



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLOGÍA
MOLECULAR

**EFFECTIVIDAD DE LA DOSIS ABLATIVA CON 150 mCi DE
¹³¹I EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER
DIFERENCIADO DE TIROIDES DE RIESGO INTERMEDIO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLOGÍA MOLECULAR

Presenta: Dr. Norman Emmanuel Becerra Osorio

Asesor: Dr. Edgar Valentín Gómez Argumosa.

CD. MX , octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice de contenidos

<i>Dedicatoria</i>	3
<i>Introducción</i>	4
<i>Aspectos moleculares</i>	5
<i>Clasificación</i>	8
<i>Estadificación clínico-patológica</i>	10
<i>Seguimiento</i>	13
<i>Planteamiento del problema</i>	16
<i>Justificación</i>	17
<i>Objetivos generales</i>	18
<i>Objetivos específicos</i>	19
<i>Preguntas de investigación</i>	19
<i>Hipótesis</i>	20
<i>Material y métodos</i>	20
<i>Criterios de inclusión</i>	21
<i>Criterios de exclusión</i>	22
<i>Criterios de eliminación</i>	22
<i>Descripción de variables</i>	22
<i>Escalas de medición</i>	23
<i>Procedimiento</i>	24
<i>Hallazgos</i>	26
<i>Discusión</i>	32
<i>Bibliografía</i>	34

Dedicatoria

A Gilberta Aguirre (*mi abuelita*):

Por todo el cariño y apoyo que me diste desde pequeño, por la ayuda que me brindaste desde que inicié en esta carrera; aunque no alcanzaste a ver este sueño terminado, este trabajo es para ti.

A mis padres:

Gracias por todo el amor y apoyo incondicional que me han regalado, siempre al pendiente y orgullosos de todos nosotros.

Introducción:

El cáncer de tiroides es una neoplasia común a nivel mundial, de acuerdo con los datos de Globocan® 2020, corresponde al 10º lugar de las neoplasias a nivel mundial, en México y Latinoamérica ocupa 5º y 6º lugares, respectivamente¹⁴. La incidencia a nivel mundial de este tipo de cáncer tiene una tendencia al alza; de acuerdo al estudio realizado por Olson y colaboradores¹, se encuentra un aumento sostenido en el número de casos desde hace 30 años registrado en la base de datos de SEER, pasando de 4.9 a 14.3 por cada 100,000 habitantes.

Es la neoplasia endócrina más común en ambos sexos; en los Estados Unidos, es el noveno tipo de cáncer más común y corresponde a un 0.3% de todas las muertes cáncer-relacionadas⁹. Como se mencionó anteriormente, tiene una tendencia anual al alza, este cambio se refleja en las variables histopatológicas detectadas de 1970 al año 2000, pasando de 5.7 % a 2.1 % correspondiente a la variante anaplásica y de 58 % a 85.9 % para la papilar³. Si bien, la incidencia ha incrementado, la mortalidad no lo ha hecho de la misma manera de acuerdo a los datos del SEER, con un incremento porcentual anual de +0.8%¹⁵. Esta discordancia entre incidencia y mortalidad puede ser producto del comportamiento indolente en la mayor parte de los cánceres de tiroides, por lo que el aumento en la mortalidad se vería reflejado varios años después.

Algunos autores sugieren que el incremento en la incidencia se debe a un aumento en el acceso a los servicios de salud, mayores ingresos

económicos, escolaridad, factores genéticos o ambientales. Todo lo referido con anterioridad deriva en un principio fundamental: el sobrediagnóstico, diversos estudios^{2,5} han demostrado que el incremento en las tasas de diagnóstico de tumores indolentes o benignos provocan un aumento de la morbilidad y el costo del tratamiento⁵, es por eso que algunas sociedades médicas a través de las guías de manejo como la *American Thyroid Association* (ATA), recomiendan en casos seleccionados el manejo expectante⁴.

Los factores causales aún son desconocidos, aunque se han encontrado factores de riesgo como la edad, género femenino, la exposición a radiación ionizante, patología tiroidea benigna previa e historia familiar de cáncer de tiroides; en fechas recientes se ha encontrado una correlación entre el índice de masa corporal y su desarrollo².

Aspectos moleculares:

El carcinoma tiroideo puede dividirse en medular (5%) y no medular (95%), el primero se origina de las células foliculares de la glándula; y a su vez puede dividirse en 4 grandes categorías: papilar, folicular, pobremente diferenciado y anaplásico⁶.

Sólo un 5% de los casos deriva de las células parafoliculares, a esta histología se le denomina Cáncer Medular de tiroides; el 75% de ellos son esporádicos y el 25% corresponde a síndromes hereditarios como

el MEN 2, el cual posee 3 subtipos MEN2 A, MEN2 B y FNMTc. El FNMTc es una presentación rara del cáncer tiroideo, corresponde de 3 – 9 % de todos los casos. Únicamente el 5% de los cánceres medulares corresponden a formas familiares dentro de los cuales los síndromes de Cowden, McCune-Albright, Carney complex o DICER 1 son sus variantes.

La tumorigénesis tiroidea y la progresión de la misma, están íntimamente ligadas a mutaciones puntuales de los genes BRAF (B-rapidly accelerated fibroma), RET, RAS, NTRK1/3, estos genes activan la cascada de la protein-cinasa activada por mitógenos (MAPK) y el fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) las cuales regulan la proliferación celular.

De igual manera existe cierta correlación directa entre el genotipo oncogénico y el fenotipo histopatológico; por ejemplo, las mutaciones de los genes BRAF, PAX8 y PPARG están presentes en el carcinoma folicular con mayor frecuencia y las mutaciones del RAS en las variantes papilar y folicular. Las variantes genéticas del miRNA, metilaciones aberrantes, y perfiles proteómicos anormales causan alteraciones del BRAF y RAS, así como las fusiones de RET-PTC están presentes en carcinoma papilar y folicular.

Las mutaciones del gen RET causan CMT y han sido encontradas en distintas variantes del Sx MEN2, por lo que el screening de estos pacientes es crucial para el diagnóstico y pronóstico del CMT.

El gen RET (Rearranged During Transfection) codifica un solo receptor transmembrana unido a tirosin-cinasa en la señalización de los

miembros de la familia de factores derivados de los neutrófilos. Los arreglos en el CPT (RET-TC) existe una fusión del RET en un 10 – 20% de los casos, la cual suele estar asociada a CPT inducida por radiación. La sobreexpresión del RET en las proteínas de fusión, suele estar relacionados con invasión regional y ganglionar debido a ue estas alteraciones no regulan las cascadas de las vías MAPK y PI3K.

