

## ARTÍCULO ESPECIAL

1. Doctor en Medicina Clínica, Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

El autor declara lo siguiente:

**Reconocimiento de autoría:** el autor declara que ha realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que se está enviando

**Financiamiento:** el autor certifica que no ha recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio

**Conflicto de intereses:** el autor declara no tener algún conflicto de intereses

**Recibido:** 14 febrero 2020

**Aceptado:** 3 noviembre 2020

**Publicación en línea:**

**Corresponding author:**

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 58162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

**Citar como:** Reyna-Villasmil E. Manejo del cáncer de tiroides durante el embarazo. Rev Peru Ginecol Obstet. 2021;67(1). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2304>

# Manejo del cáncer de tiroides durante el embarazo

## Management of thyroid cancer during pregnancy

Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2304>

### RESUMEN

El embarazo es una condición favorable para la formación y crecimiento del cáncer de tiroides, ya que el equilibrio de yodo puede ser negativo además de aumentar la producción de hormonas con actividad estimuladora de la tiroides. La mayoría de los cánceres encontrados durante el embarazo son cánceres de tiroides diferenciados con un pronóstico excelente. Aquellos casos diagnosticados durante el primer trimestre pueden ser extirpados por cirugía. La tiroidectomía puede realizarse de manera segura en el segundo trimestre del embarazo o retrasarse al periodo posparto, dependiendo de la edad gestacional. La paciente debe recibir levotiroxina en una dosis suficiente para mantener baja las concentraciones séricas de hormona tiroestimulante. La tiroglobulina sérica es un valioso método no invasivo para evaluar los efectos de este tratamiento. El objetivo de la revisión es establecer el manejo de cáncer de tiroides durante el embarazo.

**Palabras clave.** Cáncer de tiroides, Embarazo, complicaciones neoplásicas.

### ABSTRACT

Pregnancy is a favorable condition for the formation and growth of thyroid cancer, since the iodine balance can be negative in addition to increasing the production of hormones with thyroid stimulating activity. Most of the cancers found during pregnancy are differentiated thyroid cancers with an excellent prognosis. Those cases diagnosed during the first trimester can be removed by surgery. Thyroidectomy can be safely performed in the second trimester of pregnancy or delayed to the postpartum period, depending on gestational age. The patient should receive levothyroxine at a dose sufficient to keep serum thyroid-stimulating hormone levels low. Serum thyroglobulin is a valuable noninvasive method for evaluating the effects of this treatment. The purpose of this review is to establish the management of thyroid cancer during pregnancy.

**Key words:** Thyroid cancer; Pregnancy complications, neoplastic.

### INTRODUCCIÓN

El número de casos nuevos de cáncer de tiroides, según el Instituto Nacional del Cáncer, es de 13,9 por cada 100 000 personas por año y la tasa de supervivencia a los 5 años es 98,1 %<sup>(1)</sup>. En las últimas décadas, la incidencia de cáncer de tiroides, principalmente menor de 2 centímetros de diámetro, ha aumentado. Esta tendencia no aplica a otros tipos de cáncer de tiroides (folicular, medular o anaplásico)<sup>(2)</sup>. El aumento de la frecuencia puede explicarse por la disponibilidad de mejores herramientas diagnósticas. Sin embargo, los factores de riesgo para el cáncer de tiroides incluyen exposición a radiación ionizante y deficiencia de yodo. El efecto negativo de la ionización es mayor cuan menor es la edad de los pacientes expuestos. Después de los eventos de Chernobil, en 1986, la incidencia de tumores tiroideos benignos y malignos aumentó 80 veces en niños nacidos en los alrededores de la central eléctrica<sup>(3)</sup>.

