

# **Cáncer diferenciado de tiroides (CDT). Estimulación de la TSH endógena con múltiples dosis de TRH y su tratamiento con <sup>131</sup>I. Experiencia de 3 años.**

**Premio Dr. Hugo Claure al Mejor  
trabajo de Investigación Clínica ,**  
Congreso de Alasbimn, Sta. Cruz de la  
SierraBolivia, 2007

**Jara Yorg, J.A<sup>1</sup>**  
**Jara, M.,**  
**Jara Ruiz, J.M..**

CEDIN “Centro de Diagnóstico y  
Tratamiento Nuclear” Asunción,  
Paraguay.

<sup>1</sup>Profesor de Medicina Nuclear y  
Endocrinología,  
Cátedra de Patología Médica,  
Universidad Nacional de Asunción y  
Director del Centro de Diagnostico y  
Tratamiento Nuclear (CEDIN) Asunción,  
Paraguay.

## **Correspondencia:**

**Dr. Jorge Antonio Jara Yorg**  
e-mail: [jorgeantoniojara@yahoo.com](mailto:jorgeantoniojara@yahoo.com)

## **Cita/Reference:**

Jara Yorg, Jorge Antonio, Jara, M y Jara  
Ruiz, J. M. Q12 Cáncer diferenciado de  
tiroides (CDT). Estimulación de la TSH  
endógena con múltiples dosis de TRH y  
su tratamiento con <sup>131</sup>I. Experiencia de 3  
años. Alasbimn Journal 10 (41): July  
2008.

Article N° AJ41-1.

<http://www.alasbimnjournal.cl/>

## Summary

La búsqueda un método alternativo a la rh-TSH para estimular el aumento de la TSH sérica previo al tratamiento con  $^{131}\text{I}$  en pacientes con CDT operados con reducción del tiempo del hipotiroidismo pre ablativo fue el propósito del trabajo que iniciamos en el año 2001 en el Paraguay utilizando múltiples dosis de TRH para estimular la TSH endógena de los pacientes para luego lograr la ablación del remanente tiroideo con  $^{131}\text{I}$ . Se conoce que la inyección de una dosis única de  $200\mu\text{U}$  de TRH por vía EV logra el aumento de la TSH endógena en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides logrando elevar la TSH entre 30 - 35 mUI/L al final de la primera hora, sin embargo, no se cuentan con datos estadísticos de los efectos de múltiples inyecciones de TRH aplicadas por vía EV o por vía IM en los pacientes operados de tiroides por CDT previamente a la ablación con  $^{131}\text{I}$ .

**Material y Método:** Desde el 2001 al 2007 doscientos pacientes operados por CDT fueron estudiados por este método en el Centro de Diagnóstico y Tratamiento Nuclear (CEDIN), 120 correspondieron a cáncer papilar y 80 a cáncer folicular. Ciento ochenta no presentaron metástasis a distancia y 20 presentaron metástasis en cuello, tórax, pelvis y columna dorsal. Tiroidectomía total se realizó en 120 y lobectomía total e istmectomía más hemilobectomía del lado contra lateral en 80. Todos fueron tratados con dosis ablativas ( $100\text{ mCi}$  ( $3.700\text{ mBq}$ ) de  $^{131}\text{I}$  excepto aquellos con metástasis que recibieron  $150\text{ mCi}$  ( $5.500\text{ mBq}$ ) previa estimulación con TRH por vía EV en dos dosis diarias por dos días con previa suspensión de L-tiroxina por 25 días antes del tratamiento reemplazándola por triyodotironina  $25\text{ mcg/día}$  por 15 días tras lo cual también fue suspendida 10 días antes de la estimulación con TRH y el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . Dos pacientes con metástasis recibieron otra dosis extra de  $150\text{ mCi}$  ( $5.550\text{ MBq}$ ) 6 meses después. Un paciente que presentó restos de tejido captante en lecho tiroideo al año de la ablación y fue nuevamente tratado con una dosis ablativa de  $100\text{ mCi}$  ( $3.700\text{ mBq}$ ). Todos los pacientes fueron internados y aislados por 48 horas.

Veinte pacientes de sexo femenino tuvieron embarazos posteriores en 1-3 años después de su dosis ablativa con productos sanos.