La mutación más frecuente en el CPT (60%) es la mutación del BRAF; la alteración del BRAFV600E está presente en el 95% de los casos y es de hecho un marcador pronóstico en esta variante histológica. Hay mutaciones en este gen hasta en un tercio de los pacientes con CAT. La mayoría de las mutaciones activan el domino cinasa de esta proteína, de esta manera realizan una regulación negativa de las vías MAPK, esto hace que las alteraciones condicionen tumorigénesis, proliferación y progresión de la enfermedad.

Los genes RAS (H-RAS, K-RAS y N-RAS), están presentes en mutaciones puntuales del adenoma folicular, los cánceres Papilar (0 – 20%), Folicular (hasta en un 40 - 45% de los casos), Pobremente Diferenciado de tiroides. Las mutaciones de este gen, se asocian con tumores foliculares benignos con alta proporción de malignidad a cualquiera de las variantes del cáncer de tiroides. La alteración del mismo se asocia con una alta tasa de recurrencia, un curso más agresivo y mayor mortalidad.

Las variantes genómicas, alteraciones en la metilación del ADN y del miRNA están presentes en CPT y CFT; los moduladores epigenéticos del RNA no codificante (ncRNA) hay ganado importancia como métodos diagnósticos y terapéuticos en algunos tipos de cáncer.

El miRNA es una clase importante de pequeños fragmentos de RNA menores a 22 nucleótidos que regulan el silenciamiento genético post transcripcional.

Clasificación:

De acuerdo con los criterios de clasificación de la OMS 2017, los tumores de la glándula tiroides se agrupan de la siguiente manera:

Adenoma folicular- tumor trabecular hialinizante, otros tumores encapsulados con patrón folicular, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, tumores de células de Hürtle/oncocítico, carcinomas pobremente diferenciados, carcinoma anaplásico, carcinoma de células escamosas, carcinoma medular de tiroides, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia, carcinoma mucinoso, carcinoma tímico intratiroideo y tumores secundarios²¹.

Existe una clasificación más general, la cual engloba a este tipo de variantes en tres grandes grupos: carcinomas bien diferenciados (papilar y folicular), pobremente diferenciados (anaplásico, entre otros) y neuroendocrinos (medular).

El tipo histológico más frecuente, corresponde al carcinoma papilar de tiroides (80 - 85 %), seguido de la variante folicular (10 %), medular (5 %) y por último el anaplásico y otros cánceres (1 %).

De todas estas variantes histológicas, los carcinomas diferenciados de tiroides (*CDT*) –correspondientes a los tipos papilar y folicular–, son los únicos susceptibles a tratamiento con yodo radioactivo. El resto no presenta avidéz por el yodo, lo que hace que el tratamiento con el mismo no sea una opción, aunque existen opciones terapéuticas como quimioterapia y radioterapia para los mismos.

El yodo es un elemento pesado perteneciente al grupo de los halógenos, cuya forma estable es el ^{127}I , posee una gran facilidad para adquirir electrones provenientes de otros átomos, de esta manera se capaz de convertirse en yoduro o yodato y así incorporarse a diversas moléculas que utiliza el cuerpo humano, dentro de las que destacan las hormonas tiroideas T3 y T4. Tras la incorporación vía oral del mismo, es absorbido a través del estómago e intestino delgado en forma de yoduro en donde en integrado al medio intracelular a través de un transportador dependiente de energía conocido como Simportador Sodio-Yodo (NIS)¹⁶, presente en tejidos como plexos coroideos, glándulas salivales, tiroides, estómago y mamas en lactancia¹⁸, su función es generar un gradiente de concentración intracitoplasmática del yodo hasta 40 - 60 veces mayor que el espacio vascular, la mayor concentración de éstos se encuentra en la glándula tiroides. Una vez dentro de las células tiroideas, el yodo es transportado hacia el borde apical en donde entra en contacto con la Peroxidasa tiroidea, que lo oxida y favorece el paso del mismo hacia una región extracelular rica en proteínas llamada coloide, es ahí donde la Tiroglobulina incorpora al yodo con residuos de Tirocilo, en un proceso llamado organificación, la unión de varios de estos residuos de Tirocilo yodados forma las

hormonas Triyodotirosina (T3) y Tetrayodotirosina (T4) las cuales tienen efectos metabólicos en las células de todo el cuerpo humano.

Basados en este principio, utilizamos un núcleo inestable -radionúcleo- del yodo llamado ^{131}I (^{131}I), el cual al ser inestable, libera el exceso de energía mediante un proceso llamado *decaimiento*, lo hace perdiendo un neutrón, durante el proceso este último forma un protón, un electrón (partícula β) y un antineutrino, además de rayos gamma. El yodo 131 forma un nuevo núcleo denominado Xenón 131 (^{131}Xe)¹⁷. Al hacer esto, libera una gran cantidad de energía a una distancia corta, capaz de romper los enlaces de ADN y generar especies de oxígeno reactivas, lo que genera daños celulares irreparables y lleva a la muerte celular^{19, 20}; además, los rayos gamma que emite, permiten la detección de la radiación por equipos especializados llamados Gammacámaras, de esta manera es capaz de generar una imagen que refleja la concentración del yodo radioactivo en el cuerpo.

Estadificación clínico – patológica.

Este tipo de estadificación tiene como utilidad calcular el riesgo de recurrencia y mortalidad enfermedad-específica en cada paciente, tomar decisiones terapéuticas post operatorias, decidir la frecuencia, modalidad e intensidad del seguimiento basados en el riesgo de cada paciente.

Existen distintas formas de realizar esta clasificación: TNM ayuda a estadificar al paciente y decidir el tipo de tratamiento inicial y ayuda a determinar el riesgo de mortalidad enfermedad específica. MACIS utiliza criterios como la edad del paciente, edad, resección completa o incompleta, invasión a otras estructuras y tamaño del tumor para el mismo propósito, por lo que serán descritas con mayor detalle a continuación.

