

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

*Dr. Claudio Liberman G., Dr. Pedro Pineda B.,
Dr. Harold Michelsen D., Dra. Patricia Piraíno N. y
Dr. José Amat V.*

*Sección de Endocrinología, Departamento de
Medicina y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico
de la Universidad de Chile.*

RESUMEN

Esta revisión describe los avances más recientes en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. Esta neoplasia tiene una morbilidad relativamente elevada. Se presentan los principales procedimientos diagnósticos, haciendo énfasis en los estudios morfológicos y citológicos disponibles. Las diferentes modalidades terapéuticas, médicas y quirúrgicas son expuestas. Se discuten las ventajas y desventajas de los procedimientos quirúrgicos más utilizados. Se incluyen temas controversiales como la indicación de tiroidectomía subtotal en tumores de "buen pronóstico", el uso del yodo 131 para terapia ablativa y las complicaciones asociadas a la terapia supresora con hormona tiroidea.

Palabras Claves: carcinoma tiroideo diferenciado, diagnóstico, tratamiento quirúrgico, manejo médico, seguimiento.

SUMMARY

This article summarizes recent advances in diagnosis and management of differentiated thyroid carcinoma. This neoplasia has a relatively high frequency of morbidity. Diagnostic procedures with emphasis in morphological and cytological studies are presented. Surgical and medical options are considered from a practical point of view. Advantages and disadvantages of different surgical procedures are discussed. Unsettled topics such as subtotal thyroidectomies for good prognostic tumors, use of 131 iodine for ablation therapy

and complications of suppressive dosis of thyroid hormone are included.

Key Words: differentiated thyroid carcinoma, diagnosis, surgical treatment, medical treatment, follow up.

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) ha sido tradicionalmente considerado como una neoplasia benigna y de buen pronóstico⁽¹⁾. Sin embargo, los estudios a largo plazo han demostrado que tiene una morbilidad considerable. Así, aproximadamente un 30% de los CDT presentan recurrencia local a los 20 años⁽²⁾. Además, un 25% de los carcinomas foliculares y un 10% de los carcinomas papilares desarrollan metástasis en algún momento de su evolución⁽³⁾.

Los principales factores pronósticos son la edad del paciente, el tamaño tumoral y la precocidad del tratamiento (Tabla 1). Algunas características histopatológicas como la esclerosis difusa y la presencia de células columnares en el carcinoma papilar y de células de Hurthle en el carcinoma folicular, también influyen negativamente en el pronóstico^(4,5).

Los pacientes jóvenes tienen en general buena evolución, aún cuando presenten adenopatías metastásicas cervicales desde el inicio. En cambio, los mayores de 45 años presentan una morbilidad y mortalidad significativamente mayor⁽²⁾.

Tabla 1

Factores de mal pronóstico en cáncer diferenciado de tiroides.

Edad (> de 40 años)

Tamaño del Tumor (>4.5 cm)

Variantes Histopatológicas (células de Hurthle, columnares, forma esclerosante)

Invasión vascular y penetración capsular (Ca Folicular)

Metástasis a distancia

En los últimos años se ha reconocido el valor de la tiroglobulina sérica como un marcador tumoral confiable en el seguimiento de los pacientes tiroidectomizados⁽⁶⁾. Además, se han desarrollado nuevas técnicas cintigráficas que permiten detectar la presencia de metástasis no evidenciables con los métodos tradicionales.

También ha habido avances en el manejo médico y quirúrgico de esta patología; entre ellos el uso complementario de yodo 131, la prevención y corrección de lesiones quirúrgicas yatrogénicas y la terapia de frenación con hormona tiroidea^(7,8).

DIAGNÓSTICO

La manifestación más común del CDT es la aparición de un nódulo tiroideo. Con menor frecuencia puede presentarse con manifestaciones extratiroideas, derivadas del desarrollo de metástasis ganglionares cervicales, compresión de órganos vecinos o metástasis a distancia.

La aproximación diagnóstica y terapéutica frente a un nódulo tiroideo ha sido motivo de controversia en los últimos años. La historia clínica y diversos estudios diagnósticos entregan información cuyo valor predictivo positivo y negativo es diverso, y en ocasiones dependiente del operador.

