



**TRATAMIENTO ABLATIVO CON ^{131}I EN PACIENTES
INTERVENIDOS DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE
TIROIDES. ADAPTACIÓN A LAS RECOMENDACIONES
DE LAS NUEVAS GUÍAS CLÍNICAS.**

**ABLATIVE TREATMENT WITH ^{131}I IN PATIENTS OPERATED ON
THYROID DIFFERENTIATED CARCINOMA. ADAPTATION TO THE
RECOMMENDATIONS OF THE NEW CLINICAL GUIDELINES**

AUTORA: ALBA LARREA RAMIREZ

DIRECTORA: DRA. M^a DOLORES ABÓS

CODIRECTOR: DR. ENRIQUE PRATS

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza



1542

**Universidad
Zaragoza**

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
2. INTRODUCCIÓN	5
4. HIPÓTESIS	9
5. OBJETIVOS	10
6. MATERIAL Y MÉTODOS	10
I. Diseño previo del estudio, selección de pacientes y base de datos	10
II. Selección de pacientes	11
III. Guías clínicas revisadas	12
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
8. CONCLUSIONES	24
9. BIBLIOGRAFÍA	25
10. ANEXOS.....	27

1. RESUMEN

El objetivo de este trabajo ha sido revisar todas las solicitudes presentadas en el Subcomité de Tumores Endocrinos del HCU Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza a lo largo del año 2016. A partir de esto, analizar cuáles han sido los motivos específicos de dichas solicitudes y cuáles han sido las decisiones terapéuticas tomadas finalmente.

Con las nuevas recomendaciones publicadas recientemente, se han producido cambios en el manejo de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, concretamente en las indicaciones de ablación de restos tiroideos con ^{131}I y en las dosis utilizadas. Valoraremos como se actúa en el Servicio de Medicina Nuclear de este mismo hospital y si se aplican los nuevos criterios propuestos.

MATERIAL Y METODOS:

Se trata de un estudio epidemiológico: descriptivo, de serie de casos, observacional, longitudinal y retrospectivo. En él hemos incluido todas las solicitudes presentadas en el Subcomité de Tumores Endocrinos del HCU Lozano Blesa de Zaragoza, incluyéndolas en una base de datos Excel para su análisis posterior.

Además se revisaron y se compararon las guías más relevantes publicadas sobre el tema así como diferentes artículos publicados en revistas científicas o plataformas web.

RESULTADOS:

Se recogieron un total de 111 solicitudes correspondientes a 96 pacientes, de los cuales 93 casos (96'875%) pertenecían a patología tumoral localizada en tiroides, siendo el carcinoma papilar el más frecuente. El motivo principal de solicitud fue la ablación (63%), seguido de valoración del caso (21%) y tratamiento (16%). De ese 63%, 41 casos (72%) sí recibieron ablación con ^{131}I como decisión terapéutica final mientras que los 16 casos restantes (28%) no, decidiéndose realizar seguimiento. Clasificados los pacientes según grado de riesgo, el más frecuente fue el bajo (46%). El manejo de pacientes de muy bajo/bajo riesgo cambia si es anterior o posterior a la aplicación de las recomendaciones de las nuevas guías clínicas. En cambio, pacientes de riesgo intermedio/alto siguen manteniendo los mismos criterios de actuación. Las dosis de ^{131}I empleadas en pacientes de muy bajo/bajo riesgo es de 30 mCi (dosis bajas), en riesgo intermedio según características particulares se usan dosis bajas o altas y en alto riesgo todos son tratados a dosis altas (100 mCi)

CONCLUSIONES:

El Servicio de Medicina Nuclear del HCULB de Zaragoza se adapta a las nuevas recomendaciones publicadas por las guías clínicas más relevantes.

PALABRAS CLAVE: carcinoma diferenciado de tiroides, ablación, tratamiento, indicaciones, grados de riesgo, dosis, nuevas guías.

ABSTRACT

My aim in this dissertation has been to review all the applications presented in the Subcommittee of Endocrine Tumors of the HCU Lozano Blesa of Zaragoza throughout the year 2016, focusing on the specific reasons for these requests and on the therapeutic decisions finally made.

With the recently published recommendations, there have been changes in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma, and more specifically in the indications for the ablation of thyroid remnants with ¹³¹I and the doses used. This dissertation will evaluate the way of acting of the Nuclear Medicine Service of the previously mentioned hospital, focusing mainly on whether it applies the newly proposed criteria.

MATERIAL AND METHODS

This study shares the features of an epidemiological study: it is descriptive, observational, longitudinal and retrospective. It covers all the applications submitted to the Subcommittee on Endocrine Tumors of the HCU Lozano Blesa of Zaragoza, which are recorded in an Excel database for further analysis.

The study also reviews and compares the most relevant guides published on the subject as well as different articles published in scientific journals or web platforms.

RESULTS

A total of 111 applications were obtained corresponding to 96 patients, of which 93 cases (96'875%) belonged to a pathology located in Thyroid, being the Ca.Papillary the most frequent. The main reason for request was ablation (63%) followed by case assessment (21%) and treatment (16%) Of that 63%, 41 cases (72%) did receive a 131I ablation as the final therapeutic decision, while the remaining 16 cases (28%) did not, deciding to do a follow up instead. The patients were classified according to the degree of risk, the most frequent being the low-risk group (46%). The management of patients of very low / low risk changes depending on whether they are seen before or after the application of the recommendations of the new clinical guidelines. In contrast, for intermediate / high risk patients the same performance criteria apply. The doses of 131 I used in very low / low risk patients are 30 mCi (low doses), at intermediate risk according to particular characteristics low or high doses are used and at high risk all are treated with high doses (100 mCi)

CONCLUSION:

The Nuclear Medicine Service of the HCULB of Zaragoza adapts to the new recommendations specified in the most relevant clinical guides.

KEY WORDS: differentiated thyroid carcinoma, ablation, treatment, indications, degrees of risk, doses, new guidelines.

2. INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son un problema común en la práctica clínica. Su importancia radica en la necesidad de excluir el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), un cáncer poco común (<1%) pero la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino, estando presente en aproximadamente el 5% de todos los nódulos tiroideos. Afecta con más frecuencia a las mujeres que a los varones, siendo el rango de edad de aparición más frecuente entre 25 -65 años. Su manejo involucra a distintas áreas de la medicina (cirujanos, endocrinólogos, especialistas en medicina nuclear, oncólogos, radiólogos, etc.) por la necesidad que plantea esta enfermedad de ser abordada desde un punto de vista multidisciplinar^{1, 2}.

Según criterios histológicos podemos clasificar el CDT en: papilar, folicular, anaplásico y medular. El CDT, papilar o folicular, deriva del epitelio folicular tiroideo y conserva las características biológicas básicas de las células tiroideas, incluyendo la expresión de la proteína transportadora de yodo, característica clave en la captación específica de yodo¹.

Los tipos papilar y folicular comprenden la gran mayoría (>90%) de todos los cánceres de tiroides. Su pronóstico generalmente es bueno, con una tasa de supervivencia en adultos comprendida entre el 92-98% a los 10 años. Sin embargo, entre un 5-30% de estos pacientes pueden desarrollar recurrencia locorregional e incluso un 10% desarrollar enfermedad a distancia, por lo que se debe realizar un seguimiento y monitorización adecuado¹.

Como factores que influyen en el pronóstico podemos incluir, entre otros, el sexo, edad de presentación, histología y estadio tumoral. Un diagnóstico precoz con el consiguiente tratamiento, y un seguimiento a largo plazo son esenciales para que estas tasas de supervivencia sigan siendo elevadas¹.

En los últimos años hemos asistido a un incremento muy notable de su incidencia y paralelamente a avances en la caracterización histológica, diagnóstica y terapéutica que han permitido establecer grupos de riesgo con diferentes protocolos de tratamiento y seguimiento².

Los principales objetivos del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides son mejorar la supervivencia tanto general como específica de la enfermedad, reducir el riesgo de enfermedad persistente / recurrente y la morbilidad asociada, permitir establecer con exactitud la estadificación de la enfermedad y la estratificación del riesgo, siendo este último fundamental para establecer el pronóstico y tratamiento de cada paciente^{1, 2}.

La terapia principal del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides es la cirugía. Debe de ser realizada por cirujanos expertos, integrados en equipos multidisciplinares, formados en esta patología y que operen cada año un elevado número de casos².

La tiroidectomía total constituye el tratamiento inicial de elección en la mayoría de los pacientes, siendo la variable que condiciona de forma definitiva el pronóstico y evolución posterior del paciente, la curación, persistencia/recidiva de la enfermedad así como la aparición de posibles complicaciones graves asociadas². Otros factores a favor de este procedimiento son¹:

- Un porcentaje significativo de carcinomas papilares son multifocales.
- La reintervención posthemitiroidectomía tiene una tasa de complicaciones mayor.
- La tiroidectomía total permite eliminar fácilmente los residuos tiroideos con ¹³¹I. Algunos estudios muestran una tasa de recurrencia menor y largos intervalos libres de enfermedad en pacientes sometidos a tiroidectomía total frente a la hemitiroidectomía.
- La eliminación de todo el tejido tiroideo normal permite una mayor especificidad en el seguimiento con mediciones de Tiroglobulina.

