



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



ARTÍCULO ESPECIAL

Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides

Taking of position in relationship to the protocol of the current treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer

José Manuel Gómez Sáez

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Bellvitge, Barcelona, España

Recibido el 25 de mayo de 2010; aceptado el 27 de julio de 2010

Este documento ha sido consensuado por los grupos de cáncer de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, de Endocrinología de la Sociedad Española de Medicina Nuclear, la Sección de Cirugía Endocrina de la Asociación Española de Cirujanos y la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.

Introducción

Desde hace ya unos años la aproximación al diagnóstico y tratamiento del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides (CDT) de origen epitelial se ha ido modificando basándose en la mayor experiencia acumulada, en el gran número de evidencias de que se dispone sobre los mismos, el interés y las controversias que suscitan las diferentes conductas posibles, así como en la disponibilidad de instrumentos muy válidos para su diagnóstico y seguimiento. Así la ecografía de tiroides de alta definición, la citología tras punción con aguja fina (PAAF), la determinación de tiroglobulina (Tg) y el empleo de TSH humana recombinante (TSHr) han modificado el panorama de hace tan solo unos años. En este sentido la *American Thyroid Association*¹,

primero, y la *European Thyroid Association*² después, impulsaron la guía y el consenso para la conducta a seguir en el manejo del nódulo y cáncer de tiroides. Estas guías se elaboraron después de reunir gran cantidad de experiencias científicas y debatirlas durante meses. Recientemente la *American Thyroid Association*³ ha actualizado la guía norteamericana en base a la aparición de nuevos datos y ha publicado algunas consideraciones nuevas sobre el tema. Siguiendo estas guías^{1,3} y el consenso², se han ido modificando paulatinamente tanto la actitud ante el nódulo tiroideo como ante el CDT en el sentido de hacerla más racional, con menos procedimientos invasores o contaminantes y considerando además su verdadera naturaleza, ya que más del 80% de los casos de cáncer de tiroides tienen muy buen pronóstico y la sobreactuación sobre los mismos genera más riesgos que beneficios.

El grupo de cáncer de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición en relación con el protocolo diagnóstico y de tratamiento del nódulo y CDT ya había realizado unas recomendaciones previas⁴ y después de analizar la guía^{1,3} y el consenso² y las numerosas evidencias que se van publicando y tras debatir el problema en diferentes reuniones que han tenido lugar, mediante comunicados internos y especialmente en el simposio que se celebró el pasado febrero titulado «10 años de avances en el cáncer de tiroides», adoptó una serie de acuerdos. Además se decidió consensuarlos con los grupos de Endocrinología de la Sociedad Española de Medicina Nuclear así como con la Sección de Cirugía Endocrina de la Asociación

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.endonu.2010.06.006, 10.1016/j.endonu.2010.03.015, 10.1016/j.endonu.2010.05.008, 10.1016/j.endonu.2010.06.004

Correo electrónico: jmgs@bellvitgehospital.cat

Española de Cirujanos y la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Estos acuerdos siguen básicamente el consenso europeo² que se ha desarrollado en nuestro ámbito pero también el la *American Thyroid Association*³ y el de la *European Association of Nuclear Medicine*⁵, ya que además la guía americana en su última versión se aproxima bastante más a las recomendaciones del consenso europeo. Por otro lado se ha considerado la realidad de nuestra práctica clínica habitual tal como se exponen en los 3 artículos precedentes, 2 de opinión sobre la actuación ante el CDT en el primero⁶ y en el segundo la actitud de los especialistas ante la supresión con T4⁷ así como la conducta que se ha seguido en nuestro medio en 2 series históricas y con un buen número de casos en hospitales de tercer nivel⁸. Todo ello se analizan además en el editorial que les precede⁹. Dichos acuerdos se sintetizan y se resumen a continuación.

Toma de posición

En cuanto a la estadificación preoperatoria de los nódulos tiroideos se establece que:

- Se deberán evaluar con ecografía tiroidea (ET) las cadenas ganglionares del área cervical. Si se sospechase la existencia de adenopatías metastásicas se deberán confirmar mediante PAAF pudiéndose determinar la presencia de Tg en el aspirado.
- Otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la ¹⁸F-fluoro desoxiglucosa-tomografía con emisión de positrones, no se indicarán habitualmente pero pueden ser necesarias en algunos pacientes, para confirmar la existencia de extensión local de la enfermedad o la de metástasis.
- Se evitarán las técnicas de imagen utilizando contrastes yodados porque implican contaminación, lo que puede limita el uso posterior de I¹³¹.

