reason for this is the lack of large well-designed prospective clinical trials resolving fundamental questions in relation to ¹³¹I therapy, despite the high prevalence of thyroid diseases. Radioiodine therapy is indicated for the treatment of hyperthyroidism (Graves' disease, toxic nodular goiter and toxic multinodular goiter), multinodular nontoxic goiter and differentiated thyroid carcinoma

(DTC). In benign thyroid diseases, RAI is administered to decrease the thyroid function and/or reduction of the thyroid volume. In DTC, post-operative administration of RAI may include remnant ablation to eliminate residual normal thyroid tissue after thyroidectomy, adjuvant therapy to destroy suspected, but unproven residual disease and RAI therapy to treat persistent disease in higher risk patients. Pending the results of the prospective clinical trials that are currently underway, the use of ^{131}I seems to be justified not only in high-risk patients, but also in low-intermediate-risk patients.

KEYWORDS

hyperthyroidism; benign thyroid diseases; differentiated thyroid carcinoma (DTC); radioiodine therapy; ^{131}I ; risk stratification.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento radioisotópico de la patología tiroidea se lleva a cabo con ^{131}I desde hace más de 70 años y a lo largo de estos años se han acumulado muchos datos en cuanto a su eficacia y a sus efectos secundarios. Sin embargo, no existe un consenso en cuanto a indicaciones, procedimientos y otros aspectos relacionados con el cuidado clínico del paciente. La razón de ello es, sin duda, la poca evolución que ha experimentado el uso de ^{131}I desde su comienzo a principios de 1940. En aquella época conceptos como la medicina basada en la experiencia y buenas prácticas clínicas no existían, ni las guías clínicas. Esto hizo que cada centro implementara el tratamiento con ^{131}I acorde con su práctica e instalaciones locales y experiencia personal, rutinas que son difíciles de cambiar. Durante todos estos años se han administrado millones de tratamientos. Sin embargo, llama la atención la ausencia de amplios ensayos clínicos prospectivos bien diseñados para resolver todos los interrogantes en cuanto al tratamiento con ^{131}I , a pesar de la alta prevalencia de las enfermedades tiroideas. Puede deberse al limitado interés por parte de la industria o a la dificultad en la financiación de tales ensayos [1]. Después de una breve descripción de los efectos de las radiaciones ionizantes y del radioyodo, se comentarán las indicaciones del ^{131}I en el tratamiento del hipertiroidismo y del carcinoma diferenciado de tiroides.

EFFECTOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES Y DEL RADIOYODO

Las radiaciones ionizantes tienen un efecto sobre las células vivas. A altas dosis pueden producir daño en el material genético, mutaciones o la muerte celular. Todos los organismos vivos están expuestos a radiación potencialmente dañina procedente de fuentes naturales, como la radiación del sol y la radiación del universo. Además, el metabolismo aeróbico de las células produce especies de radicales libres que son potencialmente dañinos [2]. Para

mantener la integridad del ADN, el organismo cuenta con una serie de recursos para responder y reparar estos daños. El ADN dañado que escape de estos mecanismos defensivos es carcinogénico.

La radiación puede dañar el ADN bien por un efecto directo, rompiendo uniones moleculares, o indirecto, mediante la producción de radicales libres [3].

Además del daño del ADN, la radiación produce otras alteraciones celulares por la producción de radicales libres y oxidación de lípidos de la membrana celular. Una serie de proteínas están involucradas en los procesos que se producen tras la irradiación de las células. Una proteína clave es la p53 que coordina los mecanismos de reparación del ADN. Tras la irradiación, la p53 emigra al núcleo donde media la transcripción de genes específicos que llevan la célula hacia la apoptosis o al secuestro del ciclo celular [4]. La muerte celular inducida por las radiaciones es consecuencia de la apoptosis.

Se ha comprobado que la acción de las radiaciones no se limita a las células diana, sino que también actúan sobre tejidos no diana, provocando inestabilidad en el genoma que se asocia con alteraciones en los cromosomas que se pueden poner de manifiesto en generaciones muy posteriores a cuando se ha producido el daño inicial [4]. Otro efecto no diana es el «efecto del espectador» que hace referencia a una señal generada en las células irradiadas que transmite daño a las células no irradiadas, bien a través de las uniones celulares o mediante la secreción de factores solubles [4].

Un aumento de la radiosensibilidad también es un efecto, y probablemente está determinado genéticamente. La radiosensibilidad de las células normales y tumorales está en cierta medida correlacionada y se han desarrollado varios métodos para valorar la radiosensibilidad individual, como el test del micronúcleo y chips de ADN (*DNA microarrays*) [4]. Sin embargo, no existe un método ideal que prediga la

respuesta clínica a las radiaciones, incluyendo la del ^{131}I .

El ^{131}I es un isótopo radiactivo con una vida media de 8 días, que emite partículas β , además de

una radiación γ , lo que le hace muy adecuado para procedimientos terapéuticos. Así, el efecto del ^{131}I sobre las células tiroideas se debe a la acción de la radiación β , que tiene un alcance máximo de 2 mm, que produce un daño irreparable del ADN e inicia un proceso destructivo en la glándula tiroidea que conduce a una disminución de la función tiroidea o reducción del volumen tiroideo.

También, se produce irradiación de otras partes del cuerpo. Así, después de administrar una dosis de 3700 MBq a un paciente con cáncer de tiroides, este puede presentar un leve descenso en las cifras de leucocitos y plaquetas [5], que puede persistir durante un año; así como una alteración en los cromosomas de los linfocitos circulantes, que se correlaciona con la dosis absorbida en médula ósea, que se recupera a los 2 años [6,7].

TRATAMIENTO CON RADIOYODO

En base a los efectos que hemos comentado en el apartado anterior, se usa el ^{131}I para el tratamiento del hipertiroidismo, del bocio multinodular compresivo no tóxico y del carcinoma diferenciado de tiroides.

Factores que influyen sobre la efectividad del ^{131}I son: 1º- grado de captación de RAI, 2º- tiempo de permanencia del RAI en la glándula tiroidea, 3º- volumen de tejido tiroideo a destruir, 4º- distribución del RAI en el tejido tiroideo y 5º- radiosensibilidad de las células tiroideas a la acción del ^{131}I .

El test de captación de RAI (RAIU) mide el porcentaje de RAI que es concentrado en el tiroides después de un intervalo fijo, normalmente a las 24 h. Está indicado cuando se cuestiona la causa del hipertiroidismo (excepto durante la gestación y la lactancia) y distingue causas de hipertiroidismo que tienen captación alta o normal de ^{131}I de aquellas con captación casi ausente. La captación está elevada en pacientes con enfermedad de Graves (EG) y es normal o alta en caso de bocio nodular tóxico. La RAIU es prácticamente cero en tiroiditis indolora, postparto o subaguda; tras la toma de hormonas tiroideas o exposición reciente a contraste yodados en un intervalo de 1-2 meses o una dieta muy rica en yodo.

La Gammagrafía de tiroides proporciona una imagen planar de la glándula tiroidea, que nos informa de la variabilidad en la concentración de radioisótopo dentro de la glándula tiroidea. Puede obtenerse con ^{123}I o con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetato. Debe realizarse si se sospecha un bocio nodular tóxico (AT) o un bocio multinodular tóxico (BMT) para determinar la naturaleza de dichos nódulos. En caso de EG la captación del radioisótopo es difusa (Figura 1). El patrón de captación en caso de un AT es una captación focal en el adenoma tóxico con captación suprimida en el tejido tiroideo perinodular y del lóbulo contralateral (Figura 1). La imagen de un BMT muestra focos con aumento de captación y focos con ausencia de captación.

No existe ningún test que nos sirva para valorar la radiosensibilidad de las células tiroideas a la acción del ^{131}I .

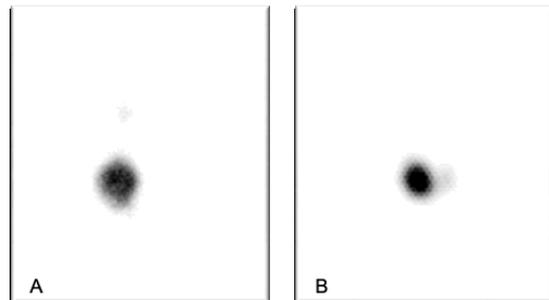


Figura 1. Paciente diagnosticado de hipertiroidismo. Gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetato (A) donde se visualiza un adenoma tóxico y gammagrafía con ^{131}I (B) obtenida a los 14 días tras la administración terapéutica de 14 mCi de ^{131}I , en la que se visualiza captación de radioyodo en el adenoma tóxico y ausencia de captación en el tejido perinodular y en el lóbulo contralateral.

TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO CON ^{131}I

El hipertiroidismo es una condición clínica que se da cuando hay alta producción y secreción de hormonas tiroideas, que requiere un diagnóstico preciso para instaurar el tratamiento más adecuado. Las causas más frecuentes de hipertiroidismo son la EG, el AT y el BMT.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES CON ^{131}I

El objetivo del tratamiento de la EG es disminuir la producción de hormonas tiroideas mediante tratamiento médico, con anti-tiroideos, o reduciendo el volumen de tejido tiroideo mediante tratamiento con RAI o con tiroidectomía [8].

Los pacientes con EG de nuevo diagnóstico deben ser tratados con antitiroideos. No obstante, el tratamiento con RAI debe contemplarse si los pacientes prefieren este procedimiento [9]. Los pacientes que eligen el tratamiento con RAI se debe a que prefieren un control definitivo del hipertiroidismo, evitar la cirugía y los potenciales efectos secundarios de los antitiroideos [10]. Pacientes con intolerancia o recidiva tras un curso de tratamiento con antitiroideos y pacientes con morbilidades asociadas (ej.: arritmias cardíacas) son candidatos a tratamiento con RAI. El RAI está contraindicado en la mujer gestante y durante la lactancia. La gestación debe posponerse al menos 6 meses tras el tratamiento; este mismo periodo de 6 meses se aplica a los hombres. La función tiroidea se normaliza entre los 3-12 meses tras la administración de RAI en el 50-90% de los pacientes. Debe informarse a los pacientes que puede ser necesario repetir la dosis de RAI, si persiste el hipertiroidismo a los 6 meses. En los estudios de seguimiento a largo plazo se ha visto que el hipotiroidismo es una consecuencia inevitable del tratamiento con ^{131}I . La incidencia de hipotiroidismos en el primer año pos-tratamiento es del 5-50% y se asocia con la dosis de RAI absorbida por el tiroides.

Posteriormente, la tasa de hipotiroidismo/año es del 3-5% y no es dependiente de las dosis de RAI [1]. El tratamiento con ^{131}I puede producir una exacerbación transitoria del hipertiroidismo, por lo que se debe administrar β -bloqueantes, incluso en pacientes asintomáticos con riesgo de complicaciones por el hipertiroidismo. Del mismo modo, en pacientes con riesgo de complicaciones por exacerbación del hipertiroidismo se debe contemplar pretratamiento con antitiroideos antes de la terapia con ^{131}I , que debe suspenderse 2-3 días antes del RAI y reanudarse a los 3-7 días tras la administración de RAI [11].

El objetivo del tratamiento con RAI en pacientes con EG es controlar el hipertiroidismo, aún a expensas de hacer a los pacientes hipotiroideos. El éxito del tratamiento con RAI depende de la actividad administrada. No se recomiendan actividades bajas porque un alto porcentaje de pacientes requieren administración de otra dosis. Por lo tanto, la recomendación es administrar, en una sola dosis, una actividad media entre 10-15 mCi (370-555 MBq) de ^{131}I para dejar hipotiroideo a un paciente con EG [11].

TRATAMIENTO CON RAI DEL ADENOMA TÓXICO Y DEL BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

El objetivo del tratamiento es la remisión rápida y duradera del hipertiroidismo. Puede llevarse a cabo con RAI o con cirugía. La elección de uno u otro va a depender de factores clínicos y demográficos, así como de la preferencia del paciente. Cuando se dan factores como edad avanzada, existencia de comorbilidades y cirugía previa o cicatrices en el cuello, bocio pequeño y ausencia de cirujanos expertos, la terapia con RAI puede ser suficiente [11].

En pacientes mayores de 60 años y en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con hipertiroidismo severo, debe considerarse la administración de β -bloqueantes y antitiroideos antes de la administración de ^{131}I para evitar exacerbación del hipertiroidismo tras la terapia con RAI. Los antitiroideos deben suspenderse entre 3-5 días antes y reanudarse a los 3-7 días después del RAI.

Se debe administrar suficiente actividad de ^{131}I , en una sola dosis, para controlar el hipertiroidismo en estos pacientes, entre 10-20 mCi (370-740 MBq) (Figura 1). La dosis es mayor que la que se usa para tratar la EG, en parte porque los valores de RAIU son menores y se necesita una dosis mayor de RAI (11). A pesar de usar actividades mayores, la tasa de hipotiroidismos es menor que en la EG. En el caso del AT, el 75-95% de los pacientes se hacen eutiroideos entre los 3-12 meses, mientras que menos de un 10% desarrolla hipotiroidismo permanente a largo plazo [12], debido a la ausencia de captación de RAI en el tejido tiroideo perinodular y del lóbulo contralateral. En los BMT, la tasa de éxitos es la misma, pero el riesgo de hipotiroidismo es mayor, entre el 20 y el 75% a los 8 años del tratamiento [13]. Si persiste el hipertiroidismo más allá de los 3-6 meses tras el tratamiento, se puede administrar una nueva dosis de RAI o plantearse tiroidectomía [11].

TRATAMIENTO CON RAI DEL BOCIO DIFUSO Y MULTINODULAR NO TÓXICOS

El BMN no tóxico causa problemas compresivos y de estética y es muy frecuente en zonas con déficit de yodo. El tratamiento con RAI es una opción terapéutica porque se ha demostrado que el tratamiento con ^{131}I puede reducir el volumen del BMN aproximadamente un 40% al año del tratamiento y alrededor del 50-60% después de los 2-5 años, reducción que puede llegar al 75% si se utilizan actividades mayores, entre 30 y 50 mCi de ^{131}I [14]. Es difícil predecir la respuesta al ^{131}I , pero

los síntomas compresivos mejoran y también la satisfacción del paciente.

El tratamiento con ¹³¹I del bocio difuso no tóxico es incluso más efectivo que el del BMN no tóxico, consiguiendo una reducción del volumen mayor del 50% al año del tratamiento.

De ahí que esta modalidad terapéutica esté contemplada en las guías actuales como tratamiento de elección en pacientes con bocio benigno no tóxico [15]. Sin embargo, una de las principales limitaciones es que el BMN no tóxico presenta baja captación de RAI. Se ha utilizado TSH recombinante humana (rhTSH) para estimular la captación de ¹³¹I. En un metaanálisis reciente se ha demostrado que la administración de rhTSH antes del RAI en pacientes con BMN no tóxico resultó en una reducción mayor del volumen tiroideo, pero con mayor tasa de hipotiroidismos que el tratamiento con ¹³¹I solo [16].

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES CON ¹³¹I

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) se origina a partir de las células epiteliales del folículo tiroideo y representa más del 90% de los cánceres tiroideos. De los CDT, el carcinoma papilar (CP) es el subtipo más frecuente (85%), el 12% lo constituye el carcinoma folicular (CF) incluyendo la variante oncocítica o tumor de las células de Hürthle y el 3% restante lo constituye el carcinoma pobremente diferenciado [17]. En general, el pronóstico del CP y del cáncer folicular (CF) es similar [18]

La supervivencia de estos pacientes es muy alta y la mayoría no muere por su enfermedad. Sin embargo, se han identificado unos factores pronósticos que tienen que ver con el riesgo de recidiva y de mortalidad. Los más destacados son la edad, el tamaño del tumor y la invasión del tumor, local o a distancia, en el momento del diagnóstico. El CF se presenta en personas de más edad y tiene un curso más agresivo que el CP. El sexo femenino se asocia a un mejor pronóstico.

La incidencia de CDT aumenta año tras año, principalmente a expensas del CP, debido probablemente a un mayor uso de la ecografía cervical y de otras técnicas de imagen que hacen que sea detectado más precozmente y se inicia su tratamiento de forma más temprana; tendencias que están cambiando el manejo inicial y seguimiento de muchos pacientes con CDT.

La cirugía es la primera opción terapéutica en estos pacientes seguida de tratamiento

hormonal sustitutivo (L-Tiroxina) y tratamiento con radioyodo (RAI). El seguimiento de estos pacientes se hace mediante determinación basal o estimulada de tiroglobulina (Tg) y de anticuerpos antitiroglobulina (Ac Tg) y con las técnicas de imagen.

A día de hoy, el tratamiento del CDT con ¹³¹I es todavía un tema de controversia debido a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos que evalúen su beneficio en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de recidiva, lo que hace difícil lograr un consenso entre los expertos en el tema. Las recomendaciones actuales de los expertos se basan en datos retrospectivos observacionales y los hallazgos son contradictorios. A la espera de los resultados de esos ensayos prospectivos, actualmente la decisión de tratar o no tratar a un paciente con CDT con RAI y la actividad que hay que administrar debe basarse en las recomendaciones de un comité local de expertos multidisciplinar [19].