La clasificación de riesgo de la ATA propuesta desde el 2009 incluye características macroscópicas y microscópicas para estimar el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. En ella incluyen la presencia de mutación de BRAF V600E como factor pronóstico; su finalidad es estimar el riesgo de recurrencia. Clasifica a los pacientes en 3 grados (bajo, intermedio y alto). Para el riesgo bajo, la recurrencia estimada es del 3 por ciento, 21 y 68 por ciento para los riesgos intermedio y alto, respectivamente.

MACIS fue planeada para no depender de las características histopatológicas al momento de clasificar un tumor; toma en cuenta los siguientes parámetros:

Metastases, Age (<40 años; > 40 años), Completeness of resection, Invasion, Size.

A cada una de estas variables les asigna un puntaje de la siguiente manera:

3.1 (< 40 años) o $0.008 \times \text{edad} (>40 \text{ años}) + 03 \times \text{tamaño del tumor (cm)}$
+ 1 pto. Resección incompleta + 1 pto. Enfermedad localmente invasiva
+ 3 ptos. Metástasis a distancia.

Los pacientes con un score menor a 6, tienen una mortalidad cáncer – específica a los 20 años es de 1%, entre 6.0 y 6.99 puntos, la mortalidad es de 11%, entre 7.0 y 7.99 la mortalidad es de 44% y con 8 o más puntos es mayor a 76%.

El National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study (NTCTCS) creó un registro multicéntrico basado en la edad, histología, tamaño tumoral, multifocalidad, invasión extra glandular, metástasis y diferenciación celular y los clasificaron en 4 estadios. Llevando un seguimiento de 5 años, el objetivo fue determinar la mortalidad cáncer– específica. El estadio I tuvo una supervivencia de 99.8%, 100 % para estadio II, 91.9% para estadio III y 48.9 % para estadio IV.

De todas las descritas anteriormente, la propuesta por la *American Thyroid Association* (ATA), es la más utilizada en Latinoamérica y recibió una actualización en el 2015, como se muestra enseguida:

Clasificación de riesgo ATA 2015	
Riesgo bajo	<p>Cáncer papilar, con todas las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin metástasis locales o a distancia. • Resección macroscópica completa. • Sin invasión locorregional. • Tumor de histología no agresiva (células altas, en tachuela, columnar). • Si se realiza Tx con 131-I, el rastreo post ablativo no debe tener zonas de concentración fuera del lecho tiroideo. • No invasión vascular. • N0 clínicamente o ≤5 micrometástasis N1 (<0.2 cm en su eje mayor) <p>Variante papilar intratiroidea, encapsulada (<0.2 cm en su diámetro mayor). Cáncer folicular intratiroideo, bien diferenciado con invasión capsular y/o mínima invasión vascular (< 4 focos). Microcarcinoma papilar papilar intratiroideo, unifocal o multifocal, incluidas las mutaciones BRAF^{V600E}.</p>
Riesgo intermedio	<p>Invasión microscópica en tejidos blandos peritiroideos. Rastreo con radioyodo ablativo con zonas de concentración en región cervical. Histología agresiva (células altas, en tachuela, columnar). Cáncer papilar con invasión vascular. N1 clínicamente o >5 focos N1, todos los ganglios < 3 cm en eje mayor. Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extra tiroidea y mutación BRAF^{V600E}.</p>
Riesgo alto	<p>Invasión macroscópica a tejidos blandos peritiroideos. Resección tumoral incompleta. Metástasis a distancia. Tiroglobulinas post operatorias que sugieren metástasis a distancia. N1 patológico con ganglios ≥ 3 cm en su eje mayor. Cáncer folicular con gran invasión vascular (>4 focos de invasión vascular)</p>

Seguimiento:

De acuerdo con el grupo de riesgo y su riesgo de recurrencia correspondiente, la guía de la ATA 2015 *para el manejo de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides en adultos*, sugiere que el seguimiento debe ser llevado a cabo mediante la exploración física y niveles séricos de Tiroglobulina; y de ser necesario con estudios de imagen. La biopsia del sitio con sospecha de recurrencia o persistencia de la enfermedad, ayuda confirmar o descartar dicha posibilidad; así como también lo hacen algunos estudios de imagen adicionales.

Existe una relación entre el cáncer diferenciado de tiroides y la tiroiditis autoinmune continúa, sin embargo, la relevancia clínica de esta continúa siendo motivo de controversia. Se cree que existe una conexión entre la inflamación crónica secundaria al proceso autoinmune y el desarrollo de neoplasias tiroideas. Sin embargo, es un hecho que en los pacientes que tienen ambas patologías, existe una importante infiltración linfocitaria, pero no ha sido posible determinar con exactitud si su presencia desencadena durante la reacción contra el huésped cambios metaplásicos que culminan en el desarrollo de cáncer tiroideo. La presencia de anticuerpos séricos anti-tiroglobulina; aunque no así los anticuerpos antitiroideos, forman parte de los factores predictores durante el seguimiento de los pacientes con CDT⁸.

Durante el seguimiento de los pacientes con cáncer papilar o folicular de tiroides los anticuerpos toman relevancia si tienden a la elevación progresiva, lo que puede ser un reflejo de la recurrencia de la

enfermedad, aunque los niveles séricos de Tiroglobulina permanezcan constantes debido a un fenómeno conocido como “Efecto Hook”, en el cual la Tiroglobulina sérica puede estar subestimada debido a la elevada cantidad de anticuerpos anti-tiroglobulina circundantes. Tal posibilidad es tomada en cuenta por la ATA, sin embargo, no establece las pautas adecuadas para el seguimiento en pacientes con elevación de los mismos; únicamente recomiendan que en pacientes con niveles positivos de Tb-Ab desde el inicio y su posterior elevación el médico tratante, debe sospechar de recurrencia de la enfermedad. Los niveles séricos de anticuerpos anti-Tiroglobulina suelen descender desde los 6 – 12 meses posteriores a la cirugía, por lo que el seguimiento de los mismos debe formar parte integral del seguimiento en pacientes con CDT⁷.

Como la evolución de los pacientes no es constante durante el seguimiento, la ATA propone una clasificación de respuesta a la terapia, denominada *Clasificación dinámica*, que utiliza a los niveles séricos de Tiroglobulina, anticuerpos anti-Tiroglobulina, el rastreo con yodo radioactivo y las modalidades de imagen convencional como criterios para calificar la respuesta de los pacientes. De este modo, muestran posibles escenarios clínicos que pudieran estar relacionados con las causas o desenlaces y emiten recomendaciones para dichos eventos.

