

# Ablación por láser o radiofrecuencia en el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides

CT 2019/02

CONSULTAS TÉCNICAS

**avalia-t**

Axencia de Avaliación de  
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia



# **Ablación por láser o radiofrecuencia en el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides**

**CT2019/02**

Santiago de Compostela, noviembre de 2018

## **Autores**

*María del Carmen Maceira Rozas*

*Paula Cantero Muñoz*

*Fátima Carmela Mori Gamarra*

## **Dirección avalia-t**

*María José Faraldo Vallés*

## **Documentalista**

*Beatriz Casal Acción*

**XUNTA DE GALICIA**

**Consellería de Sanidad - Servicio Gallego de Salud**

**Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)**

**Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t**

Para citar este documento:

Maceira-Rozas MC, Cantero-Muñoz P, Mori-Gamarra FC. Ablación por láser o radiofrecuencia en el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t 2019. Consultas Técnicas; CT2019/02.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (Avalia-t) agradece al **Dr. Iñaki Argüelles Jiménez** del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t**, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

**Declaración de intereses:** los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflictos de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

**Unidade de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t**  
**Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)**  
**Servicio Gallego de Salud**

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

**Teléfono:** 881 541831 **Fax:** 881 542854

**Página web:** <http://avalia-t.sergas.es>

**Correo electrónico:** [avalia-t@sergas.es](mailto:avalia-t@sergas.es)

**DL:** C 926-2019

# ÍNDICE

---

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>7</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>11</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>13</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>15</b>
1.1 La patología .....	15
1.2 Descripción de la tecnología .....	21
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>3 MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
3.1 Búsqueda bibliográfica .....	29
3.2 Criterios de la selección de los estudios .....	30
3.3 Extracción de datos y síntesis de la evidencia .....	31
3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios .....	31
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>33</b>
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica .....	33
4.2 Resultados de los estudios sobre los distintos tratamientos .....	34
4.3 Recomendaciones y directrices de guías y organismos .....	53
4.4 Estudios en marcha .....	54
<b>5 CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN</b> .....	<b>55</b>
5.1 Aspectos económicos .....	55
5.2 Aspectos organizativos .....	55
<b>6 DISCUSIÓN</b> .....	<b>57</b>
6.1 Discusión de la metodología .....	57
6.2 Discusión de los resultados .....	61
6.3 Discusión de los aspectos económicos y organizativos .....	69
6.4 Futuras investigaciones y limitaciones del estudio .....	69
<b>7 CONCLUSIONES</b> .....	<b>73</b>
<b>8 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>75</b>
<b>9 ANEXOS</b> .....	<b>83</b>
<b>ANEXO A. BASES DE DATOS CONSULTADAS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.</b> .....	<b>83</b>
<b>ANEXO B. TABLAS DE EVIDENCIA.</b> .....	<b>87</b>
<b>ANEXO C. ARTÍCULOS EXCLUIDOS</b> .....	<b>99</b>
<b>ANEXO D. NIVELES DE EVIDENCIA.</b> .....	<b>101</b>
<b>ANEXO D. VALORACIÓN DE SESGOS DE LOS ESTUDIOS</b> .....	<b>102</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

---

<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>AMSTAR</b>	<i>A MeaSurement Tool to Assess Reviews</i>
<b>ATA</b>	<i>American Thyroid Association</i>
<b>BAG</b>	Biopsia con aguja gruesa
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>GPC</b>	Guía de práctica clínica
<b>I<sup>2</sup></b>	Índice de heterogeneidad de Higgin
<b>ICSIII</b>	Instituto de Salud Carlos III
<b>IHE</b>	<i>Institute of Health Economics</i>
<b>IRM</b>	Resonancia Magnética
<b>LITT</b>	Láser intersticial terapia tumoral
<b>mRECIS:</b>	<i>Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>Nd:YAG</b>	<i>Neodimium: Ytrium Aluminium Garnet</i>
<b>NE</b>	Nivel de evidencia
<b>PAAF</b>	Punción aspiración aguja fina
<b>RECIS1.1</b>	<i>Response evaluation criteria in solid tumors 1.1</i>
<b>REDECAN</b>	Red Española de Cáncer
<b>RedETS</b>	Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
<b>RF</b>	Radiofrecuencia
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SIR</b>	<i>Society of Interventional Radiology</i>
<b>TAC</b>	Tomografía axial computerizada
<b>Tg</b>	Tiroglobulina





## LISTA DE TABLAS

---

Tabla 1. Clasificación de los estadios en el cáncer tiroideo diferenciado y anaplásico según la AJCC/TNM .....	20
Tabla 2. Bases de datos de literatura biomédica .....	29
Tabla 3. Criterios de inclusión exclusión de los estudios .....	30
Tabla 4. Características de los estudios incluidos para la valoración del láser intersticial terapia tumoral.....	36
Tabla 5. Seguridad: Complicaciones y efectos adversos encontradas en los estudios que realizan termoablación con láser .....	38
Tabla 6. Efectividad: cambio de volumen o diámetro, concentración Tg y recurrencia en estudios sobre láser intersticial terapia tumoral .....	41
Tabla 7. Características de los artículos incluidos para el estudio de la ablación por radiofrecuencia en cáncer recurrente de tiroides .....	45
Tabla 8. Seguridad: Complicaciones y efectos adversos notificados en los estudios que realizan ablación con radiofrecuencia en cáncer recurrente de tiroides .....	48
Tabla 9. Efectividad: datos de los artículos sobre ablación con radiofrecuencia en el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides.....	52
Tabla 10. Resumen de recomendaciones de la guía de la Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea sobre tratamiento de cáncer recurrente de tiroides mediante ablación por radiofrecuencia.....	53

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1 Anatomía glándula tiroidea .....	15
Figura 2: Diagrama de flujo de estudios incluidos.....	33



## JUSTIFICACIÓN

---

La “Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento” ha solicitado a la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t (ACIS) dos informes sobre el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides, mediante dos procedimientos mínimamente invasivos, por un lado, la ablación con láser y por otro la ablación con radiofrecuencia. En ambas técnicas, el objetivo es evaluar la evidencia sobre la efectividad y seguridad de los procedimientos. Dado que los pacientes diana de las solicitudes son los mismos, se decidió hacer un único informe sobre la “Ablación por láser o radiofrecuencia del cáncer recurrente de tiroides”, y poder así comparar estos dos tratamientos y ayudar en la toma de decisión sobre su posible incorporación en la cartera de servicios del sistema gallego de salud.

En la actualidad, el cáncer recurrente de tiroides es tratado mediante una intervención quirúrgica, con lo que esto implica, tanto a nivel de riesgo como de efectos secundarios. Por ello, a nivel internacional y nacional se están introduciendo procedimientos mínimamente invasivos de carácter ambulatorio, como son la ablación con láser y la ablación con radiofrecuencia, con el objetivo de aumentar la eficiencia, disminuir los efectos secundarios y optimizar los recursos, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.



## RESUMEN

---

**Introducción:** El cáncer de tiroides se desarrolla en los tejidos de la glándula tiroides. El tratamiento estándar es la cirugía, sin embargo, en pacientes con altos riesgos quirúrgicos (pacientes deteriorados o con varias intervenciones) o que no quieren operarse, deben buscarse otras alternativas. Los procedimientos mínimamente invasivos como son la ablación por láser (LITT: láser intersticial terapia tumoral) o la ablación por radiofrecuencia (RF) pueden ser una de las alternativas.

**Objetivos:** Evaluar mediante revisión sistemática el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides mediante ablación por láser o radiofrecuencia en relación con su efectividad y seguridad frente a cirugía como terapia estándar.

**Métodos:** Se ha realizado una revisión de la literatura científica hasta mayo de 2018 en las siguientes bases de datos especializadas en informes de evaluación y revisiones (HTA (CRD database), INAHTA y Cochrane), en bases de datos generales (Medline (PubMed), Embase (Ovid SP) o ISI) y se realizó una búsqueda en bases de datos de proyectos de investigación en curso (Clinicaltrials.gov). Dos revisoras de forma independiente leyeron y seleccionaron los artículos siguiendo unos criterios de selección previamente establecidos. Esta información se sintetizó en las tablas de evidencia.

**Resultados:** La búsqueda bibliográfica aportó 328 artículos de los cuales se leyeron a texto completo 20 y se seleccionaron 6 para su inclusión, posteriormente fueron incluidos 3 estudios más que no aparecieron en la búsqueda. Se seleccionaron para el tratamiento mediante ablación por RF, 2 revisiones sistemáticas con metanálisis, que incluían 7 estudios cada uno, los mismos en ambas revisiones, 3 estudios de series de casos posteriores a las revisiones y una guía de práctica clínica también posterior. En el caso del LITT solo se han incluido, 3 series de casos.

Los resultados obtenidos para pacientes tratados con LITT, muestran con respecto a la seguridad, una baja tasa de complicaciones mayores (0 %) y una tasa de complicaciones menores y efectos secundarios alta (62 %), aunque remiten en poco

tiempo. Con respecto a la efectividad se redujo de forma significativa la concentración sérica de la Tg, así como el diámetro y volumen del nódulo entre los valores basales y los encontrados al final del seguimiento, fuera a los 12 meses o 24 meses. La recurrencia presentada en los estudios es muy variable entre los estudios. En el caso del tratamiento mediante ablación por RF, no se han notificado complicaciones que amenacen la vida, pero si complicaciones mayores con una tasa del 6.6 %, siendo la más frecuente disfonía transitoria (3.2 %). En las complicaciones menores, la ablación por RF presenta una tasa del 4.1 %, siendo la más frecuente el dolor. En el estudio de la efectividad, tanto la reducción del volumen, como del diámetro, así como de la concentración de Tg es significativa a favor de la ablación con RF cuando analizamos los valores basales vs postratamiento ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.001$  y  $p = 0.05$  respectivamente).

**Conclusiones:** Este trabajo proporciona un resumen de la literatura actual sobre la seguridad y efectividad de la ablación por láser o por radiofrecuencia en pacientes con cáncer recurrente de tiroides. Estos procedimientos no se solapan con los métodos convencionales como la cirugía y la terapia con yodo radiactivo, dado que los pacientes destinados a estos procedimientos presentan alto riesgo quirúrgico o se niegan a la cirugía. Ambos tratamientos son bien tolerados por los pacientes, con pocas complicaciones mayores y con complicaciones menores que se solucionan con el tiempo; además, se han mostrado como procedimientos eficaces en la reducción del volumen del tumor, así como en la reducción de la concentración sérica de hormona tiroidea.

Sin embargo, son necesarios estudios multicéntricos para definir la selección de pacientes y aclarar las ventajas y limitaciones de ambos procedimientos. Especialmente en la ablación mediante láser, donde el tamaño muestral es muy pequeño.

## SUMMARY

---

**Introduction:** Thyroid cancer develops in the tissues of the thyroid gland. The standard treatment is surgery, although in patients with high surgical risks (deteriorated patients or patients who have undergone several procedures) or who do not want to have surgery, other alternatives should be sought. Minimally invasive procedures such as laser ablation (ILTT: Interstitial Laser Tumour Therapy) or radiofrequency ablation (RF) may be one of the alternatives.

**Aims:** To evaluate by means of a systematic review the treatment of recurrent thyroid cancer by laser or radiofrequency ablation, with regard to its effectiveness and safety in comparison to surgery as standard therapy.

**Methods:** A review of the scientific literature was carried out until May 2018 in the following databases specialising in evaluation reports and reviews (HTA (CRD database), INAHTA and Cochrane), in general databases (Medline (PubMed), Embase (Ovid SP) or ISI), and a search was carried out in databases of ongoing research projects (Clinicaltrials.gov). Two independent reviewers read and selected articles according to pre-established selection criteria. This information was summarised in the evidence tables.

**Results:** The bibliographic search yielded 328 articles, of which 20 were read in full and 6 were selected for inclusion. Subsequently, three more studies that did not appear in the search were included. For treatment by RF ablation, two systematic reviews with meta-analysis were selected, each including seven studies (the same in both reviews), three post-review case series studies, and one post-review clinical practice guide. In the case of ILTT, only 3 case series were included.

With regard to safety, the results obtained for patients treated with LITT show a low rate of major complications (0 %) and a high rate of minor complications and side effects (62 %), although they remit in a short time. In terms of effectiveness, the serum concentration of Tg was significantly reduced, as well as the diameter and volume of the nodule between the basal values and those found at the end of the

follow-up, whether at 12 months or 24 months. There was a very variable recurrence rate between the studies.

In the case of RF ablation treatment, no life-threatening complications were reported, although major complications were, with a rate of 6.6%, the most frequent of which was transient dysphonia (3.2%). In terms of minor complications, RF ablation has a rate of 4.1%, the most frequent being pain. In the effectiveness study, both volume and diameter reduction, as well as Tg concentration reduction is significantly in favour of RF ablation when analysing baseline vs. post-treatment values ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.001$  y  $p = 0.05$  respectively).

**Conclusions:** This paper provides a summary of the current literature on the safety and effectiveness of laser or radiofrequency ablation in patients with recurrent thyroid cancer. These procedures do not overlap with conventional methods such as surgery and radioactive iodine therapy, as patients destined for these procedures are at high surgical risk or refuse surgery. Both treatments are well tolerated by patients, with few major complications and with minor complications that resolve over time; in addition, they have been shown to be effective in reducing tumour volume, as well as in reducing the serum thyroid hormone concentration.

Nevertheless, multicentre studies are necessary in order to define the selection of patients and to clarify the advantages and limitations of both procedures, especially laser ablation, for which the sample size is very small.

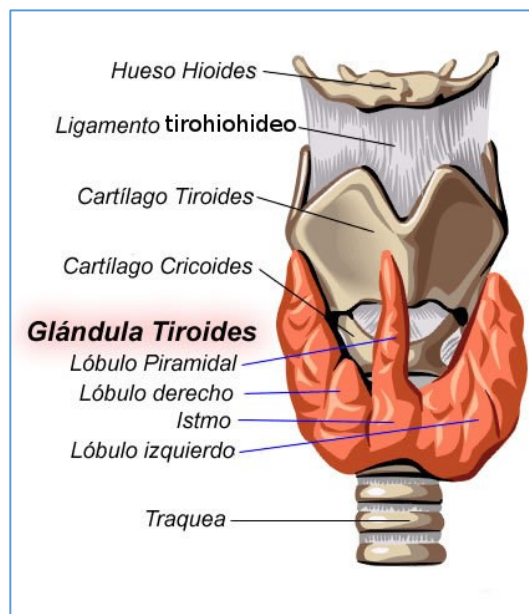


# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 La patología

El cáncer de tiroides se desarrolla en los tejidos de la glándula tiroides. La tiroides es una pequeña glándula situada en la parte baja y delantera del cuello. Está constituida por dos partes laterales (lóbulos) que se unen en el centro, de tal manera que su contorno semeja la forma de una mariposa (2, 3). Su función es muy importante, ya que produce hormonas esenciales para la vida y para mantener un estado adecuado de salud, debido a que regulan distintos procesos como la

**Figura 1 Anatomía glándula tiroidea**



Fuente: (1)

velocidad a la que se produce la temperatura (metabolismo basal), la velocidad a la que se oxidan los compuestos orgánicos para producir energía (metabolismo intermediario), la velocidad a la que se transmiten los mensajes en las neuronas e incluso el momento y la velocidad a la que célula puede reproducirse (3).

Para poder entender el cáncer de tiroides, resulta útil conocer la estructura y el funcionamiento de esta glándula. Se ubica en la región anterior del cuello, pesa entre 12 a 20 gramos, es de consistencia blanda y está altamente vascularizada. Está relacionada con 4 glándulas paratiroideas en la cara posterior y con el nervio recurrente laríngeo transversal en los bordes laterales (4). La glándula tiroidea tiene dos tipos de células foliculares y células C.

Existen varios tipos de cáncer tiroideo:

- El carcinoma anaplásico (también llamado cáncer de células gigantes y fusiformes) es la forma más peligrosa de cáncer tiroideo. Es poco frecuente,

pero presenta crecimiento rápido y difícil de tratar. En general, se presenta en adultos de 60 años o más.

- El tumor folicular tiene una mayor probabilidad de reaparecer y diseminarse. Se origina a partir de las células foliculares de la tiroides. Generalmente, afecta a las personas mayores de 50 años. Dentro de los tumores foliculares, el cáncer de células de Hurthle, es el menos frecuente, pero puede ser el más agresivo.
- El carcinoma medular de tiroides comienza en las llamadas células C. Esta forma de cáncer de tiroides tiende a ser hereditaria.
- El carcinoma papilar es el tipo más frecuente, se origina a partir de células foliculares y generalmente afecta a mujeres en edad reproductiva. Se disemina lentamente y es de forma general el menos peligroso.

Incluso después del tratamiento para el cáncer de tiroides e incluso si se extrajo la tiroides es posible que se produzca una recidiva, esto ocurre cuando células cancerosas microscópicas se propagan más allá de la tiroides antes de su extracción, puede ocurrir, por tanto, años después de que se complete el tratamiento inicial. La recidiva sucede generalmente en el área del cuello, de forma locorregional, sin embargo, algunos pacientes experimentan metástasis a distancia, habitualmente, en huesos y pulmones (5).

### *Epidemiología*

El cáncer de tiroides es un tumor raro, constituye menos del 1 % de las neoplasias malignas. Sin embargo, dentro de los tumores endocrinos es el más frecuentes (aproximadamente el 90 %). Incluye cuatro tipos principales: papilar, folicular, medular y anaplásico. De ellos, el cáncer tiroideo diferenciado es el más frecuente, aproximadamente el 90 %, ya que incluye el tipo cáncer papilar y folicular. Los menos frecuentes son el cáncer anaplásico y el medular (6, 7).

El riesgo de presentar un cáncer tiroideo en pacientes con nódulos en la tiroides se sitúa entre un 7-15 %, en función de ciertos factores de riesgo como edad, sexo, antecedente de exposición a radiación o antecedentes familiares, entre otros (8).

Si se torna en una patología maligna, presenta una tasa de mortalidad menor del 1 % y una tasa de recurrencia a largo plazo, a pesar de recibir tratamiento, que puede llegar al 30 % (9). El cáncer de tiroides afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los hombres y se suele presentar en personas de 25 a 65 años.

Se estima que la incidencia anual del carcinoma de tiroides diferenciado es de 0.0004 % con una prevalencia de 0.1 % (10). En España, según el Informe “Las cifras del Cáncer en España 2018”, la incidencia del cáncer tiroideo fue de 2079 casos (67.3 % en mujeres) durante el 2017 (11), también refiere la Red Española de Cáncer (REDECAN) que se ha incrementado la incidencia de esta patología en un 20 % para los hombres y 8.5 % en las mujeres desde el año 2014 (12). La tasa cruda de mortalidad por cáncer de tiroides fue 0.87 por 100 000 habitantes para mujeres y 0.58 por 100 000 habitantes para hombres durante el 2015 según datos del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (13).

### *Factores de riesgo*

La causa principal del cáncer de tiroides no se conoce, no existen factores de riesgo conocidos, pero sí, una serie de circunstancias más frecuentes entre los pacientes con cáncer de tiroides, entre ellas están (4):

- Exposición a radiaciones ionizantes. Antecedente de irradiación de cabeza y cuello, es el factor más influyente, sobre todo si se ha producido en la infancia.
- Factores genéticos. Antecedente familiar de cáncer de tiroides, neoplasia endocrina múltiple u otros síndromes genéticos asociados con neoplasia tiroidea.
- Dieta baja en yodo. Está muy relacionada con los tumores papilares y foliculares.
- Sexo y edad. Son más frecuentes en mujeres, generalmente en mujeres reproductivas y con uso de anticonceptivos orales.

La patología nodular no excluye el riesgo de malignidad con el paso del tiempo. La evolución de la enfermedad puede depender del tipo de nódulo y puede presentar

hipo o hipertiroidismo, síntomas de compresión y alteración cosmética (14), llegando a necesitar algún tipo de tratamiento entre un 5-10 % de los casos (15).

### *Diagnóstico y clasificación histológica*

Los signos y síntomas de la recurrencia del cáncer de tiroides pueden incluir (5):

- Inflamación del cuello o un bulto en el cuello que puede crecer rápidamente.
- Dolor en el cuello que comienza en la parte frontal del cuello y algunas veces se extiende a las orejas.
- Dificultad para respirar o tragar.
- Cambios en la voz o ronquera.
- Tos continua no relacionada con un resfriado.

Los síntomas tempranos de recaída del cáncer de tiroides pueden no ser evidentes, por lo que se recomiendan pruebas de detección regulares y citas de seguimiento. El diagnóstico se realiza mediante distintas pruebas, comenzando por el análisis de sangre para medir el nivel en sangre de tiroxina y triyodotironina. Estas hormonas pueden indicar si la tiroides está produciendo demasiada tiroxina (hipertiroidismo) o muy poca (hipotiroidismo). Además, se realizará una ecografía para obtener información más precisa acerca de la forma y la estructura del tumor, así como una biopsia mediante aspiración con aguja fina (PAAF) para ayudar a distinguir entre nódulos tiroideos benignos y malignos.

En algunos casos, es necesario realizar una gammagrafía tiroidea para ayudar a la evaluación. Los nódulos que producen un exceso de hormona tiroidea, llamados «nódulos calientes», aparecen en la exploración porque absorben más cantidad del isótopo que el tejido tiroideo normal y generalmente no son cancerígenos, mientras que los «nódulos fríos» no son funcionales y aparecen como defectos o agujeros en la gammagrafía y pueden ser cancerígenos o no. Precisamente una de las desventajas de la gammagrafía tiroidea es que no distingue entre nódulos fríos benignos y malignos.

Actualmente, el manejo diagnóstico del cáncer tiroideo se realiza mediante la estadificación clásica, siguiendo el sistema TNM, que según el *American Joint*

*Committee on Cancer (AJCC)* en su 8va. edición del Sistema de Estadificación TNM (AJCC/TNM) del cáncer tiroideo diferenciado y anaplásico, pasa de tener un criterio enfocado en la recurrencia a uno enfocado solamente en el pronóstico (tiempo de supervivencia), como se puede ver en la tabla 1. Se designa diferentes estadios de la enfermedad de acuerdo al T "tumor primario", N "ganglios linfáticos" y M "metástasis a distancia" (16, 17).

### *Opciones generales de tratamiento*

El tratamiento para el cáncer recurrente de tiroides depende de muchos factores, incluido el tratamiento anterior, el tipo de célula, si las células responden al tratamiento con yodo radioactivo, el sitio de recurrencia y otras consideraciones individuales. La cirugía es a menudo el tratamiento de elección para el cáncer recurrente de tiroides, seguido de tratamientos repetidos con yodo radioactivo. Sin embargo, algunos pacientes con enfermedad recurrente son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo, o ya han sido intervenidos en distintas ocasiones, y por ello, presentan un tratamiento más limitado.

La cirugía consiste en la extracción quirúrgica, generalmente junto con la mayoría del tejido tiroideo, procedimiento llamado "tiroidectomía casi total" o "total" cuando se extirpa toda la tiroides e incluso otras partes del cuello. En el caso del yodo, este es una sustancia natural que la tiroides usa para producir la hormona tiroidea. La glándula tiroides recoge la forma radioactiva del yodo de la misma manera que el yodo no radiactivo. Dado que la glándula tiroides es la única área del cuerpo que usa yodo, la radiación no se concentra en ninguna otra área del cuerpo. El yodo radioactivo que no es absorbido por las células tiroideas se elimina del cuerpo, principalmente en la orina. Por lo tanto, es una forma segura y eficaz de probar y tratar las afecciones de la tiroides.