A todos los pacientes se les midió la TSH durante la estimulación por TRH y la tiroglobulina. El rastreo corporal total con una gamma cámara Spect LFOV (Mediso) con colimador de alta sensibilidad se realizó a los 5 días de la administración del  $^{131}\text{I}$ . Hormonoterapia de reemplazo con L-Tiroxina fue administrado a todos los pacientes por vía oral 24 horas después de la administración de  $^{131}\text{I}$ .

**Resultados:** Todos los pacientes que no presentaron metástasis lograron la ablación total de los remanentes a los 6 meses, excepto uno que fue retratado con  $^{131}\text{I}$  con una sola ampolla de estimulación de TRH lográndose la ablación total posteriormente. Las lesiones ganglionares metastásicas remitieron con una sola dosis de  $100\text{ mCi}$  ( $3.700\text{ mBq}$ ). Un paciente que presentó metástasis en columna dorsal y fue tratado con  $150\text{ mCi}$  de  $^{131}\text{I}$  mejoró extraordinariamente logrando la desaparición de sus lesiones un año después del retratamiento a los 6 meses con otra dosis de  $150\text{ mCi}$  de  $^{131}\text{I}$ . La ablación total de las lesiones pulmonares metastásicas difusas y focales también fue posible al año con dos dosis de  $150\text{ mCi}$  de  $^{131}\text{I}$ . Metástasis en calota y en cuello

desaparecieron después de tres dosis de 150 mCi (5.500 mBq). La captación del remanente tiroideo y sus metástasis ha sido muy evidente con la estimulación de la TRH. Los niveles logrados de TSH bajo estimulación han sido muy elevados al tratar dichos pacientes con dos días consecutivos alcanzando más de 200 uUI/l de TRH, por lo cual consideramos que con dos días de estimulación y suspendiendo la T3 10 días se logra el máximo efecto deseado para la ablación. La aparición de síntomas de hipotiroidismo es muy leve a los 7 días, excepto en aquellos pacientes muy añosos que toleran peor la suspensión de su hormonoterapia. La medicación con L-Tiroxina a las 24 horas fue realizada en todos los pacientes.

**Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que el uso de múltiples dosis de TRH por vía EV podría ser una nueva herramienta de bajo costo para ser utilizado en la estimulación de la TSH endógena de los pacientes con CDT operados y que deben ser tratados con radioyodo disminuyendo el tiempo de hipotiroidismo en los mismos y logrando una buena captación del radioyodo en el remanente tiroideo, los ganglios metastáticos y en las metástasis a distancia.

### **Palabras claves:**

Cáncer diferenciado de tiroides, papilar, folicular, TRH, rh-TSH, ablación con  $^{131}\text{I}$ , levotiroxina sódica.

### **Summary**

The search of an alternative method to the rh-TSH to stimulate endogenous rising of TSH previous to thyroid ablation with  $^{131}\text{I}$  in patients with CDT operated. The purpose of the work began in 2001 in Paraguay using multiple dose of TRH IV (200 $\mu\text{U}$  of TRH Threlea® Argentina) to stimulate the own TSH of patients previous to  $^{131}\text{I}$  ablation. It is known that the injection of a unique dose of 200 $\mu\text{U}$  of TRH IV achieves the increasing of the endogenous TSH in patients with differentiated thyroid carcinoma up to 30 - 35 mUI/L at the end of the first hour, however, there is not statistical data of the effects of multiple injections of TRH applied IV or IM in operated patients of DTC previous to the ablation with  $^{131}\text{I}$ .

Since 2001-2007, two hundred patients operated for DTC were studied by this method, 120 were papillary cancer and 80 follicular cancer. One hundred eighty did not have distance metastasis and 20 presented metastasis in thorax, pelvis and dorsal spine. Total thyroidectomy was carried out in 120 and total lobectomy with itsmectomy plus hemilobectomy of the other lobe in 80. All were treated with ablative dose of 100 mCi (3.700 mBq) of  $^{131}\text{I}$ , except those with metastasis which receive 150 mCi (5.500 mBq) with the previous stimulation with TRH IV with two daily dose for three days with previous suspension of L-tiroxine for 25 days and replaced by triyodotiroxine 25 mcg/d for 15 days with suspension 10 days before the stimulation with TRH and treatment with  $^{131}\text{I}$ . Two patients with metastasis received another extra dose of 150 mCi (5.500 MBq) 6 months later. One presented uptake in thyroid bed one year after the ablation received a new ablative dose of 100 mCi (3.700 mBq) of  $^{131}\text{I}$ . All the patients were interned and isolated by 48 hours.

