

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo y el carcinoma diferenciado de tiroides

Martín Granados-García^{1*}, Francisco Gallegos-Hernández², Carlos Eduardo Quintero-Rodríguez¹, Héctor Gurrola-Machuca³, Manuel Acuña-Tovar⁵, Irlanda Pacheco-Bravo¹, Lorena Flores-Hernández¹, Ana María Cano-Valdez¹, Federico Maldonado-Magos¹, Michelle Aline Villavicencio-Queijeiro³, Francisco Osvaldo García-Pérez¹, Sebastián Salvador Medina-Ornelas¹, Juan Carlos Cruz-López⁴, Mónica Lizzette Serrano-Arévalo¹, Lidia Faridi-Villegas González¹, Antonio Gómez-Pedraza¹, José Alberto Abrego-Vásquez², Jorge Alberto Guadarrama-Orozco⁶, Samuel Rivera Rivera⁶ y José Luis Mayorga-Butrón^{6,7}, Francisco Javier Ochoa Carrillo¹, integrantes del Grupo de Desarrollo de Guías de la Sociedad Mexicana de Oncología

¹Instituto Nacional de Cancerología, SSA, Ciudad de México, México; ²Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México; ³Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México; ⁴Unidad de Oncología de los Servicios de Salud, Puebla, México; ⁵Hospital General de México, Ciudad de México, México; ⁶Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México; ⁷Departamento de Posgrado, Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México; ⁸Steering Committee Guidelines International Network North America, Academy of Medicine, Nueva York, EE.UU.

Resumen

Introducción: Se ha observado un incremento mundial importante del cáncer diferenciado de tiroides. Suele presentarse clínicamente como nódulos en el cuello, y aunque la mayoría de estos son de naturaleza benigna, es importante la detección de malignidad en forma preoperatoria debido a que las lesiones malignas son las que requieren tratamiento quirúrgico. Existe todavía controversia respecto al manejo terapéutico por la falta de estudios controlados y existe además mucha heterogeneidad en la práctica clínica cotidiana. **Objetivos:** Esta guía de práctica clínica (GPC) contiene recomendaciones clínicas desarrolladas de forma sistematizada para asistir la toma de decisiones de médicos especialistas, pacientes, cuidadores de pacientes y elaboradores de políticas públicas involucrados en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos. **Material y métodos:** El Grupo de Investigación en Cáncer de Cabeza y Cuello y la Sociedad Mexicana de Oncología, en colaboración con el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica, conformaron un grupo multidisciplinario para desarrollar esta GPC de acuerdo con los estándares internacionales vigentes. Se desarrolló un documento de alcances y una lista de preguntas clínicas estructuradas de manera consensuada, se identificó la evidencia científica de la más alta calidad para posteriormente extraerla y elaborar las recomendaciones clínicas. Por medio de un método de consenso formal de expertos se validaron y ajustaron las recomendaciones clínicas, que tienen como objetivo apoyar la toma de decisiones clínicas en el tratamiento de esta patología para mejorar los desenlaces clínicos de nuestros pacientes. **Resultados:** Se consensuaron 45 preguntas clínicas que abarcaron lo establecido previamente por el grupo de desarrollo de la guía (GDG) en el documento de alcances de la guía. Se identificó y evaluó críticamente la evidencia científica que responde a cada una de estas preguntas clínicas antes de ser incorporada en el cuerpo de evidencia de la guía. El GDG acordó, mediante la técnica de consenso formal de expertos Panel Delphi, la redacción final de las recomendaciones clínicas. **Conclusión:** Esta GPC contiene recomendaciones clínicas para el manejo de los distintos estadios de la enfermedad para apoyar la toma de

Correspondencia:

*Martín Granados-García

E-mail: martingranadosmx@gmail.com

Fecha de recepción: 05-12-2018

Fecha de aceptación: 20-03-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.M19000165

Disponible en internet: 12-06-2019

Gac Mex Oncol. 2019;18:53-101

www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2018 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

decisiones clínicas. El GDG espera que esta guía contribuya a mejorar la calidad de la atención clínica en las pacientes con cáncer de tiroides.

Palabras clave: Cáncer de tiroides. Guías de práctica clínica. Medicina basada en evidencia.

Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of the thyroid nodule and differentiated thyroid carcinoma

Abstract

Introduction: The incidence of thyroid cancer has increased during the last decades. A growing neck mass is the typical initial clinical presentation but most of these are benign in nature. Therefore, it is necessary to identify the malignant ones preoperatively; those nodules are the ones that require surgical management. Overall, we have a lack of well-conducted randomized controlled clinical trials so there is an important degree of heterogeneity in treatment on daily basis. **Objectives:** This Clinical Practice Guideline (CPG) contains systematically developed recommendations to support clinicians, patients and carers, policy makers and other stakeholders in the diagnostic and management of patients with early, advanced and metastatic stages of Thyroid Cancer. **Methodology:** This document was an initiative of the Head and Neck Cancer Research Group at the Mexican Society of Oncology (SMEO) in collaboration with Mexican Center of Clinical Excellence (CENETEC) according to International Standards. Such standards were those being developed by IOM, NICE, SIGN and GI-N. An interdisciplinary Guideline Development Group (GDG) was put together and considered oncologist, oncologic surgeons, radiation therapist, and methodologists with expertise in critical appraisal, systematic reviews and clinical practice guidelines development. **Results:** 45 clinical questions were agreed between the GDG. With the evidence identified from systematic reviews, GDG developed clinical recommendations using a Modified Delphi Panel technique. Patients' representatives validated them. **Conclusions:** This Clinical Practice Guideline aims to support share decision-making process for patients with different stages of Thyroid Cancer. Our goal is to improve health-care quality on these patients.

Key words: Thyroid cancer. Clinical practice guidelines. Evidence based medicine.

Glosario de términos

Adherencia	La manera en la que el paciente sigue las recomendaciones de su médico.
Ajuste	Procedimiento estadístico en el cual se minimiza el efecto de las diferencias en las características (valores de variables) de la población en estudio.
Aleatorización	Consiste en asignar aleatoriamente (al azar) a los participantes en un ensayo a dos o más grupos de tratamiento o de control. La aleatorización es una de las formas de evitar los sesgos de selección; su propósito es posibilitar las comparaciones en los grupos de asignación de los tratamientos.
Algoritmos	Diagramas de flujo que se utilizan en la toma de decisiones clínicas para apoyar la incorporación de las recomendaciones a la práctica cotidiana.
Aplicabilidad	El grado en el que las recomendaciones contenidas en una guía de práctica clínica (GPC) o un documento de consenso puedan ser incorporadas a un escenario clínico en particular.
Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation (AGREE)	Colaboración internacional de investigadores con el objetivo de mejorar la calidad de las GPC. El instrumento AGREE fue diseñado para evaluar la calidad de las GPC (http://www.agreecollaboration.org).
Asociación	Relación estadística entre dos o más eventos, características u otras variables. La relación puede ser o no causal.
Análisis de intención de tratar (ITT, Intention-to-treat)	Forma de análisis estadístico de los resultados que incluye a todos los pacientes que han sido inicialmente asignados a cada grupo de tratamiento independientemente de que completaran el protocolo en su totalidad.
Calidad de vida relacionada con la salud (HRQL, Health-related quality of life)	La percepción que la persona tiene del impacto que ha provocado la enfermedad o su tratamiento sobre su sentimiento de bienestar y la capacidad de actuación (funcionalidad). Estas dimensiones básicas deben ser analizadas en los dominios físico, emocional y social.

Cáncer de tiroides	Cáncer que se forma en la glándula tiroidea (un órgano ubicado en la base de la garganta que produce hormonas que ayudan a controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura del cuerpo y el peso). Los cuatro tipos más importantes de cáncer de tiroides son el papilar, el folicular, el medular y el anaplásico. Los cuatro tipos se determinan según el aspecto de las células al microscopio.
Estudio de casos y controles	Estudio observacional en donde el investigador selecciona a los individuos que han experimentado algún evento de interés y otros que no lo han presentado, para después evaluar si fueron expuestos a una posible causa.
Cegamiento	Las manera en la que los investigadores, el equipo de investigación o los participantes del estudio evitaron conocer la manera en la que las intervenciones fueron asignadas durante el estudio de investigación.
Comorbilidad	Coexistencia de dos o más condiciones patológicas o enfermedades en un mismo individuo.
Crisis visceral	Disfunción orgánica severa evaluada por datos clínicos y de laboratorio, con rápida progresión de la enfermedad. No solo implica la extensión metastásica, sino que además corresponde a una falla severa de la función.
Desenlace	Medición de los posibles resultados relevantes para considerar mejoría del padecimiento con la exposición a la intervención terapéutica.
Efectividad	La efectividad clínica es una medición del beneficio positivo de un tratamiento concreto en la práctica médica.
Efecto absoluto	La diferencia en el riesgo de la ocurrencia de algún evento entre dos grupos (uno en relación con el otro) en un estudio comparativo.
Eficacia	La eficacia clínica es una medición del resultado positivo de un tratamiento concreto en el contexto de un estudio de investigación controlado.
Estado basal	El conjunto de características y variables al inicio del estudio y con los que los resultados subsecuentes serán comparados.
Estándar de referencia	La prueba diagnóstica más cercana a la veracidad del fenómeno en estudio de la que se puede disponer en un momento determinado y que será utilizada para comparar con las características de la prueba diagnóstica que se desea evaluar.
Estudio de cohorte	Estudio prospectivo o retrospectivo. Un grupo de individuos que comparten características y que se definen por su exposición o no exposición a un factor de riesgo.
Estudio clínico controlado	Se trata de un experimento o estudio en el que el investigador «manipula» uno o más factores de estudio (por ejemplo, deciden qué tratamiento, con qué pauta y durante cuánto tiempo lo recibirán los sujetos de cada uno de los grupos de estudio) con objeto de valorar posteriormente los efectos producidos (o respuesta, resultado, variable dependiente) basándose en un plan preestablecido. Su objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de cualquier intervención, ya sea preventiva, curativa o rehabilitadora, y es el diseño que proporciona la evidencia de mayor calidad acerca de la relación causal entre una intervención y el efecto observado.
Equitativo	Distribución justa de beneficios o recursos.
Evidencia	El cúmulo de información en la que una decisión clínica se sustenta. Se obtiene de fuentes que incluyen estudios clínicos controlados, estudios observacionales, estudios de prueba diagnóstica, revisiones sistemáticas y consensos de expertos.
Ganglio centinela	El ganglio centinela es el primer ganglio linfático que encuentran las células tumorales al intentar diseminarse por medio de la linfa.
Grupo control	En un ensayo clínico, el grupo de participantes que no reciben la intervención experimental objeto de estudio. El grupo testigo puede recibir una intervención que se considera eficaz (normal) o un placebo o no recibir ninguna. Los resultados del grupo testigo se comparan con los del grupo experimental para determinar si hay diferencias estadísticas.
Heterogeneidad	En el metaanálisis la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. En ocasiones se distingue entre la «heterogeneidad estadística» (diferencias en los efectos declarados) y la «heterogeneidad metodológica» (diferencias en el diseño de estudios).
Homogeneidad	La noción de homogeneidad define a la igualdad mayor o menor de los valores de una variable o de una combinación de características en un conjunto geográfico. Los parámetros de dispersión estadística, en particular la varianza, miden su inversa, la heterogeneidad.

Intervalo de confianza (CI)	Un intervalo de confianza es un rango de valores, derivado de los estadísticos de la muestra, que posiblemente incluya el valor de un parámetro de población desconocido. Debido a su naturaleza aleatoria, es poco probable que dos muestras de una población en particular produzcan intervalos de confianza idénticos.
Intervención	Acción terapéutica o de algún otro tipo que modifica el estado basal del paciente.
Tiroidectomía	Cirugía para extirpar toda la tiroides (total) o parte de ella (parcial).
Médico clínico	Médico que se encarga de proveer atención clínica.
Metástasis	Cuando ocurre una metástasis, las células cancerosas se separan del tumor original (primario), viajan por el sistema sanguíneo o linfático y forman un tumor nuevo en otros órganos o tejidos del cuerpo. El nuevo tumor metastásico es el mismo tipo de cáncer que el tumor primario.
Metaanálisis	El metaanálisis es un conjunto de herramientas estadísticas que son útiles para sintetizar los datos de una colección de estudios. El metaanálisis se inicia recopilando estimaciones de un cierto efecto (expresado en un índice de tamaño del efecto, como la diferencia de medias tipificada, la razón de riesgo o la correlación) de cada estudio. El metaanálisis permite valorar estos efectos en contexto: si el tamaño del efecto es consistente, el efecto del tratamiento puede ser considerado como fuerte y el tamaño del efecto se estima con mayor precisión que con un solo estudio. Si el tamaño del efecto varía, esa variación puede ser descrita y, potencialmente, explicada.
Método de consenso	Cuando hablamos de consenso nos referimos a la toma de decisiones en común acuerdo por parte de todos los miembros de un grupo y no por la mayoría o por una representatividad. Lo que caracteriza al consenso es el proceso por el que el grupo ha de pasar para llegar a un acuerdo. El método de consenso es deseable cuando es improbable forzar el cumplimiento de la decisión, igual como si cada participante adoptara independientemente una misma decisión unánime. Por ello algunos grupos reservan el método de decisión por consenso para decisiones particularmente complejas, arriesgadas o importantes.
Número necesario que tratar (NNT, <i>Number Needed to Treat</i>)	El número (de pacientes) que es necesario tratar o NNT (también conocido por los calcos «número necesario a tratar» y «número necesario para tratar») es el recíproco de la reducción del riesgo absoluto; es un valor o indicador específico para cada tratamiento.
Placebo	Sustancia que carece de acción curativa, pero produce un efecto terapéutico si el enfermo la toma convencido de que es un medicamento realmente eficaz; tiene el mismo aspecto, gusto y forma que un medicamento verdadero, pero está hecho de productos inertes y sin ningún principio activo.
P values	El valor de p (a veces conocido simplemente como el p-valor, la p, valor de p consignado, o bien directamente en inglés <i>p-value</i>) se define como la probabilidad de obtener un resultado al menos tan extremo como el que realmente se ha obtenido (valor del estadístico calculado), suponiendo que la hipótesis nula es cierta, en términos de probabilidad condicional.
Pregunta clínica	Se refiere a la pregunta identificada por el grupo de expertos en donde se ha detectado la necesidad de dar directrices dentro de la guía de práctica clínica y que debe de tener una estructura.
Posología	Determinación de las dosis en que deben administrarse los medicamentos.
Pronóstico	El pronóstico, generalmente de una enfermedad, es el conjunto de datos que posee la ciencia médica sobre la probabilidad de que ocurran determinadas situaciones en el transcurso del tiempo o historia natural de la enfermedad. Es la predicción de los sucesos que ocurrirán en el desarrollo de una enfermedad en términos estadísticos. Es un tipo de juicio clínico.
Quimioterapia	Tratamiento con medicamentos para detener el crecimiento de las células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o impidiendo su multiplicación. La quimioterapia se puede administrar por la boca (vía oral), en inyección (intramuscular, intravenosa o subcutánea), por infusión o sobre la piel, de acuerdo con el tipo y estadio del cáncer tratado. Se puede administrar sola o con otros tratamientos, como cirugía, radioterapia o terapia biológica.
Radioterapia	La radiación puede venir de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia de haz externo) o de un material radiactivo colocado en el cuerpo cerca de las células cancerosas (radioterapia interna o braquiterapia). La radioterapia sistémica usa una sustancia radiactiva, como un anticuerpo monoclonal radiomarcado.

Razón de momios (OR, Odds Ratio)	La razón de momios (OR, <i>odds ratio</i>), razón de oportunidades o razón de probabilidades es una medida estadística utilizada en estudios epidemiológicos transversales y de casos y controles, así como en los metaanálisis. En términos formales, se define como la posibilidad de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra en otro. En epidemiología, la comparación suele realizarse entre grupos humanos que presentan condiciones de vida similares, con la diferencia de que uno se encuentra expuesto a un factor de riesgo mientras que el otro carece de esta característica. Por lo tanto, la OR es una medida de tamaño de efecto.
Resumen	Conjunto de datos denominado «Resumen» de un estudio, que pudo haber sido publicado solo o con el trabajo en extenso.
Revisión cochrane	Una revisión sistemática de la literatura de estudios clínicos controlados que responde una pregunta clínica mediante un protocolo explícito y que fue producido por el grupo colaborativo Cochrane. Disponible en la Biblioteca Cochrane.
Revisión sistemática	Las revisiones sistemáticas son artículos científicos integrativos ampliamente usados en disciplinas del área de la salud que siguen un método explícito para resumir la información que se conoce acerca de un determinado tema o problema de salud. Revisan y pueden combinar principalmente ensayos clínicos controlados, que son los estudios primarios. Se distinguen de las revisiones narrativas en que provienen de una pregunta estructurada y de un protocolo de investigación previo. La Colaboración Cochrane es la principal organización que produce y financia revisiones sistemáticas. Además, la búsqueda de la evidencia se ha desarrollado de manera sistemática con una declaración de los criterios de selección y se ha hecho una evaluación crítica de los artículos primarios y una síntesis basada en la calidad metodológica de los estudios. Cuando una revisión sistemática termina de manera cuantitativa, en un estimador estadístico, se denomina metaanálisis.
Riesgos	Los eventos adversos de una intervención.
Riesgo relativo	El riesgo relativo (RR) es una medida relativa del efecto porque indica cuánto más veces tiende a desarrollar el evento el grupo de sujetos expuestos al factor de exposición o factor de riesgo en relación con el grupo no expuesto. El RR no tiene dimensiones, es una razón.
Serie de casos	Reporte de un número de casos de un padecimiento en particular, en donde se describe la evolución del padecimiento y la respuesta al tratamiento.
Sesgo	Una desviación sistemática de la verdad en los resultados del estudio que es causada por la manera en la que este fue diseñado o conducido.
Variables confusoras	Las variables de confusión, también llamadas terceras variables, son variables que el investigador no controló o no eliminó y que dañan la validez interna de un estudio de investigación.

Introducción

El carcinoma de la glándula tiroides es una enfermedad fascinante y controvertida. En el año 2012 en México se presentaron 3,036 casos, 725 en varones y 2,311 en mujeres, constituyendo el 2.5% de las neoplasias malignas, para una tasa de incidencia ajustada por edad de 2.6 por 100,000 habitantes-año; en tanto que la tasa de mortalidad fue de 0.6 por 100,000 habitantes-año¹. Aunque es una neoplasia relativamente rara, su incidencia crece rápidamente, pero la mortalidad permanece constante, lo que sugiere que el uso indiscriminado de estudios de imagen lleva al diagnóstico de lesiones clínicamente irrelevantes porque nunca progresarán.

La mayoría de los carcinomas se presentan como nódulos tiroideos (NT), pero solo uno de cada 20 NT finalmente resulta ser un carcinoma. Esto hace del NT un problema clínico importante, porque resulta

imprescindible distinguir preoperatoriamente a los nódulos con probabilidad de malignidad de los benignos, ya que solo los primeros requieren cirugía. Por otra parte, el carcinoma de tiroides con frecuencia es sobretratado, lo que lleva a morbilidad y costos injustificados.

El cáncer de tiroides, específicamente el carcinoma papilar (CP), el carcinoma folicular (CF), el carcinoma poco diferenciado y el carcinoma anaplásico derivan de las células foliculares, mientras que de las células parafoliculares o células C surge el carcinoma medular, aunque la glándula también origina linfomas primarios y ocasionalmente aloja enfermedad metastásica.

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) que incluye al CP y CF y representa el 90% de las neoplasias malignas del tiroides. Suele comportarse como una enfermedad indolente y ello propicia controversias en su tratamiento, ya que da al médico una falsa seguridad de que proporcionó un tratamiento correcto debido a

los buenos resultados a corto plazo, pero el curso clínico prolongado de la enfermedad hace que los resultados deban ser evaluados a largo plazo y dificulta la investigación clínica bien diseñada.

En el CDT la cirugía es el pilar del tratamiento, pero la extensión idónea aún es motivo de discusión, como lo son las indicaciones y características del tratamiento adyuvante con yodo radioactivo (^{131}I) y levotiroxina (LT4). Además, recientemente se han agregado al armamentario terapéutico del CDT fármacos que contribuyen a la seguridad y bienestar del paciente, como la tirotropina sérica recombinante humana (rhTSH) y los inhibidores de cinasas de tirosina (ICT), lo que ha agregado complejidad a las decisiones terapéuticas.

Debido a su frecuencia e importancia clínica, esta guía se enfoca en el tratamiento del cáncer diferenciado. Se busca orientar al médico tratante en el manejo diagnóstico y tratamiento correcto con base en la mejor evidencia disponible, aunque no desplaza la necesidad de experiencia y un buen juicio clínico.

Medicina basada en evidencia y los objetivos de la guía

La medicina basada en la evidencia se define como el «uso juicioso, explícito y concienzudo de la mejor evidencia científica disponible, aunado con la mejor experiencia clínica, los valores y preferencias de los pacientes y considerando los costos para el mejor cuidado de los pacientes»². La toma de decisiones clínicas lleva un proceso de aprendizaje e integración del conocimiento que requiere de tiempo y que se va perfeccionando progresivamente hasta obtener las habilidades diagnósticas y terapéuticas para un mejor cuidado de los pacientes²⁻⁴. La medicina basada en la evidencia, sin duda, requiere de herramientas que faciliten la incorporación de todo el conocimiento científico que va surgiendo a la toma de decisiones clínicas en nuestros pacientes⁴. Las revisiones sistemáticas (RS) de la literatura contienen protocolos de investigación explícitos, rigurosos y exhaustivos para identificar y evaluar de forma crítica, así como sintetizar, los estudios relevantes⁵. Después de casi cuatro décadas de desarrollar una metodología que persigue la disminución de sesgo en las conclusiones, las RS de la literatura se han convertido en la piedra angular de la medicina basada en la evidencia^{2,5} (Fig. 1).

Al inicio de la década de 1990 se da un impulso clave a otro instrumento que se situará como pieza clave en la medicina basada en la evidencia, las guías de práctica clínica (GPC) basadas en evidencia⁶⁻⁸. El reporte

del Instituto Nacional de Medicina de Estados Unidos de Norteamérica (IOM, por sus siglas en inglés) define a las GPC como «recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en su toma de decisiones para una mejor calidad en la atención de la salud en condiciones específicas». Los objetivos primordiales de las GPC son cerrar la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones por parte de profesionales de la salud y pacientes, apoyar en los procesos de educación médica, auxiliar a los desarrolladores de políticas públicas y administradores para hacer más eficiente el uso de recursos y decidir sobre las tecnologías en salud más rentables⁹⁻¹¹ (Fig. 2).

