

eISSN 2444-7986

DOI: <https://doi.org/10.14201/orl.23924>

Artículo de revisión

MICROCARCINOMA PAPILAR DE LA GLÁNDULA TIROIDES: CONTROVERSIAS Y MANEJO ACTUALES

Papillary thyroid microcarcinoma: current controversies and management

Fernando LÓPEZ^{1, 2}; Patricia GARCIA-CABO¹; Laura FERNÁNDEZ-VAÑES¹; Andrés COCA-PELAZ^{1, 2}; Juan Pablo RODRIGO^{1, 2}; José Luis LLORENTE^{1, 2}

¹Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. ²Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). España

Correspondencia: flopez_1981@yahoo.es

Fecha de recepción: 2 de septiembre de 2020

Fecha de aceptación: 10 de octubre de 2020

Fecha de publicación: 14 de octubre de 2020

Fecha de publicación del fascículo: pendiente de publicación

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN

Introducción y objetivo: El número de pacientes con microcarcinoma papilar de la tiroides (mPTC) cada vez es más elevado. Las guías de práctica clínica han respaldado tanto la vigilancia activa como la cirugía como opciones de tratamiento para el (mCPT). En esta revisión nos planteamos como objetivo describir las opciones actuales de manejo del mCPT. Síntesis: La evidencia acumulada en los estudios realizados ha permitido conocer la historia natural y el comportamiento biológico de estos tumores. Mediante las extensas experiencias, se ha evidenciado que la gran mayoría de estos tumores muchas veces no presentan una variación significativa de su tamaño, o presentan tasas de crecimiento muy lentas, e incluso algunos presentan disminución de éste. La mayoría de mCPT son tumores de bajo riesgo clínico que no generarán morbilidad o mortalidad a pesar de no ser tratados. En los últimos años, la práctica clínica ha evolucionado hacia un tratamiento menos agresivo de estos mCPT para evitar la morbilidad derivada del tratamiento activo mediante cirugía y/o radioyodo y/o supresión hormonal. Los pacientes con tumores de alto riesgo deben ser manejados siguiendo los protocolos de los carcinomas papilares. Sin embargo, la vigilancia activa (VA) de pacientes con tumores de bajo riesgo ha mostrado excelentes resultados oncológicos sin aumentar la morbilidad y la mortalidad. Cuando se indica un tratamiento quirúrgico, la lobectomía es una opción válida para estos tumores. Los criterios de selección inicial para la idoneidad de ser manejados mediante VA deben tener en cuenta muchos aspectos, incluidas las características de los tumores y pacientes. En caso de alto riesgo de progresión deben ser sometidos a una cirugía inmediata en lugar de VA. Conclusiones: La VA ha surgido como una nueva alternativa terapéutica para estos tumores de bajo riesgo, con excelentes resultados oncológicos y menores tasas de complicaciones. No obstante, a pesar de los alentadores resultados de la VA, su implementación

en la práctica depende de muchos aspectos entre los cuales se encuentran las características del tumor, las características clínicas del paciente y factores psicosociales.

PALABRAS CLAVE vigilancia activa; microcarcinoma papilar de tiroides; cáncer de tiroides

SUMMARY Introduction and objective: The number of patients with micropapillary thyroid carcinoma (mPTC) is increasing. Clinical practice guidelines have endorsed both active surveillance and surgery as treatment options for mPTC. In this review we aim to describe the current options for the management of mPTC. Synthesis: The evidence accumulated in various studies has allowed us to know the natural history and biological behavior of these tumors. Through extensive experience, it has been shown that the vast majority of these tumors often does not present a significant variation in size, or have very slow growth rates, and even some have decreased in size. Most mPTC are low-risk tumors that will not generate morbidity or mortality despite being untreated. In recent years, clinical practice has evolved towards a less aggressive treatment of these mCPT to avoid morbidity derived from active treatment by surgery and/or radioiodine and/or hormonal suppression. Patients with high-risk tumors should be managed following papillary carcinoma protocols. However, active surveillance (AV) of patients with low-risk tumors has shown excellent oncologic outcomes without increasing morbidity and mortality. When surgical treatment is indicated, lobectomy is a valid option for unifocal mPTC Initial selection criteria for the suitability of being managed by VA should take into account many aspects, including tumor and patient characteristics. If there is a high risk of progression, they should undergo immediate surgery instead of VA. Conclusions: VA has emerged as a new therapeutic alternative for these low-risk tumors, with excellent oncological results and lower complication rates. However, despite the encouraging results of the VA, its implementation in practice depends on many aspects among which are the characteristics of the tumor, the clinical characteristics of the patient and psychosocial factors.

KEYWORDS active surveillance; micropapillary thyroid carcinoma; thyroid cancer

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de tiroides (CT) ha aumentado considerablemente en todo el mundo en las últimas décadas [1-7]. Este incremento ha sido causado principalmente a expensas de los carcinomas papilares (CP) y, particularmente, los microcarcinomas papilares tiroideos (mCPT) han supuesto hasta la mitad de los casos [5,8,9]. Esta creciente incidencia es de origen multifactorial y refleja la detección de tumores previamente indetectables, que probablemente no hubieran sido clínicamente evidentes durante la vida de la persona si no hubiera sido por el uso cada vez más extendido de los ultrasonidos y otras técnicas diagnósticas, como la resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión de positrones (PET), así como por la minuciosidad de los estudios patológicos. En la mayoría de los casos los mCPT son diagnosticados al realizar una prueba de imagen para estudiar otra patología, tras realizar una punción de un nódulo tiroideo indolente o en el estudio de una pieza de hemitiroidectomía (HT) o una tiroidectomía total (TT) realizada por una patología tiroidea benigna.

A pesar del aumento en incidencia del CT, las tasas de mortalidad se mantienen estables en aproximadamente 0,5 por 100.000 habitantes. Estas cifras apoyan la teoría de que el aumento de la incidencia de los CT es debido a

un mayor diagnóstico de tumores de bajo riesgo como los mCPT [4,9]. Se ha observado una prevalencia de CT ocultos hasta en un 30% de necropsias, lo que indica que son tumores indolentes, muy probablemente mCPT [10,11]. También se ha observado una elevada prevalencia (>10%) de CT ocultos al examinar las glándulas tiroides extirpadas por enfermedades benignas [12].