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL CDT

Los objetivos principales del tratamiento de pacientes con CDT son aumentar la supervivencia global y específica, reducir la tasa de recidivas y la morbilidad asociada y facilitar la estadificación y la estratificación de riesgo iniciales de la enfermedad; al mismo tiempo que minimizar los efectos secundarios del tratamiento y evitar tratamientos innecesarios. Para ello se debe:

1. Extirpar el tumor primario y toda enfermedad que se haya extendido más allá de la cápsula tiroidea. La cirugía es el primer tratamiento a realizar y la resección quirúrgica completa es el factor determinante más importante de la evolución de este proceso. La presencia de enfermedad residual a nivel ganglionar representa la causa más común de recidiva [20]. El tratamiento con ¹³¹I, la supresión de la TSH y otros tratamientos juegan un papel adyuvante, al menos en algunos pacientes, a la hora de minimizar el riesgo de recidiva o de diseminación metastásica.
2. Destruir los restos de tejido tiroideo o enfermedad persistente tras la cirugía con ¹³¹I.
3. Facilitar la estadificación y estratificación de riesgo iniciales de la enfermedad.
4. Hacer seguimiento a largo plazo para la detección precoz de recidivas.
5. Minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento.

Como puede verse, el manejo correcto de un CDT requiere un equipo multidisciplinar que incluya endocrinos, radiólogos, anatomo-patólogos, cirujanos expertos, médicos nucleares, oncólogos, etc.

ESTADIFICACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO POSCIRUGÍA EN PACIENTES CON CDT

La estadificación del CDT tras la cirugía nos da información pronóstica, que tiene valor a la hora de determinar el seguimiento de la enfermedad y decidir sobre algunas estrategias terapéuticas, como la administración de ¹³¹I.

El sistema TNM (8ª edición [21] de la *American Joint Committee on Cancer* —AJCC—, Tabla 1 —Anexo1—) y el sistema de estratificación de riesgo de la ATA 2015 [22] son los sistemas más utilizados para predecir el riesgo de mortalidad y de recidiva y persistencia de enfermedad; respectivamente. El sistema de estratificación de riesgo ATA 2015 clasifica a los pacientes en tres categorías de riesgo —bajo, intermedio y alto—, en función de las características clinicopatológicas y moleculares (Tabla 2 —Anexo 2—).

Los niveles séricos de tiroglobulina (tras estímulo con rhTSH o sin estímulo) a las pocas semanas tras la tiroidectomía total (3-4 semanas) y antes de la ablación con RAI también nos pueden ayudar a determinar el riesgo inicial de los pacientes. Sin embargo, no se conoce el valor umbral por encima del cual se debe administrar tratamiento con ¹³¹I.

Si bien el sistema ATA de estratificación de riesgo inicial es una herramienta muy útil para predecir el riesgo de recidiva inicial y seleccionar terapias adecuadas, hoy se sabe que el riesgo de recidiva de la enfermedad es un riesgo continuo, que va desde menos del 1% en pacientes de muy bajo riesgo a más del 50% en pacientes de alto riesgo. También, hay que tener en cuenta que la estimación de este riesgo no solo refleja la biología del tumor, sino también el impacto de los tratamientos iniciales (extensión de la cirugía con o sin ablación con RAI).

La estimación de riesgo inicial varía durante el seguimiento, lo que implica una estratificación dinámica del riesgo, porque el riesgo de recidiva o de mortalidad varía en el tiempo según la respuesta al tratamiento. Todos los datos clínicos, bioquímicos, de imagen e histopatológicos obtenidos durante el seguimiento de los pacientes se deben analizar en conjunto y usar para redefinir el estado del paciente y valorar la respuesta individual al tratamiento, acorde

con las definiciones de respuesta al tratamiento propuestas por Tuttle y cols. [23]:

- Respuesta excelente: no evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad.
- Respuesta bioquímica incompleta: niveles de Tg elevados o niveles de AcTg en aumento en ausencia de enfermedad detectable.
- Respuesta estructural incompleta: presencia de enfermedad persistente o nuevos focos de enfermedad loco-regional o metástasis a distancia.
- Respuesta indeterminada: hallazgos bioquímicos no específicos o estructurales que no pueden ser clasificados como benignos o malignos.

PAPEL DE LA ADMINISTRACIÓN DE YODO RADIATIVO (RAI) TRAS LA TIROIDECTOMÍA EN EL CDT

Dependiendo del riesgo de los pacientes tras la cirugía, el objetivo de la administración de RAI tras la tiroidectomía total incluye: 1) Ablación de restos tiroideos con RAI para facilitar la detección de recidivas y la estadificación inicial mediante la determinación de niveles de Tg o el rastreo de cuerpo entero con RAI. 2) Terapia adyuvante con RAI para mejorar la supervivencia libre de enfermedad, al permitir la destrucción de la enfermedad residual sospechada pero no confirmada. 3) Tratamiento con RAI con la intención de mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica de enfermedad al tratar la enfermedad persistente en pacientes de alto riesgo.

El fundamento del tratamiento con ¹³¹I se basa en el hecho de que las células tiroideas tumorales, al igual que las normales, tienen capacidad para incorporar el yodo del torrente sanguíneo a través transportador sodio/yoduro (*symporter Na⁺/I⁻*) que se encuentra en la membrana basolateral de las células. Las células tumorales expresan en menor cantidad este transportador lo que puede condicionar menor captación de ¹³¹I. A pesar de ello, la radiación β emitida por el ¹³¹I daña el ADN de las células y produce radicales libres en el interior de la célula; hechos que conducen a la muerte celular, que es el objetivo de la administración de RAI.

¿DEBEN SOMETERSE TODOS LOS PACIENTES CON CDT A LA ABLACIÓN DE RESTOS TIROIDEOS CON ¹³¹I?

La necesidad o no de administrar tratamiento adicional tras la cirugía, y en particular si

administrar RAI se decide en función de la estratificación inicial del riesgo según la clasificación TNM de la AJCC/UICC (Tabla 1 —Anexo 1—) y del sistema ATA de la estratificación de riesgo (Tabla 2 —Anexo 2—). Consideraciones adicionales a la hora de decidir la administración de RAI son: comorbilidades del paciente (y el potencial impacto de la dosis terapéutica de RAI o la preparación para el tratamiento) y las preferencias del paciente; esta última es relevante cuando no hay datos claros sobre la eficacia terapéutica. Actualmente la guía ATA 2015 es la que más adeptos tiene y es ampliamente seguida por los profesionales expertos en el manejo de los pacientes con CDT; aunque también tiene sus detractores.

Aunando las características de los sistemas de estratificación de riesgo ATA y TNM, las recomendaciones de la ATA 2015 [22] en cuanto al tratamiento ablativo, excepto en los tumores de bajo riesgo ≤ 1 cm (T1a) y en los tumores de alto riesgo T4, son ambiguas y abiertas a distintas interpretaciones relacionadas con características locales (Tabla 3 —Anexo 3—).

- **Bajo Riesgo:** La administración de RAI no está indicada en tumores ≤ 1 cm (uni o multifocales). En tumores > 1 y ≤ 4 cm no hay evidencia científica de que el RAI mejore la supervivencia específica de enfermedad y los datos en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad son contradictorios. Por lo tanto, la administración de RAI tras la tiroidectomía no está recomendada de forma rutinaria en paciente con CDT de bajo riesgo. El posicionamiento de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM) es administrar ^{131}I a todos los tumores > 1 cm [24]. Hay que esperar a que finalicen los ensayos clínicos prospectivos multicéntricos randomizados actualmente en marcha, como el ESTIMABL2 (número de registro NCT01837745), IoN [25] y CLERAD-PROBE (número de registro NCT01704586), previsibles para principios del 2022 y 2027, respectivamente, para esclarecer el papel de la ablación y la terapia adyuvante con RAI. Por lo tanto, y mientras no se disponga de los resultados de estos estudios, el administrar o no ^{131}I es actualmente un tema controvertido.
- **Riesgo intermedio:** Existe evidencia que sugiere que la administración de ^{131}I mejora la supervivencia global en casos de CP con histología agresiva (células altas, columnares, de Hürthle), en pacientes > 55 años con CP con afectación nodal o sin

afectación nodal y $T > 4$ cm o con evidencia de invasión extratiroidea microscópica [26]. Sin embargo, Lamartina et al en una revisión sistemática encontraron resultados contradictorios en cuanto al beneficio de la administración de RAI sobre la tasa de recidivas [27]. Se necesitan ensayos clínicos para determinar el papel del RAI en pacientes con CDT de riesgo intermedio. La decisión de tratar o no se debería tomar en comité multidisciplinar.

