

PROTOCOLO CLÍNICO

CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

PROGRAMA DE CÁNCER DEL ADULTO 2020

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

LISTA DE ABREVIATURAS

ASI	Atipía de significado incierto
BRAF	Oncogen B-Raf
CFT	Carcinoma folicular de tiroides
CPT	Carcinoma Papilar de tiroides
CPT-VF	Carcinoma papilar de tiroides variante folicular
ITK (ITQ)	Inhibidor de la Tirosin Quinasa
LSFI	Lesión Folicular de Significado Incierto
mCPT	Microcarcinoma Papilar de Tiroides
NIFTP	Neoplasia folicular no invasora con núcleos papilar símil
PAAF	Punción Aspirativa con Aguja Fina
PET	Tomografía por emisión de positrones
RAI	Radioyodo
rhTSH	TSH recombinante Humana
TC	Tomografía computada
Tg	Tiroglobulina
Tg-Est	Tiroglobulina estimulada
Tg-LT4	Tiroglobulina medida bajo tratamiento con Levotiroxina
TT	Tiroidectomía Total
EET	Extensión extra-tiroidea
RT	Radioterapia

RESPONSABLES TÉCNICOS MINISTERIO DE SALUD

Sylvia Santander

Médico Cirujano. Mg. en Psicología de la Adolescencia. Ph.D. en Cs. de la Educación
Jefe División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Sergio Becerra

Médico Cirujano, Oncólogo Radioterapeuta, Mg. en Administración en Salud
Jefe del Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR METODOLÓGICO Y EDITOR MINISTERIO DE SALUD

Juvenal Ríos

Médico Cirujano, Mg. Cs. Biológicas, Ph.D. en Biología Celular y Molecular
Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR CLÍNICO

Hernán Tala

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología, Fellow en Cáncer de Tiroides
Jefe Centro de Tiroides Clínica Alemana
Clínica Alemana de Santiago / Universidad del Desarrollo
Presidente Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

AUTORES

Hernán Tala

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología, Fellow en Cáncer de Tiroides
Jefe Centro de Tiroides Clínica Alemana
Clínica Alemana de Santiago / Universidad del Desarrollo
Presidente Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

René Díaz

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Clínica Universidad de los Andes, Instituto Fundación Arturo Lopez Perez
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

José Miguel Domínguez

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, P. Universidad Católica de Chile
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Pedro Pineda

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Jefe de la Sección de Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico U. de Chile, Clínica Santa María
Presidente Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Roberto Olmos

Médico Cirujano Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, P. Universidad Católica de Chile
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Fernando Munizaga

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Departamento de Medicina Interna Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Hospital Clínico San Borja Arriarán
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Soledad Hidalgo

Médico cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Hospital Clínico San Borja Arriarán, Clínica las Condes
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Alejandra Lanas

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Claudio Liberman

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Jefe del Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Lorena Mosso

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, P. Universidad Católica de Chile
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Marcela Barberán

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Hospital Clínico Universidad de Chile, Clínica las Condes
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Eugenia Ortiz

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Universidad de la Frontera, Servicio Salud Araucanía Sur, Clínica Alemana de Temuco
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Marcela Jiménez

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Hospital Regional de Temuco, Clínica Alemana de Témuco
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Félix Vásquez

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Jefe Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Jesús Véliz

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Hospital del Salvador
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Roberto Villaseca

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Hospital Militar
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Nelson Wohlk

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Hospital del Salvador. Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad de Chile
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Fernando Osorio

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Hospital Padre Hurtado, Profesor titular Fac. Medicina Universidad de Chile
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Alejandra Gallegos

Médico Cirujano, Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello
Hospital Barros Luco
Sociedad Chilena de Cirugía de Cabeza y Cuello y Plástica Maxilofacial

Daniel Rappaport

Médico Cirujano, Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello
Hospital Clínico Universidad de Chile
Sociedad Chilena de Cirugía de Cabeza y Cuello y Plástica Maxilofacial

Hernán González

Médico Cirujano, Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello, PhD en Ciencias Médicas
Pontificia Universidad Católica de Chile
Sociedad Chilena de Cirugía de Cabeza y Cuello y Plástica Maxilofacial

Arturo Madrid

Médico Cirujano, Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello
Clínica Alemana de Santiago, Universidad del desarrollo
Sociedad Chilena de Cirugía de Cabeza y Cuello y Plástica Maxilofacial

Francisca Redondo

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Nuclear
Servicio de Imagenología, Unidad de Medicina Nuclear
Complejo As. Dr. Sotero del Río

Eva Hernández

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Nuclear
Medico Jefe servicio Medicina Nuclear
Instituto Fundación Arturo Lopez Perez

Luis Matamala

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Oncología Médica
Instituto Nacional del Cáncer
Instituto Fundación Arturo Lopez Perez

Jeannie Slater

Médico Cirujano, Especialista en Anatomía Patológica
Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo
Sociedad Chilena de Anatomía Patológica

Antonieta Solar

Médico Cirujano, Especialista en Anatomía Patológica
Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, P. Universidad Católica de Chile
Sociedad Chilena de Anatomía Patológica

Raúl Rivera

Médico Cirujano, Especialista en Radioterapia Oncológica
Clínica IRAM - Instituto de Radiomedicina de Chile
Sociedad Chilena de Radioterapia Oncológica

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	10
2. OBJETIVO	10
3. PÚBLICO OBJETIVO	10
4. ALCANCE	10
5. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS	10
6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES	11
7. PUBLICACIÓN DE PROTOCOLO ANTERIOR Y AUTORES	11
8. SOSPECHA Y TAMIZAJE	11
9. PRESENTACIÓN CLÍNICA	11
10. DIAGNÓSTICO	11
12. MANEJO DE LA ENFERMEDAD	15
12.0. Toma de decisiones en manejo de cáncer de tiroides	15
12.1. Vigilancia activa en microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT) de bajo riesgo de morbilidad	15
12.2. Tratamiento quirúrgico	16
12.2.1. Cirugía para el tumor primario	16
12.2.2. ¿Cuándo completar tiroidectomía?	17
12.2.3. Disección ganglionar	17
12.2.4. Inicio de suplementación con levotiroxina luego de tiroidectomía total	18
12.3. Evaluación post operatoria	18
12.3.1. Cuidados post operatorios iniciales	18
12.3.2. Estudio histopatológico	18
12.3.3. Evaluación con biomarcadores (Tg y AcTg) e imágenes	19
12.3.4. Etapificación post operatoria	20
12.4. Indicación de yodo radioactivo	22
A. Radioyodo en pacientes de riesgo muy bajo	23
B. Radioyodo en pacientes de riesgo bajo	23
C. Radioyodo en pacientes de riesgo intermedio	23
D. Radioyodo en pacientes de riesgo alto	24

13. SEGUIMIENTO	25
13.1. Seguimiento inicial	25
13.1.1. Rol de la Tiroglobulina Estimulada (Tg-Est)	26
13.2. Seguimiento posterior, según respuesta al tratamiento	27
13.3. Seguimiento y conducta posterior en pacientes sometidos a TT y RAI según respuesta al tratamiento	29
A. Respuesta excelente	29
B. Respuesta indeterminada	29
C. Respuesta bioquímica incompleta	30
D. Respuesta incompleta estructural	30
13.4. Seguimiento y conducta posterior en pacientes sometidos a tiroidectomía total sin RAI y aquellos sometidos a lobectomía	30
13.5. Indicaciones de métodos de imágenes de mayor complejidad (Adicionales a ecografía cervical)	30
13.5.1. Indicaciones de exploración sistémica diagnóstica	30
13.5.2. Indicaciones de TC o RM	31
13.5.3. Indicaciones del estudio con 18FDG PET-CT [4]	31
13.6. Manejo de pacientes con respuesta incompleta estructural	32
13.6.1. Enfermedad recurrente/persistente locorregional	32
A. Vigilancia activa	32
B. Cirugía	32
C. Tratamiento adyuvante con radioyodo posterior a cirugía por recurrencia/persistencia	33
D. Tratamiento con radioyodo de recurrencia locorregional como alternativa a la cirugía	33
E. Otras terapias	33
13.6.2. Manejo de pacientes con metástasis a distancia	33
A. Metástasis pulmonares	33
B. Metástasis óseas	34
C. Metástasis cerebrales	34
D. Consideraciones especiales en pacientes tratados con radiyodo por metástasis a distancia	35
13.6.3. Manejo de enfermedad resistente al radioyodo	35
13.6.3.1 Definición de enfermedad resistente al radioyodo	35
13.6.3.2. ¿Cuándo y con qué tratar metástasis a distancia o enfermedad local irreseccable progresiva y resistente al radioyodo?	36

13.7. Indicaciones de radioterapia (RT)	37
13.7.1. Consideraciones generales	37
13.7.2. Recomendaciones	38
13.7.3. Protocolo de aplicación de RT	38
13.8. Terapia con levotiroxina	39
14. MANEJO PARA EL MÉDICO NO ESPECIALISTA	40
14.1. Indicaciones de derivación de nódulo tiroideo para médico no especialista	40
14.1.1 Casos que requieren evaluación en policlínico de endocrinología	40
14.1.2. Casos que requieren una derivación urgente a especialidad	40
14.1.3. Casos que requieren derivación a Servicio de urgencia (inmediata)	40
14.1.4. Pacientes que deben ser controlados y observados en atención primaria	40
14.1.5. Casos que pueden ser controlados en atención primaria o bien derivados a endocrinología	41
14.2. Seguimiento a largo plazo en pacientes con CDT con riesgo inicial bajo e intermedio de recurrencia con respuesta excelente a los 5 años, tratados con tiroidectomía total, con o sin radioyodo (Riesgo bajo e intermedio definido por GPC MINSAL)	41
14.2.1 Protocolo de seguimiento de CDT de riesgo inicial bajo e intermedio y respuesta excelente a 5 años	41
14.2.2 Indicaciones de contra-derivación a Endocrinología durante el seguimiento a largo plazo	41
15. RESUMEN DE DROGAS	43
REFERENCIAS	44
FIGURAS Y COMPLEMENTOS	48

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrinológica más frecuente. Cerca de 95% de los casos corresponde a cáncer diferenciado de tiroides (CDT) (subtipos histológicos: papilar 92% y folicular 5%) originado en las células foliculares de la tiroides, 2-3% corresponde a cáncer medular de tiroides (CMT) y el 2% restante a tumores anaplásicos, linfoma o metástasis de otros cánceres. En Chile, la incidencia de cáncer de tiroides es de 7,86 casos nuevos por 100.000 habitantes/año, siendo su prevalencia levemente mayor en mujeres que hombres [1].

Entre los factores de riesgo para desarrollar CDT, el más importante es la exposición a radiación ionizante. Se ha asociado también a formas familiares, pero en cerca de 95% de los casos no se logra identificar ningún factor predisponente.

La incidencia del CDT ha aumentado a nivel mundial las últimas 3 décadas, especialmente en el grupo de tumores menores a 2 cm de diámetro. La principal causa de este aumento de incidencia, se debe al uso indiscriminado de estudios imagenológicos (como la ecografía), lo que redundará en mayor diagnóstico, aunque no pueden descartarse otros factores patogénicos [2].

A pesar de la mayor incidencia, la tasa de mortalidad por cáncer de tiroides no ha variado y se mantiene cerca de 0,5 casos por 100.000 habitantes/años, lo que sugiere que existe un importante sobrediagnóstico de esta patología, es decir, tumores que de no ser diagnosticados, probablemente no incidirían en el pronóstico de los pacientes.

Los objetivos del tratamiento del CDT son aumentar la sobrevida, reducir el riesgo de persistencia/recurrencia y su morbilidad asociada, así como lograr una mínima morbilidad asociada a la terapia. Para conseguir este objetivo se requiere un manejo multidisciplinario coordinado, adecuado al riesgo inicial de cada paciente y ajustado a la respuesta a la terapia durante el seguimiento.

2. OBJETIVO

Protocolizar el manejo del CDT, según la mejor evidencia científica disponible y actualizada, para mejorar los resultados oncológicos y minimizar los efectos secundarios asociados a la terapia para aplicarlo en el sistema público y privado en Chile.

3. PÚBLICO OBJETIVO

Este protocolo es para todo el personal de salud que forma parte del manejo multidisciplinario de pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT).

4. ALCANCE

El presente es el protocolo de manejo de Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT). En otro documento se detallará el protocolo de manejo del Cáncer Medular de Tiroides.

5. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES

El desarrollo de este protocolo se llevó a cabo una amplia revisión de la literatura (PUBMED, MEDLINE, Cochrane) y de las diferentes guías de práctica clínica internacionales más recientes. Por otra parte, se convocó grupo de expertos en el tema (endocrinólogos, cirujanos, radiólogos, médicos nucleares, oncólogos, patólogos y radioterapeuta), y se realizó una reunión donde se discutió la evidencia para luego su posterior redacción, con el fin de adaptarlo a la realidad nacional tanto para el sistema de salud público como privado de Chile.

7. PUBLICACIÓN DE PROTOCOLO ANTERIOR Y AUTORES

No existe protocolo anterior. Existe una Guía de Práctica Clínica No GES MINSAL 2013 para “Nódulo y carcinoma diferenciado de tiroides” vigente [3]. Autores: Dr. Nelson Wollhk, Dr. Pedro Pineda, Dr. Hernán Tala, Dr. José Miguel Domínguez, Dr. Hernán González, Dr. Horacio Amaral, Dr. Jorge Sapunar, Dra. Antonieta Solar, Dra. Andrea Glasinovic, Dr. Alejandro Martínez, Dra Lorena Báez, Dra. M. Dolores Tohá, Srta. Patricia Kraemer, Srta. Jessica Villena.

8. SOSPECHA Y TAMIZAJE

Tamizaje con ecografía tiroidea [4]:

- No se recomienda tamizaje de CDT en la población general, sin factores de riesgo, asintomática [5].
- Se puede considerar tamizar aquellas personas con 2 ó más familiares de primer grado con CDT, especialmente en hermanas de pacientes.
- Considerar la posibilidad de tamizar CDT en pacientes sometidos a radioterapia externa de cabeza y cuello antes de los 15 años.
- Es recomendable tamizar para CDT a pacientes con síndromes genéticos específicos (tales como síndrome de Cowden, Werner, Poliposis colónica familiar) y se debe considerar en pacientes con Acromegalia [4].

9. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El CDT es habitualmente asintomático y comúnmente se presenta como nódulo detectado de manera incidental, ya sea al examen físico o mediante distintos métodos radiológicos solicitados por otro motivo. Con mucha menor frecuencia puede detectarse por la presencia de adenopatías metastásicas cervicales, o por compromiso de órganos vecinos (esófago, tráquea) y excepcionalmente por metástasis a distancia. Si bien son excepcionales, síntomas de alarma son: disfonía persistente, disfagia lórica y crecimiento rápido del nódulo [4].

10. DIAGNÓSTICO

Una vez detectado un nódulo tiroideo debe realizarse estudio dirigido mediante ecografía tiroidea y concentración de TSH en sangre. La gran mayoría de los nódulos tiroideos son benignos y no requieren mayor estudio. La indicación de punción aspirativa con aguja fina (PAAF) - citología - depende principalmente de las características clínicas y ultrasonográficas, teniendo en cuenta también los antecedentes personales y familiares y el tamaño del nódulo [6], según se detalla en tabla 1:

TABLA 1. RESUMEN RIESGO DE MALIGNIDAD DE NÓDULO TIROIDEO E INDICACIÓN DE PAAF (EXTRAÍDA DE CONSENSO NÓDULO TIROIDEO SOCHED [6])

Riesgo de Malignidad	Características Ecográficas	Indicación de PAAF (citología)
Alta sospecha o TIRADS 4b/4c/5 (70–90% de riesgo de malignidad)	Nódulo sólido hipoecogénico (o el componente sólido hipoecogénico de un nódulo mixto) con una o más de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> ▪ márgenes irregulares ▪ microcalcificaciones ▪ más alto que ancho ▪ calcificaciones periféricas no continuas con permeación de tejidos blandos entre las calcificaciones ▪ extensión extratiroidea ▪ linfonodos sospechosos 	Cuando sean \geq de 1 cm Entre 5 y 10 mm, evaluar caso a caso necesidad de PAAF < 5 mm, no puncionar, salvo presencia de adenopatías con aspecto de metástasis o extensión extratiroidea, sospecha de compromiso traqueal o de nervio laríngeo recurrente
Sospecha intermedia o TIRADS 4/4a (10–20% riesgo de malignidad)	Nódulo sólido hipoecogénicos con márgenes bien definidos (Sin microcalcificaciones, extensión extratiroidea o más alto que ancho)	Cuando sean \geq de 1 cm
Baja sospecha o TIRADS 3 (5–10% riesgo de malignidad)	Nódulo sólido isoecogénico o hiperecogénico o parcialmente quísticos con áreas sólidas (Sin microcalcificaciones, margen irregular, más alto que ancho o extensión extratiroidea)	Cuando sean \geq 1,5 cm
Muy baja sospecha o TIRADS 2 (< 3% de riesgo de malignidad)	Espongiformes (aspecto de múltiples microquistes que ocupan >50% del volumen nodular) o parcialmente quístico	Cuando sean \geq 2 cm o también se podría solo observar
Benigna o TIRADS 2 (<1% de riesgo de malignidad)	Nódulo quístico puro (sin componente sólido)	No requiere PAAF.
Situaciones especiales	Presencia de: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenopatías sospechosas ▪ Extensión extratiroidea ▪ Compromiso Traqueal ▪ Compromiso de Nervio laríngeo recurrente 	PAAF siempre, independiente de tamaño
	Antecedentes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndromes familiares ▪ Exposición a radiación antes de los 18 años 	Se debe tener en consideración en la toma de decisiones

Es importante considerar que las características del nódulo se pueden modificar con la PAAF (citología). El análisis de la PAAF debe ser hecho por un patólogo con experiencia en tiroides o dedicado a la patología tiroidea y debe ser reportada usando las categorías diagnósticas del Sistema Bethesda

(*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*) [7]. En la tabla 2 se describe la probabilidad de malignidad según cada una de ellas (de acuerdo a lo reportado por la publicación original de Bethesda) [7], y la acción a realizar.