**Tabla 1. Clasificación de los estadios en el cáncer tiroideo diferenciado y anaplásico según la AJCC/TNM**

Edad	Descripción	T	N	M	Estadio	Supervivencia a los 10 años
<b>Cáncer Tiroideo Diferenciado</b>						
<b>&lt; 55 años</b>	Sin metástasis a distancia, independientemente del TN o extensión extra tiroidea.	Cualquier T	Cualquier N	M0	I	98 – 100 %
	Con metástasis a distancia.	Cualquier T	Cualquier N	M1	II	85 – 95 %
<b>≥ 55 años</b>	Tumor ≤ 4 cm confinado a la tiroides.	T1/T2	N0/NX	M0	I	98 – 100 %
	Tumor > 4 cm o cualquier tamaño con afectación de nódulos linfáticos centrales o laterales o extensión gruesa extra tiroidea en los músculos infra y/o supra hioideos.	T1/T2	N1	M0	II	85 – 95 %
		T3a/T3b	Cualquier N	M0		
	Cualquier tumor independientemente del TN con extensión gruesa extra tiroidea hasta tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente laríngeo	T4a	Cualquier N	M0	III	60 – 70 %
	Cualquier tumor independientemente del TN con extensión gruesa extra tiroidea hasta fascia cervical prevertebral, vasos sanguíneos de mayor calibre o metástasis a distancia	T4b	Cualquier N	M0	IV A	< 50%
Cualquier T		Cualquier N	M1	IV B		
<b>Cáncer Tiroideo Anaplásico</b>						
<b>Cualquier edad</b>	Cualquier tumor independientemente del TN con extensión gruesa extra tiroidea hasta fascia cervical prevertebral, vasos sanguíneos de mayor calibre o metástasis a distancia	T1-T3a	N0/NX	M0	IV A	< 50%
		T1-T3a	N1	M0	IV B	
		T3b	Cualquier N	M0	IV B	
		T4	Cualquier N	M0	IV B	
		Cualquier T	Cualquier N	M1	IV C	
<b>Abreviatura:</b> AJCC: American Joint Committee on Cancer, TNM: tumor primario, ganglios linfáticos y metástasis a distancia						
<b>Fuente:</b> elaboración propia con datos de distintos estudios (16, 17)						

Sin embargo, tanto la cirugía como la radioterapia con yodo radioactivo tienen muchos riesgos. En el caso de la cirugía, se asocia a daño de las glándulas paratiroides con hipoparatiroidismo transitorio o persistente, voz ronca o cambios en la voz permanente, disnea, parálisis por lesión del nervio recurrente laríngeo,

disfagia, hemorragia, cicatriz queloide, hipotiroidismo permanente entre otras complicaciones intra y postoperatorias (18-20). Mientras que la radioterapia con yodo radioactivo puede presentar hipotiroidismo permanente, náuseas, los problemas del aislamiento durante la terapia y los cuidados en el caso de las mujeres en edad fértil que están embarazadas o quieren planificarlo en los siguientes meses (21). Después de una tiroidectomía, los pacientes necesitarán tratamiento de por vida con levotiroxina para suministrar a la sangre cantidades normales de hormona tiroidea.

Dado que, para algunos pacientes con cánceres recidivantes el radioyodo ha sido ineficiente y que otros pacientes presentan alto riesgo de morbimortalidad ante una nueva cirugía, o incluso que no quieren pasar por una nueva intervención, en las últimas décadas se vienen utilizando cada vez más los tratamientos mínimamente invasivos, en los que se incluyen la ablación por etanol, por ondas microondas, ultrasonido focalizado de alta intensidad, ablación por láser intersticial terapia tumoral (LITT) y ablación por radiofrecuencia (RF) (22-24). Estas dos últimas serán de las que nos ocuparemos en este informe.

## **1.2 Descripción de la tecnología**

### *Láser intersticial terapia tumoral (LITT)*

Como señalamos anteriormente, la ablación con LITT es un procedimiento mínimamente invasivo, ambulatorio, que se realiza con pacientes conscientes y sólo con anestesia local en el sitio de entrada y alrededor de la capsula tiroidea. Aunque no requiere de anestesista, se recomienda que se realice en un centro que cuente con una unidad quirúrgica, de anestesista y/o de endocrinología, así como contar con un desfibrilador en la unidad donde se realiza la intervención (25-27).

La emisión de fotones de luz mediante delgadas fibras ópticas (300-400  $\mu$ ) introducidas en el tejido tiroideo, en un área bien delimitada, generan un rápido incremento focal de la temperatura que produce una necrosis coagulativa en un 80 % por absorción de la energía. Esto ocurre en pocos segundos con mínimo daño del tejido circundante, aunque, la necrosis celular continúa hasta 72 horas después

del procedimiento. Además, se producen cambios fibróticos y reducción en el volumen del tamaño en los meses posteriores (23, 24, 27, 28).

La tecnología láser se realiza bajo control ecográfico, las fibras ópticas (entre 1-4 dependiendo del tamaño del nódulo) que van conectadas al sistema láser van dirigidas por una aguja de punción lumbar de calibre entre 18-21 G. La emisión puede realizarse de forma continua (láser diodo) o única (*Neodimium: Ytrium Aluminium Garnet-Nd:YAG*) con diferentes longitudes de onda (800-980 o 1064 nm, respectivamente), operando en el rango de 2-4 W durante unos 5-15 minutos. Se empieza por la zona más caudal pudiendo ser de forma estática sobre la lesión (zona de necrosis coagulativa de aproximadamente 20 mm) o retirando por etapas la punta activa (*pull back technique*) (23, 24, 27, 28), hasta estar a 5 mm de la zona craneal del nódulo. El tratamiento concluye cuando aparece un área de hiperecogenicidad no homogénea debida a la evaporación del agua celular (25, 29).

El número de sesiones y el tiempo de duración de todo el procedimiento depende del tamaño del nódulo y de la tolerancia del tratamiento debido a dolor grave, tos u otros efectos adversos que se producen durante la intervención (25, 29). De forma general, el procedimiento es de aproximadamente 30 minutos, pero como vimos anteriormente solo entre 5-15 de aplicación del láser, el resto es de preparación y control posterior del paciente (27).

Para la realización del proceso es necesario disponer de un sistema láser, de fibras ópticas y agujas de punción lumbar, así como de un equipo ecográfico. El personal necesario para poder realizar la técnica es: una enfermera y dos radiólogos intervencionistas o endocrinólogos (30). El paciente se coloca en posición supina con el cuello hiperextendido. Después de administrar anestesia local y de acuerdo al tamaño y la forma para ampliar el campo a tratar, siguiendo la técnica "*flat-tip method*" se pueden aplicar bajo guía ecográfica. Los radiólogos se situarán uno sentado detrás de la cabeza del paciente y otro que asiste con la ecografía sentado a la derecha del paciente (30).

En la mayoría de los pacientes el procedimiento es bien tolerado y con pocos efectos secundarios (27). Los más relevantes son: dolor persistente posoperatorio,



hemorragia intranodular o pericapsular, síntomas vágales, tos y cambio de voz. También se han descrito quemaduras en la piel y disfunción tiroidea con hipo o hipertiroidismo (31-34).

### *Ablación por Radiofrecuencia (RF)*

La ablación térmica por RF, como en el caso del LITT, es un procedimiento mínimamente invasivo, ambulatorio que se realiza con anestesia local subcutánea, en tejido blando cervical y en la cápsula tiroidea, con el paciente consciente. La RF induce la necrosis y la regresión de los nódulos, produciendo una reducción del volumen con mejoría de síntomas clínicos (35).

La ablación por RF consiste en la inserción percutánea de un electrodo en el nódulo. Se trata de una ablación hipertérmica por corriente eléctrica alterna de alta frecuencia (200 – 1200 kHz). Esto induce la rápida vibración de iones que lo rodean generando “calor de fricción” (efecto Joule) con necrosis coagulativa y daño irreversible cerca del electrodo a una temperatura de entre 50-100°C (27, 36). Hay que tener en cuenta que, a la hora de administrar la RF, además del calor por fricción, la conducción del calor provoca necrosis tardía en zonas más distantes. Con todo esto, se puede predecir el tamaño de la necrosis que dependerá del tamaño de la punta activa, de la potencia seleccionada y del tiempo de tratamiento (27, 37).

A nivel histológico, los tejidos tratados con ablación por RF demostraron cese inmediato de la actividad de la enzima mitocondrial y citosólica, aunque no muestran signos de necrosis coagulativa hasta varios días después del tratamiento (22).

Durante el procedimiento y dependiendo del dispositivo será necesario o no dos almohadillas de conexión a tierra (por riesgo de quemaduras) en los muslos del paciente que son conectados al generador de RF. También, para prevenir las infecciones o abscesos, es necesario esterilizar el sitio de la punción antes de realizar la ablación por RF, así como, realizar una antibioterapia profiláctica (27, 38). Se realiza una evaluación de la posición del carcinoma para determinar el abordaje y la técnica (38). El generador de RF se conectará a su vez con el electrodo, que, en el caso del cáncer recurrente, se han realizado modificaciones recientes que ofrecen

un mayor control, pasando el electrodo de 15 cm de largo a 7 cm, con calibre más pequeño de 18-19 G y con punta activa también más pequeña, de 0.5-0.7 cm. El electrodo presenta refrigeración interna mediante suero fisiológico para evitar la carbonización-vaporización, de esta manera no se dificulta el proceso y hay un mejor control en áreas con cicatrices quirúrgicas previas que alteran el tejido del cuello y se puede alcanzar las metástasis fácilmente (27, 38-40).

El electrodo se inserta por vía transístmica (desde la zona medial a la lateral del carcinoma). Tiene la principal ventaja de la mínima exposición al triángulo del peligro (área que incluye el nervio laríngeo recurrente y/o el esófago) y que al tratar nódulos quísticos permite una posición segura del electrodo previniendo la filtración de líquido caliente fuera de la glándula tiroidea (41). Otros métodos utilizados son el abordaje cráneo-caudal (más utilizado en Italia) y el abordaje lateral (útil cuando existen varios vasos sanguíneos grandes en el istmo) (35). La técnica utilizada es la *moving-shot* o de "disparo en movimiento", siendo necesario realizarla mediante guía ecográfica. En esta técnica el tumor se divide en porciones pequeñas para minimizar el daño del tejido circundante y se va colocando el electrodo en cada una de ellas, iniciando desde la porción más profunda y retrayendo a la parte más proximal y superficial con movimientos hacia atrás (27, 42). En cada una de estas zonas, se comienza con una potencia de entre 30-50 W, aumentando cada 5-10 segundos una potencia de 10 W hasta un máximo de 100-110 W y/o conseguir una zona hipercogénica (27, 43). Para que la ablación sea más segura, se recomienda mantener la potencia entre 30-40 W. Si el área a tratar está cerca de los márgenes del tumor el electrodo puede situarse a 1 a 2 mm de los márgenes y suspender cuándo el electrodo se mueve hacia adelante para no dañar estructuras críticas (27, 44).

Durante el procedimiento, el paciente se coloca en decúbito supino con el cuello extendido. Para poder realizar la ablación por RF es necesario disponer de un generador de RF, electrodos específicos para tiroides y un equipo ecográfico (35, 45). El personal necesario son 1-2 enfermeras, 1-2 radiólogos intervencionistas o endocrinólogos intervencionistas y 1 anestesista (45). El número de sesiones

depende de cada caso en particular. Durante el procedimiento debe controlarse la tensión arterial, el pulso y la voz realizando conversaciones regulares con el paciente para apreciar los posibles cambios de voz (27).

Se han descrito complicaciones mayores (poco frecuentes) y complicaciones menores (más frecuentes). De forma general, las complicaciones descritas en mayor o menor grado incluyen dolor, hemorragia, cambios en la voz, hematomas, quemaduras en la piel, hipo-hipertiroidismo e infecciones, entre otras.



## 2 OBJETIVOS

---

Evaluar la efectividad de la ablación por láser y por radiofrecuencia en el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides, en términos de recurrencia, supervivencia, control de síntomas y calidad de vida frente a pacientes tratados mediante cirugía convencional.

Determinar la seguridad de dichos procedimientos, laser y radiofrecuencia, en términos de análisis de los efectos secundarios y complicaciones.



## 3 MÉTODOS

---

### 3.1 Búsqueda bibliográfica

Para intentar dar una respuesta a los objetivos de este trabajo se realizó una búsqueda de la literatura científica en mayo 2018 y una posterior actualización antes de la finalización del trabajo, en bases de datos referenciadas en la tabla 2.

En la estrategia de búsqueda se emplearon términos como *“thyroid cancer recurrence”*, and *“radiofrequency”* or *“laser ablation”*, entre otros. En el anexo A se pueden consultar las estrategias completas empleadas en cada una de las bases de datos. Las palabras claves se buscaron en el título, resumen o en términos MeSH, dependiendo de la base de datos.

**Tabla 2. Bases de datos de literatura biomédica**

Tipos	Bases
Bases de datos especializadas en informes de evaluación y revisiones	<ul style="list-style-type: none"><li>• HTA (CRD database)</li><li>• INAHTA</li><li>• Cochrane</li></ul>
Bases de datos generales	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medline (PubMed)</li><li>• Embase (Ovid SP)</li><li>• ISI</li></ul>
Bases de datos de proyectos de investigación en curso	<ul style="list-style-type: none"><li>• Clinicaltrials.gov</li></ul>

**Fuente:** elaboración propia

De modo adicional, este proceso se completó mediante una búsqueda manual dentro la bibliografía citada en los artículos seleccionados y una búsqueda de literatura gris accediendo a páginas web de sociedades científicas e instituciones relacionadas con el tema, con el fin de obtener otra información de interés.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

### 3.2 Criterios de la selección de los estudios

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se procedió a la selección de estudios mediante una serie de criterios previamente establecidos que se detallan a continuación en la tabla 3.

**Tabla 3. Criterios de inclusión exclusión de los estudios**

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	<u>Inclusión</u> : revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, estudios prospectivos de casos y controles o cohortes, series de casos y registros multicéntricos. Estudios de coste-efectividad, utilidad o beneficio. <u>Exclusión</u> : estudios de un solo caso y revisiones narrativas
Tipos de publicación	<u>Inclusión</u> : artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias. <u>Exclusión</u> : cartas al director, artículos de opinión, editoriales, y comunicaciones a congresos.
Tamaño muestral	<u>Inclusión</u> : estudios con $\geq 5$ pacientes. <u>Exclusión</u> : estudios con $< 5$ pacientes.
Características de los pacientes	<u>Inclusión</u> : pacientes adultos ( $> 18$ años) con cáncer recurrente de tiroides. <u>Exclusión</u> : pacientes con cualquier otro tipo de cáncer.
Intervención	Ablación por láser intersticial terapia tumoral (LITT) Ablación por radiofrecuencia (RF)
Comparación	Cirugía convencional como tratamiento estándar
Variables de resultado	<u>Efectividad</u> : reducción del volumen del tumor, mejoría de los síntomas y calidad de vida. <u>Seguridad</u> : complicaciones y efectos adversos directamente relacionados con la intervención. <u>Económica</u> : coste de la realización de la ablación por radiofrecuencia o láser
Idioma	<u>Inclusión</u> : castellano, inglés, francés, portugués e italiano. <u>Exclusión</u> : otros idiomas.
Límite temporal	<u>Inclusión</u> : sin límite temporal.
<b>Fuente:</b> elaboración propia	

También se excluyeron los estudios que evaluaron de forma combinada distintas técnicas de abordaje del tumor y no presentaban datos de forma desagregada o



que utilizaron técnicas diferentes a la ablación por láser o por radiofrecuencia. Únicamente se evaluó la utilización de dichas técnicas ablativas como tratamiento en aquellos pacientes con cáncer de tiroides recurrente en los que la cirugía está contraindicada o el paciente que no la acepta. En el caso de publicaciones duplicadas, se incluyó la versión más actual o exhaustiva en su caso.

### **3.3 Extracción de datos y síntesis de la evidencia**

La extracción y análisis de datos se ha llevado a cabo por dos revisoras independientes, siguiendo una metodología sistemática y previa elaboración de una tabla específica, donde se resumen las principales características y resultados de cada uno de los estudios incluidos. En el anexo B están las tablas de evidencia, donde se recogen las principales características y resultados de los estudios incluidos, y en el anexo C figuran las causas de exclusión de los estudios no seleccionados.

Se descartó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa y metanálisis debido a la heterogeneidad de los estudios.

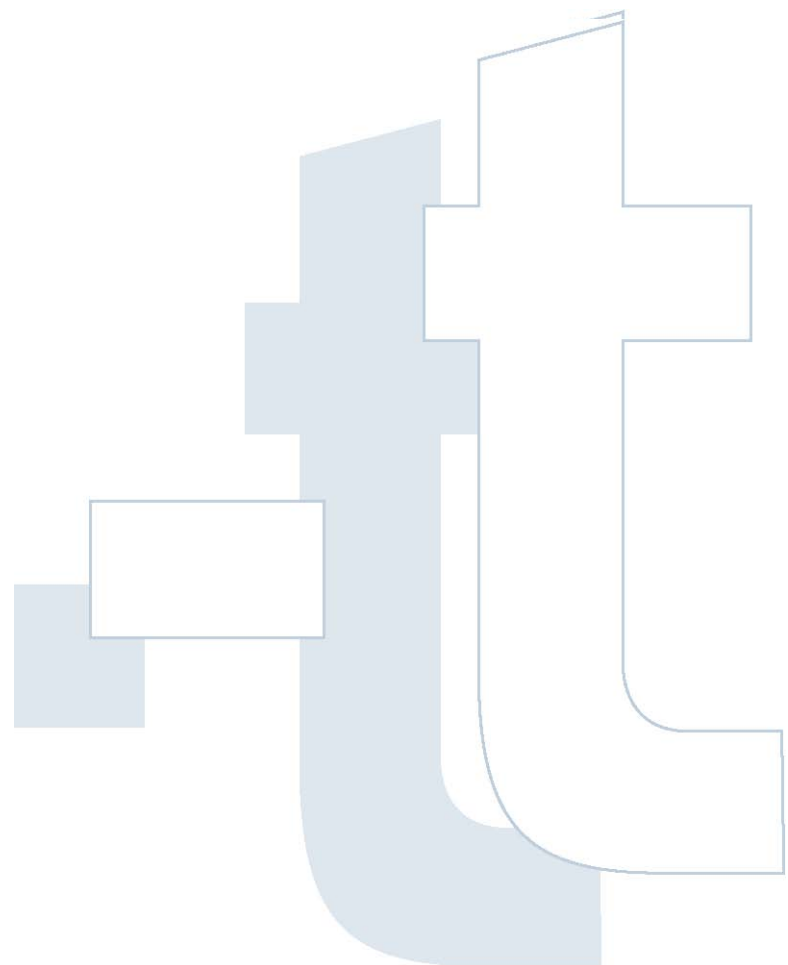
### **3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios**

La calidad del nivel de evidencia de los estudios incluidos se realizó según la clasificación de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 50) (46), que podemos ver en el anexo D.

El proceso de identificación de riesgo de sesgos y la evaluación de la evidencia de los estudios incluidos se realizó siguiendo las recomendaciones de la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollada dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS” (Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (47). Así, el riesgo de sesgo para las revisiones sistemáticas se evaluó con la herramienta AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Reviews*), para las series de casos se utilizó el instrumento del Instituto de Economía de la Salud de Alberta (*Institute of Health Economics* (IHE); Alberta Canadá). Mientras el grado de recomendación de guías de práctica clínica (GPC) fue analizado mediante el instrumento AGREE II (48). Las tablas

de identificación de sesgos de los estudios y el análisis mediante AGREE II de las GPC están desarrollados en el anexo E.

Se realizó una búsqueda específica de estudios económicos, para poder llevar a cabo una revisión sistemática de este apartado.



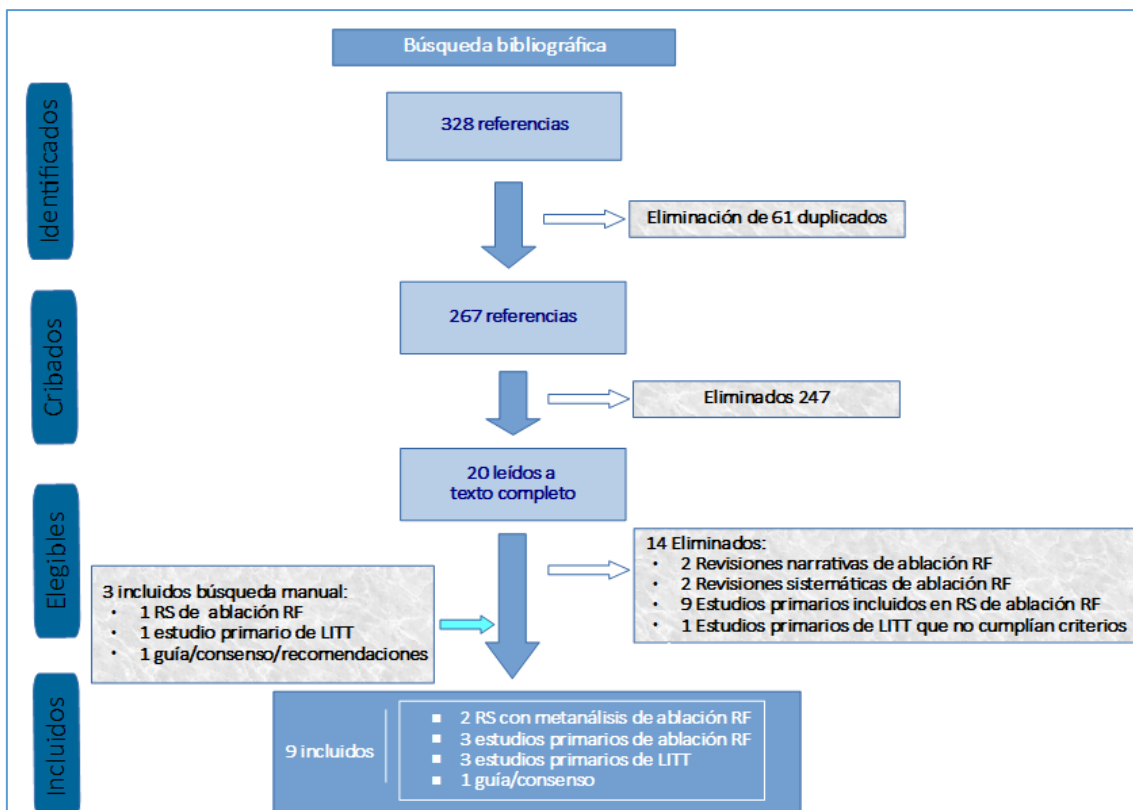
## 4 RESULTADOS

### 4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica arrojó un total de 328 referencias, de las cuales tras eliminar duplicados se leyeron los resúmenes de 267, y de estas se seleccionaron 20 para su lectura a texto completo. Además, se localizaron 3 estudios en la búsqueda manual, incluyéndose un total de 9 estudios que cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente. En la ilustración 2 se muestra el diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de artículos.

No se localizaron estudios de investigación en marcha sobre ablación por LITT o por RF. En el anexo B se describen las principales características de los estudios incluidos en tablas de evidencia, y en el anexo C figuran las causas de los excluidos.

Figura 2: Diagrama de flujo de estudios incluidos



**Abreviaturas:** RF: radiofrecuencia, LITT: Láser intersticial terapia tumoral, RS: revisión sistemática

## 4.2 Resultados de los estudios sobre los distintos tratamientos

A lo largo de este trabajo se presentarán los resultados divididos en dos partes, por un lado, el tratamiento de cáncer recurrente de tiroides mediante LITT y, por otro, el tratamiento mediante ablación por RF.

### 4.2.1 Resultados del tratamiento mediante láser intersticial terapia tumoral (LITT)

#### 4.2.1.1 Descripción y calidad de los estudios seleccionados

No se recuperó ningún ensayo clínico aleatorizado (ECA) o estudios que comparasen la eficacia de la LITT frente a la cirugía como tratamiento estándar. Se han localizado e incluido muy pocos estudios que investiguen los resultados del tratamiento del cáncer recurrente de tiroides mediante LITT. De hecho, solo 3 estudios de toda la búsqueda fueron seleccionados para su lectura a texto completo, de los cuales uno se eliminó por no cumplir los criterios de inclusión, ya que incluía menos de 5 pacientes, posteriormente se localizó otro estudio de forma manual.