Las GPC requieren un protocolo bien establecido para su desarrollo. Precisan además que a la mejor evidencia disponible se le incorpore la mejor experiencia clínica pero también los puntos de vista de los usuarios finales, entre los que se deben de contemplar los pacientes y sus cuidadores, los administrativos, los médicos familiares y los realizadores de políticas en salud, así como cualquier organización que se desarrolle en el campo de la atención médica¹¹⁻¹³.

La clasificación de la evidencia científica se llevó a cabo tomando en cuenta la clasificación desarrollada por la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN, por sus siglas en inglés) (Tabla 1). En ella se otorga el nivel más alto de evidencia a las RS de estudios controlados (ECA) con muy bajo riesgo de sesgo, y así va disminuyendo la calidad de la evidencia, pasando por ECA con alto riesgo de sesgo, estudios de cohortes, casos y controles, hasta llegar a los estudios no analíticos, como las series de casos y los reportes de casos, y en el nivel inferior de la evidencia la opinión de los expertos¹⁴.

Los objetivos de esta GPC para el tratamiento del cáncer de tiroides se enfocaron en brindar recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento quirúrgico, médico y radiológico de todas las fases de la enfermedad con la intención de brindar más herramientas a los clínicos y de esta forma mejorar los desenlaces de los pacientes que padecen esta enfermedad tan prevalente en el mundo.

Material y métodos

Grupo de desarrollo de la guía

El grupo de desarrollo de la guía (GDG) se integró de forma interdisciplinaria compuesto por expertos clínicos



Figura 1. Ciclo de vida de las guías de práctica clínica. Las etapas de desarrollo, disseminación, implementación y de evaluación del impacto de la implementación de las guías de práctica clínica en los distintos escenarios clínicos constituyen su ciclo de vida.

Adaptada de José Luis Mayorga-Butrón, Liliana Velasco-Hidalgo, Francisco Javier Ochoa-Carrillo. Guías de práctica clínica basadas en evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. GAMO, 2015;14(6):329-34.

Tabla 1. Clasificación del nivel de la evidencia y de los grados de recomendación de acuerdo con la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, 2001

Niveles de evidencia	Grados de recomendación
1++ Revisiones sistemáticas con metaanálisis de ECA, o ECA con muy bajo riesgo de sesgo 1+ Revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis de ECA, o ECA con bajo riesgo de sesgo 1- Revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis de ECA, o ECA con alto riesgo de sesgo 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles con muy bajo riesgo de sesgo, de variable confusoras, o una alta probabilidad de que la asociación sea causal 2+ Estudios de casos y controles bien diseñados con un riesgo bajo de sesgo, de variable confusoras, o una probabilidad moderada de que la asociación sea causal 2- Estudios de casos y controles con un riesgo alto de sesgo, de variable confusoras, o riesgo significativo de que la asociación no sea causal 3 Estudios no analíticos, (p. ej., series de casos, reportes de casos) 4 Opinión de expertos	A Al menos una revisión sistemática con metaanálisis, o un ECA clasificado como 1++ y que sea directamente aplicable a la población o una revisión sistemática de ECA o evidencia que consistiera en estudios clasificados como 1 + aplicables directamente a la población objetivo y que demuestren resultados consistentes B Evidencia que incluye estudios clasificados como 2++ y que sean directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren resultados consistentes o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+ C Evidencia que incluye estudios clasificados como 2+ y que sean directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren resultados consistentes o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++ D Evidencia nivel 3 o 4 o evidencia extrapolada y clasificada como 2+

ECA: Estudios clínicos aleatorios Adaptada de Harbour, et al., 2001¹⁴

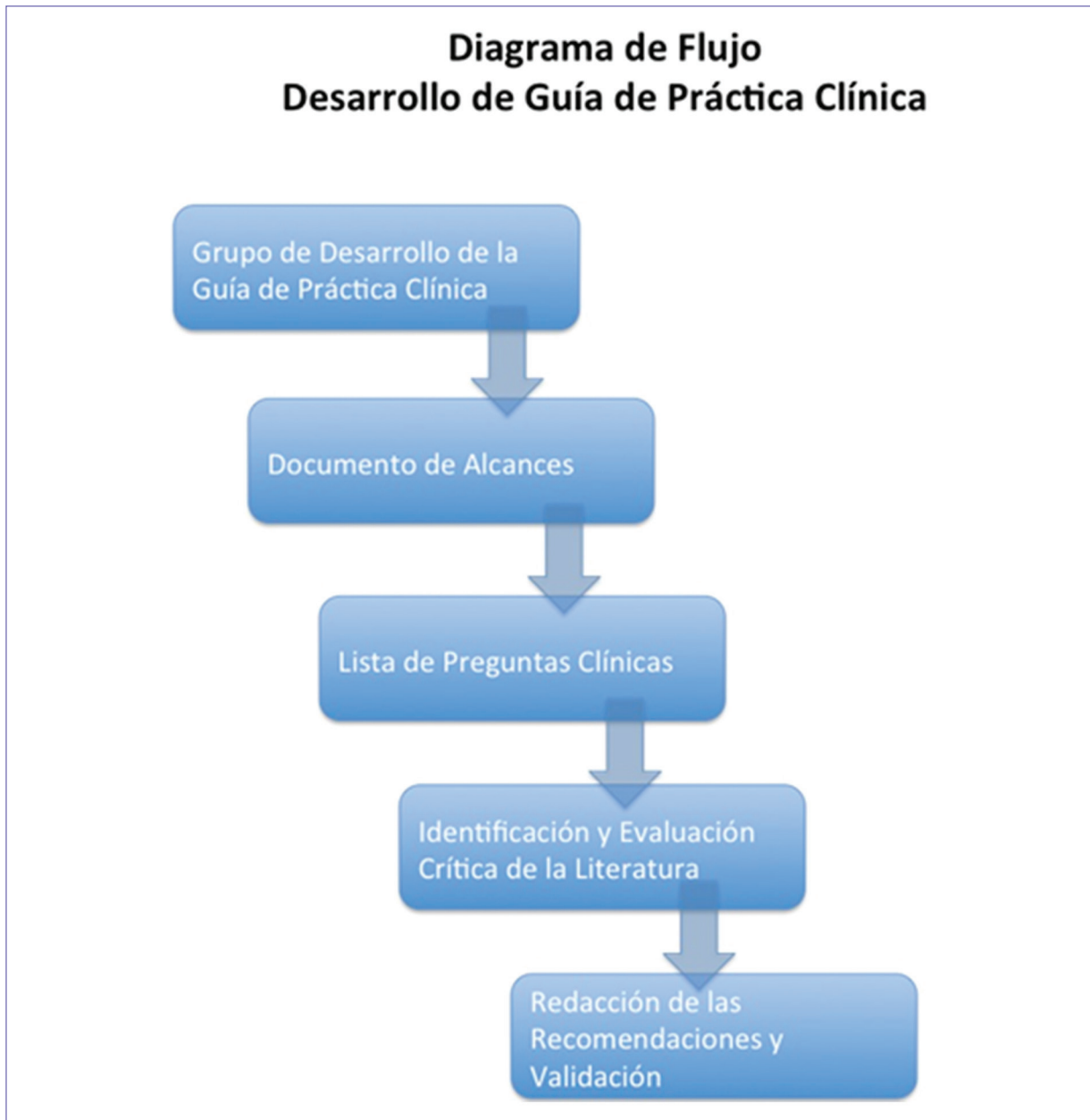


Figura 2. Flujograma general para el desarrollo de una guía de práctica clínica.

en oncología médica, cirugía oncológica y radiooncología representantes de la Sociedad Mexicana de Oncología. También se incluyeron expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de RS de la literatura y GPC. Un grupo base (*core group*) se reunió en múltiples ocasiones para definir el modo de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, así como los aspectos importantes en la definición de alcances generales de la GPC y la lista de preguntas clínicas estructuradas.

Definición de alcances

El GDG llevó a cabo la definición de los alcances generales de la GPC, en donde se acordaron las características de la población incluida a tratar, así como también las características de la población que no se incluirá en el documento. El documento de alcances provee el marco general en el cual el trabajo de desarrollo de la GPC se condujo. Describe brevemente los aspectos generales de la enfermedad y define los

aspectos clínicos que cubre la GPC, así como los aspectos que no serán cubiertos por esta. De igual forma, el documento de alcances describe a la audiencia blanco que se considera de interés para la GPC y a la cual se dirigen las recomendaciones clínicas (**Anexo A**).

Los aspectos más importantes del documento de alcances se enumeran a continuación:

- La características de la población incluida.
- La definición de la población no cubierta por la GPC.
- El escenario o escenarios clínicos en los cuales se planea que las recomendaciones de la GPC serán implementadas.
- Los diferentes tipos de aspectos clínicos evaluados durante el desarrollo de la GPC y en los cuales se contemplan pruebas diagnósticas, intervenciones médicas e intervenciones quirúrgicas, entre otros.
- Información específica para los usuarios
- Los desenlaces clínicos considerados para evaluar las distintas intervenciones terapéuticas y diagnósticas.
- Los aspectos en los cuales la GPC se espera que contribuirá al tratamiento de la enfermedad.

Preguntas clínicas estructuradas

El GDG, una vez que acordó el contenido del documento de alcances, prosiguió a desarrollar la lista de preguntas clínicas estructuradas.

El objetivo de esta fase fue el de elaborar el listado completo de preguntas clínicas que desarrollen el tema para abordar la guía. La respuesta a estas preguntas originó recomendaciones para los usuarios de la GPC. Se aseguró que las preguntas clínicas abordaran brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes según los miembros del GDG. Todos los problemas clínicos definidos en el alcance de la guía se vieron reflejados en esta etapa mediante las preguntas clínicas, para garantizar así que la GPC se desarrolló conforme a los objetivos planteados. Se trató, por tanto, de que las preguntas clínicas sean claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda y la revisión de la evidencia científica, y así evitar recomendaciones poco ajustadas a los problemas clínicos que plantea la GPC (**Anexo B**).

El listado de preguntas contempló la población, las intervenciones y los comparadores estipulados en el documento de alcances. El GDG evitó introducir aspectos nuevos que no estaban incluidos en el alcance de la guía.

Se consideró el esquema (problem, intervention, comparison, outcome) PICO y de acuerdo con este se tomaron en cuenta los siguientes componentes:

- Paciente: grupos de edad, estadio de la enfermedad, comorbilidad, etc.
- Intervención: intervención, factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica, tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.
- Comparación: se refiere a la alternativa a la intervención a estudio, tales como tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.
- Desenlaces (*outcomes*): variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología, y estimadores de rendimiento o validez.

Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

La evidencia fue identificada siguiendo algoritmos y estrategias validadas internacionalmente. Se identificaron y emplearon términos MeSH (*Medical Subject Headings*) para de esta forma ensamblar una estrategia de búsqueda sensible y específica, además de explícita para que sea reproducible en un futuro⁵. De acuerdo con la naturaleza de la pregunta clínica a responder se estableció el tipo de estudio que fuera más fiable para contestarla y, partiendo de ahí, otros tipos de estudio que pudieran responderla aunque con menos confianza en los resultados, siguiendo los modelos de clasificación de la evidencia. Entre estos criterios se consideraron las variables de desenlaces importantes para clínicos y pacientes, y el diseño de estudio más adecuado en función de la pregunta que se debe responder (**Anexo C**).

La búsqueda se llevó a cabo a partir de las preguntas clínicas estructuradas. La revisión bibliográfica preliminar incluyó la localización de GPC relevantes que ya existen sobre el mismo tema. Esto permitió facilitar el ensamblaje del documento de alcances y la identificación de preguntas clínicas relevantes sobre el tema. Además, esto nos ayudó en la identificación, la evaluación y la síntesis de la evidencia científica.

Las RS juegan un papel crucial en el proceso de elaboración de una GPC. Los estándares internacionales actuales proponen la utilización de las RS como herramientas indispensables para la localización y selección de la evidencia científica que alimente las recomendaciones clínicas. El tipo de estudio clínico más adecuado para responder una pregunta clínica y a partir de ahí

llegar a una conclusión y formular recomendaciones clínicas dependerá del tipo de pregunta clínica (Anexo C).

Una vez que los elementos de la búsqueda y selección fueron claramente definidos, se seleccionaron las bases de datos en función del tipo de publicación que se quería buscar y el tema objeto de cada pregunta clínica. Para el resto de las publicaciones (RS o estudios originales), las bases de datos bibliográficas son las herramientas idóneas para recuperar información, al agrupar conjuntos de referencias de documentos almacenadas electrónicamente que se pueden buscar y seleccionar de manera interactiva mediante un lenguaje de consulta o interrogación.

Las bases de datos que recopilan GPC fueron consultadas usando los términos MeSH. Las distintas bases de datos que fueron consultadas para localizar las distintas GPC publicadas y relevantes para nuestra GPC se enumeran a continuación:

- Organismos recopiladores. El más completo es el NGC (*National Guideline Clearinghouse*, Centro Nacional de Guías de EE.UU.), de cobertura internacional, perteneciente a la AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*, Agencia para la investigación y la calidad en salud). En el Reino Unido destaca el NeLH (*Guidelines Finder National Electronic Library for Health*, Localizador de Guías de la Biblioteca Electrónica Nacional de Salud del Reino Unido). El catálogo de guías realizadas en España se recoge en Guíasalud. La base de datos *Trip Database* es un motor de búsqueda útil que ofrece una idea rápida del volumen de GPC existentes. Se consultaron también las bases de datos de las principales sociedades y academias del área de especialidad a nivel internacional en búsqueda de GPC publicadas.
- Organismos elaboradores: como el NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), el SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolegiada sobre GPC), el ICSI (*Institute for Clinical System Improvement*, Instituto para la mejora de los sistemas clínicos) en EE.UU., el Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica (*National Health and Medical Research Council*) de Australia o el NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre Guías de Nueva Zelanda).
- Centros de metodología. Destacan por su interés el GIN (*Guideline International Network*, Red Internacional de Guías), la colaboración AGREE

(*Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation*) y el *GRADE Working Group* como grupo de trabajo que desarrolla el sistema emergente GRADE: bases de datos generales. En bases como Medline se indexan también GPC y existen filtros que se pueden aplicar en las búsquedas. No obstante, no es la forma más eficiente de localizarlas.

Para la búsqueda exhaustiva de RS se ensamblaron distintas estrategias de búsquedas y se utilizaron distintas bases de datos generales y especializadas en RS. Se emplearon estrategias de búsquedas publicadas y validadas que hayan demostrado ser sensibles y específicas, así como los términos MeSH.

Las bases de datos consultadas para identificar RS se enumeran a continuación: *Cochrane Library* (contiene RS de ECA de alta calidad, independientes y fiables para ser incluidas en el cuerpo de evidencia), *Best practice*, *The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews*, *Centre for Reviews and Dissemination databases* (incluye DARE, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*), *Centre for Reviews and Dissemination*, *National Institute for Health Research* (Reino Unido), *The Database of Promoting Health Effectiveness Reviews* (DoPHER), *Trip Database*, *The Evidence for Policy and practice Information and Co-ordinating Centre* (EPPI-Centre), Medline, PubMed (*National Library of Medicine in the United States*), *Scopus Large International* y Embase por medio de OVID, NICE y el NIHR (*National Institute for Health Research* de Reino Unido) para identificar HTAs de alta calidad.

Solamente en los casos donde las preguntas clínicas no encontraron una RS de la literatura para ser respondidas o las GPC no hubieran identificado evidencia científica de alta calidad, se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas de la literatura para identificar estudios clínicos que respondieran a esa pregunta.

Las bases de datos que se consultaron para identificar estudios clínicos publicados fueron: *The Cochrane Library* hasta 2017, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, y DARE (Issue 1 2017), Medline 1950-2017 (OVID), Embase 1980-2017 (OVID), Cinahl 1982-2017 (NLH Search 2.0), *Health Economic and Evaluations Database* (HEED) hasta 2017, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (1982 a 2017), Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud (LILACS) (1998 a 2017), ARTEMISA (1999 a 2017) y SciELO (1999 a 2017).

Tabla 2. Herramientas de evaluación crítica de la literatura. En el caso de las guías de práctica clínica se empleó la herramienta AGREE II (*The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*); para las revisiones sistemáticas de la literatura se empleó la herramienta AMSTAR II (*Assessing the Methodological quality of Systematic Reviews*); para estudios clínicos controlados las directrices CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*); QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) para estudios de prueba diagnóstica y STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales
Adaptado de <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>

AGREE II	• Guías de Práctica Clínica
AMSTAR II	• Revisiones Sistemáticas de la Literatura
CONSORT	• Estudios Clínicos Controlados (ECA)
QUADAS	• Estudios de Prueba Diagnóstica
STROBE	• Estudios Observacionales

Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia

Se emplearon herramientas diseñadas y validadas internacionalmente para evaluar la calidad de la evidencia científica considerando el tipo de documento evaluado. En el caso de las GPC se empleó la herramienta AGREE II, que fue diseñada para evaluar la calidad metodológica y variabilidad de las GPC. En el caso de las RS de la literatura se empleó la herramienta AMSTAR II (*Assessing the Methodological quality of Systematic Reviews*). Para el caso en el que se condujo una RS de estudios clínicos se utilizaron las siguientes herramientas validadas: directrices para ECA CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), MOOSE (*Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*), QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) para estudios de prueba diagnóstica y STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales (Tabla 2).

Cada una de estas herramientas califican distintos rubros y usan diferentes escalas. Se emplearon de

manera individual y calificada por pares, con un tercer evaluador en caso de que hubiera poca concordancia entre los revisores.

Se han publicado una gran cantidad de clasificaciones para evaluar la calidad de la evidencia, nosotros decidimos por consenso utilizar la escala desarrollada por SIGN, que utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a RS de estos ensayos, y el 4 a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++ , + y -). De esta forma, con la ayuda de la plantilla de lectura crítica se evalúa cada estudio, ya sean estudios individuales (ECA, cohortes, etc.) o RS. Esta valoración de la calidad de la evidencia científica de los diferentes estudios disponibles para responder a las preguntas formuladas será posteriormente utilizada en la graduación de la fuerza de las recomendaciones (Tabla 1).

Extracción de la evidencia y análisis

Las GPC preferentemente tienen que incorporar RS para sostener las recomendaciones clínicas. Una vez que las RS fueron evaluadas en su calidad e incorporadas al cuerpo de evidencia científica, se llevaron a cabo reuniones con el GDG para revisar el texto completo de cada una de las RS para poder extraer los resultados. Se consideraron las medidas de asociación resultado de los metaanálisis reportados en las RS para determinar el tamaño del efecto global, ya fuese de la razón de momios (OR, de *odds ratio*), el riesgo relativo (RR, *relative risk*) o la diferencia de los promedios ponderados de los efectos (*weighted mean estimate of the effect*) de acuerdo con los distintos desenlaces definidos por el GDG. Para estudios de prueba diagnóstica es importante considerar otras medidas de asociación, tales como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y predictivos negativos.

En los casos de las preguntas clínicas en donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se llevó a cabo la RS para identificar estudios clínicos. Una vez hecha la evaluación de calidad y de posibilidad de sesgo, se realizó el metaanálisis.

Lo primero que se llevó a cabo fue definir la naturaleza de los valores de acuerdo con el tipo de desenlace a estudiar. Una vez extraídas las medidas de asociación, se determinó el grado de heterogeneidad entre los resultados de los estudios, para ello se utilizó la prueba Q de Der Simonian y Laird. Una vez que se demostró que la heterogeneidad no era significativa, se llevó a cabo el metaanálisis bajo el modelo de efectos fijos cuando se asumió que no existía heterogeneidad entre los estudios incluidos en la revisión y el modelo de efectos aleatorios cuando se asumió que los estudios incluidos en la revisión constituían una muestra aleatoria de todos los estudios existentes. En los casos pertinentes se presenta la información en una gráfica de *forest plot* en la que se pretendió mostrar el efecto estimado en cada estudio junto con el valor obtenido combinando los resultados de todos los estudios, acompañados por sus respectivos intervalos de confianza. El gráfico contiene además la línea vertical del valor correspondiente a la ausencia de efectos (RR = 1 o diferencia de medias = 0) y los límites de relevancia clínica, lo que determina si las diferencias, además de alcanzar significación estadística, son de una magnitud relevante.

Consenso formal de expertos

El método Delphi de consenso formal es el recomendado en el escenario de desarrollo de una GPC. Es un método sistemático, interactivo, iterativo y que se basa en la reunión de un grupo de expertos. Cada uno de los expertos contestan preguntas, las cuales pueden ser ajustadas de acuerdo con las respuestas en distintas rondas posteriores. En cada una de esta ronda de preguntas y respuestas, a las cuales se les puede dar un carácter cualitativo y/o cuantitativo, un grupo más reducido perteneciente al GDG, en donde se encuentran los coordinadores generales y los coordinadores metodológicos de la GPC, llevan a cabo la integración de las respuestas de todos los expertos de la ronda previa y hacen el ajuste del texto que logre mejorar el porcentaje de acuerdo entre estos. Es deseable que los expertos revisen su respuesta previa y consideren la nueva respuesta para dirigirse a un porcentaje más alto de acuerdo. Finalmente, el proceso se detiene cuando se alcanza un grado mínimo de consenso entre los expertos.

Los coordinadores del GDG establecieron un grupo nuclear (grupo *core*) que trabajó de cerca cada uno de los documentos y pasos clave en el desarrollo de esta GPC. De igual forma, los coordinadores metodológicos apoyaron durante todo el proceso. Las recomendaciones clínicas fueron redactadas y propuestas por el grupo nuclear en base a la evidencia científica identificada, evaluada, extraída y sintetizada. La estructura que se le dio a la información permitió que las contribuciones de los expertos fueran consensuadas y recogidas de manera que se pudieran desarrollar los textos que se exponen a consideración al resto del GDG. El grupo nuclear llevó el control de la interacción entre los participantes procesando la información y filtrando el contenido relevante. Esto nos permitió reducir de manera importante el efecto negativo de las discusiones cara a cara entre los expertos y resolvió los problemas que se observan en las dinámicas de grupo habitualmente.

