

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES CON RADIOYODO

Update on radioactive iodine treatment of differentiated thyroid cancer

Pilar TAMAYO-ALONSO^{1,2}; Esther MARTÍN-GÓMEZ¹; Paloma GARCÍA-TALAVERA¹;
José CAÑADAS-SALAZAR¹; Carolina PEÑAHERRERA-CEPEDA, Luis DÍAZ-GONZÁLEZ^{1,2}

¹Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Salamanca, España. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca. España

Correspondencia: ptamayo@usal.es

Fecha de recepción: 6 de febrero de 2021

Fecha de aceptación: 6 de febrero de 2021

Fecha de publicación: 7 de febrero de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 1 de diciembre de 2021

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: El tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) con radioyodo (RAI) se viene realizando durante más de 70 años. Sin embargo, no existe consenso en cuanto a indicaciones, dosis y otros aspectos relacionados con el cuidado de los pacientes. Es más, en los últimos años se ha cuestionado la necesidad de terapia adicional con RAI en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) tras la cirugía, como lo ha hecho la guía ATA 2015. Cuestionamiento que no ha sido suscrito por las sociedades europea y americana de Medicina Nuclear (EANM y SNMIM, respectivamente), lo que ha dado lugar a se produzcan encuentros (Encuentros de La Martinica) entre la EANM, la SNMIM y las Sociedades Americana (ATA) y Europea de Tiroides (ETA). Se han celebrado dos encuentros, en 2018 y 2019, en los que se establecieron unos principios (Principios de La Martinica). Estos principios y los resultados de las publicaciones más recientes, en cuanto a la potencialidad de la terapia con RAI en pacientes con CDT, van a ser objeto de desarrollo en este trabajo para llevar a cabo una actualización del tratamiento del CDT con RAI.

PALABRAS CLAVE: carcinoma diferenciado de tiroides; tratamiento con radioyodo; ¹³¹I; cáncer de tiroides refractario al radioyodo; tratamiento adyuvante

SUMMARY: Radioiodine (RAI) therapy of differentiated thyroid carcinoma (DTC) has been used for more than seventy years. However, there is no consensus regarding indications, doses, procedures, and other aspects related to the clinical care of the patients considered for ^{131}I therapy. Furthermore, in recent years the need for additional therapy with RAI in patients with DTC after surgery has been questioned, as has been done by the 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines. Guidelines that were not endorsed by the European and American Nuclear Medicine Societies (EANM and SNMIM, respectively), which led to meetings (Martinique Encounters) between EANM, SNMIM and the American (ATA) and European Thyroid (ETA) Societies. Two meetings have been held, in 2018 and 2019, in which some principles were established (Principles of Martinique). These principles and the results of the most recent publications, regarding the potential of RAI therapy in patients with DTC, will be the object of development in this work to carry out an update on the treatment of DTC with RAI.

KEYWORDS: differentiated thyroid cancer; radioactive iodine treatment; I-131; radioiodine refractory thyroid cancer; adjuvant therapy

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de tiroides con ^{131}I se viene usando durante más de siete décadas, 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 sus inicios a principios de 1940. Cada centro implementó 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 ensayos clínicos prospectivos, bien diseñados, destinados a resolver cuestiones fundamentales en relación al tratamiento con radioyodo (RAI) [1].

En los últimos años se ha cuestionado la necesidad de terapia adicional con RAI en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) tras la cirugía. La última guía de la *American Thyroid Association* (ATA) [2] contempla esta opción terapéutica como algo que no es definitivamente recomendado, sino como algo que puede ser «considerado» incluso en situaciones en las que hay afectación extratiroidea

limitada o afectación ganglionar. Estas recomendaciones están basadas en estudios retrospectivos y no han sido aceptadas de forma unánime, sobre todo por las Sociedades Europea y Americana de Medicina Nuclear (EANM and SNMIM) [3]. Sin embargo, Sawka *et al.* [4], en un metaanálisis, puso de manifiesto que el tratamiento con RAI proporciona un beneficio clínico estadísticamente significativo, en términos de menor tasa de recidivas y menor incidencia de metástasis a distancia, en los pacientes con un tumor > 1 cm.

