

# Tratamiento adyuvante con yodo radiactivo del cáncer diferenciado de tiroides

M.<sup>a</sup> A. GUILLÉN SACOTO<sup>1</sup>, G. RIESCO EIZAGUIRRE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid.

<sup>2</sup>Universidad Francisco de Vitoria. CIBERONC. Madrid

## RESUMEN

Durante muchas décadas, el tratamiento con yodo radiactivo ha sido una pieza clave en el manejo terapéutico del cáncer de tiroides. Debido a su particular metabolismo y radiobiología, el I-131 se ha mostrado muy eficaz y relativamente bien tolerado cuando se administra en dosis terapéuticas. Sin embargo, en años recientes ha existido un renovado interés por un manejo más adaptado al riesgo del paciente, de tal manera que las indicaciones e intensidad del tratamiento con I-131 se hagan a la medida del riesgo de recurrencia y mortalidad. El tratamiento con I-131 abarca tres objetivos principales: la ablación de remanentes, el tratamiento adyuvante y el tratamiento de la enfermedad metastásica conocida. En este capítulo revisaremos las controversias y consensos relacionados con el uso de I-131 en el cáncer de tiroides, así como la lógica y distintas modalidades de su administración.

**PALABRAS CLAVE:** Terapia con I-131. Cáncer de tiroides. Adyuvancia. Ablación de remanentes.

## INTRODUCCIÓN

### UNA LARGA HISTORIA

La habilidad única de la glándula tiroides para acumular yodo ha proporcionado la base para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades tiroideas desde hace mucho tiempo. Todo empezó en 1896, cuando el científico alemán Eugen Baumann demostró por primera vez, ante su propio asombro, que la glándula tiroides estaba compuesta de yodo (un conocido antiséptico por aquel entonces) y que era capaz de concentrar yodo entre 20 y 40 veces respecto al plasma en condiciones

## ABSTRACT

*For many decades, radioiodine treatment has been a cornerstone for the therapeutic management of thyroid cancer. Due to its particular metabolism and radiobiology, I-131 has been proven to be effective and relatively well tolerated when given with therapeutic purposes. However, in recent years there has been a renewed interest in adapting the indications and intensity of I-131 therapy to the risk of recurrence/persistence and risk of dying. I-131 therapy encompasses three primary goals associated with an administered activity of I-131: remnant ablation, adjuvant treatment, or treatment of known disease. In this chapter we will revise the controversies and consensus in the use of I-131 therapy in differentiated thyroid cancer as well the rationale and different modalities for the post-operative administration of I-131.*

**KEY WORDS:** I-131 therapy. Thyroid cancer. Adjuvancy. Remnant ablation.

fisiológicas. Pero no fue hasta 1942 cuando en la Unidad de Tiroides del Massachusetts General Hospital dos médicos americanos se decidieron a administrar yodo radiactivo a pacientes con el fin de visualizar su tiroides y eventualmente tratar su enfermedad tiroidea (1). Para ello utilizaron el I-131 sobrante de la fabricación de la bomba atómica, no sin antes librar una larga lucha para obtener el permiso de las autoridades militares. El éxito de esta operación llevó a que miles de pacientes recibieran yodo radiactivo con fines médicos desde entonces, lo que mejoró de forma muy significativa el manejo de las enfermedades tiroideas, especialmente el hipertiroidismo y el cáncer de tiroides.

Hasta los años setenta, la administración de I-131 se restringía a pacientes con cánceres de tiroides agresivos de mal pronóstico, como aquellos con enfermedad metastásica de inicio, edad avanzada e histologías agresivas. Por aquel entonces no había ninguna evidencia del beneficio del yodo radiactivo en pacientes de menor riesgo y, por otro lado, había miedo del efecto carcinogénico inducido por la exposición a dosis altas de radiactividad. A finales de los setenta, la situación cambió con la publicación de las largas series retrospectivas de Mazzaferri en las que aplicó por primera vez el yodo radiactivo como tratamiento adyuvante (2). De esta forma demostró que reducía la tasa de recurrencias y mejoraba la supervivencia global (3), consiguiendo que se perdiera el miedo a su potencial toxicidad, mucho menor que la radioterapia convencional. No obstante, no fue el único hecho beneficioso que se observó del yodo radiactivo. Por aquel entonces la mayoría de las tiroidectomías eran subtotalet, dejando grandes remanentes tiroideos que dificultaban el seguimiento posoperatorio con la tiroglobulina (Tg) sérica. A partir de los ochenta, la “ablación de remanentes” con yodo radiactivo se recomendó a todos los pacientes con cáncer de tiroides para poder utilizar la Tg como un marcador sérico posoperatorio fiable (4). Fue entonces cuando, buscando un doble beneficio (el tratamiento adyuvante y la ablación de remanentes), la administración de yodo radiactivo se generalizó y se incluyó en todos los protocolos de manejo de pacientes con cáncer de tiroides.

#### HACIA UNA NUEVA ERA

En los últimos años ha existido un renovado interés por un manejo más conservador y adaptado al riesgo del paciente, de tal manera que la intensidad del tratamiento y seguimiento se haga a la medida del riesgo de recurrencia y mortalidad (5). En una era dominada por la medicina de precisión, donde los factores clínicos, genéticos y ambientales permiten clasificar mucho mejor a los pacientes según el riesgo, existe cada vez más evidencia de que determinados pacientes no se benefician del uso del yodo radiactivo o que necesitan una dosis menor. Además, la tiroidectomía total, y no subtotal, es una práctica habitual actualmente en la mayoría de los centros, lo que implica que la presencia de remanentes tiroideos es mínima. Por tanto, el uso cada vez más selectivo del yodo radiactivo evitará el sobretreatmento de muchos pacientes, aunque también añadirá cierta complejidad al manejo de estos pacientes al tener que hacer un uso individualizado.

#### METABOLISMO DEL YODO

La absorción oral de yodo se inicia en el intestino proximal y se completa antes de 2 horas tras la admi-

nistración. Una vez en el torrente sanguíneo, el yodo difunde en el espacio extracelular y sigue dos vías metabólicas competitivas: es captado por el tejido tiroideo o excretado por vía renal. Además, existe una acumulación fisiológica en el estómago, las glándulas salivares, la placenta y las mamas durante la lactancia (6).

El yodo es transportado al interior de las células tiroideas a través del cotransportador de sodio-yodo (NIS) presente en la membrana basolateral y permite una acumulación muy eficiente de yodo intratiroideo con un gradiente transmembrana de hasta 20-40 (7). Dentro de la célula tiroidea, el yodo es transportado a través de la membrana apical del tirocito al coloide por una glicoproteína llamada pendrina y otros transportadores no bien conocidos. Una vez en el coloide, el yodo es oxidado y acoplado a los residuos tirosil de la tiroglobulina (Tg) en un proceso denominado “organificación”. Como resultado de esta organificación de la Tg, la glándula tiroidea es el único tejido capaz de acumular grandes cantidades de yodo de forma muy prolongada, actuando de “gran almacén” ante la escasez de yodo en la naturaleza.