Una vez que los miembros del GDG hubieron revisado la redacción de las recomendaciones clínicas y la evidencia científica identificada y evaluada en su calidad, se determinó el grado de acuerdo en el texto utilizando una escala de Likert. La escala de Likert empleada va del 1 al 9, el número 1 significa que el experto está «totalmente en desacuerdo» con el planteamiento de la recomendación y el número 9 que el experto está «totalmente de acuerdo» con ella. Los números intermedios manifiestan que el experto no tiene una postura completamente definida en el planteamiento o la redacción de la recomendación (Tabla 3).

Tabla 3. Escala de Likert empleada durante la conducción del Panel Delphi modificado

¿Usted considera que la recomendación está soportada por la evidencia, está actualizada, es consistente con la evidencia, es aceptable y aplicable para ser incluida en el documento para México? Marque su respuesta con una X								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Totalmente en desacuerdo	Fuertemente en desacuerdo	En desacuerdo	Ligeramente en desacuerdo	Indiferente	Ligeramente de acuerdo	De acuerdo	Fuertemente de acuerdo	Totalmente de acuerdo
Argumente su respuesta basándose en su experiencia clínica y los valores y preferencias de sus pacientes								
Es obligatorio incluir un argumento en cada respuesta, no importando su calificación numérica.								

Internacionalmente, se ha definido el 70% como un porcentaje mínimo deseable de acuerdo entre los expertos participantes en un Panel Delphi. Cuando al menos el 70% de los expertos han manifestado estar de acuerdo con la recomendación clínica (calificación entre 7 y 9) se considera que se ha llegado a un consenso. Además de evaluar el porcentaje de expertos que califican la recomendación, se llevó a cabo el cálculo de las medidas de tendencia central y de dispersión. Se calculó la media, mediana, moda, desviación estándar y el recorrido de los rangos intercuartiles. Se estableció un mínimo de 7.0 en la media como criterio para alcanzar un grado mínimo de consenso. Se empleó un sistema electrónico anónimo para que los integrantes del GDG calificaran cada recomendación de manera anónima, lo que permitió obtener la estadística de las calificaciones en tiempo real.

Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GDG nuclear se reunieron en diversas ocasiones para revisar el cúmulo de evidencia que responde a las preguntas clínicas estructuradas y de acuerdo con el nivel de evidencia poder determinar el grado de recomendación y la redacción de estas. Las recomendaciones clínicas deben de proveer guía para los tomadores de decisión, por ello el GDG tuvo cuidado en que su redacción evitará ambigüedad al momento de la redacción. Se tomó en cuenta la evidencia científica, pero el GDG también consideró su experiencia clínica en la redacción de las recomendaciones. Las recomendaciones consideraron también la relación riesgo/beneficio para establecer la toma de decisiones.

Programa de involucramiento de los pacientes

La importancia de recabar los valores y preferencias de los pacientes durante el desarrollo de una GPC es cada vez más patente en la literatura internacional. Cada vez más organizaciones internacionales elaboran programas para facilitar el involucramiento de los pacientes en el proceso de su desarrollo. La Sociedad Mexicana de Oncología, comprometida con mejorar la calidad de la atención clínica en todos los padecimientos oncológicos, hizo extensiva la invitación a participar en el desarrollo de la GPC a una de las asociaciones de pacientes con mayor trayectoria en el tratamiento de padecimientos oncológicos. Se solicitó que la asociación propusiera un grupo de representantes para validar y proponer modificaciones a las recomendaciones clínicas y el documento final. Los pacientes fueron parte de las mesas de discusión en conjunto con los expertos clínicos durante el desarrollo de la GPC.

Cuerpo de la evidencia

Se llevaron a cabo búsquedas para identificar GPC en las bases de datos descritas anteriormente. Además, se llevaron a cabo 25 estrategias de búsqueda exhaustiva de la literatura en PubMed y Embase (**Anexo C**) para identificar RS de la literatura con o sin metaanálisis de acuerdo con estrategias validadas internacionalmente. Se elaboró un diagrama de flujo de los estudios que se encontraron y que fueron eliminados en la primera ronda de revisión (**Fig. 3**).

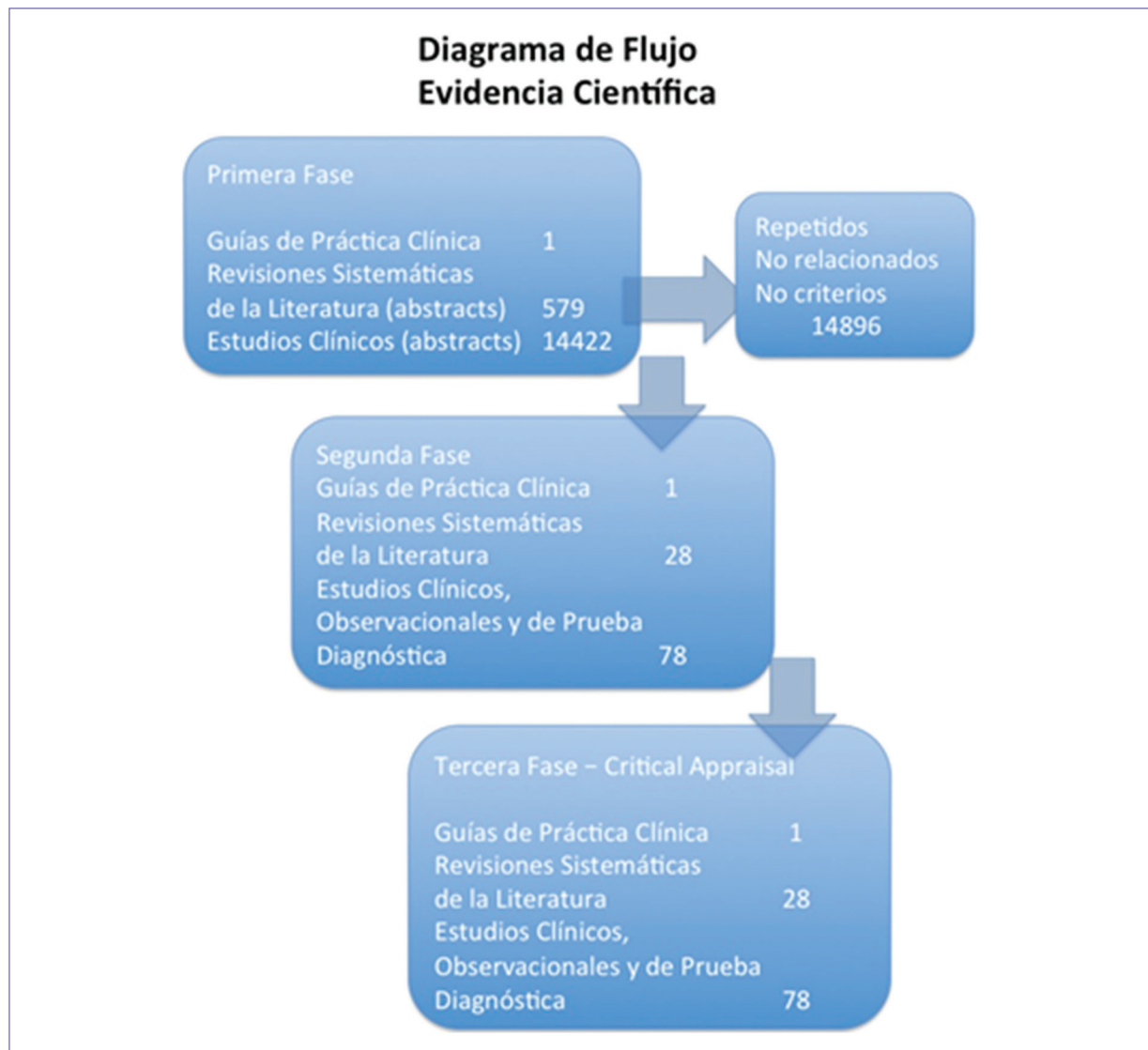


Figura 3. Flujograma de revisión de la literatura del cuerpo de evidencia científica.

Recomendaciones clínicas y evidencia científica

La siguiente sección presenta las recomendaciones que se hacen con respecto a los tópicos mencionados previamente.

Nódulos tiroideos (Tabla 4)

Pregunta clínica 1. ¿Cómo debe valorarse inicialmente un nódulo tiroideo?

Recomendación. La evaluación inicial de un paciente con NT debe incluir anamnesis, examen físico, ultrasonografía (US) y valoración de la

tirotropina sérica (TSH). Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. Un NT es una lesión discreta en la glándula tiroides. Lógicamente, por imagen, en especial por US, es distinto al parénquima adyacente, y puede ser palpable o no. Los no palpables y diagnosticados por estudios de imagen son conocidos como incidentalomas. Se presentan en el 19 al 68% de la población general¹⁵, son más comunes en mujeres y aumentan en frecuencia con la edad y en poblaciones con baja ingesta de yodo. Los NT son malignos en el 5% de los casos¹⁶⁻¹⁸.

Con la anamnesis se buscan antecedentes de radiación, síndromes familiares y síntomas asociados

Tabla 4A. Recomendaciones clínicas, síntesis y niveles de evidencia para nódulos tiroideos

1. Examen clínico	• La evaluación debe incluir anamnesis, examen físico, US y tirotrópina sérica • (Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)
2. US tiroidea	• Recomendamos sistemáticamente cuando hay nódulo(s) tiroideo(s), ganglio cervical palpable, nódulos hipercaptantes o incidentaloma por otros estudios de imagen • (Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)
3. US idónea	• Sugerimos sea practicado por un médico especialista entrenado y dedicado a la evaluación de la glándula tiroidea y se utilicen sondas de alta resolución • (Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)
4. Datos de malignidad	• Nódulo más alto que ancho, signo del halo ausente, microcalcificaciones, márgenes irregulares, hipoeogenicidad, nódulo sólido, vascularidad intranodular y nódulo solitario • (Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)
5. Pruebas diagnósticas en el NT	• La BAAD, en especial la guiada por US, es el estudio más sensible y específico para definir malignidad en los NT • (Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)

BAAD: biopsia por aspiración con aguja delgada; NT: nódulo(s) tiroideo(s); US: ultrasonografía.

a malignidad como adenopatías, alteraciones de voz, crecimiento progresivo, disfagia, disnea y hemoptisis¹⁶. Con el examen físico se buscan datos de sospecha de malignidad como NT, ganglios pétreos, grandes o adheridos a planos adyacentes e infiltración de la piel.

La US es el método más sensible para diagnosticar lesiones tiroideas. Es un estudio seguro, no invasivo, económico y reproducible^{15,18,19}. La medición de la TSH se practica sistemáticamente para el estudio de NT; el riesgo de malignidad es bajo cuando existen alteraciones en la concentración sérica, ya que indica trastornos funcionales rara vez asociados con malignidad^{20,21}.

Pregunta clínica 2. ¿Cuándo se debe realizar una ultrasonografía tiroidea?

Recomendación. Recomendamos practicar sistemáticamente una US tiroidea al paciente que presenta nódulo(s) tiroideo(s), ganglio cervical

palpable, nódulo(s) hipercaptante(s) o incidentaloma por otros estudios de imagen. Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. Aunque la evaluación clínica es muy útil, se requieren estudios confirmatorios. La US es el estudio inicial de elección, permite evaluar el tamaño tiroideo, características del parénquima, características del nódulo y asociación con linfadenopatías. La US aislada de NT con una característica aislada de riesgo tiene bajo valor predictivo para malignidad. Un estudio prospectivo analizó NT con varias características de riesgo, alcanzando sensibilidad del 87.7%, especificidad del 97.8% y precisión diagnóstica del 96.2%^{15,22}.

La US es un método diagnóstico seguro, rápido, económico, reproducible y confortable, que además guía biopsias de lesiones sospechosas, contribuyendo

Tabla 4B. Recomendaciones clínicas, síntesis y niveles de evidencia para nódulos tiroideos

6. ¿Cuándo está indicada la BAAD?	•Recomendamos practicar BAAD de todas las lesiones que por sus características ultrasonográficas se asocien a riesgo significativo de malignidad •(Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)
7. Biopsias guiadas por US	•Recomendamos guiar mediante US todas las BAAD, ya que disminuye la tasa de falsos negativos con buena relación costo -efectividad •(Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)
8. ¿Cuándo se debe repetir la BAAD?	•Cuando haya sido reportada como: no diagnóstica, atipia de significado indeterminado, insuficiente o inadecuada y haya altas sospechas de malignidad •(Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)
9. Biopsia con aguja de núcleo	•No se sugiere el uso sistemático de las biopsias con agujas de núcleo, ya que no han demostrado superioridad sobre las BAAD •(Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)
10. Tiroides con múltiples nódulos sospechosos	•Recomendamos evaluar independientemente cada uno de los nódulos tiroideos sospechosos y no solo el nódulo dominante por su tamaño o consistencia •(Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación C)

BAAD: biopsia por aspiración con aguja delgada; US: ultrasonografía.

a definir la naturaleza de la lesión. El uso de imágenes con color Doppler mejora la caracterización del patrón de flujo sanguíneo, el cual está aumentado en el interior de la lesión y está ausente o levemente incrementado en el tejido perinodular en la mayoría de las lesiones malignas, lo que se asocia a una tasa de precisión diagnóstica que alcanza el 89%²³.

Múltiples metaanálisis concluyen que la aplicación y estandarización de la técnica de elastografía aumenta la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo negativo para diagnosticar malignidad de NT²⁴, pero el estudio no está fácilmente disponible en nuestro medio.

Pregunta clínica 3. ¿Cuáles son las características de una ultrasonografía idónea?

Recomendación. Sugerimos que la US de cuello sea practicada por un médico especialista entrenado y dedicado a la evaluación de la glándula tiroides y

se utilicen sondas de alta resolución para evaluar las estructuras anatómicas y lesiones con precisión. Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. De forma distinta a lo que sucede con otros estudios de imagen, la calidad de la US depende en gran medida del operador. La US debe ser practicada por un médico radiólogo entrenado y dedicado, usando sondas de alta resolución (10-15 MHz). El estudio debe evaluar la glándula, ganglios linfáticos regionales, vasos, nervios y el esófago²⁵. Para mantener la precisión se sugiere evaluar al menos 30 casos de tumores tiroideos, ganglios linfáticos metastásicos, recaídas locales y practicar al menos 150 biopsias por aspiración con aguja delgada (BAAD) por año, con muestreo inadecuado menor al 10%.

El reporte de un paciente con NT que busca caracterizar la naturaleza de la lesión debe contener como

Tabla 4C. Recomendaciones clínicas, síntesis y niveles de evidencia para nódulos tiroideos

11. ¿Cuándo está indicada la BAAD?	•Recomendamos usar la US con BAAD para documentar o descartar la presencia de metástasis ganglionares regionales •(Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)
12. Citología tiroidea adecuada	•Cada laminilla debe contener 6 grupos de células foliculares, compuesto cada uno por al menos 10 células •(Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)
13. Técnica de BAAD	•Recomendamos practicar BAAD guiada por US observando una técnica estandarizada para obtener resultados reproducibles y consistentes •(Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)
14. Procesamiento de la BAAD	•No recomendamos el uso sistemático de la citología de base líquida en el análisis de las muestras de BAAD •(Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)
15. Reporte de la citología	•Recomendamos usar el sistema Bethesda para el reporte de las citologías tiroideas •(Nivel de evidencia 2++ , grado de recomendación B.)

BAAD: biopsia por aspiración con aguja delgada; US: ultrasonografía.

mínimo el tamaño en tres dimensiones, localización, características del nódulo como proporción sólida, quística o esponjiforme, ecogenicidad, tipo de márgenes, presencia y tipo de calcificaciones, proporción alto/ancho y vascularidad²⁶.

Si la sospecha de malignidad es elevada, el estudio debe evaluar además la extensión local y regional de la enfermedad, en el sentido de definir la invasión de estructuras adyacentes y la presencia de ganglios con características metastásicas, aunque pierde sensibilidad en el caso de lesiones profundas, voluminosas y cuando se interpone aire o hueso. Finalmente se deberán corroborar los hallazgos mediante BAAD, lo cual idealmente debe hacerse en la misma sesión^{26,27}.

Pregunta clínica 4. ¿Cuáles son las características ultrasonográficas que sugieren malignidad en un nódulo tiroideo?

Recomendación. Aunque ciertas características sugieren malignidad subyacente, recomendamos considerar las características ultrasonográficas y clínicas en conjunto para definir grupos de riesgo de malignidad, que orienten las decisiones diagnósticas subsecuentes. Las principales características de malignidad son: nódulo más alto que ancho, signo del halo ausente, microcalcificaciones, márgenes irregulares, hipoecogenicidad, nódulo sólido, vascularidad intranodular y nódulo solitario. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. En múltiples RS y metaanálisis las características asociadas a malignidad fueron: nódulo más alto que ancho (RR: 10.15), signo del halo ausente (RR: 7.14), microcalcificaciones (RR: 6.76), márgenes irregulares (RR: 6.12), hipoecogenicidad (RR: 5.07), nódulo sólido (RR: 4.69), vascularidad

Tabla 4D. Recomendaciones clínicas, síntesis y niveles de evidencia para nódulos tiroideos

16. Toma de decisiones de acuerdo a la BAAD	•Recomendamos observar la conducta diagnóstica y terapéutica sugerida por el sistema Bethesda •(Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)
17. ETO	•Recomendamos el ETO cuando el reporte de la US y el resultado del estudio citológico no son concluyentes •(Nivel de evidencia 2++ , grado de recomendación B)
18. Tg, anticuerpos anti-Tg y calcitonina preoperatorias	•No recomendamos la medición de la Tg y anticuerpos anti-Tg en el preoperatorio •(Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)
19. TC, RM y PET-CT preoperatorias	•Se recomienda practicar TC y RM ante lesiones voluminosas, lesiones clínicamente invasoras profundas y lesiones metastásicas •(Nivel de evidencia A++, grado de recomendación B)
20. Gammagrafía tiroidea en NT y CDT	•Está indicado en NT con hipertiroidismo. No está indicado el uso sistemático de la gammagrafía tiroidea en la evaluación de malignidad •(Nivel de evidencia A+, grado de recomendación C)
21. Laringoscopia y valoración ultrasonográfica laríngea preoperatoria	•Recomendamos practicar la laringoscopia a todo a aquel paciente con indicación quirúrgica •(Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)

BAAD: biopsia por aspiración con aguja delgada; CDT: cancer diferenciado de tiroides; ETO: estudio transoperatorio; NT: nódulo(s) tiroideo(s); PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; Tg: tiroglobulina; US: ultrasonografía.

intranodular (RR: 3.76), historia familiar (RR: 2.29), nódulo ≥ 4 cm (RR: 1.63), nódulo solitario (RR: 1.43), historia de irradiación del cuello (RR: 1.29) y sexo masculino (OR: 1.22). La ausencia de las características de riesgo descarta con seguridad malignidad, sin embargo, el valor predictivo positivo para malignidad es bajo ante cualquier signo de riesgo aislado^{22,28}.

Márgenes mal definidos significan que la interfase entre el nódulo y el parénquima tiroideo es difícil de definir; no equivale a márgenes irregulares, estos indican que la interfase entre el nódulo y el parénquima

es visible, pero variable, infiltrativo o espiculado. La probabilidad de cáncer es mayor entre nódulos con márgenes microlobulados o con microcalcificaciones más que en nódulos hipoecoicos sin esas características. Las macrocalcificaciones combinadas con microcalcificaciones se asocian al mismo riesgo de malignidad que microcalcificaciones aisladas. Un NT con calcificación periférica interrumpida, asociado a tejido blando fuera de la calcificación se asocia a mayor probabilidad de malignidad y correlaciona con extensión extratiroidea (EET)²⁸.

El CF tiene características distintas respecto al CP. En un estudio donde el 98% de los tumores eran CP, la vascularidad intranodular no tuvo valor predictivo independiente, sin embargo, otros dos estudios, incluyendo un metaanálisis con altos porcentajes de CF (10-22%) demostraron que la vascularidad intranodular se asocia a CF. El CF tiende a ser iso o hiperecogénico, sin calcificaciones, de forma redonda (más ancho que alto) y tiene márgenes regulares y lisos, mientras que la variedad folicular del CP tiene apariencia ecográfica similar al CF²⁸.

La apariencia espongiiforme regularmente significa benignidad. Deriva de múltiples componentes microquísticos en más del 50% del volumen del nódulo. Los nódulos espongiiformes pueden exhibir reflexiones brillantes, mientras que los nódulos mixtos pueden exhibir ecos finos en la US, causados por cristales de coloide o realce acústico de la pared posterior del área microquística^{15,22}.

Además de la evaluación de la glándula, siempre que se detecta un NT debe realizarse la exploración de los ganglios linfáticos de los compartimentos central (peritiroideos o nivel VI y VII) y lateral (cadena yugular profunda o niveles II a V). Si la US identifica ganglios de aspecto sospechoso debe practicarse BAAD de estos^{26,28}.

Considerando las características mencionadas es posible caracterizar los nódulos con diferentes riesgos de malignidad:

- **Nódulos de alta sospecha** (riesgo de malignidad: 70 a 90%). Son hipoeoicos, aspecto sólido o parcialmente quístico, con márgenes irregulares (infiltrativos, microlobulados o espiculados), con microcalcificaciones, morfología más alta que ancha o con disrupción de calcificación linear con un componente hipoeoico que protruye (EET). Con estas características existe alta probabilidad de CP²⁹.
- **Nódulos de sospecha intermedia** (riesgo de malignidad: 10 a 20%). Son hipoeoicos, sólidos, con márgenes regulares y lisos, sin microcalcificaciones ni imagen compatible con EET, ni más altos que anchos²⁹.
- **Nódulos de baja sospecha** (riesgo de malignidad: 5 a 10%). Son iso o hiperecoicos, o parcialmente quísticos con nodulaciones sólidas excéntricas, pero sin microcalcificaciones, sin márgenes irregulares ni EET, tampoco son más altos que anchos. Solo del 15 al 20% de los carcinomas son iso o hiperecoicos y suelen corresponder a la variante folicular del CP o CF. Menos del 20% son parcialmente quísticos.

– **Nódulos de muy baja sospecha** (riesgo de malignidad: menor al 3%). Son espongiiformes, sin ninguna de las características sospechosas ya descritas.

– **Nódulos benignos** (riesgo de malignidad: <1%). Son completamente quísticos³⁰.