Los tres estudios incluidos (49-51) son series de casos sin grupo de comparación, dos retrospectivas (49, 51) y una prospectiva (50). Dos publicados en 2016 (49, 51) y el otro en 2013 (50).

El número de pacientes totales es de 50, con un rango de (5-24) y un total de 81 nódulos (rango 8-46). Con respecto al sexo y la edad de los pacientes incluidos, el 68 % (34/50) de los pacientes son mujeres. La edad media se ha calculado con las medias y medianas de los estudios, siendo de  $53.7 \pm 8.5$  años. En la tabla 4 vemos las características generales de los estudios incluidos.

Los tres estudios presentaban un nivel de análisis de sesgo de bajo/medio riesgo, con valores de entre 14 (50) y 13 (49, 51) de una puntuación máxima de 18 según la escala diseñada por el IHE para la valoración de sesgos en los estudios de series de casos (47).

Los tres estudios (49-51) presentaban como objetivo evaluar la efectividad y seguridad del LITT en el tratamiento no quirúrgico del cáncer recurrente de tiroides en pacientes no candidatos a la cirugía o que la rechazan. Los 50 pacientes habían sido sometidos a tiroidectomía y presentaban nuevos nódulos metastásicos. El

tiempo de seguimiento presentó una media de 13.45 meses con un rango (6-45). Ninguno de los estudios mostró o notificó pérdidas en el seguimiento. Dentro de los estudios, unos pacientes presentaron más tiempo de seguimiento que otros.

**Tabla 4. Características de los estudios incluidos para la valoración del láser intersticial terapia tumoral**

	Papini E, 2013 (50)	Mauri G, 2016 (49)	Zhou W, 2016 (51)	Totales M ± DE o % (Rango)
<b>Puntuación ACROBAT-NRSI</b>	14/18	13/18	13/18	
<b>País de reclutamiento y período</b>	Italia (2009-2010)	Italia (2010-2013)	China (2014-2015)	
<b>Láser Técnica</b>	Nd: YAG 13 MHz, aguja 21 G, Energía 300 μm Potencia 3 W (3-8 min)	Nd:YAG 4-13 MHz, aguja 21 G Energía: 300 μm Potencia: 3-4 W (5-10 min)	Nd:YAG Aguja 21 G Energía: 1064 μm Potencia: 3-4 W	
<b>Experiencia de los especialistas</b>		4 > de 15 años 1 > 3 años	2 > 10 años	
<b>Número de pacientes</b>	5	24	21	50 (16.7±10.2 (5-24))
<b>Número de nódulos</b>	8	46	27	81 (27±19 (8-46))
<b>Edad (años)</b>	53.6 ± 18.3	62.3 ± 13.2 (32-80)	44.7 ± 12.9 (23-75)	53.7 ± 8.5
<b>Sexo (M ± DE) (rango)</b> • Mujer • Hombre	(80 %) 1 (20 %)	13 (54 %) 11 (46 %)	17 (81 %) 4 (19 %)	34 (68 %); 11.3 ± 6.6 (4-17) 16 (30 %); 5.3 ± 5.1 (1-11)
<b>Seguimiento (M ± DE) (rango) meses</b>	12	30 ± 11 (12-45)	14.9 ± 5.9 (6-24)	13.45 ± 2.05 (6-45)
<b>Diámetro basal máximo (M ± DE) (rango) mm</b>		100 ± 50 (60-160)	7.5 ± 2.8 (4.1-14.2)	
<b>Volumen basal máximo (M ± DE) (rango) ml</b>	0.64 ± 0.58 (0.12-1.9)		1.05 ± 0.11 (0.193-5.362)	
<b>Valor sérico basal de Tg (M ± DE) (rango) ng/ml</b>	8.0 ± 3.2 (4.5-12.2)	8.40 ± 9.25	Mayoría < 0.2	

**Abreviaturas:** Tg: tiroglobulina, Nd:YAG: *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*, min: minutos

**Fuente:** elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla

La intervención se realizó de forma ambulatoria con anestesia local y bajo control ecográfico, las fibras ópticas conectadas al sistema láser fueron vehiculizadas por una aguja de punción de 21 G emitiendo de forma única mediante un Nd:YAG láser operando en el rango de 3-4 W, en todos los estudios. El tiempo de tratamiento de aplicación de la energía láser fue aproximadamente de 5-10 minutos dependiendo del tamaño del carcinoma. La mayoría de los nódulos recibieron una única sesión, solo cerca del 11 % necesitó una segunda aplicación de láser en la misma sesión, 5 nódulos del estudio de Mauri et al (49) y 4 del estudio de Zhou et al (51).

Los estudios están realizados entre Italia (49, 50) y China (51). Dos estudios Zhou et al (51) y Mauri et al (49) especifican que el procedimiento se llevó a cabo por 2-4 radiólogos con amplia experiencia. No existe solapamiento de pacientes, ya que, se reclutaron en distintos centros y en distinta época.

Respecto a la declaración de intereses y financiación, dos estudios (49, 50) declaran ausencia de conflictos de interés con el tema relacionado y el otro estudio (51) no hace referencia a los conflictos de interés.

#### 4.2.1.2 Resultados de seguridad

### **¿Es seguro el tratamiento con LITT en pacientes con cáncer recurrente de tiroides en relación al tratamiento convencional o estándar (cirugía)?**

No se encontró evidencia directa a esta pregunta, dado que los tres estudios incluidos (49-51) no presentaron grupo control. Es difícil que se realicen estudios comparativos, dado que todos los estudios incluyen pacientes no aptos para la cirugía o que renuncian a ella.

Las variables señaladas para el estudio de la seguridad podían dividirse en dos grupos, según la clasificación de SIR (*Society of interventional radiology*) (52, 53), que considera:

- Complicación mayor: cualquier evento que produce una morbilidad o discapacidad importante que aumenta el nivel de cuidados del paciente, produce su ingreso o aumenta su estancia hospitalaria. Incluye, situaciones

en las que es necesario realizar una transfusión o drenaje, secuelas de carácter permanente o la muerte.

- Complicaciones menores: son aquellas que no requieren tratamiento y/o se resolvieron de forma espontánea.

También la SIR define los efectos secundarios, identificados como cualquier consecuencia no deseada que, aunque sucede con frecuencia, en raras ocasiones produce una morbilidad importante (52, 53).

Ningún de los tres estudios incluidos (49-51) registró complicaciones mayores. En cuanto a las complicaciones menores fueron escasas, se notificó voz ronca transitoria de dos pacientes (2/50, 4 %) señalados en dos estudios diferentes Zhou et al (51) y Mauri et al (49), y que se recupera en 3 meses y 1 mes respectivamente y, disfonía transitoria que se recupera en una semana en dos pacientes notificados en estudios distintos (49, 50).

En cuanto a los efectos adversos, hay variedad entre los estudios. El estudio de Zhou et al (51) señala que todos los pacientes habían tenido hinchazón y malestar cervical de grado 2 (dolor bien tolerado), tres pacientes en el estudio de Papini et al (50) tenían dolor cervical de grado 3 (dolor leve) que cedía a las 3 horas con analgésicos. El otro efecto adverso notificado se recogió en el estudio llevado a cabo por Mauri et al (49) donde un paciente sufrió quemadura de primer grado y un pequeño hematoma.

En la tabla 5 se muestran todas las complicaciones y efectos adversos encontradas en los estudios.

**Tabla 5. Seguridad: Complicaciones y efectos adversos encontradas en los estudios que realizan termoablación con láser**

	Efectos	Estudios	Tasa en base al total pacientes de los estudios que declaran el evento	Tasa en función del total de pacientes de los tres estudios
<b>Complicaciones mayores</b>	No se producen en ningún estudio			
<b>Complicaciones menores</b>	Disfonía transitoria (1 semana)	2 (49, 50)	2/26, 7.7 %	2/50, 4 %
	Voz ronca	2 (49, 51)	2/45, 4.4 %	2/50, 4 %



<b>Efectos adversos</b>	Quemadura de 1° y hematoma	1 (49))	1/24, 4.2 %	1/50, 2 %
	Dolor o malestar cervical grado 2*	2 (50, 51)	23/26, 88.5 %	23/50, 46 %
	Dolor cervical grado 3†	1 (50)	3/5, 60 %	3/50, 6 %
<b>Totales</b>				31/50 62 %

\*dolor bien tolerado

† dolor leve

**Fuente:** Elaboración propia con datos de los estudios incluidos en este apartado

### ¿Las complicaciones o efectos adversos de la LITT están relacionadas con las características de la técnica o la habilidad/experiencia de los usuarios?

El LITT es un procedimiento mínimamente invasivo y no se han podido relacionar las complicaciones encontradas con la intervención realizada, en función del calibre de la aguja, tiempo de duración del proceso o la potencia de energía usada, debido a que los tres trabajos incluidos utilizaron el mismo procedimiento.

Con respecto a los resultados de seguridad en función de las habilidades o experiencia del usuario, solo Mauri et al (49) señalaba que los pacientes fueron elegidos mediante discusión multidisciplinar y que, de los 4 radiólogos intervencionistas que llevaron a cabo el proceso, tres de ellos tenían más de 15 años de experiencia en ablaciones térmicas percutáneas y uno tres. No se encontraron diferencias entre las complicaciones notificadas por el estudio de Mauri et al (49) y/o los otros dos. En el estudio de Papini et al (50) aunque, no indica la profesionalidad de los radiólogos si indica que los profesionales tenían experiencia en el tratamiento de lesiones tiroideas.

### ¿Las complicaciones o efectos adversos de la LITT están relacionadas con las características del paciente?

Tampoco se ha podido identificar, que tipo de pacientes pueden presentar mayor susceptibilidad a la hora de presentar las complicaciones, dado que no se realiza un análisis por subgrupos en ninguno de los tres estudios.

#### 4.2.1.3 Resultados de efectividad

Ningún estudio, de los tres (49-51) incluidos para el análisis del LITT en pacientes con cáncer recurrente de tiroides presenta grupo control. Esto hace difícil la

extracción de conclusiones a la hora de analizar la efectividad comparada. Intentaremos, por tanto, realizar una valoración de la efectividad, teniendo en cuenta que el nivel de evidencia disponible es muy bajo al tratarse de estudios de series de casos sin grupo control.

### **¿Cuál es el efecto beneficioso esperado de la LITT en la mortalidad?**

Ninguno de los estudios analiza la mortalidad y ninguno registra el fallecimiento de pacientes.

### **¿Cuál es el efecto beneficioso esperado de la LITT en la morbilidad?**

Las variables analizadas para valorar la efectividad del procedimiento fueron recurrencia y reducción de la concentración sérica de Tg (tiroglobulina) en los tres estudios; así como, las tasas de reducción del diámetro máximo y del volumen de los nódulos, en dos de los estudios (50, 51). En la tabla 6 se muestra un resumen de los datos de las variables aportadas por los estudios incluidos.

El LITT redujo de forma significativa la concentración sérica de la Tg en dos de los estudios que ofrecen este dato (49, 50), y aunque el estudio de Zhou et al (51) no indicaba la concentración, sí señalaba que, en los 5 pacientes con valores detectados de Tg antes del tratamiento no se observaban valores después de él. Las variables de reducción de diámetro y volumen presentaban disminuciones significativas entre los valores basales y los encontrados al final del seguimiento, a los 12 meses o 24 meses, tanto en el estudio de Papini et al (50) como en el de Zhou et al (51), ya que el estudio de Mauri et al (49) no ofrecía estos datos. La reducción total del carcinoma se produce en el 50 % (4/8) de los pacientes del estudio de Papini et al (50); sin embargo, es mucho más alto en el estudio de Zhou et al (51) donde alcanza el 85.2 % (23/27).

**Tabla 6. Efectividad: cambio de volumen o diámetro, concentración Tg y recurrencia en estudios sobre láser intersticial terapia tumoral**

	Papini et al 2013 (50)	Mauri et al 2016 (49)	Zhou et al 2016 (51)
<b>Concentración sérica Tg (ng/ml)</b>	De $8.0 \pm 3.2$ antes, a $2.0 \pm 2.5$ a los 12 meses ( $p < 0.02$ vs basal)	De $8.40 \pm 9.25$ antes, a $2.73 \pm 4.0$ en el último mes de seguimiento ( $p = 0.011$ )	Solo 5 pacientes presentaban Tg detectable antes del tratamiento y ninguno después
<b>Reducción de diámetro máximo†</b>	De $0.64 \pm 0.58$ antes, a $0.07 \pm 0.06$ a los 12 meses		De $7.5 \pm 2.8$ antes, a $0.4 \pm 1$ en el último mes de seguimiento
<b>Tasa de reducción de volumen de medio† (%)</b>	6 meses $64.4 \pm 0.19$ % ( $p < 0.02$ vs basal) 12 meses $87.7 \pm 0.11$ % ( $p < 0.01$ vs basal)		6 meses $95.1 \pm 7.1$ % Último mes seguimiento $98.9 \pm 2.8$ %
<b>Reducción total (%)</b>	4/8 nódulos (50 %)		23/27 (85.2 %)
<b>Recurrencia</b>	2* (2/5, 40 %)	6/24 (25 %) pacientes 8/46 (17.4 %) nódulos	0

**Abreviaturas:** Tg: tiroglobulina

\*Presentaron recurrencia fuera del área de tratamiento previo a los 12 meses

†Los valores referenciados son la diferencia entre antes del tratamiento y los medidos en el último seguimiento

**Fuente:** Elaboración propia con datos de los estudios incluidos en este apartado

Con respecto a la recurrencia, mientras Zhou et al (51) no presenta recurrencias, los otros dos estudios (49, 50) sí. Por un lado, Papini et al (50) notifica dos casos a los 12 meses, que se producen fuera del área tratada. Y, por otro lado, Mauri et al (49) que notifica 8 nódulos en 6 pacientes, en 4 se realiza una segunda sesión de LITT y en uno de ellos se desarrolla progresión a ganglios linfáticos. Otros 2 son tratados de forma conservadora y otros dos progresan a ganglios a los 6 meses. En este estudio de Mauri et al (49) tres pacientes desarrollan metástasis a distancia a los 6 y 18 meses.

## ¿La morbilidad de la LITT está relacionada con las características de la técnica o la habilidad/experiencia de los usuarios?

Debido a que los tres estudios incluidos (49-51) utilizan el mismo procedimiento es difícil establecer diferencias en la morbilidad en función de las características de la tecnología.

Como vimos en el apartado de seguridad, solo el estudio de Mauri et al (49) señalaba la experiencia de los profesionales que realizaban el proceso; sin embargo, la eficacia señalada por los estudios no presenta diferencias entre ellos.

## ¿Cuál es el efecto de la LITT en la calidad y actividad de la vida diaria?

Ninguno de los estudios ofrece datos sobre calidad de vida.

### 4.2.1.4 *Resultados de coste-efectividad*

No se han localizado estudios de costes sobre el LITT en pacientes con cáncer recurrente de tiroides.

### 4.2.2 *Resultados del tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia (RF)*

#### 4.2.2.1 *Descripción y calidad de los estudios seleccionados*

Para evaluar la eficacia y seguridad de la ablación por RF en pacientes con cáncer recurrente de tiroides se han seleccionado dos revisiones sistemáticas, una realizada por Chung et al (54) y otra por Suh et al (55) publicadas en el 2017 y 2016 respectivamente; ambas con metanálisis. La calidad de las revisiones es alta, obteniendo una puntuación de 9 sobre 11 en la escala AMSTAR (47). Estos trabajos fueron seleccionados al coincidir con parte de los objetivos de este informe. Las dos revisiones incluyeron un total de 7 estudios, concordando en todos ellos.

Los objetivos de las revisiones son distintos, así, Chung et al (54) solo analiza seguridad entre pacientes con nódulos benignos y cáncer recurrente de tiroides y la revisión de Suh et al (55) analiza efectividad y seguridad en pacientes con cáncer recurrente de tiroides tratados con ablación por RF en comparación con pacientes tratados con ablación con etanol.

Además, se incluyeron 3 estudios primarios no incluidos en las revisiones anteriores, 2 con diseño de serie de casos retrospectivo, Guang et al 2017 (56) y Kim et al 2017 (57) y una serie de casos prospectiva publicada por Mazzeo et al 2018 (58). Los tres estudios presentaban un nivel de riesgo de sesgos medio/bajo según la herramienta IHE, con valores de 13/18 en dos estudios (56, 58) y un valor de 14/18 en el otro retrospectivo (57). Los objetivos de los tres estudios, como en el caso de las revisiones eran diferentes, así mientras Guang et al (56) y Mazzeo et al (58) analizaban la efectividad y seguridad de los pacientes con cáncer recurrente de tiroides sin grupo de comparación, Kim et al (57) investigaba solo seguridad, estudiando las complicaciones y comparando pacientes con nódulos benignos vs pacientes con cáncer recurrente de tiroides.

También se incluyó una GPC publicada en el 2018 por la Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea (59) que podemos ver desarrollada en el apartado 4.3.

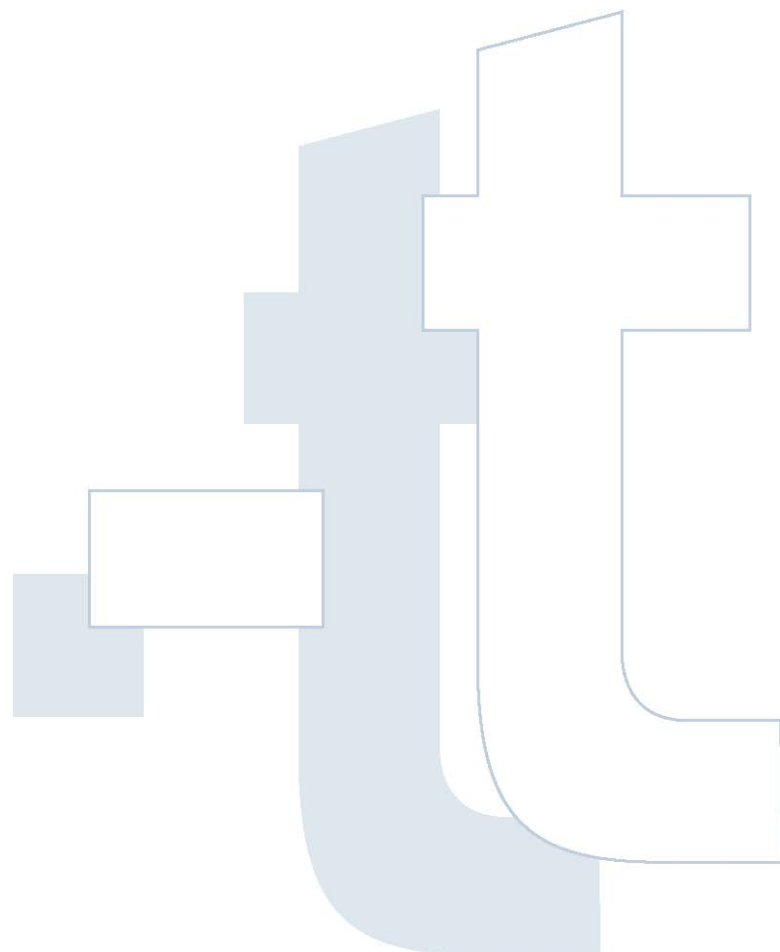
En la tabla 7 podemos observar las características de los 7 estudios incluidos en las revisiones y los tres estudios primarios. La evaluación de la calidad de sesgos de los trabajos incluidos tanto de las revisiones sistemáticas, como de estudios primarios nuevos están recogidos en el anexo E.

No se recuperó ningún ECA. Todos los estudios incluidos evaluaban la efectividad y seguridad, o una de ellas en pacientes con cáncer recurrente de tiroides tratados mediante ablación por RF. Solo una de las revisiones, Suh et al 2016(55) comparaba con otros tratamientos, concretamente frente a ablación con etanol, que no es nuestro comparador estándar.

De forma general, las intervenciones se realizaron de manera ambulatoria, con sedación consciente y bajo guía ecográfica. Suh et al (55) indica que la ablación por RF de los estudios incluidos en la revisión, se realizaba mediante un electrodo de 7 cm de longitud, con aguja de calibre entre 17-19 G y con una punta activa entre 0.5-2 cm. La técnica realizada era la de *moving-shot*, y en 6 de los 7 estudios se utiliza una técnica de disparo en movimiento. En esta misma línea se encuentran los estudios posteriores a la revisión, que indicaron, además, la amplia experiencia de

los especialistas que realizan la técnica. El número de sesiones de ablación con RF varió entre 1-3.

De forma global, se incluyeron entre las revisiones (54, 55) y los estudios primarios nuevos (56-58), un total de 316 pacientes con cáncer recurrente de tiroides, con un rango muy amplio de pacientes, entre (8-129) y se trataron 449 nódulos (rango 11-179).



**Tabla 7. Características de los artículos incluidos para el estudio de la ablación por radiofrecuencia en cáncer recurrente de tiroides**

	Artículos/ Metanálisis	País	Tipo estudio	Nº pacientes / Nº nódulos	Sexo M/H	Edad	Seguimiento
<b>Artículos incluidos en la revisión de Chung et al (54) y Suh et al (55)</b>	Baek et al 2011 (60)	Corea	Retrospectivo	10 / 11	6/4	44.8	23
	Park et al 2011 (61)	Corea	Prospectivo	11 / 16	8/3	69	10.3
	Guenette et al 2013 (62)	USA	Retrospectivo	14 / 21	7/7	57.62	61.3
	Wang et al 2014 (63)	China	Retrospectivo	8 / 20	7/1	43.6	9.4
	Lee et al 2014 (64)	Corea	Retrospectivo	32 / 35	25/7	53	30
	Lim et al 2015 (65)	Corea	Retrospectivo	39 / 61	25/14	52.8	26.4
	Kim et al 2015 (9)	Corea	Retrospectivo	27 / 36	20/7	42.4	32.4
<b>Artículos nuevos</b>	Kim et al 2017* (57)	Corea	Retrospectivo	129 / 179	91/38	52.8	12
	Guang et al 2017 (56)	China	Retrospectivo	33 / 54	22/11	43.7	21
	Mazzeo et al 2018 (58)	Italia	Prospectivos	13 / 16	4/9	70	11.2
<b>Totales</b>		6 Corea 1 USA 2 China 1 Italia	8 retrospectivo 2 prospectivo	316 / 449 31.6 ± 36 / 44.9 ± 50 (8-129) / (11-179)	215/101 M: 21.5 ± 25.8 (4-91) H: 10.1 ± 10.5 (1-38)	53 ± 10.1 (42.4-70)	23.7 ± 15.7 (9.4-61.3)

**Abreviaturas:** M: mujeres, H: hombres, Elaboración propia con datos de las revisiones incluidas y estudios incluidos

\* Los pacientes incluidos en el estudio de Kim et al 2015 (9) están recogidos entre diciembre 2008-diciembre 2011, mientras que los pacientes del estudio de Kim et al 2017 (57) se recogieron entre octubre 2009 a mayo 2015, es de suponer que algunos de los pacientes están duplicados.

**Fuente:** Elaboración propia con datos de los estudios incluidos en este apartado

Con respecto al sexo y la edad de los pacientes incluidos, en su mayoría fueron mujeres (215/316, 68 %), excepto en el estudio de Guenette del 2013 (62) realizado en USA e incluido en dos revisiones (54, 55), donde había tantos hombres como mujeres (siete en cada grupo) y en el estudio incluido fuera de las revisiones, realizado por Mazzeo et al (58) en Italia en 2018, donde la proporción de hombres era mayor que de mujeres (9/4 respectivamente). La edad media se ha calculado con las medias y medianas de los estudios, obteniendo un valor medio de  $53 \pm 10.1$  años y un rango entre 42.4-70 años.