Existen dos factores que regulan la captación de yodo: la TSH y el propio yodo (6). La TSH estimula todos los procesos del metabolismo del yodo, incluida su captación (incrementa la expresión de NIS y prolonga su vida media), organificación, producción de hormonas y secreción de Tg. El yodo, en cambio, regula su propio metabolismo de forma independiente a los mecanismos mediados por TSH. Esta autorregulación del yodo permite asegurar una producción normal de hormona tiroidea a pesar de las grandes variaciones que puedan existir en la ingesta diaria de yodo. Un exceso de yodo inhibe su captación y la síntesis de hormonas tiroideas, el denominado efecto Wolf-Chaikoff. En cambio, una dieta baja en yodo incrementa la sensibilidad tiroidea a la estimulación por TSH para captar más yodo.

#### PROPIEDADES FÍSICAS Y BIOLÓGICAS DEL YODO RADIATIVO

El principal radioisótopo derivado del yodo utilizado en el tratamiento del cáncer de tiroides es el I-131, que emite dos tipos de radiaciones ionizantes: las emitidas por las partículas beta (90%) y las emitidas por partículas gamma (10%). La radiación beta es la que eventualmente va a ocasionar daño tisular y por tanto será la responsable del efecto terapéutico del I-131; la radiación gamma es la que vamos a detectar a distancia con una gammacámara y, por tanto, tiene una utilidad diagnóstica. El resto de radioisótopos derivados del yodo, como el I-123, I-125 o I-124, apenas emiten radiación beta, y su utilidad es eminentemente diagnóstica o de investigación.

Una propiedad importante de la radiación beta es que apenas penetra en los tejidos, 2 mm como mucho. Por eso, cuando el tejido tumoral capta I-131, las partículas beta prácticamente no se van a escapar de ese tejido y apenas van a afectar al tejido normal circundante, o solo muy localmente, aunque demos dosis muy elevadas de I-131. Este radio de acción de 2 mm de la radiación beta también explica el efecto *bystander* del I-131 que ocurre dentro del tumor, mediante el cual las células tumorales que no hayan captado yodo también serán destruidas por la radiación beta proveniente de las células vecinas que sí han captado. Al contrario que las partículas beta, la inmensa mayoría de las partículas gamma se pierden a través de los tejidos y la piel, y pueden ser detectadas en una gammagrafía. En términos prácticos, estas propiedades físicas explican que una única dosis de I-131 nos permita tratar y visualizar al mismo tiempo la lesión tumoral.

La cantidad de radiación ionizante absorbida por el tejido tumoral va a determinar el efecto terapéutico mediado por el I-131. Se estima que la radiación requerida para eliminar remanentes tiroideos y lesiones metastásicas es de 300 Gy y 100 Gy, respectivamente. El cálculo de la dosis de I-131 necesaria para alcanzar dicha radiación absorbida va a depender en la práctica de tres factores: el volumen tumoral, la captación total de yodo radiactivo por el tumor y la vida media efectiva en ese tumor. El volumen tumoral se puede calcular con bastante precisión con un SPECT/TC (usando I-123 o I-131) o un PET/TC (usando I-124). Sin embargo, este volumen no siempre puede ser medido; por ejemplo, no es infrecuente la presencia de múltiples micrometástasis pulmonares donde se ve una captación difusa pulmonar. La captación total de yodo por el tumor y la vida media efectiva también se pueden calcular, pero son muy variables de un paciente a otro, entre lesiones dentro del mismo paciente y a lo largo del tiempo en una misma lesión. Por ejemplo, la captación total de yodo por el tumor

suele variar entre el 0,1% y el 0,001% de la dosis administrada (frente al 1% del tiroides normal) y la vida media efectiva en el tumor puede variar entre 2-5 días (frente a los 7 días del tiroides normal).

En la práctica, la mayoría de los centros no hacen cálculos dosimétricos para saber la radiación absorbida por el tumor. Lo habitual es administrar una dosis fija estándar de I-131. Dicha dosis estándar se establece en función del objetivo de tratamiento que nos planteemos, como se verá en la siguiente sección (ablación de remanentes, adyuvancia o metástasis conocidas). No obstante, en determinados casos se pueden hacer cálculos dosimétricos como ante un fracaso renal, para conocer la máxima dosis de I-131 tolerada por el organismo sin dañar las células sanguíneas (no superar los 200 cGy), o ante determinadas lesiones metastásicas a distancia saber si la dosis administrada de I-131 realmente va a conseguir una radiación absorbida eficaz.

#### OBJETIVOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE YODO RADIACTIVO POSOPERATORIO

La adyuvancia no es el único objetivo para administrar yodo radiactivo. Los objetivos de la administración de yodo radiactivo están definidos en la tabla I. Son básicamente cuatro:

- Ablación de remanentes o restos tiroideos tras la tiroidectomía para facilitar el seguimiento con tiroglobulina (Tg) sérica.
- Contribuir al tratamiento de la enfermedad metastásica no demostrada pero sospechada (adyuvancia).
- Contribuir al tratamiento de la enfermedad metastásica demostrada (intención terapéutica).
- Estudio de extensión a través de un rastreo corporal total posablación.

TABLA I  
OBJETIVOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE YODO RADIACTIVO

<i>Objetivo</i>	<i>Definición</i>	<i>Beneficios</i>	<i>Limitaciones</i>
Ablación de remanentes	Destrucción de restos residuales tiroideos normales	Facilita seguimiento con tiroglobulina sérica	No necesario en caso de tiroidectomía total exitosa
Tratamiento adyuvante	Destrucción restos tumorales no demostrados pero sospechados	Mejora tiempo libre de enfermedad	Beneficio no demostrado en pacientes de riesgo bajo e intermedio
Tratamiento	Destrucción de enfermedad metastásica a distancia conocida	Mejora supervivencia global	Se aplica solo en caso de enfermedad metastásica conocida
Rastreo corporal total posdosis ablativa	Estudio de imagen corporal total con SPECT/TAC	Evalúa el éxito de la tiroidectomía total. Estudio de extensión de enfermedad metastásica sensible al RAI	En pacientes de riesgo bajo no es superior a tiroglobulina sérica más ecografía

Antes de administrar yodo radiactivo, tenemos que preguntarnos qué objetivo estamos buscando. Estos objetivos cambian en función del riesgo inicial de recurrencia y mortalidad que tenga el paciente tras la tiroidectomía. En pacientes de bajo riesgo, se persigue esencialmente la ablación de remanentes con la dosis mínima eficaz de yodo radiactivo, mientras que en pacientes de riesgo intermedio o alto se busca un efecto adyuvante que requiere dosis mayores de yodo radiactivo. En aquellos con enfermedad metastásica a distancia ya conocida se buscará un efecto terapéutico con las dosis máximas toleradas. Siempre que se administre yodo radiactivo, se realizará un rastreo corporal total algunos días después.