Pregunta clínica 5. ¿Cuál es el estudio con mayor precisión diagnóstica preoperatoria de los nódulos tiroideos?

Recomendación. La BAAD, en especial la guiada por US, es el estudio más sensible y específico para definir malignidad en los NT. Recomendamos practicar el estudio combinado en todos los pacientes con nódulos sospechosos. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. Una mayor proporción de carcinomas tiroideos puede ser detectada por BAAD guiada por US respecto a la BAAD ordinaria. Singh, et al.³¹, en una RS en la que se incluyeron 79,541 NT también presentaron cambios de diagnóstico. Los principales problemas con la BAAD convencional fueron: a) lesiones difíciles de palpar (n = 55) y b) carcinomas sin material suficiente para análisis (n = 44) (p. ej., carcinoma quístico y carcinomas con calcificación). Se concluyó que la BAAD guiada es una poderosa técnica para detectar microcarcinomas, carcinomas quísticos, cánceres asociados a lesiones benignas y tiroiditis de Hashimoto.

Pregunta clínica 6. ¿Cuándo debe realizarse biopsia por aspiración con aguja delgada a un nódulo tiroideo?

Recomendación. Recomendamos practicar BAAD de todas las lesiones que por sus características ultrasonográficas se asocien a riesgo significativo de malignidad. Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis:

- **Nódulos de alta sospecha:** si miden más de 1 cm siempre se debe practicar BAAD.
- **Nódulos de sospecha intermedia:** se toma BAAD en los mayores a 1 cm.
- **Nódulos de baja sospecha:** pueden ser vigilados sin practicar BAAD si son menores a 15 mm.
- **Nódulos de muy baja sospecha:** se considera BAAD si son iguales o mayores a 2 cm.
- **Nódulos benignos:** la BAAD no está indicada, pero se puede considerar la aspiración y ablación con etanol^{30,32}.

Pregunta clínica 7. ¿Cuándo deben tomarse biopsias guiadas por ultrasonografía?

Recomendación. Recomendamos guiar mediante US todas las BAAD, ya que disminuye la tasa de

falsos negativos con buena relación costo-efectividad. Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. La BAAD guiada por US disminuye la tasa de falsos negativos por errores de muestreo. Esta práctica sistemática es eficaz en relación con el costo.

La BAAD guiada por US es especialmente fiable cuando se reporta benigno (<1% de probabilidad de malignidad) o maligno³¹.

Contraindicaciones para la BAAD son alteraciones probadas de la coagulación. Considere que los NT sospechosos menores de 1 cm o con localización posterior se asocian a alta tasa de falsos negativos y que los nódulos hiperfuncionantes presentan riesgo de malignidad menor al 1%, por lo que se sugiere individualizar las conductas.

Pregunta clínica 8. ¿Cuándo debe repetirse una biopsia por aspiración con aguja delgada?

Recomendación. Se recomienda repetir la BAAD guiada por US cuando exista sospecha clínica o por US de neoplasia maligna y la citología de la punción inicial haya sido reportada como: no diagnóstica, atipia de significado indeterminado, insuficiente o inadecuada. Se sugiere individualizar la conducta cuando existe discordancia clínico-cito-radiológica. Nivel de evidencia D, grado de recomendación 4.

Revisión de la literatura y análisis. Una muestra de BAAD es no diagnóstica cuando se obtuvo sangre, la muestra es insuficiente, inadecuada por errores de muestreo o ha sido mal fijada. Esto ocurre a menudo por errores técnicos, inexperiencia, falta de cooperación del paciente o por no usar guía ultrasonográfica. Además, se recomienda repetir la BAAD cuando durante el seguimiento las características clínicas o por US del NT cambian e indican malignidad^{26,33,34}.

Pregunta clínica 9. ¿Cuándo debe practicarse una biopsia con aguja de núcleo?

Recomendación. No se sugiere el uso sistemático de las biopsias con agujas de núcleo, ya que no han demostrado superioridad sobre las BAAD. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D.

Revisión de la literatura y análisis. En términos generales no es necesario practicar biopsias con aguja de núcleo. Aunque la biopsia con aguja de núcleo es un procedimiento seguro, no existe indicación para su uso sistemático³⁵, porque la BAAD guiada por US diagnostica la mayoría de los casos y se asocia a menores riesgos y costos. Sin embargo, puede ser practicada ante grandes adenopatías o tumores tiroideos irresecables, que

sugieren cáncer anaplásico, linfoma o metástasis a la tiroides, en cuyos casos se requiere un diagnóstico histológico preciso para iniciar tratamiento médico^{28,36,37}.

Pregunta clínica 10. ¿Cómo debe evaluarse una tiroides con múltiples nódulos sospechosos?

Recomendación. Recomendamos evaluar independientemente cada uno de los NT sospechosos y no solo el nódulo dominante por su tamaño o consistencia. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. Si bien múltiples nódulos sugieren bocio multinodular, la glándula con múltiples nódulos no está exenta del riesgo de malignidad. Debe evaluarse de la misma forma que la glándula con un solo nódulo. Cada nódulo se caracteriza por US y se efectúa BAAD de cada nódulo con riesgo de malignidad significativo^{38,39}.

Pregunta clínica 11. ¿Cuál es el método diagnóstico idóneo para evaluar los ganglios cervicales?

Recomendación. Recomendamos usar la US con BAAD para documentar o descartar la presencia de metástasis ganglionares regionales. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. De forma similar a lo que sucede con la evaluación de los NT y considerando un médico radiólogo dedicado y experimentado, la US es sensible en la detección de ganglios cervicales metastásicos; el diagnóstico correcto produce un mejor tratamiento y respuesta a la terapia. Las características por US asociadas a mayor probabilidad de ganglio metastásico son: tamaño mayor de 1 cm, adenopatías redondas, pérdida del patrón de vascularidad del ganglio, pérdida del hilio graso, presencia de calcificaciones en la cortical del ganglio, hiperecogenicidad de la corteza, presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares, cambios quísticos y formación de conglomerados. Entre las limitaciones de la US se cuenta no poder caracterizar a los ganglios retrofaríngeos, paraesofágicos y mediastinales.

La US y la tomografía computarizada (TC) tienen la misma sensibilidad y especificidad cuando valoran los distintos niveles ganglionares de cuello, sin embargo, los costos son menores con la US. Debe destacarse que en una RS que incluyó 1,691 pacientes se demostró mayor sensibilidad cuando se usan ambos estudios combinados⁴⁰. La TC está indicada cuando se duda su resecabilidad y para evaluar niveles no visualizados por US.

Pregunta clínica 12. ¿Cuáles son las características de una citología tiroidea adecuada?

Recomendación. Las características de una citología tiroidea adecuada consideran un número mínimo de células por muestra; cada laminilla debe contener 6 grupos de células foliculares, compuesto cada uno por al menos 10 células. Esto fue establecido por el grupo de trabajo que desarrolló el sistema Bethesda. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. El sistema Bethesda establece criterios citológicos para definir una muestra adecuada: el número mínimo de células por muestra debe ser 6 grupos de células foliculares, compuesto cada uno por al menos 10 células^{33,34}. Sin embargo, hay excepciones al requerimiento numérico de células foliculares. El número tiene importancia secundaria cuando el frotis contiene abundante coloide que sugiere nódulo coloide y en el caso de tiroiditis linfocitaria, en ambos son innecesarios un mínimo de 6 grupos de células foliculares. El diagnóstico de muestras inadecuadas en un laboratorio puede variar desde el 2 hasta el 20%, sin embargo no debe exceder el 10% del total de las muestras^{33,34}.

Pregunta clínica 13. ¿Cómo debe tomarse una biopsia por aspiración con aguja delgada?

Recomendación. Recomendamos practicar BAAD guiada por US observando una técnica estandarizada para obtener resultados reproducibles y consistentes. Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. Se recomienda que la BAAD guiada sea practicada por un médico radiólogo entrenado. Luego de obtener el consentimiento informado por escrito, el paciente se coloca en posición supina con el cuello extendido, pero podría estar sentado o en decúbito. Se localiza la lesión por palpación o US, luego se practica asepsia de la piel y se usa un transductor lineal de alta resolución (7.5-15 MHz). Se inyecta anestésico local para el procedimiento, por ejemplo 1 a 2 ml de solución de clorhidrato de lidocaína al 1 o 2%. Se usa una aguja de calibre 22 a 27 con una jeringa de 2 a 20 ml para la punción. Se puede utilizar o no un soporte de jeringa. Se practican al menos 15 pases por lesión. Se utiliza una técnica de biopsia a mano alzada y se obtiene el material mediante capilaridad o por aspiración de diferentes áreas del nódulo²⁵.

Se recomienda practicar dos punciones en diferentes áreas de la lesión, seguida de evaluación inmediata por el patólogo o citopatólogo para determinar si la muestra es adecuada o no. No se requerirá más muestra si la lesión corresponde a un quiste y ha sido completamente drenado, si no existe lesión residual o si el material

aspirado es adecuado. Se recomienda una biopsia adicional si hay lesión residual después de drenar el quiste, si la celularidad es escasa o se necesita más material para bloque celular o estudios auxiliares²⁴.

Pregunta clínica 14. ¿Cuándo debe procesarse la muestra de biopsia por aspiración con aguja delgada con la técnica de citología de base líquida?

Recomendación. No recomendamos el uso sistemático de la citología de base líquida en el análisis de las muestras de BAAD. Su uso es materia de preferencia personal. Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. La citología de base líquida aún no ha demostrado superioridad disminuyendo la proporción de muestras inadecuadas o de diagnóstico indeterminado⁴¹.

Las muestras de BAAD para estudio citológico convencional requiere de varias laminillas para su evaluación; en contraste, la citología de base líquida solo requiere una laminilla, ya que contiene mayor cantidad de material. La citología de base líquida tiene varias ventajas, como disminuir la cantidad de material hemático en los frotis, mayor fijación de las células y menor cantidad de insumos, además conserva el material para un posterior estudio molecular o de inmunohistoquímica⁴².

Un punto importante que considerar es el menor costo de las muestras procesadas como citología convencional respecto a la citología de base líquida, que requiere material e insumos de mayor costo. La decisión de usar un método u otro debe considerar el costo, la factibilidad y la exactitud de la prueba en cada laboratorio.

Pregunta clínica 15. ¿Cómo debe reportarse una citología?

Recomendación. Recomendamos usar el sistema Bethesda para el reporte de las citologías tiroideas. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. El sistema Bethesda³⁴ permite unificar criterios morfológicos y de terminología para facilitar la comunicación entre citopatólogos, endocrinólogos, radiólogos, cirujanos, etc. Es un sistema ampliamente aceptado y practicado. La interpretación con este sistema provee información relevante que apoya al clínico en el tratamiento de los pacientes; el resultado debe incluir: el diagnóstico o interpretación, el riesgo de malignidad y la recomendación para el tratamiento de cada paciente.

El sistema Bethesda reconoce seis categorías diagnósticas:

- 1) No diagnostica/insatisfactoria.
- 2) Benigno.

Tabla 5. Sistema Bethesda para el reporte de la citología tiroidea

Diagnóstico	Riesgo de malignidad	Tratamiento
Insatisfactorio o no diagnóstico	1-4%	Repetición de BAAD guiada por US
Benigno	0-3%	Seguimiento clínico
Atipia o lesión folicular de significado indeterminado	5-15%	Repetición de BAAD guiada por US
Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular	15-30%	Cirugía
Sospechoso de malignidad	60-75%	Cirugía
Maligno	97-99%	Cirugía

BAAD: aspiración con aguja delgada; US: ultrasonografía.

- 3) Atipia de significado incierto/lesión folicular de significado incierto.
- 4) Neoplasia folicular/sospechoso de neoplasia folicular, neoplasia de células Hürthle/sospechoso de neoplasia de células Hürthle.
- 5) Sospechoso de malignidad.
- 6) Maligno.

Un metaanálisis³³ que incluyó 25,445 BAAD de NT reportó una sensibilidad con este sistema del 97.5%, especificidad del 68.8%, valor predictivo positivo del 55.9% y valor predictivo negativo del 96.3%, lo cual lo convierte en una clasificación segura.

Pregunta clínica 16. ¿Cuál es la conducta adecuada acorde al reporte citológico?

Recomendación. Recomendamos observar la conducta diagnóstica y terapéutica sugerida por el sistema Bethesda. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. Sugerimos individualizar en cada caso el momento de la nueva BAAD y considerar la extensión de la cirugía acorde a las características clínicas de acuerdo con el sistema Bethesda (Tabla 5).

Pregunta clínica 17. ¿Cuál es la utilidad del estudio transoperatorio?

Recomendación. Recomendamos el estudio transoperatorio (ETO) cuando el reporte de la US y el resultado del estudio citológico de la muestra obtenida por BAAD guiada por US no son concluyentes y el resultado del ETO pueda modificar la extensión de la cirugía. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. El ETO utilizado en forma correcta brinda información importante, sin embargo no es útil cuando ya se cuenta con un diagnóstico citológico definido, aunque su rendimiento varía

según la circunstancia específica. Cuando el diagnóstico citológico preoperatorio es de neoplasia folicular (Bethesda IV) el ETO no resulta costo-efectivo debido a que rara vez modifica el diagnóstico citológico⁴³. Cuando el diagnóstico preoperatorio es Bethesda V los valores predictivos suelen ser suficientemente buenos para guiar la conducta terapéutica en forma correcta⁴⁴. Cuando el diagnóstico preoperatorio es sospechoso de CP (Bethesda VI) el ETO tiene un VPP del 100% y un VPN del 50%, lo que facilita la decisión de completar la tiroidectomía total si está indicado, en la última circunstancia el ETO resulta costo-efectivo, pero el VPP y VPN puede variar sensiblemente entre instituciones de acuerdo con la prevalencia de malignidad⁴⁵.

No se recomienda ETO sin haber practicado US y BAAD en el preoperatorio. Someter sistemáticamente a ETO a los pacientes sin USG y BAAD incrementa costos y puede llevar a los pacientes a cirugía innecesaria y a sus riesgos.

En caso de diagnóstico de neoplasia folicular, el ETO continúa siendo reportado como neoplasia folicular en la mayoría de las ocasiones y por ello se recomienda recurrir a indicadores clínicos que facilitan la decisión de completar o no la tiroidectomía total. Incluyen las características ultrasonográficas, antecedente de radiación en el cuello, sexo masculino y tamaño de la lesión mayor de 4 cm, aunque el tamaño aislado no parece tener valor predictivo consistente⁴⁶. Cuando existe suficiente experiencia para mantener la morbilidad quirúrgica muy baja, la tiroidectomía total parece ser la decisión más eficaz en relación con el costo⁴⁷.

Pregunta clínica 18. ¿Cuál es el papel de la medición de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y calcitonina preoperatorias?

Recomendación. No recomendamos la medición de la tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroglobulina

(anti-Tg) en el preoperatorio, ya que no tienen utilidad diagnóstica, sin embargo, la medición de la calcitonina sérica puede ser útil como estudio de detección de cáncer medular. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. Las concentraciones de Tg suelen estar elevadas en varias patologías tiroideas, su medición preoperatoria no es útil para diferenciar patologías benignas de malignas. Valores altos no significan malignidad y valores bajos o normales de Tg preoperatoria no descartan el diagnóstico de cáncer⁴⁸⁻⁵¹.

La medición de la calcitonina sérica preoperatoria puede ser útil para ayudar a establecer el diagnóstico preoperatorio de cáncer medular, que se traduciría en cirugías apropiadas y mayor proporción de curaciones, pero su uso en todos los NT es controvertido, ya que se duda de su costo-efectividad. La determinación preoperatoria de calcitonina sérica puede ser más útil en instituciones con alta prevalencia de malignidad y en pacientes con antecedentes familiares de cáncer tiroideo, cáncer medular y citología sospechosa de malignidad sin diagnóstico preciso^{52,29}.

Pregunta clínica 19. ¿Cuál es el rol de la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones preoperatorias?

Recomendación. Se recomienda practicar estudios de imagen distintos de la US, como TC y resonancia magnética (RM) ante lesiones voluminosas, lesiones clínicamente invasoras profundas y lesiones metastásicas para evaluar resecabilidad. La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) no se usa de manera sistemática. Nivel de evidencia A++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. La US pierde sensibilidad ante lesiones avanzadas, por lo que se recurre a otros estudios. La TC preoperatoria del cuello y tórax está indicada ante tumores tiroideos de grandes dimensiones, que se introducen en el estrecho superior del tórax, cuando existan signos clínicos que sugieren invasión de vías aerodigestivas superiores, como hemoptisis, disfagia, disnea, lesiones fijas y metástasis ganglionares voluminosas^{26,53}. La TC tiene mayor sensibilidad diagnóstica para metástasis regionales cuando se combina con US⁴⁰ y es el estudio inicial de elección para el diagnóstico y evaluación de lesiones metastásicas.

La RM es un estudio complementario indicado cuando la TC no es concluyente. Estos últimos dos estudios influyen significativamente en el plan quirúrgico^{26,53,54}.

La PET-CT no está indicada de manera sistemática en el preoperatorio²⁶, sin embargo, ante su uso cada

vez más frecuente es importante destacar que existen múltiples series y metaanálisis que analizan poca población heterogénea y reportan una incidencia de incidentalomas del 0-3%, con un riesgo de malignidad del 25-50%. Las lesiones focales con suma mayor de 2.5 deben considerarse malignas⁵³.

La sensibilidad para diagnóstico de lesiones metastásicas de la PET-CT no es superior a la asociada a TC o RM, pero está claramente indicada si dichas lesiones no captan yodo, convirtiéndose además en una herramienta pronóstica⁵⁶.

Pregunta clínica 20. ¿Cuáles son las indicaciones de la gammagrafía tiroidea en nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. Está indicada en NT con hipertiroidismo. No está indicado el uso sistemático de la gammagrafía tiroidea en la evaluación de malignidad, ya que sus valores predictivos son muy bajos. Nivel de evidencia A+, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. Un gammagrama tiroideo puede estar indicado en el paciente con NT y TSH suprimida, lo que sugiere NT hiperfuncional, que muy rara vez es maligno. Un nódulo hipercaptante es la expresión imagenológica de un nódulo hiperfuncional. En el CDT no tiene indicación²⁷.

Pregunta clínica 21. ¿Cuál es el papel de la laringoscopia y la valoración ultrasonográfica laríngea preoperatoria?

Recomendación. Recomendamos practicar la laringoscopia a todo a aquel paciente con indicación quirúrgica, ya que puede existir invasión del nervio laríngeo recurrente (NLR) sin obvios cambios de la voz. La US puede evaluar la motilidad cordal en forma fiable cuando es practicada por un médico radiólogo capacitado. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D.

Revisión de la literatura y análisis. Conocer la función del nervio en el preoperatorio facilita las decisiones transoperatorias, especialmente cuando ambos nervios se encuentran comprometidos por una neoplasia durante la cirugía^{57,58}. Es obligada la evaluación en reoperaciones (incluida cirugía de columna o cirugía vascular carotídea) y cuando los datos clínicos o de imagen sugieren EET por nódulos posteriores. Identificar pacientes con alteración de la movilidad cordal o aritenoidea en el preoperatorio elimina la posibilidad de atribuir la parálisis a la cirugía efectuada⁵⁹.

La US de cuerdas vocales tiene alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para evaluar la función perioperatoria cordal⁶⁰.

Tabla 6A. Recomendaciones clínicas, síntesis y niveles de evidencia para cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

22. Hemitiroidectomía y tiroidectomía total en CDT	•La lobectomía o hemitiroidectomía es tratamiento suficiente en pacientes seleccionados con enfermedad limitada y poco agresiva •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)
23. Tiroidectomía abierta, endoscópica y robótica	•No se recomiendan la cirugía de invasión mínima o acceso remoto de forma sistemática, ya que no ha demostrado superioridad sobre la cirugía convencional •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)
24. Disección de cuello electiva y terapéutica en CDT	•Se debe practicar disección de los ganglios del cuello central y lateral ante la evidencia de ganglios metastásicos •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)
25. Extensión de la linfadenectomía central de la disección lateral de cuello	•Recomendamos ceñirse a los procedimientos estandarizados en el manejo de los ganglios regionales en CDT. Debe preferirse la disección en bloque •(Nivel de evidencia 1-, grado de recomendación B)
26. Infiltración de los nervios laringeos	•Un nervio invadido con parálisis cordal secundaria puede ser resecado si el nervio contralateral está intacto y ello produce una resección macroscópica completa •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)

Cáncer diferenciado de tiroides (Tabla 6)

Pregunta clínica 22. ¿Cuál es la indicación de hemitiroidectomía y tiroidectomía total en el cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. La lobectomía o hemitiroidectomía es tratamiento suficiente en pacientes seleccionados con enfermedad limitada y poco agresiva, los demás pacientes requieren al menos tiroidectomía total para obtener el mejor control local y disminuir recaídas. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. La hemitiroidectomía o lobectomía es tratamiento suficiente cuando se reúnen todas las siguientes condiciones:

- Tumores T1-T2.
 - Tumores sin extensión extratiroidea.
 - Pacientes menores de 55 años.
 - Sin evidencia de metástasis ganglionares.
 - Sin enfermedad metastásica a distancia.
 - Sin variantes histológicas agresivas.
 - Ausencia de antecedentes de irradiación en cabeza y cuello.
 - Ausencia de cáncer diferenciado de tiroides familiar.
- Las recomendaciones de tamaño tumoral máximo para practicar hemitiroidectomía oscilan desde 1 a 4 cm, probablemente el mejor nivel de corte se encuentre alrededor de 2 cm, en todo caso parece más importante que se cumplan todas las condiciones anteriores. Los pacientes que no reúnen estas características deben

Tabla 6B. Recomendaciones clínicas, síntesis y niveles de evidencia para cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

27. Infiltración de la vía aérea y esófago	•Recomendamos reseca los tejidos invadidos si el objetivo es la curación, ya que la resección completa se asocia a mejor supervivencia •(Nivel de evidencia 3, grado de recomendación D)
28. Criterios de irresecabilidad e inoperabilidad de un CDT	•Irresecabilidad conlleva probabilidad de resección completa por limitantes técnicas o riesgos inaceptables. Recomendamos identificar preoperatoriamente los pacientes con tumores irresecables, ya que llevarlos a cirugía y dejar tumor residual macroscópico no los beneficia •(Nivel de evidencia 3, grado de recomendación D)
29. Sistemas de estadificación recomendados en CDT	•Recomendamos usar la 8.ª ed. del sistema de estadificación de la <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> para definir el pronóstico de supervivencia •(Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)
30. Factores pronósticos útiles en CDT y cuál es la importancia de evaluarlos	•Se recomienda identificar los factores pronósticos relevantes en cada paciente, ya que esto permite diseñar el tratamiento apropiado •(Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)
31. Variables histológicas	•Ciertas variantes o variedades histológicas también representan factores pronósticos, por ello recomendamos identificarlas y considerarlas en la evaluación pronóstica del paciente •(Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación B)

someterse a tiroidectomía total y resección de otras estructuras involucradas, más disección del cuello si existe indicación⁶¹.