Clásicamente se ha considerado la tiroidectomía total como el procedimiento estándar, salvo en tumores bien diferenciados de menos de 1 cm (pacientes de bajo riesgo), aunque las nuevas guías también están obligando a replantearnos este punto⁵.

Se deberán evaluar con ecografía tiroidea las cadenas ganglionares del área cervical. Si se sospechase la existencia de adenopatías metastásicas se deberán confirmar mediante PAAF pudiéndose determinar la presencia de Tiroglobulina (Tg) en el aspirado².

Cuando la cirugía tiroidea se realiza satisfactoriamente la influencia positiva de la ablación con radioyodo puede no ser evidente. En aquellos casos tratados por tiroidectomía total o casi total, algunos centros se abstienen de la ablación con yodo radioactivo mientras que otros centros sí la realizan, considerándola un medio para mejorar el seguimiento y potencialmente disminuir el riesgo de recaída³.

La ablación con radioyodo se define como la administración sistémica de ¹³¹I para la radiación selectiva de restos tiroideos tras el tratamiento quirúrgico, siempre que esté indicada². Las distintas finalidades del radioyodo son:

1. Ablación de restos tiroideos (terapia adyuvante) que tiene por objetivos²:
 - Destruir el remanente de tejido tiroideo normal.
 - Eliminar posibles focos microscópicos.

- Completar la estadificación, descartando la presencia de afectación ganglionar y metástasis, mediante la realización de un rastreo corporal total (RCT) post-tratamiento ablativo.
 - Aumentar la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas empleadas en el seguimiento de los pacientes para detectar la enfermedad residual o la recidiva.
2. Tratamiento con ^{131}I . Indicado en aquellos pacientes que presentan²:
- Lesiones macroscópicas en las que no es viable la realización de cirugía tras previa valoración.
 - Adenopatías irresecables captadoras de radioyodo, si las pruebas de imagen estructural no revelan su localización o si la cirugía es de alto riesgo o está contraindicada.
 - Micrometástasis pulmonares captadoras de radioyodo, sobre todo antes de que sean visibles en el TAC.
 - Metástasis pulmonares no resecables o parcialmente resecables quirúrgicamente que capten radioyodo.
 - Metástasis óseas no resecables o parcialmente resecables quirúrgicamente que capten radioyodo.



Figura 1. Rastreo con ^{131}I postablación de restos tiroideos. Intensa captación del radioyodo a nivel de restos tiroideos.

Las contraindicaciones para la administración de terapia con ^{131}I son²:

X El embarazo es una contraindicación absoluta.

X La lactancia. Debe interrumpirse al menos 6 semanas antes de la administración y no se puede reanudar después del tratamiento. La razón de esto se debe a dos razones: para prevenir que el ^{131}I de la leche materna llegue a la glándula tiroides del bebe y para limitar la radiación del tejido mamario.

La eficacia de la terapia con radioyodo depende de que la TSH sérica este elevada, pudiendo conseguirse bien mediante la administración de TSHrh (TSH recombinante humana) o bien retirando la medicación sustitutiva, así la expresión de la proteína transportadora de yodo estará aumentada y por tanto será óptima la captación de ^{131}I por las células.

Los métodos utilizados en el seguimiento de los pacientes con CDT tratados con tiroidectomía y posterior ablación son^{1,2}:

- Pruebas bioquímicas: determinación de TSH, Tiroglobulina (Tg) bajo tratamiento con tiroxina (LT4) y anticuerpos antitiroglobulina. La Tiroglobulina debe ser casi indetectable (<0,2 ng/ml) tras la tiroidectomía total y terapia ablativa. Su determinación bajo estimulación con TSHrh, debe realizarse a los 9-12 meses del tratamiento inicial para valorar la respuesta, siendo un excelente predictor de remisión. Hay datos convincentes en la literatura de que una Tg estimulada > 2ng/ml es altamente sensible para identificar a los pacientes con tumor persistente⁶. Una concentración de Tg basal o estimulada en ascenso o la positivización de los anticuerpos anti-Tg previamente negativos son indicativas de presencia de enfermedad.

- Pruebas de imagen: La ecografía cervical es muy sensible para detectar recidiva o metástasis ganglionares en pacientes con CDT. Para pacientes de bajo riesgo, la *European Thyroid Association* recomienda la realización de una ecografía al año del tratamiento inicial. Si esta es normal y la Tg estimulada es indetectable, no es necesario realizar ecografías anuales, aunque es recomendable una ecografía a los 5-7 años del tratamiento inicial. La *British Thyroid Association* (BTA) señala que los pacientes de bajo riesgo y libres de enfermedad no precisan seguimiento por unidades multidisciplinarias de cáncer de tiroides a partir de los 5 años, y que pueden continuar el control en Atención Primaria con un protocolo bien definido⁶.

Tradicionalmente se aceptaba la realización de RCT para evaluar la eficacia de la ablación junto con la determinación de Tg y ecografía. En la actualidad, se considera que puede tener utilidad en el seguimiento de pacientes con riesgo intermedio o alto con alta probabilidad de enfermedad persistente/recurrente².

El objetivo de este seguimiento es doble: por una parte, mantener un adecuado control de la hormonoterapia de sustitución y, por otra, detectar lo más precozmente posible persistencia o recidiva tumoral².

Clásicamente, en España, el manejo de los pacientes con CDT se basaba en los criterios propuestos por la *European Thyroid Association* (2006) y la SEOM-SEEN-SEMNIM (2011). Sin embargo esto ha cambiado ya que, en los últimos años, los avances en investigación hacen plantearse continuamente cuáles son las recomendaciones correctas para el manejo de este tipo de pacientes.

Recientemente, en el año 2016, la *American Thyroid Association* y la *British Thyroid Association* han actualizado sus guías clínicas en base a la aparición de nuevos datos, publicando algunas consideraciones nuevas sobre el tema. En lo que a la ablación de restos tiroideos se refiere, sus novedades más importantes radican en la selección de pacientes y en la dosis de radioyodo a utilizar.

Con estas nuevas directrices no se pretende reemplazar el juicio clínico de los profesionales sanitarios sino que deben interpretarse como datos complementarios. El objetivo principal de estos cambios es poner a disposición de médicos, pacientes e investigadores la mejor evidencia científica disponible relativa al diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides, para poder tomar decisiones clínicas correctas minimizando el daño potencial del sobretratamiento a pacientes de bajo riesgo y optimizar el tratamiento y seguimiento a pacientes de mayor riesgo⁵.

Pese a que las guías y consensos tienen sus limitaciones, la publicación de recomendaciones claras y precisas proveen al clínico del mejor instrumento de actuación basado en la evidencia. A partir de ahora el reto será llevar a cabo estudios prospectivos que evalúen la validez de todas estas recomendaciones y que demuestren que se ha obtenido un mejor seguimiento clínico y futuro para los pacientes, así como el análisis detallado de los aspectos críticos más controvertidos^{7,8,9}.

4. HIPÓTESIS

En el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” (HCULB) de Zaragoza la ablación de restos tiroideos con ¹³¹I se realiza de acuerdo a consensos nacionales e internacionales ya existentes sobre el manejo de los pacientes con CDT y se adapta a las recomendaciones propuestas por las nuevas guías clínicas publicadas recientemente.

5. OBJETIVOS

- Revisión de todas las solicitudes presentadas en 2016 en el Subcomité de Tumores Endocrinos del HCULB de Zaragoza.
- Valorar el motivo específico de solicitud en dicho Subcomité y la decisión terapéutica final consensuada.
- Estudiar aquellos casos que recibieron ablación de restos tiroideos con ^{131}I y de acuerdo al riesgo individual cuáles fueron las dosis utilizadas.
- Valorar si la práctica clínica se está ajustando a las nuevas recomendaciones publicadas.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

I. Diseño previo del estudio, selección de pacientes y base de datos

Estudio epidemiológico en un centro: descriptivo, serie de casos, observacional, longitudinal y retrospectivo.

Los datos recogidos se incluyeron en una base de datos Excel (Figura 2) para el análisis posterior de las siguientes variables:

- Nombre codificado (derecho a confidencialidad del paciente)
- Edad
- Sexo
- Fecha de presentación en el subcomité
- Tipo de cáncer
- Histología
- Factores de riesgo
- TNM
- Motivo de solicitud en el Subcomité de Tumores
- Tratamiento definitivo
- Dosis
- Anotaciones de interés

Sexo	Tipo de can	Histología	Factores de Riesgo	TNM	Motivo solicit	Tratamiento	Dosis
Mujer	Tiroides	Papilar	Si(N1)	pT1bN1Mx	Ablación	Ablación	100 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	No	pT1aN0Mx	Ablación	Ablación	30 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	Si (N1)	pT2N1aMx	Ablación	Ablación	100 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	No	pT1aN0Mx	Ablación	Ablación	30 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	No	pT1aN0Mx	Ablación	Ablación	50 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	No	pT1aN0Mx	Ablación	Ablación	30 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	No	pT1bNxMx	Ablación	Ablación	50 mCi
Hombre	Tiroides	Papilar	No	pT2N0Mx	Ablación	Ablación	50 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	No	pT1bN0Mx	Ablación	Ablación	50 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	Si (Invasión vascular)	pT1xNxMx	Ablación	Ablación	50 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	No	pT1bNxMx	Ablación	Ablación	30 mCi
Hombre	Tiroides	Papilar	No	pT2NxMx	Ablación	Ablación	50 mCi
Mujer	Tiroides	Papilar	No	pT3N0Mx	Ablación	Ablación	100 mCi

Figura 2. Diseño de base de datos Excel.