1. Historia Clínica. Existen elementos derivados de la anamnesis y el examen físico⁽⁹⁾, que orientan a una etiología neoplásica maligna (Tabla 2). Especialmente importante es el hallazgo de un nódulo que crece durante el tratamiento supresor con hormona tiroidea o de un nódulo único en el contexto de una Enfermedad de Graves.

Tabla 2

Antecedentes Clínicos que sugieren malignidad en un nódulo tiroideo.

Edad del Paciente: < 15 y > 60 años.

Sexo masculino

Antecedentes de Irradiación

Crecimiento Rápido

Tamaño Nódulo: > 4 cm

Consistencia Aumentada

Adenopatías Cervicales

Síntomas Compresivos: disfonía, disfagia.

2. Estudios de función tiroidea. Exámenes sugerentes de hiper o hipotiroidismo no excluyen la existencia de un cáncer, pero lo hacen menos probable. La medición de niveles de tiroglobulina y de anticuerpos antitiroideos no es útil en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo. La presencia de calcitonina elevada orienta al diagnóstico de cáncer medular de tiroides.

3. Cintigrafía tiroidea (Tecnecio 99m, I 131).

Informa sobre la capacidad funcional de un nódulo sin indicar su tamaño ni su forma. Sólo un 15-20% de los nódulos hipocaptantes ("fríos") son malignos. Por tanto, un nódulo frío no indica necesariamente un cáncer, y el rendimiento del examen es bajo. En cambio, el hallazgo de un nódulo hipercaptante ("caliente") prácticamente excluye el diagnóstico de malignidad en un 98% de los casos. Considerando que la mayoría de los nódulos hipercaptantes tienen niveles de TSH bajo lo normal (con técnicas de 3ª generación: <0,5 mUI/ml), la cintigrafía tendría alto rendimiento en tales casos.

4. Ecotomografía tiroidea. Pese a dar una muy buena imagen del parénquima glandular y de las características ultrasonográficas del nódulo, aporta escasa información discriminatoria. Sin embargo, con el uso de transductores de alta frecuencia se ha mejorado significativamente la resolución de la imagen. Algunas características ecográficas sugieren malignidad, entre ellas la presencia de microcalcificaciones y el compromiso de estructuras vasculares. Esta técnica es muy útil en el seguimiento posterior de los pacientes.

5. Punción aspirativa con aguja fina (PAAF).

Su uso se ha extendido ampliamente, ya que es el examen más útil para determinar la etiología de un nódulo tiroideo y definir la conducta terapéutica. Requiere experiencia del operador y del citopatólogo que examina el espécimen obtenido. En una muestra de 136 pacientes operados en nuestro hospital⁽¹⁰⁾ se encontró una sensibilidad del 88% y una especificidad del 97% para el diagnóstico de cáncer (Tabla 3).

Cuando se requiere puncionar un nódulo pequeño de difícil acceso se puede utilizar la punción bajo visión ecográfica.

En base a los datos anteriormente expuestos, se ha elaborado un diagrama de flujo para el estudio de los nódulos tiroideos (Fig. 1).

MANEJO

1. Aspectos quirúrgicos. La cirugía constituye el primer paso en el tratamiento del CDT. Sin embargo, aún hay controversias respecto a su extensión. Así, algunos autores recomiendan una lobectomía o una tiroidectomía parcial en tumores menores a 1.5 cm de diámetro y una tiroidectomía subtotal o total en tumores de mayor diámetro o cuando exista multicentricidad o metástasis a distancia^(11,12). Creemos que se debe efectuar una tiroidectomía total, siempre y cuando el tumor y la condición del paciente lo permitan. Ello por las siguientes razones: 1^{ro}. Se evita la recidiva tumoral en el lóbulo contralateral; 2^{do}. Se remueven posibles focos microscópicos en el lóbulo contralateral, los que pueden estar presentes hasta en el 80% de los cánceres papilares y en el 16% de los foliculares⁽¹³⁾; 3^{ro}. Se facilita el seguimiento del tumor mediante la medición de tiroglobulina sérica; y 4^{to}. Se incrementa la efectividad terapéutica del yodo radioactivo ya que hay una menor cantidad de tejido tiroideo residual.