Pregunta clínica 23. ¿Cuál es el papel de la tiroidectomía abierta, endoscópica y robótica?

Recomendación. No se recomiendan la cirugía de invasión mínima o el acceso remoto sistemático, ya que no ha demostrado superioridad sobre la cirugía convencional. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. No existe evidencia de alta calidad sobre la superioridad de la cirugía mínimamente invasiva y de acceso remoto en el

tratamiento de las neoplasias tiroideas malignas. La cirugía abierta se mantiene como el estándar de oro en el tratamiento, aunque los procedimientos de mínima invasión son factibles y seguros⁶². Un metaanálisis demostró que las cirugías transaxilar y robótica se asocian a tasas de complicaciones y tiempos de hospitalización similares a los de la cirugía convencional, pero la cirugía robótica se asocia a mayores tiempos operatorios y costos. Las tiroidectomías mínima invasiva y de acceso remoto carecen de estudios que evalúen resultados oncológicos a largo plazo y que permitan compararlos. Los beneficios cosméticos solo se han evaluado a corto plazo⁶³.

Tabla 6C. Recomendaciones clínicas, síntesis y niveles de evidencia para cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

32. Mutación del gen BRAF	•No se recomienda la determinación sistemática de <i>BRAF</i>, ya que no impacta significativamente en el tratamiento de los pacientes •(Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)
33. Reporte patológico de la pieza quirúrgica de CDT	•Recomendamos usar protocolos estandarizados para el reporte de patología, ya que se asegura información pronóstica completa y relevante que guía el tratamiento subsecuente •(Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)
34. Tratamiento por grupo de riesgo	•El esquema de tratamiento debe ser acorde al pronóstico y riesgo de recaída, por ello se recomienda usar un sistema de estratificación pronóstica que facilite las decisiones terapéuticas • (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)
35. Preparación de los pacientes para manejo con ¹³¹ I	•Recomendamos antes de administrar ¹³¹I con fines diagnósticos o terapéuticos asegurar niveles superiores de TSH a 30 UI/ml •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)
36. Dosis de ¹³¹ I necesarias para el tratamiento del CDT	•Se recomienda usar dosis variables de ¹³¹I acordes a las necesidades individuales. Antes de su administración se debe descartar la presencia de tejido tiroideo residual macroscópico •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)

TSH: tiotropina sérica.

Pregunta clínica 24. ¿Cuáles son las indicaciones de una disección de cuello electiva y terapéutica en el cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. Se debe practicar disección de los ganglios del cuello central y lateral ante la evidencia de ganglios metastásicos. Siempre se debe hacer un estudio diligente para documentar durante el preoperatorio metástasis ganglionares cervicales. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. La disección electiva de los ganglios cervicales se practica en ausencia de enfermedad ganglionar probada, pero alto riesgo de

enfermedad subclínica. La disección terapéutica se practica ante evidencia de metástasis⁶⁴.

La disección electiva del cuello central debe considerarse durante la tiroidectomía en pacientes con EET macroscópica y tumores mayores de 4 cm, donde el 50% de ellos tienen enfermedad ganglionar demostrable en el estudio histopatológico. La disección electiva del compartimento central también debe ser considerada cuando ya existe enfermedad ganglionar probada en el cuello lateral (niveles II a V), ya que hasta el 70% de los casos tienen enfermedad metastásica central. En estas circunstancias, la disección electiva con alta

Tabla 6D. Recomendaciones clínicas, síntesis y niveles de evidencia para cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

37. RTE en CDT	•No se recomienda el uso sistemático de RTE ante factores pronósticos relacionados con recaída local o regional, ya que el ^{131}I es más eficiente •(Nivel de evidencia 1-, grado de recomendación B)
38. Estudios bioquímicos	•Se recomienda practicar el seguimiento de los pacientes sometidos a resección completa del tejido tiroideo con determinaciones seriadas de Tg y anticuerpos anti-Tg •(Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)
39. Rastreo con iodo, TC, IRM, PET	•La US es el estudio de elección en el seguimiento del paciente sometido a lobectomía. Los estudios de imagen distintos a la US se indican cuando existen elevaciones de Tg o anticuerpos que sugieren persistencia o recaída •(Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)
40. Periodicidad de los estudios de imagen	•Se recomienda practicar estudios de imagen solo ante indicaciones específicas, pero la US es el estudio de elección en el paciente sometido a hemitiroidectomía. Se recomienda practicar la US en forma anual los primeros 5 años de seguimiento •(Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)
41. Enfermedad persistente y recurrente	•En enfermedad con cambios estructurales en los estudios de imagen se recomienda la resección quirúrgica ante persistencia o recaída locorregional macroscópica, resecable. El ^{131}I es poco eficiente en estas circunstancias •(Nivel de evidencia 2-, grado de recomendación C)

RTE: radioterapia externa; tg: tiroglobulina; US: ultrasonografía.

probabilidad se torna terapéutica y se traduce en un mejor control regional. La disección terapéutica suele hacerse evidente ante la presencia de metástasis ganglionares centrales en el momento de la cirugía, ya que por su ubicación rara vez son obvias en los estudios de imagen preoperatorios²⁹.

Sin embargo, no existe indicación de disección electiva del cuello lateral. La disección terapéutica del cuello lateral (niveles II-V) uni o bilateral se practica cuando se ha corroborado clínicamente, citológicamente o por imagen la presencia de ganglios metastásicos⁶⁵.

Pregunta clínica 25. ¿Cuál es la extensión de la linfadenectomía central de la disección lateral de cuello?

Recomendación. Recomendamos ceñirse a los procedimientos estandarizados en el tratamiento de los ganglios regionales en CDT. Debe preferirse la disección en bloque. Nivel de evidencia 1-, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. La disección del cuello central o linfadenectomía central debe incluir los ganglios: prelaríngeo (Delfiano), paralaríngeos, pretraqueales, paratraqueales, peritiroideos, alrededor

Tabla 6E. Recomendaciones clínicas, síntesis y niveles de evidencia para cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

42. Inyección de etanol, radiofrecuencia y ablación con láser en el tratamiento del CDT	•Se considera la ablación no quirúrgica de lesiones tiroideas malignas como una alternativa en pacientes con riesgo elevado de morbilidad o mortalidad en caso de someterse a cirugía •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)
43. Tratamiento sistémico e ICT	•Se recomienda tratamiento solo ante enfermedad recurrente o metastásica irresecable y refractaria a ^{131}I, que además es sintomática o rápidamente progresiva •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)
44. ICT	•El lenvatinib y el sorafenib están indicados en el tratamiento del CDT, recurrente locorregional e irresecable, o metastásico a distancia refractario a ^{131}I •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)
45. Efectos colaterales más frecuentes de los ICT	•Se recomienda el uso de ICT aprobados solo luego de considerar cuidadosamente los beneficios y la toxicidad del tratamiento. Considere que la mayor parte de los pacientes se mantienen asintomáticos incluso con enfermedad diseminada •(Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)

ICT: inhibidor de la tirosinasa.

de nervios laríngeos recurrentes y del surco traqueoesofágico (niveles VI y VII). Anatómicamente incluye los ganglios localizados entre ambas arterias carótidas comunes a los lados, la arteria innominada inferiormente y el hioides superiormente^{63,66}.

La linfadenectomía lateral debe incluir los ganglios yugulares superiores, medios e inferiores y del triángulo posterior por debajo del nervio espinal (niveles IIA a V). Esta recomendación surge de considerar los ganglios en mayor riesgo de afectación, conciliando el menor riesgo de complicaciones^{67,68,69}.

Pregunta clínica 26. ¿Cuál es la conducta correcta ante infiltración de los nervios laríngeos?

Recomendación. Un nervio invadido con parálisis cordal secundaria puede ser resecado si el nervio contralateral está intacto y ello produce una resección macroscópica completa. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. Herman, et al. demuestran en su revisión de más de 27,000 pacientes sometidos a tiroidectomía que la incidencia de lesiones del NLR disminuye significativamente cuando este es identificado⁷⁰. Se ha reportado que del 12 al 18% de los NLR no son visualizados durante la cirugía.

La evaluación preoperatoria con laringoscopia es el estudio más sensible para identificar infiltración de los

NLR, sin embargo, hasta el 67.5% de los NLR infiltrados no presentan parálisis. Si el nervio está envuelto pero funcional se debe intentar conservarlo manteniendo su integridad. Si ambos nervios están envueltos, se debe intentar la disección de ambos si están funcionales. Debe sospecharse ante la presencia de adenomegalias prelaríngeas^{57,71}.

El manejo de un nervio aislado y obviamente invadido que produce parálisis no causa mayor controversia, se acepta que está indicada su resección. Si ambos están paralizados a menudo existen otras condiciones que hacen al caso irresecable. Sin embargo, si es posible la resección completa del tumor (R0), está indicada la resección considerando técnicas de reinervación más traqueostomía. Su resección no incrementa la supervivencia global.

Con las técnicas de reinervación como anastomosis primaria del NLR, anastomosis al músculo cricotiroides, injerto nervioso del asa cervical, implantación neural a músculos tiroaritenoides, etc., el 87.5% de los tumores con invasión por metástasis ganglionar y el 78.7% de los invadidos por el tumor primario presentaron mejoría funcional posteriormente a varios meses de la cirugía.

Pregunta clínica 27. ¿Cuál es la conducta ante la infiltración de la vía aérea y el esófago?

Recomendación. Recomendamos resecar los tejidos invadidos si el objetivo es la curación, ya que la resección completa se asocia a mejor supervivencia y esto no significa necesariamente la pérdida de funciones orgánicas, las cuales se pueden preservar con una reconstrucción apropiada. **Nivel de evidencia 3, grado de recomendación D.**

Revisión de la literatura y análisis. En una serie de 2,165 casos de cáncer tiroideo, el 14% tenían tumores T4a y el 78% de ellos tenían invasión por CDT. La mayoría presentaban datos clínicos como disnea, disfagia, tos y hemoptisis que progresaron rápidamente⁷².

La invasión no circunferencial limitada a la muscular del esófago e hipofaringe debe ser resecada, mientras que la mucosa rara vez está involucrada y puede ser preservada. En contraste, la invasión circunferencial implica resección de un segmento del esófago y reconstrucción.

La invasión limitada al pericondrio de la tráquea y laringe puede ser eliminada mediante «rasurado» si no produce enfermedad residual macroscópica; esto amerita que se realice una evaluación acuciosa de la profundidad de la invasión en el preoperatorio (broncoscopia y TC). La invasión intraluminal de la tráquea requiere de la resección del segmento involucrado para

evitar un residual macroscópico que amenace la supervivencia a largo plazo. La resección de la porción o segmento involucrado aún es compatible con la preservación de las funciones si se practica una adecuada reconstrucción. En el caso de resección de una porción de la tráquea, o ventana traqueal, se puede recurrir a traqueostomía o colocar un parche con músculo esternocleidomastoideo. La resección de un segmento traqueal circunferencial requiere resección y traqueoplastia sin tensión. Si el segmento resecado rebasa los 5 cm la reconstrucción puede ser difícil o imposible y requerir laringectomía total. La mejor supervivencia se logra con las cirugías R0, aunque cirugías con residual microscópico y tratamiento adyuvante pueden alcanzar las mismas supervivencias. Siempre se requiere tratamiento adyuvante con ¹³¹I, radioterapia (RT) o ambos.

Avenia, et al., en su serie de 303 pacientes con cáncer tiroideo invasor de vía aérea, logró cirugía curativa con resección y reconstrucción (19.9%) y laringectomía (5.7%) con una mortalidad perioperatoria del 18.1%. Esto evidencia la complejidad del tratamiento de estos pacientes y su baja probabilidad de curación. Sin embargo, la cirugía tiene un importante papel en la paliación, aliviando complicaciones como asfixia y hemoptisis⁷³.

Pregunta clínica 28. ¿Cuáles son los criterios de irresecabilidad e inoperabilidad de un cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. Irresecabilidad significa baja probabilidad de resección completa por limitantes técnicas o riesgos inaceptables. Recomendamos identificar preoperatoriamente los pacientes con tumores irresecables, ya que llevarlos a cirugía y dejar tumor residual macroscópico no los beneficia. Con enfermedad residual macroscópica la supervivencia no mejora respecto a solo someter a biopsia, y se agregan riesgos, morbilidad y costos infructuosos. **Nivel de evidencia 3, grado de recomendación D.**

Revisión de la literatura y análisis. Inoperabilidad significa que la cirugía no es aconsejable por un alto riesgo quirúrgico debido a comorbilidades del paciente, cuando es intrascendente su resección por su mal pronóstico o cuando existe un tratamiento oncológico alternativo eficiente.

Irresecabilidad significa que la posibilidad de una resección completa es baja dada la localización o extensión del tumor, o es técnicamente posible pero asociada a riesgo quirúrgico inaceptable; esto sucede cuando un tumor tiroideo invade la fascia prevertebral, rodea en un 75% o más el perímetro de los grandes

vasos del cuello o del mediastino. Un tumor irresecable debe ser tratado en forma paliativa.

Pregunta clínica 29. ¿Cuáles son los sistemas de estadificación recomendados en el cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. Recomendamos usar la octava edición del sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) para definir el pronóstico de supervivencia de los pacientes con CDT. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D.

Revisión de la literatura y análisis. La estadificación se establece en forma fiable luego de someter al paciente a tratamiento quirúrgico. Aunque de utilidad sentando pronóstico, las decisiones terapéuticas se toman con base en la consideración de factores pronósticos asociados a riesgo de recaída local, regional o sistémica. Esto sucede porque aún con excelente pronóstico de supervivencia puede existir un riesgo significativo de recaída y el diseño del mejor tratamiento debe considerar esto.

El sistema de estadificación más usado y recomendado es el propuesto por la AJCC en su octava edición (Tablas 7 y 8).

Pregunta clínica 30. ¿Cuáles son los factores pronósticos útiles en el cáncer diferenciado de tiroides y cuál es la importancia de evaluarlos?

Recomendación. Se recomienda identificar los factores pronósticos relevantes en cada paciente, ya que permite diseñar el tratamiento apropiado. Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. Los factores pronóstico son indicadores asociados a algún probable desenlace clínico. Son inherentes el tumor, como su extensión; al paciente, como su edad; e inherentes al equipo de tratamiento, como la experiencia. Los factores pronósticos pueden ser evaluados en cualquier momento del curso clínico de la enfermedad, pero evaluar los factores pronósticos en el postoperatorio permite predecir el riesgo de recaída⁷⁴ y con ello detectar la necesidad de tratamiento subsecuente (adyuvante o terapéutico) para su administración racional.

– **Indican riesgo de recaída local:**

- Enfermedad multicéntrica, si se practica lobectomía.
- Extensión extratiroides, especialmente si es macroscópica.
- La enfermedad residual, en especial la macroscópica.

– **Indican riesgo de recaída regional:**

- La presencia de metástasis ganglionares.
- Rotura capsular, en especial la macroscópica.

- La proporción de ganglios afectados respecto a los disecados.

– **Indican riesgo de recaída a distancia:**

Edad avanzada, EET macroscópica, variantes histológicas agresivas y carcinomas poco diferenciados, como el carcinoma insular, y el gran tamaño tumoral, especialmente si el tumor es mayor de 5 cm.

Pregunta clínica 31. ¿Cuál es la importancia de identificar las variables histológicas del cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. Ciertas variantes o variedades histológicas también representan factores pronósticos, por ello recomendamos identificarlas y considerarlas en la evaluación pronóstica del paciente. Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. En el CDT las variedades asociadas a peor pronóstico respecto al CP convencional son: esclerosante difusa, folicular difusa, células altas, trabecular, células columnares, en tacha y desdiferenciado (carcinoma poco diferenciado/indiferenciado con componente de CP)⁷⁷. Estas variantes tienen mayor probabilidad de diseminación y peor respuesta al tratamiento.

Variedades asociadas con mejor pronóstico son la encapsulada y el microcarcinoma papilar. Con pronóstico similar: folicular, sólida, de células oxífilas (células de Hürthle), con estroma similar a fascitis nodular, macrofolicular, similar a tumor de Warthin, cribiforme morular y variedad con estroma lipomatoso⁷⁶.

Un microcarcinoma es un CP menor de 1 cm de diámetro, suele asociarse a excelente pronóstico, pero en ocasiones representa un tumor agresivo de pequeño tamaño, por lo que se deben considerar todos los factores pronósticos⁷⁷.

Pregunta clínica 32. ¿Cuál es la importancia de la determinación de la mutación del gen BRAF?

Recomendación. No se recomienda la determinación sistemática de BRAF, ya que no impacta significativamente en el tratamiento de los pacientes, aunque puede ser de utilidad en el caso de aspirados indeterminados. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. El gen *BRAF* mutado a partir de muestras citológicas se ha asociado a otros factores pronósticos de tipo clínico y patológico que suponen peor pronóstico, como recaída, incluyendo la ausencia de cápsula, edad avanzada, pérdida de avidéz por¹³¹I o enfermedad extensa⁷⁸, pero la correlación no es perfecta. Solo está mutado en el 45% de los pacientes con CDT y por ello su ausencia no descarta malignidad, pero su presencia virtualmente

Tabla 7. Sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* para los carcinomas tiroideos, 8.ª edición

T	Tumor primario
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm, limitado al tiroides
T1a	Tumor de 1 cm o menos limitado al tiroides
T1b	Tumor de más de 1 cm, pero menor o igual de 2 cm, limitado al tiroides
T2	Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 4 cm, limitado al tiroides
T3	Tumor mayor de 4 cm limitado al tiroides o con extensión extratiroidea macroscópica que invade solo los músculos pretiroides
T3a	Tumor mayor de 4 cm limitado al tiroides
T3b	Tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea macroscópica que invade solo los músculos pretiroides (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo u omohioideo)
T4	Incluye extensión extratiroidea macroscópica
T4a	Tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea macroscópica que invade los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
T4b	Tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea macroscópica que invade la fascia prevertebral o que envuelve la carótida o los vasos mediastínicos

Nota: Todas las categorías se pueden dividir en (s) tumor solitario y (m) tumor multifocal (el mayor tumor determina la estadificación)

N	Extensión ganglionar
NX	5ajctable o se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin evidencia de metástasis ganglionares regionales
N0a	Uno o más ganglios citológica o histológicamente confirmados benignos
N0b	Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales
N1a	Metástasis en ganglios linfáticos del nivel VI y/o VII (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngeo o ganglio Delfiano o mediastínicos superiores). Puede ser enfermedad unilateral o bilateral
N1b	Metástasis en ganglios cervicales unilaterales, bilaterales, contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o ganglios retrofaríngeos
M	Metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Adaptado de AJCC Cancer Staging System 8th ed., 2018.

siempre indica malignidad, es decir tiene alto valor predictivo positivo.

En varias RS con metaanálisis la sensibilidad de la prueba fue 40, 52 y 60%, mientras que la especificidad alcanzó del 99 al 100%^{78,79}. Es decir, tiene baja utilidad diagnóstica, pero puede tener utilidad pronóstica cuando se documenta su mutación. No se recomienda su identificación en forma habitual, ya que en la mayoría de los pacientes es posible tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas con los medios convencionales.

Su mayor utilidad parece ubicarse en los aspirados indeterminados (neoplasia folicular o sospechoso de malignidad) donde una prueba positiva documenta malignidad, pero una prueba negativa no lo descarta. En resumen, la determinación de la mutación de *BRAF* tiene dos potenciales utilidades:

- En nódulos tiroideos con citología indeterminada, la presencia de *BRAF* mutado se asocia a malignidad^{80,81}.
- En pacientes con cáncer de tiroides la mutación de *BRAF* se asocia a mal pronóstico, mayor tasa de

Tabla 8. Grupos de etapas pronósticas para el cáncer diferenciado de tiroides. De acuerdo con este sistema, la supervivencia a 10 años para el estadio I es del 98%, para estadio II del 90%, para estadio III del 80% y para estadio IV del 10%

Edad al diagnóstico	TNM	Estadio
Menor de 55 años	Cualquier T, cualquier N, M0	I
Menor de 55 años	Cualquier T, cualquier N, M1	II
De 55 años o mayor	T1-T2, N0-NX, M0	I
De 55 años o mayor	T1-T2, N1, M0	II
De 55 años o mayor	T3a-T3b, cualquier N, M0	II
De 55 años o mayor	T4a, cualquier N, M0	III
De 55 años o mayor	T4b, cualquier N, M0	IVA
De 55 años o mayor	Cualquier T, cualquier N, M1	IVB

Adaptado de AJCC Cancer Staging System 8th ed., 2018.

metástasis ganglionares, mayor tasa de recaída y resistencia a la terapéutica con ¹³¹I, sin embargo, esto suele ser obvio por la presencia de factores pronósticos convencionales⁸².

Pregunta clínica 33. ¿Qué información debe contener el reporte patológico de la pieza quirúrgica de cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. Recomendamos usar protocolos estandarizados para el reporte de patología, ya que se asegura información pronóstica completa y relevante que guía el tratamiento subsecuente. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. Los factores patológicos se cuentan entre los factores pronósticos más importantes, por ello el reporte de patología es primordial, ya que indica el pronóstico y ayuda a tomar decisiones terapéuticas. El reporte de patología debe incluir características del tumor necesarias para la estadificación, para estratificar el riesgo y determinar la necesidad de terapia complementaria⁸³. El Colegio Americano de Patólogos recomienda reportar las siguientes características⁸⁴:

– **Tipo de procedimiento practicado:**

- Hemitiroidectomía (derecha, izquierda).
- Tiroidectomía subtotal.
- Tiroidectomía total.

– **Lateralidad y focalidad del tumor:**

- Lóbulo derecho, lóbulo izquierdo, istmo, lóbulo piramidal, otro.
- Unifocal o multifocal.