TABLA 2. CATEGORÍA DIAGNÓSTICA DE PAAF SEGÚN BETHESDA, RIESGO DE MALIGNIDAD ASOCIADO Y ACCIÓN INDICADA

Bethesda	Categoría Diagnóstica	Riesgo de Malignidad	Conducta
I	No diagnóstica o insatisfactoria	1-4%	REPETIR
II	Benigna	0-3%	OBSERVAR
III	ASI* o LFSI**	5-15%	REPETIR/PRUEBA MOLECULAR/CIRUGÍA/ OBSERVACIÓN
IV	Neoplasia folicular	15-30%	
V	Sospechoso de malignidad	60-75%	CIRUGÍA
VI	Maligna	97-99%	CIRUGÍA

* ASI: Atipia de Significado incierto

** LFSI: Lesión Folicular de Significado Incierto

En los casos raros de nódulos y bocio de rápido crecimiento en los cuales se sospeche linfoma tiroideo o carcinoma anaplástico de tiroides, se debe considerar la biopsia core o biopsia quirúrgica.

En la figura 1 (anexos) se esquematizan las acciones a considerar por médicos de atención primaria ante el hallazgo de un nódulo tiroideo, dependiendo del tamaño y aspecto ecográfico de éste.

11. ESTADIFICACIÓN

En todo paciente cuyo estudio cito-histopatológico concluya que se trata de una lesión sospechosa o compatible con CDT, debe realizarse una ecografía preoperatoria de estadificación con un transductor de alta resolución y un operador experto. Este examen permite definir las características del tumor primario (tamaño, presencia de extensión extratiroidea e invasión de estructuras vecinas) e identificar adenopatías cervicales centrales o laterales, que provocan un cambio en el enfrentamiento quirúrgico inicial en hasta 30% de los pacientes. En caso de encontrarse adenopatías sospechosas, particularmente en el compartimento cervical lateral, debe realizarse punción aspirativa con aguja fina (PAAF) con estudio citológico y medición de tiroglobulina (Tg) en el aspirado. También recomendamos realizar una ecografía preoperatoria de estadificación en pacientes con nódulos indeterminados en que se decida realizar cirugía, pues 5-30% de ellos son finalmente CDT. El informe ecográfico debe ir acompañado de un esquema que detalle la ubicación de los linfonodos sospechosos y su relación con las estructuras cervicales (figura 2, anexos).

En caso de sospecha de invasión de tráquea o esófago, o presencia de compromiso ganglionar de gran volumen, se recomienda complementar el estudio preoperatorio con una tomografía computada (TC) o resonancia magnética de cuello con medio de contraste intravenoso. Es de suma importancia la realización del examen con medio de contraste, pues mejora la precisión diagnóstica y

facilita la evaluación de la magnitud de invasión de estructuras cercanas permitiendo planificar de mejor forma la resección quirúrgica. El uso de contraste yodado (en caso de TC) no retrasa de manera significativa la administración de radioyodo en caso que sea necesario; de hecho, uno o dos meses después de realizar un TC con contraste la sobrecarga de yodo suele desaparecer, lo que puede ser corroborado por la medición de yoduria en alícuota de orina matinal. Esta información deriva de estudios que han utilizado el medio de contraste hidrosoluble lobitridol, que tiene una concentración de yodo de 300 mg/mL [8].

Con respecto a la medición de calcitonina plasmática, se recomienda no medirla en forma rutinaria y limitarla a casos con PAAF informada como cáncer medular de tiroides, o neoplasia folicular (Bethesda IV), especialmente neoplasia de células de Hürthle.¹

TABLA 3. ESTUDIOS PREOPERATORIOS

Examen	A quienes	Observación
Ecografía cervical de estadificación	Siempre	Debe realizarse en todo paciente con Nódulo Tiroideo Bethesda III, IV, V o VI que será sometido a tiroidectomía parcial o total. Es adicional a ecografía previa realizada durante el diagnóstico de nódulo o la realizada para la punción. Debe ir acompañada de esquema.
PAAF de Linfonodos sospechosos laterocervicales	En casos seleccionados	En caso de linfonodos laterocervicales sospechosos o dudosos en la ecografía cervical de estadificación. Requiere estudio citológico (PAAF) y medición de Tg en el aspirado.
TC o RM con contraste ev	En casos seleccionados	Paciente con enfermedad metastásica ganglionar de gran volumen, o sospecha de invasión de estructuras vecinas.
TC de Tórax con o sin contraste	En casos seleccionados	Paciente con enfermedad metastásica ganglionar de gran volumen.
18F-FDG-PET/CT	En casos seleccionados	Al diagnóstico considerar su indicación en pacientes con sospecha de cáncer de tiroides pobremente diferenciado o enfermedad metastásica conocida antes de la cirugía inicial.
Calcitonina plasmática	En casos seleccionados	Nódulos Bethesda III-IV y sospecha de carcinoma medular de tiroides
Nasofibroscopía	En casos seleccionados	Sintomatología sugerente de compromiso de nervio laríngeo recurrente (disfonía) Cirugía cervical previa Nódulos posteriores que pudieran producir invasión de nervio laríngeo recurrente (aún en pacientes asintomáticos) o bien metástasis ganglionares centrales extensas.

¹ Se refiere a neoplasia folicular en las cuales abundan las células grandes, poligonales y eosinófilas, con núcleos pleomórficos hipercromáticos y con un citoplasma acidófilo, con un fino granulado, que representan abundantes mitocondrias.

12. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

12.0. Toma de decisiones en manejo de cáncer de tiroides

Las decisiones sobre tipo de tratamiento deben discutirse en comité multidisciplinario, específicamente comité de tiroides o comité oncológico. Dicho comité debe estar formado al menos por:

- 1 endocrinólogo
- 1 cirujano de cabeza y cuello
- 1 patólogo
- 1 médico nuclear
- 1 radiólogo
- En caso de enfermedad avanzada que amerite la utilización de ITQ, incorporar oncólogo médico

Ningún paciente podrá ser intervenido, mientras no haya sido discutido y sancionada la conducta clínica a seguir por dicho comité oncológico.

12.1. Vigilancia activa en microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT) de bajo riesgo de morbilidad

El manejo clínico de pacientes con diagnóstico de mCPT va a depender de la probabilidad de morbilidad asociada. En este sentido, se debe diferenciar dos tipos de mCPT:

mCPT con alto riesgo de morbilidad: presenta alguna de las siguientes características clínicas/radiológicas:

- Extensión extratiroidea
- Invasión o riesgo de invasión traqueal o de nervio laríngeo recurrente
- Metástasis linfonodal
- Metástasis a distancia (muy raro)

mCPT con bajo riesgo de morbilidad: no presenta ninguno de los elementos arriba mencionados (también definido como carcinoma papilar de tiroides de muy bajo riesgo según guía MINSAL 2013). En pacientes con mCPT con alto riesgo de morbilidad se recomienda el tratamiento quirúrgico. En cambio, en pacientes con mCPT de bajo riesgo de morbilidad puede considerarse la vigilancia activa como alternativa a la cirugía.

Las **bases para plantear vigilancia activa** en pacientes con mCPT de bajo riesgo de morbilidad son las siguientes:

- La minoría de los pacientes progresa y, en caso de progresión, ésta es lenta [9],[10].
- En caso de progresión, la cirugía logra resultados similares al obtenido en pacientes que se operan al momento del diagnóstico [9].
- Reduce la exposición a riesgo de complicaciones quirúrgicas [11].

Para incluir un paciente en vigilancia activa se requieren las siguientes características del tumor, del paciente y del equipo clínico tratante [12].

- Tumor de bajo riesgo de morbilidad.
- El paciente debe presentar características psicológicas, culturales y sociales adecuadas, que permitan, entre otras, asistencia regular a control médico. Respecto al factor edad, a mayor edad la probabilidad de progresión es menor, por lo que los candidatos ideales serían los pacientes mayores de 50-60 años, aunque se podría plantear en pacientes de menor edad. No se recomienda en pacientes < 18 años.

Los controles deben realizarse inicialmente cada 6-12 meses y luego anual por al menos 2 años. De ser posible, idealmente debiera implementarse un sistema de rastreo con alarma, para detectar pacientes que se pierdan de seguimiento.

En el anexo 1 se detallan las bases científicas que avalan la posibilidad de vigilancia activa, así como elementos prácticos a considerar para definir los candidatos a este programa y la forma de seguimiento.

12.2. Tratamiento quirúrgico

El objetivo de la cirugía es eliminar la enfermedad neoplásica con la menor morbilidad asociada. Se intenta reducir el riesgo de persistencia, recurrencia y mortalidad con mínima morbilidad asociada a la cirugía. La cirugía de cáncer de tiroides debe ser realizada por un cirujano de cabeza y cuello certificado por formación universitaria o CONACEM o cirujano general en centro que cuente con un comité de tiroides o comité oncológico constituido. En el caso de cirujano general, éste debe acreditar más de 50 tiroidectomías al año [13],[14].

12.2.1. Cirugía para el tumor primario

Se debe ajustar la extensión de la cirugía al resultado de los estudios preoperatorios. Las opciones quirúrgicas para tratar el tumor primario incluyen:

- Lobectomía con o sin istmectomía².
- Tiroidectomía total (extirpación de todo el tejido tiroideo visible).

Si el estudio preoperatorio sugiere la presencia de un tumor intratiroideo de hasta 4 cm, sin nódulo contralateral sospechoso, sin citología agresiva ni presencia de adenopatías cervicales, tanto la tiroidectomía total como la lobectomía son alternativas aceptables. Incluso entre cirujanos expertos, la lobectomía tiene menor morbilidad y, cuando se realizan en pacientes seleccionados adecuadamente, ambas terapias se asocian a recurrencia y mortalidad similares [15].

Si bien existe controversia, grandes estudios recientes sugieren que el riesgo de recurrencia es similar con ambas técnicas [16]. En ese mismo escenario, el seguimiento no se perjudica, pues se centrará principalmente en la ecografía cervical, asociada a la medición de tiroglobulina sérica no estimulada (Tg-LT4). Ambas técnicas se consideran como aceptables en pacientes con tumores intratiroideos entre 1y 4 cm y sin metástasis ganglionares; sin embargo, considerando las controversias al respecto, en pacientes con tumores de mayor tamaño (2-4 cm), si bien consideramos ambas técnicas como aceptables, algunos miembros del comité prefieren recomendar la tiroidectomía total. La decisión sobre el tipo de cirugía a realizar se debe tomar en comité oncológico o comité de tiroides.

Las guías ATA 2015 plantean la lobectomía como primera elección en pacientes con microcarcinoma (≤ 1 cm), sin extensión extratiroidea ni adenopatías sospechosas cuando el lóbulo contralateral no muestra imágenes sospechosas [4].

² Se refiere a resección exclusiva del istmo del tiroides

Si el estudio preoperatorio confirma la presencia de tumor > 4cm, elementos citohistopatológicos agresivos o adenopatías cervicales sospechosas, sugiere la presencia de extensión extratiroidea o la invasión de estructuras vecinas, o se evidencia nódulos contralaterales sospechosos, se debe realizar tiroidectomía total. También se recomienda en pacientes con antecedente de radioterapia cervical en la niñez (por probabilidad de multifocalidad), o de cáncer familiar no medular de tiroides (2 o más familiares de primer grado aparte del paciente).

12.2.2. ¿Cuándo completar tiroidectomía?

Se recomienda completar tiroidectomía en casos que tenga indicación de radioyodo (Ver sección 12.4)

12.2.3. Disección ganglionar

Se debe realizar disección ganglionar del compartimento central cuando se detecten adenopatías sospechosas en la ecografía de estadificación en el grupo VI (lo cual no requiere estudio citohistológico preoperatorio).

Si adicionalmente se confirma el compromiso neoplásico de adenopatías cervicales laterales por citología o medición de tiroglobulina en aspirado ganglionar, debe realizarse una disección cervical selectiva incluyendo los niveles IIA, III, IV y VB, y no limitarse solo a los linfonodos (LN) visibles (“*berry picking*”) (Figura 3). En ocasiones se debe realizar una disección extendida al grupo VII (mediastino superior) y a linfonodos retrofaríngeos. La resección ganglionar profiláctica se reserva para casos seleccionados de pacientes con tumores localmente agresivos en ausencia de compromiso ganglionar clínico. En la tabla 4 se resume las indicaciones de tipo de cirugía tiroidea e indicación de disección ganglionar en los distintos escenarios clínicos.

TABLA 4. TIPO DE CIRUGÍA A REALIZAR DEPENDIENDO DE TUMOR PRIMARIO Y PRESENCIA DE ADENOPATÍAS CERVICALES

Situación clínica	Tipo de Cirugía de Tiroides		Disección ganglionar
	Lobectomía c/s istmectomía	Tiroidectomía total	
CPT* ≤ 1 cm unifocal, sin evidencia de metástasis ganglionares ni de extensión extratiroidea	Considerar vigilancia activa. En caso de cirugía, preferir lobectomía	Aceptable en casos seleccionados	No
CPT intratiroideo, 1-2 cm, sin evidencia de metástasis ganglionares ni de extensión extratiroidea	Aceptable ³	Aceptable	No
CPT intratiroideo, 2-4 cm, sin evidencia de metástasis ganglionares ni de extensión extratiroidea	Aceptable	Preferir tiroidectomía total	No

³ Aceptable: Se refiere a una indicación que puede considerarse luego de discusión en comité de tiroides o comité oncológico.

CPT > 4 cm o de cualquier tamaño con sospecha de extensión extratiroidea, o multifocalidad	No	Debe realizarse tiroidectomía total	Considerar disección ganglionar profiláctica central en caso de sospecha de extensión extratiroidea macroscópica o tumores > 4 cm
CPT de cualquier tamaño, con LN sospechosos del compartimento central	No	Debe realizarse tiroidectomía total	Debe realizarse disección del compartimento ganglionar central.
CPT de cualquier tamaño, con LN sospechosos del compartimento laterocervical	No	Debe realizarse tiroidectomía total	Debe realizarse disección cervical selectiva incluyendo los niveles IIA, III, IV y VB, y no limitarse solo a los LN visibles (<i>"berry picking"</i>). Debe incluirse disección del compartimento central. Se recomienda confirmar el compromiso tumoral ganglionar con PAAF de adenopatías laterocervicales.

*CPT: Carcinoma papilar de tiroides

NOTA: Preferir T. Total a Lobectomía en caso de sospecha de CDT familiar o RTP

Debe haber una comunicación entre el equipo tratante que integre al cirujano, idealmente dentro de un comité multidisciplinario. El cirujano debe comunicar al equipo tratante y precisar en el protocolo operatorio todos los hallazgos relevantes encontrados durante la cirugía: extensión extratiroidea, grado de resección tumoral, compromiso de estructuras vecinas, incidentes con glándulas paratiroides, presencia de complicaciones y manejo postoperatorio inmediato.

12.2.4. Inicio de suplementación con levotiroxina luego de tiroidectomía total

En aquellos pacientes en que la indicación y dosis de yodo radioactivo se definirá con el resultado de la biopsia operatoria y la medición de tiroglobulina sérica, se recomienda iniciar levotiroxina (LT4) el día siguiente a la operación y medir tiroglobulina bajo tratamiento con LT4 (Tg-LT4) 4-6 semanas post cirugía, cuando se alcance el nadir de la concentración de esta proteína en sangre. Una fórmula comúnmente usada para el cálculo de la dosis inicial es 1,6-1,8 mcg/Kg/día. En casos seleccionados en los cuales se decida administrar radioyodo a la brevedad y en hipotiroidismo, se podría considerar no iniciar LT4 durante la hospitalización.

12.3. Evaluación post operatoria

12.3.1. Cuidados post operatorios iniciales

En el anexo 2 se describen los cuidados iniciales del post-operatorio

12.3.2. Estudio histopatológico

Para una adecuada clasificación de los pacientes según su riesgo inicial de recurrencia y mortalidad, es fundamental la descripción completa y detallada de la histología por parte del anatómo patólogo.

La pieza enviada a estudio histopatológico, debe ser pesada, lóbulos e istmo medidos por separado, deben ser descritas las lesiones en cuanto a tamaño, localización, relación con la cápsula y borde quirúrgico, tipo de crecimiento: patrón infiltrativo /lesión encapsulada, y características del tejido adyacente. Para las lesiones encapsuladas no olvidar que la cápsula tumoral debe ser estudiada completa.

Deben especificarse el diámetro tumoral, el tipo y subtipo de cáncer diferenciado de tiroides y la presencia de variantes agresivas (células altas, columnar, esclerosante difuso y células tachuela), la presencia de invasión vascular venosa y linfática (precisando el número de focos), extensión extra-tiroidea y su amplitud, invasión capsular, elementos sugerentes de dediferenciación (áreas sólidas, mitosis, necrosis) y características de los ganglios comprometidos: número, tamaño de la metástasis mayor y presencia de extensión extranodal.

En el complemento 3 se describe listado de elementos indispensables que deben ir en todo reporte de anatomía patológica de pacientes sometidos a cirugía tiroidea.