- **Alto riesgo:** En un estudio multicéntrico se observó que el tratamiento con RAI mejoraba la supervivencia global y la específica de enfermedad en pacientes *NTCTCSG* (*National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group*) estadios III y IV [28]. Además, datos procedentes del registro de cáncer SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) sugieren que el tratamiento con ^{131}I se asocia a un aumento de la supervivencia global en pacientes con CP y CF con metástasis a distancia [29]. Por lo tanto, sí se recomienda de forma rutinaria el tratamiento con ^{131}I en pacientes con CDT de alto riesgo [22].

PAPEL DE LOS BIOMARCADORES MOLECULARES EN LA DECISIÓN DEL TRATAMIENTO CON ^{131}I

Estudios preclínicos muestran que la presencia de la mutación *BRAF V600E* reduce significativamente la expresión del NIS y la captación de RAI [30]. Sin embargo, actualmente no hay suficiente evidencia clínica para saber si la presencia o ausencia de la mutación *BRAF V600*, o de otras alteraciones genéticas, puede tener impacto en el éxito de la ablación y la terapia con RAI en pacientes con CP. El ensayo clínico ESTIMABL2 (número de registro NCT01837745) analizará el papel de la mutación *BRAF*. Por lo tanto, a día de hoy el papel que juegan los marcadores en la toma de decisiones aún no ha sido establecido y se necesitan más investigaciones en esta área.

PREPARACIÓN DE LOS PACIENTES PARA LA ABLACIÓN/TERAPIA CON ^{131}I Y RASTREO DIAGNÓSTICO

Se necesitan unos niveles séricos de TSH altos para estimular la captación de RAI por parte del tejido tiroideo residual/enfermedad persistente. Se ha adoptado la necesidad de unos niveles de TSH > 30 mUI/L; sin embargo, hay incertidumbre en cuanto al nivel de TSH óptimo que se asocia con los mejores resultados a largo plazo [22].

Existe básicamente dos métodos de incrementar los niveles de TSH: a) supresión del tratamiento hormonal tiroideo y b) estimulación con TSH recombinante humana (rhTSH). Si se elige la primera opción, la levotiroxina (LT4) debe suspenderse durante 3-4 semanas. Si se suspende la LT4 durante 4 o más semanas, la LT4 puede ser reemplazada por la LT3 durante 2-3 semanas y suspenderse durante 2 semanas antes de la administración de RAI. Antes de la administración de RAI deben determinarse los niveles de TSH para estar seguros que los niveles de TSH son óptimos. Si se elige el segundo método, se administra una inyección intramuscular de 0,9 mg de rhTSH dos días consecutivos antes de la administración de RAI y el ¹³¹I se administra a las 24 h de la segunda inyección; las determinaciones de Tg se hacen justamente antes de la administración de RAI y a las 72 h de la segunda inyección de rhTSH. Según las recomendaciones ATA 2015 [22]: A) En pacientes con CDT de bajo riesgo e intermedio, que no tengan afectación ganglionar extensa (esto es T1-T3, N0/Nx/N1a, M0) la preparación con rhTSH es una alternativa a la supresión de LT4 con superior calidad de vida a corto plazo y similar eficacia en la ablación de los restos tiroideos. B) En pacientes con CDT de riesgo intermedio que presentan afectación ganglionar extensa (múltiples ganglios linfáticos afectados clínicamente) en ausencia de metástasis ganglionares, la preparación con rhTSH es una buena alternativa a la supresión de LT4. C) En pacientes con CDT de alto riesgo con alto riesgo de morbilidad y mortalidad no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de la rhTSH. D) En pacientes con CDT de cualquier riesgo con significativa morbilidad que excluye la posibilidad de suspender la LT4, debe considerarse la administración de rhTSH.

Estudios multicéntricos centrados en valorar la eficacia de la ablación con RAI en pacientes con CDT de riesgo bajo e intermedio, comparando la administración de rhTSH respecto a la supresión de LT4, observaron que la tasa de éxitos de la ablación era similar y no dependía del método utilizado para elevar los niveles séricos de TSH. También, observaron que la calidad de vida de los pacientes a los que se había retirado el tratamiento hormonal era peor respecto a los que se había administrado rhTSH, lo que fue atribuido a los síntomas del hipotiroidismo [31-33].

Además, de la elevación sérica de TSH, se recomienda una dieta baja en yodo durante 1 o

2 semanas como preparación de los pacientes que se van a someter a ablación o tratamiento con ¹³¹I para aumentar la captación de RAI [34]. Es importante tener en cuenta si ha habido exposiciones recientes a altas dosis de yodo (ej.: contrastes yodados, tratamiento con amiodarona, etc) a la hora de programar la administración de RAI.

¿QUÉ ACTIVIDAD DE ¹³¹I DEBE ADMINISTRARSE PARA ABLACIÓN O TERAPIA ADYUVANTE?

Acorde con las recomendaciones de la guía ATA 2015:

a) Si la ablación se realiza después de tiroidectomía total en pacientes con CDT de bajo riesgo o riesgo intermedio sin características adversas, se recomienda una dosis baja de ¹³¹I, aproximadamente unos 30 mCi.

b) En pacientes en los que se sospecha restos tiroideos grandes, porque no se ha realizado tiroidectomía total, o cuando se contempla terapia adyuvante puede ser necesario administrar dosis mayores.

c) Cuando el objetivo de la administración de RAI es para terapia adyuvante con la intención de tratar enfermedad microscópica residual, se recomiendan actividades por encima de las usadas para ablación; se puede administrar hasta 150 mCi.

Se define ablación satisfactoria cuando los niveles séricos de Tg son indetectables, en ausencia de AcTg, con o sin confirmación de ausencia de alteraciones estructurales por las técnicas de imagen. En caso de AcTg, una definición alternativa es la ausencia de captación de ¹³¹I en el subsecuente rastreo diagnóstico con RAI.

En ensayos clínicos en los que se valoró la tasa de éxitos de la ablación comparando la administración de 30 mCi frente a 100 mCi, se observó que la tasa de éxitos de la ablación no fue inferior en los pacientes tratados con 30 mCi [32,33]. Sí se observó que los efectos secundarios a corto plazo son más frecuentes en los pacientes tratados con 100 mCi [33]. Recientemente se han publicados los resultados en cuanto a la tasa de recidivas tras un seguimiento de 5 años de estos dos ensayos clínicos y se ha comprobado que la tasa de recidivas no fue superior en el grupo de pacientes tratados con baja dosis (30 mCi), por lo que concluyen que estos resultados validan el uso de 30 mCi (1,1 GBq) de ¹³¹I tras la estimulación con rhTSH para la ablación exitosa en pacientes con CDT de bajo riesgo [35,36] (Figura 2). La guía ATA del 2009 recomendó administrar

una dosis fijas entre 100 y 200 mCi para el tratamiento adyuvante si se sospechaba enfermedad microscópica residual [37]. Desde entonces, varios estudios retrospectivos han valorado la eficacia de dosis variable de RAI en pacientes con CDT de riesgo intermedio y alto, sin metástasis a distancia. Castagna y col no encontraron diferencias significativas en la tasa de ablaciones satisfactorias ni en la persistencia/recidiva a largo plazo entre pacientes tratados con 30-50 mCi y pacientes tratados con ≥ 100 mCi. Sin embargo, si hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al sexo, afectación nodal látero-cervical y periodo de seguimiento, que pudieron influir sobre los resultados [38]. En otro estudio en el que se incluyó pacientes con T < 2 cm y extensión extratiroidea microscópica, tampoco se encontraron diferencias significativas en la ablación ni en la tasa de recidivas entre pacientes tratados con 30 mCi de ^{131}I y pacientes tratados con 149 mCi [39]. En general, existe poca evidencia que indique que a mayores dosis de RAI como terapia adyuvante se asocia necesariamente un mejor resultado en pacientes con riesgo intermedio y riesgo mayor sin evidencia de enfermedad persistente. Es muy importante que se pongan en marcha ensayos clínicos para evaluar resultados, calidad de vida y efectos secundarios en pacientes con CDT de riesgo intermedio o alto sin evidencia de enfermedad residual o metástasis a distancia.

En caso de enfermedad residual macroscópica o enfermedad metastásica se recomiendan dosis fijas más altas, entre 150-200 mCi. En pacientes > 70 años y en pacientes con metástasis pulmonares no se recomienda dosis mayores de 150 mCi por la toxicidad de médula ósea. En pacientes con insuficiencia renal se deben administrar dosis más bajas, por la menor excreción renal, y en pacientes con diálisis administrar dosis más bajas con posterior diálisis, según su programación.