Los mCPT son tumores tiroideos malignos, de estirpe papilar, cuyo diámetro máximo es ≤ 1 cm. La diferencia del mCPT con el resto de CP es solo en lo que respecta al tamaño, ya que como cualquier tumor de tiroides, puede presentar una amplia gama de características biológicas. En general, los mCPT son tumores con muy buen pronóstico, caracterizados por una tasa de crecimiento lento y un curso indolente, con una supervivencia general de aproximadamente 99% a 10 años y unas cifras de progresión locorregional <5% y a distancia $\leq 1\%$ [9,13]. Sin embargo, aunque poco frecuentemente, los mCPT pueden presentar características agresivas y mostrar extensión extratiroidea y desarrollar metástasis ganglionares o a distancia. Así mismo pueden pertenecer a variantes histológicas asociadas a un peor pronóstico como la variante de células altas o de células en tacha [14].

Dado que la mayoría de los mCPT son tumores de diagnóstico incidental y curso indolente,

son fuente de controversia en el seno de los comités multidisciplinares de manejo del CT. El otorrinolaringólogo cirujano de cabeza y cuello, el endocrinólogo, el patólogo, el radiólogo y el resto de profesionales involucrados, así como el propio paciente, deben conocer la historia natural de los mCPT para así realizar un manejo ajustado a la amenaza y a la biología tumoral. Si bien el manejo de los mCPT con características de riesgo está bien establecido, y no es distinto del de los CP [15-18], en la actualidad, el principal problema clínico es determinar el manejo de los mCPT que no presentan estas características de alto riesgo, con objeto de administrar un tratamiento proporcional y evitar terapias innecesarias, con sus consiguientes efectos adversos. Aunque la TT ha sido el estándar durante años para estos pacientes de bajo riesgo, la vigilancia activa (VA) ha surgido como un abordaje alternativo. La necesidad o no de realizar un diagnóstico histológico de los nódulos tiroideos sospechosos de ≤ 1 cm, así como el papel de la VA o la extensión, en su caso, del tratamiento quirúrgico de la mayoría de los mCPT son elementos en continua discusión debido a que, la evidencia disponible no es adoptada de modo homogéneo por todos los profesionales y existe variabilidad en el manejo de estos pacientes. En esta revisión se describirá el manejo actual de los mCPT, de acuerdo a los resultados clínicos publicados hasta la fecha.

EVALUACIÓN DE LOS MICROCARCINOMAS DE LOS TIROIDES PAPILARES

CLÍNICA. Los mCPT son diagnosticados de modo incidental en la mayor parte de los casos, no presentando los pacientes síntomas relacionados [18,19]. Un tumor incidental es aquel que no es la lesión objetivo de la investigación (clínica o radiológica) y se encuentra en la histopatología o en estudios de imagen para otra indicación. Se han observado mCPT incidentales en el 2,2-49,9% (en su mayoría 5-12%) de especímenes tiroideos extirpados por enfermedades benignas de la tiroides [18]. En una escasa proporción los mCPT pueden ser diagnosticados en el contexto del estudio de una parálisis recurrencial, de un nódulo tiroideo palpable o de adenopatías cervicales [19]. En general, se ha observado un aumento significativo de características agresivas entre los

mCPT sintomáticos frente a los diagnosticados incidentalmente [20].

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA. La ecografía es actualmente la técnica de elección para la evaluación de los nódulos tiroideos. Las características radiológicas de malignidad han sido ampliamente analizadas y descritas, para ayudar a la identificación de nódulos de alto riesgo [15,21]. En cuanto a los mCPT, algunas características específicas han sido propuestas; la presencia de vascularización intranodular o los bordes mal definidos podrían asociarse a una menor supervivencia libre de enfermedad que en los mCPT sin tales características [22,23]. La tomografía computarizada (TC), RM y el PET no suelen estar indicadas en la evaluación de los mCPT, a menos que haya metástasis regionales o a distancia o sospecha de invasión local.

PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF). Las guías estadounidenses y británicas más recientes no recomiendan realizar una PAAF en nódulos ≤ 1 cm, al menos que se objetiven características clínicas (tales como metástasis ganglionares o a distancia, invasión extra-tiroidea importante o sospecha de citología agresiva) o ultrasonográficas de riesgo [15,18]. Sin embargo, la Asociación Japonesa de Cirujanos Endocrinos y la Sociedad Japonesa de Cirugía de Tiroides defienden que los mCPT deben ser diagnosticados por PAAF para confirmar el diagnóstico, hacer el diagnóstico diferencial con otros subtipos histológicos y permitir a los pacientes comprender el diagnóstico, de cara a la toma de decisiones acerca de su manejo [24].

MARCADORES MOLECULARES. El desarrollo de marcadores biológicos para predecir el riesgo de progresión tumoral sería útil para abordar las controversias sobre el manejo de los pacientes con mCPT de bajo riesgo. Aunque hay un progreso considerable en la comprensión de la carcinogénesis tiroidea y varios marcadores moleculares (*BRAF*, *PIK3CA*, *AKT1*, *TERT*, *TP53*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8*, etc.) están involucrados en la misma [25], el impacto preciso de las alteraciones en estos genes no han demostrado ser un factor pronóstico independiente en los mCPT [26-28]. Aunque las mutaciones *BRAF* y *TERT*, en general, predicen fuertemente un mal pronóstico de los CP de mayor tamaño, en los mCPT, incluyendo los

que mostraron crecimiento durante la VA, no se han evidenciado tales mutaciones [27-28]. La presencia de la mutación *BRAF-V600E* se puede identificar hasta en el 80% de los pacientes con mCPT que desarrollan progresión extratiroidea y metástasis ganglionares y, en algunos estudios, la presencia de la mutación en *BRAF* se asoció con metástasis en los ganglios linfáticos [29-31] o con características clinicopatológicas agresivas [32]. Sin embargo, parece que el dato aislado de la mutación *BRAF* tiene un valor predictivo positivo bajo para detectar aquellos tumores de alto riesgo y, por lo tanto, tiene un valor limitado para guiar el manejo del paciente. No obstante, datos recientes sugieren que perfiles moleculares específicos, como la coexistencia de mutaciones en *BRAF* con otras mutaciones oncogénicas (como *PIK3CA*, *AKT1*), el promotor *TERT* o las mutaciones de *TP53* pueden servir como marcadores más específicos de un resultado menos favorable del CPT. Por tanto, es probable que el hallazgo de uno de estos perfiles genéticos en un tumor pequeño sugiera que representa una etapa temprana de un CPT clínicamente relevante, no indolente [33,34]. En general, dado que la tasa de recurrencia clínica de estos tumores es bastante baja (<5%), en ausencia de factores de riesgo estructurales (extensión extratiroidea, histología agresiva, invasión vascular o metástasis en los ganglios linfáticos), los mCPT que albergan mutaciones *BRAF-V600E* siguen siendo considerados tumores de bajo riesgo.