12.3.3. Evaluación con biomarcadores (Tg y AcTg) e imágenes

La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína producida exclusivamente por el tirocito, por lo que su medición en sangre puede usarse como un marcador de presencia de tejido tiroideo y estimador de riesgo de recurrencia (o persistencia de enfermedad) y mortalidad. Luego de la tiroidectomía total su concentración alcanza un nadir⁴ cerca de 4 semanas. Existen variaciones significativas entre los distintos métodos de medición de Tg, por lo que la medición debe ser estandarizada contra material de referencia certificada (CRM 457). Adicionalmente, la medición de Tg debe ir siempre acompañada de la medición de anticuerpos anti tiroglobulina (Ac-Tg), pues su presencia interfiere con la detección de Tg por métodos inmunométricos. En presencia de Ac-Tg, la disminución de su concentración en el seguimiento se ha asociado a mejor pronóstico [17][4].

La medición de Tg puede realizarse bajo terapia con LT4 (también llamada Tg no estimulada o Tg-LT4) o bien bajo estimulación con hipotiroidismo endógeno o rhTSH (Tg-Est). Actualmente, se prefiere medir Tg-LT4 pues aporta la información necesaria para el manejo del CDT, evitando el deterioro que el hipotiroidismo endógeno y los costos que la rhTSH implica para los pacientes. Conceptualmente, a menor Tg sérica existe menor remanente tiroideo y riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad y su medición 4-6 semanas post cirugía estima la probabilidad de enfermedad residual y ayuda a definir la indicación de yodo radioactivo.

Existen diversas técnicas de laboratorio para medir la tiroglobulina. Actualmente se encuentra disponible en varios centros de nuestro país la Tg de segunda generación o ultrasensible, cuya sensibilidad funcional es $\leq 0,1$ ng/mL. Es importante que la Tg y los AcTg se midan siempre en el mismo laboratorio, y que cada médico conozca la técnica de Tg utilizada en su centro. En general, y especialmente con el uso de Tg de 2ª generación, no es necesario medir Tg-Est, pudiendo considerarse su uso sólo en casos en que no se tenga acceso a Tg de 2ª generación.

Adicionalmente, se sugiere agregar la ecografía cervical post operatoria para evaluar la presencia de enfermedad persistente, y usarla como una herramienta para individualizar la indicación de radioyodo. Se recomienda hacerla al menos 3-6 meses post cirugía para evitar el impacto que podrían tener los cambios inflamatorios post quirúrgicos sobre la imagen.

Por lo tanto, en caso de utilizar Tg post operatoria el tiempo mínimo para su evaluación es 4 semanas y, si se agrega la ecografía, aumenta a 3 meses. La prórroga de algunos meses para la administración de radioyodo no ha demostrado comprometer el pronóstico en estos pacientes [18][19][20][21][22].

Se desconoce el punto de corte óptimo de Tg postoperatoria y el estado en que debe medirse (Tg-LT4, Tg-Est), pero pueden hacerse algunas recomendaciones generales que permitan guiar la deci-

⁴ Nadir: se refiere al momento en el cual se alcanza la concentración más baja, la cual permanece posteriormente relativamente estable o con mínima variación

sión de la administración de yodo radioactivo en el postoperatorio en pacientes sometidos a tiroidectomía total según su grupo de riesgo (según clasificación GPC MINSAL 2013) y concentración de Tg (ver sección de indicaciones de radioyodo).

12.3.4. Etapificación post operatoria

Con la información obtenida del estudio preoperatorio, los hallazgos del intraoperatorio, el estudio histológico de la pieza operatoria y la medición de Tg sérica postoperatoria no estimulada medida bajo tratamiento con levotiroxina (Tg-LT4), los pacientes deben clasificarse según riesgo de recurrencia para definir la indicación y dosis de yodo radioactivo requeridas.

Existen diversas clasificaciones provenientes de distintas sociedades médicas e instituciones: Sociedad Americana de Tiroides (ATA), Sociedad Latinoamericana de tiroides (LATS), Sociedad Europea de Tiroides (ETA), entre otras. En este texto recomendamos una clasificación publicada en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud 2013 de cáncer diferenciado de tiroides (tabla 5), compuesta por 4 categorías de riesgo de recurrencia y que ha sido recientemente validada [3],[23].

TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE RIESGOS DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES (SEGÚN GUIA MINSAL CDT 2013)

Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto
<ul style="list-style-type: none"> • mCPT unifocal o multifocal con suma de focos ≤2 cm. • CFT mínimamente invasor, ≤ 2 cm, sólo invasión microscópica capsular. • CPT-VF encapsulado no invasor (actualmente denominado NIFTP) • Todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Hx agresiva (-) • EET (-) • Inv vascular venosa (-) • Bordes (-) • NO - MO • RO 	<ul style="list-style-type: none"> • mCPT multifocal, suma >2 cm. • CPT >1-4 cm (T1b - T2). • Hx agresiva (-) • EET (-) o EET microscópica • Invasión vascular venosa (-) • N1 hasta 5 ganglios y ≤ 5 mm, • -EEN(-) • CFT mínimamente invasor (solo cápsula) 2-4cm. • RO • MO 	<ul style="list-style-type: none"> • CPT > 4 cm. • N1 clínico (examen físico, imágenes pre-op o durante cirugía) • N1p: > 5 ganglios, >5 mm, o EEN (+). (Todos los ganglios comprometidos <3cm) • Hx agresiva (+) • EET macro, sin invasión de esófago, tráquea o -NLR (T3b) • Invasión vascular venosa (+) • CFT angioinvasor, ≤ 4 focos de invasión vascular 	<p>Cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N1> 3cm. • EET macro que invade esófago, tráquea o NLR (T4a) • Invasión de fascia prevertebral, carótida o vasos mediastínicos (T4b). • CTPD • CFT ampliamente invasor o angioinvasor con ≥ 4 focos de Inv. vascular) • R1 - R2 • Tg pre ablativa inapropiadamente alta > 30ng/mL. • M1

mCPT = microcarcinoma papilar de tiroides; CPT-VF = cáncer papilar variedad folicular; CFT = cáncer folicular de tiroides; Hx= Histología; CTPD = cáncer de tiroides pobremente diferenciado; EET = extensión extratiroidea; NO = ausencia de compromiso ganglionar; N1 = presencia de compromiso ganglionar; M1 = metástasis a distancia; RO = resección completa; R1 = resección incompleta con enfermedad residual microscópica; R2 = resección incompleta con enfermedad residual macroscópica; EEN = extensión extra ganglionar; N1p = compromiso ganglionar en estudio anatómo-patológico exclusivamente; NLR = nervio laríngeo recurrente; Tg = Tiroglobulina; CTPD: cáncer de tiroides pobremente diferenciado; NIFTP: Neoplasia folicular tiroidea no invasora con núcleos de carcinoma papilar.

También es fundamental etapificar a todos los pacientes con el sistema de clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), que predice mortalidad. La octava versión de este sistema fue recientemente publicada e incluye modificaciones destinadas a evitar la sobre-estadificación y el exceso de riesgo atribuido a la edad mayor a 45 años y a hallazgos microscópicos que carecen de impacto clínico (tablas 6 y 7).

En los pacientes que recibieron yodo radioactivo, debe incluirse la información de la exploración sistémica post ablación al momento de clasificarlos.

TABLA 6. CLASIFICACIÓN TNM DE LA AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC VIII)

TUMOR PRIMARIO	
TX	Tumor primario de tamaño desconocido
T0	Ausencia de tumor
T1a	Tumor ≤ 1cm, limitado a la tiroides (permitida mínima EET(+)) microscópica a tejido adiposo peritiroideo)
T1b	Tumor >1 y ≤ 2cm, limitado a la tiroides (permitida mínima EET(+)) microscópica a tejido adiposo peritiroideo)
T2	Tumor > 2 y ≤ 4 cm, limitado a la tiroides (permitida mínima EET(+)) microscópica a tejido adiposo peritiroideo)
T3a	Tumor > 4 cm de diámetro, limitado a la tiroides (permitida mínima EET(+)) microscópica a tejido adiposo peritiroideo)
T3b	Tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea macroscópica (acepta solo invasión a músculos pretiroideos (esternohioideo, esternotiroideo, omohioideo) o tejidos blandos peritiroideos)
T4a	Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea e invade el tejido blando subcutáneo, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente
T4b	Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o rodea la arteria carótida o los vasos mediastínicos

COMPROMISO GANGLIONAR	
NX	No se reseccionaron ganglios y por lo tanto no se determinó la presencia de adenopatías metastásicas en la cirugía
N0	Ausencia de adenopatías metastásicas (ganglios reseccionados)
N1a	Adenopatías metastásicas en el nivel VI (pretraqueales, paratraqueales y pre laríngeas/ganglios Delfianos) o VII
N1b	Adenopatías metastásicas laterocervicales unilaterales o bilaterales (Niveles I, II, III, IV o V).

METÁSTASIS A DISTANCIA	
MX	No se determinó la presencia de metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia (se evaluó mediante imágenes)
M1	Presencia de metástasis a distancia

TABLA 7. ESTADIO CLÍNICO UTILIZANDO CLASIFICACIÓN TNM (AJCC, 8AVA EDICIÓN)

Etapa	Sujetos < 55 años	Sujetos ≥ 55 años
Etapa I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0/NX, M0 T2, N0/NX, M0
Etapa II	Cualquier T, cualquier N, M1	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3a/T3b, cualquier N, M0
Etapa III		T4a, cualquier N, M0
Etapa IVA		T4b, cualquier N, M0
Etapa IVB		Cualquier T, cualquier N, M1

En general, en la mayoría de los pacientes se logra realizar la estadificación de manera adecuada con los hallazgos de la ecografía preoperatoria y de anatomía patológica. En aquellos pacientes que recibieron radioyodo, se complementa la estadificación con la información obtenida de la exploración sistémica. En algunos pacientes de riesgo intermedio, y en pacientes de riesgo alto, puede ser necesario realizar estudios complementarios para descartar metástasis a distancia (TC o FDG-PET). Los niveles de Tg en el post operatorio es otro elemento importante a considerar para evaluar la necesidad de mayor estudio.

12.4. Indicación de yodo radioactivo

Según el riesgo de recurrencia individual de cada paciente, los objetivos del yodo radioactivo son:

- Ablación del remanente para etapificar y, eventualmente, facilitar el seguimiento con medición de Tg o realización de exploración sistémica diagnóstica.
- Terapia adyuvante para disminuir recurrencia en pacientes con sospecha no demostrada de enfermedad persistente.
- Tratamiento de enfermedad persistente en pacientes de riesgo alto, con el objetivo de disminuir morbilidad y mortalidad específica por el cáncer de tiroides.

Para la correcta administración de yodo radioactivo se requiere:

- Haber sido sometido a tiroidectomía total.
- Una concentración de TSH > 30 uUI/mL que estimule la captación de yodo por el tejido tiroideo
- Que el paciente adhiera una dieta sin yodo por 2 semanas. En casos que el paciente haya recibido medio de contraste yodado, se puede confirmar niveles bajos de yoduria previo a la administración de radioyodo. En caso de no contar con yoduria, se recomienda esperar 6-8 semanas para contrastes yodados hidrosolubles y 3-6 meses para contrastes yodados liposolubles

La indicación y dosis de yodo radioactivo debe ajustarse en cada paciente al riesgo de recurrencia/persistencia de enfermedad, considerando los siguientes elementos:

- Imágenes preoperatorias: ecografía de estadificación en todos los pacientes y TC, RM de cuello u otras imágenes en casos seleccionados.
- Hallazgos intraoperatorios: reporte quirúrgico detallado.

- Exámenes postoperatorios: Tg medida bajo tratamiento con levotiroxina (Tg-LT4) y ecografía cervical 3-6 meses post cirugía.
- Resultado de la biopsia definitiva.

A continuación se detallan las recomendaciones generales sobre uso de radioyodo según riesgo de recurrencia/persistencia:

A. RADIOYODO EN PACIENTES DE RIESGO MUY BAJO

No requieren ablación con yodo radioactivo.

B. RADIOYODO EN PACIENTES DE RIESGO BAJO

En base a estudios retrospectivos, el radioyodo no ha demostrado disminución de recurrencia ni mortalidad, por lo que la mayoría de los pacientes no lo requiere. En casos que se utilice, una dosis de 30mCi ha demostrado ser igualmente efectiva que 100mCi para lograr ablación y el control de la enfermedad [24],[25],[26]. En consecuencia, el uso de radioyodo en estos pacientes debe ser selectivo, considerando la información obtenida de la ecografía preoperatoria, el protocolo quirúrgico, el estudio histológico y la ecografía y Tg-LT4 post operatoria. A menor Tg-LT4 menor probabilidad de recurrencia. En pacientes sometidos a tiroidectomía total se pueden realizar las siguientes recomendaciones según evaluación 3-6 meses post cirugía:

- Si Tg-LT4 <0,2-0,3 ng/mL (o Tiroglobulina Estimulada (Tg-Est) <1,0 ng/mL*) y la ecografía cervical no muestra imágenes sospechosas, el riesgo de enfermedad persistente es mínimo y no se requiere radioyodo [27].
- Si Tg-LT4 ≤ 1 ng/mL (o Tg-Est < 10 ng/mL) y la ecografía cervical no muestra imágenes sospechosas, el riesgo de enfermedad persistente es suficientemente bajo como para considerar mantener en observación sin la administración de radioyodo.
- En caso que se indique radioyodo, la dosis recomendada es de 30mCi.

Método de preparación para recibir radioyodo en pacientes de riesgo bajo:

Estudios prospectivos han demostrado que el radioyodo en estos pacientes es igualmente efectivo al administrarse tras estimulación con elevación de TSH inducida por hipotiroidismo o mediante uso de TSH recombinante humana (rhTSH).

C. RADIOYODO EN PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO

Este grupo incluye un rango amplio de pacientes, que pueden manejarse sin radioyodo o requerir dosis de hasta 150 mCi, aunque en la actualidad es excepcional la indicación de dosis mayores a 100 mCi. Para definir la dosis deben considerarse todas las variables señaladas anteriormente. En general, pacientes jóvenes con tumores bien diferenciados, intratiroides o extensión extra tiroidea microscópica, nula o baja masa ganglionar (< 5 metástasis todos < 2-5 mm) y ecografía cervical post operatoria sin evidencia de persistencia de enfermedad y Tg-LT4 baja pueden manejarse sin radioyodo. Pacientes mayores, con histología agresiva, extensión extratiroides agresiva, compromiso ganglionar clínico y Tg-LT4 elevada requerirán dosis de 50-100mCi. Es importante destacar que antes de administrar el radioyodo debe descartarse la presencia de enfermedad estructural cervical y extracervical, especialmente en pacientes con enfermedad cervical extensa y Tg-LT4 postoperatoria elevada.

Considerando que no existe consenso sobre la dosis de radioyodo a utilizar en este grupo de pacientes, se recomienda decidir dependiendo de la Tg sérica y ecografía cervical, **3-6 meses post cirugía (en pacientes sometidos a tiroidectomía total, ya que estos criterios no pueden ser empleados en pacientes sometidos a lobectomía):**

- Si los niveles de Tg-LT4 son $< 0.2-0.3$ ng/mL (o Tg-Est < 1.0 ng/mL*) y la ecografía cervical no muestra imágenes sospechosas, se puede considerar el uso de dosis baja de radioyodo (30-50 mCi) ([28]). En algunos casos, podría incluso ser aceptable la observación sin la administración de radioyodo.
- En la actualidad no existe información que permita definir con claridad la dosis a utilizar ante niveles de Tg mayores, y debe quedar a criterio del tratante, dependiendo del nivel de tiroglobulina y hallazgos en la AP, ecografía cervical post-operatoria y otras imágenes disponibles.

Método de preparación para recibir radioyodo en pacientes de riesgo intermedio:

En base a estudios retrospectivos, el radioyodo en estos pacientes puede administrarse tras estimulación con elevación de TSH inducida por hipotiroidismo o bien mediante el uso de rhTSH.

D. RADIOYODO EN PACIENTES DE RIESGO ALTO

Estudios retrospectivos han demostrado que el radioyodo disminuye recurrencia/persistencia de enfermedad y mortalidad en estos pacientes, por lo que se recomienda su administración en todos ellos, utilizando dosis entre 100-150 mCi, salvo en casos de metástasis ósea, donde se recomienda mantener la dosis alta de 200 mCi. Es importante recordar que pacientes \geq a 70 años nunca deben recibir una dosis > 150 mCi, por una alta probabilidad de superar la dosis máxima tolerable [4]. Estudios sugieren que pacientes de riesgo alto podrían ser tratados con dosis de 100 mCi repetidas en el tiempo [29]. La indicación de dosis repetidas dependerá de la respuesta al tratamiento individual de cada paciente, evaluada con imágenes cervicales, extracervicales y la tendencia de Tg-L4 en el tiempo. Actualmente se desaconseja la administración de dosis repetidas en intervalos fijos. Con la información disponible hasta la fecha no se aconseja reducir dosis a $<$ de 100 mCi en este grupo de pacientes, independiente de niveles de Tg, AcTg o imágenes en el post-operatorio.

Método de preparación para recibir radioyodo en pacientes de riesgo alto:

- Se recomienda que sea con hipotiroidismo endógeno pues no hay suficiente evidencia que avale el uso de rhTSH en estos pacientes.
- En caso de contraindicación para hipotiroidismo endógeno, se puede utilizar rhTSH.

En la figura 4 (anexos) se esquematiza un flujograma con el manejo de pacientes con CDT desde el diagnóstico incluyendo la indicación de radioyodo.

Observaciones:

Independiente del riesgo, si Tg-LT4 $> 3-5$ ng/mL o Tg-Est $> 10-30$ ng/mL, aumenta la probabilidad de enfermedad persistente y de recurrencia, por lo que deben ampliarse el estudio y la terapia.