II. Selección de pacientes

Seleccionamos todas las solicitudes presentadas en el año 2016 en el Subcomité de Tumores Endocrinos del HCULB de Zaragoza.

Los pacientes con CDT se clasificaron según grupos de riesgo, siguiendo los criterios de las guías clínicas vigentes en nuestro medio en:

- Muy bajo riesgo:
 - o T1a, N0, M0 sin factores de riesgo
- Bajo riesgo:
 - o T1b, T2, N0, M0 sin factores de riesgo
- Riesgo intermedio:
 - o T3, N0, M0
 - o T1-T3, N1, M0
- Alto riesgo:
 - o T4 , cualquier N, M
 - o M1

III. Guías clínicas revisadas

Lectura de diferentes guías clínicas que tratan sobre este tema: la *European Thyroid Association* (2006), la SEOM-SEEN-SEMNUM (2011), la *American Thyroid Association* (2016) y la *British Thyroid Association* (2016)

Según estas guías clínicas, las indicaciones de ablación de restos tiroideos con ¹³¹I tras tiroidectomía total en pacientes con CDT son:

a. European Thyroid Association (ETA) (2006)³

Indicaciones de ablación de restos tiroideos con ¹³¹I según riesgo del CDT:

- Muy bajo riesgo → No indicación.
 - Tamaño tumoral ≤ 1 cm (T1), unifocal
 - No extensión extratiroidea ni afectación ganglionar
 - No variante agresiva (células altas, columnares o esclerosante difuso)

- Riesgo bajo/intermedio → Posible indicación
 - Tiroidectomía no total o
 - No disección ganglionar o
 - T1 > 1 cm o T2, N0 M0 o
 - Edad < 18 años

- Alto riesgo → Indicación definitiva
 - Resección tumor incompleta o
 - Extensión tumoral más allá de la cápsula tiroidea (T3, T4) o
 - Afectación ganglionar o
 - Metástasis a distancia

b. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM) (2011) (Anexo 2)²

- Indicaciones de ablación con ¹³¹I: en pacientes de bajo/intermedio y alto riesgo ya que disminuye el riesgo de mortalidad o recidiva.
- No indicación de ablación con ¹³¹I: no está demostrado dicho beneficio en pacientes de muy bajo riesgo (unifocal < o igual 1 cm) con cirugía completa, sin invasión capsular, con AP favorable y sin historia de exposición cervical a radiaciones.

c. British Thyroid Association (2016) (Anexo 3)⁴

- Indicada en:
 - Tumores > 4 cm (T3)
 - Cualquier tumor, independientemente del tamaño, con extensión extratiroidea.
 - Presencia de metástasis a distancia.
 - Factores de riesgo que indican un mayor riesgo de recurrencia (siguiente punto)

- Considerar indicación de ablación, dependiendo del caso, cuando:
 - El tamaño tumoral sea grande
 - El tipo celular sea desfavorable: células altas/columnares, cáncer papilar con esclerosis difusa o pobremente diferenciado.
 - Histología extensamente invasiva.
 - Afectación múltiple de ganglios linfáticos, gran tamaño de los ganglios linfáticos involucrados, mayor proporción de ganglios positivos que negativos, afectación ganglionar extracapsular.

- No indicación de ablación en:
 - ✓ Tumor menor de 1 cm., unifocal o multifocal.
 - ✓ Histología clásica papilar, folicular variante de carcinoma papilar o carcinoma folicular
 - ✓ Invasión mínima sin invasión vascular.
 - ✓ No invasión capsular ni perineural.

d. American Thyroid Association (ATA) (2016) (Anexo 4)⁵

Según la clasificación TNM y el riesgo postoperatorio sus recomendaciones son:

1. Pacientes de muy bajo/bajo riesgo:

- Tamaño tumoral menor o igual a 1 cm. unifocal o multifocal (T1a)
- Adenopatías ausentes: N0, Nx
- Sin presencia de enfermedad a distancia: M0, Mx

No se recomienda la ablación de restos tiroideos con ¹³¹I, ya que el riesgo tanto de mortalidad específica como de persistencia/recidiva de la enfermedad es bajo. Además no hay evidencia de que la detección tardía y el tratamiento de la enfermedad persistente pueda disminuir la probabilidad de curación en estos pacientes.

La mayoría de las mejores evidencias observacionales sugieren que es improbable que mejore la enfermedad específica o la supervivencia libre de enfermedad en este tipo de pacientes⁵.

2. Pacientes de bajo riesgo

- Tamaño tumoral entre 1 y 4 cm. (T1b/ T2)
- Adenopatías ausentes (N0, Nx)
- Sin presencia de enfermedad a distancia (M0, Mx)

No se recomienda de rutina la ablación de restos tiroides con I-131. Serán considerados aquellos casos que muestren una histología desfavorable o presencia de afectación vascular (Riesgo intermedio)

3. Pacientes de bajo / intermedio riesgo:

- Tamaño tumoral superior a 4 cm. limitado a tiroides (T3)
- Presencia de ganglios afectados en compartimento central cervical (N1a) o compartimento lateral cervical o mediastínico (N1b)
- Ausencia de metástasis a distancia (M0, Mx)

Debe considerarse cada caso individualmente dependiendo de la presencia o no de factores de riesgo.

Los factores de riesgo potenciales de recidiva o mortalidad son³:

- El tamaño tumoral
- La evidencia de metástasis
- Invasión de la cápsula tiroidea o invasión vascular
- Antecedentes de exposición a radiación en cabeza y cuello
- Histología desfavorable: células altas, células columnares o subtipos esclerosantes difusos.
- Historia familiar y, en el futuro, genética molecular relacionada con el cáncer de tiroides.

Todavía se necesita más investigación para comprender la eficacia terapéutica de la ablación en diversos subgrupos de pacientes en esta categoría de riesgo intermedio.

4. Pacientes de riesgo alto:

- Cualquier tamaño tumoral con extensión extratiroidea (T4) independientemente de N y M
- Presencia de metástasis a distancia (M1) independientemente de T y N

Se recomienda de rutina la ablación después de la tiroidectomía total (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada) Estudios han demostrado una mejoría significativa en la mortalidad específica y la supervivencia libre de enfermedad en esta categoría de pacientes.

Así mismo he realizado una revisión de diferentes artículos sobre el tema mediante la búsqueda en plataformas web (Pubmed, Cochrane, Google académico) o revistas científicas como la *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. En el apartado de bibliografía se pueden consultar las publicaciones consultadas.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras analizar los datos tomados del Subcomité de Tumores endocrinos del HCULB de Zaragoza, hemos obtenido un total de 111 solicitudes correspondientes a 96 pacientes¹, 21 hombres (21'875%) y 75 mujeres (78'125%). La edad media de aparición es de 52 años (20-91 años).

Un total de 93 casos (96'875%) pertenecen a patología localizada en tiroides, 2 casos (2'08%) corresponden a Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) y solo un caso (1'04%) a patología suprarrenal (Figura 3)

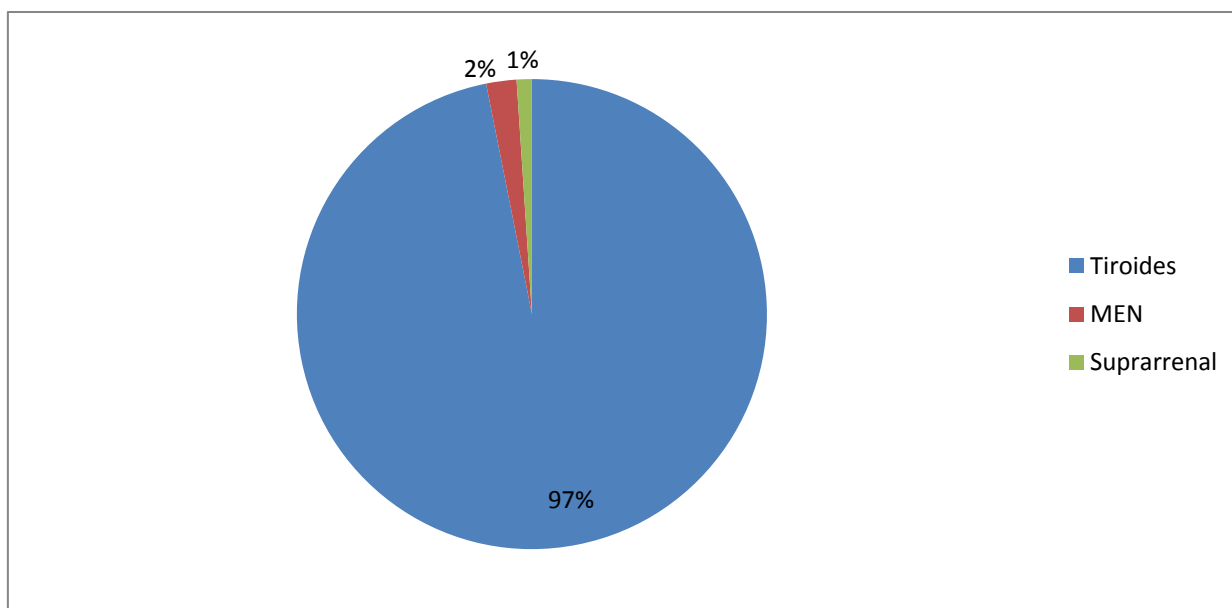


Figura 3. Patología presentada en el año 2016 en el Subcomité de Tumores del HCULB de Zaragoza.