#### DEFINICIÓN DE ABLACIÓN DE REMANENTES

La ablación de remanentes se define según dos criterios:

- Una Tg sérica indetectable tras estímulo con TSH (o una Tg basal  $< 0,2-0,3$  ng/ml con un ensayo sensible) en ausencia de anticuerpos anti-Tg positivos.
- Una ecografía cervical sin evidencia de enfermedad, sin que sean necesarias más pruebas de imagen.

El rastreo diagnóstico con yodo radiactivo se reserva en casos de anticuerpos anti-Tg positivos, ya que invalida la determinación de la Tg sérica. En estos casos con anticuerpos anti-Tg positivos, una definición alternativa es la ausencia de captación tras un rastreo diagnóstico con yodo radiactivo y una ecografía cervical sin evidencia de enfermedad. También el declinar progresivo de los títulos de anticuerpos antiTg es indicativo, pero puede tardar más de 2 años en alcanzarse.

Conviene aclarar que ablación no significa curación, algunos pacientes harán recurrencias durante el seguimiento debido a la presencia de restos tumorales microscópicos no detectados durante la evaluación posoperatoria. El riesgo de recurrencias viene determinado no solo por el éxito de la ablación, sino sobre todo por las características clínico-patológicas agresivas que tenga el tumor en el momento del diagnóstico.

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA DISMINUIR EL RIESGO DE RECURRENCIA Y MORTALIDAD

Tradicionalmente el tratamiento indicado para el cáncer de tiroides consistía en la tiroidectomía total seguida de tratamiento adyuvante con I-131 y tratamiento hormonal supresor. Esta triada clásica se ha aplicado desde los años ochenta en todos los casos. Sin embargo, en la última década se está produciendo un cambio

de paradigma. Existe la sensación entre los expertos de que muchos pacientes con cáncer de tiroides no necesitan completar la triada clásica y no se benefician de ningún tratamiento adyuvante. Este cambio de paradigma, que lo que busca es evitar el *sobretratamiento*, ha sido propiciado por dos factores. Por un lado, el incremento en cinco veces de la incidencia del cáncer de tiroides desde la década de los setenta (8), atribuible a una mayor detección de carcinomas papilares menores de 2 cm (8-11). Y, por otro, a la naturaleza indolente de la enfermedad, evidenciada por la excelente evolución en cuanto a recurrencia y supervivencia de la mayoría de los pacientes.

Una peculiaridad del cáncer de tiroides es que existe un salto muy grande entre recurrencia y mortalidad: un 20% de los pacientes desarrollan recurrencias, pero menos de un 5% se mueren de la enfermedad. Los sistemas de clasificación tradicionales, como los basados en el sistema TNM o MACIS, miden fundamentalmente riesgo de mortalidad, pero son poco precisos para estimar recurrencia. En el 2009, las guías de la American Thyroid Association (ATA) propusieron un sistema para estadificar el riesgo de recurrencia y clasificaron a los pacientes en tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto. Dicho sistema de estratificación del riesgo fue refinado posteriormente en las guías ATA 2015, incorporando nuevas variables (véanse apartados previos). El objetivo final es adaptar la intensidad del tratamiento al riesgo de recurrencia de cada paciente y evitar el *sobretratamiento*.

La mayoría de los trabajos que han estudiado la eficacia del yodo radiactivo se hicieron utilizando los sistemas de clasificación más tradicionales que medían riesgo de mortalidad, como el TNM o el MACIS. Por este motivo fue necesario extrapolar los resultados de muchos estudios a la estimación del riesgo de recurrencia de las guías ATA. El resultado se puede apreciar en la tabla II, donde se resumen las recomendaciones de tratamiento con yodo radiactivo, se clasifica a los pacientes según una combinación de los sistemas ATA y TNM y se analiza la evidencia disponible para cada grupo de riesgo (la mayoría basada en estudios retrospectivos) (12). Es un primer intento de adaptar las indicaciones del yodo radiactivo al riesgo de los pacientes con la evidencia disponible y con la esperanza de propiciar en el futuro más estudios clínicos teniendo en cuenta esta clasificación.

En términos generales, no se recomienda la ablación sistemática con I-131 en los pacientes con bajo riesgo de recurrencia, muy especialmente en los microcarcinomas ( $< 1$  cm). En el resto de los pacientes con bajo riesgo, fundamentalmente aquellos intratiroides de 1-4 cm (T1b, T2, N0, Nx, M0) e incluyendo los multifocales, no se recomienda tampoco el uso rutinario de yodo radiactivo, aunque como el nivel de evidencia es bajo, se aconseja individualizar según factores clínico-patológicos que puedan modular el riesgo así como

tener en cuenta las preferencias de los pacientes. En los casos de riesgo intermedio y alto, se recomienda el tratamiento adyuvante con yodo radiactivo, aunque en los casos de riesgo intermedio no haya todavía evidencia concluyente. El cambio sustancial se produce, por tanto, en los pacientes con bajo riesgo donde no

se recomienda el uso rutinario de I-131. Conviene destacar que este grupo incluye un espectro amplio de pacientes, que va desde microcarcinomas incidentales milimétricos a tumores de 4 cm intratiroides sin datos de extensión ni invasión, pasando por tumores multifocales bilaterales (Tabla II).

TABLA II  
INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON I-131 SEGÚN RIESGO ATA Y TNM

<i>Categorías de riesgo ATA</i>	<i>Descripción</i>	<i>Tratamiento con I-131 mejora la supervivencia</i>	<i>Tratamiento con I-131 mejora el riesgo de recurrencia</i>	<i>Indicación de tratamiento con I-131</i>
ATA riesgo bajo T1a N0, Nx M0, Mx	T < 1 cm uni o multifocal	No	No	No
ATA riesgo bajo T1b, T2 N0, Nx M0, Mx	T 1-4 cm	No	Estudios observacionales. Información conflictiva	No rutinariamente. Valorar en caso de invasión vascular o histología agresiva
ATA riesgo bajo-intermedio T3 N0, Nx M0, Mx	T > 4 cm	Información conflictiva	Estudios observacionales. Información conflictiva	Considerar, especialmente en casos de edad > 55 años, invasión vascular, histología agresiva
ATA riesgo bajo-intermedio T3 N0, Nx M0, Mx	Extensión extratiroidea microscópica. Cualquier T	No	Estudios observacionales. Información conflictiva	Considerar, en general se favorece, aunque en tumores pequeños con mínima ETE puede no beneficiarse
ATA riesgo bajo-intermedio T1-3 N1a M0, Mx	Adenopatías compartimento central	No. Posiblemente en ≥ 45 años	Estudios observacionales. Información conflictiva	Considerar, en general se favorece, aunque en adenopatías microscópicas y escasas (n < 5) puede no beneficiarse
ATA riesgo bajo-intermedio T1-3 N1b M0, Mx	Adenopatías compartimento lateral o mediastínicas	No. Posiblemente en ≥ 45 años	Estudios observacionales. Información conflictiva	Considerar, en general se favorece, especialmente si adenopatías macroscópicas (> 2-3 cm), extensión entranodal o gran número
ATA riesgo alto M1 Cualquier T Cualquier N	Cualquier T. Extensión extratiroidea macroscópica	Sí, estudios observacionales	Sí, estudios observacionales	Sí
ATA riesgo alto T4 Cualquier T Cualquier N	Metástasis a distancia	Sí, estudios observacionales	Sí, estudios observacionales	Sí