Se recomienda realizar un rastreo de cuerpo entero pos-tratamiento con SPECT/CT de cuello y torax, entre los 2 y 10 días tras la ablación o tratamiento con ^{131}I para facilitar el estadio de la enfermedad y documentar la existencia de focos de enfermedad que presenten avidéz por el RAI.

A los 6-12 meses se recomienda realizar un rastreo diagnóstico con ^{131}I de seguimiento a los pacientes de riesgo intermedio-alto y a los de bajo riesgo si niveles de Tg mantenidos o en aumento. Se utiliza una actividad de 5 mCi (185 MBq) de ^{131}I tras estimulación con rhTSH.

Si se evidencia captación cervical significativa de RAI se administra una segunda dosis, entre 100-150 mCi (3,7-5,6 GBq). Si la captación cervical no es significativa o no hay evidencia de enfermedad en otras localizaciones no se administra más RAI. Si hay evidencia de enfermedad en otras localizaciones, se administra las dosis correspondiente de ^{131}I [40].

TRATAMIENTO CON RAI DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA LOCO-REGIONAL O A DISTANCIA

Las metástasis pueden aparecer en la estadificación inicial o durante el seguimiento. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica de la enfermedad loco-regional. Otras opciones son el tratamiento con ^{131}I si presenta avidéz por el RAI, radioterapia externa u otras modalidades como la ablación térmica y terapia sistémica con inhibidores de la tirosin kinasa, especialmente indicado en pacientes refractarios con enfermedad macroscópica en franca progresión.

La recidiva cervical se puede sospechar clínica o bioquímicamente (elevación de los niveles séricos de Tg), si bien se necesita confirmar la existencia de enfermedad estructural mediante técnicas de imagen, como la ecografía o la TAC cervicales y el rastreo de cuerpo entero/SPECT-CT con dosis diagnóstica de RAI o la PET/CT con ^{18}F -FDG. Si se confirma la existencia de enfermedad cervical poco voluminosa, el tratamiento de elección es la cirugía con disección del compartimento central y lateral. No obstante, y debido a la agresividad de esta cirugía, en casos en que la enfermedad sea poco voluminosa y estable, se prefiere adoptar una actitud conservadora y si progresa ofrecer la opción quirúrgica. Si la enfermedad loco-regional presenta avidéz por el RAI, se puede administrar ^{131}I si enfermedad poco voluminosa o en combinación con la cirugía, aunque la cirugía es la elección si enfermedad *bulky*. El RAI también se puede utilizar como adyuvante tras la cirugía si existe o se sospecha enfermedad residual con avidéz por el RAI [22].

Existe controversia en cuanto a la actividad que hay que administrar en caso de enfermedad metastásica. Se recomienda dosis empírica que no supere los 150 mCi en pacientes > de 70 años o con insuficiencia renal, para no superar el límite de 200 cGy (la máxima dosis tolerada) en médula ósea.

Actualmente no existen suficiente evidencia para recomendar la estimulación con rhTSH en pacientes con enfermedad metastásica a

distancia que va a recibir tratamiento con RAI. No obstante, puede estar indicada en pacientes que presentan morbilidades que puedan empeorar con el hipotiroidismo o en pacientes en los que un retraso en el tratamiento puede resultar perjudicial. A estos

pacientes se les debe administrar la misma actividad o incluso una actividad mayor que la que se le administraría si se suspendiera la LT4.

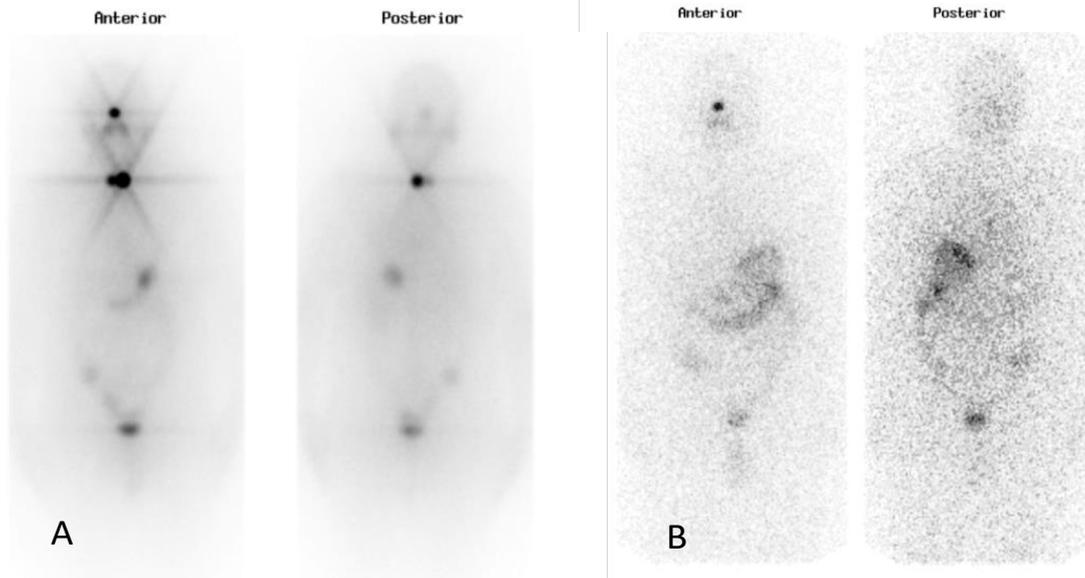


Figura 2. Paciente con carcinoma papilar de tiroides, patrón folicular pT3, N1, M0. Tras la tiroidectomía total, se le administró 100mCi de ^{131}I tras estimulación con rhTSH. En el rastreo pos-terapéutico (A) se visualiza captación de radioyodo en el lecho tiroideo, que corresponde a restos tiroideos. A los 10 meses del tratamiento, se le realizó un rastreo diagnóstico con ^{131}I (5 mCi de ^{131}I) y ya no se visualizan focos de captación de radioyodo y los niveles de tiroglobulina fueron indetectables con anticuerpos anti-tiroglobulina g+negativos; lo que indica una ablación exitosa

ENFERMEDAD METASTÁSICA PULMONAR. Las micrometástasis pulmonares deben ser tratadas con ^{131}I y repetir el tratamiento cada 6-12 meses en tanto la enfermedad siga presentando avidez por el RAI y responda clínicamente. La actividad de RAI a administrar puede ser una cantidad empírica (entre 100 y 200 mCi o entre 100-150 mCi para pacientes > de 70 años) o estimada por dosimetría con un límite de 80 mCi de retención corporal a las 48 horas y 200 cGy a la médula ósea [22]. También, se pueden tratar con RAI las macrometástasis y repetir el tratamiento si se produce beneficio (disminución del tamaño de las lesiones, descenso de los valores de Tg) aunque no se espera remisión y el pronóstico es peor. La dosis a administrar es la misma que para las micrometástasis. La neumonitis y la fibrosis pulmonar son complicaciones raras

del tratamiento con alta dosis de ^{131}I . En caso de captación pulmonar difusa de ^{131}I , utilizar cálculos dosimétricos con el límite de 80 mCi de retención corporal a las 48 horas y 200 cGy a la médula ósea. Si se sospecha fibrosis pulmonar, realizar estudios de función respiratoria de forma periódica. la presencia de fibrosis pulmonar puede limitar posteriores tratamientos con RAI [41].

Una respuesta al tratamiento con RAI se asocia a una significativa reducción de los niveles séricos de Tg o a disminución en el tamaño o tasa de crecimiento de las metástasis. Por el contrario, una reducción de Tg y menor captación de RAI con no disminución, e incluso con aumento, del tamaño de las metástasis sugiere refractoriedad.

Metástasis pulmonares macronodulares

también pueden ser tratadas con RAI si demuestran avidéz por el yodo. El número de dosis y a qué intervalos de tiempo debe individualizarse en función de la respuesta al tratamiento, edad del paciente y la presencia o no de otras metástasis [42]. Pacientes con metástasis pulmonar única puede ser subsidiaria de tratamiento quirúrgico, aunque no está claro el riesgo/beneficio.

No existe claro beneficio del tratamiento con RAI de pacientes con niveles séricos de Tg elevados que tienen metástasis que no presentan avidéz por el RAI en el rastreo diagnóstico con RAI (43).

ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA. El tratamiento de las metástasis óseas con ¹³¹I se asocia con aumento de la supervivencia global, aunque raramente es curativo [44]. Se puede administrar una actividad empírica entre 100-200 mCi o una actividad calculada por dosimetría. En ocasiones, pacientes con metástasis óseas también se pueden beneficiar de terapias directas, como cirugía, radioterapia externa y tratamientos sistémicos con agentes dirigidos al hueso.