En el tiroides, el carcinoma papilar (84%) es el tipo histológico que con más frecuencia aparece seguido por el carcinoma folicular (8%) (Figura 4). En ellos es donde vamos a centrar nuestro estudio.

¹ Las 111 solicitudes recogidas corresponden a 96 pacientes, ya que algunos de ellos se presentaron más de una vez en el Subcomité de Tumores.

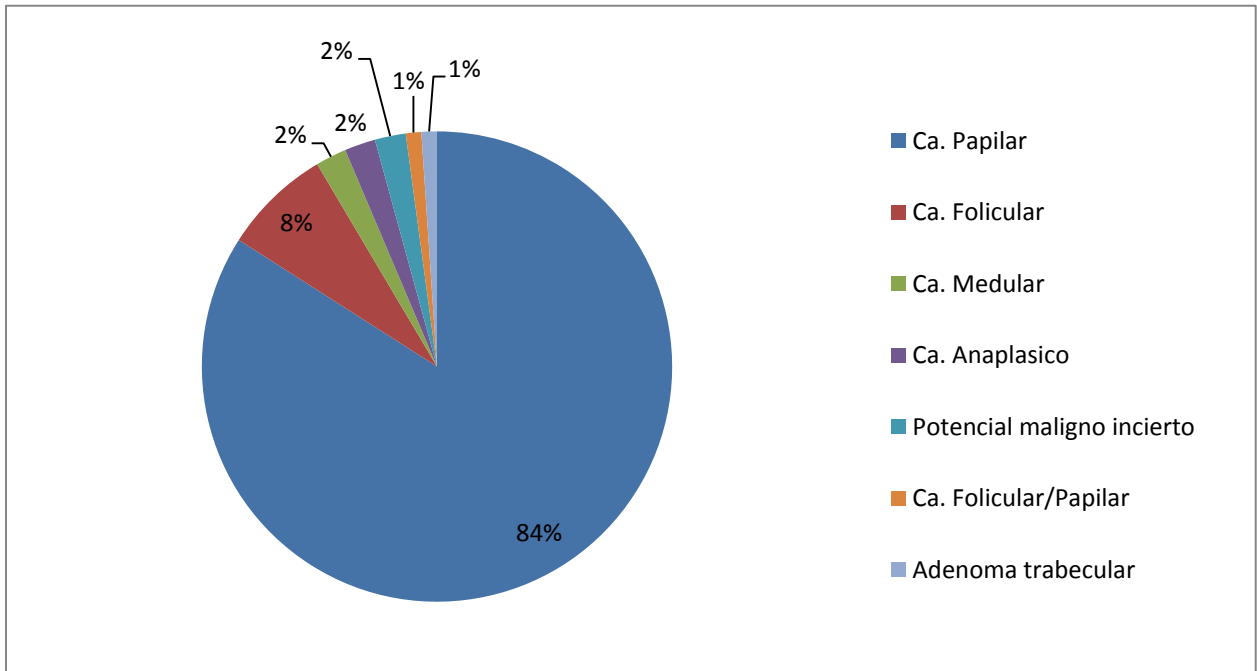


Figura 4. Casos presentados en el Subcomité pertenecientes a patología en tiroides.

Motivo de solicitud

El motivo más frecuente de solicitud en el Subcomité de Tumores fue la ablación de restos tiroideos (63%), seguido de valoración de posibles opciones diagnósticas y/o terapéuticas (21%) y por último, solicitud de tratamiento con ^{131}I (16%) (Figura 5):

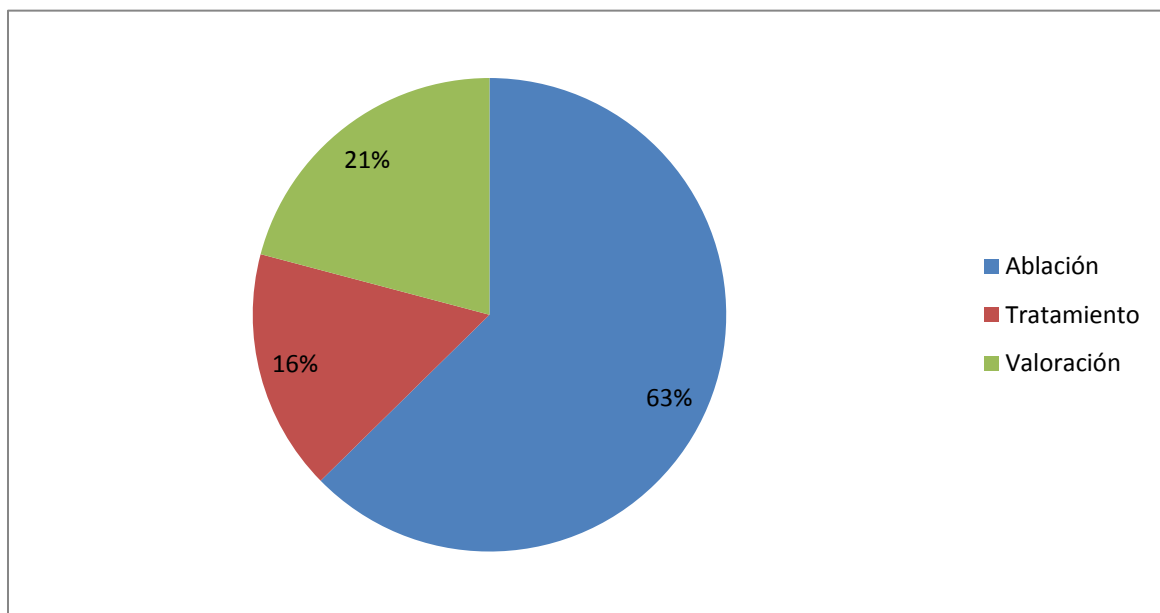


Figura 5. Motivo de solicitud en el Subcomité de Tumores.

Ablación de restos tiroideos

Un total de 57 casos se presentaron en el Subcomité de Tumores con el motivo “ablación”, de ellos 41 casos sí que la recibieron (72%), mientras que en los 16 casos restantes (28%) no fue considerada la ablación de restos tiroideos (Figura 6).

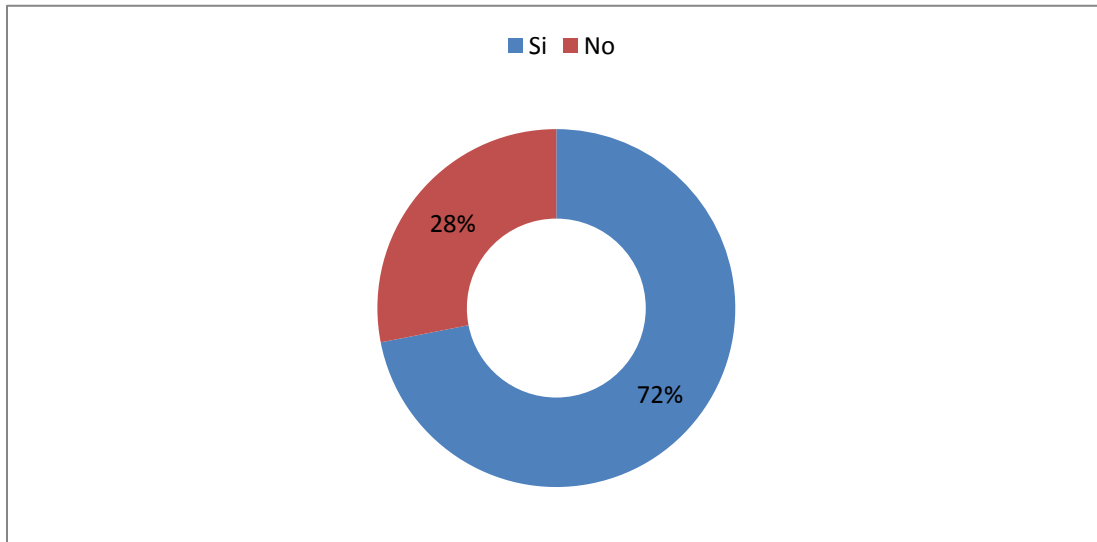


Figura 6. Casos que si recibieron ablación vs. casos que no recibieron ablación.