## CONTROVERSIAS Y CONSENSOS

Estas guías, sin embargo, no contaron con el apoyo de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) ni de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular (SNMMI). Si exceptuamos los microcarcinomas, no hay evidencia sólida para dejar de recomendar el tratamiento adyuvante con I-131 en los pacientes de bajo riesgo, con lo que estas sociedades científicas mantuvieron dicha recomendación. Para salvar las diferencias generadas, en 2016 se celebró una reunión de trabajo en Martinica que contó con la presencia de la ATA, la Asociación Europea de Tiroides (ETA), la EANM, y la SNMMI. En dicha reunión se consensuaron unos principios de actuación para el uso del I-131, denominados “principios de Martinica” (13). Uno de esos principios recoge la necesidad de caracterizar el objetivo del tratamiento con I-131 para los distintos escenarios: ablación de remanentes, tratamiento adyuvante o tratamiento de enfermedad metastásica conocida (véase tabla I). Pero ante la falta de evidencia del beneficio clínico de administrar I-131 con intención adyuvante en pacientes de bajo riesgo, no hubo acuerdo en recomendar en contra o a favor (14-16).

En 2012 se publicaron dos ensayos clínicos aleatorizados de no inferioridad, el HiLo y el ESTIMABL1, en los que además de comparar la eficacia de administrar I-131 tras la retirada de medicación durante 2-4 semanas *versus* la administración de TSH recombinante humana (TSHrh), se comparó la eficacia de administrar dos dosis distintas de I-131 (30 mCi frente a

100 mCi). Los dos estudios concluyeron que la dosis de 30 mCi era igual de eficaz que la de 100 mCi en alcanzar la ablación, pero con menos efectos secundarios y menor exposición al radioisótopo en el primer caso (30 mCi). Tampoco hubo diferencias entre la utilización de TSHrh o la retirada de medicación (17,18). Aunque las poblaciones no eran iguales y la definición de ablación fue algo distinta en los dos estudios, los resultados abrieron la puerta para administrar dosis bajas de I-131 en pacientes de riesgo bajo e intermedio (Tabla III).

Más allá de los excelentes resultados iniciales, con tasas de ablación del 92% y 85% en el ESTIMABL1 y el HiLo, respectivamente, recientemente se han publicado los resultados de seguimiento de estas dos cohortes a 5,4 y 6,5 años tras la valoración inicial, cuyos datos son más importantes a la hora de evaluar el riesgo de recurrencia de la enfermedad (19,20). En el ESTIMABL1, los pacientes eran todos de bajo riesgo y durante el seguimiento solo el 2% de ellos (4/726) desarrollaron recurrencia estructural. En el caso del HiLo, en el que había un mayor porcentaje de pacientes con riesgo intermedio (16% N1, 23% T3), la tasa de recurrencia al final del estudio fue algo mayor, 6,6%. En ninguno de los dos estudios hubo diferencias significativas entre los grupos, por lo que se concluyó que la eficacia en prevenir recurrencias fue igual en el grupo que recibió dosis bajas de I-131 (30 mCi) comparado con el de dosis altas (100 mCi). Tampoco se observaron diferencias al comparar el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar o estadio T3.

TABLA III  
ENSAYOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS COMPARANDO DOSIS ADMINISTRADA Y ESTIMULACIÓN DE TSH

	<i>ESTIMABL1</i>	<i>HiLo</i>
Pacientes (n)	752	438
pT1N0, pT1Nx y pT2N0	75%	54%
Tg estimulada preablación	< 1 ng/ml en 45%	< 2 ng/ml en 28%
Definición de ablación completa	Ecografía negativa + Tg estimulada < 1 ng/ml	Ecografía con I-131 negativo y Tg estimulada < 2 ng/ml
Ablación completa a los 6-12 meses	92%	87%
Tiempo de seguimiento (años)	5,4	6,5
Recurrencias (%)	2%	6,6%
No inferioridad de TSHrh frente a suspensión LT4	Sí	Sí
No inferioridad de 30 mCi frente a 100 mCi	Sí	Sí

Por otro lado, un estudio en el que se utilizó el registro nacional de Cáncer en Estados Unidos, en el que se estudiaron 21.870 pacientes con cáncer de tiroides de riesgo intermedio, de los cuales 70,5% recibieron I-131 y 29,5% no tras la tiroidectomía, encontró mejoría en la supervivencia (HR 0,71, 95% IC 0,62-0,82) en aquellos que recibieron tratamiento adyuvante (21).

Hay que recordar que dada la baja tasa de eventos (mortalidad específica < 1% y tasa de recurrencia estructural < 10%), un ensayo prospectivo destinado a evaluar adecuadamente el tratamiento adyuvante en pacientes de riesgo bajo-intermedio precisaría una población muy grande y un tiempo de seguimiento prolongado. Actualmente se encuentran en curso dos ensayos clínicos multicéntricos en los que se evaluarán las tasas de persistencia y recurrencia de enfermedad en pacientes aleatorizados a tratamiento con I-131 frente a observación tras la tiroidectomía total (Ion trial NCT01398085 y ESTIMABL2 NCT01837745) en pacientes de riesgo intermedio-bajo.

A la espera de los resultados de estos estudios, la falta de evidencia científica de calidad en este tema se ve claramente reflejada en la práctica clínica diaria en España y el mundo. A pesar de las recomendaciones de las guías ATA 2015, un estudio realizado en Suiza en servicios de medicina nuclear encontró que solo había acuerdo en no administrar tratamiento ablativo en tumores T1a, sin ningún otro factor de riesgo, mientras que el 50-58% de los T1 multifocales o con histología agresiva recibían tratamiento; 50% de los tumores T1b y la mayoría de T2 (83%). Además, las dosis administradas fueron de 75-200 mCi (22).

#### VALOR DEL RASTREO POSDOSIS ABLATIVAS

Uno de los objetivos de la administración de I-131 es realizar un rastreo corporal total con una gammagrafía los días posteriores a la dosis ablativa (Tabla I). Dicho estudio gammagráfico, denominado rastreo posdosis ablativa, sirve para ver la eficacia de la tiroidectomía total, esto es, la presencia de remanentes en el lecho quirúrgico, así como la presencia enfermedad metastásica si la hubiere, lo cual ayuda en la evaluación de la extensión de la enfermedad y, por tanto, del riesgo de recurrencia y de mortalidad. La presencia de captaciones en el lecho quirúrgico no suele ser patológica, e indica que la tiroidectomía total no ha sido completa, por lo que quedan remanentes de tejido tiroideo normal. Dichas captaciones en el lecho quirúrgico no cambian la estadificación de la enfermedad. En cambio, captaciones en zonas laterocervicales o a distancia indican lesiones metastásicas que a su vez implican un cambio en la estadificación.