Debido a estas discrepancias acerca del potencial beneficio del RAI tras la cirugía, han surgido numerosas publicaciones a este respecto. Por otra parte, las discrepancias suscitadas por la guía ATA 2015 en el seno de la medicina nuclear respecto a alguna de las recomendaciones relacionadas con el uso diagnóstico y terapéutico del radioyodo, dieron lugar a una reunión entre las sociedades científicas involucradas en el manejo del paciente con CDT (la EANM, la SNMIM, la ETA y la ATA). Dicha reunión tuvo lugar a principios de 2018, en la Isla de la Martinica, de ahí que se haya denominado Encuentro de la Martinica. Con posterioridad, en 2019, se ha celebrado otra reunión de estas sociedades.

Los acuerdos adoptados en estas reuniones (Principios de La Martinica), así como los

resultados de las publicaciones más relevantes en cuanto a la potencialidad de la terapia con RAI en pacientes con CDT, van a ser objeto de desarrollo en esta publicación, para llevar a cabo una actualización del tratamiento del CDT con ^{131}I .

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO CON RAI EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

El tratamiento con ^{131}I es un término amplio que abarca los tres objetivos primarios asociados con la administración de una actividad de RAI, que son: a) ablación de restos tiroideos, b) tratamiento adyuvante o c) tratamiento de enfermedad conocida (Tabla 1) [5].

Tabla 1. Objetivos del tratamiento con ^{131}I .

Objetivos	Tratamiento con ^{131}I		
	Ablación de restos	Tratamiento adyuvante	Tratamiento de enfermedad conocida
Estadificación inicial	✓	✓	✓
Facilitar el seguimiento	✓	✓	✓
Mejorar la supervivencia específica de enfermedad	-	✓	✓
Disminuir recidivas	-	✓	-
Mejorar la supervivencia libre de progresión	-	✓	✓
Intención curativa	-	✓	✓
Intención paliativa	-	-	✓

La ablación de restos tiroideos es la destrucción del tejido tiroideo residual, presumiblemente benigno, tras la tiroidectomía total, para facilitar el seguimiento, mediante la determinación de niveles séricos de tiroglobulina (Tg) y el rastreo de cuerpo entero (RCT) con ^{131}I , y facilitar la estadificación inicial.

El tratamiento adyuvante es el tratamiento adicional que se da tras la cirugía, para disminuir el riesgo de recidiva [6]. Pretende destruir depósitos tumorales subclínicos, presentes o no tras la cirugía, para mejorar a) la supervivencia específica de enfermedad (SEE), b) disminuir la tasa de recidivas y c) aumentar la supervivencia libre de progresión (SLP).

El tratamiento de enfermedad (bioquímica o estructural) conocida se refiere al objetivo de destruir focos de enfermedad de CDT persistentes o recurrentes, con el propósito de aumentar el intervalo libre de progresión, la supervivencia global (SG) y la SEE. Puede ser con intención curativa o paliativa [7].

VALORACIÓN DEL ESTADO DE ENFERMEDAD TRAS LA CIRUGÍA

Valorar el estado de enfermedad poscirugía es fundamental para la selección adecuada de pacientes para tratamiento con ^{131}I . Aunque la mayoría de las guías hacen recomendaciones, en cuanto al uso de RAI tras la cirugía, basadas principalmente en sistemas de estadificación que predicen el riesgo de recidiva o riesgo de mortalidad específica de enfermedad (ATA-2015, *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC)), el objetivo real del tratamiento con ^{131}I solo puede determinarse una vez que se haya valorado el estado de la enfermedad tras la cirugía [2]. Independientemente de la estratificación de riesgo inicial, pacientes con evidencia de enfermedad persistente bioquímica, estructural o funcional solo pueden ser candidatos a «tratamiento de enfermedad conocida». Pacientes sin evidencia histológica, bioquímica o de imagen de enfermedad persistente tras la cirugía pueden ser candidatos a observación, ablación de restos o terapia adyuvante [7].