El tratamiento quirúrgico que se deberá realizar es:

- El tratamiento de elección del CDT es la cirugía y debe ser realizada por cirujanos expertos integrados en equipos multidisciplinares, formados específicamente en este tipo de procesos.
- Excepto en tumores bien diferenciados de menos de 1 cm, el abordaje quirúrgico estándar será la tiroidectomía total o casi total.
- Las tiroidectomías más reducidas deberán ser completadas, en un segundo tiempo quirúrgico, en caso de tumores grandes, multifocalidad, extensión extratiroidea y/o invasión vascular, afectación tumoral familiar, metástasis locales o a distancia, historia previa de radiación o histología desfavorable.
- En tumores entre 1 y 2 cm, se discutirá la indicación de completar la tiroidectomía tanto con el grupo interdisciplinario responsable del proceso como con el paciente.
- La microdissección de los ganglios orientada por compartimentos deberá realizarse en los casos que presenten extensión ganglionar, preoperatoriamente y/o en los demostrados intraoperatoriamente.

- Disección del compartimento central terapéutica; de acuerdo con el protocolo europeo y la nueva guía de la ATA se indica la disección del compartimento central en todos los pacientes con afectación clínica de los ganglios centrales o laterocervicales.
- Respecto a la disección del compartimento central profiláctica, no hay pruebas de que mejore las tasas de recurrencia o mortalidad pero nos permite conocer exactamente el estadio de la enfermedad y definir la estrategia de tratamiento y seguimiento posteriores. En este caso, las recomendaciones de la ATA se restringen exclusivamente a pacientes con tumores de tamaño T3 y T4. En caso de los tumores T1 y T2 el tema está siendo controvertido; los expertos aconsejan no hacer linfadenectomía sistemática en este territorio, siendo preferible asumir el riesgo potencial de recidiva en este compartimento en casos de cirujanos no expertos en esta disección. El vaciamiento ganglionar funcional se indicaría cuando haya afectación ganglionar laterocervical clínica y comprobada con PAAF.
- Por lo tanto la indicación universal de la disección profiláctica tanto del compartimento central ganglionar como la de los compartimentos laterales del cuello se discute en la actualidad y su utilidad real no está aún demostrada.
- Los niños y adolescentes se tratarán con el mismo procedimiento quirúrgico que los adultos, y siempre por un cirujano experimentado.
- Las complicaciones más frecuentes de la cirugía son la parálisis recurrencial definitiva, en menos del 2% de los casos si el cirujano fuese experto y más frecuentemente la transitoria y el hipoparatiroidismo transitorio; la hipocalcemia aparece en la tercera parte de los casos, pero persiste más de 3 meses en menos del 2% de los casos intervenidos.

Estadificación tras el tratamiento inicial

- La estadificación se basará en la evaluación patológica más la información derivada de los resultados del rastreo total (RCT) tras la administración terapéutica de I¹³¹ después de la cirugía con lo que se clasificará al paciente en el grupo de riesgo correspondiente.
- Se utilizará la clasificación de la AJCC/UICC TNM (6.^a edición)¹⁰ que tiene en cuenta la extensión del tumor y la edad del paciente.
- De acuerdo con dicha clasificación, los pacientes se agruparán en 3 categorías de riesgo:
 1. Muy bajo riesgo: microcracinoma unifocal T1 (igual o menor a 1 cm) N0M0 sin extensión a través de la cápsula tiroidea.
 2. Bajo riesgo: T1 (mayor de 1 cm) N0M0 o T2N0M0 o multifocal T1N0M0.
 3. Alto riesgo: cualquier T3 y T4 o cualquier T, N1 o cualquier M1.