¿ESTÁ INDICADO EL TRATAMIENTO CON ¹³¹I EN PACIENTES CON TIROGLOBULINA ALTA Y RASTREO CON RAI NEGATIVO?

A medida que progresa la enfermedad, no es raro que veamos pacientes con tiroglobulina elevada y rastreo diagnóstico con RAI negativo, lo que se denomina síndrome TENIS (*Thyroglobulin Elevation/Negative Iodine Scintigraphy Syndrome*). Factores que hay que tener en cuenta a la hora de decidir si administrar una dosis empírica de RAI en estos pacientes son el nivel sérico de Tg y el resultado de la PET/CT con ¹⁸F-FDG. Puesto que los tumores que son ¹⁸F-FDG positivos generalmente no captan el RAI [45], el tratamiento con RAI no sería beneficioso en

estos casos ni modificaría el mal pronóstico de estos pacientes [46], (Figura 3). El valor de corte de Tg por encima del cual el paciente sería tratado con una dosis empírica de RAI no está claro. Se recomienda niveles de Tg <10 ng/ml con supresión o < 5 ng/ml con rhTSH [47,48].

Si los niveles de Tg sugieren enfermedad residual o recidiva y el rastreo con RAI es negativo y las técnicas de imagen estructural no revelan existencia de enfermedad se puede considerar la administración de una dosis empírica de 100-200 mCi o de una actividad calculada dosimétricamente, con dos objetivos: a) localizar la enfermedad y b) como terapia. Debe valorarse el riesgo de actividad acumulada alta y unos beneficios a largo plazo dudosos. Si tras la administración de una dosis empírica de RAI, el rastreo pos-tratamiento es negativo, debe considerarse que el paciente es refractario al tratamiento con ¹³¹I y no se deben administrar más dosis de RAI. Si tras la administración de una dosis empírica de RAI persiste enfermedad no resecable y hay evidencia objetiva de reducción significativa del tumor, entonces se puede repetir el tratamiento con RAI hasta que la enfermedad sea erradicada o no haya respuesta al tratamiento. El riesgo de dosis repetidas de ¹³¹I debe balancearse con los beneficios inciertos a largo plazo [22].

Tras la administración de una dosis empírica, la mitad de los pacientes experimentan una caída de los niveles de Tg [49,50]. Sin embargo, no hay evidencia de que mejore la supervivencia en estos pacientes [47]. Es más, hay evidencia de que pueden bajar los niveles de Tg en una proporción importante de estos pacientes sin tratamiento empírico [47,50]. Quien más se puede beneficiar de la administración de una dosis empírica de ¹³¹I son los pacientes con metástasis pulmonares, que no son subsidiarios de tratamiento quirúrgico o radioterapia [47,51].

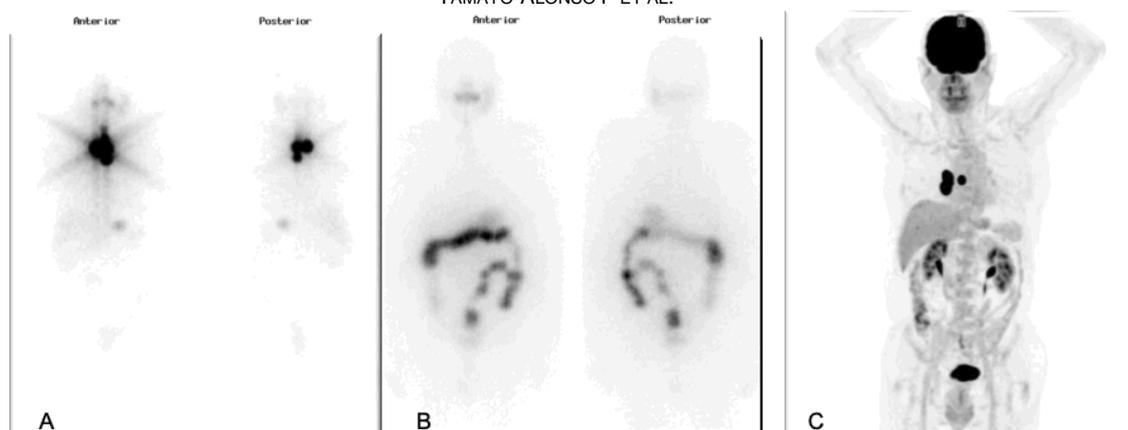


Figura 3. Hombre de 57 años diagnosticado de carcinoma folicular, variante de células de Hürthle, pT4A, N0, M0. Después de una tiroidectomía total, se le administró 100 mCi tras estímulo con thyrogen. En el rastreo pos-terapéutico (A) se visualizó gran foco de captación en lecho tiroideo, que correspondió a restos tiroideos. A los 16 meses de la primera dosis, se le administró una segunda dosis de 100 mCi por niveles de tiroglobulina elevada (46,5 ng/ml). En el rastreo pos-terapéutico (B) no se visualizaron focos con avidéz por el ^{131}I . Se le practicó un estudio PET/CT con ^{18}F -FDG (C) y se visualizaron 3 focos hipermetabólicos en mediastino, que correspondieron a metástasis ganglionares. En este paciente la enfermedad se hizo refractaria al tratamiento con radioyodo.

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON ^{131}I

El tratamiento con RAI se asocia a unas complicaciones a corto y largo plazo, relacionadas con la dosis acumulada, tales como alteración de glándulas salivares, caries dentales, obstrucción del conducto lacrimal y neoplasias secundarias y puede contribuir a la existencia de disfagia a largo plazo. Por lo tanto, es importante garantizar que los beneficios del tratamiento con RAI, especialmente en casos de administraciones repetidas, compense los riesgos potenciales. No existe una dosis de ^{131}I que sea completamente segura, ni hay una máxima dosis acumulativa que no se pueda superar en casos especiales. Sin embargo, cuanto mayor es la dosis acumulada mayor es el riesgo de efectos secundarios.

Cuando se produce pérdida transitoria del gusto y sialoadenitis, se recomienda hidratación y dulces ácidos y agentes colinérgicos [52], aunque no existe evidencia clara a favor ni en contra de estas medidas. El papel exacto de los sialogogos para prevenir el daño de las glándulas salivares tampoco está claro [53,54].

El aumento del riesgo de desarrollar una neoplasia secundaria en pacientes con CDT sometidos a tratamiento con RAI es pequeña y no justifica medidas de *screening*. Estudios con seguimientos a largo plazo informan de muy bajo riesgo de neoplasias secundarias (en hueso, mama, colorectal, riñón y leucemia)

[55,56]. El riesgo aumenta con mayores actividades administradas. No hay evidencia de aumento de riesgo tras una sola administración de 30-100 mCi de ^{131}I . El riesgo incrementa en pacientes que han recibido una dosis acumulativa mayor de 600 mCi [57], lo que sugiere una relación dosis-efecto. Este es un argumento para usar la mínima actividad necesaria para tratar a cada paciente.

CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON RAI

Está contraindicado en mujeres gestantes y lactantes. Antes de la administración de ^{131}I se debe tener constancia de un test de embarazo negativo y se debe evitar la gestación durante 6-12 meses siguientes a la administración de RAI. La lactancia debe suspenderse al menos durante 6 semanas antes del tratamiento.

Debe informarse de riesgo de infertilidad a los hombres que reciben dosis > de 400 mCi.

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES REFRACTARIO AL RADIOYODO

Un CDT con enfermedad estructural evidente se define refractario al RAI, a pesar de una adecuada estimulación de TSH y preparación de yodo, cuando: 1) la enfermedad persistente/metastásica no capta RAI (no captación de RAI fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo diagnóstico o terapéutico; 2) el tejido tumoral pierde la capacidad para captar RAI (en ausencia de contaminación de yodo). Esto se

produce en pacientes con metástasis múltiples y grandes y se debe a que el RAI ha erradicado las células diferenciadas capaces de concentrar el ^{131}I , pero no las células pobremente diferenciadas que no captan ^{131}I y que progresan; 3) el RAI es concentrado en algunas lesiones, pero no en otras; esto es frecuente en pacientes con metástasis múltiples, como se ve en pacientes a los que se realiza un PET/CT con ^{18}F -FDG y se compara con el rastreo con ^{131}I (Figura 4). En estos pacientes se producirá progresión de las metástasis que no captan RAI y el tratamiento con RAI no será beneficioso para la evolución de la enfermedad. En algunos pacientes pueden predominar las lesiones ávidas por el RAI con pocas lesiones que no captan RAI; aunque estos pacientes reúnen los criterios de enfermedad refractaria, se pueden beneficiar de la combinación de tratamiento con ^{131}I con terapias directas; 4) la enfermedad metastásica progresa a pesar de captación de RAI (nuevas lesiones, crecimiento progresivo de las lesiones, elevación continua de los niveles de Tg). Se ha visto que cuando se produce progresión durante los meses siguientes a un tratamiento con ^{131}I , no habrá ninguna respuesta a subsecuentes tratamientos con ^{131}I y en estos pacientes no está indicado administrar más dosis de RAI (22).