Twenty feminine patients had later pregnancies in 1-3 years after their ablative dose with healthy products.

TSH was measured during the stimulation with TRH in all patients. Whole body scan was done with a gamma camera Spect LFOV (Mediso) with of high sensibility collimator carried out at 5 days of the administration of  $^{131}\text{I}$ . Substitutive hormonotherapy with L-Tiroxine was done to all the patients at 24 hours after the administration of  $^{131}\text{I}$ . All the patients without metastasis achieved the total ablation at 6 months except one that was depicted previously with  $^{131}\text{I}$  with a single administration of TRH and that the total ablation was achieved later on. The lymph nodes metastatic lesions remitted with a single dose of 100 mCi (3.700 mBq). A patient that presented metastases at distance improved extraordinarily, with disappearance of their lesions in dorsal spine after the re-treatment at 6 months. The total ablation of the diffuse and focal metastatic lesions in lung also were possible in one year. Metastasis in skull and in neck disappeared after two dose of 150 mCi (5.500 mBq). Increased uptake of the thyroid remnant and their metastasis has been very evident with the stimulation of the TRH. The appearance of symptoms of hypothyroidism is very light at 7 days, except in old patients that tolerate the suspension of its hormonotherapy worse.

Our results suggest that multiple dose of TRH could be a new tool to be used in the stimulation of the endogenous TSH in patients with (DTC) previously operated that they should be treated with radioiodine.

### **Key Words:**

Differentiated Thyroid Carcinoma, Papillary Thyroid Ca, Follicular Thyroid Ca, TRH, rh-TSH, I131 ablation, Na levothyroxine.

## **Propósito Antecedentes**

El cáncer diferenciado (papilar y folicular) de tiroides tiene una incidencia en diversas partes del mundo que varía de 0.5-10 casos por 100.000 habitantes y es uno de los canceres mas curables [\[1\]](#), sin embargo, algunos pacientes tienen alto riesgo de recurrencia o muerte dependiendo del estadio. La sobrevida a los 10 años del carcinoma papilar es del 93%, del folicular 85%, de las células de Hürtle 76%, del medular 75% y del anaplásico 14% [\[2\]](#).

El carcinoma papilar es multifocal y muchas veces bilateral, por lo cual el tratamiento propuesto es la cirugía (tiroidectomía total) o la lobectomía total del lado afecto con hemilobectomía del lado contra lateral y la ablación del remanente con  $^{131}\text{I}$  radioactivo [\[3\]](#).

En la evaluación del paciente con esta patología, existen varios elementos a tener en cuenta entre los cuales se pueden mencionar el tamaño del nódulo tiroideo, la presencia o no de metástasis, la elección del tipo de cirugía tiroidea a realizarse, la ablación del remanente tiroideo con  $^{131}\text{I}$  con o sin estimulación de la TSH, la adición de hormona tiroidea supletoria y los controles posteriores con el fin de evaluar la destrucción total del tejido tiroideo remanente y las metástasis si hubieren, todo lo cual está relacionado a la sobrevida y a la calidad de vida que tendrá. La recurrencia del tumor está alrededor del 30% y la mortalidad de los estadios 2 y 3 alrededor del 10% [\[4\]](#).

La Medicina Nuclear juega un papel muy importante en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones tiroideas benignas o malignas. El cáncer diferenciado de tiroides

puede ser tratado usando el  $^{131}\text{I}$ , el cual es altamente efectivo tanto para la ablación del remanente como para impedir la propagación de estas células neoplásicas a otros tejidos [\[5\]](#). En presencia de metástasis, la destrucción de estas células por medio de la radiación al captar las mismas el  $^{131}\text{I}$  es muy positiva [\[6, 7, 8\]](#).