Las complicaciones de la cirugía se han ido reduciendo notablemente, especialmente en aquellos centros donde existen equipos quirúrgicos especializados. La identificación del nervio recurrente, de las glándulas paratiroides y la técnica de ligar los vasos tiroideos junto a la cápsula son procedimientos que han contribuido a bajar significativamente la tasa de complicaciones⁽¹⁴⁾. Por otra parte, se han perfeccionado algunas técnicas para corregir lesiones quirúrgicas establecidas. Entre ellas el implante de las glándulas paratiroides en músculos del cuello y la sutura con puntos perineuronales bajo visión ampliada en casos de sección accidental de los nervios laríngeos^(15,16).

2. Aspectos Médicos

a. Yodo 131

El yodo 131 constituye un arma terapéutica valiosa en el tratamiento del CDT. Se le utiliza principalmente

ESTUDIO Y MANEJO DEL NÓDULO TIROIDEO

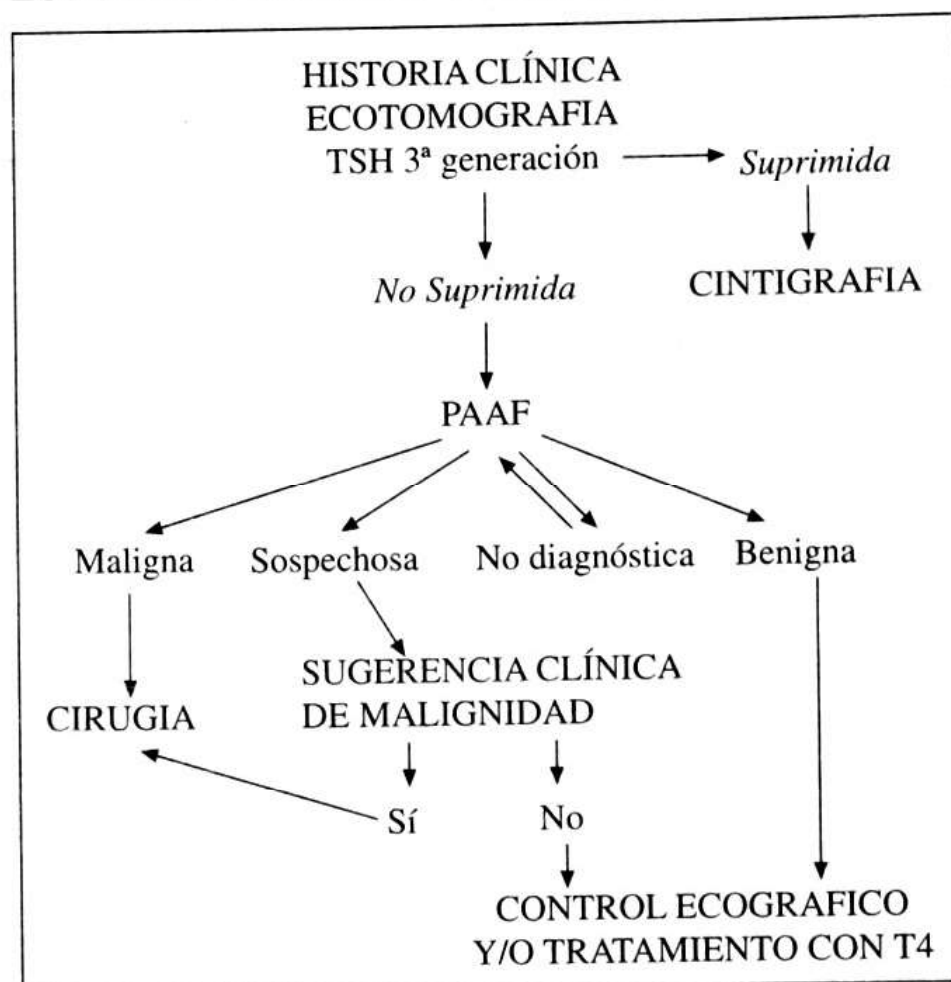


Fig. 1

como medida complementaria al tratamiento quirúrgico^(17,18).