La utilidad de los rastreos posdosis ablativas en comparación con la ecografía cervical ha sido escasamente

estudiada. Aunque la ecografía cervical es una técnica muy sensible para detectar ganglios linfáticos cervicales metastásicos, su utilidad en el periodo posoperatorio es muy limitada debido a la inflamación y al tejido cicatricial en curso. En dicho periodo, el rastreo corporal total posdosis ablativa ha demostrado ser capaz para detectar captaciones patológicas cervicales en ausencia de lesiones sospechosas en la ecografía, con lo que ambas pruebas pueden complementarse (23). Además, el rastreo posdosis parece ser superior al rastreo predosis ablativa. Comparado con esta última, el rastreo posdosis es capaz de detectar entre un 6 y 13% de lesiones nuevas y es capaz de alterar el estadio en el 8% de los pacientes (24-26).

La posibilidad de realizar imágenes funcionales sobreimpuestas a las imágenes anatómicas que permite el SPECT-TAC ha supuesto un avance en la detección de lesiones con los rastreos corporales de I-131. El SPECT-TAC es útil para diferenciar captaciones que tienen lugar en el lecho tiroideo de aquellas que tienen lugar en ganglios cervicales metastásicos o diferenciar captaciones óseas (costillas, vértebras, esternón) de aquellas que tienen lugar en el parénquima pulmonar (27). De hecho, se estima que añadir un SPECT-TAC al rastreo posdosis ablativas cambia la estadificación del riesgo inicial de recurrencia en un 6,4%, altera el manejo terapéutico en un 2%, reduce la necesidad de más pruebas de imagen en un 20% de los casos y, por último, permite identificar lesiones no captantes y por tanto refractarias al yodo (28,29). En cambio, los rastreos predosis ablativa están en desuso y tienen indicaciones muy restringidas. Actualmente, estos rastreos se reservan para pacientes en los que se piense que la tiroidectomía ha sido incompleta y hay duda razonable sobre el tamaño del resto remanente, entonces puede ser útil para determinar la cantidad de I-131 necesaria. Antiguamente se hacían este tipo de rastreos para orientar la decisión de administrar yodo radiactivo y la dosis necesaria. Como ya se ha mencionado previamente, la decisión de administrar yodo radiactivo, así como la dosis, se basa en el riesgo inicial del paciente posquirúrgico. Un paciente de riesgo alto e intermedio tras la cirugía recibirá un tratamiento adyuvante con 100-150 mCi y un paciente de bajo riesgo recibirá una dosis con intención ablativa de unos 30 mCi. Por último, se ha descrito el fenómeno *stunning* (aturdimiento), un descenso de la captación de yodo inducido por exposiciones previas y recientes al yodo radiactivo. Su relevancia es controvertida en la práctica clínica y se puede minimizar utilizando dosis bajas de I-131 o I-123.

En resumen, el rastreo corporal total posdosis terapéuticas (con o sin SPECT-TAC) se recomienda realizar de forma rutinaria para ayudar en la estadificación de la enfermedad y documentar la presencia de lesiones metastásicas sensibles al yodo radiactivo.

## OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES ANTES DE DAR YODO RADIACTIVO

### NECESIDAD DE ESTIMULACIÓN CON TSH

La estimulación con TSH antes de la administración de yodo radiactivo es necesaria para que los restos tiroideos tumorales y no tumorales sean capaces de concentrar cantidades significativas de yodo y conseguir una citotoxicidad efectiva inducida por la radiactividad. Esta es una práctica habitual establecida desde hace décadas. Existen dos métodos para estimular con TSH: elevar la TSH endógena suspendiendo el tratamiento hormonal o administrar TSH exógena.

La elevación de TSH endógena se consigue suspendiendo el tratamiento con levotiroxina unas 3-4 semanas antes de administrar yodo radiactivo. Una alternativa menos utilizada es sustituir la levotiroxina por triyodotironina (L-T3) 4 semanas antes y luego suspender L-T3 2 semanas antes. Ambas maneras consiguen elevar la TSH endógena por encima de 30 mU/l en más del 90% de los pacientes, nivel a partir del cual se consiguen concentraciones de I-131 óptimas en los restos tumorales. La elevación de TSH endógena puede producir síntomas de hipotiroidismo y alterar la calidad de vida de los pacientes durante el periodo de suspensión del tratamiento hormonal (30,31). Los niños y jóvenes pueden alcanzar niveles óptimos de TSH a las 2 semanas de suspensión, mientras que los ancianos pueden necesitar más (32).

La administración de TSH recombinante humana es otro método bien establecido para conseguir estimulación con TSH antes de la administración de yodo radiactivo. Consiste en la inyección intramuscular de 0,9 mg de TSHrh en 2 días consecutivos y la administración de yodo radiactivo al día siguiente de la segunda inyección. El tratamiento con levotiroxina se mantiene durante el procedimiento, con lo que se evitan los síntomas de hipotiroidismo y la alteración de la calidad de vida (33). El uso de TSHrh reduce también el riesgo de complicaciones en pacientes con comorbilidades médicas o psiquiátricas asociadas (34). Además, otros beneficios consisten en una estancia más corta por aislamiento en aquellos pacientes que requieran hospitalización y una radiación corporal total menor (50%) comparado con los pacientes estimulados con TSH endógena (34-36).

Actualmente, en pacientes de riesgo bajo e intermedio de recurrencia, la TSHrh ha demostrado ser una alternativa eficaz a la suspensión de levotiroxina cuando planeamos administrar yodo radiactivo. Existe evidencia muy sólida basada en estudios prospectivos aleatorizados ya mencionados en los que se observa que la TSHrh no es inferior a la suspensión de levotiroxina en cuanto a la ablación de restos y riesgo de recurrencia a largo plazo, además de ser claramente superior

en cuanto a calidad de vida. En cambio, en pacientes de alto riesgo o con enfermedad metastásica a distancia la evidencia no es tan concluyente y el manejo debe ser individualizado.

### ACTIVIDAD DE I-131 ADMINISTRADA

Habitualmente la mayoría de los clínicos utiliza una dosis fija empírica de yodo radiactivo que varía entre 30 y 150 mCi (1,1-5 GBq) para la ablación (37). Algunos centros hacen un cálculo dosimétrico previo para valorar la radiación y la dosis requerida, aunque normalmente lo hacen en pacientes seleccionados con alto riesgo o para estudios de investigación. No obstante, la práctica habitual es administrar una dosis empírica fija que depende del objetivo que nos hayamos marcado. En términos generales, en los pacientes de riesgo bajo e intermedio que no tienen evidencia de enfermedad, la dosis administrada persigue la ablación de remanentes tiroideos utilizando la dosis mínima eficaz y la estimulación con TSH mejor tolerada. En pacientes de alto riesgo o con enfermedad metastásica establecida, la dosis administrada persigue buscar un efecto terapéutico adyuvante o directo, respectivamente, y se administrará la dosis más elevada que tolere el paciente y la estimulación con TSH más eficaz demostrada.