El cáncer de tiroides (al igual que otras patologías tiroideas) es 3 veces más común en mujeres que en hombres. Puede ocurrir en mujeres de cualquier edad, pero el riesgo llega a su punto más alto a una edad menor comparado con los hombres y con clara prevalencia durante la edad reproductiva (más de un tercio de los casos diagnosticados), lo que indicaría un posible efecto de las hormonas sexuales en la patogé-



nesis<sup>(4,5)</sup>. Los estudios de cohorte muestran que la menarquía tardía y los ciclos menstruales prolongados de más de 30 días aumentan el riesgo de cáncer papilar<sup>(6-8)</sup>. Por otra parte, 1 % a 2 % de los pacientes con cáncer de tiroides tienen mutaciones en la línea germinal del gen RET<sup>(9)</sup>. Las personas con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 tienen un riesgo superior al 95% de presentar cáncer de tiroides.

El objetivo de la presente revisión es establecer el manejo del cáncer de cuello uterino durante el embarazo.

### METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Entre julio y enero de 2019 se examinaron bases de datos electrónicas de la literatura científica biomédica UPToDATE, OVIDSP, ScienceDirect, SciELO y PUBMED, para investigar los artículos elegibles en los últimos 30 años (1989 a 2019). Los términos de búsqueda fueron: "Cáncer de tiroides", "Embarazo", "Neoplasias malignas de tiroides", "Diagnostico" y "tratamiento". Se incluyeron artículos en inglés y español de estudios efectuados en humanos, realizando posteriormente un análisis de los diferentes aspectos de diagnóstico, tratamiento y manejo de las lesiones neoplásicas de la glándula de tiroides en embarazadas.

### DIAGNÓSTICO

Durante el embarazo, la glándula tiroides aumenta su volumen 30 %. Las concentraciones de la hormona tiroestimulante (TSH) primero disminuyen y luego vuelven a la normalidad. Los cambios llevan al aumento de la concentración circulante de gonadotropina coriónica humana (hCG) y estrógenos. La hCG estimula los receptores de TSH y, por lo tanto, aumenta la actividad de la glándula tiroides. El efecto de los estrógenos sobre la glándula tiroides es doble: indirecto, al aumentar la concentración de globulina fijadora de tiroxina, y directo, a través de los receptores de estrógenos (RE) que se encuentran en las células tiroideas<sup>(10)</sup>. Estos receptores nucleares intracelulares (alfa y beta) están presentes tanto en células sanas como neoplásicas. El estradiol, al unirse al RE alfa, aumenta la proliferación celular, mientras que los receptores beta inhiben este efecto e inducen apoptosis<sup>(11,12)</sup>. Investigaciones sugieren relación entre la expresión del

receptor de estrógenos y la aparición de la enfermedad<sup>(13-15)</sup>.

El cáncer de tiroides relacionado al embarazo es aquel diagnosticado durante la gestación o en el año posterior al parto<sup>(16)</sup>. El embarazo no afecta en forma negativa la supervivencia general<sup>(17,18)</sup>. Los datos sobre recaídas y mortalidad asociadas a la progresión de la enfermedad durante la gestación no son concluyentes<sup>(19,20)</sup>. El embarazo provoca un aumento en el tamaño de los focos de carcinoma micropapilar<sup>(20)</sup>.

Las lesiones nodulares tiroideas son bastante comunes durante la gestación; aparecen de *novo* o las existentes aumentan de tamaño<sup>(21)</sup>. En áreas con deficiencia de yodo leve a moderada, la incidencia de nódulos tiroideos durante el embarazo varía de 3 % a 21 %<sup>(22-24)</sup>. En la embarazada, los nódulos tiroideos tienen criterios diagnósticos similares a las no gestantes, con la excepción de imágenes con agentes radiactivos. Es necesario determinar las concentraciones séricas de TSH, tiroxina libre y evaluar la estructura de la glándula por ecografía. Las indicaciones para la biopsia con aguja fina no difieren de las de la población general<sup>(25,26)</sup>. Los estudios retrospectivos encuentran que 12 % a 43 % de las lesiones neoplásicas tienen como base lesiones benignas existentes<sup>(27-30)</sup>.