ESTANDARIZACIÓN DE LA VALORACIÓN DE ENFERMEDAD

La evaluación del estado de enfermedad tras la cirugía debe ser estandarizada e integrada en la práctica clínica diaria.

Para el CDT, las herramientas más comunes para definir la situación clínico-patológica pos-cirugía incluyen los niveles séricos de Tg, la ecografía cervical y el RCT con ^{131}I . La ecografía es observador-dependiente, tiene alta sensibilidad para detectar adenopatías cervicales, pero baja especificidad [8]. Los niveles séricos de Tg dependen del test que se use y de los niveles de TSH, son interferidos por la existencia de anticuerpos (Ac) anti-Tg y no existe un valor de corte para diferenciar pacientes que precisen tratamiento adyuvante de los que precisen tratamiento de enfermedad conocida [2]. En cuanto al RCT diagnóstico con radioyodo, presenta una gran variabilidad dependiente del isótopo que utilicemos y de la técnica de imagen (planar vs SPECT, vs SPECT/CT vs PET/CT) [9]. Sin embargo, puede ayudar en la estratificación y estratificación de riesgo inicial al detectar enfermedad ganglionar y metástasis a distancia no sospechadas [10].

Así, mientras existe acuerdo unánime acerca de la importancia de la valoración del estado de enfermedad tras la cirugía, no existen recomendaciones precisas, universalmente aceptadas para realizarla. Hasta que unas guías precisas para valorar el estado de la enfermedad tras la cirugía sean desarrolladas y aceptadas, equipos multidisciplinares deben establecer estándares locales para el manejo clínico del paciente [7].

SELECCIÓN ÓPTIMA DE PACIENTES PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE CON ^{131}I

La selección óptima de pacientes para tratamiento adyuvante con RAI requiere la consideración y evaluación de múltiples factores, más allá del estado de enfermedad tras la cirugía y la estratificación de riesgo.

La mayoría de los hallazgos de los estudios que examinan el beneficio potencial del tratamiento con ^{131}I son inconsistentes. Algunos autores describen un efecto beneficioso de la administración de RAI [11], mientras que otros no encuentran ningún

efecto beneficioso [12, 13]. Se necesitan cohortes de pacientes mayores y periodos de seguimiento más amplios para encontrar un débil efecto beneficioso asociado al tratamiento con RAI; sin embargo, estas condiciones no se dan en los estudios publicados [14]. Aunque todos los autores estudian la misma patología y el mismo procedimiento terapéutico, la variabilidad de los resultados indica que existe una gran heterogeneidad entre los pacientes estudiados y la efectividad del tratamiento.

Además de factores tradicionales, como la valoración de riesgo tras la cirugía, la probabilidad estimada de que el RAI va a mejorar el resultado clínico (recidiva y mortalidad específica de enfermedad), potenciales efectos secundarios y preferencias de los pacientes, hay que tener en cuenta otros factores como la disponibilidad y calidad de los ecógrafos, la imagen de RAI, los niveles de Tg, la experiencia de los cirujanos y las preferencias del equipo local, para decidir si el paciente puede o no beneficiarse del tratamiento con ^{131}I (Figura 1) [7]. Muchos de estos factores no han sido tenidos en cuenta en los estudios retrospectivos publicados. Además, es muy importante discutir, entender e integrar las decisiones de los pacientes en la decisión terapéutica a tomar, especialmente cuando hay poca evidencia de calidad, a favor o en contra, del efecto beneficioso del tratamiento con ^{131}I [15]. En pacientes con tumores <1 cm, la ablación con RAI no está indicada, porque no hay evidencia de que mejore la SEE ni la tasa de recidivas [2].