El índice Ki-67 en los mCPT con crecimiento es significativamente mayor que en el de los tumores que no crecen. Este índice puede evaluarse sólo en muestras patológicas pero no en las citológicas, por lo tanto, no puede utilizarse como biomarcador de la progresión durante la VA [35].

En resumen, actualmente los marcadores biológicos no son válidos para la toma de decisiones. Sin embargo, son una herramienta prometedora y, por lo tanto, se espera que su uso sea fundamental en el futuro.

HISTORIA NATURAL DE LOS MICROCARCINOMAS PAPILARES TIROIDEOS

El tamaño, no es un criterio absoluto de curso indolente cuando se trata de un mCPT. Los mCPT incluyen tanto neoplasias verdaderamente agresivas (aunque poco comunes) como tumores clínicamente insignificantes. De

acuerdo a los estudios realizados en amplias cohortes de pacientes [36-38], sólo una minoría de los pacientes con mCPT muestra progresión de la enfermedad y, cuando ocurre, pueden ser tratados con éxito con cirugía, sin impacto en la mortalidad. En un estudio hecho en 1235 pacientes con mCPT, tras 10 años de VA, sólo el 8 y el 3,8% de los pacientes con mCPT de bajo riesgo mostró un aumento del tumor ≥ 3 mm o desarrollaron metástasis ganglionares, respectivamente [37]. En otro estudio reciente [39], se estimó que la probabilidad de progresión de la enfermedad durante la VA muestra marcadas variaciones según la edad de los pacientes; el 40% de los pacientes de 20-30 años y el 60% de los de 30-40 años no requerirán tratamiento quirúrgico en su vida.

Para evaluar la cinética del volumen del tumor, se ha propuesto el concepto de la tasa de duplicación que refleja la actividad de crecimiento del tumor, al indicar el número de duplicaciones que se producen por unidad de tiempo. En 169 mCPT con VA, la mayoría mostraron una tasa de crecimiento estable (60%) o una disminución del crecimiento (20%). Además, se observó que la incidencia de mCPT con crecimiento rápido y lento estaba inversamente relacionada con la edad de los pacientes [40]. Esto, aunque es una estimación, sugiere que el mCPT para un número significativo de pacientes es una entidad indolente.

EXTENSIÓN REGIONAL Y A DISTANCIA

La afectación de los ganglios linfáticos es relativamente común y la incidencia depende de la intensidad con la que se investigan los pacientes [18]. Cuando se realizan disecciones ganglionares electivas, se detectan metástasis hasta en un 50-60% de los ganglios [41]. A pesar de esta alta tasa de enfermedad metastásica demostrable en el análisis histológico, la experiencia ha demostrado que la observación de estos pacientes es segura, puesto la tasa de progresión a este nivel es baja (<5%) [26]. Además, en caso de progresar, la cirugía de rescate es factible sin impacto negativo en la supervivencia. Por tanto, parece que, en el caso de operar a los pacientes del tiroides, es seguro no realizar una disección de cuello electiva en los mCPT, a menos que esté clínicamente indicado.

A diferencia de la enfermedad ganglionar, las metástasis a distancia son raras (0-3%). En este caso, sí que el impacto en la clínica es evidente de cara al tratamiento puesto que una

TT está indicada para luego administrar el radioyodo [18]. Normalmente los pacientes que desarrollan metástasis a distancia tienen metástasis ganglionares clínicas [42]. El estudio patológico de los ganglios metastásicos, para identificar la presencia de extensión extraganglionar y la presencia de un subtipo patológico agresivo en ellos, ayuda a evaluar el riesgo de una metástasis a distancia en pacientes con mCPT [42].

MANEJO DE LOS PACIENTES

El tratamiento clásico de los pacientes con mCPT es similar al de los CP y consiste en la realización de una TT con posterior tratamiento con radioyodo y supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Este esquema aún se realiza en multitud de centros [18,20,22,43-46]. La defensa de esta política se basa en opiniones como que el tratamiento con cirugía de estos pacientes es sencillo y, en manos expertas, apenas conlleva morbilidad y aporta un control de la enfermedad cercano al 100%; además, la TT facilita el seguimiento de los pacientes mediante la medición de la tiroglobulina (Tg) y permite un mejor control del tratamiento sustitutivo. Por otro lado, los defensores de esta opción proclaman la no desdeñable cifra de multifocalidad (30%) y que no es posible saber con una elevada precisión qué tumores van a progresar y se van a comportar agresivamente; la cirugía, en estos casos podría ser más complicada y provocar más secuelas. Finalmente, argumentan que es necesario disponer de radiólogos y patólogos avezados para poder seguir a estos pacientes. El objetivo de cualquier tratamiento debe ser reducir el riesgo de recurrencia loco-regional y de metástasis a distancia y la minimización de morbilidad iatrogénica. El manejo de los mCPT debe tener en cuenta la casi nula mortalidad cuando se diagnostica en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos y a distancia, como se observó en los estudios que promueven la VA de estos pacientes [19,36-38,47,48]. Además, hay que comparar la baja tasa de recurrencia (1-5%) con el riesgo de complicaciones permanentes de la cirugía que no es inferior al 1-3%, incluso en manos experimentados [49]. Diversos autores han revisado los pacientes quirúrgicos que hubiesen sido potencialmente elegibles para VA, para determinar el número de complicaciones quirúrgicas que podrían haberse evitado. Si bien las tasas de complicaciones fueron bajas, en el contexto de

pacientes que no requerían cirugía (tanto a corto, como potencialmente a largo plazo), estas tasas de complicaciones podrían considerarse inaceptablemente altas, ya que podrían haber sido evitadas en su totalidad. Además, otra consideración es la de evitar procedimientos quirúrgicos múltiples [48,50]. Por ello, un significativo número de pacientes con mCPT se siguen sometiendo a un tratamiento potencialmente innecesario y la VA ha surgido como una alternativa válida en determinados casos. La VA implica la observación periódica y regular con el objetivo de reconocer una minoría de pacientes que progresarán clínicamente y que probablemente se beneficiarán de una cirugía de rescate. El retraso en el tratamiento quirúrgico de pacientes adecuadamente seleccionados con CP de bajo riesgo no se ha asociado con mayor riesgo de enfermedad persistente o recurrente en comparación con la intervención inmediata [51,52]