Otra cuestión es el posible impacto del embarazo sobre el curso de la enfermedad, pronóstico y riesgo de recurrencia en pacientes previamente tratadas por cáncer de tiroides. El riesgo de recurrencia es bajo en mujeres sin localizaciones tumorales residuales y bajas concentraciones de tiroglobulina<sup>(31,32)</sup>. El embarazo no cambia el curso del cáncer diferenciado de tiroides<sup>(33)</sup>. Las mujeres diagnosticadas con carcinoma tiroideo durante el embarazo deben ser objeto de seguimiento cuidadoso, para detectar casos de enfermedad persistente o recurrente y controlar las posibles complicaciones<sup>(31-34)</sup>. Las pacientes con tiroglobulina elevada o enfermedad persistente por ecografía deben ser evaluadas por ecografía al menos una vez en el trimestre y se debe determinar las concentraciones de tiroglobulina<sup>(35)</sup>.

Si durante el examen físico y la ecografía se observan márgenes irregulares e hipocogénicos, aumento de la vascularización interna, presencia de linfadenopatías y/o microcalcificaciones, es necesario realizar biopsia con aguja fina y poste-



rior examen citológico, utilizando la clasificación Bethesda como el estándar de oro. El procedimiento debe repetirse en caso de un resultado no concluyente<sup>(36,37)</sup>. En embarazadas, debido a la libre absorción de elementos radioactivos por la glándula tiroides fetal y la posible inducción de cáncer de tiroides en los descendientes, el uso de yodo radiomarcado ( $I^{131}$ ) está contraindicado. Las alternativas son tecnecio 99 o yodo 123<sup>(38)</sup>.

## TRATAMIENTO

El cáncer de tiroides no es indicación de interrupción del embarazo<sup>(15)</sup>. La tiroidectomía subtotal o total es el tratamiento primario para estos casos. Ante el diagnóstico de cáncer de tipo folicular, es necesario considerar la cirugía durante el embarazo. En casos de tumor diferenciado, es recomendable posponer la cirugía hasta después del parto. Si se pospone el tratamiento, es necesario realizar controles ecográficos cada trimestre. Si el tamaño del tumor no cambia, se debe establecer tratamiento para mantener los valores de TSH entre 0,1 y 1,5 mU/L<sup>(26,35)</sup>.

En casos de rápido crecimiento del tumor al comienzo del embarazo, presencia de metástasis a ganglios linfáticos, signos de malignidad histológica o síntomas de compresión, puede realizarse la cirugía en el segundo trimestre del embarazo, ya que es seguro tanto para la madre como para el feto<sup>(27,35)</sup>. La cirugía durante el embarazo está asociada con mayor riesgo de complicaciones postoperatorias<sup>(39)</sup>. En estudios retrospectivos en embarazadas sometidas a tiroidectomía, las complicaciones quirúrgicas (11 % comparado con 4 %) y endocrinas (16 % comparado con 8 %) fueron mayores en las embarazadas en comparación con mujeres no gestantes<sup>(40)</sup>. Las complicaciones endocrinas incluyen: hipoparatiroidismo materno, hipocalcemia y daño del nervio laríngeo recurrente. Las complicaciones quirúrgicas dependen de la experiencia del cirujano. Debido al mayor riesgo de parto pretérmino y alteraciones del bienestar fetal durante el procedimiento, el diagnóstico durante el segundo trimestre debería llevar a retraso de cirugía hasta el periodo posparto<sup>(36,41,42)</sup>.