La mayoría de los estudios, tanto los nuevos como los incluidos en las revisiones sistemáticas fueron realizados en países asiáticos, concretamente 6 de ellos en Corea (9, 57, 60, 61, 64, 65) y dos en China (56, 63). Dentro del territorio europeo, solo un estudio italiano (58) y por último un estudio realizado en USA (62).

El tiempo de seguimiento es muy diferente entre los estudios, variando desde los 9.4 meses hasta los 61.3 meses, con una media de  $23.7 \pm 15.7$  meses.

Respecto a la declaración de intereses y financiación, tanto las revisiones (54, 55), como los artículos nuevos (56-58) no incluidos en ellas, declaran ausencia de conflictos y financiación.

#### *4.2.2.2 Resultados de seguridad*

### **¿Es seguro el tratamiento con ablación con RF en pacientes con cáncer recurrente de tiroides en relación al tratamiento convencional o estándar?**

En la mayoría de los estudios incluidos, como en el caso del LITT, no existe evidencia directa frente al comparador. La revisión de Suh et al (55), la realizada por Chung et al(54) y el estudio llevado a cabo por Kim et al 2017 (57) presentan grupo de comparación, la primera frente al tratamiento con ablación con etanol y los otros dos frente a pacientes con nódulos tiroideos benignos. Como ya mencionamos anteriormente la ablación con etanol no es nuestro comparador y los nódulos tiroideos benignos no son nuestra población objetivo.

Las variables señaladas para el estudio de la seguridad son las recogidas y clasificadas por SIR, que vimos anteriormente en el LITT (52, 53). En la tabla 8 se



muestran todas las complicaciones mayores y menores, así como los efectos adversos recogidos en las revisiones y en los estudios posteriores. También se señala el porcentaje en relación al total de pacientes.

No se han notificado complicaciones que amenacen la vida. De forma general, el número de complicaciones mayores fue de 21/316 con una tasa del 6.6 %, el número de complicaciones menores fue de 13/316, tasa de 4.1 %. Las complicaciones mayores más frecuentes fueron la disfonía transitoria (3.2 %) y la lesión en nervios (espinal o laríngeo ipsilateral) 1.6 %. La parálisis de las cuerdas vocales o la disfonía permanente se produjo en menos del 1 % de los pacientes. Con respecto a las complicaciones menores, la más frecuente fue la notificación del dolor tanto intolerable con supresión de técnica en el 1.6 % de pacientes, como dolor local durante el tratamiento sin interrupción del proceso en un 1.3 %. El resto de complicaciones menores notificadas se producían en menos de 1 % de los pacientes.

Con respecto a los efectos adversos, y como se indica en la tabla 8, los estudios hacen en su mayoría un comentario general, sin especificar el número de pacientes. Así, 6 estudios notifican efectos adversos leves como malestar, dolor, hinchazón, etc y 4 estudios no notifican ningún efecto.

El metanálisis de la revisión de Suh et al (55) muestra que la tasa de complicaciones totales en los 7 estudios incluidos es de 0.06 %, IC 95% [0.01-0.11], con un  $I^2$  (índice de heterogeneidad de Higgin) del 74.2 %, lo que significa que puede presentar una heterogeneidad sustancial y con un sesgo de publicación sobre estudios de complicaciones de ablación con RF significativo ( $p < 0.01$ ). Por otro lado, el metanálisis realizado en la revisión de Chung et al (54), incluyendo los mismos estudios que la de Suh et al (55) encuentra que la tasa de complicaciones totales fue de 10.98 %, IC 95 % [4.82 %-17.15 %], y un  $I^2$  de 77.64 %, mientras que la tasa de las complicaciones mayores era de 6.71 %, IC 95 % [3.05 %-10.36 %] y un  $I^2$  del 0 %.

**Tabla 8. Seguridad: Complicaciones y efectos adversos notificados en los estudios que realizan ablación con radiofrecuencia en cáncer recurrente de tiroides**

	Estudios	Complicaciones mayores	Complicaciones menores	Efectos adversos
<b>Datos de la revisión Chung et al 2017 (54)</b>	Baek et al 2011 (60), n = 10,	Parálisis cuerdas vocales: 1	0	Algunos dolor y sensación calor
	Park et al 2011 (61), n = 11	0	Quemadura 2º: 1 Dolor intolerable que provoca ablación incompleta: 5	Hinchazón y malestar: 11
	Guenette et al 2013 (62), n = 14	Parálisis cuerdas vocales: 1	0	0
	Wang et al 2014 (63), n = 8	0	0	Algunos dolor y sensación calor
	Lee et al 2014 (64), n = 32	Parálisis cuerdas vocales: 1 Disfonía transitoria: 5	0	Algunos dolor y sensación calor
	Lim et al 2015 (65), n = 39	Disfonía transitoria: 3	Dolor local durante tratamiento: 4	0
	Kim et al 2015 (9), n = 27	Disfonía transitoria: 1	0	0
<b>Estudios no incluidos en la revisión</b>	Kim et al 2017* (57), n = 129	Disfonía transitoria > 1 mes: 1 Disfonía permanente: 3 Lesión nervio espinal: 3	Disfonía transitoria < 1 mes: 1 Confusión transitoria por anestesia: 1 Hematoma: 1	Dolor: 2, Edema: 1 Reacción vasovagal: 1 Hipertensión sin medicación: 2 Vomito/nauseas: 1, Tos: 3
	Guang et al 2017 (56), n = 33	0	0	Molestias cervicales momentáneas: 1
	Mazzeo et al 2018 (58), n = 13	Lesión paratraqueal con paralización del nervio laríngeo ipsilateral: 2	0	0
<b>Totales: 316</b>	Totales: 21 (6.6 %) Parálisis cuerdas vocales: 3 (0.9 %) Disfonía transitoria: 10 (3.2 %) Disfonía permanente: 3 (0.9 %) Lesión nervio: 5 (1.6 %)	Totales: 13 (4.1 %) Quemadura 2º: 1 (0.3 %) Dolor intolerable, ablación incompleta: 5 (1.6 %) Dolor local durante tratamiento: 4 (1.3 %) Disfonía transitoria < 1 mes: 1 (0.3 %) Confusión transitoria por anestesia: 1 (0.3 %) Hematoma: 1 (0.3 %)	6 estudios notifican efectos adversos leves y 4 no refieren ningún efecto	

\* Los pacientes incluidos en el estudio de Kim et al 2015(9) están recogidos entre diciembre 2008-diciembre 2011, mientras que los pacientes del estudio de Kim et al 2017 (57) se recogieron entre octubre 2009 a mayo 2015, es de suponer que algunos de los pacientes están duplicados.

**Fuente:** Elaboración propia con datos de los estudios incluidos en este apartado

El estudio de Kim et al 2017 (57) cuyo objetivo es evaluar las tasas de complicaciones en grupos de pacientes con cáncer recurrente de tiroides vs nódulos benignos, presenta los resultados según dos perspectivas distintas. Por un lado, en base a la clasificación de SIR, complicaciones mayores, menores y efectos adversos, que están reflejadas en la tabla anterior (tabla 8), y por otro lado refleja también los resultados en función del momento en que se produce, y la divide en intraoperatorias, postoperatorias inmediatas (durante las primeras 24 horas) y postoperatorias tardías (transcurren durante los 30 días o son permanentes). La tasa de complicaciones intraoperatorias fue de 7.8 % (10/129), siendo las más habituales la hipertensión sin medicación 1.6 % (2/129) y la tos 2.3 % (3/129). Con respecto a las complicaciones producidas en el postoperatorio inmediato se produjo una tasa de 3.1 %, siendo la más frecuente la lesión a nivel del nervio espinal con una tasa del 2.3 % (3/129). Por último, las complicaciones postoperatorias tardías, alcanzaron una tasa 3.9 % siendo la más frecuente la disfonía permanente (2.3 %).

#### **¿Las complicaciones o efectos adversos de la ablación por RF están relacionadas con las características de la técnica o la habilidad/experiencia del profesional que la realiza?**

Como en el caso del LITT, no se pudo establecer una relación entre las complicaciones encontradas con la intervención realizada, en función del calibre de la aguja, la punta activa o la longitud del electrodo. También, como en el caso del LITT, no todos los estudios indican el nivel de experiencia que tienen los responsables de ejecutar la técnica.

Con los datos aportados en los artículos es imposible realizar un análisis por subgrupos de las complicaciones en función de experiencia o habilidad del profesional. Así, la revisión realizada por Suh et al (55) solamente refleja en la discusión del artículo que para evitar complicaciones graves es necesario que los profesionales conozcan la anatomía del cuello y tener experiencia en intervenciones guiadas mediante imagen. Por su parte, en 11 de los 24 estudios incluidos la revisión de Chung et al (54), ya sean sobre nódulos tiroideos benignos o cáncer recurrente, se refleja la experiencia del operador estando entre los 2-18 años, con un rango de casos entre 10-3000. Los autores señalan en la discusión que dado que las

descripciones sobre la experiencia eran variables no se pudo realizar un análisis por subgrupos, ni comparaciones de resultados.

Por su parte, el estudio de Guang et al (56) señalaba que el procedimiento se llevaba a cabo por profesionales con más de 20 años de experiencia en tiroides, a su vez Kim et al (57) en su estudio sobre seguridad indicaba que los profesionales que realizaban la técnica tenían entre 12 y 17 años de experiencia, aunque también se realizaba por becarios entrenados bajo supervisión de los profesionales. El caso del estudio de Mazzeo et al (58) no reflejaba el dato.

#### **¿Las complicaciones o efectos adversos de la ablación por RF están relacionadas con las características del paciente?**

No se ha podido identificar qué tipo de pacientes con tumores recurrentes de tiroides pueden presentar mayor susceptibilidad a la hora de presentar complicaciones, dado que no se realiza un análisis por subgrupos en ninguno de los estudios incluidos.

##### *4.2.2.3 Resultados de efectividad*

Ningún estudio, tanto de las revisiones incluidas (54, 55) como de los estudios posteriores (56-58) realizan comparación frente a tratamiento con cirugía, que es el tratamiento estándar. Esto hace difícil la extracción de conclusiones a la hora de analizar la efectividad comparada. También es difícil encontrar estudios comparativos debido a que los pacientes incluidos en los estudios son los que presentan contraindicación de cirugía o la rechazan.

#### **¿Cuál es el efecto beneficioso esperado de la ablación por RF en la mortalidad?**

No se encontraron datos ni en las revisiones, ni en los estudios posteriores sobre mortalidad. Esto se debe, seguramente, a que la patología no presenta riesgo de muerte inminente y por ello los estudios no la recogen como variable de estudio.

#### **¿Cuál es el efecto beneficioso esperado de la ablación por RF en la morbilidad?**

Las variables analizadas para valorar la efectividad del procedimiento fueron recurrencia, reducción de la concentración sérica de Tg, tasas de reducción del diámetro máximo y reducción en el volumen de los nódulos, las mismas que en el

LITT. Algunos de los estudios también valoraban la tasa de reducción del volumen  $\geq 50\%$ . En la tabla 9 se muestra un resumen de los datos encontrados sobre efectividad, tanto de los incluidos en la revisión (55) como los localizados posteriormente (56, 58). No se han incluido los datos del estudio de Kim et al 2017 (57), ni de la revisión de Chung et al (54), ya que solo ofrece datos de seguridad.

Los datos ofrecidos por el metanálisis de Suh et al (55) en la reducción en el volumen  $\geq 50\%$ , muestran en los datos agregados de 6 estudios una tasa del 100% (IC 95% [99.95-100.05%],  $I^2 = 100\%$ ) y una tasa de desaparición completa del 68.8% (IC 95% [43.6-94.1%],  $I^2 = 95.1\%$ ) en la agregación de 5 estudios. La tasa de reducción en la concentración sérica de Tg después de la ablación con RF, obtenida de 7 estudios fue del 71.6% (IC 95% [63.5-79.7%],  $I^2 = 0\%$ ) y la tasa de recurrencia de 7 estudios fue de 0% (IC 95% [-0.09-0.09%],  $I^2 = 61.8\%$ ).

Cuando analizamos los datos de los estudios de la revisión de Suh et al (55) con los datos de los nuevos estudios (56, 58) vemos que tanto la reducción del volumen, como del diámetro, así como de la concentración de Tg es significativa y a favor de la ablación con RF cuando analizamos los valores antes vs después del proceso ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.001$  y  $p = 0.05$  respectivamente). En lo referente a la recurrencia, de los 9 estudios totales, dos no indican si hubo recidivas o no (58, 65). En los otros siete estudios ( $n = 135$  pacientes), 10 pacientes presentaban recidiva lo que suponía una tasa de 7.4%.

### **¿Cuál es el efecto de la ablación por RF en la calidad y actividad de la vida diaria?**

Ninguno de los estudios ofrece datos sobre este punto.

### **¿La efectividad de la ablación por RF está relacionada con las características de la técnica o la habilidad/experiencia del profesional que la realiza?**

Como en el apartado de seguridad, no se han podido establecer relaciones ni con las características de la técnica, ni con la experiencia del profesional que realiza la técnica.

**Tabla 9. Efectividad: datos de los artículos sobre ablación con radiofrecuencia en el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides**

	Artículos	Nº pac	Volumen mm <sup>3</sup>		Diámetro mm		Tg ng/ml		VRR ≥ 50%	Recidivas
			Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después		
Datos de la revisión Suh et al 2016 (55)	Baek et al 2011 (60)	10	55.5 ± 5.7	5.7 ± 9.3	13.8 ± 7	3.3 ± 3.9	8.1 ± 11.8	2.2 ± 3.3	93	2
	Park et al 2011 (61)	11	8493.75 ± 9714.15	5180.67 ± 7034.41	27.6 ± 13.1	21.7 ± 13.5			50.9	2
	Guenette et al 2013 (62)	14			15		38.6 ± 49.89	1.49 ± 1.41		0
	Wang et al 2014 (63)	8	210	56	10	5.7	7.7	3.4		2 que vuelve a tratarse con RF
	Lee et al 2014 (64)	32	173.9 ± 198.7	6.2 ± 27.9	8.1 ± 3.4	0.6 ± 1.8	16.7 ± 32.3	10.5 ± 26.3	96.4	0
	Lim et al 2015 (65)	39	200 ± 350	20 ± 110	7.9 ± 4.3	1.1 ± 3	1.21 ± 1.91	0.5 ± 0.8	95.1	--
	Kim et al 2015* (9)	27	191.8 ± 273.3	8.6 ± 45.5	9.8 ± 3.6		1.68 ± 3.13	0.9 ± 1.44	>70	3
Estudios no incluidos en la revisión	Guang et al 2017 (56)	33	405.8 ± 440.3	16.7 ± 25.2	12.2 ± 5.1		10.2 ± 5.1	1.1 ± 0.8	94.9 ± 5.3	1 en área no tratada
	Mazzeo et al 2018 (58)	13	4180 ± 3530	1550 ± 1510						--
<b>Totales (M ± DE, rango)</b>		187	8 est (n = 173), p = 0.04 Antes: 1738.3 ± 3065 Después: 855 ± 1828		5 est (n = 100), p = 0.001 Antes: 13.5 ± 6.4 Después: 6.48 ± 8.7		7 est (n = 163), p = 0.05 Antes: 12 ± 12.8 Después: 2.87 ± 3.5		6 est (n = 152) 83.4 ± 18.8 (50.9-96.4)	7 est (n = 135) 10/135 (7.4 %)

**Fuente:** elaboración propia con datos de los artículos y revisiones citados. **Abreviaturas:** pac: pacientes, est: estudio\* Los pacientes incluidos en el estudio de Kim et al 2015 (9) están recogidos entre diciembre 2008-diciembre 2011, mientras que los pacientes del estudio de Kim et al 2017 (57) se recogieron entre octubre 2009 a mayo 2015, es de suponer que algunos de los pacientes están duplicados.

## ¿La efectividad de la ablación por RF está relacionada con las características del paciente?

No se han podido establecer relaciones al no haber análisis por subgrupos en los estudios.

### 4.2.2.4 Resultados de coste-efectividad

No se han localizado estudios de costes sobre la ablación con RF en pacientes con cáncer recurrente de tiroides.

## 4.3 Recomendaciones y directrices de guías y organismos

Se ha localizado una guía realizada por la Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea (*Korean Society of Thyroid Radiology*) (59) publicada en el 2018, cuyo objetivo es realizar una serie de recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica (mediante revisión sistemática), y la opinión de expertos (método Delphi), sobre el uso en la práctica clínica de la ablación por RF en tiroides. En la tabla 10 están recogidas las recomendaciones, así como el tipo y nivel de evidencia que hacen referencia a los cánceres recurrentes de tiroides, ya que son el objetivo de nuestro trabajo. La guía ha tenido una puntuación global de calidad con el instrumento AGREE II de 4 (máximo 7), donde la guía podría recomendarse con condiciones, dado que alguno de los dominios o ítems no obtiene un valor adecuado. La puntuación obtenida en cada dominio se puede ver en el anexo E.

**Tabla 10. Resumen de recomendaciones de la guía de la Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea sobre tratamiento de cáncer recurrente de tiroides mediante ablación por radiofrecuencia**

Pregunta	Resumen de recomendaciones	Tipo y NE de la recomendación
¿Cuáles son las indicaciones para la ablación por RF para los cánceres recurrentes de tiroides?	La ablación por RF puede realizarse con fines curativos o paliativos en los cánceres recurrentes de tiroides en la zona de tiroidectomía y los ganglios linfáticos cervicales en pacientes con alto riesgo quirúrgico o que rechaza la cirugía.	Recomendación fuerte, NE moderado
¿Cuál es la evaluación de laboratorio y de imagen para los pacientes con cáncer recurrente de tiroides?	Antes de la ablación por RF del cáncer recurrente de tiroides se debe realizar una evaluación de una lista de verificación de los siguientes puntos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico patológico y/o serológico<ul style="list-style-type: none"><li>○ Cáncer recurrente mediante PAAF guiada por ecografía o BAG</li></ul></li></ul>	Recomendación débil, NE moderado

<b>antes de la ablación por RF?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumento del nivel de Tg en el aspirado o inmunotinción de Tg de muestra de BAG</li> <li>○ Aumento del nivel de calcitonina de lavado en la inmunotinción por aspirado o calcitonina de la muestra de BAG en pacientes con cáncer medular</li> <li>• Ultrasonido <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Características del nódulo y estructuras críticas circundantes</li> <li>○ Volumen del tumor</li> </ul> </li> <li>• Pruebas de laboratorio <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hemograma completo</li> <li>○ Coagulación sanguínea</li> <li>○ Función tiroidea</li> <li>○ Suero TSH</li> <li>○ Suero T3</li> <li>○ Suero fT4</li> </ul> </li> <li>• TC o IRM</li> </ul>	
<b>¿Cuál es la técnica apropiada para la ablación por RF en los cánceres recurrentes de tiroides?</b>	Para la ablación por RF de los cánceres recurrentes de tiroides, se recomienda la inyección de lidocaína perilesional, una hidrodisección y la <i>moving-shot</i> ("disparo en movimiento") como técnicas estándar	Recomendación débil NE bajo
<b>¿Es la ablación por RF un procedimiento seguro y tolerable?</b>	La ablación por RF es segura y bien tolerada y está asociada con una baja incidencia de complicaciones cuando es realizada por profesionales experimentados	Recomendación fuerte NE alta

**Abreviaturas:** NE: nivel de evidencia, RF: radiofrecuencia, PAAF: punción por aspiración con aguja fina, BAG: biopsia con aguja gruesa, Tg: tiroglobulina, TSH: tirotropina, T3: triyodotiroxina, fT4: tiroxina libre, TAC: tomografía computarizada, IRM: resonancia magnética

**Fuente:** elaboración propia con datos de la GPC

#### 4.4 Estudios en marcha

No se han identificado estudios en marcha sobre el LITT o la ablación por RF en el tratamiento de cáncer recurrente de tiroides.



## 5 CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN

---

### 5.1 Aspectos económicos

#### *Estimación del impacto presupuestario*

No se han localizado estudios de coste-efectividad específicos para el tratamiento mediante ablación por LITT o por RF para cáncer recurrente de tiroides.

Podemos suponer que los costes tendrán una importancia alta debido al paso de un procedimiento quirúrgico con necesidad de quirófano y estancia hospitalaria frente a un procedimiento ambulatorio sin necesidad de quirófano, solo de sala estéril y sin necesidad de hospitalización. Sin embargo, hay que tener en cuenta la compra del láser o del generador de RF, así como de los kits individuales por paciente, agujas o fibras ópticas, dependiendo del procedimiento.

Datos aportados en estudios de nódulos benignos mostraban un coste en el equipo (láser + ecografía) del LITT de aproximadamente 87 000 € y el valor de la fibra óptica dependerá del número de fibras utilizadas, con aproximadamente un coste de 350 € por fibra (26, 30). En el caso del tratamiento mediante ablación por RF el generador de RF se sitúa sobre unos 18 000 € y el coste de los electrodos en aproximadamente 540 €.

#### *Eficiencia de la tecnología*

La eficiencia de los procedimientos se basa en la eficacia para corregir el problema de salud y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En el caso del cáncer recurrente de tiroides deben considerarse las condiciones físicas, emocionales, sociales y funcionales de cada paciente. Ninguno de los estudios incluidos en este informe, tanto para ablación por LITT como por RF, reflejan resultados en este sentido.

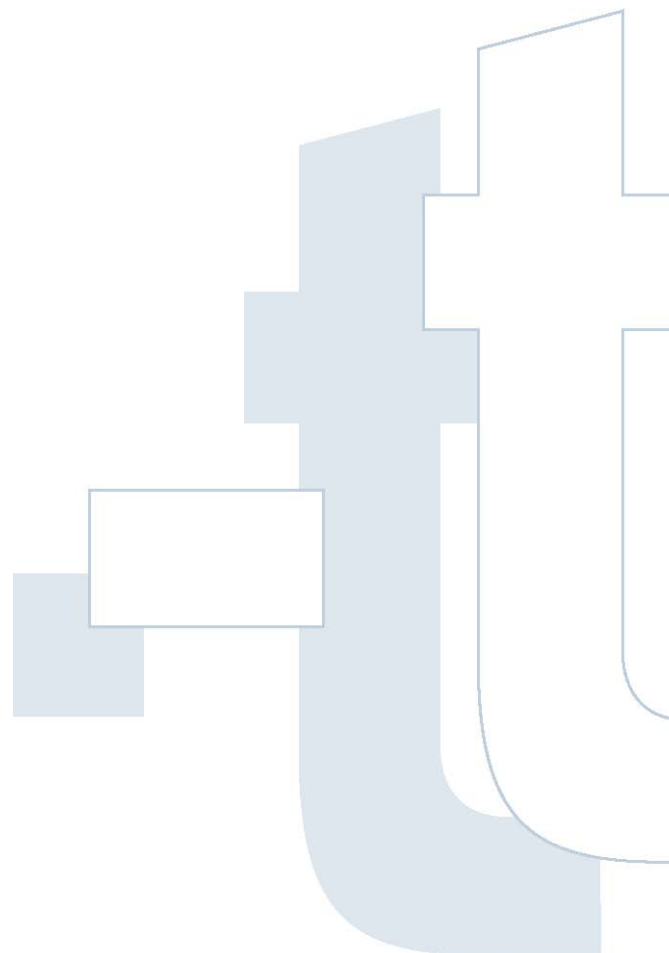
### 5.2 Aspectos organizativos

En un principio, es necesario una reorganización funcional del trabajo del personal o de la estructura física del servicio, dado que estos procedimientos, tanto la

ablación por LITT como por RF no necesitan quirófano, pero sí una sala estéril. Además, al ser un proceso ambulatorio, no habría necesidad de asignar camas hospitalarias para estas intervenciones.