En pacientes con CDT de bajo riesgo, la evidencia científica del efecto de la ablación con RAI, sobre el riesgo de recidiva y el riesgo de mortalidad específica de enfermedad, es inconsistente, por la heterogeneidad en la selección de pacientes y en la eficacia terapéutica, como lo prueban tres revisiones sistemáticas, que no pudieron confirmar un efecto beneficioso significativo de la ablación con RAI sobre la tasa de recidivas o la mortalidad específica en pacientes con CDT de bajo riesgo, e incluso de riesgo intermedio [4, 12, 13]. En estos pacientes de bajo riesgo, la cuestión no es la

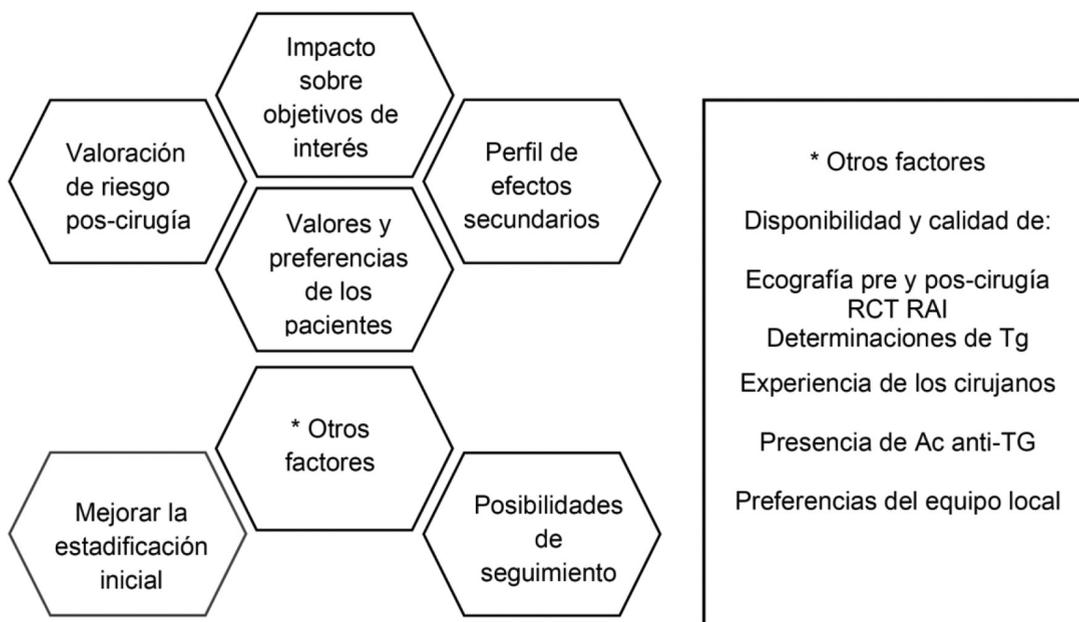


Figura 1. Elementos claves a tener en cuenta a la hora de determinar si un paciente es candidato a tratamiento adyuvante con ^{131}I .

efectividad o inefectividad del tratamiento con RAI, sino el número relativamente bajo de pacientes que realmente tienen enfermedad residual. Se necesitan ensayos clínicos prospectivos, bien diseñados y aleatorizados para responder la cuestión de si la administración de ^{131}I tiene un efecto beneficioso o no sobre pacientes correctamente seleccionados. Actualmente están en marcha dos estudios clínicos prospectivos, multicéntricos y aleatorizados, el IoN (*Iodine or Not*) en Inglaterra y ESTIMABL 2 en Francia (clinicaltrials.gov identifiers NCT01398085 and NCT01837745, respectivamente), en los que se compara la administración de 1.110 MBq (30 mCi) de ^{131}I frente a no administrar ^{131}I , en pacientes de bajo riesgo, y en pacientes de riesgo intermedio, también, en el caso del IoN [16, 17]. Y hasta que estos estudios proporcionen resultados que modifiquen la práctica clínica, la recomendación de la EANM es administrar RAI tras la cirugía a los pacientes con CDT de riesgo bajo e intermedio [18]. Esta recomendación, que es avalada por la

revisión sistemática publicada por Verburg *et al.* [19], pone de manifiesto que en la última década existen datos que apoyan el tratamiento con ^{131}I tras la cirugía en pacientes con CDT con tumores > 1 cm. Por lo tanto, hasta la disponibilidad de estudios prospectivos que prueben lo contrario, la prescripción de tratamiento adyuvante con ^{131}I a todos los pacientes con tumores > 1 cm permanece como una opción razonable.