Tratamiento ablativo con I¹³¹ tras cirugía:

- Para la realización correcta de la ablación de restos tiroideos con I¹³¹ se necesita la estimulación adecuada por TSH endógena o exógena y para conseguirla se dispone de 2 métodos de preparación:

- 1) Retirada del tratamiento con l-T4, durante un total de 3 o 4 semanas, que puede sustituirse por T3 durante 3 semanas y retirada posterior durante 2 semanas.
- 2) Administración de TSHrh (Thyrogen[®], Genzyme Transgenics Corp, Cambridge, MA, EE.UU.) manteniendo la l-T4.
 - La concentración plasmática de TSH que se deberá alcanzar en cualquier caso, se ha establecido empíricamente en una concentración superior a 30 mU/L.
 - Cuando se use TSHrh, el paciente recibirá un inyectable i.m. de 0,9 mg, 2 días seguidos y la dosis de I¹³¹ 24 h después.
 - El RCT con I¹³¹ diagnóstico previo puede evitarse y ser sustituido por el RCT tras tratamiento, realizado entre 4 y 7 días después de la administración de la dosis terapéutica de I¹³¹.
 - El RCT con I¹³¹ diagnóstico antes de la ablación únicamente se realizará cuando no se conozca la extensión real de la tiroidectomía, bien por el informe quirúrgico o por el de la ecografía. Se podrá utilizar I¹²³ (1 o 3 mCi) o I¹³¹ con poca actividad (1 o 2 mCi) para reducir el *stunning* o disminución de la captación de I¹³¹ por las células residuales o metastásicas. También puede utilizarse la gammagrafía con mTc⁹⁹. La administración de la dosis terapéutica debe hacerse lo más precozmente posible tras el RCT.
 - El paciente debe seguir dieta baja en yodo, durante 3 o 4 semanas y sin fármacos ni contrastes yodados (estos deben evitarse durante 4 o 5 meses).
 - El embarazo es una contraindicación absoluta para el tratamiento.
 - La ablación se consigue con dosis fijas de 3,7 GBq (100 mCi), sin embargo la dosis administrada puede oscilar entre 1,1 y 2,9 GBq (30 y 80 mCi), especialmente en pacientes de bajo riesgo.
 - Se deberá evitar el embarazo utilizando un sistema anticonceptivo eficaz durante el año siguiente a la administración de una dosis terapéutica de I¹³¹.
 - No se indicará tratamiento ablativo con I¹³¹ tras la cirugía en los casos de muy bajo riesgo.
 - Siempre se indicará administrar tratamiento ablativo con I¹³¹ con dosis elevadas del isótopo igual o superior a 3,7 GBq (100 mCi) en los siguientes casos:
 1. Metástasis.
 2. Resección tumoral incompleta.
 3. Resección tumoral completa pero con riesgo elevado de recurrencias o muerte (estadios T3 o T4) o invasión ganglionar.
 - La indicación de tratamiento ablativo con I¹³¹ se recomendará para pacientes seleccionados con tumores entre 1 y 4 cm de tamaño, dosis elevadas o bajas 100 o 30 mCi (3,7 o 1,1 GBq).
 1. Cuando se haya documentado adenopatías metastásicas u otros factores de riesgo.
 2. Cuando la combinación de edad, tamaño tumoral, estadificación de los adenopatías y características histológicas de malignidad predigan mayor riesgo de recurrencia o muerte.

Supresión de la TSH

- Inicialmente, la dosis de l-T4 será la necesaria para lograr disminuir la concentración plasmática de TSH igual o

inferior a 0,1 mU/L. La TSH debe determinarse a los 3 meses del inicio del tratamiento.

- La supresión de la TSH (igual o inferior a 0,1 mU/L) es obligatoria en cualquier paciente con evidencia de enfermedad persistente (incluyendo Tg detectable sin evidencia de enfermedad). Esta supresión deberá mantenerse en pacientes con riesgo elevado al menos durante 5 años.
- En los pacientes de bajo riesgo, en cuanto se confirmase la curación la dosis de l-T4 deberá descenderse a la necesaria para conseguir concentraciones de TSH entre 0,5 y 1 mU/L.

Seguimiento

- La exploración física es poco sensible para el seguimiento.
- La ET se utilizará para el estudio de las áreas ganglionares cervicales y del lecho tiroideo; puede detectar adenopatías de 2 a 3 mm.
- Cuando las adenopatías sean de 5 mm o más, la especificidad de la exploración diagnóstica mejora si se practica PAAF guiada por ET con citología y estudio de Tg en el aspirado.
- Cualquier adenopatía de menos de 5 mm, debe tenerse en cuenta y explorarse periódicamente mediante ET.