Reclasificación de respuesta a la terapia en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía total y ablación del remanente tiroideo con radioyodo, ATA 2015 (Clasificación dinámica)			
Categoría	Definiciones	Escenarios clínicos	Implicaciones terapéuticas
Respuesta excelente	Estudios de imagen negativos y Tg <0.2 ng/mL no estimulada o Tg estimulada <1 ng/mL	1-4% de recurrencia. < 1% de muerte enfermedad específica.	Debería reducir la intensidad y frecuencia del seguimiento y el grado de supresión de TSH.
Respuesta bioquímica incompleta	Estudios de imagen negativos y Tg ≥ 1 ng/mL no estimulada o Tg ≥ 10 ng/mL estimulada o elevación de anticuerpos anti-tiroglobulina	Al menos 30 % no muestran enfermedad al seguimiento 10% alcanzan la ausencia de enfermedad después de terapia adicional 20% desarrollan enfermedad estructural <1% muerte enfermedad específica.	Si se asocia con niveles de Tg estables o en descenso, deberá mantener en observación con supresión de TSH. La elevación de Tg o anticuerpos anti-Tg deberá incrementar la búsqueda de enfermedad y potenciales tratamientos
Respuesta estructural incompleta	Evidencia estructural o funcional de enfermedad con cualquier nivel sérico de Tg con o sin anticuerpos anti-Tg	50-85% continúan con enfermedad persistente pese a terapias adicionales. Muestra enfermedad específica de hasta 11% con metástasis locorregionales y 50% con metástasis estructurales a distancia.	Realizar vigilancia o terapias adicionales dependiendo de los factores clínico-patológicos incluyendo tamaño, tasa de crecimiento, avidéz por radioyodo y por ^{18F} -FDG.
Respuesta indeterminada	Hallazgos inespecíficos en los estudios de imagen. Concentración difusa en lecho tiroideo del rastreo con radioyodo. Tg no estimuladas detectables, pero <1 ng/mL Tg estimuladas detectables, pero <10 ng/mL o Anticuerpos anti-Tg estables o en descenso con ausencia de enfermedad estructural o funcional.	15 – 20% tendrán enfermedad estructural durante el seguimiento. En el resto, los cambios inespecíficos serán estables o desaparecerán. <1% de muerte enfermedad específica.	Observación continua con imágenes en serie de los hallazgos no específicos. Monitoreo de niveles séricos de Tg. Hallazgos inespecíficos que puedan ser sospechosos durante el seguimiento, podrán ser evaluados mediante biopsia o estudios de imagen adicionales.

De acuerdo con los estudios de Tuttle¹¹, Vaisman^{11,12} y Pitoia¹³, evaluados por la ATA, los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que recibieron terapia adyuvante con radioyodo posterior a la cirugía, no presentaron evidencia clínica o morfológica de enfermedad de un 52-63%, además 14-22% de ellos tuvieron respuesta bioquímica incompleta y un 21-34% de los pacientes presentaron respuesta estructural incompleta. Sin embargo, únicamente el estudio realizado por Pitoia y colaboradores, utilizó 150 mCi de ¹³¹I para el tratamiento

de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en pacientes que se ajustan a la clasificación de riesgo intermedio propuesta por la ATA en el 2015, los otros dos estudios utilizaron dosis menores 100 mCi e incluso iguales o mayores a 150 mCi. Es por eso, que las recomendaciones de la ATA en este grupo de pacientes permiten la administración de dosis iguales a 3700 MBq (100 mCi) de ¹³¹I como dosis ablativa.

Como sabemos, el sobrediagnóstico del cáncer de tiroides y su consecuente sobretratamiento es un problema real y frecuente en los países en vías de desarrollo. Nikolic, T. y Zwaginga, J¹⁰. hicieron un análisis en el que incluían a centros de Norteamérica, Sudamérica, Europa y Asia en donde se realizaba el diagnóstico y tratamiento de neoplasias tiroideas, demostrando que el sobrediagnóstico es un problema real, frecuente y que genera costos al paciente y a los sistemas de salud, además de incrementar la morbilidad en los pacientes que sufren de esta patología. Es por eso que múltiples asociaciones emiten recomendaciones para evitar esta “pandemia” de sobretratamiento.

Planteamiento del problema

El cáncer de tiroides es una de las neoplasias a nivel mundial y en México. La modalidad terapéutica más útil es el manejo quirúrgico; sin embargo, presenta una alta tasa de morbilidad y su uso es limitado en estadios más avanzados, (por ejemplo en pacientes con metástasis

óseas, pulmonares y en sistema nervioso central). El uso de yodo radioactivo como tratamiento adyuvante es útil para eliminar el remanente tiroideo y las metástasis que no fueron removidas quirúrgicamente.

Aunque existen diversas clasificaciones para determinar el riesgo de recurrencia de los pacientes, la más usada en América (incluyendo a México) es la creada en 2015 por la *American Thyroid Association*, la cual sugiere distintos tratamientos (incluido el yodo radioactivo y las dosis mínimas y máximas que deberían ser empleadas en cada caso), así como modalidades de seguimiento basados en un esquema de 3 niveles de riesgo. De estos, el Riesgo Intermedio es la que posee mayor variabilidad en la dosis de ¹³¹I administrada a nivel mundial²².

Justificación.

En México, el cáncer de tiroides representa el 4º lugar de prevalencia de todos los cánceres con un 5.7 % de las patologías oncológicas en ambos sexos; en mujeres posee el 3º lugar con un 8.6 % de los casos. Aunque es una patología con una baja tasa de mortalidad a 20 años, el manejo no quirúrgico de esta patología en nuestro país es altamente variable; siendo el yodo radioactivo parte fundamental en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con riesgo intermedio y alto (*ATA 2015*). El Instituto Nacional de Cancerología de México es un hospital de

referencia a nivel nacional en el manejo y seguimiento de pacientes con diversas patologías oncológicas, entre las que se encuentra el cáncer diferenciado de tiroides.

No existen estudios publicados sobre la efectividad de la dosis de 131-I utilizada como medida terapéutica adyuvante en pacientes mexicanos clasificados como riesgo intermedio (ATA 2015) pese a su alta incidencia. Muchos centros a nivel nacional suelen emplear de manera rutinaria dosis de 150 mCi basados en observaciones empíricas sobre la menor respuesta obtenida al comparar directamente 100 V.S. 150 mCi de 131-I, por lo que es necesario generar evidencia sobre la respuesta al tratamiento en pacientes mexicanos con cáncer diferenciado de tiroides, ya que se trata de una población distinta a la evaluada en los estudios que fundamentaron las recomendaciones de la ATA.