Los criterios de tiroglobulina y AcTg en todas las recomendaciones arriba detalladas se refieren a pacientes sometidos a tiroidectomía total y no a aquellos sometidos exclusivamente a lobectomía.

* Sólo se justifica considerar la medición de Tg-Est en caso de no tener acceso a Tg de 2ª generación.

** Supone niveles de AcTg (-)

13. SEGUIMIENTO

13.1. Seguimiento inicial

La frecuencia e intensidad de los controles depende del riesgo basal de recurrencia y de la respuesta a tratamiento, considerado individualmente en cada paciente. El pilar del seguimiento en todo paciente con CDT es la ecografía cervical combinada con la medición de Tg-L4 y AcTg [4].

Es fundamental que la ecografía la realice un ecografista experimentado usando un equipo de alta resolución. Para permitir evaluar la tendencia en el tiempo, la Tg y AcTg deben ser medidos siempre en el mismo laboratorio para un paciente en particular.

Según los hallazgos en estos exámenes, particularmente en pacientes de riesgo alto de recurrencia, puede ser necesario realizar otros estudios de imágenes como TC, Resonancia Nuclear Magnética (RM) o Tomografía por emisión de Positrones usando el radiofármaco 18-Fluoro deoxiglucosa (18FDG PET-CT).

En cada control debe evaluarse la respuesta del paciente a tratamiento, que se clasifica en las siguientes 4 categorías: **excelente, incompleta bioquímica, incompleta estructural e indeterminada**. La definición específica de cada una de estas categorías dependerá del tipo de tratamiento recibido (tablas 7 y 8).

En general, el primer control de la respuesta al tratamiento se realiza a los 6-12 meses después del manejo inicial. Según el riesgo de recurrencia y la respuesta al tratamiento se planifica el seguimiento futuro.

TABLA 7. RESPUESTA A TRATAMIENTO: DEFINICIONES SEGÚN TIPO DE TERAPIA INICIAL USANDO TG BAJO TERAPIA CON LT4 (TG-LT4)

Respuesta al tratamiento	Tipo de terapia quirúrgica inicial		
	Tiroidectomía Total con 131-I	Tiroidectomía Total sin 131-I	Lobectomía
Excelente	Tg-LT4 \leq 0,2 ng/mL y AcTg (-) e imágenes (-)*	Tg-LT4 \leq 0,2 ng/mL y AcTg (-) e imágenes (-)*	Tg-LT4 < 30 ng/mL y estable y AcTg (-) e imágenes (-)*
Indeterminada	Tg-LT4 >0,2 ng/mL y \leq 1 ng/mL y/o AcTg (+), estables o en (↓) y/o imágenes con hallazgos no específicos	Tg-LT4 >0,2 ng/mL y \leq 5 ng/mL y/o AcTg (+), estables o en (↓) y/o imágenes con hallazgos no específicos	AcTg (+), estables o en (↓) o imágenes con hallazgos no específicos

Incompleta bioquímica	Tg-LT4 >1,0 ng/mL y/o AcTg (+) y en(↑) e imágenes (-)	Tg-LT4 >5,0 ng/mL y/o ↑ Tg en el tiempo (con TSH similar) y/o AcTg (+) y en(↑) e imágenes (-)	Tg-LT4 en ascenso ante valor similar de TSH o > 30 ng/mL, y/o AcTg (+) y en(↑) e imágenes (-)
Incompleta estructural	**Evidencia estructural de enfermedad independiente de Tg y de AcTg	**Evidencia estructural de enfermedad independiente de Tg y de AcTg	**Evidencia estructural de enfermedad independiente de Tg y de AcTg
Tg-LT4: Tiroglobulina bajo tratamiento con Levotiroxina			
**Evidencia estructural de enfermedad: Ecografía, TC, PET o Exploración sistémica altamente sugerente, con o sin biopsia confirmatoria.			
*En pacientes de riesgo bajo solo es necesario la ecografía cervical. Las otras imágenes pueden ser necesarias en pacientes de riesgo intermedio o alto.			

13.1.1. Rol de la Tiroglobulina Estimulada (Tg-Est)

La definición de respuesta excelente al tratamiento requiere nivel de Tg-LT4 $\leq 0,2$ ng/mL, niveles de AcTg negativos e imágenes normales. Para ello, se debe medir Tg-LT4 ultrasensible o de segunda generación (cuya sensibilidad funcional es $\leq 0,1$ ng/mL), actualmente disponible en varios centros en Chile.

La medición de Tg de primera generación detecta concentraciones de Tg-LT4 sobre 0,5 o 0,9 ng/mL, según el método específico, reportando valores inferiores como indetectables. La limitación de las técnicas de primera generación es que no puede certificarse la medición precisa de las concentraciones de Tg-LT4 requeridas para respuesta excelente ($\leq 0,2$ ng/mL) o indeterminada (entre 0,2 y 0,5 o entre 0,2 y 0,9 ng/mL según la técnica).

Las guías ATA 2015 [4] sugieren complementariamente medir Tg-Est para certificar una respuesta excelente (definida como Tg-Est $< 1,0$ ng/mL) o indeterminada (definida como Tg-Est ≥ 1 ng/mL) cuando no se dispone de Tg de ultrasensible o de segunda generación. El estímulo de TSH se puede lograr mediante suspensión transitoria de levotiroxina sódica por 3 a 4 semanas (induciendo un hipotiroidismo transitorio) o mediante el uso de rhTSH, que induce un aumento promedio de la concentración de Tg cercano a 10 veces (tabla 8).

Nuestra propuesta es considerar la medición Tg-Est exclusivamente si no se dispone de Tg ultrasensible, en pacientes de riesgo intermedio o alto que presentan Tg-LT4 indetectable mediante las técnicas de 1° generación ($< 0,5$ o 0,9 ng/mL) en el seguimiento. El objetivo será definir la presencia de respuesta excelente al tratamiento y así poder adaptar las estrategias de seguimiento y/o terapia complementaria.

En pacientes con riesgo inicial bajo o muy bajo que tengan Tg-LT4 de 1° generación indetectable, se puede omitir la medición de Tg-Est, pues la coexistencia de imágenes normales con Tg indetectable ($< 0,5$ o 0,9 ng/mL) lo clasifica al menos como respuesta indeterminada, la que se asocia a muy buen pronóstico y baja probabilidad de recurrencia [30][4].

Por otro lado, la presencia de Tg-LT4 de 1° generación detectable ($> 0,5$ o 0,9 ng/mL), ya indica respuesta indeterminada o incompleta, y no requiere de Tg-Est para confirmar dichas categorías. Aquellos pacientes con Tg-LT4 de 2da generación $> 0,2$ ng/mL tampoco requieren Tg-Est. La tendencia de la Tg-LT4 en el tiempo es la que mejor se correlaciona con el riesgo de recurrencia.

TABLA 8. PUNTO DE CORTE DE TG PARA DEFINIR RESPUESTA AL TRATAMIENTO CUANDO SE DECIDE UTILIZAR TG ESTIMULADA

Respuesta al tratamiento	Tiroidectomía Total con 131-I	Tiroidectomía Total sin 131-I	Lobectomía
Excelente	Tg-Est ≤ 1,0 ng/mL	Tg-Est ≤ 2,0 ng/mL	Nunca realizar Tg-Est
Indeterminada	Tg-Est >1,0 ng/mL y ≤ 10 ng/mL	Tg-Est >2,0 ng/mL y ≤ 10 ng/mL	
Incompleta bioquímica	Tg-Est >10 ng/mL	Tg-Est >10 ng/mL	

Tg-Est: Tiroglobulina Estimulada mediante hipotirodismo o luego de uso de rhTSH. Solo necesaria en pacientes de riesgo intermedio o alto si no existe disponibilidad de Tg de segunda generación. No es necesario en pacientes de riesgo bajo o muy bajo. Nunca realizar en pacientes sometidos a lobectomía.

13.2. Seguimiento posterior, según respuesta al tratamiento

El seguimiento posterior dependerá del tipo de terapia, riesgo inicial y de la respuesta al tratamiento inicial (tabla 9).

TABLA 9. SEGUIMIENTO Y POSIBLE INTERVENCIÓN DE PACIENTES SEGÚN RESPUESTA AL TRATAMIENTO (POSTERIOR A EVALUACIÓN 6-12 MESES POST TERAPIA INICIAL)

	Seguimiento según respuesta a la terapia inicial			
	Excelente	Indeterminada	Incompleta bioquímica	Incompleta estructural
Control con Examen Físico	Anual	Cada 6-12 meses+	Cada 6 meses+	Cada 6 meses+
Tg-LT4 y AcTg	Cada año. Podría considerarse cada 12-24 meses	Cada 6-12 meses+	Cada 6 meses+	Cada 6 meses+
Tg-Est posterior a la evaluación inicial	NO	NO	NO	NO
Ecografía	Riesgo inicial bajo: c/3-5 años Riesgo inicial intermedio: año 1; 3; 5, luego cada 3-5 años Riesgo inicial alto: anual por 5 años, luego diferir	Cada 6-12 meses+	Cada 6-12 meses+	Cada 6-12 meses+
Rastreo sistémico diagnóstico	No indicado	En general no indicado [€]	En general no indicado [€]	Considerar su uso para evaluar afección por RAI de enfermedad estructural

TC o RNM	No indicado	No indicado en riesgo bajo inicial [¶] Considerar si riesgo inicial intermedio o alto	¶Realizar si riesgo inicial intermedio o alto Discutible en riesgo bajo	Cada 6-12 meses dependiendo de la progresión
¹⁸FDG PET-CT	No indicado	No Indicado*	No Indicado de rutina*	Para identificar otros sitios y como factor pronóstico ante presencia de metástasis a distancia

	Posibles intervenciones según respuesta a la terapia inicial			
	Excelente	Indeterminada	Incompleta bioquímica	Incompleta estructural
Pacientes tratados con TT y RAI	NO	NO	Posiblemente RAI empírico si Tg en ascenso y ¹⁸ FDG PET-CT (-)	Caso a caso (ver texto)
Pacientes de riesgo inicial muy bajo o bajo, tratados con TT, sin RAI	Confirma la no administración de RAI.	Puede mantenerse sin RAI: evaluar caso a caso y tendencia de Tg. Ampliar estudio si Tg en ascenso.	Considerar uso de RAI: evaluar caso a caso según hallazgos en imágenes y tendencia de Tg.	Evaluar caso a caso: considerar uso de RAI con o sin cirugía previa, dependiendo de características específicas de enfermedad persistente/recurrente
Pacientes sometidos a Lobectomía	Examen físico, ecografía, Tg-LT4 y AcTg anual x 5 años. Si se mantiene respuesta excelente, luego de 5 años, se puede alejar frecuencia de Ecografía.	Evaluar caso a caso.	Evaluar caso a caso.	Evaluar caso a caso.

A continuación algunas observaciones en relación a tabla 9:

+ Distanciar en el tiempo según hallazgos y evolución.

[‡] Considerar si Tg-LT4 es > 10 ng/mL o en aumento; captación extra lecho (+) en exploración sistémica previa, o bien efecto estrella importante después de primera dosis que pudiera haber afectado valoración de captación extra lecho en exploración sistémica post tratamiento.

[¶] Considerar si Tg-LT4 es > 1 ng/mL o en aumento. TAC de tórax en riesgo intermedio o alto si no fue previamente realizado. En paciente de riesgo bajo realizar si Tg > 1 y en ascenso. Puede ser reemplazado por FDG-PET si cumple criterios para realizar dicho examen.

*Considerar si Tg-LT4 es > 10 ng/mL o en aumento. Si no fue previamente realizado, considerar su uso ante niveles de Tg menores y no necesariamente en ascenso, en pacientes con cáncer folicular o de células de Hürthle invasor y carcinoma pobremente diferenciado.

RAI = Radioyodo

Observaciones

- Estos esquemas generales se modifican según la evolución en el tiempo.
- En pacientes con respuesta indeterminada o incompleta bioquímica, es importante evaluar la tendencia de la Tg en el tiempo (siempre en el mismo laboratorio).
- Ascenso en Tg o AcTg hace plantear mayor estudio. En caso de ascenso de Tg, siempre confirmar con nueva muestra antes de tomar mayor acción. Confirmar también que mediciones se realizaron con niveles similares de TSH (ascenso de TSH por baja adherencia a LT4 puede producir importantes aumentos en Tg).
- A pesar de la respuesta excelente, algunos pacientes con riesgo inicial alto pudieran beneficiarse de mayores imágenes para confirmar la respuesta excelente (ejemplo: cáncer pobremente diferenciado al año de seguimiento, con 18FDG PET-CT o TC).

13.3. Seguimiento y conducta posterior en pacientes sometidos a TT y RAI según respuesta al tratamiento

A. Respuesta excelente

- En pacientes con riesgo inicial bajo o intermedio y respuesta excelente, la probabilidad de recurrencia es < 2% (generalmente localizadas en el cuello). Deben seguirse con examen físico, Tg-LT4 y AcTg anual; la frecuencia de la ecografía puede espaciarse. Luego de 5 años, los pacientes podrían continuar sus controles en centros de menor complejidad, con examen físico y medición de TSH, Tg-LT4 y AcTg cada 1-2 años, siendo derivados a especialidad en caso de aumento significativo de Tg y/o AcTg (ver punto 14.2 y fig 5).
- En pacientes de riesgo inicial alto, la probabilidad de recurrencia puede ser algo mayor a pesar de la respuesta excelente, y se sugiere mantener TSH entre 0,1 y 0,5 mUI/mL por los primeros 5 años, manteniendo controles ecográficos anuales. Luego de los 5 años estos pacientes deben mantener control anual en centros especializados con examen físico, medición de Tg-LT4 y AcTg, e imágenes de control a criterio del tratante.

B. Respuesta indeterminada

- Deben mantener un control con ecografía, Tg-LT4 y AcTg, inicialmente cada 6 meses por los primeros 2 años, luego anual si estable.
- En pacientes de riesgo inicial bajo con Tg-LT4 entre 0,2 y 1,0 ng/mL, aproximadamente 80% permanecerá con niveles estables de Tg o descenderán en el tiempo. Por lo tanto, basta evaluar con tendencia de Tg-LT4 y ecografía anual.
- En pacientes de riesgo inicial intermedio o alto con Tg-LT4 entre 0,2 y 1,0 ng/mL, se sugiere realizar una TC de tórax sin contraste sólo si previamente no se ha realizado. En pacientes con riesgo inicial alto se puede considerar también otro método de imagen a distancia según las características del tumor (e.g. 18FDG PET CT).
- En pacientes con niveles de Tg detectables, la tendencia en el tiempo de esos valores es buen indicador del estado clínico final. Niveles estables o en descenso hacen poco probable una recurrencia estructural, mientras que niveles en ascenso son sugerentes de enfermedad estructural e indican la necesidad de mayor estudio, independiente del grupo de riesgo inicial. Para confirmar Tg-LT4 en ascenso se requiere de al menos 2 mediciones con niveles similares de TSH medidas cada 3-6 meses.
- No existe un rol para la Tg-Est en estos pacientes.

C. Respuesta bioquímica incompleta

De los pacientes que presentan Tg-LT4 > 1,0 ng/mL pero imagen negativa, 30-60% presentará descenso de la Tg en la evolución. Por lo tanto, en general se recomienda controlar periódicamente a los pacientes con Tg-LT4 e imágenes según lo descrito a continuación:

Se debe considerar imágenes adicionales (a la ecografía cervical) para descartar enfermedad a distancia en pacientes con riesgo inicial intermedio o alto (si no se ha realizado anteriormente). Se puede considerar realizar también en pacientes con riesgo inicial bajo con Tg-LT4 > 1,0 ng/mL, especialmente si está en ascenso.

En pacientes con Tg-LT4 > 1,0 ng/mL y en ascenso, especialmente en pacientes de riesgo de recurrencia inicial alto o intermedio, se recomienda realizar 18FDG PET-CT. En caso de no disponer de 18FDG PET-CT, se puede realizar estudio con tomografía computada (TC). Si es positivo, tratar según hallazgos. Si es negativo, considerar el uso de radioyodo empírico (100 mCi) previa suspensión de LT4. También se debe considerar PET-CT si la Tg-LT4 es > 5,0 o 10,0 ng/mL (aún si no está en ascenso).

No existe un rol para la Tg-Est en estos pacientes (no aporta mayor información, ya que se conoce que tiene Tg-LT4 detectable y se espera que el valor posterior al estímulo sea aproximadamente 10 veces mayor al basal). En estos pacientes lo relevante es evaluar la presencia de posible enfermedad estructural a través de los estudios de imágenes. El seguimiento posterior debe ser con Tg-LT4, siendo de gran relevancia la tendencia de Tg-LT4.

D. Respuesta incompleta estructural

Ver en sección de 13.5 "Manejo de pacientes con respuesta incompleta estructural"

13.4. Seguimiento y conducta posterior en pacientes sometidos a tiroidectomía total sin RAI y aquellos sometidos a lobectomía

Ver en tabla 9

13.5. Indicaciones de métodos de imágenes de mayor complejidad (Adicionales a ecografía cervical)

13.5.1. Indicaciones de exploración sistémica diagnóstica

Actualmente la exploración sistémica diagnóstica tiene un rol muy limitado en el seguimiento de pacientes con CDT. No se recomienda su uso en pacientes de riesgo bajo o muy bajo [4]. Se debe considerar solo en pacientes con riesgo intermedio o alto si:

- Presentaron captación anormal fuera del lecho tiroideo en la exploración sistémica post tratamiento.
- Presentaron respuesta incompleta o indeterminada, y en la exploración sistémica post tratamiento existió un importante efecto estrella en el lecho que pudiera haber subvalorado captación extra-lecho.
- Se puede considerar su uso en pacientes cuya Tg-LT4 asciende en el tiempo.