Su empleo está basado en las siguientes observaciones científicas: 1^{ro}. Cerca del 90% de los CDT y el 60% de las metástasis concentran el radiofármaco⁽¹⁹⁾; 2^{do}. La capacidad que tiene el tejido neoplásico para incorporar yodo 131 permite visualizar recurrencias o metástasis después de administrar una dosis terapéutica⁽²⁰⁾; 3^{ro}. La captación y acumulación del radioisótopo por las células tiroideas normales permite complementar la terapia quirúrgica ablativa.

Los riesgos del paciente y de su grupo familiar son bajos si se cumplen adecuadamente las medidas de radioprotección. Los tejidos más susceptibles a la radiación son la médula hematopoyética y el epitelio germinal. Sin embargo, la mayor parte del yodo 131 administrado en pacientes sin tiroides es eliminado rápidamente (48 hrs.), de manera que el tiempo de exposición real es relativamente corto, reduciendo así la probabilidad de daño en estos tejidos⁽²¹⁾.

Dado que la captación de yodo en pacientes postoperados suele ser baja, se sugiere una dieta pobre en yodo durante una semana antes de la administración de I131. Con ello se mejora el rendimiento de la terapia⁽²⁰⁾.

Tabla 1

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES	
EDAD	(> de 40 años)
TAMAÑO DEL TUMOR	(> 4.5 cm)
VARIANTES HISTOPATOLÓGICAS	(células de Hurthle, columnares, forma esclerosante)
INVASIÓN VASCULAR Y PENETRACIÓN CAPSULAR	(Ca Follicular)
METÁSTASIS A DISTANCIA	

Tabla 2

ANTECEDENTES CLÍNICOS QUE SUGIEREN MALIGNIDAD EN UN NÓDULO TIROIDEO	
EDAD DEL PACIENTE	< 15 y > 60 años
SEXO MASCULINO	
ANTECEDENTES DE IRRADIACIÓN	
CRECIMIENTO RÁPIDO	
TAMAÑO NÓDULO:	> 4 cm
CONSISTENCIA AUMENTADA	
ADENOPATÍAS CERVICALES	
SÍNTOMAS COMPRESIVOS:	disfonía, disfagia

Tabla 3

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PAAF (Ref. 10)				
Diagnóstico	Histológico	Citológico	Sensibilidad	Especificidad
	n	n	%	%
Cáncer	36	31	88	97
Neoplasia	53	42	83	94

La dosis máxima a utilizar en cada tratamiento es variable⁽²⁰⁾. Para la ablación del lóbulo remanente después de una tiroidectomía subtotal se recomienda una dosis no inferior a 50 mCi (considerando el tamaño y captación del lóbulo remanente). Para eliminar el tejido remanente circunscrito al cuello, después de una tiroidectomía total o casi total, se recomiendan dosis de 100 mCi. En caso de existir metástasis a distancia se utilizan dosis mayores (entre 150 y 200 mCi). En general, las dosis máximas unitarias no deben superar los 300 mCi y no deben repetirse antes de 6 meses. Se han utilizado dosis acumulativas de hasta 1432 mCi; pero se ha establecido que dosis acumulativas superiores a 1000 mCi aumentan el riesgo futuro de cáncer vesical, leucemia y fibrosis pulmonar⁽¹⁾.

Los pacientes con metástasis a distancia que responden a la primera dosis de yodo 131 tienen mejor pronóstico y sobrevida que aquellos que requieren de varias dosis del radioisótopo⁽¹⁹⁾. Cuando se trata de micrometástasis pulmonares, la efectividad alcanza al 64%. Cuando la radiografía de tórax es positiva para metástasis (macrometástasis), la respuesta terapéutica disminuye al 8%⁽²⁰⁾. Las metástasis óseas responden escasamente a la terapia con yodo 131; en una revisión de 5 series

de pacientes tratados con dosis relativamente altas, sólo el 6.8% de los casos presentó resolución completa, el 35% tuvo una respuesta parcial y el 54% no tuvo ninguna mejoría⁽²²⁾.

En resumen, el yodo 131 constituye una terapia complementaria en el manejo postoperatorio de pacientes con CDT. Se le utiliza con dos objetivos: 1º. Para complementar la ablación quirúrgica y 2º. Para destruir focos neoplásicos residuales. Las evidencias demuestran que los beneficios superan a los riesgos cuando se le utiliza adecuadamente.

b. Terapia supresora con hormona tiroidea

La hormonas tiroideas permiten mantener la homeostasis hormonal y reducir los niveles de TSH en pacientes tiroidectomizados. Esto último con el objeto de disminuir los efectos tróficos y proliferativos de la TSH sobre las células neoplásicas remanentes. Los CDT tienen en general receptores funcionales de TSH, teniendo mayor concentración relativa en los carcinomas foliculares⁽²³⁾.