La ablación total requiere una dosis de 300 Gy en el tejido tiroideo remanente, por lo cual la disimetría puede ser mas precisa para estimar la dosis de  $^{131}\text{I}$  que debe darse [\[5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12\]](#). El dosaje en suero de tiroglobulina y el rastreo corporal total con dosis adecuadas de  $^{131}\text{I}$  realizadas en forma rutinaria cumplen un papel muy importante en la evaluación de estos pacientes y en su seguimiento posterior lo cual precisa una suspensión previa de la hormonoterapia supletoria con L-tiroxina o mediante el uso de la estimulación por rh-TSH (TSH recombinante -Thyrogen Genzyme, Cambridge, Mass) que eleva el nivel sérico de la TSH a fin de lograr una buena captación del  $^{131}\text{I}$  por el remanente tiroideo, de las recurrencias locales y/o las metástasis a distancia por lo cual el tratamiento debe ser hecho en el momento de la máxima elevación de la TSH sérica.

Normalmente después de la cirugía tiroidea, la TSH empieza a aumentar a las 2 semanas alcanzando el pico máximo entre la cuarta y la octava semana. El tiempo de elevación de la TSH varía de paciente a paciente debido al metabolismo variable de la T4 circulante y la almacenada, sin embargo, 6-8 semanas es suficiente para que el 90% de los pacientes alcancen niveles elevados de TSH [\[9\]](#). Este es el momento de máxima captación, por lo cual la ablación del remanente tiroideo con  $^{131}\text{I}$  sería más exitosa si se elige el método de suspensión de la hormonoterapia supletoria por L-Tiroxina.

La ablación del remanente tiroideo es mejor cuando los niveles de la TSH son más de 30  $\mu\text{IU/ml}$  habiendo sido demostrado que una adecuada estimulación de la TSH es un requisito esencial para la ablación completa [\[7\]](#).

Como la T4 o Levotiroxina sódica contiene 66% de yoduro, al administrar una dosis de reemplazo de 200 mcg de L-Tiroxina a un paciente por via oral, éste recibe 112 microgramos de yoduro, por lo tanto se debe pensar en reducir los niveles de yoduro en el suero del paciente para una mejor captación del remanente glandular y su ablación. Cuando se utiliza la TSH recombinante para estimular la TSH, normalmente un mes antes de la administración de rh-TSH se reemplaza la T4 por triyodotironina. Si administramos 25 a 37 mcg de T3 a los pacientes, éstos llegarán a ser más rápidamente hipotiroideos y captarán mejor el  $^{131}\text{I}$  que utilizando la T4.

El hipotiroidismo resultante al suspender la hormonoterapia de reemplazo con T4 a menudo es pobremente tolerado por algunos pacientes, por lo cual el método de elección para la ablación tiroidea sería el uso de la rh-TSH, pero debido a su elevado costo (>1.000 dólares) se vuelve inaccesible al uso rutinario en la mayoría de los pacientes en Latinoamérica, Africa y en otras partes del mundo que no dispongan de un sistema de salud que pueda cubrir dicho costo.

Los resultados obtenidos del RCT con  $^{131}\text{I}$  en pacientes con carcinoma tiroideo que utilizaron rh-TSH comparados con aquellos que suspendieron la administración de la hormona tiroidea fueron similares [\[11, 12, 13\]](#)

Dos métodos de preparación de los pacientes para la ablación tiroidea están disponibles actualmente, uno es el retiro de hormona supletoria ( L-T4) durante 4 semanas y la

medición de la TSH sérica cuyo nivel debe estar por encima de 30uU/L antes de la administración de <sup>131</sup>I [\[13\]](#).

El segundo método consiste en la administración de la rhTSH (Thyrogen, Genzyme Transgenics Corporation, Cambridge, MA) con la inyección I.M. de 0.9 mg de rhTSH en 2 días consecutivos y el tratamiento con radioyodo 24 horas después por vía oral. Esto logra evitar el hipotiroidismo y sus efectos desagradables en los pacientes que son incapaces de tolerar al suspender por muchos días la L-T4 supletoria y a los que no generan una TSH elevada, sin embargo es importante destacar que a los pacientes se les aconseja una dieta con bajo contenido de yodo por un período de 3 semanas antes de la administración de la rh TSH y el <sup>131</sup>I en los países con yoduria alta [\[11, 12, 13\]](#). La rh-TSH eleva el nivel de la TSH sérica logrando una buena captación de los restos tiroideos y de las metástasis. En caso de contaminación con yoduro, la administración del radioyodo debe post ponerse durante 3 meses.