En la mayoría de las pacientes, la terapia complementaria luego de la cirugía es el tratamiento con  $I^{131}$ <sup>(43)</sup>, el cual disminuye el riesgo de recurrencia y metástasis a distancia. Este solo puede realizarse después del parto y la lactancia<sup>(15)</sup>. La

exposición del feto a  $I^{131}$  produce hipotiroidismo, deterioro cognitivo y retraso mental<sup>(42)</sup>. Si es necesario utilizar el tratamiento después del parto, la lactancia debe completarse 6 a 8 semanas antes del tratamiento<sup>(44)</sup>. Esta recomendación es debida al aumento de la actividad del yodo en el tejido glandular sometido a los efectos del estrógeno, lo que lleva a acumulación de yodo radiomarcado en la mama. Los agonistas de la dopamina son útiles para disminuir las concentraciones de prolactina y acortar el tiempo para iniciar el tratamiento<sup>(45)</sup>. No existe evidencia que este tratamiento afecte la fertilidad<sup>(46)</sup>. Es deseable mantener un intervalo de 6 a 12 meses luego de completar el tratamiento para concebir, lo que permite lograr la remisión y mantener el tratamiento de sustitución adecuado<sup>(34,46)</sup>.

La levotiroxina puede ser administrada en variedad de indicaciones: tratamiento cuando se pospone la cirugía, sustitución después de la tiroidectomía o tratamiento para enfermedad persistente. La dosis supresora mantiene la concentración de TSH en 0,1 a 1 mUI/L. Debe indicarse lo antes posible después de la confirmación del diagnóstico de embarazo, luego cada mes hasta la mitad del embarazo y al menos una vez entre las 26 y 32 semanas<sup>(35)</sup>. Luego de la cirugía, la sustitución de levotiroxina durante el embarazo es necesaria debido al riesgo de hipotiroidismo fetal. Las dosis deben modificarse debido al aumento de 20 % a 30 % en las necesidades del feto en crecimiento. El cambio debe hacerse cuando las concentraciones de TSH superan 0,5 mUI/L, lo cual puede ocurrir al inicio del embarazo<sup>(46)</sup>. La suplementación simultánea de hierro y/o calcio afecta la absorción de levotiroxina<sup>(36,47)</sup>.

Las dosis de supresión en casos de enfermedad neoplásica persistente o residual deben garantizar que las concentraciones de TSH se mantengan por debajo de 0,1 mUI/L. La mayoría de los estudios establecen que el valor objetivo en embarazadas debe ser menor a 0,5 mUI/L. Para pacientes de alto riesgo, se recomiendan dosis que logren la supresión de TSH, como se realiza fuera del embarazo<sup>(48)</sup>. Los casos de cáncer de tiroides resistente a yodo radiactivo pueden ser tratados con inhibidores de tirosina quinasa. Sin embargo, estos fármacos están contraindicados en el embarazo, ya que están catalogados en la categoría D por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos<sup>(47,49)</sup>.