Objetivo general.

Determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de riesgo intermedio (ATA) que hayan recibido 150 mCi como dosis ablativa posterior al manejo quirúrgico inicial.

Objetivos específicos.

PRIMARIOS:

Determinar la respuesta a la terapia en pacientes mexicanos con CDT de riesgo intermedio (*ATA 2015*) que hayan recibido 131-I como primera opción terapéutica adyuvante a la cirugía.

SECUNDARIOS:

Evaluar la respuesta a la terapia ablativa del remanente tiroideo con base en la clasificación dinámica propuesta por la *American Thyroid Association* en la guía 2015.

Determinar el porcentaje de pacientes tienen un seguimiento adecuado por el médico tratante de acuerdo con las recomendaciones de la ATA 2015.

Preguntas de investigación.

1. ¿Cuál es la respuesta en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología con CDT de Riesgo Intermedio (ATA 2015) quienes hayan recibido 150 mCi de 131-I como terapia adyuvante a la cirugía?
2. ¿La respuesta a la ablación con radioyodo en paciente de riesgo intermedio se asemeja a la evaluada por la ATA para la realización de su guía 2015?
3. ¿Existen factores relacionados a la respuesta a la terapia en los pacientes Tratados en el Instituto Nacional de Cancerología?
4. ¿Los resultados obtenidos son representativos para el resto de la población mexicana?

5. ¿El seguimiento de los pacientes llevado a cabo por el médico tratante en el Instituto Nacional de Cancerología se apega a las recomendaciones de la *American Thyroid Association*?

Hipótesis

H0: No existe diferencia entre la respuesta de pacientes con riesgo intermedio de CDT entre la población mexicana y la estudiada en las poblaciones en las que la *American Thyroid Association* basa sus recomendaciones en la guía 2015.

H1: La población mexicana tiene una peor respuesta comparada con Norteamérica pese a la administración de dosis altas (150 mCi) de ¹³¹I en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de riesgo intermedio.

Material y métodos

Tipo de estudio:

Observacional retrospectivo; descriptivo; centro hospitalario único de referencia.

Universo de trabajo:

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer papilar o folicular de tiroides clasificados como riesgo intermedio (ATA 2015) que recibieron 150 mCi de ¹³¹I en el Instituto Nacional de Cancerología como terapia adyuvante a la cirugía.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 a 79 años con cáncer diferenciado de tiroides que reciban 150 mCi de ¹³¹I como terapia adyuvante al cáncer diferenciado de tiroides.
- Pacientes que no hayan recibido radioterapia u otro tratamiento posterior a la tiroidectomía total con o sin disección cervical.
- Pacientes en quienes se pueda comprobar la histología del cáncer de tiroides mediante reporte histopatológico y que puedan ser clasificados como riesgo intermedio de acuerdo al mismo, así como resumen clínico y/o nota quirúrgica.
- Pacientes quien hayan recibido una adecuada estimulación (endógena o exógena) de la TSH previo a la administración de yodo ¹³¹.
- Aquellos quienes se haya podido dar un seguimiento clínico por al menos 36 meses posteriores a la dosis ablativa de ¹³¹I y cuya vigilancia incluya niveles séricos de Tiroglobulina, Anticuerpos anti-tiroglobulina y de ser posible estudios de imagen que demuestren la presencia o ausencia de enfermedad residual o recurrente.

Criterios de exclusión.

- Pacientes a quienes no se les haya podido realizar un seguimiento clínico, bioquímico y morfológico durante al menos 36 meses.
- Quienes hayan recibido alguna otra terapia adyuvante posterior a la cirugía.
- Pacientes quienes cuenten con otra histología distinta al CDT (medular, anaplásico).
- Quienes hayan recibido otra dosis distinta a los 150 mCi como terapia adyuvante.
- Quienes no hayan alcanzado una adecuada estimulación de TSH, previo a la administración de la terapia de ablación con radioyodo.

Criterios de eliminación

- Quienes cuenten con dosis ablativa previa de 131-I.
- Pacientes con CDT de riesgo bajo o alto (ATA 2015).
- Que hayan perdido seguimiento o hayan fallecido antes de los 36 meses posteriores a recibir una dosis ablativa de 150 mCi de 131-I.

Descripción de variables.

VARIABLES INDEPENDIENTES;

- Cuantitativas
 - Niveles séricos de Tg, Ac. Anti Tg.

- Cualitativas
 - Rastreos diagnósticos post terapéuticos.
 - Ausencia de enfermedad clínicamente detectable.
 - Estudios de imagen que demuestren alta sospecha de recurrencia / persistencia de la enfermedad.
 - Reportes histopatológicos con evidencia de recurrencia / persistencia de la enfermedad posteriores a la cirugía y ablación quirúrgica del remanente neoplásico con radioyodo.

Variables dependientes

- Persistencia o elevación de niveles séricos de Tg o Ac. Anti Tg durante el seguimiento posterior a la ablación con ¹³¹I.
- Reporte histopatológico que demuestre recurrencia de la enfermedad.
- Rastreos diagnósticos positivos en pacientes quienes hayan alcanzado previamente respuesta bioquímica y/o morfológica completa.

Escala de medición

- Tiroglobulinas (mg/dL).
- Anticuerpos anti-Tg (mg/dL).

- Rastreo diagnóstico con 131-I durante la vigilancia post ablación con radioyodo.

Procedimiento

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, mediante la revisión del registro escrito de todos los pacientes quienes hayan recibido terapia con 131-I como parte del manejo para el cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo comprendido del 01 de marzo 2016 al 01 de marzo 2018.

La búsqueda incluyó un seguimiento del expediente electrónico de todos los pacientes quienes recibieron terapia con radioyodo en dicho periodo; en dicha revisión fueron excluidos todos aquellos pacientes quienes recibían seguimiento y tratamiento distinto al yodo 131 en otras unidades ya que no fue posible realizar seguimiento en al menos 20% de ellos. Asimismo, se excluyeron aquellos pacientes quienes habían sido catalogados erróneamente como riesgo bajo (ATA 2015) y quienes habían sido clasificados de forma equivocada como riesgo alto.