En la Figura 7 se aprecian los pacientes en los que fue solicitada la ablación de restos tiroideos, en dependencia a su grado de riesgo, los pacientes de bajo riesgo fueron los más frecuentes (46%).

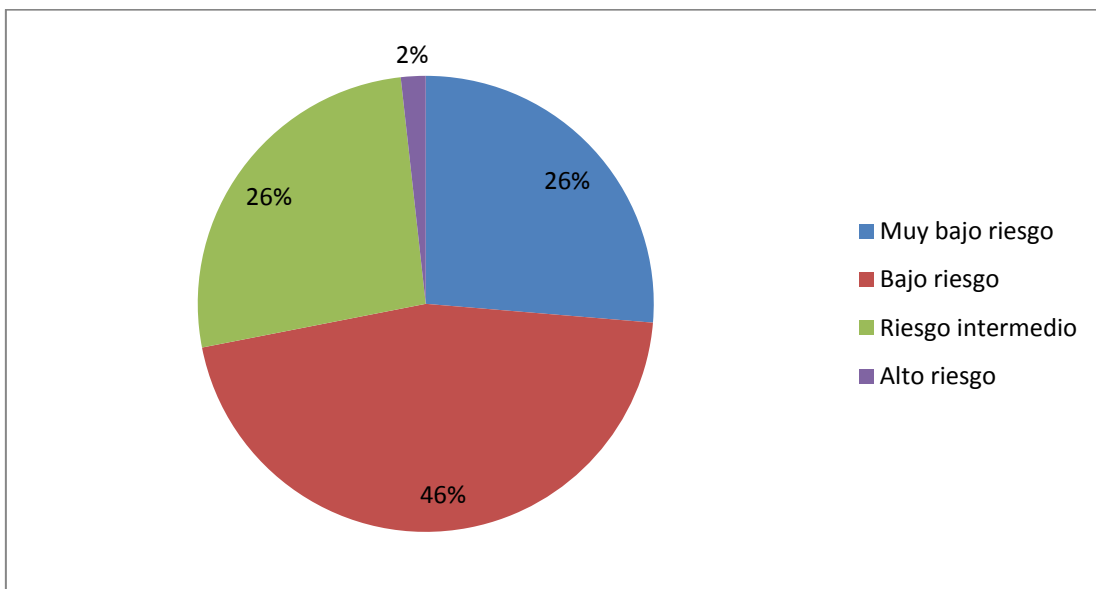


Figura 7. Pacientes presentados en el Subcomité de Tumores con motivo “ablación” clasificados según riesgo.

En la Figura 8, se observan los pacientes cuyo motivo de solicitud fue la ablación de restos tiroideos con ¹³¹I clasificados según el grado de riesgo. Dentro de cada grupo los casos que recibieron ablación y los que no.

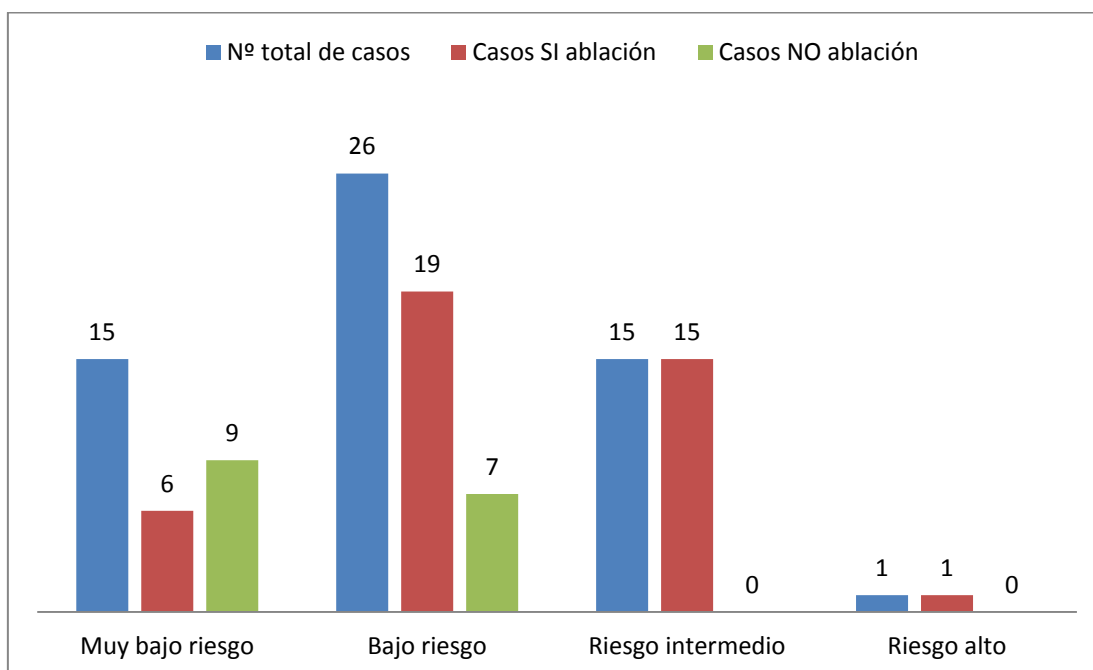


Figura 8. Pacientes que recibieron ablación vs. pacientes que no recibieron ablación clasificados según grupos de riesgo (Anexo 1)

Analizando la fecha de presentación de solicitud en el Subcomité de Tumores se observa que existen diferencias en el manejo de los pacientes dependiendo si son anteriores, basándose en el consenso aceptado hasta el momento (primer cuatrimestre de 2016), o posteriores a la aplicación de las recomendaciones propuestas por las nuevas guías clínicas (a partir de Abril de 2016) (Anexo 1):

Pacientes de muy bajo riesgo:

T1a, N0/Nx, M0/Mx

Consenso ya vigente (primer cuatrimestre de 2016)	6 casos recibieron ablación de restos tiroideos	1 caso: histología desfavorable "tall cell" (factor de riesgo)
		5 casos: multifocalidad (considerado factor de riesgo)
Recomendaciones actuales de las nuevas guías clínicas publicadas (a partir de Abril de 2016)	9 casos no recibieron ablación de restos tiroideos. No existían factores de riesgo que justificaran su aplicación.	

De los 6 casos que recibieron ablación, 5 casos no la recibirían aplicando las nuevas recomendaciones, puesto que la multifocalidad ya no se considera factor de riesgo^{4, 5}. El caso restante al tener un factor de riesgo (histología desfavorable) dejaría de ser paciente de muy bajo riesgo y pasaría a considerarse de bajo riesgo, por tanto si habría indicación de ablación a dosis bajas (Figura 9):

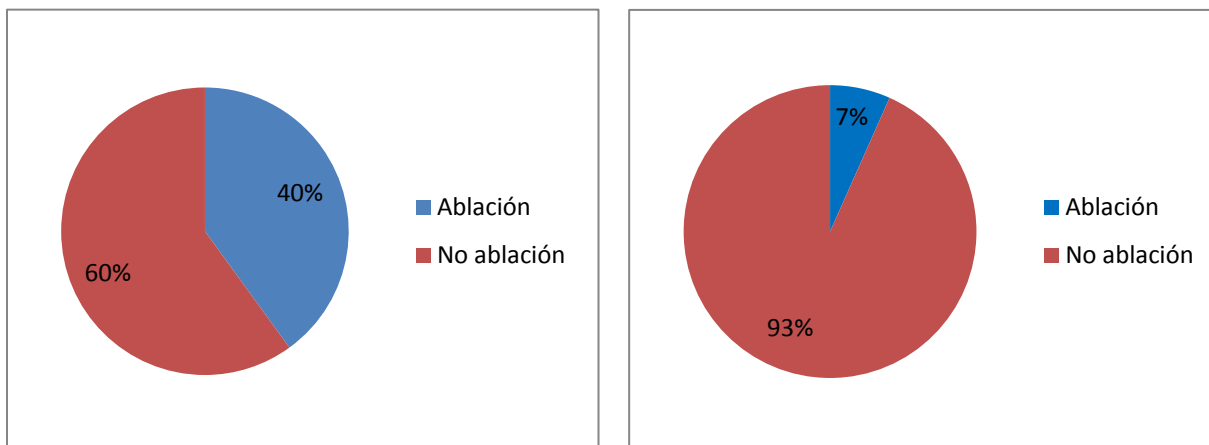


Figura 9. Resultados obtenidos en el año 2016 en pacientes de muy bajo riesgo (A). Resultados esperados tras aplicación de las nuevas recomendaciones (B)

Pacientes de bajo riesgo:

T1b, N0/Nx, M0/Mx

Consenso ya vigente (primer cuatrimestre de 2016)	9 casos recibieron ablación de restos tiroideos, independientemente de factores de riesgo.
Recomendaciones actuales de las nuevas guías clínicas publicadas (a partir de Abril de 2016)	6 casos no recibieron ablación. No presentaban factores de riesgo y por tanto no cumplían criterios de ablación (uno de los casos informado de potencial maligno incierto ²)

² **Potencial maligno incierto:** Es una entidad en debate, no aceptada por toda la comunidad médica especializada en el tema. En estas neoplasias se ha intentado precisar benignidad o malignidad mediante técnicas inmunohistoquímicas (HBME1, Citoqueratina 19, Galectina 3) y/o moleculares (RET/PTC, BRAF V600E, RAS, PAX8/PPAR Gamma), aunque sin consenso hasta el momento. Existe un bajo número de este tipo de tumores tiroideos, se llega al diagnóstico sólo cuando queda una duda razonable, después de un extenso muestreo de la totalidad de lesión. La mayoría de los autores aceptan un manejo conservador, como en estos casos en los que se decidió realizar seguimiento.