Determinación de tiroglobulina

- La Tg sérica es un marcador tumoral específico y sensible para el seguimiento del CDT.
- La determinación debe realizarse con inmunoanálisis referenciados frente a la preparación CRM-457, pese a lo cual la variabilidad debida a la diferente especificidad de los anticuerpos de medida hace que los resultados producidos por distintos métodos para una misma muestra puedan ser muy diferentes, lo que obliga a realizar el seguimiento del paciente siempre por el mismo método y laboratorio. Si se cambiase el método de determinación han de reevaluarse los pacientes en seguimiento.
- La sensibilidad funcional debe ser lo menor posible (al menos inferior a 1 ng/ml). Un buen indicador para comparar la sensibilidad diagnóstica real de 2 métodos es la diferencia entre la sensibilidad funcional y el límite bajo del límite de referencia para sujetos eutiroideos en cada método (cuanto mayor sea esa diferencia más sensible será el inmunoanálisis).
- La presencia de anticuerpos anti-Tg puede interferir en la medida de la Tg. La dirección de la interferencia dependerá del diseño del inmunoanálisis. En los métodos inmunométricos los anticuerpos anti-Tg pueden interferir subestimando la concentración real de Tg. Cualquier concentración de anticuerpos anti-Tg es potencialmente interferente. La medida de Tg debe ir acompañada siempre de la de anticuerpos anti-Tg con un método lo más sensible y preciso posible. Para la interpretación correcta de la Tg, el informe de laboratorio para el seguimiento de los pacientes con CDT debe incluir, además de la concentración de Tg, la concentración de

TSH y de anticuerpos anti-Tg. Es imprescindible también una descripción breve del método de determinación de Tg (marca y tipo de inmunoanálisis) que incluya la explicación de cómo puede verse afectada la concentración de Tg obtenida en el caso de que existan anticuerpos anti-Tg en la muestra. También es conveniente reflejar la marca del método empleado para la determinación de los anticuerpos anti-Tg.

- La tendencia de la concentración de anticuerpos anti-Tg puede tener valor pronóstico si la determinación se realizase siempre con el mismo método. Los anticuerpos anti-Tg disminuyen y desaparecen en pacientes en remisión, en 2 o 3 años. Su persistencia o reaparición puede ser considerada como un «indicador» de enfermedad.
- En los de muy bajo riesgo no tratados con I^{131} , el seguimiento se basa en la determinación de Tg bajo l-T4 más ET.
- Tras la ablación con cirugía y I^{131} las concentraciones de Tg deben ser indetectables. Los escasos falsos negativos de Tg tras estimulación con TSH suelen ser debidos a adenopatías pequeñas que pueden demostrarse con ET.
- La Tg puede detectarse elevada durante varios meses tras la ablación y no debe ser determinada antes de 3 meses del tratamiento inicial^{11,12}.

Conducta a seguir ante pacientes con presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina detectables:

- Si la Tg se midiese con un método inmunométrico una concentración de Tg indetectable en presencia de anticuerpos anti-Tg no debe tenerse en cuenta para indicar ausencia de enfermedad y deben seguirse con RCT periódicos y ET.
- La presencia de anticuerpos anti-Tg impide la comparación precisa de la evolución de la concentración de Tg, puesto que un cambio en la concentración con respecto al control anterior puede deberse a variaciones en la magnitud de la interferencia.
- Ante la sospecha de enfermedad a distancia se utilizarán técnicas como: la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la ^{18}F -fluoro desoxiglucosa-tomografía con emisión de positrones.
- La desaparición de los anticuerpos anti-Tg durante el seguimiento puede ser considerada como sugestiva de remisión.

Papel del RCT diagnóstico en el seguimiento

- Se administra entre 74 y 370 MBq (de 2 a 10 mCi) de I^{131} y el RCT se llevará a cabo 2 o 3 días más tarde. El RCT tras dosis elevadas elevadas (superiores a 30 mCi, 1,1 GB) de I^{131} muestra mayor sensibilidad.
- En pacientes de bajo riesgo se considera que la ablación con I^{131} ha sido eficaz si la concentración de Tg tras estímulo con TSH es indetectable en ausencia de anticuerpos anti-Tg y ET normal. En casos de riesgo elevado y en otros pacientes podrá utilizarse también como criterio de curación el RCT negativo al año o posteriormente.