## CONCLUSIONES

El cáncer de tiroides a menudo se detecta en mujeres jóvenes. La asociación entre embarazo y cáncer de tiroides no es infrecuente, ya que 10% de los casos de cáncer de tiroides que ocurren durante la edad reproductiva son diagnosticados durante el embarazo o el puerperio. La mayoría de los cánceres encontrados durante el embarazo son cánceres de tiroides diferenciados con un pronóstico excelente y la supervivencia libre de enfermedad en las embarazadas no difiere de las mujeres no gestantes con edad y estadio similar. Los objetivos principales del manejo de embarazadas con cáncer de tiroides son: alcanzar un equilibrio adecuado de hormonas tiroideas necesario para la maduración normal del sistema nervioso central fetal y mantener concentraciones hormonales óptimas que eviten la recurrencia o propagación de la enfermedad. Aquellos casos diagnosticados de forma temprana en el embarazo pueden ser tratados con cirugía, de manera segura en el segundo trimestre. Los casos diagnosticados en el segundo y tercer trimestre deben ser tratados en el puerperio. No hay datos que respalden la interrupción del embarazo en estas pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid*. 2013;23(8):1015-21. doi: 10.1089/thy.2012.0356
- Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid*. 2013;23(6):748-57. doi: 10.1089/thy.2012.0532
- Farahati J, Demidchik EP, Biko J, Reiners C. Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer*. 2000;88(6):1470-6.
- Weeks KS, Kahl AR, Lynch CF, Charlton ME. Racial/ethnic differences in thyroid cancer incidence in the United States, 2007-2014. *Cancer*. 2018;124(7):1483-91. doi: 10.1002/cncr.31229
- Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):1128-35.
- Wang P, Lv L, Qi F, Qiu F. Increased risk of papillary thyroid cancer related to hormonal factors in women. *Tumour Biol*. 2015;36(7):5127-32. doi: 10.1007/s13277-015-3165-0
- Shin S, Sawada N, Saito E, Yamaji T, Iwasaki M, Shimazu T, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of thyroid cancer in Japanese women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27(4):361-9. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000338
- Zhou YQ, Zhou Z, Qian MF, Gong T, Wang JD. Association of thyroid carcinoma with pregnancy: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(2):341-6. DOI: 10.3892/mco.2014.472
- Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Curr Opin Oncol*. 2015;27(1):1-7. doi: 10.1097/CCO.0000000000000148
- Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(5):T273-83. doi: 10.1530/ERC-14-0053
- Huang Y, Dong W, Li J, Zhang H, Shan Z, Teng W. Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor- $\alpha$  and  $\beta$  in papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:383. doi: 10.1186/1471-2407-14-383
- Dong WW, Li J, Li J, Zhang P, Wang ZH, Sun W, et al. Reduced expression of oestrogen receptor- $\beta$  is associated with tumour invasion and metastasis in oestrogen receptor- $\alpha$ -negative human papillary thyroid carcinoma. *Int J Exp Pathol*. 2018;99(1):15-21. doi: 10.1111/iep.12266
- Tafari M, De Santis E, Coppola L, Perrone GA, Carnevale I, Russo A, et al. Bridging hypoxia, inflammation and estrogen receptors in thyroid cancer progression. *Biomed Pharmacother*. 2014;68(1):1-5. doi: 10.1016/j.biopha.2013.10.013
- Zahid M, Goldner W, Beseler CL, Rogan EG, Cavalieri EL. Unbalanced estrogen metabolism in thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2013;133(11):2642-9. doi: 10.1002/ijc.28275
- Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(1):145-51. doi: 10.1530/EJE-09-0761
- Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, Rapa I, Giorelli J, Pellerito R, et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):659-66. doi: 10.1530/EJE-13-0903
- Yasmeen S, Cress R, Romano PS, Xing G, Berger-Chen S, Danielsen B, et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;91(1):15-20.
- Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid*. 2011;21(2):125-34. doi: 10.1089/thy.2010.0021
- Yu SS, Bischoff LA. Thyroid Cancer in Pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2016;34(6):351-5. DOI: 10.1055/s-0036-1593484
- Shindo H, Amino N, Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy. *Thyroid*. 2014;24(5):840-4. doi: 10.1089/thy.2013.0527



21. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1010-4.
22. Sahin SB, Ogullar S, Ural UM, Ilkkilic K, Metin Y, Ayaz T. Alterations of thyroid volume and nodular size during and after pregnancy in a severe iodine-deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(5):762-8. doi: 10.1111/cen.12490
23. Glinoeer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):421-7.
24. Karger S, Schötz S, Stumvoll M, Berger F, Führer D. Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. *Horm Metab Res.* 2010;42(2):137-42. doi: 10.1055/s-0029-1241861
25. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S150-S160. DOI: 10.1017/S0022215116000578
26. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457
27. Angell TE, Alexander EK. Thyroid nodules and thyroid cancer in the pregnant woman. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):557-67. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.05.003
28. Dabelić N, Matesa N, Matesa-Anić D, Kusić Z. Malignancy risk assessment in adenomatoid nodules and suspicious follicular lesions of the thyroid obtained by fine needle aspiration cytology. *Coll Antropol.* 2010;34(2):349-54. PMID: 20698101
29. Rosen IB, Walfish PG, Nikore V. Pregnancy and surgical thyroid disease. *Surgery.* 1985;98(6):1135-40.
30. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1128-35.
31. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, dos Santos DA, Calsolari MR. The value of diagnostic whole-body scanning and serum thyroglobulin in the presence of elevated serum thyrotropin during follow-up of anti-thyroglobulin antibody-positive patients with differentiated thyroid carcinoma who appeared to be free of disease after total thyroidectomy and radioactive iodine ablation. *Thyroid.* 2012;22(2):113-6. doi: 10.1089/thy.2011.0020
32. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, Weinstein R, Lifshitz A, Singer J, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(10):1179-85. doi: 10.1089/thy.2010.0081
33. Budak A, Gulhan I, Aldemir OS, Ileri A, Tekin E, Ozeren M. Lack of influence of pregnancy on the prognosis of survivors of thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(11):6941-3.
34. Chen PV, Osborne R, Ahn E, Avitia S, Juillard G. Adjuvant external-beam radiotherapy in patients with high-risk well-differentiated thyroid cancer. *Ear Nose Throat J.* 2009;88(7):E01.
35. Parkes IL, Schenker JG, Shufaro Y. Thyroid disorders during pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):993-8. doi: 10.3109/09513590.2012.692001
36. Delshad H, Amouzegar A, Mehran L, Azizi F. Comparison of two guidelines on management of thyroid nodules and thyroid cancer during pregnancy. *Arch Iran Med.* 2014;17(10):670-3. doi: 0141710/AIM.006
37. Akalra B, Sawhney K, Kalra S. Management of thyroid disorders in pregnancy: Recommendations made simple. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(9):1452-5. PMID: 28924295
38. Helewa M, Lévesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HMet al. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(2):164-80.
39. Papini E, Negro R, Pinchera A, Guglielmi R, Baroli A, Beck-Peccoz P, et al. Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer management in pregnancy. An Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Thyroid Association (AIT) Joint Statement for Clinical Practice. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(8):579-86. doi: 10.3275/7172
40. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg.* 2009;144(5):399-406; discussion 406. doi: 10.1001/archsurg.2009.48
41. Chong KM, Tsai YL, Chuang J, Hwang JL, Chen KT. Thyroid cancer in pregnancy: a report of 3 cases. *J Reprod Med.* 2007;52(5):416-8.
42. Wémeau JL, Do Cao C. Thyroid nodule, cancer and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2002;63(5):438-42.
43. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travaglini JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892-9.
44. Modesti C, Aceto P, Masini L, Lombardi CP, Bellantone R, Sollazzi L. Approach to thyroid carcinoma in pregnancy. *Updates Surg.* 2017;69(2):261-5. doi: 10.1007/s13304-017-0476-2
45. Greenlee C, Burmeister LA, Butler RS, Edinboro CH, Morrison SM, Milas M, et al. Current safety practices relating to I-131 administration for diseases of the thyroid: a survey of physicians and allied practitioners. *Thyroid.* 2011;21(2):151-60. doi: 10.1089/thy.2010.0090
46. Galofré JC, Riesco-Eizaguirre G, Alvarez-Escola C; Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Clinical guidelines for management of thyroid nodule and cancer during pregnancy. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(3):130-8. doi: 10.1016/j.endonu.2013.08.003
47. Papini E, Negro R, Pinchera A, Guglielmi R, Baroli A, Beck-Peccoz P, et al. Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer management in pregnancy. An Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Thyroid Association (AIT) Joint Statement for Clinical Practice. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(8):579-86. doi: 10.3275/7172



48. Toloza FJK, Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, O'Keefe DT, Brito JP, Montori VM, et al. Practice Variation in the Care of Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy: A National Survey of Physicians in the United States. *J Endocr Soc.* 2019;3(10):1892-906. doi: 10.1210/js.2019-00196
49. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii110-9. doi: 10.1093/annonc/mds230.