Suele realizarse con una dosis de 3-5 mCi de I¹³¹ (dosis de 3 mCi podría asociarse a un menor riesgo de *stunning*⁵, pero a costo de una posible menor sensibilidad). El método de preparación dependerá

⁵ Fenómeno de atontamiento de las células tumorales debido al uso previo de dosis trazadora de I¹³¹

de la probabilidad de requerir una dosis terapéutica posterior de yodo radioactivo. Si dicha probabilidad es baja, entonces la preparación puede ser mediante rhTSH; en cambio, si es alta, debe ser en hipotiroidismo para así poder administrar yodo radioactivo a las 48-72 h de la dosis diagnóstica y así evitar el efecto stunning.

13.5.2. Indicaciones de TC o RM

Se recomienda [4] TC o RNM de cuello con contraste en:

- Pacientes con recurrencia cervical cuando se sospecha invasión de estructuras vecinas.
- Evaluación de metástasis ganglionares en sitios que no son fácilmente visibles por la ecografía cervical (zona retrofaríngea o mediastino superior).
- Pacientes con metástasis cervicales múltiples y voluminosas, pues facilita la identificación y posterior resección por el cirujano.

Se debe recordar que en pacientes que hayan recibido medio de contraste yodado, se podría confirmar niveles bajos de yoduria previo a la administración de radioyodo. En caso de no contar con yoduria, esperar 6-8 semanas para contrastes yodados hidrosolubles y 3-6 meses para contrastes yodados liposolubles.

Se recomienda TC de tórax de cortes finos (no es necesaria la administración de contraste) ante sospecha de metástasis pulmonares en pacientes con carcinoma papilar de tiroides de riesgo inicial intermedio o alto, asociado a respuesta indeterminada o bioquímica incompleta, para descartar metástasis pulmonares. En pacientes con CPT-variante folicular de riesgo alto o intermedio, cáncer folicular invasor o carcinoma de células de Hürthle invasor con respuesta indeterminada o incompleta bioquímica, la evaluación debe incluir hueso, para lo cual el ^{18}F FDG PET-CT es de mayor sensibilidad que la TC.

En caso que exista indicación de ^{18}F FDG PET-CT pero no exista disponibilidad de éste, una alternativa es realizar TC de cuello, tórax abdomen y pelvis con contraste asociado a cintigrama óseo. Con ello, se puede evaluar gran parte del esqueleto axial y la presencia de metástasis a distancia en órganos sólidos.

13.5.3. Indicaciones del estudio con ^{18}F FDG PET-CT [4]

El ^{18}F FDG PET-CT, se utiliza principalmente en:

- Localización de enfermedad en pacientes con Tg $\geq 5,0 - 10,0$ ng/ml (Tg-LT4 o Tg-Est) y exploración sistémica diagnóstica o post tratamiento negativa, o Tg-LT4 $> 1,0$ ng/mL y en ascenso significativo.
- Se puede considerar su uso para localización de enfermedad en pacientes con AcTg en ascenso y exploración sistémica diagnóstica o post tratamiento negativa. Tendría mayor beneficio en pacientes con riesgo inicial alto o intermedio y en aquellos con mayor ascenso de AcTg.
- Pacientes con enfermedad metastásica a distancia conocida, pues permite conocer el pronóstico, el riesgo de progresión, la probabilidad de respuesta a yodo radioactivo y la detección de nuevas lesiones. Se conoce una relación inversa entre la avidéz por la FDG y por el radioyodo, siendo que cuanto más metabólica es una lesión (mayor SUV), disminuye su avidéz por el radioyodo.

- Estadificación inicial y seguimiento de pacientes con carcinomas pobremente diferenciados y en algunos casos de pacientes con histología desfavorable (carcinoma de células de Hürtle invasor, células altas, etc).
- Cuando existe sospecha de metástasis óseas, pues el ^{18}F FDG PET-CT tiene alta sensibilidad para detectarlas (por ejemplo, en pacientes con carcinoma folicular invasor asociado a altos niveles de Tg, o carcinoma papilar con metástasis pulmonares, pues hasta 50% de ellos tiene también metástasis óseas).

Si bien la realización del ^{18}F FDG PET-CT con estímulo de TSH (endógeno o exógeno) puede aumentar el número de lesiones identificadas, la evidencia acerca de su utilidad es controversial, el impacto clínico es bajo y no justifica el deterioro de la calidad de vida del paciente al realizarlo con hipotiroidismo endógeno, ni el alto costo en caso de realizarlo con rhTSH, por lo que recomendamos mantener la terapia con LT4 al realizar este examen.

Como regla general, el estudio con ^{18}F FDG PET-CT en cáncer de tiroides tiene su rol principal en pacientes de alto riesgo, con tumores biológicamente agresivos y con alto riesgo de metástasis a distancia, debido a su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad metastásica y a que además es un factor pronóstico (pacientes con tumores con lesiones hipermetabólicas tienen peor pronóstico).

13.6. Manejo de pacientes con respuesta incompleta estructural

13.6.1. Enfermedad recurrente/persistente locorregional

A. Vigilancia activa

Pacientes con persistencia/recurrencia locorregional de bajo volumen (adenopatías < 8 mm en el compartimento central o < 1 cm en el compartimento lateral) pueden vigilarse activamente, luego de una evaluación minuciosa por un equipo multidisciplinario que concluya un bajo riesgo de crecimiento. Para ello se requiere la convicción de que el paciente va a continuar con las indicaciones médicas de seguimiento adecuado y estricto. En caso de verificarse crecimiento durante la vigilancia, el paciente puede ser intervenido sin comprometer su pronóstico por el aplazamiento de la intervención [4].

B. Cirugía

La reintervención quirúrgica dependerá del tamaño del nódulo sospechoso, su velocidad de crecimiento, ubicación (contacto o cercanía a estructuras importantes como tráquea o nervio laríngeo recurrente) y la factibilidad de ser resecado con mínima morbilidad. En general, cuando la ecografía cervical muestra un nódulo o linfonodo sospechoso ≥ 1 cm en el compartimento lateral o $\geq 0,8$ cm en el compartimento central, y la citología o la medición de Tg en el tejido biopsiado sugieran carcinoma, se recomienda considerar una disección amplia del compartimento en el que se encuentre el tejido comprometido, en oposición al "berry picking" o resección selectiva. Si la adenopatía cervical sospechosa es lateral se recomienda la disección ganglionar de los grupos II al V ipsilateral y, si es central, la disección del compartimento VI [4]. En casos seleccionados y luego de discusión en comité multidisciplinario podría considerarse la vigilancia activa a pesar de presentar estos tamaños.

C. Tratamiento adyuvante con radioyodo posterior a cirugía por recurrencia/persistencia

Ha sido la conducta habitual el uso de radioyodo en dosis de 100–150 mCi luego de cirugía por recurrencia o persistencia locorregional. No existe evidencia científica que haya investigado de manera

adecuada el rol de esta terapia adyuvante luego de una segunda cirugía, sobre todo en pacientes que ya hayan recibido radioyodo en una primera instancia [4]. Nuestra recomendación es no utilizar de rutina radioyodo luego de la reintervención quirúrgica, y evaluar su indicación analizando los siguientes factores:

- Uso previo de radioyodo, dosis y tiempo de administración.
- Respuesta de la enfermedad tras la segunda cirugía.
- Captación de radioyodo en exploración sistémica post primera dosis o en exploración sistémica diagnóstica previa o posterior a la segunda cirugía.
- Efectos secundarios asociados a primera dosis de radioyodo.

En casos de recurrencia en pacientes que no hayan recibido yodo radioactivo previamente, habitualmente existe indicación de su uso.

D. Tratamiento con radioyodo de recurrencia locorregional como alternativa a la cirugía

La terapia con radioyodo en general es poco efectiva para tratar enfermedad persistente/recurrente locorregional. Esto se debe a que la radiación beta de I^{131} es de poca penetrancia, por lo que es imposible eliminar una lesión estructural $>0,8-1\text{cm}$. Se reserva solamente para aquellos casos en los que se decida intervenir en oposición a la vigilancia activa (lesiones de bajo volumen), o bien no se pueda realizar cirugía y la evaluación multidisciplinaria del caso particular sugiera que el radioyodo pueda tener algún beneficio [4].

E. Otras terapias

Existe investigación activa en el manejo de recurrencia/persistencia locorregional mediante el uso de técnicas percutáneas (ablación por radiofrecuencia, laser, etanol, etc.), pero aún no hay evidencia suficiente para recomendar su uso [31].

13.6.2 Manejo de pacientes con metástasis a distancia

Entre 5-10 % de los pacientes presentan metástasis a distancia. De éstos, 50% presentan compromiso sólo pulmonar, 20% sólo óseo, 25% pulmonar y óseo, y el 5% restante en otros órganos (entre ellos cerebro). Son factores de riesgo para metástasis a distancia el carcinoma papilar de tiroides con múltiples y/o voluminosas metástasis ganglionares, el carcinoma folicular o de células de Hürtle ampliamente invasor, y el carcinoma pobremente diferenciado.

A. Metástasis pulmonares

Pueden responder a tratamiento con I^{131} . La dosis habitual es de 100-200 mCi, repitiéndose mientras exista beneficio. Evidencia preliminar sugiere que dosis de 100 mCi repetidas en el tiempo serían igualmente efectivas que el tratamiento con dosis mayores [32]. Los pacientes con micrometástasis ($< 1\text{ cm}$) pueden presentar remisión completa. En los pacientes con macrometástasis ($> 1\text{ cm}$) es raro lograr remisión completa, pero sí puede observarse algún beneficio clínico. La evolución temporal de la Tg y de los nódulos en la TC de tórax son buenos indicadores de la respuesta. Se repite el tratamiento mientras exista evidencia de persistencia del compromiso pulmonar, de captación de radioyodo y de reducción del diámetro de las lesiones.

Tradicionalmente, estos pacientes se han tratado con dosis fijas de radioyodo repetidas cada 6-12 meses. Sin embargo, datos publicados recientemente no encontraron diferencias en el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica tratados con dosis fijas de 100mCi de radioyodo, administradas cada 6 meses, y aquellos tratados con dosis máximas tolerables que se repitieron según la respuesta a tratamiento, aunque este último grupo recibió una mayor dosis acumulada de radioyodo. Considerando esa información, sería apropiado repetir el tratamiento una vez que no se observe mayor beneficio de la terapia ya administrada y en ningún caso en un plazo menor a 12 meses. Por ejemplo, si luego de una dosis inicial de radioyodo se observa reducción de la Tg y del tamaño de los nódulos pulmonares, se podría diferir una nueva dosis hasta cuando los niveles de Tg se estabilicen y no presenten mayor descenso y/o hasta que el tamaño de los nódulos presenten estabilización sin ulterior disminución.

B. Metástasis óseas

En estos pacientes es importante evaluar el riesgo de fractura y de compromiso neurológico (canal medular), dolor y captación de yodo radiactivo [33].

En pacientes con metástasis única y/o en sitio con riesgo de fractura, la cirugía reduce complicaciones y puede prolongar sobrevida. Debe ser precedida de embolización, pues disminuye el riesgo de sangrado, y generalmente seguida de radioterapia externa. Terapias locales como radioterapia externa o termoablación pueden ser de utilidad en algunas lesiones no resecables. El uso de bisfosfonatos endovenosos o denosumab, en dosis mayores y más frecuentes que las usadas en osteoporosis, puede reducir el dolor, riesgo de fractura y de progresión [34][35]. No existen estudios de buena calidad que hayan evaluado la efectividad del uso de bisfosfonatos o denosumab en cáncer de tiroides con metástasis óseas, sólo se han reportado series de casos y series retrospectivas, por lo que la recomendación de su uso es extrapolada de la experiencia con otros cánceres (cáncer de mama y próstata).

La dosis y frecuencia recomendada por expertos es la siguiente:

- Ácido Zoledrónico: 4 mg cada 3 meses, o bien.
- Denosumab, 120mg cada 4 semanas (preferir este último en caso de insuficiencia renal). Si bien no existe evidencia con plazos mayores al usar denosumab, se podría considerar usar con menos frecuencia.

Si las lesiones captan yodo radioactivo se debe administrar una dosis entre 100-200 mCi. En caso de metástasis cercanas al canal medular o en el cráneo, se requiere el uso de glucocorticoides endovenosos y se debe considerar radioterapia previa al radioyodo para evitar daño por estimulación por TSH que induzca crecimiento agudo. Muy rara vez el yodo radioactivo logra la curación, pero puede aportar algún beneficio clínico.

C. Metástasis cerebrales

Son raras y se asocian a menor sobrevida. Se recomienda realizar imágenes de cerebro (RM o TC) en pacientes con metástasis a distancia. Según tamaño y ubicación, en algunos casos se recomienda resección quirúrgica si la condición del paciente lo permite, seguido de radioterapia. Posteriormente se puede plantear el uso de radioyodo en aquellos pacientes en que se estime que pudiera producirse algún beneficio (premedicado con glucocorticoides endovenosos) [36].

D. Consideraciones especiales en pacientes tratados con radiyodo por metástasis a distancia

Se recomienda que la preparación para la administración de yodo radioactivo sea mediante hipotiroidismo endógeno pues no hay suficiente evidencia que avale el uso de rhTSH en estos pacientes [4].

Sin embargo, en las siguientes situaciones se podría considerar el uso de rhTSH:

- Depresión mayor
- Condición o enfermedad que pudiera deteriorarse durante hipotiroidismo.
- Enfermedad hipofisaria que impida el ascenso de TSH endógeno.

En pacientes > 70 años no se debe administrar > 150 mCi I¹³¹ por dosis (sobrepasa el máximo tolerado por la médula ósea).

No se debe administrar dosis acumuladas > 600 mCi, salvo que los beneficios esperados sobrepasen los riesgos de dosis acumuladas altas. En general no se obtiene beneficio clínico y se ha descrito la aparición de cánceres secundarios en relación a dosis altas de radiyodo, especialmente en glándulas salivales, estómago, vejiga y leucemia mieloide aguda.

13.6.3. Manejo de enfermedad resistente al radiyodo

13.6.3.1. Definición de enfermedad resistente al radiyodo

Existe cierto consenso actualmente en definir como enfermedad resistente al radiyodo si está presente alguno de los siguientes criterios:

1. Las metástasis no captan radiyodo desde la primera exploración sistémica post dosis terapéutica;
2. Las metástasis captan radiyodo inicialmente pero dejan de hacerlo en la evolución;
3. El radiyodo es captado solo en algunas lesiones pero no en otras;
4. Existe progresión significativa posterior a la administración de radiyodo, a pesar de existir captación en la exploración sistémica. (Si bien es discutible el plazo en el cual ocurra esta progresión para considerarlo como criterio de resistencia, generalmente se asume que si ocurre en el período de 12-16 meses posterior a la administración de RAI, estaríamos ante una situación de resistencia).
5. Paciente con dosis acumulada de radiyodo \geq 600 mCi. Este último criterio es materia de controversia, y se podría considerar nueva dosis de RAI en pacientes en los cuales se espere un claro beneficio de ella y no exista evidencia de toxicidad medular según parámetros hematológicos.

La conducta actual recomendada en estos pacientes es NO administrar nueva dosis de radiyodo, y derivar a un centro especializado. En todos estos pacientes se debe mantener terapia supresiva con TSH < 0,1 mUI/mL (salvo contraindicación). Se debe evaluar la factibilidad de terapias locales (radioterapia externa, termoablación, cirugía) para el manejo de las lesiones dominantes, y evaluar la necesidad de inicio de terapia sistémica.

13.6.3.2. ¿Cuándo y con qué tratar metástasis a distancia o enfermedad local irresecable progresiva y resistente al radioyodo?

Se debe considerar el uso de terapia sistémica en pacientes con CDT y carcinoma de tiroides pobremente diferenciado en las siguientes situaciones clínicas, todas caracterizadas por la ausencia de respuesta a terapia con RAI:

- Metástasis a distancia de tamaño ≥ 10 o 15 mm, con progresión de $\geq 20\%$ en un período ≤ 12 meses. Se estima un mayor beneficio del tratamiento en aquellos casos de mayor tamaño (≥ 15 mm) y mayor velocidad de progresión.
- Múltiples metástasis pulmonares con patrón miliar, con importante progresión en número.
- Pacientes con metástasis en crecimiento, que amenazan estructuras de importancia.
- Pacientes con metástasis sintomáticas.
- Enfermedad local progresiva, resistente a radioyodo y no tratable con cirugía ni radioterapia.

La conducta actual recomendada en estos pacientes es NO administrar nueva dosis de radioyodo, y derivar a un centro especializado. En todos estos pacientes se debe mantener terapia supresiva con TSH $< 0,1$ mUI/ML, salvo contraindicación.

En caso de progresión significativa de una o pocas lesiones, se debiera priorizar el uso de terapia localizada (radioterapia externa, termoablación, cirugía, etc), y reservar la terapia sistémica para cuando la progresión de la enfermedad ocurre en múltiples lesiones o bien, en una o pocas lesiones que no pueden ser tratadas con terapia localizada.

Idealmente el seguimiento imagenológico debe ser informado con criterios RECIST 1.1⁶ para evaluar progresión de la enfermedad, requisito fundamental para considerar otras alternativas terapéuticas [37].

Las alternativas de manejo actuales para los pacientes con enfermedad metastásica progresiva que cumplan criterios de refractariedad al radioyodo incluyen el uso de quimioterapia citotóxica (con eficacia mínima en estudios fase II) y el uso de inhibidores de tirosin quinasa (ITQ). Actualmente existen dos ITQ aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) para este tipo de situaciones, sorafenib [38] y lenvatinib [39], siendo lenvatinib el que presenta mejores tasas de respuesta y duración de ésta (ambos fármacos cuentan con aprobación del ISP).