Se aplica al tumor dominante, el cual se define como el tumor más agresivo o el de mayor grado. No necesariamente el de mayor tamaño, sino el más relevante,

ya que dicta la conducta terapéutica. Si se encuentran tumores de diferente tipo histológico, se deberán reportar las características de cada uno.

– **Tamaño del tumor.** El tamaño del tumor en cm tiene un impacto significativo en el pronóstico.

– **Tipo histológico.** Se recomienda utilizar la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en el 2004 con algunas modificaciones basadas en reportes subsecuentes:

• Carcinoma papilar (variantes):

- Convencional (usual).
- Células claras.
- Células columnares.
- Células en tachuela.
- Cribiforme morular.
- Esclerosante difuso.
- Patrón folicular.
- Macrofolicular.
- Microcarcinoma.
- Oncocítico (oxifílico).
- Sólido.
- Células altas.
- Tipo Warthin.

• Carcinoma folicular (variantes):

- Células claras.
- Oncocítico (células de Hürthle).

• Carcinoma poco diferenciado (incluye insular).

• Carcinoma medular.

• Carcinoma indiferenciado (anaplásico).

• Carcinoma (sin otra especificación).

– **Extensión extratiroidea.** Se define por la presencia de tumor en los tejidos peritiroideos y se divide en mínima y extensa. La EET mínima consiste en tumor en los tejidos blandos peritiroideos inmediatamente adyacentes a la glándula. Incluye infiltración del músculo, vasos y nervios. Debido a que la cápsula tiroidea es incompleta en la mayoría de las glándulas y a que el tejido adiposo puede encontrarse en condiciones normales en la glándula tiroides, la sola visualización de tumor en el tejido adiposo no se considera criterio de EET. La EET «extensa» es evidente macroscópicamente e involucra invasión directa de tejido subcutáneo, órganos adyacentes (laringe, tráquea, esófago), NLR, arteria carótida o vasos sanguíneos mediastinales. La EET se asocia a incremento en el riesgo de recaída y mortalidad, está presente hasta en el 23% de los CP. Es un factor independiente de mal pronóstico⁸⁵.

– **Evaluación de los márgenes.** El reporte debe mencionar si existe algún margen positivo. Debido a que la glándula carece de una verdadera cápsula, el

estado de los márgenes se refiere a la relación del tumor con la superficie del espécimen o en el margen entintado. Algunos autores han observado que la presencia de tumor en el margen posterior se asocia a mayor riesgo de recaída, mientras que un margen anterior positivo no supone riesgo significativo. Por lo tanto, se sugiere se entinten ambos márgenes y se reporten por separados²⁹.

- **Características de las metástasis a ganglios regionales.** La presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales es común. El impacto en la supervivencia específica y supervivencia libre de recaída es relativamente pequeño y más notable en el grupo de pacientes de mayor edad. La presencia de micrometástasis (<2 mm) no se asocia a mayor riesgo de recaída locorregional respecto los pacientes con ganglios negativos. El significado de los cuerpos de psammomas aislados en los ganglios linfáticos, sin evidencia de células neoplásicas, no se ha establecido. Sin embargo, se recomienda mencionarlo en el reporte. Recientemente se han descrito características adicionales asociadas a pronóstico, como el número y localización de ganglios afectados, número de ganglios examinados, tamaño de las metástasis y presencia de extensión extraganglionar.

La enfermedad ganglionar voluminosa se asocia a mayor riesgo de recaída locorregional, por lo que se debe registrar en el reporte final la dimensión del ganglio positivo de mayor tamaño y del mayor foco metastásico.

La extensión se define como la extensión de tumor más allá de la cápsula del ganglio linfático extraganglionar (rotura capsular). El criterio histológico más fiable es la observación de células neoplásicas en el tejido adiposo periganglionar. Un metaanálisis que incluyó 1,830 pacientes concluyó que su presencia se asocia a el doble de riesgo de recaída y persistencia de la enfermedad y el triple de riesgo de mortalidad⁸⁶.

- **Invasión vascular e invasión linfática.** El CP se disemina predominantemente por vía linfática y el CF por vía hematogénica. Por tanto, los vasos invadidos por CP suelen ser linfáticos y en CF son vasos sanguíneos, aunque el CP puede invadir vasos sanguíneos. También es posible observar la presencia de cuerpos de psammomas en los linfáticos, lo cual equivale a invasión incluso cuando no se identifiquen células neoplásicas. Entre los criterios para el diagnóstico de CF se cuenta la invasión vascular. Los vasos sanguíneos invadidos deben estar localizados fuera del tumor, dentro de la cápsula o fuera de la cápsula. Se debe especificar si se trata de vasos linfáticos o sanguíneos, ya que la invasión vascular representa

un tumor más agresivo. Tradicionalmente se ha descrito la presencia de tumor polipoide endotelizado como criterio mínimo de invasión vascular, pero recientemente se han propuesto criterios más rigurosos que incluyen invasión del tumor a través de la pared y la formación de trombos en asociación con el tumor. Se ha sugerido que el número de focos de invasión vascular tiene importancia pronóstica. En los CF y de células de Hürthle, la invasión vascular se clasifica como invasión focal o mínima (1 a 4 focos) e invasión extensa (>4 focos). La invasión vascular extensa se considera predictor independiente de recaída.

- **Invasión del espacio perineural.** El significado clínico de la invasión perineural es aún desconocido, por lo que su inclusión en el reporte es opcional.
- **Invasión capsular.** Se define como la presencia de un tumor que atraviesa completamente la cápsula tumoral con o sin formación de neocápsula o nódulo satélite neoplásico, localizado fuera de la cápsula tumoral. La existencia de invasión capsular es uno de los criterios diagnósticos que distinguen ciertos tipos de tumores tiroideos malignos de sus contrapartes benignas (CF vs. adenoma folicular).

Algunos autores utilizan el término « mínimamente invasor » para describir los tumores con invasión capsular microscópica. En este grupo se han incluido también tumores que presentan invasión de vasos de pequeño calibre. El término « ampliamente invasor » se utiliza para carcinomas con invasión macroscópicamente aparente, los cuales generalmente están acompañados por otros indicadores de agresividad, como EET e invasión vascular extensa.

- **Variantes histopatológicas asociadas con evolución distinta.** Las variantes de CP con evolución desfavorable son: células altas, células columnares y células en tachuela. La variante de células altas se caracteriza por un predominio (>50%) de células cuya altura es al menos tres veces su anchura. Ocurre en pacientes de mayor edad y con estadio clínico avanzado. Se ha observado mayor tasa de recaída y supervivencia disminuida. El 80% de los casos presentan mutaciones en *BRAF*.

En la variante de células columnares se encuentran células con pseudoestratificación nuclear prominente. Tienen mayor riesgo de metástasis a distancia y mortalidad relacionada al tumor. Se encuentra mutación de *BRAF* en la tercera parte de los casos. El CP con células en tachuela no se encuentra en la clasificación de la OMS del 2004 debido a que se describió recientemente. En esta variante predominan células con aspecto en tachuela, el núcleo se

encuentra en localización apical y produce una prominencia hacia la superficie. Se ha asociado con metástasis a distancia (principalmente en pulmón) e incremento en el riesgo de muerte por la enfermedad. Al igual que los tipos histológicos descritos previamente, también se asocia a mutaciones de *BRAF*. El CP de tipo esclerosante difuso se caracteriza por afectar extensamente la glándula. Se presenta en jóvenes y se asocia con mayor proporción de metástasis ganglionares y recaída locorregional. Sin embargo, la mortalidad total parece ser baja. El CP con patrón folicular se ha subclasificado recientemente en: encapsulado (delimitado) e infiltrante (no encapsulado). El infiltrante tiene una evolución similar al convencional, mientras que el comportamiento clínico del encapsulado es más parecido al adenoma folicular, con bajo riesgo de recaída. Difieren también desde el punto de vista molecular, ya que los encapsulados suelen presentar mutaciones de *RAS*, mientras que los infiltrantes tienen mutaciones en *BRAF* V600E. La evaluación de los tumores encapsulados debe incluir un examen cuidadoso de la totalidad de la cápsula para descartar invasión capsular o vascular. Los CF que presentan solamente invasión capsular sin angioinvasión tienen una evolución favorable. Algunos tipos histológicos se asocian a síndromes familiares. La variante cribiforme morular está asociada con mutaciones en APC o de beta-catenina. El tumor tiroideo puede preceder a las manifestaciones colónicas. Por otro lado, el CF puede desarrollarse en pacientes con síndrome PTEN-tumor hamartoma. Estos pacientes presentan numerosos NT encapsulados y tienen mayor riesgo de carcinomas de mama, endometrio y hamartomas colónicos, entre otras alteraciones.

Pregunta clínica 34. ¿Cuál es el tratamiento adecuado por grupo de riesgo?

Recomendación. El esquema de tratamiento debe ser acorde al pronóstico y riesgo de recaída, por ello se recomienda usar un sistema de estratificación pronóstica que facilite las decisiones terapéuticas. Proponemos la siguiente clasificación por grupos de riesgo que integra factores pronósticos ampliamente validados. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis.

– Carcinoma papilar

- **Riesgo bajo.** Incluye a menores de 55 años con todas las siguientes características: CP convencional, tumor menor de 2 cm, sin EET ni metástasis

demostrables, con resección completa; estos pacientes tienen muy bajo riesgo de recaída y muerte⁸⁷. El objetivo es lograr el control local con mínima morbilidad, se logra con hemitiroidectomía si el tumor está confinado a un lóbulo, o tiroidectomía total si existe enfermedad multicéntrica demostrable previa a la cirugía. Dado el buen pronóstico no requieren tratamiento con yodo ni supresión de TSH⁸⁸.

- **Riesgo intermedio.** Incluye a los pacientes menores de 55 años con EET microscópica⁸⁵, o macroscópica limitada a músculos pretiroideos, o con metástasis ganglionares no voluminosas, o tumores de 2 a 5 cm, o combinaciones de estos factores; todos con resección macroscópica completa. Tienen riesgo de recaída local o regional, pero conservan un excelente pronóstico de supervivencia^{74,75}. Requieren tiroidectomía total y disección de cuello ante ganglios regionales metastásicos. El objetivo es obtener el mejor control locorregional y optimizar el efecto del ¹³¹I adyuvante, necesario para abatir el riesgo de recaída.
- **Riesgo alto.** Incluye a los pacientes mayores de 55 años con algún CP de variedad agresiva, o EET macroscópica, o extensión extraganglionar o tamaño tumoral mayor de 5 cm, con tumor residual macroscópico o con metástasis a distancia, sin importar la edad. Tienen supervivencia menos favorable^{86,89}. Debe buscarse la resección completa del tejido tiroideo normal y neoplásico más la resección de otros tejidos involucrados y ganglios regionales metastásicos, incluso la resección de metástasis a distancia si son resecables. El objeto es optimizar el control locorregional y el efecto del ¹³¹I sobre las metástasis distantes, posibles o probadas.
- **Carcinoma folicular.** Aunque el CP y CF son carcinomas diferenciados y su tratamiento es similar, existen algunas diferencias sutiles, por ello conforman solo dos grupos de riesgo²⁹:
 - **Bajo riesgo.** Incluye a pacientes menores de 55 años, con un CF invasor mínimo, menor de 2 cm y sin metástasis a distancia. El pronóstico es muy bueno. Se recurre a hemitiroidectomía ya que la multicentricidad es rara. No se requiere tratamiento adyuvante.
 - **Alto riesgo.** Incluye a los mayores de 55 años o con tumores mayores de 2 cm, o con metástasis a distancia; o tumor con angioinvasión extensa sin importar la edad. En ellos se indica la resección total del tejido tiroideo normal o neoplásico, incluso la resección de metástasis a distancia en enfermedad

oligometastásica. Se requiere tratamiento con ^{131}I y RT paliativa de metástasis óseas sintomáticas, o que amenazan con fractura o compresión medular.

Pregunta clínica 35. ¿Cómo deben prepararse los pacientes para manejo con ^{131}I ?

Recomendación. Recomendamos antes de administrar ^{131}I con fines diagnósticos o terapéuticos asegurar niveles superiores de TSH a 30 UI/ml. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. Luego de realizar la cirugía indicada, los pacientes que requieren ablación o tratamiento adyuvante o terapéutico con ^{131}I deben someterse a preparación para que la TSH se encuentre elevada y el tejido tiroideo sea ávido por el ^{131}I . La preparación es posible de tres formas:

- No administrar LT4 luego de la tiroidectomía total, o suspender su tratamiento durante 3 a 5 semanas, para que su ausencia permita incrementar las cifras de TSH por mecanismos contrarreguladores a cifras superiores a 30 UI/ml. Estas cifras deben ser corroboradas antes de administrar el ^{131}I (unos 5 días), ya que algunos pacientes no elevan la TSH en ese lapso, debido a deficiencia hipofisaria o tejido tiroideo residual funcionando no conocido^{29,92}.
- Administrar o no suspender las hormonas tiroideas, pero administrar TSH recombinante humana exógena (rhTSH) a dosis de 0.9 mg i.m. 48 y 24 horas antes de administrar ^{131}I . Es la forma más costosa pero asociada con menores molestias y mejor calidad de vida^{91,92}.
- Suspender 4 semanas antes de la fecha planeada de administración de ^{131}I la LT4, pero adicionar triyodotironina y suspenderlo una semana antes de la fecha planeada para el tratamiento con ^{131}I .

Estas dos últimas formas disminuyen las morbilidades asociadas al hipotiroidismo, como insuficiencia renal (TFG <50 mg/ml), arritmia cardíaca y depresión^{90,91}.

Además, se recomienda una dieta baja en yodo dos semanas previas al tratamiento. El yodo de la dieta compite con el ^{131}I y puede abatir su eficiencia. Por razones semejantes, no deben administrarse contrastes radiográficos yodados, por lo menos un mes antes de la radioablación⁹³⁻⁹⁵.

Pregunta clínica 36. ¿Cuáles son las dosis de ^{131}I necesarias para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. Se recomienda usar dosis variables de ^{131}I acordes a las necesidades individuales. Antes de su administración se debe descartar la presencia de tejido tiroideo residual macroscópico. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. La dosis administrada es proporcional al tejido tiroideo residual estimado al riesgo de recaída y factores pronósticos, pero la eficacia del tratamiento además está relacionada con otros factores, como avidez del tumor por el yodo, sensibilidad intrínseca del tejido neoplásico, preparación y niveles de TSH.

Hay una serie de recomendaciones de dosis de ^{131}I en mCi (milicurios) acorde al grupo de riesgo, posterior a tiroidectomía total (Fig. 4).

La ablación en pacientes de riesgo bajo es controvertida, debido a que no abate el muy bajo riesgo de recaída y no modifica la supervivencia, sin embargo, otros la justifican aduciendo que simplifica el seguimiento del paciente y facilita identificar la recaída al eliminar residuos de tejido tiroideo, la producción de Tg y la producción continua de anticuerpos anti-Tg. Creemos que la ablación está justificada si no es posible documentar con precisión la ausencia de factores de riesgo.

Existen grupos^{96,97} que han definido las categorías de respuesta al tratamiento primario, resumiéndolas en:

- **Respuesta completa:** sin evidencia de enfermedad clínica, estructural (imagen) y bioquímica (Tg suprimida <0.2 ng/ml o estimulada <1 ng/ml).
- **Respuesta bioquímica incompleta:** con un método de imagen negativo, pero niveles de Tg suprimida >1 ng/ml, Tg estimulada >10 ng/ml o elevación de los anticuerpos anti-Tg.
- **Respuesta estructural incompleta:** pacientes con enfermedad estructural o funcional por cualquier método de imagen, con cualquier nivel de Tg y/o anticuerpos anti-Tg.
- **Respuesta indeterminada:** con hallazgos inespecíficos en estudios de imagen y niveles de Tg suprimida <1 ng/ml; niveles de Tg estimulada <10 ng/ml o niveles estables anticuerpos anti-Tg.

Los efectos secundarios son dependientes de la dosis, cuando están presentes. Los más frecuentes son disfunción de glándulas salivales (16-54%) y lagrimales (11%), disfunción testicular (35-100%) y ovárica (28%). La presencia de segundos primarios es más frecuente después de los 5 años de seguimiento y con dosis acumuladas mayores de 500 mCi¹⁹⁸. Sawka, et al. evidenciaron en una RS con metaanálisis un riesgo relativo de segundos primarios en supervivientes de CDT tratados con cirugía y ablación con ^{131}I comparados a solo cirugía de 1.18-1.2. Los cánceres asociados más frecuentes son leucemia, sistema nervioso central y tracto digestivo⁹⁹.

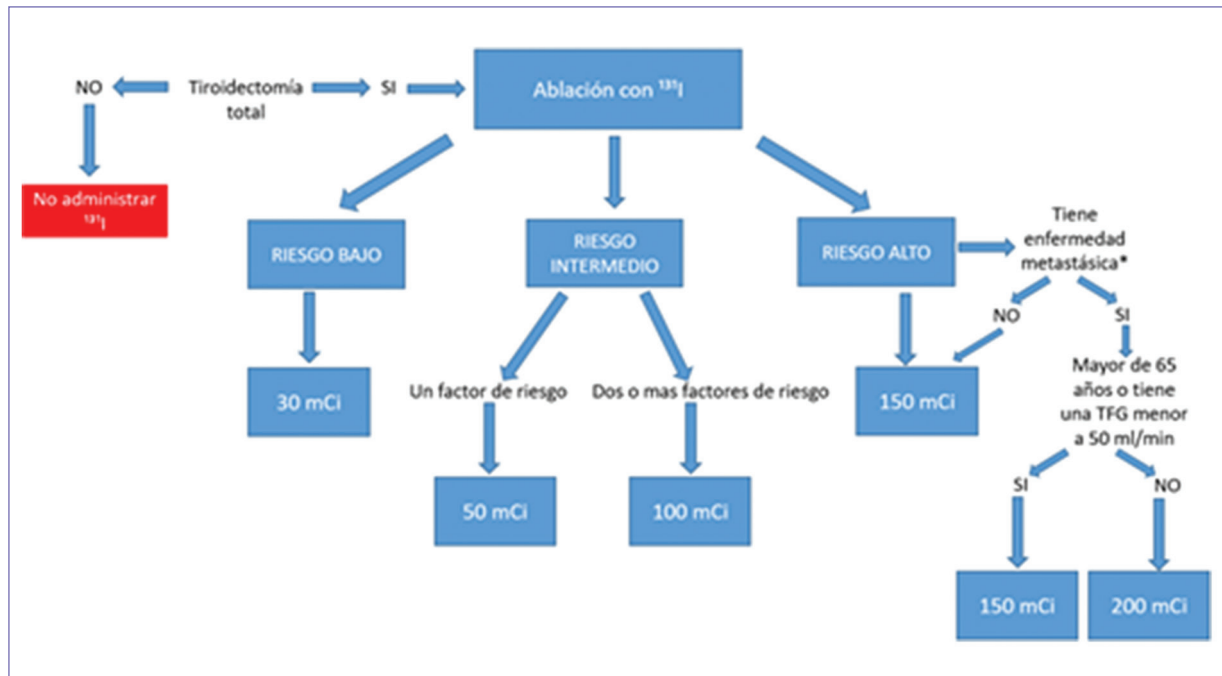


Figura 4. Dosis de ^{131}I en mCi (milicurios) según el grupo de riesgo, después de tiroidectomía total (adaptada de Tuttle, et al., 2011⁹⁶).

*Pulmonar, ganglionar mediastinal, hepática y ósea.

TFG: Tasa de filtración glomerular.

Pregunta clínica 37. ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia externa en el cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. No se recomienda el uso sistémico de radioterapia externa (RTE) ante factores pronósticos relacionados con recaída local o regional, ya que el ^{131}I es más eficiente. Nivel de evidencia 1-, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. La evidencia de la efectividad de la RTE en el CDT es limitada. La evidencia sugiere que la RTE mejora el control locorreccional en pacientes de alto riesgo de recaída, pero no existen comparaciones con ^{131}I . Basados en la información existente recomendamos su empleo, asociado o no a ^{131}I , en los escenarios siguientes¹⁰⁰:

- Enfermedad macroscópica irresecable.
- Alto riesgo de recaída: márgenes quirúrgicos positivos, extensión extracapsular ganglionar, EET, edad mayor de 50 años, variantes histológicas desfavorables, si por alguna razón el tratamiento con ^{131}I no es factible.
- Enfermedad no captante de ^{131}I .
- Metástasis óseas o cerebrales.

Las dosis recomendadas, idealmente con RT de intensidad modulada (IMRT), a áreas de bajo riesgo son 50 a 54 Gy, a áreas de riesgo intermedio (lecho tumoral, surco traqueoesofágico y compartimiento central ganglionar, nivel VI) 59.4 a 63 Gy, cuando existe enfermedad microscópica (márgenes positivos) hasta 63 a 66 Gy. En caso de enfermedad macroscópica, se recomienda administrar 70 Gy. Todos los esquemas se administran con fraccionamiento convencional de 1.8 a 2 Gy por sesión¹⁰¹.

Pregunta clínica 38. ¿Cuál es el rol de los estudios bioquímicos en el seguimiento?

Recomendación. Se recomienda practicar el seguimiento de los pacientes sometidos a resección completa del tejido tiroideo con determinaciones seriadas de Tg y anticuerpos anti-Tg, pero se debe considerar que la presencia de anticuerpos anti-Tg invalida la utilidad de las mediciones de Tg. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. El seguimiento inicia cuando se ha alcanzado el control de la enfermedad, es decir, no existe evidencia alguna de enfermedad. El seguimiento busca detectar recaída en forma oportuna para mejorar los resultados del

tratamiento. El seguimiento se hace con cuantificaciones de Tg y anticuerpos anti-Tg cada 6 meses durante 5 años y luego cada año.

Las cifras de Tg en ausencia de tejido tiroideo deben ser <2 ng/ml, o mejor aún, cercanos a 0.2 ng/ml y los anticuerpos <10 mUI/l, pero las cifras pueden variar entre distintos laboratorios. Se recomienda que las mediciones se realicen en el mismo laboratorio.

En pacientes con anticuerpos anti-Tg elevados, las cifras de Tg son imprecisas^{102,103} por ello el seguimiento se hace con rastreos con 3 a 5 mCi de ¹³¹I. Cuando el rastreo es negativo y los niveles de anticuerpos declinan se asume que se alcanzó la respuesta completa¹⁰⁴.