Sospecha de recurrencia o metastasis en el seguimiento:

- Ante la sospecha de recurrencia o metástasis en el seguimiento se deberán utilizar técnicas de imagen adicionales.
 1. Tomografía computarizada del cuello y tórax.
 2. Resonancia magnética de los huesos y cerebro.
 3. La ^{18}F -fluoro desoxiglucosa-tomografía con emisión de positrones estará indicada ante la sospecha de recurrencia y es especialmente sensible en pacientes con RCT con I^{131} negativo y Tg elevada. La captación elevada de ^{18}F -fluoro desoxiglucosa por un tejido tiroideo neoplásico tiene un significado pronóstico desfavorable. La sensibilidad de la exploración mejora en pacientes con concentraciones altas de Tg y tras estímulo mediante TSH.

Seguimiento a largo plazo:

- En los de bajo riesgo y sin evidencia de enfermedad a los 9 o 12 meses se disminuirá la dosis de l-T4 pasando de supresora a sustitutiva, entonces o 1 o 2 años después.
- En los de pacientes de riesgo elevado deberá mantenerse la TSH suprimida 5 años o más años. Cuando se llegue a la situación de que no hay evidencia de enfermedad puesto que el riesgo de recurrencia disminuye, entonces los pacientes se equiparan a los de bajo riesgo.
- El seguimiento se basa en la determinación de TSH basal y de Tg bajo tratamiento con l-T4; por otro lado la ET se realizará únicamente en pacientes con hallazgos sospechosos.
- La utilidad de las determinaciones de Tg tras estímulo con TSH durante 3 o 5 años en el seguimiento está pendiente de confirmación.
- El seguimiento de los pacientes con CDT será de por vida.

Conducta a seguir en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica:

Estos casos es conveniente considerarlos en una sesión clínica multidisciplinar.

- *Recurrencia locorregional*
La base para su abordaje es la combinación de cirugía y I^{131} . Cuando la extirpación no sea completa puede indicarse radioterapia externa.
- *Metástasis pulmonares*
Si captasen I^{131} , el tratamiento consistirá en la administración de I^{131} tras retirada de la l-T4. Las dosis a administrar serán entre 100 y 200 mCi (3,7 y 7,4 GBq) de I^{131} o mayores; se administrarán cada 4 u 8 meses al menos durante los primeros 2 años y después con intervalos más largos. La respuesta se valorará con TC, RCT y la determinación de Tg.
- *Metástasis óseas*
Se tratarán mediante una combinación de cirugía y I^{131} y también radioterapia externa como tratamiento resolutivo o paliativo para control del dolor.

● *Metástasis cerebrales*

Su aparición es rara y si fuese posible deben ser resecadas y si no se administrará I^{131} o radioterapia externa paliativa.

Efectos secundarios del I^{131}

- Los efectos secundarios más frecuentemente observados tras el tratamiento con I^{131} son la sialoadenitis, las alteraciones menstruales y la hipoespermia transitoria.
- En pacientes tratados con múltiples dosis de I^{131} (dosis acumuladas de más de 600 mCi o 22 GBq de I^{131}) se ha evidenciado un aumento del riesgo de aparición de leucemias y de algunos cánceres de órganos sólidos por lo que los pacientes deben ser convenientemente informados. En estos pacientes se debe ofrecer igualmente la criopreservación de esperma.
- La fibrosis pulmonar radioactiva puede ocurrir en pacientes con metástasis difusas pulmonares que han recibido dosis repetidas de I^{131} .

Papel de la radioterapia externa, quimioterapia y terapia experimental.

- La administración de radioterapia externa se debe hacer de forma cuidadosa para no provocar mielopatía por radiación. La dosis total será de 60 Gy en el cuello y mediastino superior. Se administrará en 30 sesiones repartidas en 5 por semana. Cuando haya focos residuales importantes debe iniciarse con 5 o 10 Gy. Se indicará como tratamiento inicial o en recurrencias en casos de tumores irreseccables o cuando exista invasión local que no concentre I^{131} .
- La quimioterapia citotóxica no es un tratamiento habitual. Su uso estaría restringido a pacientes con enfermedad progresiva incontrolable con cirugía, I^{131} u otros tratamientos. La respuesta, tanto con un solo fármaco como la doxorrubicina o con la combinación de doxorrubicina y cisplatino es parcial, transitoria y sin que se haya observado una mejoría en la supervivencia.
- Los tratamientos moleculares, como los inhibidores de las tirosina-cinasas, los agentes antiangiogénicos, los inmunomoduladores y la terapia génica, están siendo estudiados en ensayos clínicos y son en este momento una esperanza en los casos de carcinomas avanzados tanto del epitelio folicular como medulares.