Al considerar el uso de ITQ⁷ es importante recordar que estas terapias han demostrado beneficio importante principalmente en sobrevida libre de progresión y en algunos subgrupos (pacientes > 65 años y cáncer folicular) también han tenido impacto en la sobrevida global, pero no son curativas. Por otro lado, el uso de ITQ se asocia a efectos adversos significativos (gastrointestinales, dermatológicos, cardiológicos, etc), los que pueden afectar importantemente la calidad de vida del paciente, por lo que necesariamente la decisión acerca del momento ideal de su inicio y monitorización de su uso deben ser realizados por un equipo multidisciplinario en centros con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes.

Existen múltiples estudios evaluando nuevas terapias dirigidas para este tipo de pacientes y algunas de ellas han mostrado cierto beneficio en estudios fase II como cabozantinib [40], pazopanib [41], axitinib, sunitinib [42], vemurafenib (en pacientes con mutación BRAF), dabrafenib (con mutación BRAF), o everolimus (rapálogo inhibidor de mTOR), sin embargo estas moléculas no han sido valida-

⁶ Criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), modificados el año 2009

⁷ ITQ: inhibidores de tirosina quinasa (en inglés inhibitor tyrosine kinase)

das en estudios fase III por lo que no se recomienda su uso rutinario y su real utilidad en la práctica clínica se conocerá en algunos años.

En caso de fracaso a un ITQ, se recomienda la postulación a estudios clínicos, o bien se puede utilizar otro ITQ de preferencia aquellos aprobados mediante estudios fase III. También se podría considerar utilizar algunos de los fármacos evaluados en estudios fase II (ver tabla 10). En su defecto, se debe ingresar al paciente a cuidados paliativos exclusivos.

TABLA 10. FÁRMACOS INHIBIDORES DE TIROSINAS QUINASAS DE USO EN PACIENTES CON CDT METASTÁSICO O IRRESECABLE, RESISTENTES A RADIOYODO Y EN PROGRESIÓN

Fármacos	Estudio que avalan su uso	Dosis inicial (ajuste posterior según tolerancia)	Duración de tratamiento
Fármacos aprobados como primera línea			
Sorafenib	Fase III	400 mg c/12 horas	Indefinido mientras se observe respuesta
Lenvatinib	Fase III	24 mg/día	
Autorizado Uso "Off-Label"			
Pazopanib	Fase II	400 mg c/12 horas	Indefinido mientras se observe respuesta
Sunitinib	Fase II	37.5 mg/día	
Cabozantinib	Fase II	60 mg/día	

Existen múltiples estudios evaluando nuevas terapias target para este tipo de pacientes, entre ellas hay estudios que están evaluando fármacos que potencian la captación del radioyodo en pacientes con enfermedad resistente, cuya real utilidad en la práctica clínica se conocerá en algunos años.

13.7. Indicaciones de radioterapia (RT)

13.7.1. Consideraciones generales

El rol de la radioterapia (RT) externa en estos tumores es debatible dada la falta de estudios prospectivos y a la falta de homogeneidad de los datos retrospectivos.

Sin embargo, se conocen varias series retrospectivas con notorio impacto en la evolución de pacientes seleccionados, destacando el hecho que pese a existir una enfermedad metastásica o local irreseccable, las sobrevidas en general son largas, haciendo del control local central un objetivo importante [43].

Básicamente los datos apoyan el uso de RT en pacientes con enfermedad residual macroscópica o irreseccable, como así también en seleccionados pacientes después de una resección completa de enfermedad macroscópica, específicamente pacientes "añosos" con una alta probabilidad de enfermedad microscópica residual y baja probabilidad de respuesta a Radioyodo [43].

13.7.2. Recomendaciones

Según la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello [44]:

1. La RT estaría recomendada para pacientes con enfermedad macroscópica residual o irreseca-ble, salvo pacientes < 45 años con limitada enfermedad macroscópica residual que capte Ra-dioyodo. En este sentido existen diversas series retrospectivas a destacar; el estudio de Hong Kong con SLPL a 10 años de 63% en pacientes con enfermedad macroscópica residual [45], la serie del PMH con tasas sin recurrencia local a 5 años de 62% en pacientes con enfermedad macroscópica residual [44]. En pacientes menores de 45 años con limitada enfermedad resi-dual, el riesgo de progresión locoregional es bajo y puede ser controlada exitosamente con Radioyodo.
2. La RT no debería ser recomendada de rutina como adyuvante luego de resección completa de la enfermedad macroscópica. Si bien hay factores inherentes a la dificultad de la resección efectuada que pueden incidir en un mayor riesgo de dejar enfermedad microscópica, como así también consideraciones vinculadas a la mayor o menor captación de Radioyodo, las posi-bilidades de tratamiento son diversas y deben ser resueltas por un equipo multidisciplinario.
3. La RT puede ser considerada luego de una resección completa en pacientes mayores a 45 años y una alta probabilidad de enfermedad microscópica residual y baja probabilidad de respuesta a Radioyodo. Hay diversas series que evaluaron este punto logrando resultados optimizados de control locoregional al tratar con RT [45][46].
4. Compromiso nodal cervical exclusivo no es una indicación de RT adyuvante. El Radioyodo es bastante efectivo en tratar enfermedad residual microscópica nodal. Por otra parte las fallas nodales que se logran reseca-r más fácilmente que las del lecho. La RT puede ser considerada si hay amplia extensión extracapsular con alto riesgo de enfermedad microscópica residual. Por otro lado, la Guía Europea 2019 de manejo del Cáncer de Tiroides avanzado refractario a Radioyodo, recomienda el uso de RT en enfermedad primaria o recurrente inoperable, o bien en recurrentes metástasis nodales después de repetidas cirugías. Así mismo, recomienda el uso de RT convencional o SBRT para tratar enfermedad metastásica.

13.7.3. Protocolo de aplicación de RT

Los volúmenes a tratar se definen según riegos locales y regionales de cada caso en particular. El drenaje habitual avanza escalonado desde Nivel VI, luego III y nivel II, para continuar excepcional-mente en el contexto de recurrencia con niveles I y retrofaríngeos [44][47].

Las dosis recomendadas son 66 Gy para enfermedad macroscópica o áreas de márgenes positivos. Para zonas de alto riesgo de enfermedad microscópica es de 60 Gy, y 54 Gy para zonas de bajo riesgo. Se recomienda fuertemente el uso de IMRT, la cual permite aumentar dosis preservando los tejidos sanos circundantes.

Las toxicidades más frecuentes son mucositis G3 (20%), disfagia G3 (17%) y dermatitis G3. Con la RT modalidad IMRT, el porcentaje de gastrostomía de largo término es del 5%.

En resumen, la RT es más frecuentemente considerada en pacientes con baja posibilidad de respon-der a Radioyodo [48, tales como aquellos con histologías desfavorables, pacientes “añosos”, enfer-medad recurrente y baja captación de Radioyodo en enfermedad residual conocida.

13.8. Terapia con levotiroxina

Después del tratamiento inicial los pacientes deben recibir LT4 para evitar el hipotiroidismo y minimizar el potencial efecto trófico de la TSH sobre las células foliculares tiroideas. El nivel de TSH objetivo dependerá del riesgo de recurrencia y el riesgo asociado a la supresión. El nivel de TSH objetivo se modifica posteriormente según la respuesta al tratamiento médico (tablas 11 y 12).

TABLA 11. OBJETIVO DE TSH INICIAL SEGÚN CLASIFICACIÓN DE RIESGO

¿Riesgo por supresión de TSH?	Riesgo inicial de recurrencia/persistencia			
	Bajo/Muy Bajo (lobectomía)	Bajo/Muy Bajo	Intermedio	Alto
NO	0,5-2,0 mUI/mL*	0,5-2,0 mUI/mL	0,1-0,4 mUI/mL	<0,1 mUI/mL
SI ‡	0,5-2,0 mUI/mL*	0,5-2,0 mUI/mL	0,1-1,0 mUI/mL**	0,1-0,4 mUI/mL

*En pacientes tratados con lobectomía, iniciar LT4 solo si no alcanza dicho objetivo espontáneamente.

**Recomendación propuesta por los autores, diferente a Guía ATA. Se propone ampliar el rango de TSH hasta 1,0 mUI en caso de pacientes seleccionados, en que el clínico estime que el riesgo de supresión de TSH supera al riesgo de recurrencia tumoral.

‡ Antecedente de fibrilación auricular, paciente "añoso", cardiopatía, osteoporosis.

En los pacientes con respuesta incompleta bioquímica o respuesta indeterminada, el objetivo de TSH puede variar según el riesgo de recurrencia inicial, el nivel y tendencia de la Tg-LT4 en el tiempo, y el riesgo asociado a la terapia supresiva. En aquellos pacientes cuyo riesgo inicial fue alto pero alcanzaron una respuesta excelente o indeterminada al tratamiento, se puede plantear mantener en supresión moderada (0,1-0,5 mUI/mL) hasta 5 años.

TABLA 12. OBJETIVO DE TSH A LARGO PLAZO SEGÚN RESPUESTA AL TRATAMIENTO

¿Riesgo por supresión de TSH?	Respuesta a la terapia inicial				
	Excelente	Indeterminada	Incompleta bioquímica	Incompleta estructural	
NO	0,5-2,0 mUI/mL	0,1-0,5 mUI/mL	<0,1 mUI/mL	<0,1 mUI/mL	
Menopausia			0,1-0,5 mUI/mL		0,1-0,5 mUI/mL
Taquicardia					
Osteopenia		0,5-2,0 mUI/mL	0,1-0,5 mUI/mL	0,1-0,5 mUI/mL	
Edad > 60a					
Osteoporosis			0,5-2,0 mUI/mL	0,5-2,0 mUI/mL	0,1-0,5 mUI/mL
Fibrilación Auricular					

14. MANEJO PARA EL MÉDICO NO ESPECIALISTA

14.1. Indicaciones de derivación de nódulo tiroideo para médico no especialista

Dado que la mayoría de los nódulos tiroideos son benignos, debe efectuarse una correcta interpretación de la clínica y de la ecografía tiroidea ante el hallazgo de uno o múltiples nódulos

14.1.1 Casos que requieren evaluación en policlínico de endocrinología

- a. Nódulo tiroideo con criterios ecográficos de sospecha de malignidad y > 1 cm con indicación de punción (ver indicaciones de punción de nódulo tiroideo).
- b. Nódulo tiroideo < 1 cm con criterios ecográficos de alta sospecha, asociado a adenopatías sospechosas, proximidad a tráquea o nervio laríngeo recurrente o sospecha de extensión extratiroidea. En estos casos el especialista asumirá la decisión de estudio con punción o seguimiento.
- c. TSH baja o suprimida.
- d. Nódulo tiroideo con captación en un 18-FDG PET con antecedente de irradiación de cuello (radioterapia) en la infancia o adolescencia
- e. Nódulo tiroideo en el contexto de los siguientes síndromes: poliposis familiar colon, síndrome de Gardner, Síndrome de Turcot, Enfermedad de Cowden, Complejo de Carney, Neoplasia Endocrina Múltiple tipo-2 (NEM-2), Síndrome de Werner.

14.1.2. Casos que requieren una derivación urgente a especialidad

- a. Nódulos tiroideos indoloros con crecimiento rápido en pocas semanas
- b. Nódulos con presencia de adenopatías sospechosas regionales o sospecha de metástasis a distancia
- c. Nódulos sólidos mayores de 4 cm y/o con síntomas de compresión local atribuibles al nódulo (disfagia, sensación de atoro, disfonía).

14.1.3. Casos que requieren derivación a Servicio de urgencia (inmediata)

- a. Nódulo tiroideo o bocio multinodular que produzca síntomas compresivos agudos: disnea, estridor laríngeo o disfagia severa.

14.1.4. Pacientes que deben ser controlados y observados en atención primaria

- a. Nódulos < 1 cm sin elementos de sospecha
- b. Nódulos < 1,5 cm de baja sospecha
- c. Nódulos < 2 cm de muy baja sospecha
- d. Nódulos < 5 mm de alta sospecha, sin metástasis ganglionares, sospecha de extensión extratiroidea, adherido a tráquea ni a nervio laríngeo recurrente.

14.1.5. Casos que pueden ser controlados en atención primaria o bien derivados a endocrinología

- a. Nódulos entre 5-10 mm, de alta sospecha, sin signos de extensión extratiroidea ni adenopatías sospechosas.

Es importante que la derivación lleve la información adecuada para una correcta priorización (complemento 5).

14.2. Seguimiento a largo plazo en pacientes con CDT con riesgo inicial bajo e intermedio de recurrencia con respuesta excelente a los 5 años, tratados con tiroidectomía total, con o sin radioyodo (Riesgo bajo e intermedio definido por GPC MINSAL)

En los pacientes con CDT y respuesta excelente tras 5 años de seguimiento, se podría considerar continuar el seguimiento en un centro asistencial de menor complejidad (Medicina Interna o atención primaria de salud (APS)). La decisión de realizar estos controles en atención primaria, medicina interna o policlínico de endocrinología dependerá de la disponibilidad de cada centro o servicio, requiriendo una adecuada organización, comunicación entre atención primaria y especialidad y capacitación continua. Se ha definido que este seguimiento se realice por tiempo indeterminado.

14.2.1 Protocolo de seguimiento de CDT de riesgo inicial bajo e intermedio y respuesta excelente a 5 años

- a. Se recomienda que cada Servicio de Salud diseñe un protocolo de derivación de acuerdo a disponibilidad de los exámenes y médicos que se requieren para el seguimiento (Tg, AcTg y ecografía cervical confiable).
- b. Se recomienda medir Tg-LT4 cada 18-24 meses, en el mismo laboratorio.
- c. Se recomienda efectuar una ecografía cervical confiable cada 3 o 5 años. Esta se podría omitir en caso de Tg-LT4 < 0,2 ng/dL y AcTg (-), estables en el tiempo.

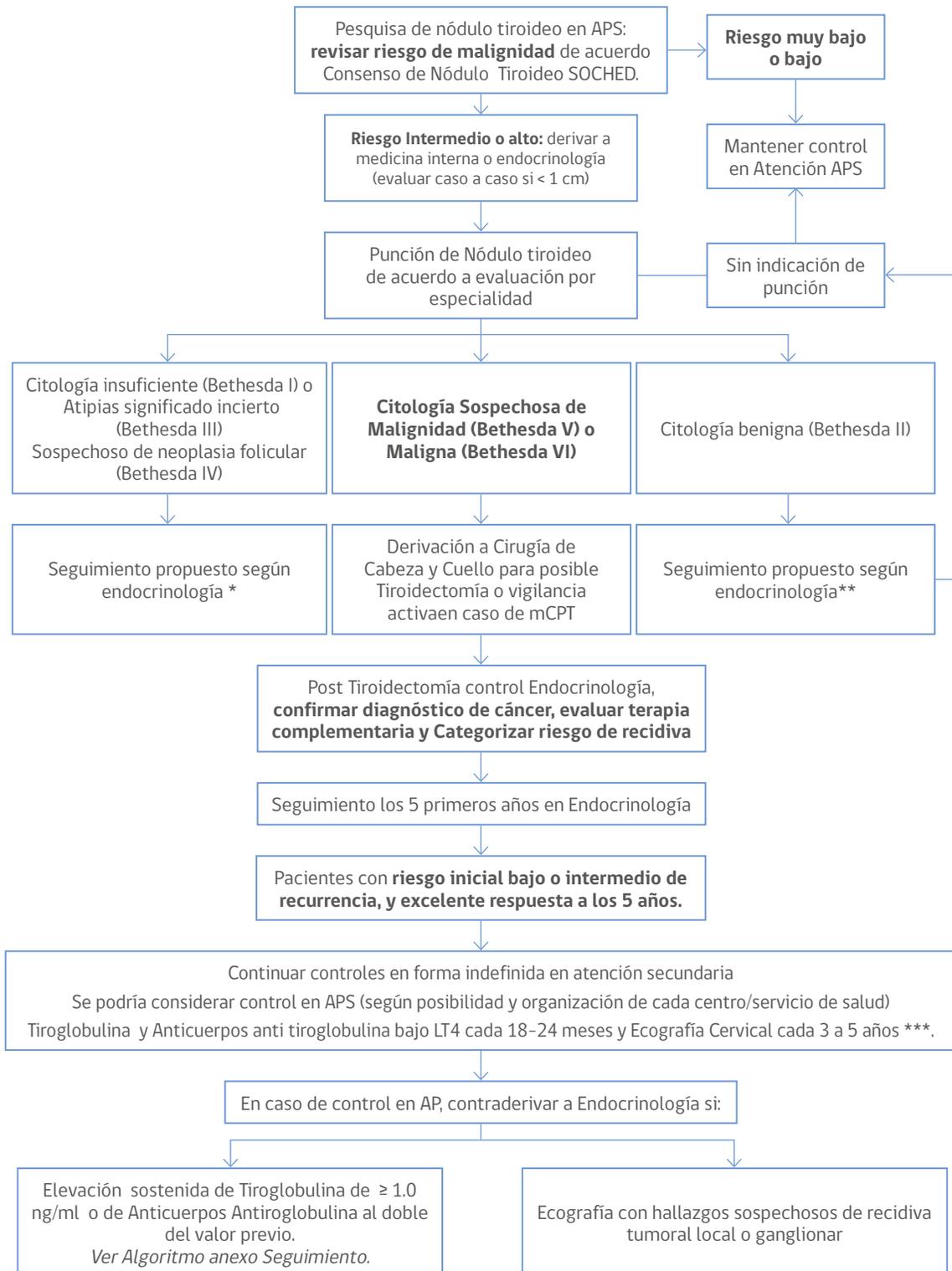
14.2.2 Indicaciones de contra-derivación a Endocrinología durante el seguimiento a largo plazo

A continuación presentamos las recomendaciones para los equipos de salud:

- a. Si se produce una elevación de tiroglobulina por sobre 1 ng/ml (confirmada con una segunda toma dentro de 3-6 meses), debe solicitarse una ecografía cervical y derivar.
- b. Si en el control con ecografía trianual se detecta algún hallazgo sospechoso de recidiva independiente del resultado de la tiroglobulina, se debe derivar a endocrinología.
- c. Si se produce una elevación sostenida de los anticuerpos antitiroglobulina a más del doble en más de 2 controles separados por 6 meses, se debe derivar a endocrinología.