Aplicando las nuevas recomendaciones, los 9 casos en los que anteriormente había indicación de ablación, actualmente se convertiría en posible indicación, tras valoración de factores de riesgo^{4,5}. Por tanto:

- ✓ T1b sin factores de riesgo → no indicación de ablación.
- ✓ T1b con factores de riesgo → indicación de ablación a dosis bajas.

T2, NO/Nx, MO/Mx: 8 casos recibieron ablación de restos tiroideos a dosis bajas y solo 1 caso no recibió ablación (informado de potencial maligno incierto, explicado anteriormente)

Aplicando nuevas recomendaciones, los 8 casos que recibieron ablación mantendrían esta indicación^{4,5}.

Tx, NO/Nx, MO/Mx: 2 casos si recibieron ablación de restos tiroideos. Ambos con clara indicación por la presencia de factores de riesgo (invasión vascular y tumor doble³, respectivamente)

Aplicando nuevas recomendaciones, ambos casos seguirían teniendo indicación de ablación por la presencia de factores de riesgo^{4,5}.

La siguiente figura explica los cambios producidos en el manejo de pacientes de bajo riesgo (Figura 10)

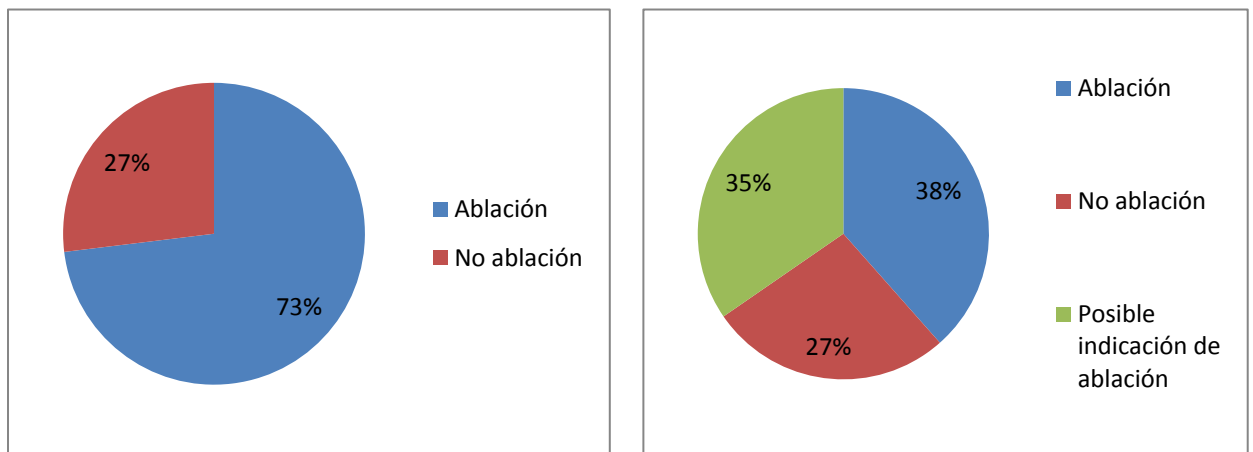


Figura10. Resultados obtenidos en el año 2016 en pacientes de bajo riesgo (A). Resultados esperados tras aplicación de las nuevas recomendaciones (B)

³ Mujer joven de 38 años que el estudio histológico mostró en el lóbulo derecho del tiroides un carcinoma folicular mientras que en el lóbulo izquierdo era papilar. Tras valorar el caso entre los especialistas en el Subcomité de Tumores y conjuntamente con la paciente, debido a esa presentación tan inusual se decidió ablación con ¹³¹I a dosis bajas (30 mCi)

En pacientes de riesgo intermedio

T3, N0/Nx, M0/Mx y T1-T3, N0/Nx, M0/Mx

→15 casos recibieron ablación con ^{131}I . Tanto los criterios ya existentes como los criterios de las nuevas guías clínicas indican en este tipo de pacientes ablación a dosis bajas o altas, según las características de cada caso^{4,5}.

Pacientes de riesgo alto

T4 (cualquier N, M) y M1

→1 caso tratado con ablación a dosis altas. Al igual que en los pacientes de riesgo intermedio sigue manteniéndose indicación clara de ablación de restos tiroideos con ^{131}I y por tanto los criterios se han mantenido^{4,5}.

Comparando los resultados con la Figura 8, en la actualidad tras la publicación de las nuevas guías clínicas y según sus recomendaciones el modo en el que ahora tendría que manejarse a estos pacientes tendría algunas modificaciones, sobre todo en pacientes de muy bajo/bajo riesgo.

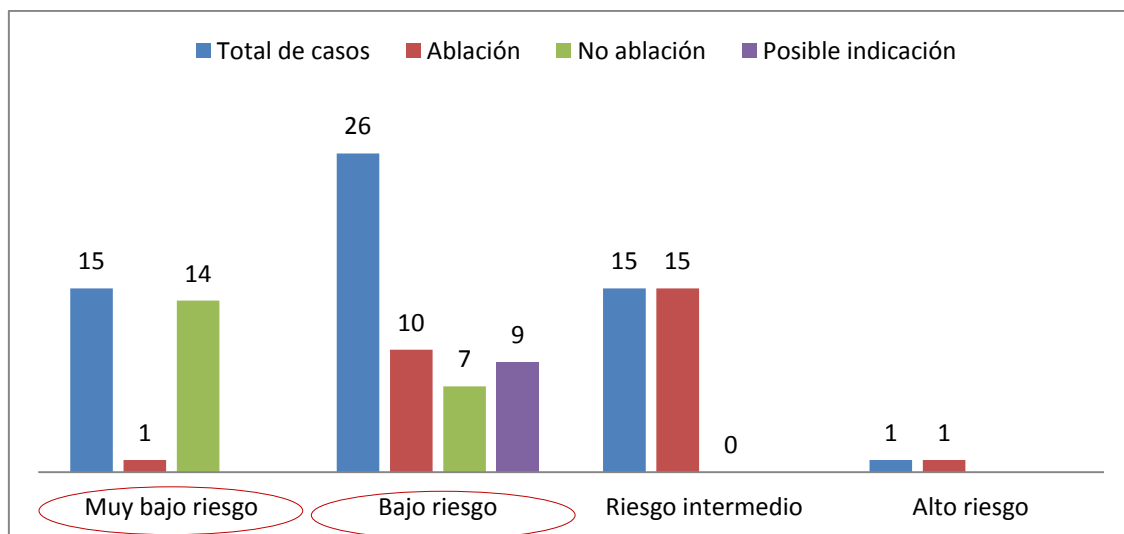


Figura 11. Variaciones producidas tras la aplicación de los criterios de las nuevas guías clínicas en comparación a la Figura 8.

Pese a la investigación y trabajo que hay detrás de estas guías clínicas, aún quedan muchos aspectos que requieren de mayor clarificación y que siguen generando controversia entre médicos nucleares de diferentes partes del mundo^{7,8,9}.

Actividad óptima para la ablación:

Clásicamente, según la *European Thyroid Association* (2006), en la práctica clínica la dosis óptima administrada en los pacientes con CDT era de 100 mCi. Más tarde, la SEOM-SEEN-SEMNIM (2011) comenzó a valorar la posibilidad de usar dosis más bajas para la ablación de restos tiroideos, pero no había suficientes estudios que demostraran que los resultados obtenidos en pacientes tratados a dosis bajas fueran similares que los tratados a dosis altas^{2, 3}.

Recientemente esto ha cambiado. Gracias a numerosos estudios se ha podido determinar qué dosis de ¹³¹I se deben administrar para obtener los mejores resultados posibles con los menores riesgos asociados a corto y largo plazo¹⁰.

En las nuevas guías publicadas ya se establece como recomendación que en pacientes de bajo riesgo que han sido sometidos a tiroidectomía total y que no presentan factores de riesgo asociados administrar radioyodo a dosis bajas (30 mCi). El uso de tirotrópina humana recombinante (TSH) y una dosis baja de ¹³¹I para la ablación postoperatoria representa una opción efectiva en este tipo de pacientes^{4, 5, 6, 10}.