Comentarios

Las presentes recomendaciones basadas en la experiencia abundante y científicamente cualificada sobre la conducta a seguir en el nódulo tiroideo y el CDT del epitelio folicular constituyen un paso importante y cualitativo. Pese a que las guías y consensos tienen sus limitaciones, la publicación de recomendaciones claras y precisas proveen al clínico del mejor instrumento de actuación basado en la evidencia¹⁻³. A partir de ahora el reto será llevar a cabo estudios prospectivos que evalúen la validez de todas estas recomendaciones y que demuestren que se ha obtenido un

mejor seguimiento clínico y futuro para los pacientes, así como el análisis detallado de los aspectos críticos más controvertidos.

La revisión de la guía norteamericana³ reciente modifica varias recomendaciones y establece de forma similar al consenso europeo² una serie de aspectos prácticos que de forma resumida son que los tumores de más de 1 cm deben ser tratados con tiroidectomía total o casi total. A los pacientes afectos de metástasis ganglionares del compartimento central o laterales deberá practicárseles la disección terapéutica ganglionar cervical. Los que presenten tumores avanzados, estadios T3 y T4 deberá practicárseles disección cervical profiláctica. Establece sin embargo una nueva estadificación en riesgo de recurrencia diferente y clasifica a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y elevado. La ablación con I^{131} deberá realizarse siempre a pacientes con tumores mayores de 4 cm, invasión extratiroidea o metástasis a distancia y además se debe valorar individualmente a los pacientes con riesgo intermedio. Propone de forma decidida que los tratamientos con inhibidores de las tirosina-cinasas, agentes antiangiogénicos, inmunomoduladores y terapia génica deberán de tenerse en cuenta en casos avanzados y refractarios al tratamiento con I^{131} .

Otra guía también publicada recientemente la latinoamericana¹³ establece una serie de diferencias respecto a la americana que fundamentalmente son los siguientes. Se propone la tiroidectomía total, independientemente del tamaño tumoral, y el tratamiento ablativo con I^{131} también en los casos de riesgo bajo; todo ello está condicionado fundamentalmente por la dificultad del control en muchos casos debido a la distancia entre el lugar de residencia de los pacientes y los centros donde se les atiende, así como al menor uso de técnicas caras como la TSHr y la ^{18}F -fluoro desoxiglucosa-tomografía con emisión de positrones. De todas las maneras, globalmente, es mucho mayor el número de similitudes que de diferencias entre ambas, lo que condiciona el que todas estas recomendaciones y su análisis futuro resolverán las diferencias que pueda haber en la práctica y que con ellas podremos proveer de un cuidado mejor a nuestros pacientes con nódulo tiroideo y cáncer de tiroides en todos los ámbitos.

Bibliografía

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SL, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16: 1-33.
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154: 787-903.
3. Cooper DS, Doherty GD, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
4. Sánchez Franco F. Directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:23-31.
5. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Mol Imaging*. 2008;35:1941-59.

6. Gómez Sáez JM. en nombre del grupo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología. ¿Está de acuerdo nuestra conducta ante el nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides con la guía norteamericana y el consenso europeo? *Endocrinol Nutr.* 2010;57:357–63.
7. Reverter JL, Colomé E, Puig-Domingo M, Julián T, Halperin I, Sanmartí A. Percepción de los endocrinólogos clínicos sobre los potenciales efectos perjudiciales del tratamiento supresor de la TSH en el carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:350–6.
8. Reverter JL, Colomé E, Halperin I, Julián T, Díaz G, Sanmartí A, et al. Estudio comparativo de las series históricas de carcinoma diferenciado de tiroides en dos centros hospitalarios de tercer nivel. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:364–9.
9. Galofré JC. Manejo del cáncer de tiroides en España. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:347–9.
10. Witteking C, Compton CC, Greene EL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer.* 2002;94:2511–6.
11. Álvarez García E. Determinación de tiroglobulina. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(Supl 1):40–4.
12. Álvarez García E, Repáraz Andrade A. Tiroglobulina y cáncer de tiroides Exploración bioquímica de la función tiroidea. Comité de publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 2008:163–78.
13. Pitoia F, Ward LS. Differences between Latin American and American Associations' Thyroid Cancer Guidelines. *Thyroid.* 2010;20:361–2.