En la figura 5 se resume en un algoritmo general el manejo de nódulo tiroideo y seguimiento de cáncer de tiroides con riesgo de recurrencia bajo e intermedio y respuesta excelente para médicos de atención secundaria o primaria (APS):

FIGURA 5. ALGORITMO GENERAL MANEJO DE NÓDULO TIROIDEO Y SEGUIMIENTO DE CÁNCER DE TIROIDES CON RIESGO DE RECURRENCIA BAJO E INTERMEDIO Y RESPUESTA EXCELENTE PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN SECUNDARIA O APS



15. RESUMEN DE DROGAS

Droga	Tipo de Financiamiento			
	GES	PPV no GES	Ley Ricarte Soto	Podrían ser financiadas en el futuro
Fármaco aprobado como primera línea				
Sorafenib		X		
Lenvatinib				X
Autorizado uso "Off-Label"				
Pazopanib				X
Sunitinib				X
Cabozantinib				X

REFERENCIAS

1. Sapunar Z J, Muñoz N S, Roa S JC. Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile: Resultados del estudio INCATIR. *Rev Med Chil.* 2014;142:1099-105.
2. Kent WDT, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *Cmaj.* 2007;177:1357-61.
3. (<https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPCTiroides.pdf>).
4. 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 [Internet].* 2016 [cited 2019 Sep 30];26:1-133. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462967>
5. Kato E, Niebuhr DW. Screening for thyroid cancer. *Am Fam Physician.* 2018;97:406-7.
6. Tala H, Díaz RE, Domínguez Ruiz-Tagle JM, Sapunar Zenteno J, Pineda P, Arroyo Albala P, et al. Estudio y manejo de nodules tiroideos por médicos no especialistas. Consenso SOCHED. *Rev Med Chil.* 2017;
7. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. 2009;19.
8. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CCD, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, et al. One Month Is Sufficient for Urinary Iodine to Return to Its Baseline Value After the Use of Water-Soluble Iodinated Contrast Agents in Post-Thyroidectomy Patients Requiring Radioiodine Therapy. *Thyroid.* 2012;22:926-30.
9. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient Age Is Significantly Related to the Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Under Observation. *Thyroid.* 2014;24:27-34.
10. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, Oda H, Sasai H, Higashiyama T, et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surg (United States).* Elsevier Inc.; 2018;163:48-52.
11. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid.* 2016;26:150-5.
12. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid [Internet].* 2016 [cited 2019 Sep 30];26:144-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414743>
13. Liang TJ, Liu SI, Mok KT, Shi HY. Associations of Volume and Thyroidectomy Outcomes: A Nationwide Study with Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2016;155:65-75.
14. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, Scheri RP, et al. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? *Ann Surg.* 2017;265:402-7.

15. Song E, Han M, Oh H-S, Kim WW, Jeon MJ, Lee Y-M, et al. Lobectomy Is Feasible for 1–4 cm Papillary Thyroid Carcinomas: A 10-Year Propensity Score Matched-Pair Analysis on Recurrence. *Thyroid* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 30];29:64–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30375260>
16. Song E, Han M, Oh H-S, Kim WW, Jeon M, Lee Y, et al. Lobectomy is feasible for papillary thyroid carcinomas sized 1–4 cm: A 10-year propensity score matched pair analysis on recurrence. *Thyroid*. 2018;29:thy.2018.0554.
17. Indrasena BSH. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem*. Baishideng Publishing Group Inc.; 2017;8:81.
18. Matrone A, Gambale C, Torregrossa L, Piaggi P, Bianchi F, Valerio L, et al. DELAYED 131-I FIRST TREATMENT AFTER SURGERY HAS NO IMPACT ON THE MEDIAN TERM OUTCOME OF PATIENTS WITH INTERMEDIATE RISK DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *Endocr Pract* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31557080>
19. Kim M, Han M, Jeon MJ, Kim WG, Kim IJ, Ryu J, et al. Impact of delayed radioiodine therapy in intermediate-/high-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 13];91:449–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cen.14039>
20. Suman P, Wang CH, Moo-Young TA, Prinz RA, Winchester DJ. Timing of adjuvant radioactive iodine therapy does not affect overall survival in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*. Southeastern Surgical Congress; 2016;82:807–14.
21. Scheffel RS, Zanella AB, Dora JM, Maia AL. Timing of radioactive iodine administration does not influence outcomes in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc.; 2016;26:1623–9.
22. Tsiroma S, Vlassopoulou V, Tzanela M, Rondogianni P, Ioannidis G, Vassilopoulos C, et al. Impact of early vs late postoperative radioiodine remnant ablation on final outcome in patients with low-risk well-differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Blackwell Publishing Ltd; 2014;80:459–63.
23. Miguel DoMínguez J, Teresa Martínez M, Miguel MassarDo J, Muñoz suelí, DroppelMann nicolás, gonzález H, et al. Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: escala MINSAL Risk of recurrence in differentiated thyroid cancer. *Artículo Investig rev Med Chile*. 2018;146:282–9.
24. 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;
25. 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): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Elsevier Ltd; 2018;6:618–26.
26. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A. The HiLo Trial: a Multicentre Randomised Trial of High- versus Low-dose Radioiodine, with or without Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone, for Remnant Ablation after Surgery for Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Oncol*. 2008;20:325–6.

27. Rosario PW, Mourão GF, Siman TL, Calsolari MR. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: Implication for radioiodine indication. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83:957-61.
28. P.W. R, G.F. M, M.R. C. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion for the indication of low radioiodine activity in patients with papillary thyroid cancer of intermediate risk 'with higher risk features.' *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85:453-8.
29. Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med [Internet]*. 2017 [cited 2019 Oct 25];58:717-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27738010>
30. Grani G, Ramundo V, Falcone R, Lamartina L, Montesano T, Biffoni M, et al. Thyroid Cancer Patients With No Evidence of Disease: The Need for Repeat Neck Ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2019 [cited 2019 Oct 25];104:4981-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31206157>
31. Zhao Q, Tian G, Kong D, Jiang T. Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers. *J Endocrinol Invest [Internet]*. 2016 [cited 2019 Oct 25];39:909-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980591>
32. Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:717-22.
33. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2011 [cited 2019 Oct 25];96:2296-307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816796>
34. Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011;21:31-5.
35. Andrade F, Probstner D, Decnop M, Bulzico D, Momesso D, Corbo R, et al. The Impact of Zoledronic Acid and Radioactive Iodine Therapy on Morbi-Mortality of Patients with Bone Metastases of Thyroid Cancer Derived from Follicular Cells. *Eur Thyroid J. S. Karger AG*; 2019;8:46-55.
36. Saito F, Uruno T, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, et al. Prognosis After Brain Metastasis from Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg [Internet]*. 2016 [cited 2019 Oct 25];40:574-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762631>
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer. Elsevier Ltd*; 2009;45:228-47.
38. Brose MS, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase 3 DECISION trial. *Oncol Res Treat*. 2014;37:130-1.
39. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:621-30.

40. Cabanillas ME, De Souza JA, Geyer S, Wirth LJ, Menefee ME, Liu S V., et al. Cabozantinib as salvage therapy for patients with tyrosine kinase inhibitor–refractory differentiated thyroid cancer: Results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial. *J Clin Oncol.* 2017;
41. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine–refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: Results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd; 2010;11:962–72.
42. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG–PET–positive, iodine–refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5260–8.
43. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travaglini 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.* Endocrine Society; 2006;91:2892–9.
44. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, et al. External–beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck.* John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 493–8.
45. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PCM, Law SCK. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: Specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13:1159–72.
46. Keum KC, Suh YG, Koom WS, Cho JH, Shim SJ, Lee CG, et al. The role of postoperative external–beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *Int J Radiat Oncol [Internet].* 2006 [cited 2020 Jan 6];65:474–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301605030762>
47. *Handbook of Evidence–Based Radiation Oncology* | Eric K. Hansen | Springer [Internet]. [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319626413>
48. Sanft T, Denlinger CS, Armenian S, Baker KS, Broderick G, Demark–Wahnefried W, et al. Survivorship, version 2.2019 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* Harborside Press; 2019;17:785–94.
49. Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25:699–704.

FIGURAS Y COMPLEMENTOS

Figura 1. Algoritmo de manejo de nódulo tiroideo por médicos de atención primaria según del tamaño y aspecto ecográfico de éste

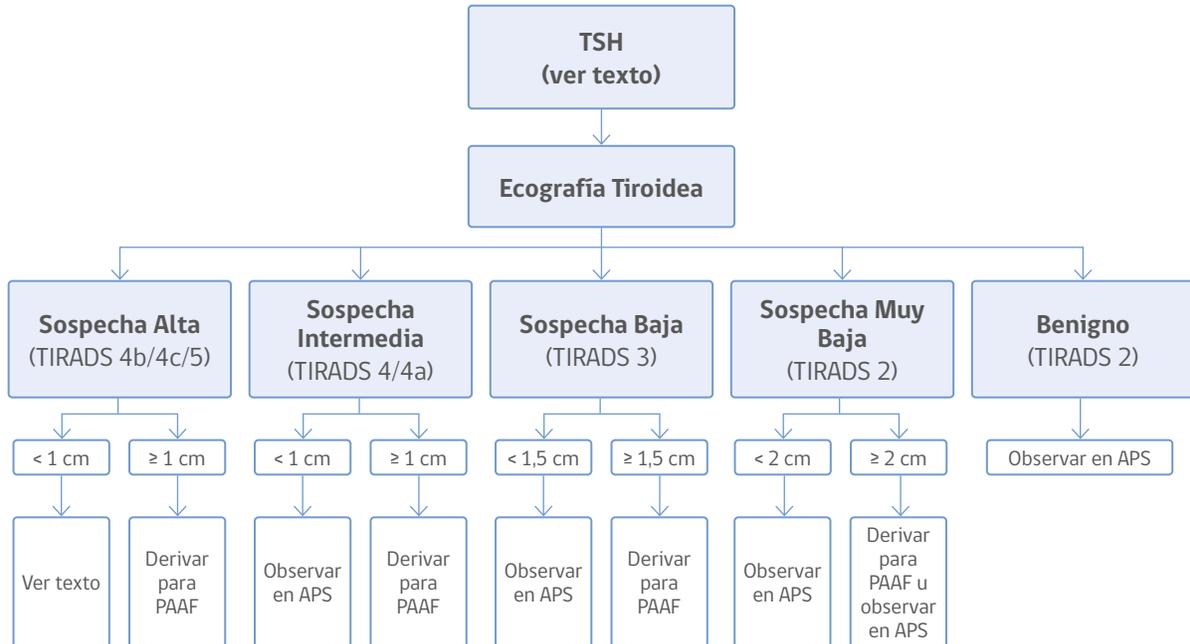


Diagrama de flujo estudio y derivación de paciente con nódulo tiroideo.

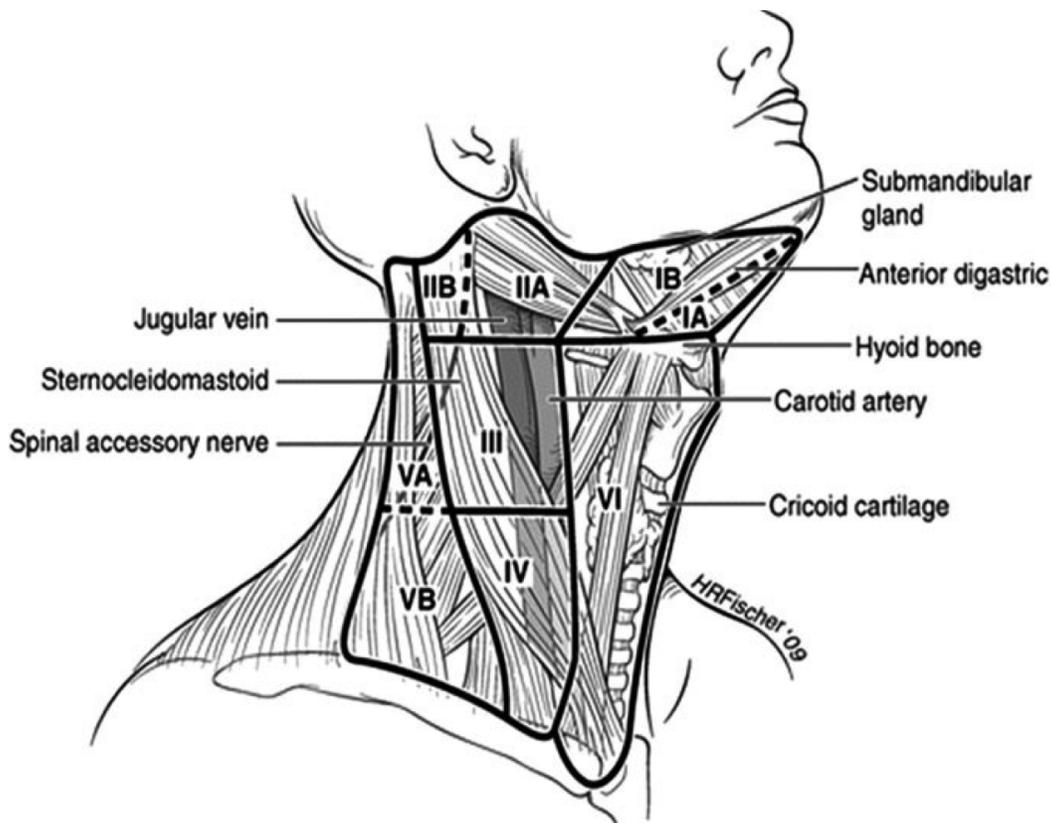
Derivar a especialista nódulo tiroideo < 1 cm con criterios ecográficos de alta sospecha, asociado a adenopatías sospechosas, proximidad a tráquea o nervio laríngeo recurrente o sospecha de extensión extratiroidea. En estos casos, el especialista asumirá la decisión de estudio con punción o seguimiento. En caso de no tener estas características pueden ser controlados en atención primaria o bien derivados a endocrinología.

PAAF: Punción aspirativa con aguja fina

APS: Atención Primaria de Salud

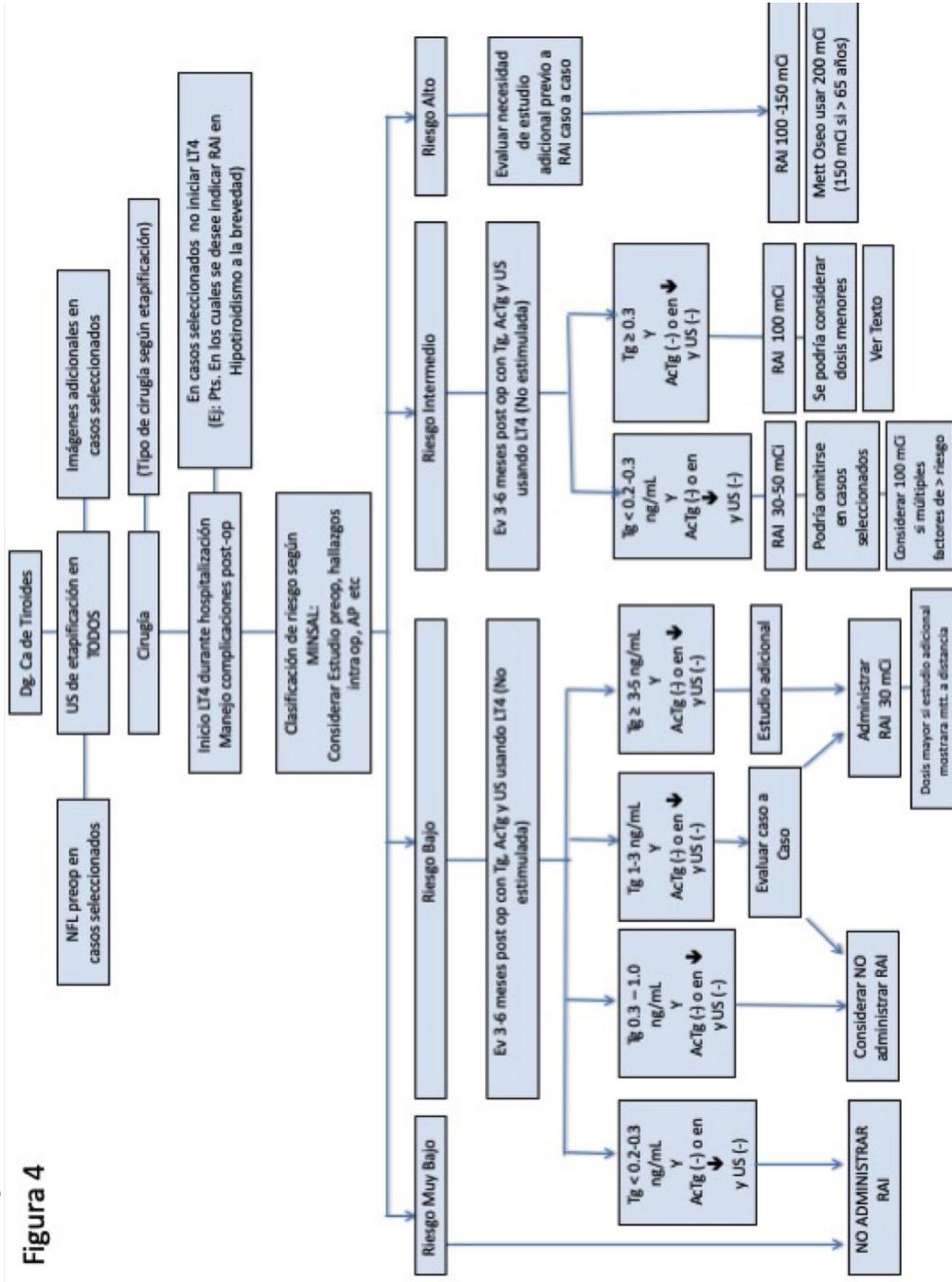
Figura 3. Clasificación de los grupos ganglionares cervicales (usar imagen de manual 2010)

El nivel VI contiene a la tiroides y a los linfonodos adyacentes, con límite superior en el hueso hioides, inferior en la arteria innominada (braquiocefálica), y lateralmente con las vainas carotídeas en ambos lados. El límite inferior del nivel VI corresponde al hueso supraesternal. Los linfonodos de los niveles II, III y IV están distribuidos desde arriba hacia abajo, a lo largo de las venas yugulares; el límite anterior y medial están dados por el grupo VI, y el lateral por el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo. Los linfonodos del grupo III colindan por arriba con el hueso hioides e inferiormente con el cartílago cricoides; los niveles II y IV están por sobre y por debajo del nivel III, respectivamente. El nivel I incluye los linfonodos submentonianos y submandibulares, por sobre el hueso hioides y anteriormente al borde posterior de la glándula submandibular, y muy excepcionalmente se comprometen por CDT. Finalmente, el nivel V corresponde al triángulo posterior, por fuera del borde externo del músculo esternocleidomastoideo. Los niveles I, II y V se dividen en a y b. Muchos autores incluyen también a los ganglios pretraqueales y paratraqueales mediastínicos superiores por sobre la arteria innominada (denominado nivel VII) e incluyen a este espacio en la disección central de cuello.