En pacientes con CDT de riesgo intermedio, hasta la obtención de resultados procedentes de estudios prospectivos, sobre todo del IoN, que incluye pacientes con riesgo intermedio, la recomendación es administrar tratamiento adyuvante tras la cirugía con ^{131}I [18].

En pacientes con CDT de alto riesgo no hay duda de que la administración de ^{131}I como terapia adyuvante y tratamiento de enfermedad conocida es la opción terapéutica a seguir, por se ha visto que disminuye la tasa de recidivas y la tasa de mortalidad por cáncer de tiroides [2, 18].

ACTIVIDAD ÓPTIMA DE ¹³¹I PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE

Es necesario que haya un equilibrio en la actividad de ¹³¹I administrada entre la eficacia terapéutica que se desea y los efectos secundarios que se pueden producir. Se asume que cuanto mayor es la dosis, se consigue una mayor eficacia terapéutica, al proporcionar mayor dosis de radiación al tejido diana, pero también mayor riesgo de inducir efectos secundarios, sobre todo de sialoadenitis [20]. Esto es especialmente relevante cuando se considera administrar RAI como terapia adyuvante a pacientes que no tienen enfermedad residual.

Los datos existentes en la literatura para valorar el papel de la terapia adyuvante con ¹³¹I no son óptimos, por corresponder a muestras pequeñas de pacientes con tiempos de seguimiento inadecuados. A esto hay que añadir que la baja tasa de eventos que se producen en los pacientes seleccionados para terapia adyuvante hace difícil la valoración de un efecto beneficioso de la terapia con RAI.

Hasta que se tengan los resultados de los ensayos clínicos que respondan a la cuestión de si el RAI es beneficioso o no a los pacientes con CDT de bajo riesgo, la actividad que se debe prescribir para tratamiento adyuvante del CDT es una cuestión que debe ser respondida en un comité multidisciplinar, de una forma individualizada [18].

En pacientes con CDT de bajo riesgo se recomienda administrar una actividad baja de ¹³¹I, 1.110 MBq (30 mCi), tras la administración de rhTSH (Thyrogen®) [21, 22]. Esta recomendación está avalada por los resultados obtenidos por Schlumberger *et al.* [23] y Dehbi H-M *et al.* [24], quienes tras un seguimiento de cinco años de pacientes con CDT de bajo riesgo tratados con baja actividad de ¹³¹I, observaron que la tasa de recidivas no fue superior respecto al grupo de pacientes tratados con dosis altas, 3700 MBq (100 mCi) de ¹³¹I.

En pacientes con riesgo intermedio se proponen dosis entre 2,8 y 3,7 GBq (75-100 mCi) de ¹³¹I [25].

En pacientes con evidencia de enfermedad persistente se recomienda administrar dosis altas de ¹³¹I, entre 100 y 200 mCi. En caso de metástasis ganglionares cervicales y mediastínicas, 150 mCi; en presencia de metástasis pulmonares, se recomienda entre 150-200 mCi y unos 200 mCi si hay metástasis óseas [25]. No se recomiendan dosis mayores de 150 mCi en pacientes mayores de 70 años y en pacientes con insuficiencia renal por riesgo de toxicidad de médula ósea [26].

CRITERIOS DE REFRACTARIEDAD AL TRATAMIENTO CON ¹³¹I

Las características usadas para definir CDT refractario al RAI deben utilizarse para establecer la probabilidad de que un tumor responda o no al tratamiento y no como criterio definitivo para decidir si el RAI deber recomendarse o no [7].

Se han propuesto cinco escenarios clínicos que aumentan la probabilidad de que un paciente con CDT sea refractario al ¹³¹I en el caso de evidencia de enfermedad persistente/recurrente bioquímica o estructural (Tabla 2) [7].