La búsqueda un método alternativo a la rh-TSH para estimular el aumento de la TSH sérica endógena previamente al tratamiento con <sup>131</sup>I en los pacientes con CDT operados fue el propósito del trabajo que iniciamos en el año 2001 en el Paraguay, y el OIEA apoyó al inicio este proyecto utilizando múltiples dosis de TRH para estimular la propia TSH de los pacientes bajo un protocolo de investigación utilizando ampollas de 200μU de TRH ( Threlea® Argentina) administradas por vía EV a los pacientes en dosis múltiples para someterlos luego al tratamiento con <sup>131</sup>I.

Se conoce que la inyección de una dosis única de 200μU de TRH por vía EV logra el aumento de la TSH endógena en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides logrando elevar la TSH entre 30 - 35 mUI/L al final de la primera hora por Ismailov y colaboradores, sin embargo, no se cuentan con datos estadísticos de los efectos de múltiples inyecciones de TRH aplicadas por vía EV o por vía IM en los pacientes operados de tiroides por CDT previamente a la ablación con <sup>131</sup>I.

## **Objetivo**

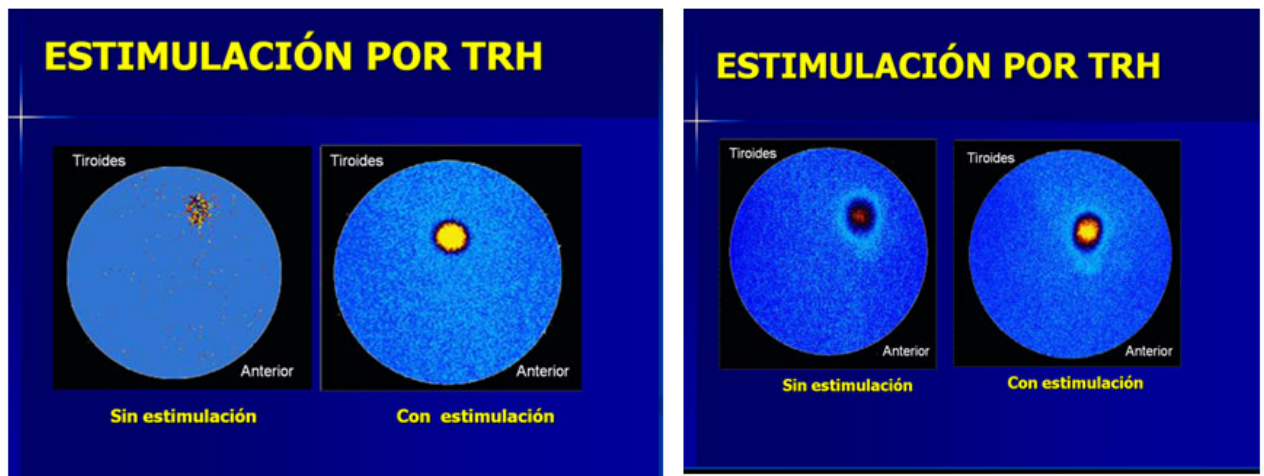
La ablación del remanente tiroideo y sus metástasis en los pacientes operados por carcinoma diferenciado de tiroides realizado con <sup>131</sup>I con estimulación previa de la TSH endógena por múltiples dosis de TRH por vía EV.

## **Material y Método**

En el 2001, empezamos a comparar tres diferentes métodos de estimulación de la secreción de la TSH endógena en 70 pacientes con CDT y un grupo control de 20 utilizando múltiples dosis de TRH administradas por vía EV en los candidatos a la ablación total del remanente tiroideo y de sus metástasis con <sup>131</sup>I. Dicha investigación sirvió de base al presente trabajo y fue presentada en el congreso de Alasbimn en Punta del Este, Uruguay en el año 2005. (Fig 1-2-3-4).



**Figuras 1 – 2.** Grados de inducción de la TSH sérica después de la infusión de múltiples inyecciones de 200 $\mu$ U TRH previa a la administración de la terapia con  $^{131}$ I en pacientes operados por carcinoma diferenciado de tiroides.