Tomado de Referencia (4) Haugen et al 2016

Figura 4. Diagrama⁸ de flujo que muestra acciones a tomar desde diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides hasta indicación de Radioyodo



⁸ Dg=Diagnóstico, Ca= cáncer, LT4=Levotiroxina, Post-Op=Post-operatorio, Pra=Paxientes, Mett= metástasis, RAI=Radioyodo, US=Ultrasonografía, Ev=Evaluación, NFL= Nasofibrilaringoscopia, AP=Anatomía Patológica, Tg= Tiroglobulina, AcTg= anticuerpos Anti-Tiroglobulina, mCi=MiliCurie, Mett=metástasis.

NOTA: Pacientes con AcTg (+) que no descienden en el tiempo o con ecografía con hallazgos sospechosos, evaluar caso a caso en comité multidisciplinario

Complemento 1. Vigilancia activa en mCPT de bajo riesgo de morbilidad

Hasta el momento existen 4 estudios mayores que han evaluado la posibilidad de realizar vigilancia activa en pacientes con mCPT de bajo riesgo de morbilidad [24], [25], [26].

En el mayor de estos estudios, Ito y cols, siguieron a 1235 pacientes de Japón por un promedio de 5 años. La probabilidad de progresión fue en general baja, siendo la edad el factor de riesgo más relevante asociado a progresión [24]. A 5 años de seguimiento, la probabilidad de progresión fue la siguiente:

- En pacientes > 60 años, solo 4% presentó crecimiento ≥ 3 mm y solo 0.5% presentó metástasis linfonodal nueva.
- En pacientes entre 40 y 60 años, solo un 5% presentó crecimiento ≥ 3 mm y solo un 1.4% presentó metástasis linfonodal nueva.
- En pacientes menores de 40 años, solo 9% presentó crecimiento ≥ 3 mm y solo 5% presentó metástasis linfonodal nueva.

La probabilidad de que aparezcan una o más de estas complicaciones según la edad del paciente, se detalla en la tabla a continuación:

PROBABILIDAD DE PROGRESIÓN A 10 AÑOS SEGÚN EDAD DEL PACIENTE			
Edad (años)	Crece ≥ 3 mm	Aparece en ganglios	Crece ≥ 3 mm o aparece en ganglios
20-30	22%	17%	37%
30-40	8%	6%	14%
40-50	11%	4%	15%
50-60	7%	2%	6%
60-70	6%	0,5%	7%
70-80	3%	0,5%	4%
70-80	3%	0,5%	4%

PROBABILIDAD DE PROGRESIÓN DURANTE TODA LA VIDA (HASTA 85 AÑOS)			
Edad (años)	Crece ≥ 3 mm	Aparece en ganglios	Crece ≥ 3 mm o aparece en ganglios
20-30	46%	27%	60%
30-40	31%	13%	37%
40-50	24%	7%	27%
50-60	15%	3%	15%
60-70	9%	1%	10%

De los 1235 pacientes [24], 16% fueron sometidos finalmente a tiroidectomía y seguidos por un promedio de 6,3 años. Solo presentó recurrencia un paciente 10 años después de la cirugía. No se presentó muerte ni desarrollo de metástasis a distancia en ninguno de los pacientes que continuaban en vigilancia activa, ni en los pacientes operados. Los otros 3 estudios publicados presentan resultados relativamente similares.

En la siguiente tabla se resume los elementos importantes a considerar, tanto de las características del tumor, las características del paciente y del equipo médico, para así definir el escenario ideal o aceptable donde se pudiera realizar vigilancia activa, y el escenario inapropiado, donde la vigilancia activa estaría contraindicada.

	Características del tumor	Características del paciente	Características del equipo médico
IDEAL	<ul style="list-style-type: none"> ▫ mCPT unifocal ▫ Margen bien definido ▫ Rodeado de ≥ 2mm de tejido normal ▫ Sin EET ▫ cNO ▫ M0 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 60 años ▫ Comprende que Cirugía puede ser necesaria en el futuro ▫ Se espera que sea adherente a controles ▫ Apoyo de sus cercanos ▫ Aspectos psicológicos y culturales apropiados 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Equipo médico con experiencia ▫ Programa de seguimiento y rastreo ▫ US confiable
ACEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 1 foco ▫ Subcapsular no adyacente a NLR ▫ Bajo riesgo de invasión traqueal* ▫ Márgenes mal definidos ▫ Otros elementos en US que pueden hacer seguimiento dificultoso (tiroiditis, LN inespecíficos) FDG (+) 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ 18-59 a ▫ Potencial embarazo ▫ Hx. Familiar fuerte de CPT 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Endocrinólogo y cirujano experimentados ▫ US disponible
INAPROPIADO	<p>mPTC de Alto Riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ EET presente ▫ Subcapsular adyacente a NLR ▫ Evidencia clínica de invasión al ▫ NLR o a la tráquea (raro) ▫ N1 ▫ M1 (raro) ▫ Riesgo intermedio/alto de Inv. Tráquea** ▫ Aumento of ≥ 3 mm ▫ Citología agresiva (FNA, raro) 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ <18 a ▫ Prefiere cirugía ▫ Poco probable que sea adherente 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ US confiable no disponible ▫ Baja experiencia en manejo de cáncer de tiroides

NLR: Nervio laríngeo recurrente; EET: Extensión extratiroidea; cNO: sin metástasis ganglionares clínica o radiológicamente evidentes;

*Riesgo bajo de invasión traqueal: pequeño contacto con tráquea en ángulo agudo.

**Riesgo intermedio/alto de invasión traqueal: contacto con tráquea en ángulo recto u obtuso.

El seguimiento debe ser realizado por un equipo dedicado y con experiencia, debe incluir una ultrasonografía cervical realizada por experto en tiroides, con análisis detallado de los linfonodos cervicales. Los controles deben realizarse inicialmente cada 6-12 meses y, si estable por al menos 2 años, luego anual [28].

Complemento 2. Manejo post operatorio

El manejo post-operatorio precoz incluye:

- **Evaluación de la permeabilidad de la vía aérea:** aunque poco frecuente en cirujanos con experiencia, el riesgo de obstrucción aguda de la vía aérea superior por paresia o parálisis de nervios laríngeos recurrentes en casos de tiroidectomía total siempre es un riesgo a evaluar al momento de la extubación. Esto especialmente cierto en casos de enfermedad localmente avanzada.
- **Deglución:** una paresia de una cuerda vocal ocurre en cerca del 10% de los casos. Esto se puede traducir en un cuadro de aspiración. Habitualmente se resuelve dentro de 48 horas con ejercicios simples de deglución. Si no mejora se recomienda interconsulta a fonoaudiología.
- **Trastornos de los niveles de calcio:** el hipoparatiroidismo post-operatorio clínicamente relevante (requerimiento de infusión de calcio endovenoso) ocurre en cerca del 5-10% de los casos. Se trata hospitalizado con calcio y vitamina D oral e infusión e.v. hasta lograr niveles estables sin infusión. Habitualmente toma cerca de 48-72 hrs para generarse la adaptación de absorción intestinal con la consecuente normalización de la calcemia. Hipocalcemia moderada se puede manejar ambulatoriamente con aporte oral de calcio combinado con vitamina D.

Complemento 3. Informe de anatomía patológica

Generalidades

- Cáncer de tiroides indicar tipo histológico
- Subtipo histológico (de la lesión dominante) Tipo histológico de focos secundarios si difieren del principal (Tipo histológico y subtipo histológico).
- Focalidad, lateralidad.
- Número de focos.
- En caso de múltiples focos, para todos los nódulos clínicamente relevantes (>1 cm) se debe detallar: localización, tamaño, tipo histológico, se repite de la siguiente forma:
 - Nódulo mayor:
 - » Localización (lóbulo tiroideo derecho, istmo, lóbulo tiroideo izquierdo)
 - » Tamaño tumoral
 - Nódulo 2
 - » Localización (lóbulo tiroideo derecho, istmo, lóbulo tiroideo izquierdo)
 - » Tamaño tumoral
 - Nódulo "n", etc...

Se debe detallar la presencia o ausencia de cada uno de los siguientes hallazgos:

- Extensión Extratiroidea (focal, tejido adiposo, a musculo estriado, otro). Especificar si es microscópica o macroscópica. Optativo detallar extensión en mm.
- Permeación linfovascular (invasión vascular) Presente/ausente
 - Si está presente describir si es venosa o linfática.
 - En caso de carcinoma folicular o de células de Hurthle encapsulado, detallar si es focal (< 4 focos) o extensa (\geq 4 focos)
- Permeación perineural (optativo)
- Necrosis
- Áreas sólidas: si tiene, indicar mitosis, núcleos de contorno irregular y necrosis.
- Recuento mitótico: N° mitosis/en 2 mm² o en 10 campos de aumento mayor.
- Fibrosis intra /peritumoral (presente/ausente)
- Borde quirúrgico: especificar en mm distancia del borde más cercano. Si existe compromiso del borde quirúrgico, identificar sitio.

(En una nota especificar a qué nódulo corresponde cada hallazgo si es positivo)

Se debe especificar si existe patología asociada

- Tiroiditis (SÍ/NO)
- Otra patología tiroidea asociada (describir)

Detallar Linfonodos**LINFONODOS TOTALES:**

1. Total linfonodos con metástasis/Total Linfonodos resecados
2. La metástasis de mayor tamaño mide _____ mm
3. Extensión extra capsular ganglionar SI/NO
4. Extensión extra capsular ganglionar en _____ metástasis

LINFONODOS POR COMPARTIMENTO:

Se debe detallar los siguientes 4 puntos por cada compartimento:

1. Total linfonodos con metástasis/Total Linfonodos resecados
2. La metástasis de mayor tamaño mide _____ mm
3. Extensión extra capsular ganglionar SI/NO
4. Extensión extra capsular ganglionar en _____ metástasis

Específicamente:

LINFONODO GRUPO VI DERECHO

1. Total linfonodos con metástasis/Total Linfonodos resecados GRUPO VI
2. La metástasis de mayor tamaño mide _____ mm
3. Extensión extra capsular ganglionar SI/NO
4. Extensión extra capsular ganglionar en _____ metástasis

LINFONODO GRUPO VI IZQUIERDO

1. Total linfonodos con metástasis/Total Linfonodos resecados GRUPO VI
2. La metástasis de mayor tamaño mide _____ mm
3. Extensión extra capsular ganglionar SI/NO
4. Extensión extra capsular ganglionar en _____ metástasis

LINFONODO LATEROCERVICAL DERECHO

1. Total linfonodos con metástasis/Total linfonodos resecados laterocervical derecho
2. La metástasis de mayor tamaño mide _____ mm
3. Extensión extra capsular ganglionar SI/NO
4. Extensión extra capsular ganglionar en _____ metástasis

LINFONODO LATEROCERVICAL IZQUIERDO

1. Total linfonodos con metástasis/Total Linfonodos resecados Laterocervical Izquierdo
2. La metástasis de mayor tamaño mide _____ mm
3. Extensión extra capsular ganglionar SI/NO
4. Extensión extra capsular ganglionar en _____ metástasis

(En una nota se puede detallar cada grupo laterocervical de manera individual (Grupo II, III, IV, V))

Se debe finalizar con categoría pTNM 2017 de la American Joint Committee on Cancer (AJCC VIII)

TUMOR PRIMARIO	
T1a	Tumor ≤ 1cm, limitado a la tiroides (permitida mínima EET (+) microscópica a tejido adiposo peritiroideo)
T1b	Tumor >1 y ≤ 2cm, limitado a la tiroides (permitida mínima EET (+) microscópica a tejido adiposo peritiroideo)
T2	Tumor > 2 y ≤ 4 cm, limitado a la tiroides (permitida mínima EET (+) microscópica a tejido adiposo peritiroideo)
T3a	Tumor > 4 cm de diámetro, limitado a la tiroides (permitida mínima EET (+) microscópica a tejido adiposo peritiroideo)
T3b	Tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea macroscópica (acepta solo invasión a músculos pretiroideos (esternohyoideo, esternotiroideo, homohyoideo))
T4a	Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea e invade el tejido blando subcutáneo, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente
T4b	Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o rodea la arteria carótida o los vasos mediastínicos

COMPROMISO GANGLIONAR	
NX	No se resecaron ganglios y por lo tanto no se determinó la presencia de adenopatías metastásicas en la cirugía
N0	Ausencia de adenopatías metastásicas (ganglios resecados)
N1a	Adenopatías metastásicas en el nivel VI (pretraqueales, paratraqueales y pre laríngeas/ ganglios Delfianos) o VII
N1b	Tumor > 4 cm de diámetro, limitado a la tiroides (permitida mínima EET (+) microscópica a tejido adiposo peritiroideo)

Complemento 4. Terapia sistémica en CDT

Lenvatinib es un ITK que inhibe selectivamente la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular 1-3 (VEGFR1, 2 y 3) además de la inhibición de los receptores de factor de crecimiento fibroblástico (FGF). Esta droga fue aprobado por la FDA y EMA en base a un estudio Fase III que demostró un beneficio significativo en sobrevida global [39]. La sobrevida libre de progresión fue 18,3 meses en la rama de Lenvatinib vs. 3,6 meses en la rama Placebo ($p < 0,001$). La primera actualización de este estudio, demostró que a 34 meses seguimiento, la sobrevida global fue de 19,1 meses en la rama Placebo, y en la rama Lenvatinib la sobrevida global aún no había sido alcanzada. En pacientes respondedores, la sobrevida libre de progresión promedio fue de 33 meses en un estudio recientemente publicado [49]. Los efectos adversos más importantes de Lenvatinib son hipertensión arterial, proteinuria, hepatotoxicidad y diarrea.

Sorafenib es un ITK oral que inhibe VEGFR 1,2 y 3, incluyendo las vías metabólicas RET y RAF (incluyendo BRAF V600E, mutación muy frecuente en carcinoma diferenciado de tiroides). El estudio fase III DECISION [38] demostró un beneficio significativo en sobrevida libre de progresión de 10,8 vs 5,8 meses comparado con placebo. La actualización de este estudio, que también permitió crossover de rama placebo a sorafenib, demostró un beneficio no significativo en sobrevida global con un Hazard Ratio (HR) de 0,8. Los efectos adversos más comunes a sorafenib son síndrome mano-piè, diarrea, alopecia y rash cutáneo descamativo. Sorafenib tiene además aprobación FDA y EMA para esta indicación.

Complemento 5. Información mínima que debe contener interconsulta desde atención primaria**FORMULARIO DE DERIVACIÓN A ENDOCRINOLOGÍA DESDE ATENCIÓN PRIMARIA POR NÓDULO TIROIDEO:**

NOMBRE DEL PACIENTE	
EDAD	
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	
TAMAÑO DEL NÓDULO	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE PRIMER GRADO CON CÁNCER DE TIROIDES	
DISPONE ECOGRAFÍA	NO/SÍ

EN RELACIÓN AL NÓDULO DESCRIBA

Presenta extensión extratiroidea	NO/SÍ
Presenta microcalcificaciones	NO/SÍ
Presenta calcificaciones gruesas	NO/SÍ
Bordes irregulares	NO/SÍ
Hipoecogénico	NO/SÍ
Vascularizado	NO/SÍ --- NO DESCRITO
Más alto que ancho	NO/SÍ
Presenta adenopatías sospechosas de metástasis*	NO/SÍ

* Marcar SÍ sólo si se describen adenopatías sospechosas

Describir conclusión ecográfica y/o aspectos relevantes del informe no consignados en preguntas previas

--