Mediante el seguimiento por el expediente electrónico se identificaron a todos los pacientes de riesgo intermedio (comprobado mediante

resumen clínico, nota quirúrgica y reporte histopatológico) quienes hayan recibido 150 mCi como terapia adyuvante; cuyo seguimiento se prolongó al menos 36 meses posteriores a la ablación con 131-I. En dichos pacientes se buscó intencionadamente un registro de niveles séricos de Tg y Ac anti-Tg durante la vigilancia llevada a cabo por los servicios tratantes del padecimiento oncológico de tiroides, así como todos los estudios de imagen realizados durante el seguimiento además de los niveles séricos de Tg y Ac anti-Tg previos a la administración de la terapia y los resultados del rastreo corporal post dosis ablativa. Se incluyó también a aquellos pacientes quienes presentaron cáncer papilar o folicular de tiroides como 2ª neoplasia pero que no hayan recibido radioterapia u otro tratamiento posterior a la tiroidectomía total con o sin disección cervical.

Se revisó un total de 768 de eventos de administración de 131-I durante el periodo referido, de los cuales 98 correspondían con dosis de 30 mCi o menos de 131-I. El resto correspondía con dosis mayores a esta cifra, de ellos el 61 % (409), fueron administrados a pacientes provenientes de otras instituciones de salud públicas y privadas. De los cuales, únicamente pudo hacerse un seguimiento de acuerdo con los parámetros anteriormente mencionados al 4 por ciento, por lo que los pacientes ajenos al Instituto Nacional de Cancerología, fueron excluidos para este estudio. 261 pacientes correspondientes a nuestra institución recibieron dosis de al menos 100 mCi (3700 MBq) de 131-I, todos ellos cuentan con un expediente electrónico; de los cuales el 68 por ciento (179) cumplían con los criterios establecidos por la ATA para ser clasificados como riesgo intermedio. Únicamente el 46 por ciento de

ellos (83/179), recibieron 150 mCi como dosis de ablación al remanente quirúrgico, el resto de ellos recibieron dosis en un rango de 100- 200 mCi, pero distintas a los 150 mCi, no se les realizó al menos 1 estudio de imagen o no fue posible realizar un seguimiento durante al menos 36 meses.

El análisis estadístico fue realizado a través del programa STATA® versión 15.1 (StataCorp®, Texas USA). Para el mismo, fueron tomadas en cuenta las siguientes variables: Dosis ablativa (150 mCi), fecha de administración, Tiroglobulinas y Anticuerpos anti-tiroglobulina estimulados, hallazgos en rastreo post terapéutico inicial, intervalo de evaluación a dosis inicial, clasificación dinámica (*ATA 2015*), Tiroglobulinas y Anticuerpos anti-tiroglobulina durante el seguimiento, rastreo diagnóstico posterior a la ablación con yodo radiactivo, ultrasonido de cuello, Tomografía computada de cuello y tórax, PET/CT durante el seguimiento y dosis total acumulada (en pacientes que recibieron más de una dosis de ¹³¹I). La evaluación de la respuesta se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de ducha guía.

Hallazgos

Todos los pacientes (81/83) tuvieron un rastreo corporal post ablación realizado de 7 a 10 días posteriores a la administración de la terapia con yodo radioactivo, solo al 13 por ciento (11/81) se les realizó SPECT/CT; los lugares de localización más frecuentes en el rastreo fueron: lecho quirúrgico (59/81), región cervical en sitios distintos a lecho tiroideo

(29/81), mediastino (7/81). Ningún paciente tuvo captación del radiofármaco en la región pulmonar en el primer rastreo posterior a la dosis de ablación de remanente quirúrgico con yodo radiactivo.

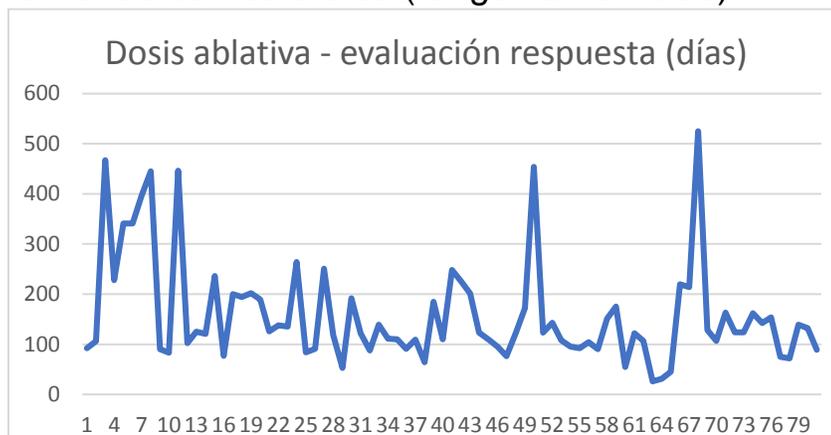
El 50.6 por ciento de los pacientes (41/81) tuvieron una respuesta excelente (ATA 2015) tras la administración de 150 mCi de ¹³¹I. 18.5 por ciento (15/81) tuvieron respuesta bioquímica incompleta, 4.9 por ciento (4/81) respuesta indeterminada y 25.9 por ciento (21/81) tuvieron respuesta estructural incompleta, determinada mediante USG cervical o TC de tórax y niveles séricos de Tg y AcTg.



7 de los pacientes con captación en lecho tiroideo en el rastreo post ablativo tuvieron respuesta estructural incompleta y 12 de ellos alcanzaron la respuesta estructural completa. El resto se distribuyó

entre respuesta excelente, bioquímica completa, incompleta e indeterminada.

La media entre la evaluación a la respuesta y la administración del yodo radioactivo fue de 159.5 días (rango 75-454 días).



De la muestra, 67 de 81 pacientes (82.7 %) tuvo un USG cervical en los primeros 12 meses de seguimiento.

22 de 67 (32.8 %) tuvo un USG cervical positivo.

10 de 22 (45.4 %) tuvo un USG positivo en un solo sitio anatómico, el sitio más frecuente fue el 4 (40 %), seguido de los niveles 2 y 6 con un 20% cada uno.

12 de 22 (54.6 %) tuvo un USG positivo en al menos 2 sitios anatómicos, los sitios más frecuentes fueron el 6, 4 y 5 con un 33.3 % para el primero y 25 % para los dos últimos.