Sugitani *et al.* [19] identificaron 3 tipos biológicamente diferentes de mCPT que deberían ser tratados de forma distinta. El tipo I comprende mCPT detectados incidentalmente, sin síntomas y sin factores de riesgo. Suponen el 85% de los casos y permanecen indolentes sin crecimiento clínico significativo, durante al menos 10 años. Un seguimiento conservador con ultrasonidos cada 6-12 meses es la opción más adecuada. El tipo II son tumores que pueden ser tratados mediante HT cuando se observa un aumento de tamaño durante el seguimiento conservador. El tipo III comprende los mCPT clínicamente sintomáticos y que representan tumores de alto riesgo. Se recomienda una TT inmediata seguida de un tratamiento con radioyodo y la supresión de la TSH.

Actualmente, no se conoce ningún indicador probado para distinguir cánceres indolentes de los potencialmente más agresivos. No obstante, existen distintos factores de riesgo (Tabla 1) ante cuya presencia, la cirugía mediante TT parece que sigue estando indicada [37,41,45,53-57].

Sin embargo, dada la indolencia de la mayor parte de estos tumores, la Asociación Británica de la Tiroides (BTA) en 2014 y la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) en 2015 aceptaron la VA como una alternativa a la cirugía inmediata en pacientes de bajo riesgo con mCPT, en aquellos pacientes que son frágiles o si no desean tratamiento [15]. Esta actitud está apoyada por datos convincentes de diversos estudios [19,36-38,47,48,58]. La VA no es

un tratamiento experimental sino un estándar de tratamiento.

Por otro lado, en el caso de que se opte por la cirugía o ante el hallazgo de un mCPT en un espécimen de una HT realizada por otros motivos, si no concurren los factores de riesgo descritos (Tabla 1), la HT sería suficiente y no sería necesario completar una TT [59].

Tabla 1. Factores de riesgo de progresión tumoral en los microcarcinomas papilares de tiroides.

Hallazgo no incidental
Edad <40 años
Sexo masculino
Hª familiar de cáncer de tiroides
Irradiación cervical previa
Histología desfavorable (células altas, columnares, en tacha, desmoplásicos...)
Tamaño > 0,5 cm
Multifocalidad
Extensión tumoral extratiroidea. Invasión traqueal, laríngea, esofágica, nervio laríngeo recurrente, etc.
Metástasis linfáticas
Metástasis a distancia

VIGILANCIA ACTIVA. La presencia de factores de riesgo (Tabla 1) o de datos clínicos o radiológicos que indiquen progresión tumoral, contraindican la VA. El estudio de Ito *et al.* [36] fue clave en el cambio de paradigma de tratamiento de los mCPT. Se siguieron 1235 pacientes con mCPT de bajo riesgo mediante ecografía y sólo el 5 y el 8% crecieron y el 2 y el 4% presentaron metástasis regionales, a los 5 y 10 años, respectivamente. No se observaron metástasis a distancia. Sólo el 3% abandonaron la VA y del 15% que se operó ante una progresión, ninguno tuvo una nueva recurrencia o progresión. Por tanto, la VA demostró ser efectiva en un estudio prospectivo con pacientes adecuadamente seleccionados. Oda *et al.* [48] realizaron un estudio prospectivo con 2 brazos: cirugía (n=974) vs. VA (n=1179). El 92% del grupo de la VA evitaron la cirugía a lo largo del seguimiento (mediana de 47 meses). Un 2% fue intervenido por crecimiento tumoral y sólo el 0,5% por la aparición de metástasis ganglionares; el resto (5,5%) se operó por otros motivos. Sólo 1 paciente en el grupo de la VA tuvo una recurrencia tras ser intervenido mientras que 6 recurrieron en el grupo operado inicialmente. En ambos casos fueron tratados con éxito y no se detectaron metástasis ni muerte por el tumor. La incidencia de complicaciones fue significativamente superior en el

grupo quirúrgico y el riesgo de desarrollar metástasis ganglionares en los pacientes sometidos a VA fue similar al de los tratados con cirugía inmediata. Otros estudios han mostrado cifras similares [19,38,39,47] y han validado la VA como una opción terapéutica válida en el grupo de pacientes descrito. No obstante, actualmente no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparen el tratamiento inicial agresivo con tratamientos menos agresivos.

Existen una serie de cuestiones que deben ser aclaradas antes de universalizar este planteamiento, ya que en Europa y en EE.UU., la VA es una estrategia que aún no se ha generalizado. En EE.UU. apenas el 0,5% de los pacientes son seguidos con VA [60]. La frecuencia y la duración del seguimiento, cómo se define la progresión del tumor, el posible impacto psicológico en los pacientes y el balance coste-efectividad son preguntas a responder a la hora de comparar la opción de VA *versus* cirugía.

El factor fundamental que influye entre los reticentes a adoptar la VA, es la ausencia de características fidedignas que indiquen qué pacientes tienen un mCPT agresivo al diagnóstico y van a progresar [39,60]. No existen dudas que ante un mCPT en el que se ha optado por la VA, en caso de que se observe una progresión clínica o radiológica, el paciente debe ser intervenido. Sin embargo, la definición de progresión de la enfermedad que requiere cirugía durante el seguimiento aún es discutible en algunos casos. Si bien la aparición de metástasis ganglionares, la extensión extratiroidea o la aparición de parálisis recurrente, no dejan lugar a dudas, la cuantía del aumento del tamaño tumoral necesario para decidir la cirugía es más discutible.