Menos claro es el caso de pacientes que presentan captación de RAI en todas las lesiones, que no se curan a pesar de varias administraciones, pero cuya enfermedad permanece estable y no progresa. La posibilidad de obtener una curación con posteriores tratamientos es baja y los efectos secundarios pueden aumentar, incluyendo el riesgo de una neoplasia secundaria y leucemias [56,57].

Cuando un paciente con CDT es clasificado como refractario no está indicado que reciba más dosis de ^{131}I .

El pronóstico de los pacientes con CDT es muy favorable, incluso en los pacientes con

metástasis que son ávidas por el RAI. Por esta razón, el ^{131}I es el tratamiento estándar de la enfermedad metastásica. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con CDT con enfermedad avanzada no responden al RAI y se hacen refractarios, lo que empeora su pronóstico.

CONCLUSIONES

El tratamiento con ^{131}I de la patología tiroidea es tema de controversia, a pesar de llevar administrándose durante más de 7 décadas, debido, probablemente, a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos y randomizados. En caso de hipertiroidismos o bocios compresivos no tóxicos, el tratamiento con RAI está indicado para normalizar la función tiroidea o para disminuir el volumen de la glándula tiroidea. En el CDT, el RAI se administra tras la cirugía para ablación de restos tiroideos con el objetivo de facilitar la estadificación inicial y la detección precoz de recidivas con los test apropiados; como terapia adyuvante con la intención de destruir la enfermedad microscópica sospechada, pero no confirmada y como tratamiento de la enfermedad persistente. A la espera de los resultados de los ensayos clínicos que actualmente están en marcha (STIMABL2, IoN y CLERAD-PROBE), la administración de RAI está justificada en pacientes con CDT de bajo riesgo ($T > 1$ cm) y riesgo intermedio-alto. En pacientes de bajo administrar dosis bajas (30 mCi), 75-100 mCi en pacientes de riesgo intermedio y entre 100-200 mCi en pacientes con riesgo alto. Las estrategias terapéutica y de seguimiento a adoptar en pacientes con CDT debería consensuarse en un comité multidisciplinar, integrado por especialistas en el cuidado de estos pacientes para un manejo óptimo e integral de estos pacientes con un uso racional de los recursos.

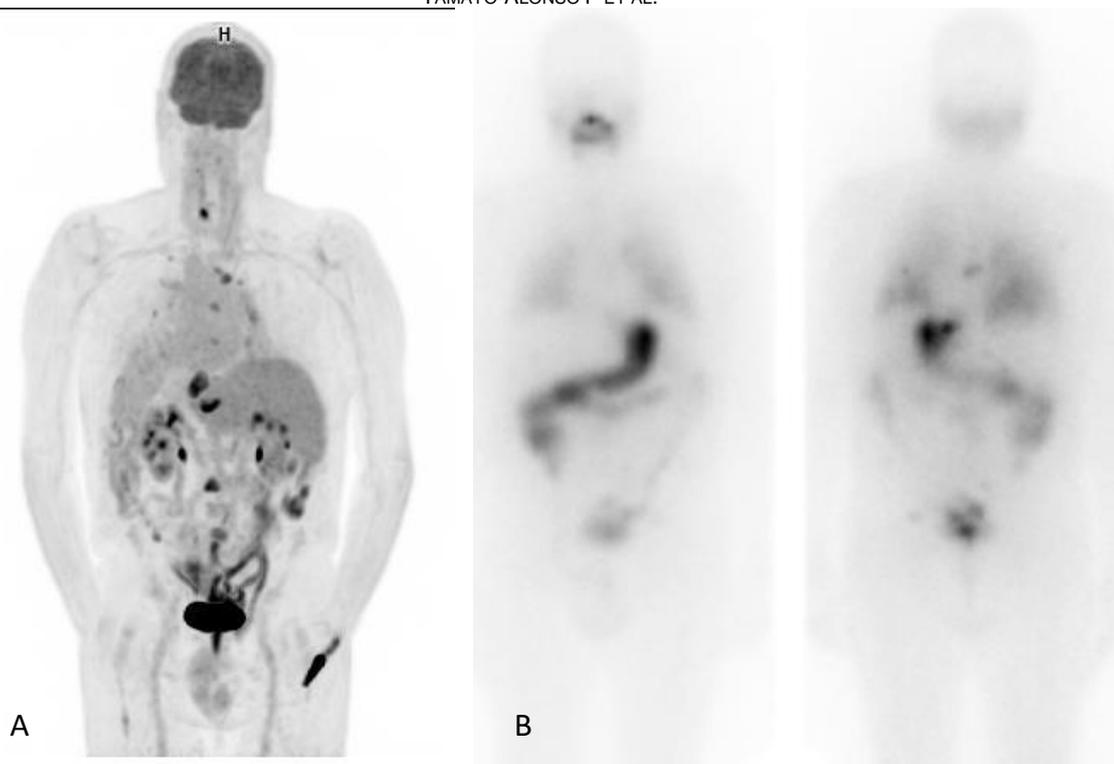


Figura 4. Paciente varón de 73 años, diagnosticado de carcinoma papilar metastásico. Ha recibido tratamiento de radioterapia y tres tratamientos con ^{131}I , uno de 100 y 2 de 150 mCi cada uno, a intervalos de 8 meses. A pesar del tratamiento, los niveles de tiroglobulina han aumentado de forma muy significativa y la enfermedad metastásica ha progresado. En el estudio PET/CT con ^{18}F -FDG (A) se visualizan múltiples focos hipermetabólicos que corresponden a múltiples metástasis ganglionares, pulmonares y óseas, que contrastan con los pocos focos que muestran avidéz por ^{131}I en el rastreo terapéutico tras la tercera dosis de radioyodo, que se administró a los 5 días del estudio PET/CT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012;33(6):920–80.
2. Hoilund-Carlsen PF. [The good rays. About rays: the good, the evil and...]. *Ugeskr Laeger.* 2003;165(41):3917–20.
3. Driessens N, Versteyhe S, Ghadhab C, Burniat A, De Deken X, Van Sande J, et al. Hydrogen peroxide induces DNA single- and double-strand breaks in thyroid cells and is therefore a potential mutagen for this organ. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(3):845–56.
4. Bourguignon MH, Gisone PA, Perez MR, Michelin S, Dubner D, Giorgio MD, et al. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity Part I: cell signalling in radiation response. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(2):229–46.
5. Molinaro E, Leboeuf R, Shue B, Martorella AJ, Fleisher M, Larson S, et al. Mild decreases in white blood cell and platelet counts are present one year after radioactive iodine remnant ablation. *Thyroid.* 2009;19(10):1035–41.
6. Dardano A, Ballardín M, Ferdeghini M, Lazzeri E, Traino C, Caraccio N, et al. Anticlastogenic effect of Ginkgo biloba extract in Graves' disease patients receiving radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4286–9.
7. Monteiro Gil O, Oliveira NG, Rodrigues AS, Laires A, Ferreira TC, Limbert E, et al. Possible transient adaptive response to mitomycin C in peripheral lymphocytes from thyroid cancer patients after iodine-131 therapy. *Int J Cancer.* 2002;102(6):556–61.
8. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552–65.

9. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167–86.
10. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3700–7.
11. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421.
12. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(2):197–202.
13. Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(2):297–303.
14. Bachmann J, Kobe C, Bor S, Rahlff I, Dietlein M, Schicha H, et al. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl Med Commun*. 2009;30(6):466–71.
15. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(5):287–91.
16. Nieuwlaat WA, Hermus AR, Sivo-Prndelj F, Corstens FH, Huysmans DA. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5330–6.
17. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type. *Thyroid*. 2011;21(2):125–34.
18. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418–28.
19. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of (131)I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019;29(4):461–70.
20. Wang TS, Dubner S, Sznyter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(1):110–3.
21. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9.
22. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
23. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341–9.
24. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941–59.

25. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L. Iodine or Not (IoN) for low-risk differentiated thyroid cancer: the next UK National Cancer Research Network randomised trial following HiLo. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2012;24(3):159–61.
26. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1529–36.
27. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1748–61.
28. 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.
29. Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JDI. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. *J Surg Oncol*. 2007;96(1):3–7.
30. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, Knauf JA, Liao X-H, West BL, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4700–11.
31. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh E-Y, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(2):173–9.
32. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663–73.
33. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674–85.
34. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. 2010;20(10):1129–38.
35. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):618–26.
36. Dehbi H-M, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):44–51.
37. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2009;19(11):1167–214.
38. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):23–9.
39. Han JM, Kim WG, Kim TY, Jeon MJ, Ryu J-S, Song DE, et al. Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension. *Thyroid*. 2014;24(5):820–5.
40. Estorch M, Mitjavila M, Muros MA, Caballero E. Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer related to guidelines and scientific literature. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol*. 2019;38(3):195–203.
41. Hebestreit H, Biko J, Drozd V, Demidchik Y, Burkhardt A, Trusen A, et al. Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1683–90.

42. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;48(1):12–9.
43. Koh J-M, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Effects of therapeutic doses of ¹³¹I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative ¹³¹I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(4):421–7.
44. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1568–73.
45. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, et al. Resistance of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid*. 2001;11(12):1169–75.
46. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498–505.
47. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (¹³¹I) whole body scan: comparison of patients treated with high (¹³¹I) activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4092–7.
48. van Tol KM, Jager PL, de Vries EGE, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(6):589–96.
49. Sinha P, Conrad GR, West HC. Response of thyroglobulin to radioiodine therapy in thyroglobulin-elevated negative iodine scintigraphy (TENIS) syndrome. *Anticancer Res*. 2011;31(6):2109–12.
50. Chao M. Management of differentiated thyroid cancer with rising thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2010;22(6):438–47.
51. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892–9.
52. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid*. 2003;13(3):265–71.
53. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med*. 2005;46(2):261–6.
54. Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, Wexler J, Kulkarni K, Atkins F, et al. Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice. *Thyroid*. 2010;20(10):1113–9.
55. Berthe E, Henry-Amar M, Michels J-J, Rame J-P, Berthet P, Babin E, et al. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(5):685–91.
56. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):504–15.
57. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;89(9):1638–44.

ENLACES RELACIONADOS

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837745> (STIMABL2)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704586> (CLERAD-PROBE)

Anexo 1

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

Definición	
T: tamaño del tumor	
T0	No evidencia de tumor.
T1a	Tumor ≤ 1 cm, sin extensión extratiroidea.
T1b	Tumor > 1 cm, pero ≤ 2 cm, sin extensión extratiroidea.
T2	Tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm, sin extensión extratiroidea.
T3	Tumor > 4 cm limitado al tiroides
	o
	Tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea mínima (ej.: extensión al músculo esternotiroideo o tejidos blandos adyacentes).
T4a	Tumor de cualquier tamaño con extensión más allá de la cápsula tiroidea invadiendo tejidos adyacentes (tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente laríngeo).
T4b	Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o la carótida o los vasos mediastínicos.
N: ganglios linfáticos regionales	
Nx	No localizados.
N0	No metástasis ganglionares.
N0a	Uno o más ganglios con citología/histología de benignidad.
N0b	No evidencia clínica o radiológica.
N1	Metástasis ganglionares.
N1a	Metástasis a nivel VI o VII uni o bilateral.
N1b	Metástasis a nivel I, II, III, IV o V uni, bilateral o contralateral o a nivel retrofaríngeo
M: metástasis a distancia	
M0	No metástasis.
M1	Metástasis a distancia.
Estadificación según la edad < 55 o > 55 años	
< 55 años	
I	Cualquier T Cualquier N M0
II	Cualquier T Cualquier N M1
> 55 años	
I	T1 N0/Nx M0
	T2 No/Nx M0
II	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3a/T3b Cualquier N M0
III	T4a Cualquier N M0
IVa	T4b Cualquier N M0
IVb	Cualquier T Cualquier N M1

AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Fuente: Amin et al. [21].

Anexo 2

Tabla 2. Sistema de estratificación de riesgo de recidiva/persistencia de enfermedad ATA 2015

Bajo riesgo	<p>Carcinoma papilar de tiroides que reúna las características siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No metástasis locales ni a distancia • Resección macroscópica de todo el tumor • No invasión loco-regional • No presencia de histología agresiva (células altas, columnares, etc.) • No presencia de captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo en el rastreo pos-terapéutico, tras la primera administración de ¹³¹I • No invasión vascular • N0 clínico o ≤ 5N1 micrometástasis (diámetro mayor <0,2 cm) <p>Carcinoma papilar de tiroides, variante folicular bien diferenciado intratiroideo Carcinoma folicular bien diferenciado intratiroideo, con invasión capsular, sin invasión vascular o con mínima invasión (<4 focos) Carcinoma papilar, intratiroideo, unifocal o multifocal incluyendo BRAF V600E positivo</p>
Riesgo inter-medio	<p>Invasión microscópica del tejido peritiroideo Focos ávidos por el ¹³¹I en el cuello en el primer rastreo corporal pos-tratamiento Histologías agresivas (ej.: células altas, columnares, Hürthle, etc.) Cáncer papilar de tiroides con invasión vascular N1clínico o >5 N1 patológico con diámetro mayor <3 cm Carcinoma papilar de tiroides, intratiroideo, tamaño 1-4 cm, BRAF V600E positivo Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAF V600E positivo</p>
Alto riesgo	<p>Invasión macroscópica de los tejidos blandos peritiroideos Resección quirúrgica incompleta Metástasis a distancia Niveles séricos de tiroglobulina pos-cirugía sugerentes de metástasis a distancia N1 patológico con diámetro mayor >3 cm Cáncer folicular de tiroides con invasión vascular (>4 focos)</p>

ATA: American Thyroid Association

Fuente: Haugen et al [22]

Anexo 3

Tabla 3. Indicaciones del tratamiento con ¹³¹I acorde con los sistemas de estratificación de riesgo ATA 2015 y de estadiación AJCC/TNM.

ATA 2015 Estadificación T N M	Descripción	¿Existe evidencia de que la RAI aumenta la supervivencia específica de enfermedad?	¿Existe evidencia de que la administración de RAI aumenta la supervivencia libre de enfermedad?	¿Está indicado la administración de RAI tras la cirugía?
ATA bajo riesgo T1a N0, Nx M0, Mx	T ≤ 1 cm (uni o multifocal)	No	No	No
ATA bajo riesgo T1b, T2 No, Nx M0, Mx	Tumor > 1-4 cm	No	Datos observacionales conflictivos	No de rutina** Considerar si histología agresiva o invasión vascular (ATA riesgo intermedio)
ATA riesgo bajo-intermedio T3 N0, Nx M0, Mx	Tumor > 4 cm	Datos conflictivos	Datos observacionales conflictivos	Considerar** Según características adversas o edad avanzada del paciente
ATA riesgo bajo-intermedio T3 N0, Nx M0, Mx	EET microscópica, cualquier tamaño	No	Datos observacionales conflictivos	Considerar** Según riesgo de recidiva. Tumores pequeños con EET microscópica pueden no requerir RAI
ATA riesgo bajo-intermedio T1-3 N1a M0, Mx	Afectación nodal del compartimento central	No, excepto en un subgrupo de pacientes ≥ 45 años (NTCTCSG estadio III)	Datos observacionales conflictivos	Considerar** Generalmente a favor debido a un mayor riesgo de enfermedad persistente o recidiva en tumores >2-3 cm o con evidencia clínica de N1 o extensión extranodal. A favor, también, si edad avanzada. No RAI en paciente con micrometástasis nodales (<5) en el compartimento central en ausencia de otros factores adversos.
ATA riesgo bajo-intermedio T1-3 N1b M0, Mx	Afectación ganglionar látero-cervical o mediastínica	No, excepto en un subgrupo de pacientes ≥ 45 años	Datos observacionales conflictivos	Considerar** Generalmente a favor debido a un mayor riesgo de enfermedad persistente o de recidiva.
ATA alto riesgo T4 Cualquier N Cualquier M	Cualquier tamaño, EET macroscópica	Si (datos observacionales)	Si (datos observacionales de enfermedad persistente y recidiva)	Si
ATA alto riesgo M1 Cualquier T Cualquier N	Si (datos observacionales)	Si (datos observacionales)	Si (datos observacionales)	Si

ATA: American Thyroid Association; AJCC: American Joint Committee on Cancer; TNM: tumor/nódulo/metastasis.

* Datos recientes del NTCTCSG (National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group).

EET: extensión extratiroidea

**Además de características clínico-patológicas, factores locales como calidad de la evaluación ecográfica y de las determinaciones de tiroglobulina, experiencia del cirujano y del comité multidisciplinar del manejo de pacientes con CDT puede influir en la decisión de administrar RAI.

Fuente: Haugen et al [22]