**Figuras 3-4 :** Pre y post Estimulación con TRH.

Desde ese tiempo hasta el 2007 doscientos pacientes operados (Tabla 1) por CDT fueron estudiados por este método, 120 correspondieron a cáncer papilar y 80 a cáncer folicular.

**Tabla 1. Características de los 200 pacientes con CDT.**

Característica	N° (%)
Sexo femenino	160 (80%)
Sexo masculino	40 (20%)
<b>Tipo de cáncer:</b>	
Papilar	120
Folicular	80
<b>Tipo de cirugía:</b>	
Tiroidectomía total	120
Lobectomía + Istmectomía+ Hemilobectomía	80

<b>Tipo de Tratamiento:</b>	
Cirugía + I-131	200
<b>Sitios de concentración del 131I</b>	
Sin Captación	12
Lecho glandular	168
Lecho glandular y otro lugar cervical	13
Intratorácico	2
Pulmonar difuso	1
Pulmonar focalizado	1
Esqueleto	1
Cráneo	2
<b>Dosis de 131I</b>	
100 mCi ( 3.700 mBq)	180
150 mCi ( 5.500 mBq)	20
<b>Retratamiento con 131I</b>	
100 mCi (3700 mBq)	1
150 mCi (5.500 mBq)	2

Ciento ochenta no presentaron metástasis a distancia y 20 presentaron metástasis en tórax, pelvis y columna dorsal.

Tiroidectomía total se realizó en 120 y lobectomía total e itsmectomía más hemilobectomía del lado contra lateral en 80. Todos fueron tratados con en dosis ablativas (100 mCi .(3.700 mBq) de <sup>131</sup>I previa estimulación con TRH por via EV en dos dosis diarias por 2 días con previa suspensión de L-tiroxina por 25 días antes del tratamiento reemplazándola por triyodotironina 25 mcg/día por 15 días tras lo cual también fue suspendida 10 días antes de la estimulación con TRH y el tratamiento con <sup>131</sup>I

Veinte de ellos con metástasis a distancia recibieron 150 mCi de <sup>131</sup>I (5.550 mBq) y dos recibieron otra dosis extra de 150 mCi ( 5.550 MBq) 6 meses después.

Un paciente que presentó restos de tejido captante en lecho tiroideo al año de la ablación y fue nuevamente tratado con una dosis ablativa de 100 mCi.(3.700 mBq). Todos los pacientes fueron internados y aislados por 48 horas.

Veinte pacientes de sexo femenino tuvieron embarazos posteriores en 1-3 años después de su dosis ablativa con productos sanos.