El único predictor conocido de crecimiento tumoral significativo o de aparición de metástasis ganglionares es la edad (riesgo de progresión estimado a 10 años: 36% en <30 años, 14% de 30-50 años, 6% de 50-60 años) [39]. Esto indicaría que en pacientes menores de 40 años, la elección de la VA deba ser hecha cautelosamente. En relación al tamaño tumoral, parece que aquellos tumores que presentan un menor tamaño, apenas crecen posteriormente. Se ha identificado que los mCPT pueden presentar un aumento de volumen tumoral precozmente mientras el diámetro máximo permanece sin cambios significativos. En consecuencia, para algunos autores el aumento del volumen en al menos un 50% es definitorio de crecimiento del tumor; se ha identificado

que el tumor inicialmente es verticalmente delgado (más alto que ancho) y se vuelve globular con el tiempo, causando que el volumen cambie sin alterar el diámetro máximo. Este hallazgo sugiere que la medición del volumen sería más sensible que la medición del diámetro máximo en identificar el crecimiento tumoral, y pudiese revelar una progresión temprana de los mCPT [61]. En resumen, un tiempo de duplicación del volumen tumoral inferior a 5 años, un crecimiento >3 mm o un tamaño >1cm podrían ser factores a tener en cuenta para finalizar la VA [62,63].

Brito *et al.* [64] describieron una herramienta para ayudar a identificar pacientes que son candidatos ideales, apropiados o inapropiados para la VA detallando las características clínicas y radiológicas, las características del paciente y las características del equipo médico necesarias para implementar con éxito los protocolos de VA.

En relación a la estrategia de seguimiento, Ho *et al.* [58] proponen la vigilancia de por vida con ecografías cada 6-12 meses, ante el riesgo de progresión. Es importante señalar la importancia de la adherencia de los pacientes a la VA porque si se espera que se pierdan durante el seguimiento, aquélla no es una opción. En cuanto al análisis económico, estudios hechos en Japón han mostrado que los costes de la cirugía con un seguimiento de 10 años fueron 4,1 veces más caros que el coste de la VA durante la misma cantidad de tiempo [65]. La mejoría de la calidad de vida de los pacientes sometidos a VA parece ser lo suficientemente superior como para compensar en caso de presentarse una reducción de su costo-efectividad [66]. Sin embargo, en EE.UU., la HT temprana parece ser más costo-efectiva que la VA, en los pacientes en los que el diagnóstico se asocia con una disminución de la calidad de vida [67]. La edad también es un factor importante para determinar el coste-efectividad de la VA y dado que la tasa estimada de progresión de la enfermedad a lo largo de la vida es del 60% para los pacientes de 20 años, la intervención quirúrgica temprana puede ser más costo-efectiva en estos pacientes [39].

En relación al impacto psicológico, un error común es que la angustia del paciente se alivia, en gran medida, con la resección quirúrgica. Las preocupaciones de los pacientes no solo son el miedo a la progresión tumoral o la necesidad de tratamiento quirúrgico, sino que también se preocupan por el desarrollo de síntomas relacionados con el tumor o los

relacionados con las potenciales complicaciones del tratamiento quirúrgico. El seguimiento de por vida puede tener un impacto psicológico en muchos pacientes afectando su calidad de vida. Sin embargo, la cirugía de tiroides conlleva una de las pérdidas de calidad de vida más llamativas [68]. Investigaciones recientes sugieren que se tienden a subestimar las implicaciones negativas del tratamiento en comparación con los síntomas y las percepciones de los pacientes [69]. Es importante tener en cuenta que la TT puede contribuir a la disminución de la calidad de vida, ya que suele ir seguida de un reemplazo de la hormona tiroidea y, a veces radiyodo con retirada transitoria de la hormona y supresión de la TSH; además, después de recuperarse de la TT, los pacientes a veces refieren problemas con la deglución o de voz [70,71]. También señalan fatiga persistente y la angustia psicológica atribuidas a la pérdida de la glándula tiroidea e insatisfacción con el tratamiento sustitutivo [72]. A pesar de la cirugía, la preocupación relacionada con el cáncer, incluyendo el miedo a la recurrencia, puede persistir durante años después del tratamiento hasta en un 50% de los supervivientes y se asocia con la calidad de vida [73]. Esta preocupación y ansiedad puede verse agravada por la incertidumbre sobre los tratamientos (y sus efectos) y la anticipación de los resultados de las pruebas de diagnóstico de vigilancia enfermedad (por ejemplo, la Tg). La calidad de vida relacionada con el temor a la progresión de la enfermedad no parece ser diferente entre los pacientes quirúrgicos y los que se encuentran bajo VA. Por todo ello, la posibilidad de preocupación por el cáncer no debe ser vista como elemento prohibitivo para el éxito de la VA del mCPT [74]. Aunque el miedo a la progresión no desaparece y es similar entre pacientes operados y sometidos a VA, sí que disminuye a lo largo del tiempo y más del 80% de los pacientes están satisfechos con su decisión de hacer una VA [75]. La confianza del cirujano en la VA y la explicación respecto a que la cirugía puede realizarse en un futuro con igual efectividad a si hubiese sido realizada inicialmente, es útil para que los pacientes consideren sus alternativas adecuadamente. No obstante, la causa más importante que determina el abandono de la VA es la ansiedad del paciente [36,52,61]. En un estudio reciente se comparó la ansiedad en un grupo de pacientes operados y otro con VA [75]. La puntuación del estado de ansiedad fue mayor en el grupo de VA que en el grupo de cirugía,

aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Sin embargo, los pacientes del grupo de VA también exhibieron puntuaciones más altas para el rasgo de ansiedad en comparación con los del grupo de cirugía, que fue estadísticamente y clínicamente significativo. El análisis de regresión múltiple mostró que el rasgo de ansiedad y el tiempo de observación son predictores independientes del estado de ansiedad, independientemente del manejo. En otro estudio [76] que comparó la calidad de vida de los pacientes con VA con la de los que se sometieron a una HT, el análisis de la ansiedad y el miedo relacionados con la progresión de la enfermedad no mostró diferencias significativas entre ambos grupos y, tras ajustar por sexo, TSH y edad, los pacientes que se sometieron a la lobectomía mostraron más problemas de salud. Además, la ansiedad relacionada a la VA no sólo ocurre entre los pacientes sino también entre los médicos. En Japón, la incidencia de pacientes que eligen la VA ha aumentado con el tiempo (30% a finales de los 90 y <95% en 2018) [77]. Las razones de este aumento, entre otras, son que la efectividad y la seguridad de la VA se han establecido de forma más significativa que antes, y que la incidencia de complicaciones son significativamente mayores en el grupo de cirugía inmediata que en el grupo de VA [19]. Estos 2 factores han influido en la actitud de los médicos para recomendar la VA de estos pacientes. La ansiedad de los médicos, por lo tanto, es muy probable que influya en la ansiedad de los pacientes.