Pregunta clínica 39. ¿Cuál es el rol de los estudios de imagen en el seguimiento? y ¿Cuáles son las indicaciones del rastreo con yodo, tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones?

Recomendación. La US es el estudio de elección en el seguimiento del paciente sometido a lobectomía. Los estudios de imagen distintos a la US se indican cuando existen elevaciones de Tg o anticuerpos que sugieren persistencia o recaída. Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B.

Revisión de la literatura y análisis. Los estudios de imagen se indican cuando las cifras de Tg y los anticuerpos se elevan, en pacientes con hemitiroidectomía o con sospecha clínica de recaída. La estrategia varía de acuerdo con las circunstancias específicas y la disponibilidad de infraestructura o experiencia.

Si el paciente fue sometido a hemitiroidectomía o hay anticuerpos anti-Tg elevados, las mediciones de Tg no son útiles. Si el paciente fue sometido a hemitiroidectomía el seguimiento se hace con US anual. Si presenta anticuerpos elevados, lo indicado es US del cuello y TC de tórax. Si la TC no es concluyente puede estar indicada una RM de mediastino o hígado²⁹.

La indicación de PET-CT es Tg (preferible Tg >10 ng/ml) o anticuerpos elevados con rastreo con ¹³¹I negativo. También está indicado como estudio inicial en cánceres mal diferenciados. Al fenómeno de mala o nula captación de 18F-FDG por tumores bien diferenciados se le denomina *flip-flop*⁵⁶.

La PET/CT-FDG tiene importancia pronóstica, porque en la mayor parte de los pacientes con enfermedad metastásica tienen avidez por el 18F-FDG, lo que sugiere mayor agresividad, desdiferenciación y células metabólicamente activas; mientras que una PET/CT-FDG negativa predice pronóstico favorable¹⁰⁵.

Pregunta clínica 40. ¿Cuál es la periodicidad de los estudios de imagen en el seguimiento?

Recomendación. Se recomienda practicar estudios de imagen solo ante indicaciones específicas, pero la US es el estudio de elección en el paciente sometido a hemitiroidectomía. Se recomienda practicar el US en forma anual los primeros 5 años de seguimiento. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D.

Revisión de la literatura y análisis. Las guías más recientes recomiendan realizar un seguimiento con ultrasonido cervical para evaluar la zona tiroidea y los compartimentos ganglionares centrales y laterales cada 6-12 meses y luego periódicamente, dependiendo del riesgo de recurrencia y el estatus de Tg²⁹.

El resto de los estudios se solicitan ante la sospecha de recaída o persistencia con los patrones descritos en la recomendación anterior.

Pregunta clínica 41. ¿Cuál es la conducta ante la enfermedad persistente y recurrente?

Recomendación. Documentada la enfermedad con cambios estructurales en los estudios de imagen se recomienda la resección quirúrgica ante persistencia o recaída locorregional macroscópica, resecable. El ¹³¹I es poco eficiente en estas circunstancias. Nivel de evidencia 2-, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis. Documentada la persistencia o recaída, si la enfermedad es resecable se recurre a cirugía, por ejemplo, a disección del cuello o mediastinal. Si la enfermedad es irresecable pero localizada se recurre a RTE, si es irresecable y diseminada pero sensible a yodo se administra ¹³¹I terapéutico²⁹.

Si la Tg o los anticuerpos están elevados, o se ha documentado enfermedad por otro medio, pero el rastreo con ¹³¹I es negativo, se recurre a la PET-CT con 18-FDG, que evalúa mejor la extensión de la enfermedad y hace una evaluación pronóstica: un alto metabolismo se asocia a peor supervivencia¹⁰⁶. Si la enfermedad es refractaria a ¹³¹I se consideran los ICT.

Pregunta clínica 42. ¿Cuál es el papel de la inyección de etanol, la radiofrecuencia y la ablación con láser en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. Se considera la ablación no quirúrgica de lesiones tiroideas malignas como una alternativa en pacientes con riesgo elevado de morbilidad o mortalidad en caso de someterse a cirugía. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. Chong, et al., en una RS con metaanálisis de 270 pacientes con recaída local con lesiones con un promedio de 0.8 a 2.1 cm y alto riesgo quirúrgico que fueron tratados con

radiofrecuencia (1 a 3 sesiones), reportaron una disminución del volumen mayor del 50% de los casos y niveles de Tg en el 100%, respuesta completa en el 68.8% y complicaciones en el 5.8%. Los pacientes tratados con ablación con etanol (1-6 sesiones) presentaron disminución del volumen mayor al 50% en el 89.5% de los casos, respuesta completa en el 53.4% y complicaciones en el 1.6% de los casos. Ambos grupos de pacientes presentaron un seguimiento promedio de 9.4 a 65 meses¹⁰⁷.

Zhou, et al. publicaron una serie retrospectiva de 21 pacientes con tiroidectomía total y linfadenectomía central con recaída local y/o regional de CDT, con 27 lesiones menores de 15 mm y con alto riesgo quirúrgico, que fueron tratadas con 1-2 sesiones de láser guiadas por US, con seguimiento de 14.9 ± 5.9 meses, obteniéndose ablación en 24 lesiones con una sesión, ameritando una segunda sesión en las otras tres lesiones. Los niveles de Tg fueron indetectables (<0.2 ng/ml) a los tres meses de seguimiento. Las complicaciones fueron menores y autolimitadas en dos semanas¹⁰⁸.

Pregunta clínica 43. ¿Cuál es la indicación del tratamiento sistémico e inhibidores de la tirosinacinasa?

Recomendación. Se recomienda tratamiento solo ante enfermedad recurrente o metastásica irresecable y refractaria a ^{131}I , que además es sintomática o rápidamente progresiva. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. El tratamiento con quimioterapia ha sido el tratamiento sistémico durante décadas, sin embargo, solo se han publicado estudios fase II cuyos resultados reportan poca eficacia (respuesta parcial: 27.1% y respuesta completa: 2.5-3.4%); la monoterapia con adriamicina fue considerada la terapia estándar, aunque debe destacarse que no se han realizado estudios con fármacos de última generación^{109,110}. En los últimos años la investigación ha permitido la introducción de los ICT como tratamiento sistémico, con mejores resultados.

Pregunta clínica 44. ¿Cuáles son los inhibidores de tirosinacinasa aprobados para tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides?

Recomendación. El lenvatinib y el sorafenib están indicados en el tratamiento del CDT, recurrente locorregional e irresecable, o metastásico a distancia refractario a ^{131}I . Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. El lenvatinib es un inhibidor multicinasas de VEGF 1-3, FGF-R 1-4 y PDGF-R alfa, que interfiere con la angiogénesis y

linfangiogénesis, pero también inhibe al oncogén RET y C-KIT. La diferencia más importante del lenvatinib respecto a otros ICT es la habilidad de inhibir FGF-R1, por lo que representa un fármaco efectivo en caso de resistencia a inhibidores VEGF/VEGF-R. El sorafenib es una molécula pequeña que inhibe C-RAF, BRAF, RET, c-KIT, PDGF-R y VEGFR 1-3¹¹¹.

El estudio multicéntrico fase III SELECT comparó lenvatinib vs. placebo en pacientes con CDT que progresaron durante el tratamiento con ^{131}I . El objetivo fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP); 261 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir lenvatinib (24 mg/día en 28 días del ciclo) y 131 pacientes recibieron placebo. La media de SLP fue significativamente mayor en el grupo de lenvatinib: 18.3 vs. 3.6 meses ($p < 0.001$). A los 6 meses, la SLP fue de 77.5 vs. 25.4% en el grupo placebo. La respuesta fue superior con lenvatinib (64.8 vs. 1.5%; $p < 0.001$). Se logró respuesta parcial en el 63.2% y respuesta completa en el 1.5%¹¹². Las ventajas se mantuvieron en los pacientes de edad más avanzada¹¹³.

El estudio fase III DECISION evaluó sorafenib en pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico y refractario a ^{131}I , a dosis de 400 mg cada 12 h. Se incluyeron 416 pacientes, 207 en el grupo de sorafenib y 209 en el grupo placebo; se encontró superioridad en el grupo de sorafenib (SLP: 10.8 vs. 5.8 meses; $p < 0.0001$)¹¹⁴.

El lenvatinib, en comparación con el sorafenib, demostró beneficio en pacientes previamente tratados con otros ICT.

Pregunta clínica 45. ¿Cuáles son los efectos colaterales más frecuentes de los inhibidores de tirosinacinasa?

Recomendación. Se recomienda el uso de ICT aprobados solo luego de considerar cuidadosamente los beneficios y la toxicidad del tratamiento. Considere que la mayor parte de los pacientes se mantienen asintomáticos incluso con enfermedad diseminada. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis. Los eventos adversos grado 3 del lenvatinib reportados en el estudio SELECT fueron del 75.9% en el grupo de lenvatinib. Los efectos más comunes fueron hipertensión (68%), diarrea (59%), fatiga/astenia (59%), disminución del apetito (50%), pérdida de peso (46%), náusea (41%) y proteinuria (31%). Se reportaron 6 muertes: un caso de embolia pulmonar, un EVC hemorrágico, otro por deterioro del estado general de salud y 3 muertes súbitas; el 67.8% de los pacientes requirieron reducción de

dosis a 17.2 mg/día; en el 14.2% de los casos se suspendió el tratamiento por eventos adversos. La hipertensión fue de fácil manejo¹¹⁵.

En cuanto a la toxicidad del sorafenib, se reportó grado 1 o 2 en 98.6 vs. 87.6% en el grupo de placebo, siendo el síndrome de mano-pie el más frecuente (76.3%) y también diarrea (68.6%), alopecia (67.1%), *rash* o descamación (50.2%), fatiga (49.8%), pérdida de peso (46.9%) e hipertensión (40.6%). Se requirió reducción de dosis en el 64.3% de los casos y la suspensión por efectos adversos en el 18.8% de los pacientes¹¹³; esto ha sido corroborado por metaanálisis recientes^{116,117}.

Aunque no se han comparado directamente ambos fármacos, el lenvatinib parece más eficaz. Antes de iniciar tratamiento con ICT se debe considerar que estos fármacos son relativamente costosos y tóxicos, que incrementan la SLP, pero no la supervivencia global, y que muchos pacientes se mantienen asintomáticos y estables durante años solo con supresión de la TSH, por lo que un periodo de vigilancia activa inicial o considerar cirugía o RT en lesiones localizadas puede ser lo más apropiado¹¹⁸.

El tratamiento se reserva para enfermedad progresiva, sintomática o localizada en sitios que amenazan estructuras vitales no susceptibles de tratamientos locales¹¹⁹.

Investigación futura

Existen temas dentro de la guía que no tienen respuestas o que la evidencia no ha alcanzado la cobertura adecuada para dar poder a ciertas recomendaciones, por lo que mundialmente existen grupos de trabajo que se encargan de crear protocolos dirigidos a responder estas dudas. Un ejemplo de ello es el papel de la inmunoterapia en el cáncer de tiroides, en las diferentes modalidades. Existe mucho por explorar y aún hay que definir el tratamiento óptimo del cáncer de tiroides, por ello en México debemos continuar en la suma de esfuerzos para establecer grupos cooperativos y concretar protocolos que apoyen el entendimiento y contribuyan a la evidencia en la literatura global de la enfermedad.

Actualización

Se planea un periodo de actualización de la GPC para incorporar nueva evidencia científica a las recomendaciones de 2 a 3 años.

Declaración de conflictos de interés

SRR, AMA, BCS, JAGO, JEER, MLGT, CHAS, NGO, CFV, MHM, FJLR, LARR, DRS, BHH, JATT, YLBA, MAP y FJOC declaran no tener ningún conflicto de interés. RCGA ha participado como *speaker* y ha formado parte de *Advisory Boards* de Pfizer y Roche. RVV ha participado como *speaker* y ha formado parte de *Advisory Boards* de Amgen, Merck y Roche. JLMB, LVH, AGG, JAGO, BMV, MAFM, MZT, MAO y GMR recibieron honorarios como parte del grupo metodológico independiente.

Información importante

Esta GPC y los documentos que sean publicados basados en ella representan herramientas originadas por el consenso de expertos clínicos acerca de las terapias y toma de decisiones vigentes para el tratamiento del CDT. Este documento ha sido publicado para que especialistas consideren las recomendaciones clínicas y las incorporen a la toma de decisiones de su práctica clínica cotidiana. Sin embargo, estas recomendaciones no se encuentran por encima del criterio clínico independiente de cada médico y de las condiciones individuales de cada paciente.

Bibliografía

1. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. PubMed - NCBI [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov. 2012 (cited 7 May 2016). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2522084>.
2. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996; 312(7023):71-2.
3. Hunink MGM, Weinstein MC, Wittenberg E, Drummond MF, Pliskin JS, Wong JB, et al. Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014.
4. Bate L, Hutchinson A, Underhill J, Maskrey N. How clinical decisions are made. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(4):614-20.
5. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343(7829).
6. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. BMJ. 1999;318(7183):593-6.
7. Grimshaw J, Russell I. Achieving health gain through clinical guidelines. I: Developing scientifically valid guidelines. Qual Heal Care. 1993; 2(4):243-8.
8. Hayward RS. Clinical practice guidelines on trial. C Can Med Assoc J. 1997;156(12):1725-7.
9. Field MJ, Lohr KN, editoras. Guidelines for Clinical Practice. From Development to Use. Washington, DC: The National Academies Press; 1992.
10. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, editores. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (November 2012) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk
12. NIH Consensus Development Program [Internet]. Consensus.nih.gov. 2019 [cited 7 Jul 2016]. Available from: <http://consensus.nih.gov>
13. Welcome to G-I-N — Guidelines International Network [Internet]. G-i-n.net. 2019 [cited 17 Jul 2017]. Available from: <http://www.g-i-n.net>

14. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323(7308):334-6.
15. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(April):1253-63.
16. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5).
17. Lee YS, Lim H, Chang HS, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci*. 2014;29(5):676-9.
18. Xie C, Cox P, Taylor N, LaPorte S. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2016;7(1):77-86.
19. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):707-35, vi.
20. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4295-301.
21. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):809-14.
22. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-50.
23. Ebeed AE, El-harnied Romeih MA, Refat MM, Salah NM. Role of ultrasound, color doppler, elastography and micropore imaging in differentiation between benign and malignant thyroid nodules. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2017;48(3):603-10.
24. Veer V, Puttagunta S. The role of elastography in evaluating thyroid nodules: a literature review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(8):1845-55.
25. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(11):1541-52.
26. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery. *Thyroid*. 2015;25(1):3-14.
27. Hoang JK, Sosa JA, Nguyen XV, Galvin PL, Oldan JD. Imaging thyroid disease: updates, imaging approach, and management pearls. *Radiol Clin North Am*. 2015 Jan;53(1):145-16. PMID:25476178.
28. Wolinski K, Stangierski A, Ruchala M. Comparison of diagnostic yield of core-needle and fine-needle aspiration biopsies of thyroid lesions: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 Jan;27(1):431-6.
29. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
30. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748-51.
31. Singh N, Brito JP, Maraka S, Castaneda-guarderas A, Benkhadra K, Al Nofal A. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2016;53(3):651-61.
32. Madani A, Jozaghi Y, Tabah R, How J, Mitmaker E. Rare metastases of well-differentiated thyroid cancers: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2014;22(2):460-6.
33. Bongiovanni M, Spitalo A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-9.
34. Caro I. Scar sarcoidosis. *Cutis*. 1983;32(6):531-3.
35. Li L, Chen B, Zhu H, Wu S, Wei D, Zhang J. Comparison of pre-operation diagnosis of thyroid cancer with fine needle aspiration and core-needle biopsy: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15:7187-93.
36. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Beland MD, Szabunio MM, et al. Multinstitutional analysis of thyroid nodule risk stratification using the American College of radiology thyroid imaging reporting and data system. *Am J Roentgenol*. 2017;208(6):1331-41.
37. Polyzos SA, Anastasiadis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71(2):157-65.
38. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5):1941-6.
39. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3411-7.
40. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Performance of CT in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(1):154-61.
41. Nagarajan N, Najafian A, Schneider EB, Zeiger MA, Olson MT. Conventional smears versus liquid-based preparations for thyroid fine-needle aspirates: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Cytopathol*. 2015;4(5):253-60.
42. Ghajarzadeh M, Sodagari F, Shakiba M. Diagnostic accuracy of sonoe-elastography in detecting malignant thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2014;202(4):379-89.
43. Zanco K, Heller M, Elaraj D, Sturgeon C. Cost effectiveness of intraoperative pathology examination during diagnostic hemithyroidectomy for unilateral follicular thyroid neoplasms. *J Am Coll Surg*. 2013; 217(4):702-10.
44. Posillico SE, Wilhelm SM, McHenry CR. The utility of frozen section examination for determining the extent of thyroidectomy in patients with a thyroid nodule and "atypia/follicular lesion of undetermined significance". *Am J Surg*. 2015;209(3):552-6.
45. Abu-Ghanem S, Cohen O, Raz Yarkoni T, Fliss DM, Yehuda M. Intraoperative frozen section in "suspicious for papillary thyroid carcinoma" after adoption of the Bethesda System. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 155(5):779-86.
46. Kiernan CM, Solorzano CC. Bethesda category III, IV, and V thyroid nodules: can nodule size help predict malignancy? *J Am Coll Surg*. 2017; 225(1):77-82.
47. Corso C, Gomez X, Sanabria A, Vega V, Dominguez LC, Osorio C. Total thyroidectomy versus hemithyroidectomy for patients with follicular neoplasm. A cost-utility analysis. *Int J Surg*. 2014;12(8):837-42.
48. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Saggiato E, Nigri G, Crescenzi A, et al. Clinical characteristics as predictors of malignancy in patients with indeterminate thyroid cytology: A meta-analysis. *Endocrine*. 2014; 46(1):52-9.
49. Girelli ME, De Vido D. Serum thyroglobulin measurements in differentiated thyroid cancer. *Biomed Pharmacother*. 2000;54(6):330-3.
50. Giovannella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Diagnosis of endocrine disease: Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2).
51. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9804):1707-16.
52. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the united states: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2173-80.
53. Sun W, Lan X, Zhang H, Dong W, Wang Z, He L, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in CNO papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):124-32.
54. Chen L, Xu J, Bao J, Huang X, Hu X, Xia Y, et al. Diffusion-weighted MRI in differentiating malignant from benign thyroid nodules: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(1):e008413.
55. Qu N, Zhang L, Lu Z, Wei W. Risk of malignancy in focal thyroid lesions identified by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography: evidence from a large series of studies. *Tumor Biol*. 2014;35(6):6139-47.
56. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498-505.
57. Moritani S. Impact of lymph node metastases with recurrent laryngeal nerve invasion on patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(1):107-11.
58. Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: Voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery*. 2006; 139:357-62.
59. Gowd AK, Nazemi AK, Carmouche JJ, Albert TJ, Behrend CJ. Indications for direct laryngoscopic examination of vocal cord function prior to anterior cervical surgery. *Spine J*. 2016;16(10):S357-8.
60. Lang BH, Ng S, Lau LLH, Cowling BJ. A Systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid*. 2013;23(9):1087-98.
61. Macedo FIB, Mittal VK. Total thyroidectomy versus lobectomy as initial operation for small unilateral papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Surg Oncol*. 2015;24(2):117-22.
62. Goh HKC, Ng YH, Teo DTW. Minimally invasive surgery for head and neck cancer. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):281-6.