En pacientes de riesgo bajo e intermedio, la actividad del yodo radiactivo administrado y el método de estimulación con TSH han sido ampliamente investigados en varios estudios retrospectivos y en tres ensayos clínicos prospectivos bien aleatorizados (17,18,38). Los resultados de estos ensayos validan el uso de TSHrh y 30 mCi (1,1 GBq) para la ablación de remanentes tras una tiroidectomía total en pacientes de riesgo bajo, que son la mayoría. No obstante, en los casos de una tiroidectomía subtotal, donde hayan quedado remanentes tiroideos importantes, serán necesarias dosis mayores para conseguir una ablación correcta. Existen dudas sobre los pacientes con riesgo intermedio dado lo heterogéneo de este grupo de pacientes. En general, aquellos pacientes de riesgo intermedio que se encuentran en la parte más baja del riesgo, léase, extensión extratiroidea mínima o afectación ganglionar mínima en cuanto a volumen y número, y ausencia de variantes agresivas, se recomienda el uso de TSHrh y 30 mCi (1,1 GBq) para la ablación remanentes.

Cuando el objetivo es el tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo o intermedio-alto en los que se sospecha enfermedad microscópica residual, la dosis de yodo radiactivo administrada recomendada puede llegar hasta los 150 mCi (en ausencia de enfermedad metastásica a distancia conocida). No hay evidencia de que dosis mayores en estos casos reduzcan el riesgo de recurrencia estructural.



### DIETA BAJA EN YODO PREVIA A LA ABLACIÓN

No existen estudios que demuestren que una dieta baja en yodo previa a la administración de yodo radiactivo tenga ninguna influencia en la recurrencia o la mortalidad a largo plazo. Y la evidencia disponible tampoco permite concluir que una dieta baja en yodo tenga ninguna influencia en la eficacia de la ablación de remanentes tiroideos (39,40). La recomendación de hacer una dieta baja en yodo como preparación para dar yodo radiactivo se basa en evidencias indirectas y en nuestro conocimiento de la fisiopatología. En una revisión sistemática de varios estudios observacionales, la dieta baja en yodo—basada en una ingesta menor de 50 µg al día de yodo 1 a 2 semanas antes de la administración de yodo radiactivo— consigue una reducción de la excreción urinaria de yodo, así como un aumento de la captación de yodo radiactivo, comparado con el grupo de pacientes sin dieta baja en yodo (39). Aunque la duración óptima de la dieta baja en yodo no está bien establecida (los estudios varían de 4 a 21 días), parece que no es necesario que dure más de 2 semanas. Tampoco se ha demostrado una asociación directa entre la excreción urinaria de yodo y la eficacia en la ablación, con lo que no parece justificado determinar la excreción urinaria de yodo de forma rutinaria (41). Por último, someter a alguien a una dieta baja en yodo en un periodo corto de tiempo apenas tiene efectos secundarios, aunque es importante evitar la restricción de sal no yodada de forma sistemática, ya que se han descrito casos de hiponatremia, especialmente en pacientes ancianos pluripatológicos sometidos a una retirada del tratamiento con levotiroxina.

En lo que sí parece haber consenso es en evitar la exposición a contaminantes yodados en los 2-3 meses previos a la administración de yodo radiactivo, siendo los más típicos los contrastes yodados y la amiodarona. El exceso de yodo no se elimina hasta pasado un mes después de haber hecho una TC con contraste (42). Es bien conocido que el yodo es un potente regulador de su propia captación por la célula tiroidea, de tal manera que un exceso de yodo se asocia a una disminución de la expresión del transportador de yodo y por tanto de su captación. Por este motivo, en la historia clínica de todo paciente que vaya a recibir yodo radiactivo debe constar la exposición previa a contaminantes yodados.

### UTILIDAD DE LA TIROGLOBULINA SÉRICA POSOPERATORIA EN LA DECISIÓN DE ADMINISTRAR YODO RADIACTIVO

La Tg sérica puede estar producida tanto por células tiroideas normales como tumorales. Cualquier tiroidectomía puede dejar restos tiroideos y la elevación de Tg sérica puede ser debido al crecimiento de remanentes de tejido tiroideo normal. Ya hemos comentado la importancia de la ablación con yodo radiactivo para eliminar

estos remanentes tiroideos e incrementar así la sensibilidad y especificidad de la Tg sérica en el seguimiento (43,44). No obstante, también es cierto que actualmente muchas tiroidectomías totales hechas por cirujanos expertos consiguen niveles de Tg posoperatorias mínimas sin necesidad de ablación. La pregunta, por tanto, es si los niveles de Tg posoperatoria pueden servir para tomar la decisión de administrar yodo radiactivo.

La vida media de la Tg sérica es de 1-3 días, por lo que los niveles de Tg sérica posoperatoria alcanzan su nadir a las 3-4 semanas de la tiroidectomía en casi todos los pacientes. Por tanto, una Tg sérica posoperatoria indetectable (al mes de cirugía) podría ser un factor predictivo que nos permita evitar la administración de yodo radiactivo innecesaria. Sin embargo, la evidencia al respecto no nos permite concluir eso (5). Los estudios retrospectivos indican que la Tg sérica posoperatoria no debe ser considerada como el único factor a la hora de decidir sobre el yodo radiactivo, sino un factor pronóstico más. La estadificación inicial del riesgo de recurrencia, definida por múltiples factores pronósticos clínico-patológicos, es lo que mejor predice la evolución del paciente y por tanto más ayuda en la decisión. Por ejemplo, en pacientes con riesgo inicial bajo, una Tg posoperatoria basal o estimulada < 1 ng/ml es bastante tranquilizador y confirmará que el paciente está bien clasificado como de bajo riesgo y le ahorramos yodo radiactivo (45,46). Sin embargo, en pacientes con riesgo inicial intermedio o alto, una Tg posoperatoria < 1 ng/ml no descarta la presencia de pequeños restos metastásicos y algunos pacientes harán recurrencias durante la evolución, por lo que la administración adyuvante de yodo radiactivo será beneficiosa para disminuir ese riesgo. Por el contrario, una Tg posoperatoria > 10 ng/ml aumenta mucho el riesgo y la administración de yodo radiactivo será beneficiosa, incluso necesitará dosis adicionales (47-50). Por tanto, en relación con la decisión de administrar o no yodo radiactivo, la Tg sérica posoperatoria ayuda más a identificar a aquellos pacientes que se van a beneficiar de la administración de yodo radiactivo que aquellos que no requieren ablación.