Tabla 2. Escenarios clínicos comunes que sugieren que un paciente puede ser refractario al tratamiento con ¹³¹I.

1. Ausencia de captación de radioyodo en el rastreo diagnóstico
2. Ausencia de captación de radioyodo en el rastreo postterapéutico, realizado varios días después de la administración de ¹³¹ I
3. Hay captación de radioyodo en algunas lesiones, pero en otras no
4. Progresión de la enfermedad metastásica, a pesar de existir captación de ¹³¹ I
5. Progresión de la enfermedad metastásica con dosis acumulada > 22.2 GBq (600 mCi) de ¹³¹ I

ESCENARIO CLÍNICO 1: AUSENCIA DE CAPTACIÓN DE RAI EN EL RASTREO DIAGNÓSTICO CON ¹³¹I

Un RCT diagnóstico negativo aumenta la probabilidad de refractariedad al ¹³¹I, pero no es un criterio absoluto. Puede haber factores de confusión: mala preparación del paciente (exceso de yodo en el organismo o inadecuada

elevación de TSH) o factores que afectan a la imagen: adquisición planar vs adquisición SPECT. Además, no es infrecuente observar que un RCT diagnóstico negativo se transforma en un RCT postratamiento positivo para enfermedad ávida por RAI [27].

ESCENARIO CLÍNICO 2: AUSENCIA DE CAPTACIÓN DE RAI EN EL RASTREO REALIZADO VARIOS DÍAS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ¹³¹I

Es uno de los escenarios clínicos con mayor probabilidad de que el paciente con CDT sea refractario a la acción del RAI (Figura 2), pero no es una prueba definitiva. Sin embargo, hay que tener presente que el rastreo postterapéutico puede obviar entre el 7,2% y 12% de metástasis ávidas por el RAI, en función del tiempo transcurrido tras la administración de RAI [28]. Por lo tanto, no es una prueba definitiva de refractariedad al ¹³¹I [7].

ESCENARIO CLÍNICO 3: HAY CAPTACIÓN DE RAI EN ALGUNAS LESIONES, PERO EN OTRAS NO.

No debe ser categorizado como refractario al RAI. En este caso, se deben aplicar, de forma concurrente al ¹³¹I, otras terapias que actúen sobre las lesiones no ávidas por el RAI [7].

ESCENARIO CLÍNICO 4: LA ENFERMEDAD METASTÁSICA PROGRESA A PESAR DE LA CAPTACIÓN DE RAI

En este escenario hay que tener en cuenta factores distorsionadores o de confusión como son: la medida de respuesta al último RAI, la duración de respuesta, la medida para progresión tras tratamiento con RAI, la actividad administrada, la posibilidad de administrar dosis mayores y valorar efectos secundarios y el riesgo-beneficio. Una progresión lenta o no progresión durante un periodo de tiempo aceptable puede considerarse