6 de ellos tuvieron una TAC de tórax durante los primeros 12 meses de seguimiento, de los cuales, solo 4 tuvieron hallazgos positivos, todos en niveles ganglionares con un 50% en nivel 4.

A 8 pacientes se les realizó un PET/CT con 18F-FDG durante el primer año, de los cuales 5 (62.5 %) tuvieron un estudio positivo. Todos con

adenopatías cervicales o mediastinales, ninguno de ellos con adenopatías en ambas regiones.

35 pacientes tuvieron un Rastreo diagnóstico, de los cuales 7 (20 %) tuvo un rastreo positivo. De ellos 5 tuvo captación en un solo sitio, en donde el mediastino corresponde al 60 % de los casos.

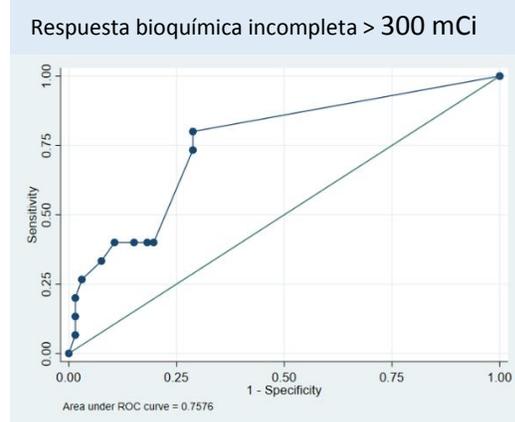
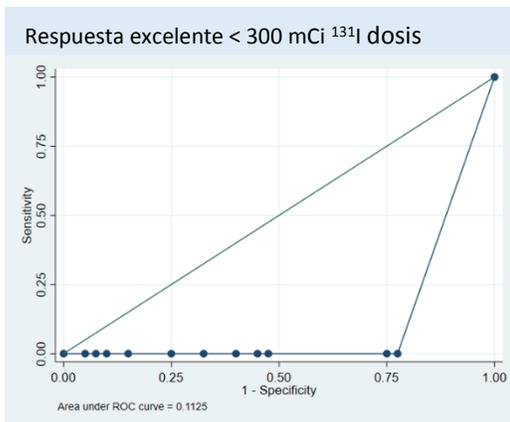
31 pacientes requirieron una segunda dosis, de ellos 5 (16.1 %) recibió una tercera dosis; sólo 2 de 5 recibió una 4ª dosis y únicamente un paciente recibió una quinta. 9 pacientes restantes no alcanzaron la respuesta excelente; de estos 4 tuvieron tratamiento quirúrgico y alcanzaron la respuesta excelente y 1 falleció de un infarto agudo al miocardio antes de los 12 meses de seguimiento. Los 4 pacientes con respuesta indeterminada se mantuvieron en vigilancia bioquímica y morfológica, 1 persistió con ganglios morfológicamente sospechosos sin embargo la BAAF realizada a estos mostró cambios inflamatorios crónicos, a los 3 restantes no se encontró actividad morfológica sospechosa ni elevación de Tg o AcTg.

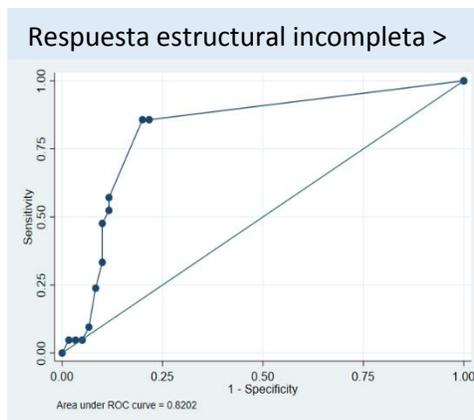
Tras el segundo tratamiento, solo se realizaron 5 rastreos diagnósticos con 131-I, de los 4 fueron positivos y todos ellos recibieron una dosis adicional de yodo 131. A 3 de los pacientes se les realizó una segunda TAC de tórax, 2 de los cuales tenían nódulos pulmonares, uno de ellos con ganglios mediastinales altamente sospechosos y un paciente tuvo únicamente hallazgos concordantes con depósitos secundarios a nivel ganglionar mediastinal. 3 pacientes tuvieron un segundo PET-CT con

¹⁸F-FDG, de los cuales 2 tuvieron adenopatías mediastinales y nódulos pulmonares y el tercero tuvo un estudio negativo.

No se encontró significancia estadística entre los niveles séricos de anticuerpos anti-tiroglobulina y la respuesta dinámica de los pacientes; sin embargo existió una relación estadística significativa entre los niveles séricos de tiroglobulina y la respuesta bioquímica incompleta para aquellos pacientes que tuvieron niveles séricos de tiroglobulina estimulada previo a la administración de yodo radioactivo de 5.8 – 10.9 ng/mL (CI: 0.687) y entre aquellos con estos marcadores tumorales y la necesidad de dosis acumuladas de > 300 mCi de ¹³¹I. (CI: 0.724).

Los pacientes con dosis acumuladas menores a 300 mCi ¹³¹I tuvieron mejor pronóstico, la mayor parte de ellos alcanzaron una respuesta excelente. Aquellos con dosis acumuladas > 300 mCi se asociaron a respuestas bioquímicas y estructurales incompletas.

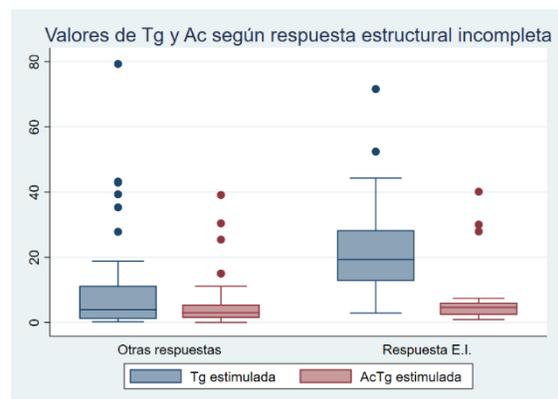
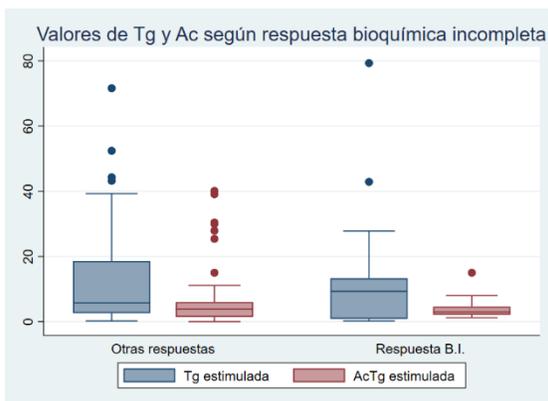




Durante el análisis multivariado, se encontró un aumento de 3.4 en el riesgo relativo para desarrollar respuesta estructural incompleta en los pacientes del sexo masculino con Tg superiores a 10.2 (P 0.061; CI .9436724 - 12.51379) si se comparaba con las pacientes del sexo femenino.