### PAPEL DE LOS MARCADORES MOLECULARES EN LA DECISIÓN DE ADMINISTRAR YODO RADIACTIVO

La mutación V600E en *BRAF*, presente en el 45% de los carcinomas papilares de tiroides, se ha asociado a tumores más agresivos y al riesgo de desarrollar recurrencias refractarias al yodo radiactivo (51,52). Estudios preclínicos han demostrado que *BRAF* es un potente inhibidor del transportador de yodo NIS y de la captación de yodo (51). Por tanto, cabe preguntarse si *BRAF* puede alterar la eficacia del tratamiento adyuvante con yodo radiactivo y si debemos de dar más dosis. La evidencia de la que disponemos actualmente no permite sacar nin-

guna conclusión, pero el ensayo ESTIMABL2 (número de registro: NCT01837745) actualmente en marcha estudiará la importancia de *BRAF* en la evolución de los pacientes.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS DERIVADOS DEL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO

En términos generales, la administración de yodo radiactivo es razonablemente segura y bien tolerada, aunque presenta una serie de complicaciones que son dosis dependientes (individual y acumulativa), que pueden ocurrir a corto y largo plazo. Dichas complicaciones están relacionadas con el daño a las glándulas salivares, la aparición de caries dental (53), la obstrucción del conducto nasolacrimal (54), aparición de tumores malignos secundarios (55-58) y la disfagia tardía (59). Por ello debemos asegurarnos de que vamos a aportar un beneficio al paciente con el tratamiento con yodo radiactivo y que dicho beneficio supera el riesgo de complicaciones. Probablemente no hay ninguna dosis de yodo radiactivo que sea completamente segura ni tampoco está establecido un máximo de dosis acumulada que no pueda usarse en casos seleccionados.

El daño a las glándulas salivares es una de las complicaciones más frecuentes. Los pacientes pueden presentar pérdida o cambios en el sabor de los alimentos, sialoadenitis dolorosa, boca seca y caries dental. Medidas locales como jugo o caramelos de limón, hidratación y agentes colinérgicos se emplean en el momento de administrar yodo radiactivo para prevenir estos síntomas, pero no hay ninguna evidencia concluyente de que sean beneficiosas al respecto (60-62). En relación a la aparición de tumores malignos secundarios, el incremento del riesgo atribuible al yodo radiactivo es globalmente demasiado pequeño como para recomendar hacer despistaje sistemático (63), solo en casos seleccionados (12). El riesgo está relacionado con la dosis acumulada y es especialmente alto cuando se alcanzan dosis acumuladas superiores a 500-600 mCi (56). De hecho, no hay evidencia directa de que una dosis única de 30-100 mCi incremente el riesgo de tumores secundarios. Los cánceres más frecuentes en supervivientes de cáncer de tiroides que han recibido yodo radiactivo son mama, colorrectal, riñón, salivar y leucemias (55,56).

#### CONCLUSIONES

Debido a su larga historia de éxito, sus propiedades físicas y biológicas especiales y su baja toxicidad, el I-131 ha formado parte durante décadas del esquema terapéutico de todos los pacientes con cáncer de tiroides. Sin embargo, en años recientes ha habido un progreso significativo hacia un uso más selectivo del yodo radiactivo en el cáncer de tiroides, más adaptado al riesgo

del paciente. Aunque todavía existe controversia por la falta de estudios prospectivos aleatorizados, en muchos pacientes con bajo riesgo, la administración de I-131 no es necesaria y, si finalmente se aplica, es para asegurar una ablación de remanentes que facilite el seguimiento con Tg sérica, bastando una dosis baja (30 mCi). En pacientes de riesgo intermedio y alto sin evidencia de enfermedad metastásica, la intención será adyuvante y se administrará una dosis más alta (100 mCi), mientras que en aquellos con enfermedad metastásica conocida se dará la dosis terapéutica máxima tolerada (150-200 mCi).

#### CORRESPONDENCIA:

Garcilaso Riesco Eizaguirre  
Servicio de Endocrinología y Nutrición  
Hospital Universitario de Móstoles  
C/ Río Júcar, s/n  
28935 Móstoles, Madrid  
e-mail: griesco@iib.uam.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- Hertz S, Roberts A, Salter WT. Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. Iv. The metabolism of iodine in graves' disease. *J Clin Invest* [Internet] 1942 Jan 1;21(1):25-9. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI1101275>
- Mazzaferrri EL, Young RL, Oertel JE, et al. Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. *Med (United States). Medicine (Baltimore)* 1977 May;56(3):171-96.
- Mazzaferrri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* [Internet] 1981 Mar 1 [cited: 2020 Apr 19];70(3):511-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934381905738?via%3Dihub>
- Haymart MR, Banerjee M, Stewart AK, et al. Use of radioactive iodine for thyroid cancer. *JAMA* [Internet] 2011 Aug 17;306(7):721-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846853>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
- Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications. *Eur J Endocrinol Eur J Endocrinol* [Internet] 2006;155(4):495-512. Available from: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/155/4/1550495.xml>
- Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* [Internet] 1996;379(6564):458-60. Available from: <https://doi.org/10.1038/379458a0>
- Davies L, Morris L, Hankey B. Increases in Thyroid Cancer Incidence and Mortality. *JAMA* [Internet] 2017 Jul 25;318(4):389-90. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7906>
- Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):784-91.
- Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: A true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the french thyroid cancer committee. *Thyroid* 2004;14(12):1056-60.
- Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, et al. Time trends for thyroid cancer in northwestern spain: True rise in the inci-