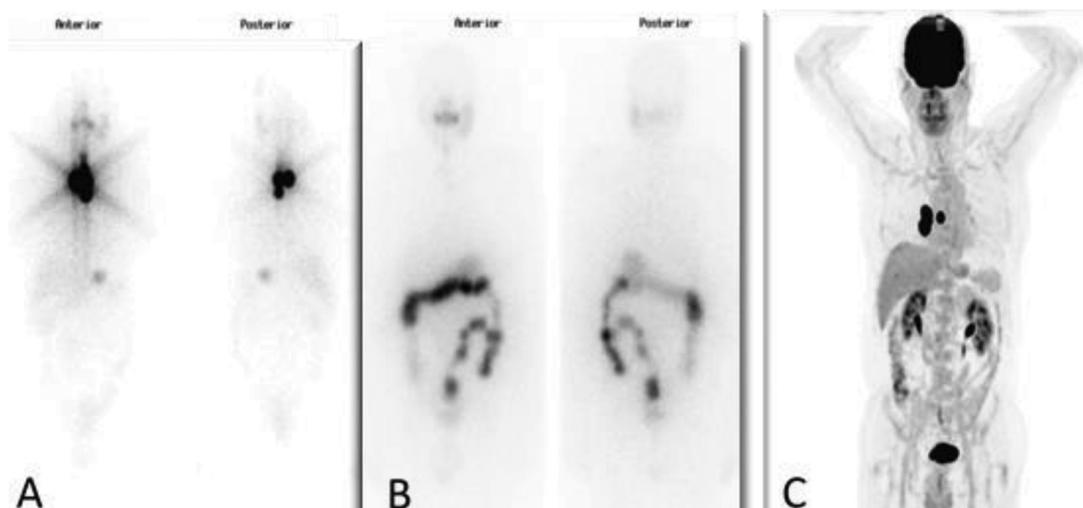


Figura 2. Paciente de 57 años diagnosticado de un carcinoma de células de Hürthle, estadio pT4aN0M0. Después de la tiroidectomía total, se le administraron 100 mCi de ¹³¹I, tras estímulo con Thyrogen®. En el rastreo postratamiento (A) se visualizó gran foco de captación en lecho tiroideo que correspondió a restos tiroideos. A los 16 meses de la primera dosis, se le administró una segunda dosis de 100 mCi de ¹³¹I, por niveles de tiroglobulina elevada (46,5 ng/ml). En el rastreo postratamiento (B) no se visualizaron focos con avides por el ¹³¹I. Posteriormente, se le realizó un PET/CT con ¹⁸F-FDG (C) en el que se visualizaron 3 focos hipermetabólicos en mediastino, que correspondieron a metástasis a distancia. Este paciente presentó enfermedad refractaria al tratamiento con RAI.

como terapia con RAI efectiva y ser indicación para administrar una nueva dosis de ^{131}I . Pero lo que se considera como una duración de respuesta «aceptable» es un criterio subjetivo y por lo tanto variable. Sin embargo, un simple crecimiento tumoral tras la administración de ^{131}I no es una justificación para clasificar al CDT como refractario a la acción del ^{131}I [7].

ESCENARIO CLÍNICO 5: LA ENFERMEDAD METASTÁSICA PROGRESA A PESAR DE UNA ACTIVIDAD ACUMULADA DE $\text{I-}^{131} > 22.2 \text{ GBQ}$ (600 mCi)

La probabilidad de refractariedad aumenta con el número de tratamientos y la dosis acumulada. Una dosis acumulada $>600 \text{ mCi}$ no es criterio de refractariedad. Es un valor de corte arbitrario que se ha utilizado para definir enfermedad refractaria al RAI en ensayos clínicos con inhibidores de la tirosin-kinasa [7]. Los criterios de CDT refractario al ^{131}I continuarán evolucionando a medida que se lleven a cabo nuevos estudios que aborden limitaciones y aspectos técnicos que distorsionan la literatura, se optimicen y estandaricen las técnicas de los RCT con ^{131}I y se implanten terapias de re-diferenciación para aumentar la efectividad del tratamiento con ^{131}I [7].

FUTURO

Se necesita llevar a cabo una serie de acciones para resolver los puntos de conflicto definidos en los encuentros de las sociedades científicas de 2018 y 2019, que incluye [29]:

1. Diseñar un estudio para analizar las diferencias entre centros a la hora de determinar la estratificación de riesgo de los pacientes.
2. Analizar las diferencias que existen entre las distintas sociedades científicas (EANM, SNM, ETA y ATA) en cuanto a las estrategias terapéuticas.
3. Diseñar un ensayo clínico para analizar los beneficios del uso de dosimetría para calcular la actividad de RAI que se debe

administrar a pacientes con CDT metastásico, que presenta avidez por el ^{131}I , respecto a la administración de una actividad fija de RAI.