La levo-tiroxina es la hormona de elección en estos casos. Se absorbe a nivel intestinal y su vida media es relativamente prolongada (7 días), evitándose así

fluctuaciones muy marcadas en sus niveles plasmáticos⁽²⁴⁾.

Las dosis de frenación varían de un individuo a otro, de allí la necesidad de hacer ajustes de acuerdo con los niveles plasmáticos de TSH, medidos con una técnica ultrasensible. En general, las dosis utilizadas para frenar la TSH son mayores a las usadas en el tratamiento del hipotiroidismo primario. Dosis de $2,7 \pm 0,4$ ug/kg/día se asocian a niveles indetectables de TSH. Se ha sugerido mantener la TSH entre 0,05 y 0,1 uIU/ml. Esto debido a que las dosis excesivas pueden asociarse en cardiopatías y en personas mayores a cuadros de arritmias y osteoporosis⁽²⁵⁾.

No se recomienda usar triiodotironina ya que su vida media es muy corta (1 día) y produce fluctuaciones marcadas en sus niveles plasmáticos. Transitoriamente se la utiliza en reemplazo de la levotiroxina en la preparación de un rastreo sistémico con el objeto de evitar un período sin terapia hormonal demasiado prolongado⁽²⁶⁾.

c. Otros elementos terapéuticos

La mayoría de los pacientes con CDT responden a los tratamientos antes descritos. Algunos requieren de medidas más agresivas como: mayores dosis de yodo 131, resección quirúrgica de metástasis, radiación externa y quimioterapia. La radiación externa se utiliza en casos de recurrencia local, no susceptible de cirugía o de tratamiento con yodo radioactivo. La quimioterapia se reserva para los pacientes con enfermedad metastásica agresiva y refractaria a otras medidas terapéuticas.

En algunos casos es importante aumentar la captación tumoral del yodo 131 y así mejorar su eficiencia. Las siguientes medidas pueden contribuir en ese sentido: 1º. Carbonato de litio administrado después de la terapia con yodo 131. Este fármaco reduciría la eliminación de radioisótopos aumentando su concentración a nivel tumoral⁽²⁷⁾ y 2º. TSH recombinante en el período previo al yodo 131, con el objeto de incrementar la captación del yodo 131 a nivel tumoral y mejorar su eficiencia⁽²⁸⁾.

También se ha reportado que la doxorubicina (adriamicina), en dosis menores a las habituales, podría potenciar el efecto terapéutico de las radiaciones. Estos

tratamientos combinados han sido recomendados en casos de cáncer infiltrativo no resecable del cuello⁽²⁹⁾.

3. Seguimiento

Los pacientes con CDT deben ser seguidos de por vida ya que pueden presentar recurrencias o metástasis aún luego de períodos prolongados postratamiento. En pacientes con factores de riesgo el seguimiento debe ser más estricto.

Los siguientes métodos permiten estudiar la aparición de recurrencias y metástasis:

1) Tiroglobulina sérica (Tg):

Es una proteína sintetizada por las células foliculares. Constituye un excelente marcador tumoral cuando el paciente ha sido sometido a una tiroidectomía total. Existen diversos métodos para medirla; entre ellos el inmunoradiométrico (IRMA) y el radioinmunoensayo por técnica de doble anticuerpo (RIA).

Actualmente los IRMA están desplazando a los RIA ya que son más rápidos y sensibles⁽³⁰⁾. Ambos métodos pueden dar resultados erróneos cuando en el plasma del paciente existen anticuerpos contra la tiroglobulina; de allí que es necesario excluir su presencia antes de interpretar un valor de Tg⁽³¹⁾.