Además se encontró un RR de 7.07 para desarrollar respuesta estructural incompleta en aquellos pacientes que presentaron un rastreo Ganglionar positivo posterior a la dosis ablativa con yodo radioactivo (P. 0.001; CI 2.126417 - 23.56503).

La captación en lecho tiroideo en el rastreo post ablativo de los pacientes de sexo femenino se asociaba a una respuesta excelente sin encontrarse relación con los niveles séricos de Tg estimulada. (P 0.000; CI 1.057994 - 1.062967).



DISCUSIÓN

Durante el estudio, se encontró que la respuesta a dosis de 150 mCi (5,500 MBq), es similar a la reportada por la literatura internacional; Sin embargo, es de notarse que la mayor parte de los estudios administraron dosis menores o mayores a los 150 mCi en pacientes con CDT de riesgo intermedio (CDTRI). Por lo que podemos deducir que la respuesta en la población mexicana sigue un comportamiento similar al referido a otras partes del mundo cuando se administran dosis mayores de yodo radioactivo.

Durante el análisis se encontró que no existe correlación entre la respuesta dinámica y los niveles séricos de anticuerpos anti-Tiroglobulina, sin embargo sí existe una relación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de Tg de 5.9 – 10.9 ng/mL y la respuesta bioquímica incompleta y los pacientes que requirieron dosis de al menos 300 mCi de ¹³¹I, lo que es similar a lo reportado en estudios de Pitoia, entre otros.

Existen problemas metodológicos durante la realización del estudio, como fue una muestra pequeña, un estudio unicéntrico de tercer nivel de atención a la salud y la evaluación de 150 mCi, sin tomar en cuenta dosis mayores o menores a esta; sin embargo, los resultados se asemejan a los de la literatura internacional. Esto no significa necesariamente que los resultados sean aplicables a la población mexicana en general, ya que se realizó en un centro de referencia

nacional, por lo que la cantidad de pacientes que son referidos al mismo, se encuentran en etapas avanzadas.

Se decidió utilizar 150 mCi (5500 MBq) como punto de corte para la evaluación de la respuesta debido a que la mayor proporción de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (México) y en otras instituciones a nivel nacional utilizan dosis similares en los pacientes con CDTRI.

Este estudio puede ser un parteaguas para la elaboración de futuros trabajos con la inclusión de un número mayor de pacientes en estudios multicéntricos a nivel nacional de 2º y 3er nivel de atención y la comparación de dosis menores a la utilizada en éste trabajo

Bibliografía

1. Olson, E., Wintheiser, G., Wolfe, K. M., Droessler, J., & Silberstein, P. T. (2019). Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus*, 11(2), e4127. <https://doi.org/10.7759/cureus.4127>
2. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019 Mar;92:121-135. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001.
3. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., & Vigneri, R. (2013). Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2013, 1–10. doi:10.1155/2013/965212
4. 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: 1–133.
5. Mengmeng Li, Luigino Dal Maso, Salvatore Vaccarella (2020), Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. Vol 8 June 2020.
6. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 2017
7. Fadime Demir. The role of anti-thyroglobulin antibody in differentiated thyroid cancer. *Ann Clin Anal Med* 2020;11(3):207-210. DOI: 10.4328/ACAM.20042.
8. Gómez Sáez, J. M. (2014). Chronic autoimmune thyroiditis and thyroid cancer. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 61(6), 299–301. doi:10.1016/j.endoen.2014.03.013.
9. Kitahara, C. M., & Sosa, J. A. (2020). *Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer*. *Nature Reviews Endocrinology*. doi:10.1038/s41574-020-00414-9.
10. Nikolic, T., Zwaginga, J. J., Uitbeijerse, B. S., Woittiez, N. J., de Koning, E. J., Aanstoot, H.-J., & Roep, B. O. (2020). Safety and feasibility of intradermal injection with tolerogenic dendritic cells pulsed with proinsulin peptide—for type 1 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. doi:10.1016/s2213-8587.
11. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-1349. doi:10.1089/thy.2010.0178.
12. Chiovato, L., Duntas, L., Elisei, R., ... Giovanella, L. (2013). Implications of Thyroglobulin Antibody Positivity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Position Statement. *Thyroid*, 23(10), 1211–1225. doi:10.1089/thy.2012.0606.

13. Pitoia F, Marlowe RJ, Abelleira E, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation after recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. *J Thyroid Res.* 2012;2012:481568. doi:10.1155/2012/481568
14. Globocan 2020. Consultado el 03 de Julio de 2021 en: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
15. Surveillance Research Program (SRP) in NCI's Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS). Consultado electrónicamente el 03 de julio de 2021 en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
16. . Portulano, C., Paroder-Belenitsky, M., & Carrasco, N. (2014). The Na⁺/I⁻-Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact. *Endocrine Reviews*, 35(1), 106–149. doi:10.1210/er.2012-1036
17. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of 131-I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005;46 Suppl1:28S-37S.
18. Takahiko Kogai, Gregory A. Brent. The sodium Iodide Symporter (NIS): Regulation and Approaches to Targeting for Cancer Therapeutics. *Pharmacol Ther*, 20112 Sep; 135(3): 355-370
19. M. Luster, Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Aur j NuclMed Mol Imaging*. DOI 10,1007/s00259-008-0883-1
20. Noaparast Z, Hosseinimehr SJ. Radioprotective agents for the prevention of side effects induced by radioiodine-131 therapy. *Future Oncol.* 2013 Aug;9(8):1145-59. doi: 10.2217/fon.13.79. PMID: 23902246.
21. Schmidbauer, B., Menhart, K., Hellwig, D., & Grosse, J. (2017). Differentiated Thyroid Cancer—Treatment: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1292. doi:10.3390/ijms18061292.
22. Ylli D, Van Nostrand D, Wartofsky L. Conventional Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):181-197. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.005.