No se necesitaría una dedicación exclusiva del personal, sin embargo, si sería necesario una formación complementaria y específica de la anatomía del cuello, así como la obligación de que el centro disponga de expertos en intervenciones guiadas por imagen.

Otro de los aspectos organizativos a valorar es la compra de aparatos adicionales para poder realizar el tratamiento, ya sean generadores de radiofrecuencia o láseres de Nd:YAG, así como los kits de aplicación para cada paciente (agujas o fibras ópticas, respectivamente).



## 6 DISCUSIÓN

---

### 6.1 Discusión de la metodología

El objetivo del informe es realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad y seguridad de la ablación por LITT y por RF en cáncer recurrente de tiroides frente a pacientes tratados mediante cirugía como tratamiento estándar. Para realizar esta revisión se siguió la metodología desarrollada dentro de la línea metodológica de la RedETS, y recogida en uno de sus documentos metodológicos (47).

Dado que la búsqueda y los criterios de inclusión/exclusión, se realizaron conjuntamente para los estudios sobre ablación por LITT o por RF, esta primera parte de la discusión metodológica se realizará también de forma conjunta.

#### 6.1.1 *Discusión de la búsqueda*

Una de las limitaciones al realizar una revisión sistemática es el sesgo tanto de publicación como de selección de estudios. Para minimizar el primero de ellos, los manuales metodológicos proponen realizar diferentes estrategias de búsqueda en distintas bases de datos bibliográficas, y para eliminar el sesgo de selección, esta debe de hacerse por varios metodólogos (47, 66). Por ello, para realizar este informe, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y poco específica, con la intención de localizar los artículos más relevantes sobre el tema. Para ello se plantearon diferentes estrategias de búsqueda para las distintas bases de datos (generales, especializadas en revisiones sistemáticas o de ensayos clínicos) y se emplearon tanto descriptores como términos de búsqueda libre, con el fin de evitar pérdidas de información relevante. Por otro lado, la selección de artículos fue realizada de forma independiente por dos revisoras, para disminuir el sesgo de selección. Además, se decidió resolver las discrepancias por consenso, aunque no hubo desacuerdo entre dichas revisoras en la selección de los artículos.

Además de la búsqueda automatizada, se realizó una búsqueda manual en la bibliografía referenciada en los artículos recuperados, para disminuir el riesgo de

sesgo de publicación. De esta forma, en la búsqueda manual se localizó una revisión sistemática sobre ablación con RF (55), un estudio primario sobre ablación por LITT (49) y una GPC sobre ablación por RF (59). Por ello, se considera que la probabilidad de haber perdido algún artículo relevante es pequeña.

La búsqueda no se delimitó por año de publicación o idioma. Sin embargo, en nuestro trabajo solo se han incluido los estudios publicados en castellano, inglés, francés, italiano y portugués. Creemos, aun así, que el sesgo del idioma está solventado en esta revisión, ya que solo se han encontrado de forma general artículos escritos en inglés.

Por otra parte, los artículos primarios seleccionados, están incluidos en las revisiones sistemáticas y metanálisis recuperadas en la búsqueda, por lo que se considera que no se ha perdido información de interés.

### *6.1.2 Discusión de los criterios de inclusión y exclusión*

Los criterios de inclusión/exclusión se adoptaron para lograr los datos más relevantes sobre la efectividad y seguridad de la ablación por LITT o por RF en el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides. Así, en cuanto al diseño de los estudios se ha incluido cualquier tipo de estudio. Se establecieron limitaciones en cuanto al tamaño muestral y solo se incluyeron estudios con más de 5 pacientes. Esto, aunque puede parecer una limitación, en cuanto al análisis de la seguridad de los tratamientos, se consideró que, dado que la inclusión en el tipo de estudios era tan amplia y que, al leer en las lecturas introductorias al tema, que ambos tratamientos presentaban pocos efectos adversos graves, no se perdería información relevante. Así, solo se eliminó una serie de casos del tratamiento mediante ablación por LITT con dos pacientes (67).

Tampoco se establecieron limitaciones por tiempo de seguimiento, encontrándose mayor seguimiento en los estudios que realizaban ablación por RF ( $23.7 \pm 15.7$ ) vs LITT con seguimiento menor ( $13 \pm 45$ ). En cuanto a la población, no se establecieron restricciones en función de sexo y edad o procedencia sociocultural, localizando un mayor número de mujeres tratadas que de hombres en los dos tratamientos, en ambos casos el 68 % eran mujeres. Con respecto a la edad también en ambos casos

era similar presentando una media de 53 años. Los pacientes incluidos en los estudios eran en ambas tecnologías similares, pacientes con cáncer recurrente de tiroides inoperable, o pacientes con alto riesgo quirúrgico o que se niegan a sufrir otra cirugía.

En los criterios de inclusión/exclusión se ha elegido como comparador la cirugía ya que es el tratamiento estándar para los pacientes con cáncer recurrente de tiroides. No se ha localizado ningún estudio con este grupo de comparación. Los estudios localizados con grupo de comparación lo hacen frente a otro tipo de pacientes, pacientes con nódulos benignos o frente a otras tecnologías mínimamente invasivas como la ablación con etanol, que no era objeto de nuestro estudio. En estos estudios se han analizado solo los datos de nuestra población a estudio.

En cuanto al tipo de publicación, se excluyeron editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión o cualquier publicación que no proporcionase información relevante para evaluar la eficacia y seguridad de la ablación por LITT o por RF. Tampoco se han incluido las revisiones narrativas, ya que la información relevante podría estar sesgada por la falta de sistematización.

### *6.1.3 Discusión sobre la calidad de los estudios incluidos*

Las guías metodológicas indican que el ECA y controlado es el diseño de investigación más adecuado para la valoración de una intervención terapéutica. La falta de ECAs sobre el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides mediante ablación por LITT o RF se debe, seguramente, a que son técnicas usadas en un pequeño y concreto número de pacientes, lo que hace muy difícil incluir un número suficiente de pacientes que permitan lograr suficiente potencia estadística para valorar el procedimiento.

En el caso de la LITT, solo se recuperaron tres series de casos, dos retrospectivas (49, 51) y una prospectiva (50), el nivel de evidencia (NE) era 3 según la escala SIGN 50 (46). En líneas generales, los estudios incluidos tienen limitaciones metodológicas por su pequeño tamaño muestral, la duración del seguimiento es corta, media de  $13.45 \pm 2.05$ , para el estudio de las complicaciones a largo plazo y la falta de comparación con el tratamiento estándar, la cirugía.

En el caso del tratamiento mediante ablación por RF, no se ha localizado ningún ECA, pero sí dos metanálisis de revisiones sistemáticas (54, 55) que se evaluaron con el instrumento AMSTAR (47) de la Agencia Canadiense de Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud, obteniendo un nivel alto, con una nota final de 9/11 en ambos trabajos, porque no se indica, si el diseño fue a priori o no y no se presentan listas de artículos excluidos y/o sus causas. Se localizó también una GPC (59), basada en los mismos estudios incluidos en las revisiones, que obtuvo una puntuación global de calidad en el instrumento AGREE II de 4 puntos, lo que significa que la guía podría recomendarse con condiciones, ya que algunos de los dominios no presentan una puntuación adecuada, como el dominio 5 de la aplicabilidad con un 0 % o el dominio 6 de la independencia editorial con un 41.7 %, mientras otros dominios presentaban puntuaciones más altas, dominio 1 alcance y objetivos con un 97.1 %, y el dominio 4 claridad en la presentación con 75 %. Dominios importantes como el dominio 3 de rigor en la elaboración presentaba una puntuación media 52.1 %. También se incluyeron tres series de casos (56-58) no incluidos en las revisiones, con NE 3 en la escala SIGN 50 (46). La mayoría de los estudios no indican si los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva. Esto, aunque no varíe el nivel de evidencia ofrece una certeza más consistente en la relación entre la exposición y el efecto estudiado; sin embargo, en este trabajo no está indicado. El hecho de tener resultados de datos agrupados en los metanálisis aumenta el NE de los resultados encontrados y disminuye las limitaciones de los estudios.

#### *6.1.4 Discusión de la tecnología ablación por RF y LITT*

Los objetivos de la vigilancia de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides son detectar recidivas clínicamente significativas en una etapa temprana, cuando se puede utilizar un tratamiento eficaz y, al mismo tiempo, minimizar las pruebas, procedimientos o tratamientos innecesarios que pueden causar malestar y ansiedad a los pacientes sin beneficio probado. El seguimiento debe ser de por vida, incluso para grupos de bajo riesgo, debido a que la enfermedad puede tener una

historia natural prolongada, puede presentar recurrencia tardía, o pueden aparecer efectos secundarios tardíos del tratamiento con I-131 (68).

La cirugía seguida de terapia con yodo radiactivo es el tratamiento estándar. Otros tratamientos serían la radioterapia de haz externo, la observación sin terapia adicional si el estado de la enfermedad es estable y la quimioterapia experimental (68, 69). Sin embargo, las operaciones repetidas, a veces, son difíciles de realizar debido a la fibrosis severa y la distorsión de los planos tisulares normales por la formación de cicatrices, lo que requiere cirugías repetidas que muestran una mayor tasa de complicaciones (69, 70). Además, los tumores pequeños recurrentes pueden ser difíciles de encontrar en el campo quirúrgico sin guía ecográfica. En estos pacientes, con riesgos quirúrgico o que se niegan a la cirugía repetida, las técnicas de ablación guiadas por imagen, como la ablación por LITT o por RF se muestran como alternativa terapéutica (69).

Otras técnicas mínimamente invasivas son la ablación por etanol percutáneo y ablación con microondas. La ablación con etanol percutáneo, es el método más antiguo usado dentro de este tipo de técnicas, debido a que es un procedimiento simple, rápido y relativamente barato; sin embargo, muestra una alta tasa de recurrencia, cerca del 26-38.3 %. Hoy día, todavía está en debate cuál de todos los procedimientos mínimamente invasivos es el mejor método de actuación (35).

## **6.2 Discusión de los resultados**

### *6.2.1 Discusión de los resultados de seguridad*

Tanto el LITT como la ablación por RF son técnicas mínimamente invasivas que realizan la ablación con ayuda de una guía por imágenes, esto evita la necesidad de la anestesia general y los riesgos asociados a ella.

De forma general, la complicación más notificada en la mayoría de los estudios, tanto de ablación por RF o LITT es el dolor, este efecto se declara también como efecto secundario en muchos de los estudios. La parálisis de las cuerdas vocales transitoria es la complicación más significativa tanto como complicación mayor, solo notificadas en ablación por RF como complicación menor notificada en LITT y RF.

La mayoría de los estudios indican que para reducir el riesgo de complicaciones es importante que el proceso tanto en el caso del LITT como de la ablación por RF lo realice un profesional con experiencia y formación adecuado (59, 71). Los autores destacan la necesidad del conocimiento profundo de la anatomía del cuello, así como ser especialista en intervenciones guiadas por imagen (35, 70).

No se han localizado estudios que comparen la seguridad de los pacientes con cáncer recurrente de tiroides tratados con ablación por RF o LITT frente a pacientes operados mediante cirugía. Tampoco se han localizado estudios que comparen la seguridad en la ablación por RF vs LITT en pacientes con cáncer recurrente de tiroides. Solamente se han encontrado datos en las discusiones de algunas revisiones como la realizada por Radzina et al en 2017 (35) donde se indica que el LITT presenta menos efectos adversos que la ablación por RF, aunque hay que señalar que en ambos casos las complicaciones mayores son raras.

Para poder comparar algunas de las complicaciones producidas en la cirugía, aportamos los datos del estudio llevado a cabo por la Asociación Española de Cáncer de Tiroides (AECAT), en pacientes sometidos a una tiroidectomía. En este estudio el 58 % desarrolló alguna complicación postquirúrgica, las más notificadas fueron la falta de sensibilidad de la zona intervenida en el 28 %, la disfonía en el 24 % y el hipoparatiroidismo en el 23%, que persistió más de un año en el 14 % (72).

La encuesta del estudio también hacía referencia a la calidad de vida de los pacientes después de la operación, donde más del 60 % señalaba un buen estado de salud general (72). Sin embargo, ninguno de los estudios de pacientes con cáncer recurrente de tiroides ya fueran tratados mediante LITT o ablación por RF presentaba datos referentes a la calidad de vida.

#### *6.2.1.1 Discusión de los resultados de seguridad del tratamiento mediante LITT*

Existe una experiencia muy limitada en el uso del LITT en el tratamiento de cáncer recurrente de tiroides. Sin embargo, últimamente la LITT ha recibido mucha atención como método mínimamente invasivo para tratar tumores de tiroides (29).



No se recuperó ningún estudio que evaluase de forma comparada la seguridad del LITT frente a la cirugía. El análisis de la seguridad está basado en tres estudios de series de casos, uno prospectivo y dos retrospectivos, con un total de 50 pacientes, todos ellos sin grupo de comparación.

Según el estudio de Zhou et al 2016 (73) realizado en tumores primarios tratados mediante LITT, esta técnica en comparación con otras de ablación térmica, parece tener algunas ventajas dado que la aguja fina de 21 G es menos invasiva que la aguja de 17 G utilizada para la ablación por RF, o la de 16 G usada para ablación por microondas. Parece que los efectos secundarios o la tasa de complicaciones pueden estar relacionados con el uso de un dispositivo grueso. Por lo tanto, una aguja muy pequeña (21 G) utilizada en una zona tan compleja como el cuello, podría alcanzar fácilmente el objetivo y teóricamente reducir problemas. Por otra parte, la energía térmica aplicada en el LITT es precisa y predecible, y se puede realizar una ablación de un volumen pequeño.

Una de las complicaciones mayores que pueden surgir en el tratamiento es una lesión recurrente del nervio laríngeo. Por ello, es necesaria una precaución extrema cuando el tumor está ubicado en el compartimento central por la proximidad al nervio laríngeo recurrente (73). Sin embargo, en nuestros estudios (49-51) ninguno notificó complicaciones mayores. La revisión de Nixon et al 2017 (74), sobre distintas técnicas mínimamente invasivas, encontraban que la principal complicación señalada era el dolor. Así, un estudio sobre etanol mostraba que un 2 % de los pacientes rechazaron el tratamiento debido al dolor, otro sobre tratamiento con láser señalaba que el 25 % de los pacientes se quejaban de dolor intolerable y otro estudio mostraba que el 77 % de los pacientes tratados con ablación por RF necesitaban sedación (74).

Los estudios (49-51) indican que el tratamiento con LITT fue bien tolerado en todos los pacientes. La disfonía transitoria en dos pacientes (4 %) (49, 50) y la voz ronca en otros dos (4 %)(49, 51) justo después del procedimiento, pero recuperada dentro de los 3 meses siguientes sin necesidad de tratamiento, son las complicaciones más frecuentes en los tres estudios. Por otra parte, los efectos adversos notificados

fueron el malestar regional e hinchazón del cuello notificado en casi la mitad de los pacientes tratados (46 %) (50, 51), pero que se resuelven espontáneamente en 2 semanas, quemadura de primer grado y hematoma en un paciente (2 %) (49) y un 6 % de dolor leve cervical (3 pacientes).

Según las conclusiones de los estudios incluidos para el análisis de la seguridad, el LITT es un procedimiento ambulatorio factible, seguro y bien tolerado en pacientes seleccionados con cáncer recurrente de tiroides que presentan alto riesgo a la cirugía o que no quieren enfrentarse a ella. Ya el estudio de Pacella et al 2000 (67) en dos pacientes, señalaba que el procedimiento se realizaba sin dificultades técnicas y sin complicaciones, concluyendo que el LITT en glándulas tiroides sin áreas quísticas podría ser una herramienta terapéutica para pacientes altamente seleccionados en el tratamiento del tumor de tiroides.

#### *6.2.1.2 Discusión de los resultados de seguridad del tratamiento mediante ablación por RF*

Como comentamos anteriormente, la cirugía es el método estándar para el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides; sin embargo, pacientes con riesgo quirúrgico elevado o pacientes que se niegan a la cirugía pueden ser tratados mediante técnicas mínimamente invasivas como la ablación por RF.

Como en el caso del LITT, no se recuperó ningún estudio que evaluase de forma comparada la seguridad de la ablación por RF frente a la cirugía. El análisis de la seguridad está basado en los datos del metanálisis de Chung et al 2017 (54) que incluía un total de siete estudios de series de casos y cohortes (prospectivo (61) y retrospectivos (9, 60, 62-65)), y tres estudios de series de casos no incluidos en la revisión, dos retrospectivos (56, 57) y uno prospectivo (58), con un total de 316 pacientes.

Los pacientes con cáncer recurrente de tiroides que son tratados mediante ablación por RF presentan varias complicaciones, tanto mayores como menores, así como efectos adversos, pero ningún estudio presentó complicaciones que amenazaran o comprometieran la vida. Dentro de las complicaciones mayores se produce un 0.9 % de parálisis de las cuerdas vocales, con disfonía permanente y otro 0.9 % presenta

disfonía transitoria. Dentro de las complicaciones menores podemos encontrar dolor intolerable (1.6 %) que provoca la interrupción del tratamiento, dolor local durante el tratamiento (1.3 %), disfonía transitoria, hematomas o quemaduras en proporciones todavía menores. Los efectos adversos notificados en los estudios (54, 56, 57) son de forma general dolor y sensación de calor, así como hinchazón y malestar. De todos los estudios incluidos, tanto en el revisión de Chung et al (54), como en los posteriores, solo cuatro no notificaban efectos adversos (9, 58, 62, 65). Aun así, en la mayoría de los estudios las complicaciones son relativamente raras y transitorias durante el tratamiento.

El análisis de los datos agregados en el metanálisis de Chung et al (54) concluían que la tasa de complicaciones totales era de un 2 %, y específicamente de un 1 % en las complicaciones mayores. Autores como Shin et al (70), encuentran que el dolor puede ser irradiado a los dientes, mandíbula, cabeza, y tórax, pero generalmente se resuelve después del procedimiento. Uno de los estudios incluidos, posterior a la revisión de Chung et al (54), concretamente el realizado por Kim et al. 2017 (57) describe tres pacientes con lesión del nervio espinal durante el tratamiento con ablación por RF, estas lesiones pueden conducir a limitaciones de movilidad en el hombro.

El cambio de voz es una de las complicaciones más común después de la ablación por RF. Estos cambios ocurren debido a lesiones recurrentes en el nervio laríngeo y a lesiones en el nervio vago durante el tratamiento. Estos nervios se pueden detectar mediante la ecografía, por lo que para reducir el riesgo de complicaciones, como señalamos en la introducción del apartado general de seguridad, es necesario que el especialista tenga un conocimiento profundo de la anatomía del cuello y ser especialista en intervenciones guiadas por imagen (35, 70).

En la línea de lo anterior, la guía realizada por la Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea (59), realiza una recomendación fuerte con nivel de evidencia alto, señalando que la ablación por RF es segura y bien tolerada y está asociada con una baja incidencia de complicaciones cuando se realiza por profesionales experimentados.

Aunque no se han encontrado estudios que comparen la ablación por RF vs cirugía, si se han localizado estudios que comparan la ablación con RF vs ablación con etanol, y la ablación por RF en distintas poblaciones nódulos benignos o cáncer recurrente.

En el caso de comparar la ablación por RF vs ablación por etanol, la revisión de Shin et al (70) del 2013 concluía que mientras la eficacia parecía ser mayor con la ablación por RF, las complicaciones eran menores en los pacientes tratados mediante ablación con etanol. Posteriormente en 2016 el metanálisis de Suh et al (55) señalaba que la proporción combinada de complicaciones tanto de ablación por RF (5,8 %, ajustado 1,6 %) como por ablación por etanol (1,6 %) era similar en ambos casos y por tanto sin diferencias estadísticamente significativas. Y por último, la revisión de Jeong et al del 2017(69) mostraba que ambas técnicas estaban asociadas a complicaciones como dolor, hinchazón, hematoma, quemaduras y cambios en la voz, entre otras. Este último, considerado como la complicación más grave, presentaba mayores tasas en ablación por RF (6.2 %) vs ablación por etanol (2.7 %). Además, los cambios de voz eran transitorios en todos los pacientes tratados con etanol, mientras que algunos de los pacientes tratados con ablación por RF no se recuperaron de todo, esto puede ser debido a que la zona de destrucción es mayor en ablación por RF que por etanol.

En el caso de la comparación entre nódulos benignos y cáncer recurrente ambos tratados mediante ablación por RF, el estudio de kim et al 2017 (57) encontraba que las tasas de complicaciones fueron más altas en pacientes con cáncer recurrente (5 %) vs pacientes con nódulos benignos (1 %).

Los resultados encontrados sobre la seguridad del tratamiento mediante ablación por RF son homogéneos entre sí, y sugieren que las tasas de complicaciones son aceptables para pacientes con cáncer recurrente de tiroides que no pueden ser tratados mediante cirugía o que se niegan a ella.

### *6.2.2 Discusión de los resultados de efectividad*

Dado que no existen estudios que comparen la eficacia de la ablación por LITT o por RF frente a la cirugía es difícil la extracción de conclusiones a la hora de analizar la

efectividad comparada. Tampoco se han encontrado estudios que comparen el tratamiento con ablación por RF vs LITT. Como en el caso de las complicaciones, la revisión sistemática de Radzina et al 2017 (35) señala en la discusión que la eficacia de la ablación por RF es ligeramente superior a la LITT.

En ambos tratamientos, la efectividad se evalúa usando varios parámetros: reducción del volumen, desaparición completa del nódulo, disminución del diámetro, disminución de la concentración sérica de Tg y número de recidivas. Si comparamos la eficacia de la ablación por RF vs LITT, ambas modalidades parecen eficaces en el tratamiento de cáncer recurrente de tiroides. Siempre teniendo en cuenta que el número de pacientes tratados con una y otra es muy diferente (LITT 50 vs Rf 316), y que el NE de los estudios es bajo, en ambos casos.

#### *6.2.2.1 Discusión de los resultados de efectividad de la ablación mediante LITT*

En la ablación por LITT se coloca una fibra mediante guía de ultrasonido dentro de la lesión y mediante el láser Nd-YAG de 1064  $\mu\text{m}$  y durante 30 minutos se destruye el tejido tratado (74). Como vimos en el apartado anterior, y como en el caso de la seguridad, no existen ECAs o estudios con grupo de comparación. Los estudios incluidos en el apartado de efectividad son solo tres series de casos, con un total de 50 pacientes tratados.

El análisis conjunto de todos los resultados obtenidos, de los tres estudios incluidos para el LITT, nos muestra que los pacientes a los que se les realiza la ablación presentan una reducción significativa de la concentración sérica de Tg, una reducción del diámetro máximo, así como del volumen medio. En dos de los estudios muestran el número de reducciones totales siendo en uno del 50 % (50) y en el otro de aproximadamente el 85 %. Solo se presentan recurrencias en la zona tratada en uno de los estudios en el 25 % de los pacientes (6/24) (49).

Estudios en nódulos benignos muestran que el LITT producen una reducción del volumen entre 48.8-84 %, las ventajas de este método son la alta precisión en el área a tratar, el bajo coste y los resultados estables al menos a tres años después del procedimiento. Los artículos de revisión admiten que la eficacia de la ablación por RF parece ser ligeramente superior al LITT (35). Sin embargo, es necesario llevar

a cabo ECAs que comparen ambas técnicas para poder establecer los criterios de selección y determinar la eficacia comparada de ambos procedimientos.

Los tres estudios incluidos concuerdan en que el LITT es una técnica efectiva y podría convertirse en una opción para el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides en pacientes seleccionados.

#### *6.2.2.2 Discusión de los resultados de efectividad de la ablación por RF*

La ablación por RF se realiza mediante una corriente eléctrica alterna, con una frecuencia entre 375-500 KHz, que se produce por un generador y que pasa por un electrodo colocado por vía percutánea. La energía provoca un aumento de la temperatura produciendo la necrosis tisular. Durante el procedimiento la punta de la aguja puede alcanzar temperaturas de hasta 105° (74).