La detección precoz de los tumores se ha difundido de tal manera que la preferencia por el diagnóstico y el tratamiento temprano es difícil de superar. Esto constituye una barrera importante cuando se aboga por una estrategia como la VA. El cáncer de próstata es el paradigma del éxito de la VA debido a su sobrediagnóstico en estadios preclínicos, a su larga historia natural y a los excelentes resultados oncológicos [78,79]. Es un modelo de cómo manejar las expectativas de los pacientes y de los médicos en relación con el diagnóstico de un tumor indolente. La VA del cáncer de próstata ganó aceptación porque los riesgos de la cirugía superaban los riesgos del tumor. Lo contrario puede influir en el CT; los pacientes son más jóvenes, la cirugía tiene efectos adversos menos notorios y, por lo tanto, la aceptación de la VA es más compleja. No todos los pacientes se sienten cómodos con la observa-

ción cuando se les presenta un diagnóstico oncológico y, en consecuencia, muchos rechazarán la VA como una opción de tratamiento aceptable. Según algunos estudios, menos de la mitad de los pacientes elegibles para la VA escogerán esta estrategia en lugar de la cirugía inicial [58]. Los pacientes refieren que el potencial de diseminación metastásica del cáncer constituye una preocupación clave cuando se enfrentan a un diagnóstico de mCPT y, aunque la aversión a la cirugía y a la terapia de reemplazo hormonal de por vida es importante, generalmente no optan por la VA [80]. La incomodidad con la idea de la VA también se extiende a muchos médicos, debido a la falta de confianza en la calidad de las experiencias publicadas, la creencia de que los pacientes estarán más satisfechos con la cirugía y el temor a un potencial progreso del tumor [81]. La experiencia del equipo clínico es primordial y lo ideal sería un equipo multidisciplinar. La disponibilidad y el uso de la ecografía de cuello de alta calidad para las evaluaciones basales y de seguimiento es un factor básico para tomar decisiones terapéuticas. También es importante la planificación apropiada del seguimiento de los pacientes, a través de la elaboración de protocolos clínicos estrictos. La VA se trata de un manejo que requiere que el paciente participe activamente. La decisión de llevar a cabo la VA en lugar de una cirugía inmediata debe tomarse después de un proceso de toma de decisiones compartida, una discusión de las opciones y una confianza mutua entre el paciente y el médico. Es imperativo que los pacientes entiendan las pruebas y el razonamiento que hay detrás de la VA, es decir, evitar la cirugía innecesaria y los tratamientos adyuvantes, evitar la posible morbilidad asociada a esos tratamientos y, finalmente, que no es probable que esto tenga un impacto significativo en la supervivencia. Los pacientes deben estar totalmente comprometidos con el proceso y sentirse confiados en sus opciones de tratamiento. Algunos pacientes pueden llegar a la conclusión de que los riesgos de la cirugía, aunque son bajos, superan sus beneficios, sobre todo al tener en cuenta que es posible realizar cirugías igualmente curativas durante el seguimiento, si el cáncer muestra signos de progresión. Al contrario, otros pacientes pueden concluir que los riesgos de la cirugía son aceptables y preferibles a someterse a un proceso de VA,

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. Todavía existe controversia sobre la extensión de la cirugía. La TT se recomienda generalmente en pacientes con factores de riesgo (Tabla 1).

La HT se recomienda para los pacientes que deciden operarse (o se han operado por otros motivos) sin factores de riesgo y con tumores unifocales. No obstante, si se desarrollan metástasis linfáticas o crecimiento extratiroideo durante la VA, los pacientes deben recibir un tratamiento quirúrgico más extenso, que puede resultar en un aumento del riesgo de complicaciones [83]. También está indicada en mCPT localizados en áreas del tiroides cuyo crecimiento pueda invadir el nervio laríngeo recurrente o la tráquea [82]. Los tumores cercanos a la tráquea que forman un ángulo obtuso con ella, tienen un elevado riesgo de invasión de la misma, mientras los que establecen un ángulo recto o un ángulo agudo, tienen moderado o bajo riesgo, respectivamente [82]. En algunos estudios se ha observado que en pacientes con mCPT con metástasis ganglionares ipsilaterales, la HT no supone un mayor riesgo de recurrencia local o regional en comparación con la TT [42].

Si se identifica progresión ganglionar antes de la operación, una TT una disección central y/o lateral está indicada. Sin embargo, en casos cN0 pocos autores recomiendan la cirugía electiva del cuello.

TRATAMIENTO ADYUVANTE. Para los pacientes con mCPT, sin metástasis, tratados con TT, la ablación con radioyodo no disminuye la recurrencia tumoral o la mortalidad relacionada con el tumor [84]. Esto confirma también que la HT es suficiente en lugar de la TT en la mayoría de los casos sin características adversas [85].

OTROS TRATAMIENTOS. La relación entre la supresión de la TSH y la progresión es controvertida. Mientras hay estudios que muestran que la TSH no es un marcador pronóstico de progresión [86], otros observan que una elevación sostenida de la TSH si se relaciona con la progresión tumoral [87]. Sin embargo, en ambos casos, se observaron sesgos importantes. Un estudio de probabilidades reflejó que la supresión de la TSH no mejora los resultados clínicos y no se demostraron beneficios clínicos en pacientes que se someten a una HT [88]. En resumen, es necesario realizar estudios con mayor muestra y metodologías comparables

para obtener conclusiones más definitivas. Actualmente, la levotiroxina no está indicada para pacientes sin evidencia de hipotiroidismo [15]. La utilización de radiofrecuencia, etanol y LÁSER no tiene evidencias sólidas para justificar su uso.

RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Los resultados clínicos de los mCPT son excelentes. La tasa de mortalidad es muy baja. Un meta-análisis de Roti *et al.* [13] con 9379 pacientes halló una mortalidad del 0,34%. El riesgo de recurrencia loco-regional entre 5256 pacientes fue del 2,5% [13]. Las recurrencias ocurren más frecuentemente a nivel de los ganglios cervicales que en el tiroides y pueden aparecer en cualquier momento tras el tratamiento inicial (incluso tras más de 20 años de seguimiento). Normalmente, las recurrencias son susceptibles de ser exitosamente tratadas sin afectar la supervivencia [57,89].