- dence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19(4):333-40.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
  13. Michael Tuttle R, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular I. *Thyroid* 2019;29(4):461-70.
  14. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary Thyroid Carcinoma Managed at the Mayo Clinic during Six Decades (1940-1999): Temporal Trends in Initial Therapy and Long-term Outcome in 2444 Consecutively Treated Patients. *World J Surg* [Internet] 2002;26(8):879-85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6612-1>
  15. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, et al. Prophylactic Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer Less Than 2 cm: Implications for Radioiodine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2009 Apr 1;94(4):1162-7. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1931>
  16. Jonklaas J, Cooper DS, Ain KB, et al. Radioiodine Therapy in Patients with Stage I Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet] 2010 Nov 7;20(12):1423-4. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0308>
  17. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366(18):1674-85.
  18. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2012 May 3;366(18):1663-73. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108586>
  19. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, et al. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet] 2019;7(1):44-51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30306-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30306-1)
  20. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, 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* [Internet] 2018;6(8):618-26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30113-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30113-X)
  21. Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2015 Apr;100(4):1529-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642591>
  22. Maas O, Forrer F, Maas M, et al. Variations in radioiodine ablation: decision-making after total thyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; Mar;47(3):554-60.
  23. Lepoutre-Lussey C, Maddah D, Golmard J-L, et al. Post-operative neck ultrasound and risk stratification in differentiated thyroid cancer patients with initial lymph node involvement. *Eur J Endocrinol* [Internet] 2014;170(6):837-46. Available from: <https://ejebioscientifica.com/view/journals/eje/170/6/837.xml>
  24. Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, et al. Are Posttherapy Radioiodine Scans Informative and Do They Influence Subsequent Therapy of Patients with Differentiated Thyroid Cancer? *Thyroid* [Internet]. 2000 Jul 1;10(7):573-7. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.573>
  25. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, et al. Clinical utility of post-treatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 1994 Mar 1;78(3):629-34. Available from: <https://doi.org/10.1210/jcem.78.3.8126134>
  26. Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004;29(12):795-8.
  27. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, et al. Preablation 131-I Scans With SPECT/CT in Postoperative Thyroid Cancer Patients: What Is the Impact on Staging? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2013 Mar 1;98(3):1163-71. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3630>
  28. Maruoka Y, Abe K, Baba S, et al. Incremental Diagnostic Value of SPECT/CT with 131I Scintigraphy after Radioiodine Therapy in Patients with Well-differentiated Thyroid Carcinoma. *Radiology* [Internet] 2012 Dec 1;265(3):902-9. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.12112108>
  29. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, et al. The Effect of Posttherapy 131I SPECT/CT on Risk Classification and Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med* [Internet] 2010 Sep 1;51(9):1361-7. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/51/9/1361.abstract>
  30. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, et al. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet] 2007 Dec 1;67(6):839-44. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02972.x>
  31. Borget I, Bonastre J, Catargi B, et al. Quality of life and cost-effectiveness assessment of radioiodine ablation strategies in patients with thyroid cancer: Results from the randomized phase III ESTIMABL trial. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2885-92.
  32. Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, et al. Circulating Thyroglobulin and Thyroid Hormones in Patients with Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma: Relationship to Serum Thyrotropin Levels. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 1980 Sep 1;51(3):513-9. Available from: <https://doi.org/10.1210/jcem-51-3-513>
  33. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A Comparison of Short-Term Changes in Health-Related Quality of Life in Thyroid Carcinoma Patients Undergoing Diagnostic Evaluation with Recombinant Human Thyrotropin Compared with Thyroid Hormone Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2006 Mar 1;91(3):878-84. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2064>
  34. Borget I, Remy H, Chevalier J, et al. Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet] 2008;35(8):1457-63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0754-9>
  35. Hãnscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine Biokinetics and Dosimetry in Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer: Procedures and Results of a Prospective International Controlled Study of Ablation After rhTSH or Hormone Withdrawal. *J Nucl Med* [Internet] 2006 Apr 1;47(4):648-54. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/47/4/648.abstract>
  36. Remy H, Borget I, Leboulleux S, et al. 131I Effective Half-Life and Dosimetry in Thyroid Cancer Patients. *J Nucl Med* [Internet] 2008 Sep 1;49(9):1445-50. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/49/9/1445.abstract>
  37. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The Evolving Role of 131I for the Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* [Internet] 2005 Jan 1;46(Suppl1):28S-37S. Available from: [http://jnm.snmjournals.org/content/46/1\\_suppl/28S.abstract](http://jnm.snmjournals.org/content/46/1_suppl/28S.abstract)
  38. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2006 Mar 1;91(3):926-32. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1651>
  39. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, et al. Dietary Iodine Restriction in Preparation for Radioactive Iodine Treatment or

- Scanning in Well-Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid* [Internet] 2010 Sep 22;20(10):1129-38. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0055>
40. Pluijmen MJHM, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodine ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet] 2003 Apr 1;58(4):428-35. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x>
  41. Tala Jury HP, Castagna MG, Fioravanti C, et al. Lack of Association between Urinary Iodine Excretion and Successful Thyroid Ablation in Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2010 Jan 1;95(1):230-7. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1624>
  42. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CCD, 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* [Internet] 2012 Jul 24;22(9):926-30. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0099>
  43. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NL, et al. Radioimmunoassay for Measurement of Thyroglobulin in Human Serum. *J Clin Invest* [Internet] 1973 Jun 1;52(6):1320-7. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI107303>
  44. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin Combined with Neck Ultrasonography Has the Highest Sensitivity in Monitoring Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2003 Aug 1;88(8):3668-73. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021925>
  45. Durante C, Montesano T, Attard M, et al. Long-Term Surveillance of Papillary Thyroid Cancer Patients Who Do Not Undergo Postoperative Radioiodine Remnant Ablation: Is There a Role for Serum Thyroglobulin Measurement? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2012 Aug 1;97(8):2748-53. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1123>
  46. Nascimento C, Borget I, Troalen F, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol* [Internet] 2013;169(5):689-93. Available from: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/169/5/689.xml>
  47. Giovannella L, Ceriani L, Ghelfo A, et al. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* [Internet] 2005;43(8):843-7. Available from: [https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/43/8/article-p843\\_9.xml](https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/43/8/article-p843_9.xml)
  48. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, et al. A Low Postoperative Nonstimulated Serum Thyroglobulin Level Does Not Exclude the Presence of Radioactive Iodine Avid Metastatic Foci in Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid* [Internet] 2012 Oct 15;23(4):436-42. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0352>
  49. Souza Rosário PW, Guimarães VC, Ribeiro Maia FF, et al. Thyroglobulin before Ablation and Correlation with Posttreatment Scanning. *Laryngoscope* [Internet] 2005 Feb 1;115(2):264-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000154730.31281.0c>
  50. Oyen WJG, Verhagen C, Saris E, et al. Follow-Up Regimen of Differentiated Thyroid Carcinoma in Thyroidectomized Patients After Thyroid Hormone Withdrawal. *J Nucl Med* [Internet] 2000 Apr 1;41(4):643-6. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/41/4/643.short>
  51. Riesco-Eizaguirre G, Gutiérrez-Martínez P, García-Cabezas MA, et al. The oncogene BRAFV600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> targeting to the membrane. *Endocrine-Related Cancer* *Endocr Relat Cancer* [Internet] 2006;13(1):257-69. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/13/1/0130257.xml>
  52. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2005 Dec 1;90(12):6373-9. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0987>
  53. Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, et al. The Dental Safety Profile of High-Dose Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer: Long-Term Results of a Longitudinal Cohort Study. *J Nucl Med* [Internet] 2007 Oct 1;48(10):1620-5. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/48/10/1620.abstract>
  54. Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, et al. Nasolacrimal Drainage System Obstruction from Radioactive Iodine Therapy for Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2002 Dec 1;87(12):5817-20. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020210>
  55. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The Risk of Second Primary Malignancies up to Three Decades after the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2008 Feb 1;93(2):504-15. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1154>
  56. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* [Internet] 2003;89(9):1638-44. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601319>
  57. Sandeep TC, Strachan MWJ, Reynolds RM, et al. Second Primary Cancers in Thyroid Cancer Patients: A Multinational Record Linkage Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2006 May 1;91(5):1819-25. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2009>
  58. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, et al. Second Primary Malignancy Risk in Thyroid Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* [Internet] 2007 Nov 16;17(12):1277-88. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0171>
  59. Almeida JP, Sanabria ÁE, Lima ENP, et al. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. *Head Neck* 2011; May;33(5):686-90.
  60. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive Iodine and the Salivary Glands. *Thyroid* [Internet] 2003 Mar 1;13(3):26571. Available from: <https://doi.org/10.1089/105072503321582060>
  61. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does Lemon Candy Decrease Salivary Gland Damage After Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer? *J Nucl Med* [Internet] 2005 Feb 1;46(2):261-6. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/46/2/261.abstract>
  62. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to 131I therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Oral Dis* [Internet] 2011 Mar 1;17(2):154-61. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01726.x>
  63. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second Primary Malignancy Risk After Radioactive Iodine Treatment for Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thyroid* [Internet] 2009 Mar 13;19(5):451-7. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0392>