En pacientes tratados con tiroidectomía total o subtotal, I131 y tratamiento supresor con hormona tiroidea, los niveles de Tg no deben ser superiores a 5 ng/ml. Inicialmente, las mediciones de Tg deben efectuarse cada 6 a 12 meses, pudiendo espaciarse a un control anual siempre que los valores se mantengan bajos y la clínica no demuestre evidencias de recidiva o metástasis. Cuando los niveles de Tg son superiores a 5 ng/ml (sin terapia supresora) o a 10 ng/ml (3 semanas después de suspender terapia supresora) se debe realizar una cintigrafía de cuerpo entero (rastreo sistémico).

2) Cintigrafía o gammagrafía de cuerpo entero (rastreo sistémico).

En esta técnica se usan diferentes isótopos radiactivos siendo el yodo 123 el de elección por su menor vida media, menor emisión de partículas, y mejor resolución de imagen. Sin embargo, habitualmente se utiliza el yodo 131 por razones de costo y disponibilidad. Este

examen permite detectar lesiones metastásicas difusas y nodulares en cualquier región del organismo.

No todos los cánceres tiroideos captan el yodo 131; por tal motivo se han usado otros radioisótopos como el Talio 201 y el Tecnecio 99m-Sestamibi (metoxiisobutilisonitrilo). La cintigrafía con Talio 201 ha demostrado ser más sensible, pero menos específica que el I131 para la detección de metástasis de CDT⁽³²⁾. Algunos estudios han demostrado mejores imágenes del CDT utilizando Tc 99m Sestamibi⁽³³⁾. Algunos de estos marcadores pueden ser útiles para detectar metástasis no captantes de yodo 131⁽³⁴⁾. En general, todos los isótopos mejoran su rendimiento cuando el paciente está sin tratamiento con hormona tiroidea⁽³⁵⁾.

3) Estudios morfológicos no isotópicos

Incluyen la Ecotomografía de cuello con transductor de alta frecuencia. Tomografía Axial Computada (TAC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM). Estas técnicas permiten detectar la presencia de tejido tiroideo remanente, recurrencias tumorales locales y metástasis a distancia. La TAC y la RNM pueden determinar la extensión de la enfermedad (etapificación) y pueden dar información respecto a estructuras ganglionares y relaciones del tumor con vasos y órganos vecinos. La RNM puede diferenciar entre fibrosis y recurrencia en la zona operatoria⁽³⁶⁾.

Comentario

El CDT debe ser manejado por un equipo médico-quirúrgico que decida las diferentes opciones terapéuticas de acuerdo con los factores de riesgo de cada paciente. La tiroidectomía total es desde una perspectiva oncológica la mejor opción para tratar un CDT, pero la probabilidad de complicaciones como el hipoparatiroidismo y las lesiones de nervios laríngeos son mayores con este tipo de cirugía. El uso de yodo 131 para eliminar tejido residual en pacientes que han sido sometidos a cirugías parciales por tumores de bajo riesgo es controversial. En cambio su utilización después de una tiroidectomía total por un CDT de alto riesgo es imprescindible ya que reduce las probabilidades de recidiva y de metástasis. La terapia frenadora de TSH con hormona tiroidea es un elemento insustituible en el manejo de estas neoplasias. Las dosis

de hormona deben ajustarse de acuerdo con los niveles plasmáticos de TSH.

La medición de tiroglobulina sérica permite el seguimiento de esta enfermedad. Cuando sus valores van aumentando en el tiempo, o la clínica sugiere una recurrencia del tumor o la aparición de metástasis, se deben utilizar técnicas cintigráficas para localizar y poder tratar estas complicaciones.