El impacto de la ablación en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo después de una resección quirúrgica completa no ha demostrado claramente que influya en el riesgo de recurrencia y la supervivencia⁶. Por lo tanto, cualquier intervención terapéutica con yodo radioactivo debe ser lo menos tóxica posible y debe mantener la calidad de vida.

En pacientes de riesgo alto y en pacientes con enfermedad avanzada, usando el ¹³¹I como tratamiento, se recomienda administrar dosis altas (100 mCi)^{4, 5}

En general, la tasa de éxito de ablación de restos tiroideos con dosis bajas de yodo radioactivo se considera no inferior a la de dosis altas en pacientes sometidos a tiroidectomía total o casi total¹⁰.

Además según recientes ensayos las tasas de efectos adversos a corto plazo pueden ser mayores después de la administración de 100 mCi en comparación con 30 mCi y que una dosis baja de radioyodo más tirotrópina alfa (TSH) fue tan eficaz como la dosis alta de yodo radioactivo, con una menor tasa de eventos adversos^{6, 10}.

Todavía quedan muchos puntos por aclarar sobre esta cuestión, se necesitan de más estudios, sobre todo encaminados al manejo de pacientes de riesgo intermedio/alto.

Analizando nuestra base de datos podemos apreciar como en el Servicio de Medicina Nuclear del HCULB se administraron durante el año 2016 las siguientes dosis de ¹³¹I para ablación de restos tiroideos:

- ✓ Pacientes de bajo riesgo (25 casos): todos los casos fueron tratados con dosis bajas de ^{131}I
- ✓ Pacientes de riesgo intermedio (15 casos): 6 casos tratados a dosis altas y 9 casos a dosis bajas.

Siguiendo recomendaciones de las guías analizadas, la presencia de factores de riesgo como afectación ganglionar o extratiroidea condiciona las indicaciones de ablación a dosis bajas o altas.

- T3, N0/Nx, M0/Mx:
 - T3 limitado a tiroides → dosis bajas (30 mCi)
 - T3 con afectación extratiroidea → dosis altas (100 mCi)
- T1-T3, N0/Nx, M0/Mx: dependiendo de la localización del ganglio afectado puede administrarse dosis bajas o altas

Pacientes de riesgo intermedio	Nº de casos a dosis bajas	Nº de casos a dosis altas
T3, N0/Nx, M0/Mx	3	1
T1-T3, N1, M0/Mx	6	5

- ✓ Pacientes de alto riesgo: un caso tratado a dosis altas (100 mCi)

Deberíamos hacer una consideración especial a lo que entendemos por “dosis bajas”. En el Servicio de Medicina Nuclear del HCULB ya se empleaban dosis bajas de 50 mCi desde hace varios años. Desde abril de 2016 y a raíz de las publicaciones de las guías clínicas anteriormente comentadas, la dosis empleada en todas las ablaciones a baja dosis ha sido de 30 mCi (Figura 12)

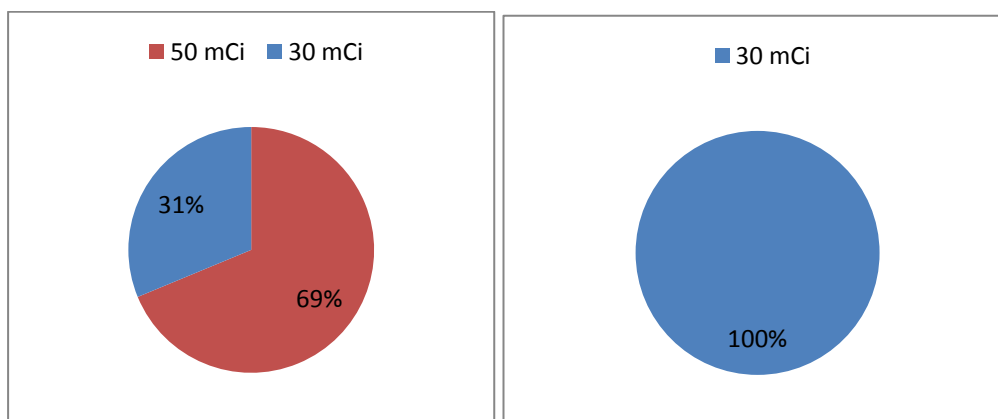


Figura 12. Dosis bajas empleadas en el primer cuatrimestre del año 2016 (A). Dosis tras publicación de nuevas guías clínicas (a partir de Abril de 2016) (B)

En la Figura 13 podemos apreciar la distribución de las dosis bajas o altas empleadas en el total de ablaciones realizadas (41 casos) y en pacientes de riesgo intermedio (15 casos)

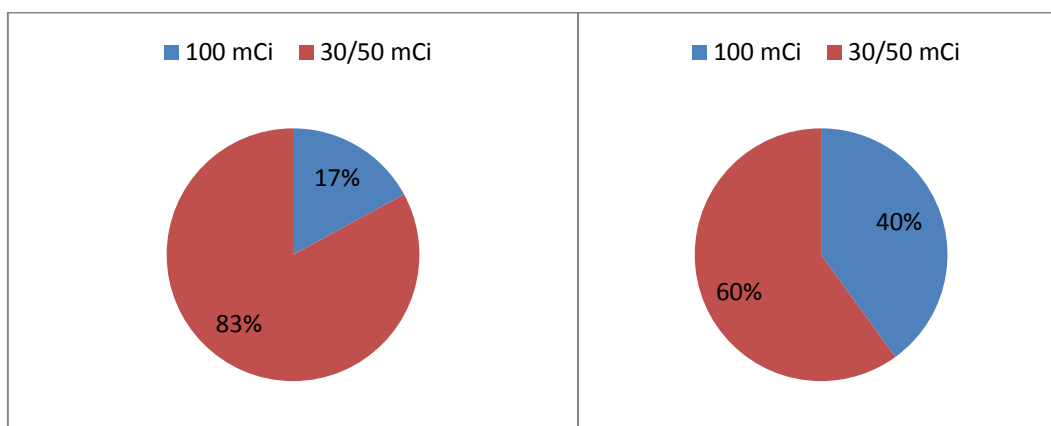


Figura 13. Dosis de ablación empleada en el HCULB en el global de pacientes (A) y en pacientes de riesgo intermedio (B).

8. CONCLUSIONES

1. Durante el año 2016, se presentaron en el Subcomité de Tumores Endocrinos del HCULB de Zaragoza un total de 111 solicitudes correspondientes a 96 pacientes, de los cuales 93 casos (96'875%) pertenecían a patología localizada en Tiroides, fundamentalmente carcinomas diferenciados de tiroides, siendo el ca. papilar el más frecuente.

2. El motivo de solicitud principal fue la ablación de restos tiroideos (63%), seguido de valoración de posibles opciones diagnósticas y/o terapéuticas (21%) y tratamiento con ^{131}I (16%). De los casos solicitados para ablación de restos tiroideos, se procedió a la realización de la misma en un 72% de los casos.

3. A lo largo del año 2016, dependiendo del momento de presentación de solicitud en el Subcomité, si es anterior o posterior a la aplicación de las recomendaciones de las nuevas guías clínicas, se observan diferencias en el manejo de los pacientes con CDT, fundamentalmente en muy bajo y bajo riesgo.

4. En pacientes de muy bajo riesgo, no se realizó ablación de restos tiroideos tras tratamiento quirúrgico. En pacientes de bajo riesgo se valorarán factores de riesgo y en dependencia de ellos se optará o no por la ablación de restos tiroideos con ^{131}I . En pacientes de riesgo intermedio y alto los criterios ya existentes se mantienen en las nuevas guías publicadas recientemente.