4. Seguir trabajando para establecer la definición y opciones de manejo del CT refractario al RAI.

CONCLUSIONES

El tratamiento del CDT con ^{131}I es tema de controversia, a pesar de su uso durante más de 7 décadas, debido a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, destinados a resolver cuestiones fundamentales con relación al tratamiento con RAI. El tratamiento con RAI es un término amplio que abarca la ablación de restos tiroideos, la terapia adyuvante y el tratamiento de enfermedad conocida. A la espera de los resultados de los ensayos clínicos, que actualmente están en marcha, la administración de RAI en pacientes con CDT está justificada en todos los pacientes de bajo riesgo con tumores $>1 \text{ cm}$. En pacientes de bajo riesgo, se recomienda administrar dosis de 30 mCi de ^{131}I , entre $75\text{-}100 \text{ mCi}$ a pacientes con riesgo intermedio y dosis $> 100\text{mCi}$ a pacientes de alto riesgo. La estrategia terapéutica para adoptar en pacientes con CDT debe tomarse dentro de un Comité Multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012 Dec;33(6):920–80.
2. 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 Jan;26(1):1–133.

3. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, *et al.* Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Vol. 43, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Berlin; 2016, pp. 1001–5.
4. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, *et al.* An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Jun;37(2):457–80.
5. Van Nostrand D. Selected Controversies of Radioiodine Imaging and Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):783–93.
6. National_Cancer_Institute. NCI dictionary of cancer terms. No Title [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adjuvant-therapy>.
7. 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 Apr;29(4):461–70.
8. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant disease in low-risk papillary thyroid cancer patients. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2015 Dec;21(12):1372–9.
9. Lee S-W. SPECT/CT in the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Nucl Med Mol Imaging (2010).* 2017 Dec;51(4):297–303.
10. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Pre-ablation 131-I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and 131-I therapy planning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May;100(5):1895–902.
11. Al-Qahtani KH, Al Asiri M, Tunio MA, Aljohani NJ, Bayoumi Y, Fatani H, *et al.* Adjuvant Radioactive iodine 131 ablation in papillary microcarcinoma of thyroid: Saudi Arabian experience [corrected]. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Dec;44:51.
12. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: A systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid.* 2010 Nov;20(11):1235–45.
13. 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. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/5/1748/2829609>
14. Sawka AM, Thepamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3668–76.
15. Groopman J, Hartzband P. Your medical mind. How to decide what is right for you. Penguin Books, New York; 2011.
16. Differentiated thyroid cancer: Is there a need for radioiodine ablation in low risk patients? (ESTI MABL2). *ClinicalTrials.gov* website, [Internet]. Published April 23. 2013 [cited 2018 Jul 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398085>.
17. IoN: Is ablative radio-iodine necessary for low risk differentiated thyroid cancer patients (IoN). *ClinicalTrials.gov* website. [Internet]. July 20,2011. [cited 2018 Jul 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398085>
18. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, *et al.* European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid.* 2019 Jan;29(1):7–26.

19. Verburg FA, Flux G, Giovannella L, van Nostrand D, Muylle K, Luster M. Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative I-131 therapy: a review of the literature of the past decade. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jan;47(1):78–83.
20. Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, Pentlow KS, Gonen M, Qualey R, *et al*. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med*. 2009 Oct;50(10):1605–10.
21. 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 May;366(18):1674–85.
22. 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 May;366(18):1663–73.
23. 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 Aug;6(8):618–26.
24. 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 Jan;7(1):44–51.
25. Estorch M, Mitjavila M, Muros MA, Caballero E. Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer related to guidelines and scientific literature. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2019 Jun;38(3):195–203.
26. Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid*. 2005 Dec;15(12):1321–31.
27. Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourechi GZ, Thorson LM, *et al*. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid*. 2000 Jul;10(7):573–7.
28. Lee JW, Lee SM, Koh GP, Lee DH. The comparison of (131)I whole-body scans on the third and tenth day after (131)I therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer: preliminary report. *Ann Nucl Med*. 2011 Jul;25(6):439–46.
29. Verburg FA, Ahuja S, Avram AM, Bardiès M, Bernet V, Bourguet P, *et al*. Brief progress report from the intersocietal working group on differentiated thyroid cancer. Vol. 47, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020, pp.1345–7.