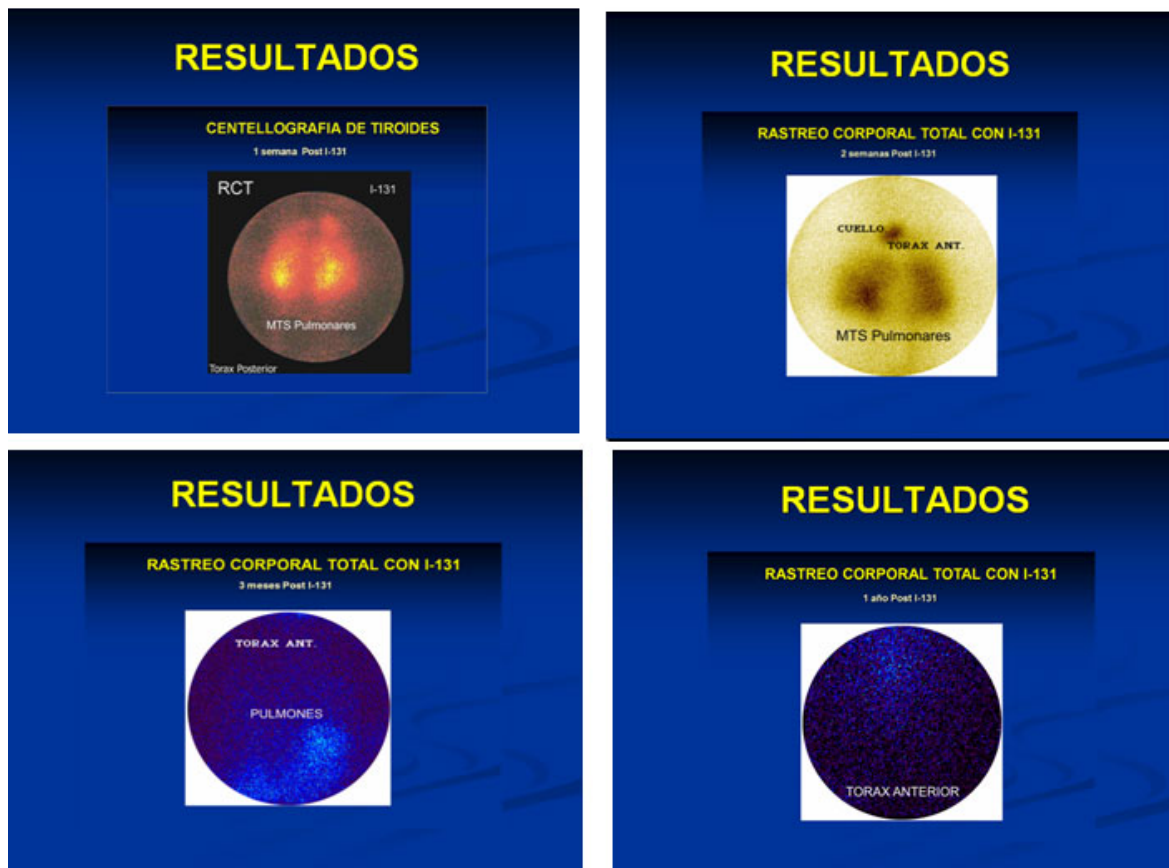
A todos los pacientes se les midió la TSH durante la estimulación por TRH y la tiroglobulina. El Rastreo Corporal Total con una gammacamara Spect LFOV (Mediso) con colimador de alta sensibilidad se realizó a los 5 días de la administración del <sup>131</sup>I.

Hormonoterapia de reemplazo con L-Tiroxina y triyodotironina fue administrado a todos los pacientes por via oral 24 horas después de la administración de  $^{131}\text{I}$

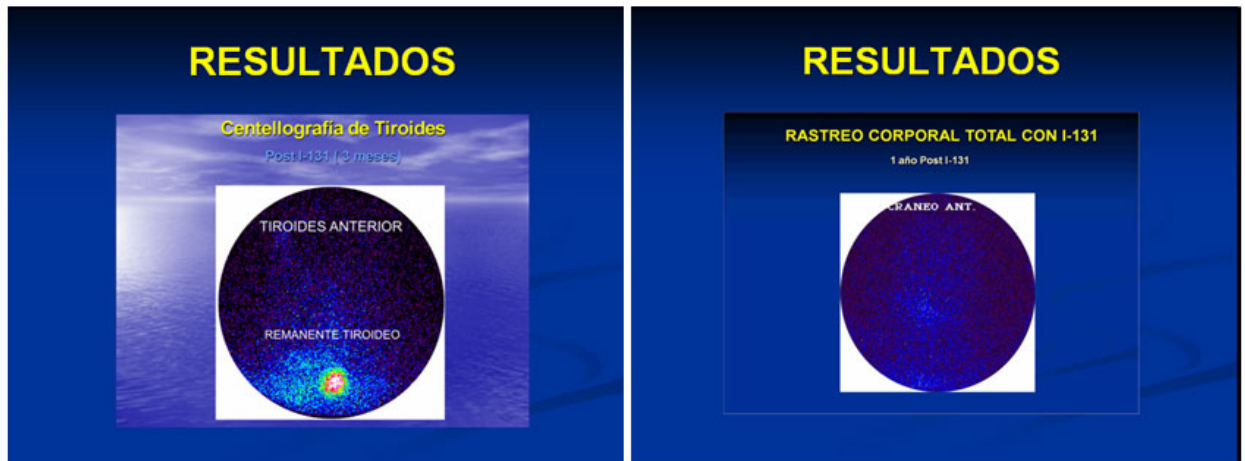
## Resultados

Todos los pacientes que no presentaron metástasis lograron la ablación total de los remanentes a los 6 meses durante su control realizado excepto uno que fue retratado con  $^{131}\text{I}$  con una sola administración de TRH previamente y que se logró la ablación total posteriormente.