5. Todos los pacientes de bajo riesgo son tratados a dosis bajas de ^{131}I (30 mCi). Los pacientes de riesgo intermedio, dependiendo de factores de riesgo individuales son tratados a dosis bajas o altas. Todos los pacientes de alto riesgo son tratados a dosis altas (100 mCi)

6. En la práctica clínica, la actuación del Servicio de Medicina Nuclear del HCULB de Zaragoza se adapta a las nuevas recomendaciones publicadas por las guías clínicas más relevantes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Castrejón AS, Comín JM, Vicente AMG, editores. Medicina Nuclear en la práctica clínica. 2ª Edición. España: Aula Médica; 2012.
2. Muros MA, Arbizu J, editores coordinadores. Manual práctico de tratamiento y control del Carcinoma Diferenciado de Tiroides. Barcelona: EUROMEDICE, Ediciones médicas, S.L.; 2011.
3. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2008 Oct [citado en Mayo 2017]; 35(10):1941-59. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-008-0883-1>
4. Mitchell AL, Gandhi A, Coombes DS, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. PubMed Database of Systematic Reviews [Internet] 2016 Mayo [citado en Mayo 2017] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873931/>
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE. 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. PubMed Database of Systematic Reviews [Internet] 2016 Enero [citado en Mayo 2017] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739132/>

6. Díez JJ, Oleagab A, Escolác CA, Martín T, Galofré JC. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Endocrinol Nutr* [Internet] Jun/Jul 2015 [citado en Mayo 2017]; 62(6): 57-72. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-clinica-el-manejo-pacientes-S1575092215000765>
7. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 Jun [citado en Mayo 2017]; 43(6):1001-1005. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-016-3327-3>
8. Verburg FA, Luster M, Giovanella L. Adjuvant post-operative i-131 therapy in differentiated thyroid carcinoma: are the 2015 ATA guidelines an exact science or dark art? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017 Feb [citado en Mayo 2017]; 44(2): 183-184. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-016-3526-y>
9. Frangos S, Iakovou IP, Marlowe RJ. Acknowledging gray areas: 2015 vs. 2009 American Thyroid Association differentiated thyroid cancer guidelines on ablating putatively low-intermediate-risk patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017 Feb [citado en Mayo 2017]; 44(2): 185-189. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-016-3495-1>
10. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2012 [citado en Mayo 2017]; 366: 1674-1685. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1109589#t=articleBackground>

10. ANEXOS

ANEXO 1. Resultados obtenidos de la base de datos del HCULB de Zaragoza. Manejo de los pacientes con CDT, clasificados según grado de riesgo de acuerdo a los criterios ya vigentes.

Pacientes clasificados según riesgo	Nº de casos totales	Nº de casos NO ablación	Nº de casos SI ablación	Criterios de ablación (según ETA y SEOM-SEEN-SEMNIM)
Muy bajo riesgo T1a, N0/Nx, M0/Mx	15	9 (presentado en Subcomité a partir de Abril de 2016, tras aplicar las nuevas recomendaciones)	6	Ablación con ¹³¹ I a dosis bajas, por presencia de factores de riesgo: 5 casos: multifocalidad 1 caso: histología agresiva "tall cell" (presentado en Subcomité en el primer cuatrimestre de 2016, antes de aplicar las nuevas recomendaciones)
Bajo riesgo T1b, N0/Nx, M0/Mx	15	6 (1 caso: potencial maligno incierto) (presentado en Subcomité a partir de Abril de 2016, tras aplicar las nuevas recomendaciones)	9	Ablación con ¹³¹ I a dosis bajas (presentado en Subcomité en el primer cuatrimestre de 2016, antes de aplicar las nuevas recomendaciones)
Bajo riesgo T2, N0/Nx, M0/Mx	9	1 (potencial maligno incierto)	8	Ablación con ¹³¹ I a dosis bajas.
Bajo Riesgo T1x, Nx, Mx	2	-	2	Ablación con ¹³¹ I a dosis bajas por presencia de factores de riesgo: 1 caso: invasión vascular 1 caso: tumor doble "folicular y papilar"
Riesgo intermedio T3, N0/Nx , M0/Mx T1-T3, N1, M0/Mx	15	-	15	Ablación con ¹³¹ I a bajas o altas dosis dependiendo del caso.
Alto riesgo T4, cualquier N, M M1	1	-	1	Ablación con ¹³¹ I a altas dosis.

ANEXO 2. Clasificación TNM de pacientes con CDT recogida en el “Manual práctico de tratamiento y control del CDT” publicado en 2011 y avalado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM) (2011)

ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA TIROIDEO

- **T1** Tumor de 2 cm o menos en su máxima medida, limitado al tiroides.
- **T1a** Tumor de 1 cm o menos (*suplemento de la 6ª edición*).
- **T1b** Tumor > 1 cm pero < 2 cm (*suplemento de la 6ª edición*).
- **T2** Tumor de más de 2 cm, pero menos de 4 cm, en su máxima medida, limitado al tiroides.
- **T3** Tumor de más de 4 cm en su máxima medida limitado al tiroides o con extensión mínima extratiroidea.
- **T4a** Tumor de cualquier tamaño que se extiende fuera de la cápsula, tejidos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente.
- **T4b** Tumor que invade la fascia prevertebral o la carótida o vasos mediastínicos.

Todos los carcinomas anaplásicos se consideran T4.

- **T4a** Anaplásico intratiroideo resecable quirúrgicamente.
- **T4b** Anaplásico extratiroideo no resecable quirúrgicamente.
- **TX** Tamaño tumoral desconocido pero sin invasión extratiroidea.

Adenopatías regionales en los compartimentos central, cervical lateral y mediastínico

- **NX** No se pueden establecer después de la cirugía.
- **N0** No hay adenopatías metastásicas.
- **N1** Adenopatías metastásicas regionales.
- **N1a** Metástasis en el compartimento VI (pretraqueal, paratraqueal y prelaríngea).
- **N1b** Metástasis cervicales unilaterales, bilaterales, contralaterales o mediastínicas superiores.

Metástasis

- **MX** No se puede establecer la presencia o no de metástasis.
- **M0** No metástasis.
- **M1** Metástasis.

ANEXO 3. Indicaciones de ablación con ¹³¹I tras tiroidectomía total en pacientes con CDT según la *British Thyroid Association* (2016)

INDICATIONS FOR I ¹³¹ ABLATION FOLLOWING TOTAL THYROIDECTOMY FOR DIFFERENTIATED THYROID CANCER	
Recommendation	Clinical details
Definite I ¹³¹ ablation	<p>Tumour >4 cm</p> <p>Any tumour size with gross extrathyroidal extension</p> <p>Distant metastases present</p> <p>Risk factors indicating higher risk of recurrence where I¹³¹ should be considered include:</p>
Probable I ¹³¹ ablation Consider on individual case merit (MDT)	<p>Large tumour size</p> <p>Extrathyroidal extension</p> <p>Unfavourable cell type (tall cell, columnar or diffuse sclerosing papillary cancer, poorly differentiated elements)</p> <p>Widely invasive histology</p> <p>Multiple lymph node involvement, large size of involved lymph nodes, high ratio of positive-to-negative nodes, extracapsular nodal involvement</p>
No I ¹³¹ ablation (all criteria must be met)	<p>Tumour <1 cm unifocal or multifocal</p> <p>Histology classical papillary or follicular variant of papillary carcinoma, or follicular carcinoma</p> <p>Minimally invasive without angioinvasion</p> <p>No invasion of thyroid capsule (extrathyroidal extension)</p>

ANEXO 4. Indicaciones de ablación con ¹³¹I en pacientes con CDT clasificados según grado de riesgo y TNM (American Thyroid Association 2016)

<i>ATA risk Staging (TNM)</i>	<i>Description</i>	<i>Body of evidence suggests RAI improves disease-specific survival?</i>	<i>Body of evidence suggests RAI improves disease-free survival?</i>	<i>Postsurgical RAI indicated?</i>
ATA low risk T1a N0,Nx M0,Mx	Tumor size ≤1 cm (uni-or multi-focal)	No	No	No
ATA low risk T1b,T2 N0, Nx M0,Mx	Tumor size >1–4 cm	No	Conflicting observational data	Not routine ^b —May be considered for patients with aggressive histology or vascular invasion (ATA intermediate risk).
ATA low to intermediate risk T3 N0,Nx M0,Mx	Tumor size >4 cm	Conflicting data	Conflicting observational data	Consider ^b —Need to consider presence of other adverse features. Advancing age may favor RAI use in some cases, but specific age and tumor size cutoffs subject to some uncertainty. ^a
ATA low to intermediate risk T3 N0,Nx M0,Mx	Microscopic ETE, any tumor size	No	Conflicting observational data	Consider ^b —Generally favored based on risk of recurrent disease. Smaller tumors with microscopic ETE may not require RAI.
ATA low to intermediate risk T1-3 N1a M0,Mx	Central compartment neck lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥45 years of age (NTCTCSG Stage III)	Conflicting observational data	Consider ^b —Generally favored, due to somewhat higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of large (>2–3 cm) or clinically evident lymph nodes or presence of extranodal extension. Advancing age may also favor RAI use. ^a However, there is insufficient data to mandate RAI use in patients with few (<5) microscopic nodal metastases in central compartment in absence of other adverse features.
ATA low to intermediate risk T1-3 N1b M0,Mx	Lateral neck or mediastinal lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥45 years of age	Conflicting observational data	Consider ^b —Generally favored, due to higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of macroscopic or clinically evident lymph nodes or presence of extranodal extension. Advancing age may also favor RAI use. ^a
ATA high risk T4 Any N Any M	Any size, gross ETE	Yes, observational data	Yes, observational data	Yes
ATA high risk M1 Any T Any N	Distant metastases	Yes, observational data	Yes, observational data	Yes

^aRecent data from the NTCTCSG (National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group) have suggested that a more appropriate prognostic age cutoff for their and other classification systems could be 55 years, rather than 45 years, particularly for women.

^bIn addition to standard clinicopathologic features, local factors such as the quality of preoperative and postoperative US evaluations, availability and quality of Tg measurements, experience of the operating surgeon, and clinical concerns of the local disease management team may also be considerations in postoperative RAI decision-making.