CONCLUSIONES

Cada vez un mayor número de pacientes son diagnosticados de un mCPT. Aunque es difícil evaluar la agresividad de un tumor según criterios de tamaño, es necesario evitar el sobretreatmento de tumores que de otro modo permanecen indolentes y asintomáticos mientras se debe identificar el pequeño porcentaje de tales tumores que seguirá creciendo.

Mediante extensas experiencias, se ha evidenciado que la gran mayoría de estos tumores muchas veces no presentan una variación significativa de su tamaño, o presentan tasas de crecimiento muy lentas, e incluso algunos presentan disminución de éste.

La VA puede considerarse como de elección para la mayoría de los pacientes con mCPT que no tienen factores de riesgo: tumores intratiroideos, unifocales, de pequeño tamaño, asintomáticos, sin compromiso de los ganglios linfáticos y después de informar al paciente. No obstante es necesaria una estratificación adecuada de los riesgos y protocolos de vigilancia estrictos para mantener los excelentes resultados logrados hasta la fecha. Se requiere una TT cuando se identifica una enfermedad multifocal u otros factores de riesgo.

Actualmente, no podemos diferenciar la mayoría de los mCPT que son indolentes, de los pocos que representan una amenaza en la vida real. Por lo tanto, la investigación futura debe centrarse en identificar con precisión aquellos

tumores que tendrán un comportamiento agresivo dentro del creciente número de mCPT que son diagnosticados.

La adopción de la VA requiere una mayor educación y colaboración entre los médicos y los pacientes para optimizar los planes de tratamiento individualizados. Los clínicos deben adaptar el tratamiento de cada paciente en el seno de un comité multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahn H, Kim H, Welch H. Korea's thyroid-cancer "epidemic"— screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1765-67.
2. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid*. 2015;25:1127-36.
3. Chen A, Jemal A, Ward E. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009;115:3801-7.
4. Lim H, Devesa S, Sosa J, Check D, Kitahara C. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United states, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317:1338-48.
5. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid*. 2011;21:231-6.
6. Davies L, Morris LG, Haymart M, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2015;21:686-96.
7. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, *et al*. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2017;40:855-66.
8. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharska A, Kielb P, Maksymoqicz J, Krawczyk A, Krawiec O. Comparison of the prevalence of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma during 2008-2016: a single-center experience. *World J Surg Oncol*. 2018;16:202.
9. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, *et al*. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4432 patients consecutively treated at the Mayo Clinic during eight decades (1936-2015). *World J Surg*. 2018;42:329-42.
10. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985;56:531-8.
11. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer*. 1993;71:40222-9.
12. Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, Casara D, Fassina A, Busnardo B. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumori*. 1990;76:255-7.
13. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159:659-73.
14. Ambrosi F, Righi A, Ricci C, Erickson LA, Lloyd RV, Asioli S. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a literature review. *Endocr Pathol*. 2017;28:293-301.

15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, *et al.* 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26:1-133.
16. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130:150-60.
17. Filetti S, Durante C, Hartl D, *et al.* Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1856-83.
18. Perros P, Colley S, Boelaert K, *et al.* Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:1-122.
19. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010; 34:1222-31.
20. Kaliszewski K, Wojtczak B, Strutynska-karpinska M, Łukieńczyk T, Forkasiewicz Z, Domosławski P. Incidental and nonincidental thyroid microcarcinoma. *Oncol Lett*. 2016;12:734-40.
21. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225-37.
22. Cappelli C, Castellano M, Braga M, *et al.* Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma versus microcarcinoma: a mono-institutional experience. *J Surg Oncol*, 2007; 95:555-60.
23. Ito Y, Kobayashi K, Tomoda C, *et al.* Ill-defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg*. 2005; 29:1007-12.
24. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Onoda N, Noguchi H, Yoshida A. Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: a gradual move towards consensus between Japanese and Western practice in the management of thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2014; 38:2002-10.
25. D'Cruz AK, Vaish R, Vaidya A, *et al.* Molecular markers in well differentiated thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 275:1375-84.
26. Tarasova VD, Tuttle RM. Current management of low risk differentiated thyroid cancer and papillary microcarcinoma. *Clin Oncol*. 2017; 29:290-7.
27. Kim TY, Kim WB, Song JY, *et al.* The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:588-93.
28. Yabuta T, Matsuse M, Hirokawa M, Yamashita S, Mitsutake N, Miyauchi A. TERT promoter mutations were not found in papillary thyroid microcarcinomas that showed disease progression on active surveillance. *Thyroid*. 2017;27:1206-7.
29. Zheng X, Wei S, Han Y, *et al.* Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF(V600E) mutational status of 977 cases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2266-73.
30. Lin KL, Wang OC, Zhang XH, Dai XX, Hu XQ, Qu JM. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3294-300.

31. Niemeier LA, Kuffner AH, Song C, *et al.* A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*. 2012;118:2069-77.
32. Li F, Chen G, Sheng C, *et al.* BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:159-68.
33. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, *et al.* TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 214,99:754-65.
34. Xing M, Liu R, Liu X, *et al.* BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol*.2014;32:2718-26.
35. Hirokawa M, Kudo T, Ota H, *et al.* Pathological characteristics of low-risk papillary thyroid microcarcinoma with progression during active surveillance. *Endocr J*. 2016;63:805-10.
36. Ito Y, Uruno R, Nakano K, *et al.* An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003;13:381-7.
37. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, *et al.* Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014; 24:27-34.
38. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2016;40:516-22.
39. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, *et al.* Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery*. 2018;163:48-52.
40. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, *et al.* Natural history of papillary thyroid microcarcinoma: kinetic analyses on tumor volume during active surveillance and before presentation. *Surgery* 2019;165:25-30.
41. Wada N, Duh QY, Sigino K, *et al.* Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinoma: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg*. 2003;237:399-407.
42. Jeon MJ, Kim WG, Choi YM, *et al.* Features predictive of distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid*. 2016;26:161-8.
43. Chow SM, Law SC, Chan JK, *et al.* Papillary microcarcinoma of the thyroid: prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98:31-40.
44. Van den Bruel A, Moreno-Reyes R, Bex M, *et al.* Is the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer in accordance with recent consensus guidelines? Results of a national survey. *Clin Endocrinol* 2008;68:599-604.
45. Roti E, Rossi R, Trasforini G, *et al.* Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2171-8.
46. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2007;5:498-512.
47. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, *et al.* An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010;34:28-35.
48. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, *et al.* Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid*. 2016;26:150-5.
49. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance?. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:933-42.