La literatura localizada para la ablación por RF en cánceres recurrentes de tiroides es más numerosa que la hallada para el tratamiento mediante LITT. Así se localizaron, un metanálisis (55) que incluía 7 estudios (9, 60-65), para efectividad que compara con pacientes tratados mediante ablación por etanol, dos series de casos, una retrospectiva (56) y otra prospectiva (58) que analizaban entre todos unos 187 pacientes, y una guía de práctica clínica (59).

La Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea (59) sugiere en su recomendación que la ablación por RF puede usarse en pacientes con alto riesgo quirúrgico y en aquellos que se niegan a someterse a una cirugía repetida. El metanálisis realizado por Suh et al (55) que compara la ablación por RF vs ablación por etanol mostraba un porcentaje de nódulos que desaparecen completamente del 53 % y 69 % respectivamente y una tasa de recurrencia menor del 2 % en ambas técnicas. El estudio de Kim et al 2015 (9), incluido en el metanálisis (55) señalaba que la ablación por RF presentaba resultados similares a la cirugía a nivel de recurrencia a los tres años de seguimiento.

Los resultados de la eficacia de la ablación por RF son concordantes entre los estudios y muestran en un análisis global de resultados diferencias estadísticamente significativas en el volumen ( $p = 0.04$ ), el diámetro ( $p = 0.001$ ) y la

concentración sérica de Tg ( $p = 0.05$ ), cuando se analizan los datos basales frente a los obtenidos al final del seguimiento ( $23.7 \pm 15.7$ ). La reducción mayor del 50 % en el volumen ( $VRR \geq 50\%$ ) se produce en el 83.4 % de los pacientes. El número de recidivas encontrados de forma global en los estudios incluidos en el metanálisis y los posteriores es de un 7.4 %. El metanálisis de Suh et al (55) muestra una diferencia a favor del tratamiento mediante ablación por RF vs ablación con etanol en el número de recurrencias, aunque las diferencias no eran significativas.

Una revisión narrativa realizada por Jeong et al 2017 (69) sobre la ablación térmica en tumores malignos de tiroides señala que cuando se compara la eficacia de la ablación por RF vs el LITT, las dos modalidades de tratamiento fueron comparables para tratar cánceres recurrentes de tiroides. Las ventajas del LITT fue el uso de aguja de pequeño calibre, control de la energía térmica y control de la zona a tratar; mientras que, la ablación por RF presentaba ventajas al usar en la técnica un disparo en movimiento y un electrodo refrigerado internamente.

Todos los estudios incluidos concuerdan en que la ablación por RF es una técnica efectiva en el tratamiento del cáncer recurrente de tiroides en pacientes no candidatos a cirugía o que no quieren someterse a ella.

### **6.3 Discusión de los aspectos económicos y organizativos**

Dado que no existen estudios sobre coste-efectividad de tratamiento de cáncer recurrente de tiroides mediante ablación por LITT o por RF, no se puede hacer una discusión sobre el tema. Sin embargo, si consideramos estudios sobre nódulos benignos y asumimos un mismo procedimiento para el cáncer recurrente de tiroides, observamos que los estudios presentan resultados de coste-efectividad contradictorios. Estudios que muestran diferencias significativas a favor de la ablación por RF vs cirugía (45, 75) y otros estudios sin diferencias (76).

### **6.4 Futuras investigaciones y limitaciones del estudio**

Una de las ventajas de la ablación guiada por imágenes, en cualquiera de sus técnicas, en pacientes con cánceres recurrentes de tiroides es evitar la anestesia general y sus complicaciones. Evitar la cirugía es importante, sobre todo, en

pacientes que presenta riesgos elevados para ella o pacientes que ya no quieren someterse a ella. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con cáncer recurrente de tiroides presenta buena salud, por tanto, el riesgo de la cirugía es muy pequeño y por ello sigue siendo la opción estándar de tratamiento. Esto hace además, que los estudios presenten un tamaño muestral muy pequeño.

En los últimos años se ha logrado un progreso significativo en la gestión de los cánceres recurrentes de tiroides mediante las técnicas mínimamente invasivas en paciente no apto para cirugía. La identificación de pacientes que no responderán a tratamientos y presentan recidivas constantes sigue siendo un área de investigación activa. Lo mismo que el problema de decidir que intervención mínimamente invasiva le corresponde a cada paciente y que riesgos de cada una pueden considerarse para cada paciente.

Otro de los problemas encontrados es la falta de evidencia de calidad. Sin estudios con grupos de comparación homogéneos, sabiendo que es difícil realizar estos estudios al no ser los pacientes candidatos a cirugía, por ello no se han localizado estudios en marcha.

Otro de los puntos a mejorar es la información a los pacientes, estos deben obtener de los facultativos información de calidad sobre el procedimiento y sus consecuencias. Un informe del 2015 sobre el "Análisis de prioridades y necesidades no cubiertas de los pacientes de cáncer de tiroides" (77) presentaba en sus conclusiones algunos de los puntos siguientes:

- Los pacientes quieren ser operados por un cirujano experto en cáncer de tiroides y ser tratados por equipos multidisciplinares.
- Otra de las prioridades sería contar con centros de alta resolución de nódulo tiroideo para acortar tiempos de diagnóstico. El 52 % de los pacientes encuestados están insatisfechos con el centro donde es tratado en algún momento del proceso.
- Los pacientes muestran dudas sobre la calidad de su tratamiento, el 56.9 % de los pacientes pidieron una segunda opinión.



- Un 59 % de los pacientes considera insuficiente la información recibida del sistema sanitario sobre el tratamiento, así como la necesidad de solucionar las dudas sobre su tratamiento y una mayor comprensión de su historia clínica.

Este trabajo de revisión tiene algunas limitaciones: primero, incluyó relativamente pocos estudios, de los cuales la mayoría fueron retrospectivos, sobre todo para el tratamiento mediante LITT. En segundo lugar, los criterios de inclusión son estrictos e incluyen solo casos limitados, en consecuencia, la mayoría de los estudios analizados tenían una población pequeña o una fiabilidad estadística insuficiente.

Los futuros estudios multicéntricos están justificados para definir mejor los criterios de selección de pacientes y aumentar el número de pacientes para obtener una estadística suficiente. Estos estudios deben aclarar el papel, la eficacia, las ventajas y las limitaciones de las técnicas de ablación por LITT o por RF, así como de la comparación con las demás técnicas mínimamente invasivas, como la ablación por etanol o por microondas en pacientes con cáncer recurrente de tiroides.



## 7 CONCLUSIONES

---

La revisión sistemática realizada proporciona un resumen de la literatura actual sobre la seguridad y efectividad de la ablación por láser intersticial terapia tumoral y por radiofrecuencia en pacientes con cáncer recurrente de tiroides.

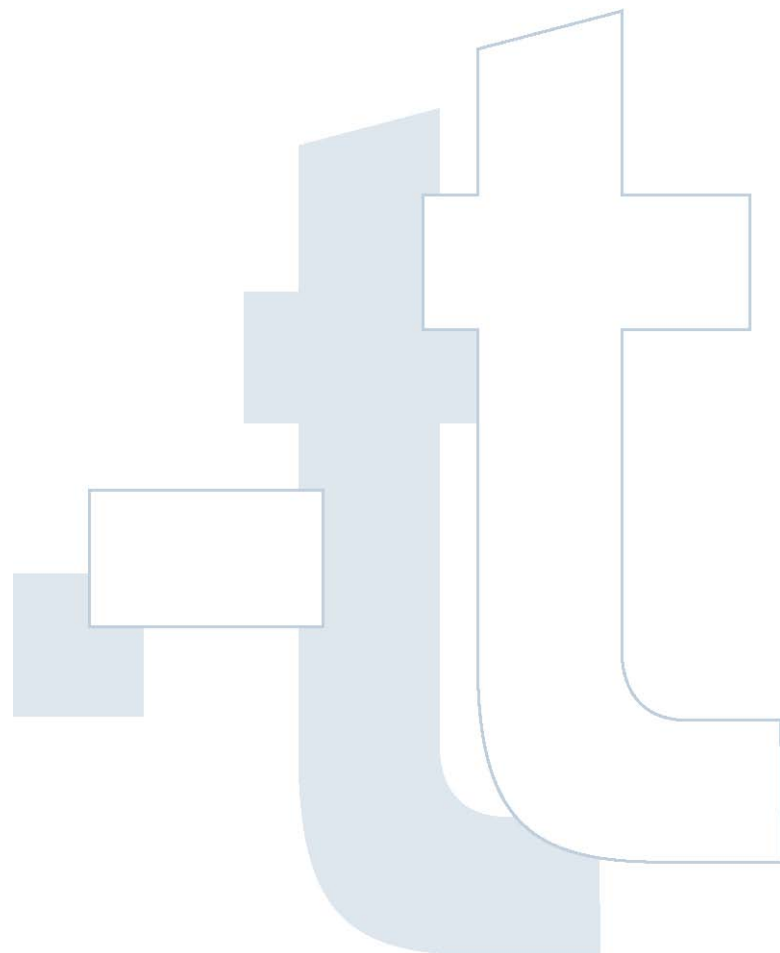
La ablación por láser intersticial o por radiofrecuencia en el cáncer recurrente de tiroides, en general no son una alternativa a la cirugía, sino un tratamiento complementario, los pacientes candidatos ya han sido operados y muchos de ellos en varias ocasiones. Son por tanto procedimientos que no se solapan con los métodos convencionales, teniendo en cuenta, además, que son pacientes que presentan alto riesgo quirúrgico o que se niegan a la cirugía. Ambos procedimientos muestran como ventaja que se evita la anestesia general, la hospitalización, y las posibles complicaciones postquirúrgicas. Es necesario, por tanto, evaluar de forma individualizada a cada paciente en cuanto a los criterios de inclusión, exclusión y seguimiento.

En general, el tratamiento con láser intersticial terapia tumoral en tumores recurrentes de tiroides en pacientes con alto riesgo quirúrgico (pacientes deteriorados o reintervenidos) o para los que no desean someterse a ella, es un procedimiento bien tolerado y con pocos efectos secundarios; aunque se han descrito algunas complicaciones menores y efectos adversos que se resuelven con el tiempo. La limitación del número reducido de pacientes tratados, el bajo nivel de evidencia aportada por los estudios y la falta de evidencia sobre los resultados en calidad de vida o supervivencia del paciente, hace difícil realizar una conclusión sobre la efectividad del tratamiento. Son necesarios estudios de mayor calidad y mayor número de pacientes, con seguimiento a largo plazo y grupo de comparación.

La ablación por radiofrecuencia en pacientes con cáncer recurrente de tiroides se presenta como una opción efectiva y segura, que puede erradicar o disminuir el volumen de las lesiones y, por tanto, se presenta como un método alternativo de

tratamiento para los pacientes con alto riesgo quirúrgico (pacientes deteriorados o con varias intervenciones) o para los que no desean someterse a una operación.

Para minimizar las complicaciones, los profesionales deben conocer la anatomía del cuello y presentar una alta experiencia en los procedimientos guiados por imagen.



## 8 BIBLIOGRAFÍA

---

1. Wikipedia [https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Tiroides\\_anatomia\\_01.jpg](https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Tiroides_anatomia_01.jpg)  
[
2. Martín-Almendra M. Estructura y función de la glándula tiroides. Rev ORL. 2016;7(2):7-16.
3. Zacharin M, Calzada León R, (trad). Trastornos de la glándula tiroides en niños y adolescentes; 2016. Disponible en: <https://d192ha6kdpe15x.cloudfront.net/apeg/assets/uploads/2016/08/Spanish-Thyroid-problems-in-children.pdf>.
4. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
5. Cancer Treatment Centers of America. Recurrent Thyroid cancer 2017 [actualizado 2 mar 2017; consultado 6 sept 2018]. Disponible en: <https://www.cancercenter.com/thyroid-cancer/stages/tab/recurrent/>.
6. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet. 2003 Feb 8;361(9356):501-11. PubMed PMID: 12583960.
7. Zhao Q, Tian G, Kong D, Jiang T. Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers. J Endocrinol Invest. 2016 Aug;39(8):909-16. PubMed PMID: 26980591.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, 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 Jan;26(1):1-133. PubMed PMID: 26462967.
9. Kim JH, Yoo WS, Park YJ, Park DJ, Yun TJ, Choi SH, et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Treatment of Locally Recurrent Thyroid Cancers Smaller than 2 cm. Radiology. 2015 Sep;276(3):909-18. PubMed PMID: 25848897.
10. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 (6).
11. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2018. En: SEOM SEOM, editor. 2018.
12. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós J, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2014. [consultado 5 sept 2018]. Disponible en: <http://redecn.org/es/page.cfm?id=198&title=incidencia>.

13. Instituto de Salud Carlos III. Servidor interactivo de información epidemiológica (ARIADNA): Instituto de Salud Carlos III (ISCIII); 2015 [Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/>].
14. Wong KP, Lang BH. Use of radiofrequency ablation in benign thyroid nodules: a literature review and updates. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:428363. PubMed PMID: 24298282.
15. Hegedus L. Therapy: a new nonsurgical therapy option for benign thyroid nodules? *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Sep;5(9):476-8. PubMed PMID: 19690558.
16. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):55-63. PubMed PMID: 29092098.
17. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017 Jun;27(6):751-6. PubMed PMID: 28463585.
18. Berri T, Houari R. Complications of thyroidectomy for large goiter. *Pan Afr Med J*. 2013;16:138. PubMed PMID: 24847400.
19. Chen AY, Bernet VJ, Carty SE, Davies TF, Ganly I, Inabnet WB, 3rd, et al. American Thyroid Association statement on optimal surgical management of goiter. *Thyroid*. 2014 Feb;24(2):181-9. PubMed PMID: 24295043.
20. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004 Mar;28(3):271-6. PubMed PMID: 14961204.
21. Korkusuz Y, Groner D, Raczynski N, Relin O, Kingeter Y, Grunwald F, et al. Thermal ablation of thyroid nodules: are radiofrequency ablation, microwave ablation and high intensity focused ultrasound equally safe and effective methods? *Eur Radiol*. 2017 Sep 11. PubMed PMID: 28894936.
22. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Jr., Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*. 2011 Feb;258(2):351-69. PubMed PMID: 21273519.
23. Papini E, Gugliemi R, Pacella CM. Laser, radiofrequency, and ethanol ablation for the management of thyroid nodules. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016 Oct;23(5):400-6. PubMed PMID: 27504993.
24. Shahrzad MK. Laser Thermal Ablation of Thyroid Benign Nodules. *J Lasers Med Sci*. 2015 Fall;6(4):151-6. PubMed PMID: 26705459.
25. Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol*. 2011 Sep-Oct;12(5):525-40. PubMed PMID: 21927553.

26. Gharib H, Hegedüs L, Pacella C, Baek J, Papini E. Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 98(10):3949-57.
27. Martín Hernández T, Torres Cuadro A. Tratamiento ablativo no operatorio para el nódulo y el cáncer recurrente tiriodeo. *Cir Andal.* 2014;25:35-42.
28. Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C, Christophi C. Progressive microvascular injury in liver and colorectal liver metastases following laser induced focal hyperthermia therapy. *Lasers Surg Med.* 2005 Jul;37(1):64-73. PubMed PMID: 15954121.
29. Valcavi R, Riganti F. . Laser and Radiofrequency Ablation Procedures. En: Baskin SH, Duick D., Levine R. (eds) editor. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA.* New York, NY: Springer; 2013.
30. Longo M, Cassoli IP, Fugazzola L, Vannucchi G, Lanzoni M, Castaldi S. Feasibility study for the introduction of a new treatment method for benign thyroid nodules in a teaching and research hospital. *J Eval Clin Pract.* 2014 Oct;20(5):617-21. PubMed PMID: 24840502.
31. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules - a randomised study. *Eur J Endocrinol.* 2005 Mar;152(3):341-5. PubMed PMID: 15757849.
32. Gambelunghe G, Fatone C, Ranchelli A, Fanelli C, Lucidi P, Cavaliere A, et al. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of ultrasound-guided laser photocoagulation for treatment of benign thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2006 Oct;29(9):Rc23-6. PubMed PMID: 17114905.
33. Pacella CM, Mauri G, Achille G, Barbaro D, Bizzarri G, De Feo P, et al. Outcomes and Risk Factors for Complications of Laser Ablation for Thyroid Nodules: A Multicenter Study on 1531 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3903-10. PubMed PMID: 26274342.
34. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D, Pacella CM. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid.* 2010 Nov;20(11):1253-61. PubMed PMID: 20929405.
35. Radzina M, Cantisani V, Rauda M, Nielsen MB, Ewertsen C, D'Ambrosio F, et al. Update on the role of ultrasound guided radiofrequency ablation for thyroid nodule treatment. *Int J Surg.* 2017 May;41 Suppl 1:S82-s93. PubMed PMID: 28506420.
36. Mertyna P, Hines-Peralta A, Liu ZJ, Halpern E, Goldberg W, Goldberg SN. Radiofrequency ablation: variability in heat sensitivity in tumors and tissues. *J Vasc Interv Radiol.* 2007 May;18(5):647-54. PubMed PMID: 17494847.
37. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD, 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics.* 2001 Oct;21 Spec No:S17-35; discussion S6-9. PubMed PMID: 11598245.

38. Park HS, Baek JH, Park AW, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Thyroid Radiofrequency Ablation: Updates on Innovative Devices and Techniques. *Korean J Radiol.* 2017 Jul-Aug;18(4):615-23. PubMed PMID: 28670156.
39. Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid.* 2006 Apr;16(4):361-7. PubMed PMID: 16646682.
40. Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2012 Mar-Apr;13(2):117-25. PubMed PMID: 22438678.
41. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol.* 2008 Jun;18(6):1244-50. PubMed PMID: 18286289.
42. Baek JH, Kim YS, Lee D, Huh JY, Lee JH. Benign predominantly solid thyroid nodules: prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Apr;194(4):1137-42. PubMed PMID: 20308523.
43. Turtulici G, Orlandi D, Corazza A, Sartoris R, Derchi LE, Silvestri E, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of benign thyroid nodules assisted by a virtual needle tracking system. *Ultrasound Med Biol.* 2014 Jul;40(7):1447-52. PubMed PMID: 24785443.
44. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Kim JK, Shong YK. Clinical significance of vagus nerve variation in radiofrequency ablation of thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2011 Oct;21(10):2151-7. PubMed PMID: 21633824.
45. Bernardi S, Dobrinja C, Fabris B, Bazzocchi G, Sabato N, Ulcigrai V, et al. Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid nodules. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:934595. PubMed PMID: 25045352.
46. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 50) [consultado 22 oct 2018]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
47. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016. [consultado 5 sept 2018]. Disponible en: [https://avalia-t.sergas.gal/DXerais/621/avalia-t201510\\_GuiaMetodologica.pdf](https://avalia-t.sergas.gal/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf).
48. Consorcio AGREE. Instrumento AGREE II: instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. [consultado 8 sept 2018]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias\\_Practica\\_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf](http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf).



49. Mauri G, Cova L, Ierace T, Baroli A, Di Mauro E, Pacella CM, et al. Treatment of Metastatic Lymph Nodes in the Neck from Papillary Thyroid Carcinoma with Percutaneous Laser Ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Jul;39(7):1023-30. PubMed PMID: 26911732.
50. Papini E, Bizzarri G, Bianchini A, Valle D, Misischi I, Guglielmi R, et al. Percutaneous ultrasound-guided laser ablation is effective for treating selected nodal metastases in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):E92-7. PubMed PMID: 23150695.
51. 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 Dec;71(12):1233-9. PubMed PMID: 27554615.
52. Ahmed M, Technology Assessment Committee of the Society of Interventional R. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update: supplement to the consensus document. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Nov;25(11):1706-8. PubMed PMID: 25442133.
53. Khalilzadeh O, Baerlocher MO, Shyn PB, Connolly BL, Devane AM, Morris CS, et al. Proposal of a New Adverse Event Classification by the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Oct;28(10):1432-7 e3. PubMed PMID: 28757285.
54. Chung S, Suh C, Baek J, Park H, Choi Y, Lee J. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(8):920-30.
55. 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 Mar;26(3):420-8. PubMed PMID: 26782174.
56. Guang Y, Luo Y, Zhang Y, Zhang M, Li N, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of percutaneous ultrasound guided radiofrequency ablation for treating cervical metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Aug;143(8):1555-62. PubMed PMID: 28342000.
57. Kim C, Lee JH, Choi YJ, Kim WB, Sung TY, Baek JH. Complications encountered in ultrasonography-guided radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers. *Eur Radiol*. 2017 Aug;27(8):3128-37. PubMed PMID: 27975148.
58. Mazzeo S, Cervelli R, Elisei R, Tarantini G, Cappelli C, Molinaro E, et al. mRECIST criteria to assess recurrent thyroid carcinoma treatment response after radiofrequency ablation: a prospective study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2018 23 Apr:1-11.
59. Kim JH, Baek JH, Lim HK, Ahn HS, Baek SM, Choi YJ, et al. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2018 Jul-Aug;19(4):632-55. PubMed PMID: 29962870.
60. Baek JH, Kim YS, Sung JY, Choi H, Lee JH. Locoregional Control of Metastatic Well-Differentiated Thyroid Cancer by Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation.

American Journal of Roentgenology. 2011 Aug;197(2):W331-W6. PubMed PMID: WOS:000293062600018.

61. Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH. Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: preliminary result of radiofrequency ablation. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2564-8. PubMed PMID: 21347777.

62. Guenette JP, Monchik JM, Dupuy DE. Image-guided ablation of postsurgical locoregional recurrence of biopsy-proven well-differentiated thyroid carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 May;24(5):672-9. PubMed PMID: 23622038.

63. Wang L, Ge M, Xu D, Chen L, Qian C, Shi K, et al. Ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation for cervical lymph node metastasis from thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2014 Nov;10 Suppl:C144-9. PubMed PMID: 25450273.

64. Lee SJ, Jung SL, Kim BS, Ahn KJ, Choi HS, Lim DJ, et al. Radiofrequency ablation to treat loco-regional recurrence of well-differentiated thyroid carcinoma. *Korean J Radiol*. 2014 Nov-Dec;15(6):817-26. PubMed PMID: 25469095.

65. Lim HK, Baek JH, Lee JH, Kim WB, Kim TY, Shong YK, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treating locoregional recurrence from papillary thyroid cancer. *Eur Radiol*. 2015 Jan;25(1):163-70. PubMed PMID: 25199815.

66. Centro Cochrane Iberoamericano traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano. 2012 [consultado 29 oct 2018]. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.

67. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation-a feasibility study. *Radiology*. 2000 Dec;217(3):673-7. PubMed PMID: 11110927.

68. Jun JY, Manni A. Medical Management of Persistent or Recurrent Differentiated Thyroid Carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008 Dec;41(6):1241-+.

69. Jeong S, Baek J, Choi Y, Lee J. Ethanol and thermal ablation for malignant thyroid tumours. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(8):938-45.

70. Shin JE, Baek JH, Lee JH. Radiofrequency and ethanol ablation for the treatment of recurrent thyroid cancers: current status and challenges. *Curr Opin Oncol*. 2013 Jan;25(1):14-9. PubMed PMID: 23079931.

71. Gharib H, Papini E, Garbe rj, Duick D, Harrell R, Hegedus L, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocrine Practice*. 2016;22:1-60.

72. Asociación Española de Cáncer de Tiroides. Documento de posicionamiento para la excelencia asistencial del cáncer de tiroides en España: Asociación Española de Cáncer de Tiroides (aecat); Sept 2018 [consultado 31 oct 2018]. Disponible en:

[https://www.aecat.net/wp-content/uploads/2018/09/Manifiesto-por-la-excelencia-asistencial-del-CT\\_vdf.pdf](https://www.aecat.net/wp-content/uploads/2018/09/Manifiesto-por-la-excelencia-asistencial-del-CT_vdf.pdf).