REFERENCIAS

1. Mazzaferri E. Radioiodine and other treatments and outcome. En: Wermer and Ingbar's *The Thyroid, Seventh Edition*. Braverman L and Utiger R, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996.
2. McConahey W, Hay Y, Woolner L et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic. 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 978.
3. Mazzaferri E, Jhiang S. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418.
4. Tielens E, Sherman S, Hruban R et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study. *Cancer* 1994; 73: 424.
5. Rosen I, Luk S, Katz I et al. Hurthle cell tumor behavior: dilemma and resolution. *Surgery* 1985; 98: 777.
6. Black E, Gimiette T, Maissey M et al. Serum thyroglobulin in thyroid cancer. *Lancet* 1981; 2: 443.
7. Beirwaltes W. Radioiodine therapy of thyroid disease. In *J Radiat Appl Instrum* 1987; 14: 177.
8. Krishnamurthy G, Bland S et al. Radioiodine I-131 therapy in the management of thyroid cancer. A prospective study. *Cancer* 1977; 40: 195.
9. Belfiore A, La Rosa G, La Porta G et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules; relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363.
10. Piraño P, Ibarra A, Arroyo P et al. Punción tiroidea y Citología tiroidea; Correlación Cito-Histológica en 136 pacientes operados de bocio nodular. *Rev Med Chile* 1992; 120: 886.
11. Samaan N. Well differentiated thyroid carcinoma and the results of various modalities of treatment. A retrospective review of 559 patients. *J Clin Endocr Metab* 1992; 75: 714.
12. Hay I, Grant C, Taylor W. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088.
13. Giorno H. Tratamiento quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides, no medular. En: *Patología de la Glándula Tiroides*. Eds. Novelli J, Piazza M, Sánchez A. Editorial de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina, 1997.

14. Foster R. Morbidity and mortality after thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstetr* 1978; 146: 423.
15. Jatzko G, Lisborg P, Muller M. Recurrent nerve palsy after thyroid operations. Principal nerve identification and literature review. *Surgery* 1994; 115: 139.
16. Maniglia A, Dodds B, Sorensen K et al. Newer technique of laryngeal reinnervation: Superior laryngeal (motor branch) as a driver of posterior cricoarytenoid muscle. *Ann Otol Laryngol* 1989; 98: 907.
17. Baldel L, Manderscheid J, Glinioer D et al. The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988: results of an international survey. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 120: 547.
18. Van de Velde C, Hamming J, Goslings B et al. 1988 Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 287.
19. Maxon H III, Smith H. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of well differentiated thyroid cancer. *Endocrinology Metab Clin North Am* 1990; 19: 685.
20. Michaud P. Proposición de consenso para el uso de 131 I en el tratamiento de la tirotoxicosis y el cáncer de tiroides. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 855.
21. Nemec J, Rohling S, Zamrazil V et al. Comparison of the distribution of diagnostic and thyroablative 131 I in the evaluation of thyroid cancer. *J Nucl Med* 1979; 20: 92.
22. Schlumberger M, Tubiana M, DeVathaire F et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 960.
23. Carayon P, Guibout M, Lissitzky et al. Thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in plasma membranes from normal and diseased human thyroid glands. *J Endocrinol invest* 1978; 1: 321.
24. Mandel S, Brent, Larsen P. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993; 331: 174.
25. Diamond T, Nevy L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1184.
26. Roti E, Minelli R, Gardini E. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr. Rev* 1993; 14: 401.
27. Movius E, Robbins J, Pierce R et al. The value of lithium in radioiodine therapy of thyroid carcinoma. En: *Frontiers of Thyroidology*, Vol. 2, edited by Medeiros G, Gaitan E, pp. 1269-72. New York, Plenum Publishing Co, 1986.
28. Pineda J, Taisheng L, Robbin. Treating Metastatic Thyroid Cancer. *The Endocrinologist* 1993; 6: 433.
29. Kim J, Leeper R. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60: 2372.
30. Schumberger M, Fragu P, Gardet P et al. A new immunoradiometric assay (IRMA) system for thyroglobulin measurement in the follow up of thyroid cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 153.
31. Feldt-Rasmussen U, Schlumberger. European interlaboratory comparison of serum thyroglobulin measurement. *J Endocrinol Invest* 1988; 11.
32. Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR et al. Role of Thallium-201 total-body scintigraphy in follow-up of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27: 1854.
33. Nahamara H, Noguchi S, Murakami N et al. Technetium-99-sestamibi scintigraphy compared with thallium-201 in evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* 1996; 37: 901.
34. Gimenez C, Stur M, Soler R et al. Diagnóstico por imágenes en carcinoma de tiroides. En: *Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides*. Eds. Novelli J, Piazza M, Sánchez A. Editorial de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina, 1997.
35. Sisson JC. Selection of the optimal scanning agent for thyroid cancer. *Thyroid* 1997; 7: 295.
36. Auffermann W, Clark O, Thurnher S et al. Recurrent thyroid carcinoma: Characteristics on MRI Images. *Radiology* 1988; 168: 753.