Los pacientes que presentaron metástasis a distancia mejoraron extraordinariamente, uno de ellos con desaparición de sus lesiones metastasicas en columna dorsal (Figura 5-6) después del retratamiento a los 6 meses. La ablación total de las lesiones pulmonares metastasicas difusas y focales también fue posible al año (Imagen 4-5).



**Figura 4-5** Metástasis pulmonares pre y post tratamiento con I-131 con estimulación previa de TRH



**Figura 6-7** Remanente tiroideo pre y post ablación tiroidea con TRH.

Metástasis en calota y en cuello desaparecieron después de dos dosis de 150 mCi. Las lesiones ganglionares metastásicas remitieron con una sola dosis de 100 mCi.

La captación del remanente tiroideo y sus metástasis ha sido muy notorio con la estimulación de la TRH. Los niveles logrados de TSH bajo estimulación han sido muy elevados al tratar dichos pacientes con tres días consecutivos alcanzando aun 300 uUI/l de TRH, por lo cual consideramos que con dos días de estimulación y suspendiendo la T3 por 7- 10 días se logra el máximo efecto deseado para la ablación.

La aparición de síntomas de hipotiroidismo es muy leve a los 7 días, excepto en aquellos pacientes muy añosos que toleran peor la suspensión de su hormonoterapia.

La rápida medicación a las 24 horas después de la dosis terapéutica produce un efecto de mejoría y tolerancia a los pacientes durante su tratamiento.

## Discusión

Sabemos que la respuesta al  $^{131}\text{I}$  es notable en las metástasis de tejidos blandos siendo muy difícil la ablación total en los huesos, sin embargo en nuestra casuística hemos logrado en casi todos los pacientes excepto una que en estadio 4 ha acudido a nuestro auxilio y que no ha sido incluido en el presente trabajo.

A pesar del éxito del tratamiento innovador que hemos creado e introducido creemos que debe ser considerada una metodología muy eficaz en el logro de la mejoría rápida y una alternativa para el tratamiento de los pacientes con CDT.

Sin embargo, nuevos trabajos serán necesarios para mejorar la técnica de su aplicación y su instauración en la terapéutica oncológica de la patología maligna tiroidea a bajo costo.

El costo total del tratamiento estimulando la TSH con múltiples dosis de TRH esta al alcance de todos pues es de 40 dólares aproximadamente.

## Conclusión

La terapéutica del CDT con est mulación por TRH es una innovación en el arsenal terapéutico del carcinoma diferenciado de tiroides. Nuestros resultados sugieren que la TRH podría ser usada para estimular la TSH endógena de los pacientes con (CDT) Carcinoma Diferenciado de Tiroides previamente operados y que deben ser tratados con radioiodo con bajo costo y al alcance de toda la población.

## Bibliografía

1. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents Vol 6. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1992. (IARC scientific publications n° 120).
2. SA et all. Relative survival in 10 years. *Hundahl Cancer* 1998; 83:2638-48).
3. Schlumberger, M.J. Papillary and Follicular Thyroid carcinoma *N Eng J Med*, Volume 338, Number 5, January 29, 1998.
4. Recurrency of tumor and death by Cáncer. Mazzaferri y Jhaing. *Thyroid Today* Volume XVIII, 3, 1995.
5. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *Engl J Med* 1983;309:937-41.
6. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history ,treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
7. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:1063-75.
8. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
9. Maxon HR III, Englaro , Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well differentiated thyroid cancer- a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J. Nucl. Med* 1992; 33:1132-6.
10. S. V. Hilts, D. Hellman, J. Anderson, J. Woolfenden, J. Van Antwerp, and D. Patton Serial TSH Determination after T3 Withdrawal or Thyroidectomy in the Therapy of Thyroid Carcinoma *J. Nucl. Med.* 1979;20:928-932.
11. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N. Eng J Med* 1997;337:888-96.
12. Samuel AM, Rajashekharrao B Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Cancer *W.J. Nucl. Medic* , Vol 5, Number 3, July 2006.
13. Task Force Sociedad Latinoamericana de Tiroides- Nov. 2007.