63. Sun GH, Peress L, Pynnonen MA. Systematic review and meta-analysis of robotic vs conventional thyroidectomy approaches for thyroid disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(4):520-32.
64. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh Q, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2009; 19(11):1153-8.
65. Tian W, Hao S, Gao B, Jiang Y, Zhang X, Zhang S. Comparing the diagnostic accuracy of RTE and SWE in differentiating malignant thyroid nodules from benign ones: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 400042(10):2451-63.
66. Edge SB, Byrd DR, Carducci M, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer; 2009.
67. McNamara WF, Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ, Shah JP, Patel SG, et al. Pattern of neck recurrence after lateral neck dissection for cervical metastases in papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2016;159(6):1565-71.
68. Yu WB, Tao SY, Zhang NS. Is level V dissection necessary for low-risk patients with papillary thyroid cancer metastasis in lateral neck levels II, III, and IV. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(9):4619-22.
69. Kumar S, Burgess C, Moorthy R. The extent of lateral lymph node dissection in differentiated thyroid cancer in the N+ neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(11):2947-52.
70. Hermann M, Alk G, Roka R, Glaser K, Freissmuth M. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases. *Ann Surg.* 2002; 235(2):261-8.
71. Nixon IJ, Simo R, Newbold K, Rinaldo A, Suarez C, Kowalski LP, et al. Management of invasive differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016; 26(9):1156-66.
72. Avenia N, Vannucci J, Monacelli M, Lucchini R, Polistena A, Santoprete S, et al. Thyroid cancer invading the airway: Diagnosis and management. *Int J Surg.* 2016;28:S75-8.
73. Crumley RL. Unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *J Voice.* 1994;8(1):79-83.
74. Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(9):5393-403.
75. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2011; 33(7):1052-9.
76. Keelawat S, Poumsuk U. Association between different variants of papillary thyroid carcinoma and risk-group according to AMES (age, metastasis, extent and size) classification system. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89(4):484-9.
77. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg.* 2010;34(6):1222-31.
78. Riesco-Eizaguirre G, Galofre JC, Grande E, Zafon Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(4):e17-24.
79. Fnaiss N, Soobiah C, Al-qatani K, Hamid JS, Perrier L, Straus SE, et al. Diagnostic value of fine needle aspiration BRAF(V600E) mutation analysis in papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol.* 2015;46(10):1443-54.
80. Su X, Jiang X, Xu X, Wang W, Teng X, Shao A, et al. Diagnostic value of BRAF(V600E)-mutation analysis in fine-needle aspiration of thyroid nodules: a meta-analysis. *Oncotargets Ther.* 2016;9:2495-509.
81. Choi SH, Baek JH, Lee JH, Choi YJ, Song DE, Chung KW, et al. Evaluation of the clinical usefulness of BRAFV600E mutation analysis of core-needle biopsy specimens in thyroid nodules with previous atypia of undetermined significance or follicular lesions of undetermined significance results. *Thyroid.* 2015;25(8):897-903.
82. Jinih M, Foley N, Osho O, Houlihan L, Toor AA, Khan JZ, et al. BRAF(V600E) mutation as a predictor of thyroid malignancy in indeterminate nodules: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(7):1219-27.
83. Xu B, Ghossein RA. Crucial parameters in thyroid carcinoma reporting-challenges, controversies and clinical implications. *Histopathology.* 2018;72(1):32-9.
84. Raja R. Seethala. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the thyroid gland (internet). Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition 2016 (cited 15 Jun 2017). Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-thyroid-2016-v3200.pdf>
85. Yin D, Yu K, Lu R, Li X, Xu J, Lei M. Prognostic impact of minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(52):1-5.
86. Suh S, Pak K, Seok JW, Kim IJ. Prognostic value of extranodal extension in thyroid cancer: A meta-analysis. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1324-8.
87. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014;38(1):68-79.
88. Ibrahimspasic T, Nixon IJ, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer-is there a need for radioactive iodine therapy? *Surgery.* 2012;152(6):1096-105.
89. Veronese N, Luchini C, Nottegar A, Kaneko T, Sergi G, Manzato E, et al. Prognostic impact of extra-nodal extension in thyroid cancer: A meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2015;112(8):828-33.
90. Golger A, Fridman TR, Eski S, Witterick IJ, Freeman JL, Walfish PG. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(10):1023-31.
91. Rosario PW, Borges MAR, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med.* 2008;49(11):1776-82.
92. Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(11):CD008302.
93. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid.* 2010;20(10):1129-38.
94. Sonenberg M. Low-iodine diet in the treatment of differentiated thyroid cancer with radioactive iodine. *Endocrine.* 2002;17(2):141-3.
95. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CCD, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid.* 2012;22(9):926-30.
96. Tuttle RM, Rondeau G, Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Cancer Control.* 2011;18(3):89-95.
97. Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(6):R301-10.
98. Sawka AM, Lea J, Alshehri B, Straus S, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(4):610-7.
99. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(3):479-90.
100. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck.* 2014;36(10):1391.
101. Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999;16(1):42-9.
102. Parker WA, Edeaf O, Balasubramanian SP. Long-term treatment-related morbidity in differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *Pragmatic Obs Res.* 2017;8:57-67.
103. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: A meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2754-63.
104. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009;139(5):871-90.
105. Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, Ruan LX, Wang GL, Yang SY, et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: A meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2009;30(8):639-50.
106. Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow. *Clin Nucl Med.* 2012; 37(10):953-9.
107. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Efficacy and safety of radiofrequency and ethanol ablation for treating locally recurrent thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(3):420-8.
108. Zhou W, Zhang L, Zhan W, Jiang S, Zhu Y, Xu S. Percutaneous laser ablation for treatment of locally recurrent papillary thyroid carcinoma <15 mm. *Clin Radiol.* 2016;71(12):1233-9.
109. Albero A, López JE, Torres A, De La Cruz L, Martín T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: A systematic review. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(2):R71-84.
110. Yip L. Molecular markers for thyroid cancer diagnosis, prognosis, and targeted therapy. *J Surg Oncol.* 2015;111(1):43-50.
111. Kawalec P, Malinowska-lipień I, Brzostek T, Kózka M. Expert review of anticancer therapy lenvatinib for the treatment of radioiodine- refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(12):1303-9.

112. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30.
113. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2692-9.
114. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319-28.
115. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagini A, Sabini E, Valerio L, Giani C, et al. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Oncotargets Ther.* 2016;9:6467-77.
116. Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist.* 2014;19(3):251-8.
117. Zhu C, Ma X, Hu Y, Guo L, Chen B, Shen K. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(28):44545-57.
118. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):356-8.
119. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff LA, Porterfield JR, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement. Head Neck.* 2014;36(10):1379-90.

Anexo A. Documento de alcances de la guía de práctica clínica

Título de la guía de práctica clínica

Guía de práctica clínica nacional para el manejo de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides de adultos en estadios tempranos, localmente avanzados, metastásicos y recaída.

Título abreviado

Guía de práctica clínica nacional de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides.

Antecedentes

- La Sociedad Mexicana de Oncología, en colaboración con el Consejo Mexicano de Oncología y el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica, apoyados metodológicamente por la agencia *Ibero American Agency for Development and Assessment of Health Technologies* llevarán a cabo el desarrollo de una guía de práctica clínica (GPC) que cumple con los más altos estándares internacionales sobre el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en estadio temprano, localmente avanzado, metastásico y recaída, para apoyar a los especialistas en su toma de decisiones clínicas y brindar recomendaciones puntuales sobre los distintos tópicos a este respecto.
- Esta GPC cumple con estándares bien validados publicados por distintas instituciones internacionales como el Instituto de Medicina de EE.UU. (IOM), el Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN) y la Red Internacional de Guías (GIN).
- Se llevará también una estrategia de promoción, disseminación e implementación de las recomendaciones contenidas en esta GPC para apoyar a los distintos tomadores de decisión: elaboradores de políticas en salud, administrativos, médicos especialistas y otros profesionales de la salud, así como pacientes y sus cuidadores, para lograr elevar la calidad en la atención clínica en estos pacientes.

Justificación para el desarrollo de la guía de práctica clínica

Los nódulos tiroideos (NT) se presentan hasta en un 68% de la población y serán malignos hasta en un

15%. El CDT es el más frecuente entre los endocrinos y su incidencia ha aumentado mundialmente y en México. A pesar de los distintos avances en el tratamiento interdisciplinario la tasa de mortalidad se mantiene.

Las distintas áreas de investigación se encuentran en constante desarrollo y es preciso incorporar la evidencia científica en la práctica clínica cotidiana por medio de recomendaciones clínicas basadas en evidencia que asistan a los distintos tomadores de decisión y que ayuden a mejorar la calidad de la atención, por lo que está justificada la elaboración de la GPC.

Población

Población incluida

Pacientes de 18 años o más con diagnóstico de NT e histopatológico de CDT en estadios tempranos, localmente avanzados, metastásicos o recurrentes.

Población excluida

- Patologías benignas tiroideas (p. ej., bocios, tiroiditis, hipo o hipertiroidismo).
- Cualquier cáncer tiroideo en menores de 18 años.
- Mujeres embarazadas o lactantes.
- Cáncer medular de tiroides.
- Cáncer anaplásico de tiroides.
- Linfoma tiroideo.
- Sarcoma tiroideo.
- Cáncer epidermoide tiroideo.
- Cáncer ectópico tiroideo.
- Cánceres metastásicos al tiroides.

Tópicos clínicos que no serán considerados

- Tratamiento psicológico.
- Manejo de complicaciones terapéuticas.
- Tratamiento en pacientes embarazadas.
- Consejo genético en cáncer de tiroides.

Escenarios clínicos en donde se aplicarán las recomendaciones de la guía de práctica clínica

- Segundo y tercer nivel de atención.
- Oncólogos quirúrgicos de instituciones públicas y privadas.
- Médicos nucleares en instituciones públicas y privadas.

- Radiooncólogos en instituciones públicas y privadas.
- Oncólogos médicos en instituciones públicas y privadas.
- Endocrinólogos en instituciones públicas y privadas.
- Otorrinolaringólogos en instituciones públicas y privadas.
- Cirujanos de cabeza y cuello en instituciones públicas y privadas.

Procesos clínicos que serán considerados en la guía de práctica clínica

Estadios clínicos

- Clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 7.^a edición.

Clasificación pronóstica

- Sistema de estratificación de riesgo ATA 2009.

Manejo terapéutico

- Tratamiento quirúrgico.
- Supresión tiroidea.
- Radioablación.
- Ablación con radiofrecuencia.
- Inyección de etanol.
- Ablación con láser.
- Tratamiento con radioterapia.
- Tratamiento sistémico.

Intervenciones y tratamientos que serán considerados

– Cirugía

- Lobectomía (abierta, endoscópica, robótica).
- Lobectomía + ismectomía.
- Tiroidectomía total (abierta, endoscópica, robótica).
- Disección de cuello electiva.
- Disección de cuello terapéutica.
- Disección de cuello de rescate.
- Disección de cuello de consolidación.
- Disección de cuello central.
- Disección de cuello posterolateral.
- Resecciones complejas.

– Terapia endocrina

- Sustitutiva.
- Supresiva.

– Ablación

- ¹³¹I.
- Suspensión de hormonas tiroideas.
- Estimulante de tirotropina.
- Enfermedad refractaria.
- Radiofrecuencia.
- Inyección de etanol.
- Ablación con láser.

– Radioterapia

- Radioterapia adyuvante.

– Quimioterapia

- Doxorubicina.

– Terapia biológica

- Lenvatinib.
- Sorafenib.

Desenlaces clínicos que ser evaluados

Desenlaces	Relevancia
Supervivencia global	9
Supervivencia libre de enfermedad	9
Supervivencia libre de progresión	9
Calidad de vida	8
Tasa de respuesta global	8
Incidencia de eventos adversos	8
Mortalidad relacionada con el tratamiento	8
Tiempo a la progresión	8
Recurrencia locorregional	7
Recurrencia a distancia	7

Aportaciones clínicas que consideramos de relevancia en la guía de práctica clínica

El objetivo de esta GPC es demostrar cómo debe ser el diagnóstico y tratamiento del CDT en México basados en evidencia clínica nacional e internacional.

Información adicional

Este es el primer borrador del documento de alcances de la GPC para ser revisado por el grupo *core* de desarrollo.

Anexo B. Base de datos de preguntas clínicas

Guía de práctica clínica nacional para el tratamiento de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides de adultos

N.º	Preguntas clínicas	Puntos claves
1	¿Cuándo debe realizarse una US tiroidea?	¿Cuáles son las características de una valoración ultrasonográfica?
2	¿Cuáles son las características ultrasonográficas de malignidad de un NT?	
3	¿Cuál es el estudio con mayor precisión diagnóstica de los NT?	¿Cuándo debe realizarse una BAAD a un NT? ¿Cuándo una BAAD debe ser guiada por US? ¿Cuándo debe repetirse una BAAD? ¿BAAD o Bx <i>core</i> ?
4	¿Cómo debe valorarse una tiroides con múltiples nódulos sospechosos?	
5	¿Cuáles son las características ultrasonográficas de malignidad de un ganglio linfático?	
6	¿Cuáles son las características de una citología tiroidea adecuada?	¿Cómo debe tomarse una BAAD? ¿Cuántas muestras deben tomarse? Citología de base líquida ¿Cómo debe reportarse una citología?
7	¿Cuáles son las conductas que se recomiendan según el reporte citológico?	
8	¿Cuál es la utilidad del ETO?	
9	¿Cuáles son los sistemas de estadificación recomendados en el CDT?	AJCC
10	¿Cuál es el rol de la medición de tiroglobulina, anticuerpo antitiroglobulina y calcitonina preoperatoria?	
11	¿Cuál es el rol de la laringoscopia y la valoración ultrasonográfica laríngea preoperatoria?	
12	¿Cuáles son las indicaciones del gammagrama tiroideo en NT y CDT?	
13	¿Cuáles son las indicaciones de una lobectomía y tiroidectomía total en CDT?	Lobectomía y tiroidectomía total abierta vs. endoscópica, abierta vs. robótica, endoscópica vs. robótica Radiofrecuencia Inyección de etanol Ablación con láser
14	¿Cuáles son las indicaciones de una disección de cuello electiva y terapéutica en CDT?	
15	¿Cuál es la conducta ante infiltración de los nervios laríngeos?	
16	¿Cuál es la conducta ante infiltración de la vía aérea y esófago?	
17	¿Cuáles son los criterios de inoperabilidad e irresecabilidad de un CDT?	
18	¿Cuáles son los factores pronósticos en CDT?	¿Cuál es la importancia de la evaluación de riesgo en el PO? Fc pronósticos de recaída y supervivencia ¿Cuáles son las variantes del CDT? (buen y mal pronóstico) ¿Cuál es el rol de la determinación de mutación del <i>BRAF</i> ?
19	¿Cómo debe ser el reporte patológico de la pieza quirúrgica de CDT?	

(Continúa)

Guía de práctica clínica nacional para el tratamiento de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides de adultos (Continuación)

N.º	Preguntas clínicas	Puntos claves
20	¿Cuál es el tratamiento adecuado por grupo de riesgo?	
21	¿Cómo deben prepararse los pacientes para la RAI?	
22	¿Cuáles son las dosis de RAI?	
23	¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia en CDT?	
24	¿Cuál es el rol de los estudios bioquímicos en el seguimiento?	
25	¿Cuál es el rol de los estudios imagenológicos en el seguimiento?	¿Cuáles son las indicaciones del rastreo con yodo, TC, RM y PET? Periodicidad
26	¿Cuál es la conducta ante enfermedad persistente y recurrente?	
27	¿Cuál es la indicación del tratamiento sistémico?	QT ICT ¿Cuáles son los ICT aprobados para el tratamiento de CDT?
28	¿Cuáles son los efectos colaterales más frecuentes de los ICT?	

BAAD: biopsia con aguja delgada; CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; Fc: factor; NT: nódulo tiroideo; QT: quimioterapia; RAI: radioablación con yodo; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; TT: tiroidectomía total; US: ultrasonido.

Anexo C. Estrategias de búsqueda de la literatura y términos MeSH

PubMed y Embase

((((((((((((adjuvant chemotherapy[MeSH Terms]) OR chemotherapy[MeSH Terms]) OR antineoplastic chemotherapy protocol[MeSH Terms]) OR antineoplastic chemotherapy protocols[MeSH Terms]) OR chemotherapies, combination[MeSH Terms]) OR chemotherapies, consolidation[MeSH Terms]) OR chemotherapies, induction[MeSH Terms]) OR chemotherapies, maintenance[MeSH Terms])) OR doxorubicin[Text Word]) OR doxorubicin[Title/Abstract])) AND (((((((((((("cochrane database syst rev"[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid cancer, papillary" [Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, follicular" [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title] OR Thyroid cancer[Title] OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept]))

Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept]))

((((((((((((((Fine-needle aspiration) OR cythopathology[Text Word]) OR cythopathology[Title/Abstract])) AND (((((((((((("cochrane database syst rev"[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid cancer, papillary" [Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, follicular" [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title] OR Thyroid cancer[Title] OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept]))

((((((((((((((diagnostic imaging[MeSH Terms]) OR diagnostic accuracy[Title/Abstract]) OR diagnostic accuracy[Title] OR diagnostic accuracy[Other Term]) OR imaging, magnetic resonance[MeSH Terms]) OR computed tomography scanner, x ray[MeSH Terms]) OR computed tomography scanners, x ray[MeSH Terms]) OR (computed tomography and

positron emission tomography[MeSH Terms])) OR doppler ultrasonography[MeSH Terms]) OR doppler ultrasonography, color[MeSH Terms]) OR doppler ultrasonography, pulsed[MeSH Terms]) OR color doppler ultrasonography[MeSH Terms])) AND ((((((“cochrane database syst rev”[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])) AND (((((((((((“Thyroid Neoplasms”[Mesh] OR “Thyroid cancer, papillary” [Supplementary Concept] OR “Thyroid cancer, follicular” [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept]))

((((((((((radioactiv\$ iodine[Text Word]) OR radioactiv\$ iodine[Title/Abstract]) OR iodine?131[Text Word]) OR iodine?131[Title/Abstract]) OR iodine\$ 131[Text Word]) OR iodine\$ 131[Title/Abstract]) OR radioiodine[Title/Abstract]) OR radioiodine[Text Word])) OR (((“Iodine Radioisotopes”[Mesh]) OR “Iodine Isotopes”[Mesh])) AND ((((((“cochrane database syst rev”[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])) AND (((((((((((“Thyroid Neoplasms”[Mesh] OR “Thyroid cancer, papillary” [Supplementary Concept] OR “Thyroid cancer, follicular” [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept]))

((((((((((“Thyroid Neoplasms”[Mesh] OR “Thyroid cancer, papillary” [Supplementary Concept] OR “Thyroid cancer, follicular” [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept]))

AND (((“Radiotherapy”[Mesh] OR “radiotherapy” [Subheading] OR “Radiotherapy, Adjuvant”[Mesh] OR “Radiotherapy, High-Energy”[Mesh] OR “Radiotherapy Dosage”[Mesh] OR “Brachytherapy”[Mesh] OR “Dose Fractionation”[Mesh] OR “Radiotherapy, Computer-Assisted”[Mesh] OR “Radiotherapy, Intensity-Modulated”[Mesh])) AND ((((((“cochrane database syst rev”[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract]))

((((((((((“Thyroid Neoplasms”[Mesh] OR “Thyroid cancer, papillary” [Supplementary Concept] OR “Thyroid cancer, follicular” [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept])) AND (((recombinant human thyroid stimulating hormone[Text Word]) OR recombinant human thyroid stimulating hormone[Title/Abstract])) OR (((((recombinant human thyroidstimulating hormone[Text Word]) OR Thyrogen[Text Word]) OR recombinant human thyroidstimulating hormone[Title/Abstract]) OR recombinant human thyroidstimulating hormone[Other Term]) OR Thyrogen[Title/Abstract]) OR Thyrogen[Other Term])) AND ((((((“cochrane database syst rev”[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract]))

((((((((((“Thyroid Neoplasms”[Mesh] OR “Thyroid cancer, papillary” [Supplementary Concept] OR “Thyroid cancer, follicular” [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept])) AND (((((((thyroidectomy[MeSH Terms]) OR neck dissection[MeSH Terms]) OR neck dissections[MeSH Terms]) OR lobectomy[Text Word]) OR lobectomy[Title/Abstract]) OR lobectomy[Other Term]) OR isthmectomy[Text Word]) OR isthmectomy[Title/Abstract]) OR isthmectomy[Other Term])) AND ((((((“cochrane database syst rev”[Journal]) OR meta analysis[MeSH

Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])

((((((((((((((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid cancer, papillary" [Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, follicular" [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept])) AND (((("cochrane database syst rev"[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])) AND (((Thyroxine[MeSH Terms]) OR Levothyroxine[Text Word]) OR Levothyroxine[Title/Abstract]) OR Levothyroxine[Other Term])

((((((((((((((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid cancer, papillary" [Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, follicular" [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept])) AND (((("cochrane database syst rev"[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])) AND (((((((("sorafenib" [Supplementary Concept]) OR "lenvatinib" [Supplementary Concept])) OR sorafenib[Text Word]) OR lenvatinib[Text Word]) OR sorafenib[Title/Abstract]) OR lenvatinib[Title/Abstract]) OR tyrosine kinase inhibitors[Title]) OR tyrosine kinase inhibitors[Title/Abstract])

((((((bisphosphonate[Text Word]) OR bisphosphonate[Title/Abstract]) OR ((Diphosphonates[MeSH Terms]) OR Diphosphonates[Title/Abstract]) OR Diphosphonates[Text Word])) OR denosumab[Title/Abstract]) OR denosumab[Text Word])) AND (((((((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid cancer, papillary" [Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, follicular" [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract])

OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept])) AND (((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR randomized controlled trial[MeSH Terms]) OR random allocation[MeSH Terms]) OR double-blind method[MeSH Terms]) OR single-blind method) OR clinical trial[Publication Type]) OR clinical trials[MeSH Terms]) OR clinical trial[Text Word]) OR singl*[Text Word]) OR doubl*[Text Word]) OR trebl*[Text Word]) OR tripl*[Text Word]) OR mask*[Text Word]) OR blind*[Text Word]) OR latin square[Text Word]) OR placebos[MeSH Terms]) OR placebo*[Text Word]) OR random*[Text Word]) OR research design[MeSH Terms]) OR comparative study[MeSH Terms]) OR evaluation studies[MeSH Terms]) OR follow-up studies[MeSH Terms]) OR prospective studies[MeSH Terms]) OR cross-over studies[MeSH Terms]) OR control*[Text Word]) OR prospectiv*[Text Word]) OR volunteer*[Text Word]) (((((((((((adjuvant chemotherapy[MeSH Terms]) OR chemotherapy[MeSH Terms]) OR antineoplastic chemotherapy protocol[MeSH Terms]) OR antineoplastic chemotherapy protocols[MeSH Terms]) OR chemotherapies, combination[MeSH Terms]) OR chemotherapies, consolidation[MeSH Terms]) OR chemotherapies, induction[MeSH Terms]) OR chemotherapies, maintenance[MeSH Terms])) OR doxorubicin[Text Word]) OR doxorubicin[Title/Abstract])) AND (((("cochrane database syst rev"[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid cancer, papillary" [Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, follicular" [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept]))

((((((External beam radiotherapy[Title/Abstract]) OR External beam radiotherapy[Title]) OR External beam radiotherapy[Text Word])) AND (((((((((((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid cancer, papillary" [Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer,

follicular" [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept])) AND (((((((((((radiotherapy[MeSH Terms]) OR radiotherapies[MeSH Terms])) OR radiotherapy) OR radiotherap[Text Word]) OR radiotherap[Title/Abstract]) OR radiotherap[Supplementary Concept]) OR radiotherap[Other Term])))) AND (((((((((((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR randomized controlled trial[MeSH Terms]) OR random allocation[MeSH Terms]) OR double-blind method[MeSH Terms]) OR single-blind method) OR clinical trial[Publication Type]) OR clinical trials[MeSH Terms]) OR clinical trial[Text Word]) OR singl*[Text Word]) OR doubl*[Text Word]) OR trebl*[Text Word]) OR tripl*[Text Word]) OR mask*[Text Word]) OR blind*[Text Word]) OR latin square[Text Word]) OR placebos[MeSH Terms]) OR placebo*[Text Word]) OR

random*[Text Word]) OR research design[MeSH Terms]) OR comparative study[MeSH Terms]) OR evaluation studies[MeSH Terms]) OR follow-up studies[MeSH Terms]) OR prospective studies[MeSH Terms]) OR cross-over studies[MeSH Terms]) OR control*[Text Word]) OR prospectiv*[Text Word]) OR volunteer*[Text Word]) AND Clinical Trial[ptyp])) AND (((((((((((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid cancer, papillary" [Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, follicular" [Supplementary Concept])) OR Differentiated thyroid cancer[Text Word]) OR Differentiated thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Differentiated thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title]) OR Thyroid cancer[Title/Abstract]) OR Thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Text Word]) OR metastatic thyroid cancer[Title/Abstract]) OR metastatic thyroid cancer[Supplementary Concept]))

(((((("cochrane database syst rev"[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])) AND ((thyroid nodule[MeSH Terms]) OR goiter, nodular[MeSH Terms])