73. Zhou W, Jiang S, Zhan W, Zhou J, Xu S, Zhang L. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of unifocal T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: Preliminary results. *Eur Radiol*. 2017 Jul;27(7):2934-40. PubMed PMID: 27853812.

74. Nixon I, Angelos P, Shaha A, Rinaldo A, Williams M, Ferlito A. Image-guided chemical and thermal ablations for thyroid disease: Review of efficacy and complications. *Head Neck*. 2018;40(9):2103-15.

75. Yue WW, Wang SR, Li XL, Xu HX, Lu F, Sun LP, et al. Quality of Life and Cost-Effectiveness of Radiofrequency Ablation versus Open Surgery for Benign Thyroid Nodules: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2016 Nov 24;6:37838. PubMed PMID: 27883069.

76. Che Y, Jin S, Shi C, Wang L, Zhang X, Li Y, et al. Treatment of Benign Thyroid Nodules: Comparison of Surgery with Radiofrequency Ablation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(7):1321-5.

77. Asociación Española de Cáncer de Tiroides (AECAT). Análisis de prioridades y necesidades no cubiertas de los pacientes de cáncer de tiroides. Muestra: España-Datos Encuesta Alto y Claro Sept 2015. Disponible en: <https://www.aecat.net/wp-content/uploads/2015/12/Analisis-de-prioridades-y-necesidades-no-cubiertas-de-pacientes-esp%C3%B1oles-de-CT.pdf>.



## 9 ANEXOS

### ANEXO A. BASES DE DATOS CONSULTADAS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

#### Bases de datos de Revisiones Sistemáticas, GPC, ETS.

National guideline clearinghouse: 0 referencias

	Términos de búsqueda	Nº
1	"thyroid cancer" recurrence radiofrequency	0
2	"thyroid cancer" recurrence "laser ablation"	0
3	"thyroid neoplasms" recurrence radiofrequency	0
4	"thyroid neoplasms" recurrence "laser ablation"	0

GIN: 12 referencias

	Términos de búsqueda	Nº
1	thyroid cancer	12

TripDatabase: 4 referencias

	Términos de búsqueda	Nº
1	"thyroid cancer" recurrence radiofrequency	36
2	"thyroid cancer" recurrence "laser ablation"	8
3	"thyroid neoplasms" recurrence radiofrequency	3
4	"thyroid neoplasms" recurrence "laser ablation"	4

Cochrane Library (Wiley): 163 referencias

	Términos de búsqueda	Nº
#1	MeSH descriptor: [Neoplasm Recurrence, Local] explode all trees	4305
#2	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	12024
#3	#1 or #2	16290
#4	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees	600
#5	#3 and #4	53
#6	Neoplasm or neoplasms or Carcinoma or carcinomas or Cancer or cancers or Adenoma or adenomas:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	131093
#7	recurren*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47828
#8	thyroid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5415
#9	#6 and #7 and #8	224
#10	#5 or #9	225
#11	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees	2034
#12	Adult* or age* or old* or eld*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	750994
#13	#11 or #12	750994

#14	#10 and #13	163
-----	-------------	-----

### Bases de datos Generales

PubMed (Medline): 57 referencias

	Términos de búsqueda	N°
1	((((("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh]) OR "Recurrence"[Mesh]) AND "Thyroid Neoplasms"[Mesh])) OR (((Neoplasm[Title/Abstract] OR neoplasms[Title/Abstract] OR Carcinoma[Title/Abstract] OR carcinomas[Title/Abstract] OR microcarcinom* [TIAB] OR Cancer[Title/Abstract] OR cancers[Title/Abstract] OR Adenoma[Title/Abstract] OR adenomas[Title/Abstract])) AND Thyroid*[Title/Abstract]) AND Recurren*[Title/Abstract])) AND (((radiofrecuen*[Title/Abstract] OR laser*[Title/Abstract])) OR "Lasers"[Mesh]) Filters activated: Adult: 19+ years, Adult: 19-44 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Young Adult: 19-24 years.	57

Embase (Ovid): 65 referencias

	Términos de búsqueda	N°
1	thyroid tumor/ or thyroid cancer/	37511
2	thyroid gland/ or thyroid*.ti,ab.	227960
3	cancer recurrence/ or tumor recurrence/	179545
4	(Neoplasm or neoplasms or Carcinoma or carcinomas or Cancer or cancers or Adenoma or adenomas).ti,ab.	2659750
5	"recurren*".ab,ti.	690974
6	4 and 5	236698
7	3 or 6	329352
8	2 and 7	10935
9	1 and 6	3425
10	8 or 9	11077
11	radiofrequency ablation/	27384
12	*laser/	29164
13	radiofrecuen* OR laser* {Incluyendo términos relacionados}	23548
14	11 or 12 or 13	63018
15	10 and 14	149
16	limit 15 to (embase and (adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>))	65

ISI Web ok Knowledge: 25 referencias

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>N°</b>
1	TOPIC: (Neoplasm or neoplasms or Carcinoma or carcinomas or Cancer or cancers or Adenoma or adenomas) OR TITLE: (Neoplasm or neoplasms or Carcinoma or carcinomas or Cancer or cancers or Adenoma or adenomas)	2,558,443
2	TOPIC: (recurren*) OR TITLE: (recurren*)	496,503
3	#2 AND #1	167,804
4	TOPIC: (thyroid*) OR TITLE: (thyroid*)	182,388
5	TOPIC: (radiofrecuen* OR laser*) OR TITLE: (radiofrecuen* OR laser*)	976,71
6	#5 AND #4 AND #3	116
7	TOPIC: (Adult* or age* or old* or eld*) OR TITLE: (Adult* or age* or old* or eld*)	5,719,113
8	#7 AND #6	25

### **Bases de datos de ensayos en marcha**

ClinicalTrials.gov: 1 referencia

ICTRP: 0 referencias

EUtrials registry: 0 referencias

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>N°</b>
1	Thyroid Cancer Recurrent   radiofrequency   Adult, Senior	0
2	Thyroid Cancer Recurrence   radiofrequency   Adult, Senior	0
3	Thyroid Cancer Recurrence   laser   Adult, Senior	0
4	thyroid neoplasm* recurren*   laser   Adult, Senior	0
5	thyroid neoplasm* recurrent*   radiofrequency	1

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas "Endnote", con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.





## ANEXO B. TABLAS DE EVIDENCIA.

### Tablas de evidencia de estudios incluidos para tratamiento mediante láser intersticial terapia tumoral (LITT)

Tabla resumen de estudios de series de casos						
CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
Papini et al 2013 (50)  País: Italia  3 centros	<b>Diseño:</b> serie casos prospectiva  <b>Objetivos:</b> Evaluar la factibilidad, efectividad y seguridad de LITT en el tratamiento no quirúrgico de las metástasis cervicales de carcinoma papilar de tiroides que no son susceptibles de tratamiento convencional. <b>Localización y periodo de realización:</b> 1/2009 a 12 del 2010	<b>Población:</b> Número de participantes / grupo: n= 5 pacientes / 8 nódulos <b>Características:</b> 4 mujeres/ 1 varón. Edad media de 53,6 ± 18,3 años. Los nódulos se ubicaron en el compartimento lateral y central en 4 y 1 paciente respectivamente. <b>Intervención o característica común:</b> metástasis cervicales de carcinoma papilar de tiroides que no son susceptibles de tratamiento convencional Una única sesión de LITT realizada ambulatoriamente, con anestesia local y aguja espinal de 21 G con 300 µm de fibra óptica, la potencia utilizada fue 3 W durante 3-8 min. <b>Efectos:</b> Sin información <b>Periodo de seguimiento:</b> 12 meses	<b>Nº casos:</b> 5 pacientes /8 nódulos  <b>Criterios casos:</b> Tiroidectomía total y al menos una disección cervical, nuevos nódulos metastásicos (máx. 2) confirmados por biopsia con guía ecográfica en un área tratada con disección quirúrgica, ausencia de captación por yodo radioactivo en escáner I <sup>131</sup> pos terapéutico, nódulo linfático con volumen <b>Periodo de seguimiento:</b> 12 meses <b>Nº y porcentaje perdidas:</b> No	<b>Eficacia:</b> Reducción progresiva en 5 casos. El <u>diámetro</u> más largo y el volumen pasó con una media de 0.64 ± 0.58 ml (rango 0,12-1,9) a 0,22 ± 0.21 ml (rango 0,02-0.68) a 6 meses y 0.07 ± 0.06 ml (rango 0.009-0,26) a los 12 meses. El <u>volumen</u> de reducción medio fue 64.4 ± 0,19 % y 87,7 ± 0.11 % a los 6 y 12 meses. 4 lesiones desaparecieron por completo y 4 lesiones se mantuvieron como tejido cicatricial. <b>Recurrencia:</b> 2 casos a los 12 meses presentaron otro nódulo metastásico, pero ninguna recurrencia en el área tratada. <b>Tg:</b> Tg sérica en la terapia con LT4 paso de 8,0 ± 3,2 ng/ml (rango 4,5-12,2) a 2,5 ±1,7 ng/ml (rango 0,8-4,8) a los 6 meses y 2,0 ± 2,5 ng/ml (rango 0,2-4,2 ng/ml) a los 12 meses. Siendo indetectable en 3 casos a los 12 meses. <b>Seguridad y complicaciones:</b> Dolor cervical de grado 2 en 2 casos (40 %) y 3 en grado 3 (60 %), el cual cedió con analgésico a las 3 horas. Disfonía transitoria durante una semana.	<b>Conclusiones:</b> LA es un procedimiento ambulatorio bien tolerado que muestra una rápida reducción celular de nódulos metastásicos cervicales de cáncer tiroides papilar. Procedimientos mínimamente invasivos pueden utilizarse en lugar de la cirugía como terapia adyuvante en la recurrencia loco/regional pequeña de la enfermedad <b>Comentarios</b> Declaran no tener conflicto de interés.	Baja, NE 3

Tabla resumen de estudios de series de casos

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
<p>Mauri et al 2016 (49)</p> <p><b>País:</b> Italia</p> <p>Varias instituciones</p>	<p><b>Diseño:</b> Serie de casos retrospectiva</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la efectividad de la LITT en el nódulo metastásico linfático cervical del carcinoma papilar de tiroides en una serie con un gran periodo de seguimiento</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> 09/2010 - 12/2013</p>	<p><b>Población:</b> n= 24 pacientes / 46 nódulos Características participantes: 11 hombres/ 13 mujeres media de edad de 62,3 ± 13,2 años (rango de 32 - 80). Los nódulos metastásicos se situaron I (4), II (11), III (14), IV (13), V (1) y VI (3).</p> <p><b>Intervención o característica común:</b> nódulo metastásico linfático cervical del carcinoma papilar de tiroides láser: Nd-YAG</p> <p><b>Efectos:</b> <u>Viabilidad técnica:</u> capacidad de focalizar el Ganglio Linfático y realizar ablación <u>éxito técnico:</u> ausencia completa nódulo tratado <u>tasa de complicaciones:</u> mayores o menores, según SIRG <u>niveles séricos de Tg:</u> <u>tasa de conversión serológica:</u> cuando no se mostraba captación control local</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 12-45 meses</p>	<p><b>Nº casos:</b> 24 pacientes, con 46 nódulos</p> <p><b>Criterios casos:</b> Pacientes con tiroidectomía y disección de nódulos linfáticos del compartimento central con subsecuente ablación con yodo radioactivo previo. Nódulos metastásicos metacrónicos confirmados por FNA tras captación de FDG-PET/CT en no más de 4 nódulos, en pacientes con alto riesgo quirúrgico y/o presencia de cicatriz de una disección previa o aquellos que se niegan a una intervención quirúrgica y eran no aptos a ablación adicional con radioyodo debido al escáner yodo radioactivo negativo.</p>	<p>46/46 nódulos (100 %) se logró una correcta posición de los ganglios linfáticos</p> <p><b>Eficacia:</b> En 10,8 %(5/46) CEUS mostró refuerzo residual por lo que se requirió una segunda aplicación de láser en la misma sesión con éxito técnico 100 %.</p> <p><b>Recurrencia:</b> 17,4 % (8/46 nódulos metastásicos en 6 pacientes) a nivel local durante el seguimiento, de ellas 4 se realizó 2da sesión LITT, 2 tratamiento conservador y 2 progresaron 6 m. 3 pacientes que desarrollaron metástasis a distancia, el otro caso a los 18 m. En 15 pacientes (34 nódulos) no hubo ninguna recurrencia. Al año de seguimiento 87 %(40/46) tenían control local y a los 3 años fue de 100 % en los 25 nódulos con seguimiento activa.</p> <p><b>Tg:</b> Tg sérica paso de 8,40 ± 9,25 a 2,73 ± 4,0 ng/ml con conversión serológica 45,8 %(11/24).</p> <p><b>Seguridad y complicaciones:</b> Complicaciones menores: 8,3 % (2/24): 1 voz ronca transitoria y otra quemadura de 1º grado y un</p>	<p><b>Conclusiones:</b> LITT representa probablemente una nueva opción en el tratamiento del nódulo linfático metastásico cervical del carcinoma papilar tiroideo. Esta técnica parece ser factible, segura y efectiva durante un periodo de seguimiento de 1 a 3 años y puede permitir un tratamiento completo o evitar cirugías innecesarias en un número grande de pacientes.</p> <p><b>Comentarios</b> Algunos autores han trabajado con la industria, otros declaran no tener conflictos. Los autores presentan como limitaciones del estudio la inexperiencia del clínico y pacientes no asignados al azar. El seguimiento puede ser corto 1-3 años, al ser una</p>	<p>Baja, NE 3</p>

Tabla resumen de estudios de series de casos						
CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
			<b>Periodo de seguimiento:</b> 12-45 meses <b>Nº y porcentaje perdidas:</b> No	pequeño hematoma (nódulo era muy superficial) ambos se recuperaron en 1 mes aprox. no hubo complicaciones mayores No hubo complicaciones mayores.	enfermedad de crecimiento lento.	

Tabla resumen de estudios de series de casos						
CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
Zhou et al 2016 (51) Percutáneos  <b>País:</b> China  Solo una institución	<b>Diseño:</b> serie de caso retrospectivo  <b>Objetivos:</b> Evaluar la eficacia y la seguridad de LITT con guía ecográfica en el carcinoma papilar tiroideo recurrente  <b>Localización y periodo de realización:</b> 01/2014 a 05/2015	<b>Población:</b> n= 21 pacientes / 27 nódulos 17 mujeres /4 hombres. una media de edad de 44,7 ± 12,2 años (rango 23-75), 17 pacientes presentaban un nódulo único, 2 pacientes con 3 y 2 con 2.  <b>Intervención o característica común:</b> Todos se habían sometido a tiroidectomía y disección del compartimento central cervical seguido de tratamiento con levotiroxina.  <b>Criterios inclusión:</b> Hasta 3 recurrentes carcinoma papilar tiroideo y no evidencia de metástasis a distancia, diámetro máximo de la lesión 2 mm, ausencia de captación de yodo radioactivo	<b>Nº casos:</b> n= 21 pacientes / 27 nódulos  <b>Periodo de seguimiento:</b> Primer día, al 7 día y a 1, 3, 6, y 12 meses, después cada 6 meses  <b>Nº y porcentaje perdidas:</b> NS  <b>Intervención</b> procedimiento ambulatorio con 2 radiólogos y anestesia local, aguja guía de 21 G con fibra óptica Nd:YAG laser. Potencia de energía de 3 a 4 W con ecografía	<b>Seguimiento</b> Media de 14.9 ± 5.9 meses (rango 6-24) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 pacientes 6 meses</li> <li>• 6 pacientes 12 meses</li> <li>• 8 pacientes 18 meses y</li> <li>• 3 pacientes 24 meses</li> </ul> <b>Mediciones antes de tratamiento</b> Diámetro máximo 7.5 ± 2.8 mm (rango 4.1-14.2) Volumen: 105.4 ± 114 mm <sup>3</sup> (rango 19.3-536.2)  <b>Eficacia:</b> -El <u>diámetro</u> más largo y el volumen paso con una media de 7,5 ± 2,8 mm (rango 4,2-14,2) a 0,4 ± 1 mm (rango 0- 31) y 105,4 ± 114 mm <sup>3</sup> (rango 19,3-536,2) a 0,8 ± 2,4 mm <sup>3</sup> (rango 0-9,8) al último mes de seguimiento respectivamente. -El promedio de la tasa de reducción del <u>volumen</u> fue -36,6±56 % a los 7 días,	LITT fue efectiva para el tratamiento de carcinoma papilar tiroideo recurrente con una tasa de éxito comparable a la terapia con yodo radioactivo, sin embargo, LITT es menos segura en las lesiones del compartimento central. Los resultados del presente estudio sugieren que la LITT puede convertirse en una opción primaria al	Bajo, NE 3

Tabla resumen de estudios de series de casos

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
		<p>en escáner corporal de I<sup>131</sup> y pacientes que no son buenos candidatos para la cirugía y/o prefirieron no tener cirugía adicional</p> <p><b>Criterios de exclusión</b> NS</p> <p><b>Efectos:</b> Eficacia: El diámetro más largo y el volumen, la tasa de reducción del volumen, lesiones desaparecieron por completo, recurrencia y Tg.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> de 6 a 24 meses</p>	<p>contrastada (CEUS) para determinar la necesidad de una ablación complementaria si se observaban casos con ablación incompleta.</p>	<p>24,5±48,3 % al 1 mes, 78±24,7 % a 3 m, 95,1± 7,1% a 6 m y. 98,9 ± 2,8 % al último mes de seguimiento.</p> <p>-El 85,2 %(23/27) de las lesiones desaparecieron por completo, -14,8 %(4/27) de lesiones se mantuvieron como tejido cicatricial.</p> <p><u>Recurrencia:</u> No hubo recurrencias.</p> <p><u>Tg:</u> Solo 5 pacientes tenían Tg detectable, que postratamiento fueron indetectables.</p> <p><b>Seguridad y complicaciones:</b></p> <p>-21 pacientes reportaron hinchazón y disconfort cervical que se resolvieron a las 2 semanas.</p> <p>-1 paciente se quejó de voz ronca inmediatamente después de LA recuperándose a los 3 m sin tratamiento adicional.</p>	<p>tratamiento de carcinoma papilar tiroideo recurrente en pacientes seleccionados que prefieren no pasar por otra cirugía.</p> <p><b>Comentarios</b> No está indicado el conflicto de interés. Las limitaciones del estudio: tamaño de la muestra limitado Tamaño tumor solo &lt; 15 mm periodo de seguimiento relativamente corto y el resultado a largo plazo no es seguro</p>	

Tablas de evidencia de estudios incluidos para tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia (RF)

Tablas resumen de revisiones sistemáticas						
CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
Suh et al 2016 (55)  País: Corea	<p><b>Diseño:</b> Revisión sistemática con metanálisis Se incluyeron estudios observacionales (retrospectivos y prospectivos) con una n≥8 pacientes</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la eficacia y la seguridad de la ablación por radiofrecuencia y la ablación por etanol en el tratamiento del cáncer tiroideo recurrente local</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> No límites de fecha de publicación al inicio hasta 15/07/2015 y solo en inglés</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con diagnóstico de cáncer tiroideo recurrente en el cuello tratados con ablación por RF o Etanol</p> <p><b>Intervención:</b> Ablación por RF se utilizó electrodo con 7 cm de largo y 17, 18 o 19 G con 0,5; 0,7;1,0; 1,5 o 2,0 cm de punta activa. Se realizó la técnica de <i>moving-shot</i></p> <p><b>Comparación:</b> Etanol se utilizó aguja de 25 G 3-4 cm de largo con 95-99,5% de Etanol</p> <p><b>Resultados analizados:</b> <u>Variables:</u> -reducción del volumen -desaparición completa del tumor</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Se incluyeron estudios observacionales (retrospectivos y prospectivos) con una N mayor de 8 pacientes</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> evaluación de calidad mediante QUADAS-2</p>	<p><b>Nº estudios incluidos:</b> 7 estudios, 141 pacientes con 201 tumores 10 estudios (n=270 pacientes/415 nódulos) son 7 en ablación por RF y 4 etanol.</p> <p><b>Ablación por RF</b> nº sesiones: media 1.3 (6 estudios) tamaño tumor: media 1.49 cm (7 estudios) Seguimiento: media: 26.7 meses (6 estudios)</p> <p><b>Resultados:</b> <b>Efectividad</b> <u>-La reducción en el volumen fue &gt;50 %:</u> RF 100 % (IC 95 % [99.9-100 %]; I<sup>2</sup>=100 %) vs Etanol 89.5 % (IC 95 % [79.8-99.2 %] I<sup>2</sup>.=82.4 %) (diferencias a favor de RF no significativas, p=0.2764). <u>-desaparición completa:</u> RF 68,8% (IC 95 % [43,6-94,1 %], I<sup>2</sup>=95.1 %) vs etanol 53,4 % (IC95 % [38,8-68,0 %], I<sup>2</sup>=74.1 %). (diferencias a favor de RF no significativas, p=0.384). <u>-Tg disminución sérica:</u> RF fue 71,6 % (IC 95% [63.5-79.7 %]; I<sup>2</sup>=0 %) vs etanol 93,8 % (IC 95 % [87,6-99,9 %]). (diferencias a favor de etanol significativas, p&lt;0.0001)</p>	<p><b>Conclusiones</b> Ambos ablación por RF y Etanol son tratamientos aceptables para manejar localmente el cáncer tiroideo recurrente en términos de eficacia y seguridad en malos candidatos a cirugía y pacientes que rehúsan la cirugía</p> <p><b>Comentarios</b> Aunque la calidad de la revisión es alta hay que tener en cuenta que los estudios incluidos son en su mayoría, series de casos retrospectivos 6 de 7. 5 estudios publicados en Corea, otro en China y uno en USA</p>	Alta, NE 1+

Tablas resumen de revisiones sistemáticas

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
		-cambios en el nivel sérico de Tg -recurrencia -complicaciones.		- <b>Recurrencia:</b> a favor de RF vs etanol, diferencias no significativas $p= 0.9766$ . 0 % (IC 95 %: -0,09 - 0,09 %; $I^2=61,8$ %) en RF y en etanol (ajustados. publicación) 1,6 % (IC 95 %: -8,3 – 11,4 %; $I^2=100$ %) <b>Seguridad</b> complicaciones mayores: 2 casos de cambio en la voz permanente en RF y ninguno en Etanol. Pool de complicaciones en Etanol de 0,8 % (IC 95 %: -1,8 – 3,4 %; $I^2=0,1$ %) y en RF (ajustados. publicación) 1,6 % (IC95 %: -4,0 – 7,2 %)		

Tablas resumen de revisiones sistemáticas

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
Chung et al 2017 (54) País: Corea	<p><b>Diseño:</b> Revisión sistemática y metanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> RS y metanálisis para evaluar la seguridad de la ablación por RF en el tratamiento de cáncer recurrente de tiroides y nódulos benignos (no incluidos en nuestro estudio</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Revisión hasta 12 julio 2016</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes sometidos a ablación RF orientado por imagen para el tratamiento de nódulos tiroides benignos y cáncer recurrente de tiroides.</p> <p><b>Intervención:</b> Ablación RF guiada por imagen</p> <p><b>Comparación:</b> No realiza comparación</p> <p><b>Resultados analizados:</b> <b>Complicaciones --</b> <u>Complicaciones mayores:</u> aquella que amenaza la vida o conduce a morbilidad o discapacidad sustancial: cambio de voz transitorio o permanente, hipotiroidismo, lesión en plexo branquial, síndrome de Horner's, debilidad del hombro y severa oftalmopatía de Graves (oftalmopatía tiroidea). <u>Complicaciones menores:</u> hematomas, vómitos, quemaduras en la piel y dolor severo que necesite medicación.</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Si, estudios primarios</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> QUADAS-2 (calidad de estudios de precisión diagnóstica-2)</p>	<p><b>Nº estudios incluidos:</b> 24 estudios con un total de 2421 pacientes, de los 24, 7 estudios eran de cáncer recurrente de tiroides, con 141 pacientes y 201 nódulos cáncer recurrente</p> <p>Nº de sesiones: media de 6 estudios 4 sesiones/pacientes o 5.5 sesiones nódulo</p> <p>Media de edad: 53.2 en 7 estudios (rango 21-92)</p> <p>Media del diámetro del tumor de 7 y 6 estudios respectivamente: 1.33 cm (1.6 ml)</p> <p>Tipo de estudios incluidos: 5 retrospectivos, 1 prospectivo y otro de diseño incierto</p> <p><b>Resultados:</b> Complicaciones <u>Complicaciones mayores:</u> -3 pacientes parálisis cuerdas vocales -9 cambio de voz <u>Complicaciones menores:</u> -1 quemadura 2º -5 intolerancia dolor, no completa RF -4 dolor local</p> <p><b>Efectos adversos</b> -3 estudios indicaban que algunos pacientes presentaban dolor y sensación de calor</p>	<p><b>Conclusiones</b> Los resultados sugieren que la RF tiene una tasa de complicaciones aceptable para el tratamiento de los cánceres recurrentes de tiroides o nódulos benignos.</p> <p><b>Comentarios</b> Esta revisión solo puede ser usada en el apartado de seguridad solo habla de complicaciones.</p> <p><b>limitaciones:</b> definición de variables estudiadas, no analizar la pericia o experiencia del facultativo en la administración de RF. Naturaleza retrospectiva de mayoría de estudios.</p>	Alta NE, 1+

Tablas resumen de revisiones sistemáticas

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
		<b>Efectos secundarios</b> consecuencias adversas que no necesitan tratamiento, incluyendo dolor transitorio post-operación, sensación de calor e hinchazón de cuello, o malestar.		-un estudio de 11 pacientes, todos hinchazón y malestar regional -nada en 3 estudios  El total de complicaciones en nódulos malignos fue de 10.98 % (IC 95 % [4.82 %-17.15 %]) significativamente mayor que en nódulos benignos Complicaciones mayores en nódulos malignos: tasa 6.71 % (IC95 % [3.05%-10.36 %]) significativamente mayor que en nódulos benignos		

Tabla resumen de estudios de series de casos

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
Kim et al 2017 (57) <b>País:</b> Corea	<b>Diseño:</b> serie de casos retrospectiva <b>Objetivos:</b> Evaluar y describir las tasas de complicaciones de la ablación	<b>Población:</b> Pacientes consecutivos que rechazan la cirugía o son de alto riesgo para ella 875 pacientes: 746 (83,5%) RF de nódulos y 129 (14,7%) recurrente <b>Intervención o característica común:</b> Pacientes con cáncer benigno de tiroides y pacientes con cáncer recurrente de tiroides <b>Efectos:</b>	<b>Nº casos:</b> 129 pacientes con cáncer recurrente de tiroides edad: 25.8 ± 16.8 Nº sesiones: • 1 (94, 72.9 %), • 2 (19, 14.7 %) y • >3 (16, 12.4 %)	<b>Complicaciones según la gravedad:</b> <u>Complicaciones mayores:</u> 7, 5.4 % -cambio voz > 1 mes: 1, 0.8 % -cambio voz permanente: 3, 2.35 -ruptura nódulo necesita drenaje: 0 -síndrome de Horner: 0 -lesión nerviosa espinal: 3, 2.3 % <u>Complicaciones menores:</u> 3, 2.3 % -cambio de voz < 1 mes: 1, 0.8 %	El estudio muestra que existen varias complicaciones que ocurren tanto en nódulos benignos como en cánceres	Baja, NE 3



Tabla resumen de estudios de series de casos

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
	<p>por RF para nódulos tiroideos benignos y cánceres recurrentes de tiroides</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Revisión de historias entre octubre de 2009 y mayo 2015</p>	<p><b>Complicaciones según la gravedad:</b> <u>C mayores:</u> eventos que conducen a morbilidad alta y discapacidad, aumentan el nivel de cuidados necesarios, necesitan ingreso hospitalario o se alargan en la estancia hospitalaria <u>C menores:</u> resto de complicaciones <u>Efectos secundarios:</u> efectos o consecuencias que no necesitan terapia o tratamiento y son consecuencias no deseadas del procedimiento</p> <p><b>Complicaciones según el momento</b> <u>C intraoperatorias</u> <u>C inmediatamente después de la operación:</u> 24 horas <u>C periprocedimiento:</u> 30 días o permanentes Nota: no se consideran efectos secundarios los efectos inevitables como: cambio transitorio de la voz, mínimo hematoma, mínima hemorragia, edema parenquimatoso sin síntomas o dolor, incomodidad leve tolerables sin medicación</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> tiempo medio 45.7 ± 24 meses (rango 1-78 meses)</p>	<p>Total energía: 139 ± 301 Volumen: 2.4 ± 10.1 Diámetro: 2.1 ± 4.1 Nº nódulos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (95, 73.6 %),</li> <li>• 2 (18, 14 %) y</li> <li>• &gt;3 (16, 12.4 %)</li> </ul> <p><b>Criterios casos:</b> cáncer recurrente</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 1 año</p> <p><b>Nº y porcentaje perdidas:</b> No</p>	<p>-ruptura de nódulo con tratamiento conservativo: 0 -hipotiroidismo: 0 -confusión transitoria leve: 1, 0.8 % -hematoma: 1, 0.8 % -hipertensión tratada con medicación: 0 <u>Efectos secundarios:</u> 9, 7 % -espasmos musculares: 0-dolor: 2, 1.6 % -edema: 1, 0.8 % -reacción vasovagal: 1, 0.8 % -Hipertensión observado sin medicación: 2, 1.6 % -nauseas-vómitos: 1, 0.8 % -tos: 3, 2.3 %</p> <p><b>Clasificación de complicaciones según momento:</b> <u>-Intraoperatorias:</u> 10, 7.8 % <u>-Inmediatas posoperatorias</u> (dentro de 24 horas): 4, 3.1 % <u>-periprocedimiento</u> (dentro de 30 días) o permanentes: 5, 3.9 %</p>	<p>recurrentes de tiroides. Las tasas en ambos casos son bajas. Es importante tener conocimientos de anatomía de la zona y seguir los consejos técnicos para minimizar las complicaciones</p>	

Tabla resumen de estudios de series de casos

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
Guang et al 2017 (56) País: China	<b>Diseño:</b> serie de casos retrospectiva <b>Objetivos:</b> Evaluar la factibilidad, eficacia y seguridad de la ablación por RF percutánea guiada por ecografía para el tratamiento no quirúrgico de metástasis de carcinoma papilar tiroideo con una atención particular sobre los hallazgos con el ecógrafo con contraste reforzado (CEUS) en una serie clínica grande con un periodo de seguimiento largo. <b>Localización y periodo de realización:</b> China pacientes entre 7/2013 y 8/2014	<b>Población:</b> Número de participantes / grupo: n= 33 pacientes / 54 nódulos Características participantes: 11 varones / 22 mujeres. Edad media de 43,7 años +10,7 (22-67). El número medio de nódulos tratados fue 1,6 (rango 1-3) con las ubicaciones I(2), II(14), III(19), IV(8), V(2) y VI(9) . <b>Efectos:</b> Efectividad, mediante: diámetro, volumen antes vs después de tratamiento Valor de Tg antes vs después Recurrencia Seguridad y complicaciones	<b>Nº casos:</b> Número de participantes / grupo: n= 33 pacientes / 54 nódulos El número medio de nódulos tratados fue 1,6 (rango 1-3). <b>Criterios casos:</b> <u>Criterios de Inclusión:</u> Tiroidectomía total para el carcinoma papilar tiroideo y al menos una disección cervical subsecuente, pacientes con nuevas metástasis (máx 3) confirmadas por biopsia guiada con ecografía en un área tratada con disección cervical quirúrgica, pacientes con contraindicaciones médicas para cirugía o que la rechazan y ausencia de captación de yodo radioactivo en el escáner corporal pos-terapéutico I <sup>131</sup> , pacientes con nódulos linfáticos con volumen < 2000 mm <sup>3</sup> y no evidencia de metástasis a distancia. <u>Criterios de Exclusión:</u> si metástasis cercanas al “triángulo del peligro”, mujeres embarazadas, fallo cardíaco / respiratorio / hepático / renal, alteración en la coagulación con tendencia a la hemorragia severa, alteración de la consciencia o trastornos en la extensión del cuello que no permiten RF, implantes cardíacos, parálisis vocal contralateral. <b>Periodo de seguimiento:</b> Entre 12-24 meses <b>Nº y porcentaje perdidas:</b> NS	100% de éxito en completar la ablación. En 5 nódulos se realizó 2º aplicación en la misma sesión. Al año en 1 caso se realizó una 2º sesión. No se produjeron complicaciones mayores inmediatas o posteriores <b>Eficacia:</b> -El <u>diámetro</u> más largo fue de 12,2 ± 5,1 mm (rango 4-28). -El <u>volumen</u> paso de 405,8 ± 440,3 mm <sup>3</sup> (rango 25,1-1905,3) a 16,7 ± 25,2 mm <sup>3</sup> (rango 0-131,9) y - <u>volumen de reducción</u> de 94,9 ± 5,3 (rango 78,2-100) a los 24 meses. - <u>Reducción completa</u> 61,1 %(33/54) mantuvieron como lesiones cicatriciales pequeñas en el último mes de seguimiento, 21 pacientes. <u>Tg:</u> Tg sérica paso de 10,2 ± 5,1 ng/ml (rango 0,8-16,2) a 1,1 ± 0,8 ng/ml (rango 0,2-3,1) <u>Recurrencia:</u> A los 12 meses 1 caso presentó otro nódulo metastásico, pero ninguna recurrencia en el área tratada <b>Seguridad y complicaciones:</b> molestias cervicales en 1 caso por algunos segundos.	La RA representa una nueva opción efectiva para eliminar nódulos metastásicos de carcinoma papilar tiroideo en el cuello con una tasa de complicaciones baja (1/54=1,85 %). Este procedimiento parece ser factible, efectivo y seguro para erradicar lesiones o evitar cirugías innecesarias en el mayor número de los pacientes.	Baja, NE 3

Tabla resumen de estudios de series de casos

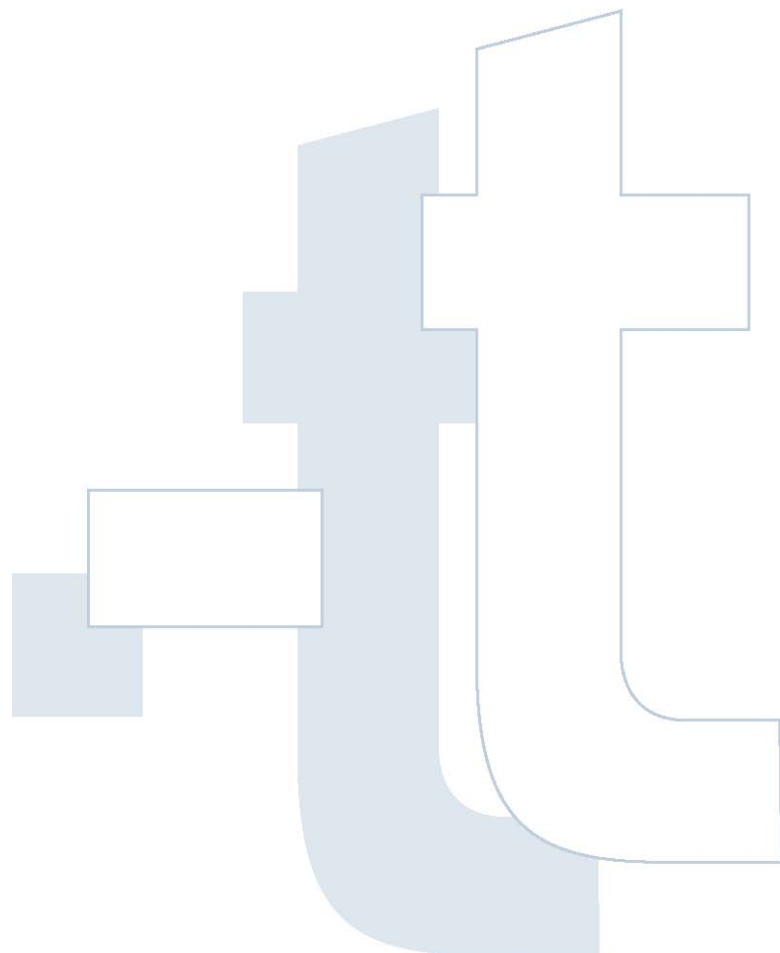
CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE
Mazzeo et al 2018 (58) País: Italia	<b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva <b>Objetivos:</b> Evaluar la respuesta al tratamiento con ablación por RF según criterios establecidos en carcinomas recurrente de tiroides <b>Localización y periodo de realización:</b> pacientes entre marzo 2013 y junio 2016  Italia	<b>Población:</b> pacientes con cánceres recurrentes de tiroides que no pueden ser tratados mediante cirugía o que la rechazan <b>Intervención o característica común:</b> pacientes con cáncer recurrente de tiroides que son tratados mediante RF <b>Efectos:</b> Efectividad, mediante volumen de nódulo, diámetro, vascularización, volumen de tejido tumoral vital residual% tejido necrótico <b>Periodo de seguimiento:</b> seguimiento a los 6, 12 y 18 meses. Media 11.2 ± 4.6 meses (rango 6-18)	<b>Nº casos:</b> 16 cánceres recurrentes de tiroides en 13 pacientes sexo: 4 mujeres / 9 hombres edad media: 70 ± 7 años rango (60-87) <b>Criterios casos:</b> <b>Inclusión:</b> cáncer recurrente de tiroides que no se puede operar o el paciente rechaza la cirugía <b>Exclusión:</b> - nervio laríngeo dañado -recuento de plaquetas menor de 50 000 -lesión profunda en el cuello o en el mediastino superior <b>Periodo de seguimiento:</b> 18 meses <b>Nº y porcentaje perdidas:</b> Solo 5 nódulos tienen seguimiento a los 18 meses, 13 hasta los 12 meses y los 16 a los 6 meses	Todas las lesiones se trataron en una sola sesión Solo un paciente con dos lesiones, no fueron tratadas en el mismo momento por ser una de ellas de pequeño tamaño <b>Efectividad</b> <b>-volumen medio:</b> pre tratamiento (4.18 ± 3.53 ml), a los 6 meses (1.38 ± 1.45), 12 meses (0.83 ± 0.83) y 18 meses (1.55 ± 1.51) <b>Tejido tumoral vital residual:</b> -a los 6 meses (0.18 ± 0.25 ml), -12 meses (0.11 ± 0.13) y -18 meses (0.29 ± 0.40) <b>% necrosis:</b> -a los 6 meses (91.9 ± 11.1), -12 meses (90.4 ± 13.3) y -18 meses (80.8 ± 23.1) <b>Según RECIST 1.1:</b> -respuesta a la lesión diana se clasificó como respuesta completa (RC): 1/16 (6.25 %) -respuesta parcial (RP): 11/16 (68.75 %) -Enfermedad estable (EE): 4/16 (25 %) <b>Según mRECIS:</b> -respuesta a la lesión diana se clasificó como respuesta completa (RC): 11/16 (68.75 %) -respuesta parcial (RP): 5/16 (31.25 %) <b>Complicaciones</b> (según SIR) -2/13 (15.4 %), complicación importante, tenían lesión paratraqueal con nervio laríngeo ipsilateral permanentemente paralizado-ningún paciente temió por su vida	Aunque la cirugía es el tratamiento estándar para los cánceres recurrentes de tiroides, la ablación por RF es un método viable, efectivo y seguro para el control locorregional de las recurrencias. Cuando solo se analiza la reducción del volumen tumoral se corre el riesgo de subestimar la eficacia de la ablación por RF. La ablación por RF demostró ser un procedimiento seguro capaz de tratar el tejido tumoral viable y reducir el volumen de recurrencias tiroideas. El informe precisó de la respuesta al tratamiento parece estar más logrado con el mRECIST que con el RECIST 1.1. <b>Comentarios</b> Declaran no tener conflicto de interés	Baja NE 3



## ANEXO C. ARTÍCULOS EXCLUIDOS

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. <i>Frontiers in Endocrinology</i> . 2017 Nov;8.	Revisión narrativa
Jun JY, Manni A. Medical Management of Persistent or Recurrent Differentiated Thyroid Carcinoma. <i>Otolaryngol Clin North Am</i> . 2008 Dec;41(6):1241	Revisión narrativa
Radzina M, Cantisani V, Rauda M, Nielsen MB, Ewertsen C, D'Ambrosio F, et al. Update on the role of ultrasound guided radiofrequency ablation for thyroid nodule treatment. <i>Int J Surg</i> . 2017 May;41 Suppl 1:S82-s93.	Revisión sistemática, incluye mismos estudios que revisiones con metanálisis incluidos
Zhao Q, Tian G, Kong D, Jiang T. Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers. <i>J Endocrinol Invest</i> . 2016 Aug;39(8):909-16. PubMed PMID: 26980591.	Revisión no sistemática con metanálisis, incluye mismos estudios que revisiones con metanálisis incluidos
Baek JH, Kim YS, Sung JY, Choi H, Lee JH. Locoregional Control of Metastatic Well-Differentiated Thyroid Cancer by Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation. <i>American Journal of Roentgenology</i> . 2011 Aug;197(2):W331-W6.	Incluido en las revisiones Suh et al (55) y Chung et al (54)
Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH. Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: preliminary result of radiofrequency ablation. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2011 Sep;18(9):2564-8.	Incluido en las revisiones Suh et al (55) y Chung et al (54)
Guenette JP, Monchik JM, Dupuy DE. Image-guided ablation of postsurgical locoregional recurrence of biopsy-proven well-differentiated thyroid carcinoma. <i>J Vasc Interv Radiol</i> . 2013 May;24(5):672-9.	Incluido en las revisiones Suh et al (55) y Chung et al (54)
Wang L, Ge M, Xu D, Chen L, Qian C, Shi K, et al. Ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation for cervical lymph node metastasis from thyroid carcinoma. <i>J Cancer Res Ther</i> . 2014 Nov;10 Suppl:C144-9.	Incluido en las revisiones Suh et al (55) y Chung et al (54)
Lee SJ, Jung SL, Kim BS, Ahn KJ, Choi HS, Lim DJ, et al. Radiofrequency ablation to treat loco-regional recurrence of well-differentiated thyroid carcinoma. <i>Korean J Radiol</i> . 2014 Nov-Dec;15(6):817-26.	Incluido en las revisiones Suh et al (55) y Chung et al (54)
Lim HK, Baek JH, Lee JH, Kim WB, Kim TY, Shong YK, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treating locoregional recurrence from papillary thyroid cancer. <i>Eur Radiol</i> . 2015 Jan;25(1):163-70.	Incluido en las revisiones Suh et al (55) y Chung et al (54)
Kim JH, Yoo WS, Park YJ, Park DJ, Yun TJ, Choi SH, et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Treatment of Locally Recurrent Thyroid Cancers Smaller than 2 cm. <i>Radiology</i> . 2015 Sep;276(3):909-18.	Incluido en las revisiones Suh et al (55) y Chung et al (54)
Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection	Eliminado de la revisión de Suh et al (55) por presentar

treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. Ann Surg. 2006 Aug;244(2):296-304.	pacientes superpuestos con estudios ya incluidos
Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. Surgery. 2001 Dec;130(6):971-7.	Eliminado de la revisión de Suh et al (55) por presentar pacientes superpuestos con estudios ya incluidos
Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation-a feasibility study. Radiology. 2000 Dec;217(3):673-7. Solo incluye 2 pacientes	Eliminado por incluir solo 2 pacientes



## ANEXO D. NIVELES DE EVIDENCIA

Clasificación de la calidad de la evidencia SIGN 50 (46)

Niveles de evidencia	
<b>1<sup>++</sup></b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
<b>1<sup>+</sup></b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
<b>1<sup>-</sup></b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
<b>2<sup>++</sup></b>	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2<sup>+</sup></b>	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2<sup>-</sup></b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
<b>4</b>	Opinión de expertos.

Fuerza de las recomendaciones	
<b>A</b>	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 <sup>++</sup> , directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 <sup>+</sup> , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
<b>B</b>	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 <sup>++</sup> , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 <sup>++</sup> o 1 <sup>+</sup> .
<b>C</b>	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 <sup>+</sup> , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 <sup>++</sup> .
<b>D</b>	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 <sup>+</sup>

**Fuente:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Forming guideline recommendations. En: SIGN 50: A guideline developers' handbook: Edinburgh: SIGN (46)

## ANEXO E. VALORACIÓN DE SESGOS DE LOS ESTUDIOS

Escala IHE de valoración de la evidencia de series de casos		Ablación por Láser			Ablación por radiofrecuencia		
		Zhou et al 2016 (51)	Papini et al 2013 (50)	Mauri et al 2016 (49)	Kim et al 2017(57)	Guang et al 2017 (56)	Mazzeo et al 2018 (58)
<b>Objetivo del estudio</b>	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	si	si	si	si	si	si
<b>Población a estudio</b>	2. ¿Se describen las características de los participantes?	si	si	si	si	si	si
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	no	si	si	no	no	no
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	si	si	si	si	si	si
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	no	no	no	si	no	no
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	si	si	si	si	si	si
<b>Intervención y co-intervención</b>	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	si	si	si	si	si	si
	8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	no	no	no	no	no	no
<b>Medidas de resultado</b>	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el aparatado de metodología?	si	si	si	si	si	si
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	si	si	si	si	si	si
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	si	si	si	no	si	si
<b>Análisis estadístico</b>	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	si	si	si	si	si	si



<b>Resultados y conclusiones</b>	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	si	si	no	si	si	si
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	no	no	no	si	no	no
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	no	no	no	no	no	no
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	si	si	si	si	si	si
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	si	si	si	si	si	si
<b>Declaración de intereses y fuentes de financiación</b>	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	si	si	si	si	si	si
<b>Número total de respuestas "si" (+= si, -=no) (puntos totales 18)</b>		13	14	13	14	13	13

<b>Escala AMSTAR de valoración de la calidad de la evidencia de revisiones sistemáticas</b>			
		<b>Chung et al 2017 (54)</b>	<b>Suh 2016 (55)</b>
1. ¿El diseño se proporcionó a priori?		no	no
2. ¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?		si	si
3. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?		si	si
4. ¿El tipo de publicación se empleó como un criterio de inclusión?		si	si
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?		no	no
6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?		si	si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?		si	si
8. ¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?		si	si
9. ¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado (metanálisis) de los hallazgos de los estudios?		si	si
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?		si	si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?		si	si
<b>Puntuación (máxima 11)</b>		9	9

<b>AGREE II, Kim et al 2018 (59)</b>			
<b>Dominio 1</b>	1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	13	97.2 %
	2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	14	
	3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	14	
<b>Dominio 2</b>	4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	10	61.1 %
	5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	6	
	6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	12	
<b>Dominio 3</b>	7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	13	52.1 %
	8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	5	
	9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	4	
	10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	12	
	11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	13	
	12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	13	
	13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	4	
<b>Dominio 4</b>	14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	2	75 %
	15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	14	
	16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	5	
<b>Dominio 5</b>	17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	14	0 %
	18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	2	
	19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	2	
	20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	2	
<b>Dominio 6</b>	21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	2	41.7 %
	22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	10	
	23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	4	
<b>Puntuación mínima 46, máxima 322 con dos evaluadores. Recomendación con condiciones</b>		190	

avalia-t

Análise e estudos

43

E