50. Griffin A, Brito JP, Bahl M, Hoang JK. Applying criteria of active surveillance to low-risk papillary thyroid cancer over a decade: how many surgeries and complications can be avoided? *Thyroid*. 2017;27:518-23.
51. Shaha AR, Tuttle RM. Editorial: Risk of disease progression during active surveillance of papillary thyroid cancer. *Surgery*, 2018;163:53-54.
52. Ito Y, Miyauchi A, Kobayashi K, Miya A. Prognosis and growth activity depend on patient age in clinical and subclinical papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2014;61:205-13.
53. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg*. 2012;36:1274-7.
54. Cao J, Chen C, Chen C, Wang QL, Ge MH. Clinicopathological features and prognosis of familial papillary thyroid microcarcinoma – a large – scale, matched, case-control study. *Clinical Endocrinology*. 2015;84:598-606.
55. Lim YC, Choi EC, Yoon YH, Kim EH, Koo BS. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Br J Surg*. 2009;96:253-57.
56. Zhang L, Wei WJ, Ji QH, *et al*. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1250-57.
57. Chang YW, Kim HS, Kim HY, Lee JB, Bae JW, Son GS. Should central lymph node dissection be considered for all papillary thyroid microcarcinoma? *Asian J Surg*. 2016; 39:197-201.
58. Ho AS, Chen I, Melany M, Sacks WL. Evolving management considerations in active surveillance for micropapillary thyroid carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018; 25:353-9.
59. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102(6):1088-1095.
60. Holoubek SA, Yan H, Kuchta KM, Winchester DJ, Moo-Young TA, Prinz RA. Trends in nonoperative management of papillary thyroid microcarcinoma. *J Surg Oncol*. 2020;121:952-7.
61. Kwon H, Oh HS, Kim M, *et al*. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single center's experience in Korea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102:1917-25.
62. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, *et al*. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:1015-20.52.
63. Oh HS, Kwon H, Song E, Jeon MJ, Kim TY, Lee JH, *et al*. Tumor volume doubling time in active surveillance of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2019; 29: 642–9
64. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid* 2016;26:144-9.
65. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, *et al*. Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr J*. 2017;64:59–64.
66. Lang BH, Wong CK. A cost-effectiveness comparison between early surgery and nonsurgical approach for incidental papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:367-75.
67. Venkatesh S, Pasternak JD, Beninato T, *et al*. Cost-effectiveness of active surveillance versus hemithyroidectomy for micropapillary thyroid cancer. *Surgery*. 2017;161:116-26.

68. Aschebrook-Kilfoy B, James B, Nagar S, et al. Risk factors for decreased quality of life in thyroid cancer survivors: initial findings from the North American thyroid cancer survivorship study. *Thyroid*. 2015; 25:1313-21.
69. James BC, Aschebrook-Kilfoy B, White MG, et al. Quality of life in thyroid cancer-assessment of physician perceptions. *J Surg Res*. 2018;226:94-9.
70. Krekeler BN, Wendt E, Macdonald C, et al. Patient-reported dysphagia after thyroidectomy: a qualitative study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144:342-8.
71. Kletzien H, Macdonald CL, Orne J, et al. Comparison between patient-perceived voice changes and quantitative voice measures in the first postoperative year after thyroidectomy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144:995-1003.
72. Easley J, Miedema B, Robinson L. It's the "good" cancer, so who cares? Perceived lack of support among young thyroid cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40:596-600.
73. Hedman C, Djärv T, Strang P, Lundgren CI. Determinants of long-term quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma: a population-based cohort study in Sweden. *Acta Oncol*. 2016;55:365-36.
74. Davies L, Roman BR, Fukushima M, Ito Y, Miyauchi A. Patient experience of thyroid cancer active surveillance in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;45: 363-70.
75. Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T. Patients' view on the management of papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance or surgery. *Thyroid*. 2020;30:681-7.
76. Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, et al. Quality of life in patients with papillary thyroid microcarcinoma managed by active surveillance or lobectomy: a cross-sectional study. *Thyroid*. 2019; 29:956-62.
77. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Trends in the implementation of active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinomas at Kuma Hospital: gradual increase and heterogeneity in the acceptance of this new management option. *Thyroid* 2018;28:488-95.
78. Ho AS, Daskivich TJ, Sacks WL, Zumsteg ZS. Parallels between low-risk prostate cancer and thyroid cancer: a review. *JAMA Oncol*. 2019;5:556-64.
79. Lowenstein LM, Basourakos SP, Williams MD, et al. Active surveillance for prostate and thyroid cancers: evolution in clinical paradigms and lessons learned. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16:168-84.
80. Nickel B, Brito JP, Moynihan R, et al. Patients' experiences of diagnosis and management of papillary thyroid microcarcinoma: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2018;18:242.
81. Nickel B, Brito JP, Barratt A, et al. Clinicians' views on management and terminology for papillary thyroid microcarcinoma: a qualitative study. *Thyroid*. 2017; 27:661-71.
82. Youngwirth LM, Adam MA, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Patients treated at low-volume centers have higher rates of incomplete resection and compromised outcomes: analysis of 31,129 patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:403-9.
83. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2018;28:23-31.
84. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, et al. Lack of efficacy of radioiodine remnant ablation for papillary thyroid microcarcinoma: verification using inverse probability of treatment weighting. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2596-602.
85. Hu G, Zhu W, Weige Y, et al. The effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2016; 40:100-9.

86. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg.* 2014;38:673-8.
87. Kim HI, Jang HW, Ahn HS, et al. High serum TSH level is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:446-51.
88. Park S, Kim WG, Han M, et al. Thyrotropin suppressive therapy for low-risk small thyroid cancer: a propensity score-matched cohort study. *Thyroid.* 2017;27:1164-70.
89. Corapcioglu D, Sak SD, Delibasi T, et al. Papillary microcarcinomas of the thyroid gland and immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in papillary microcarcinomas. *J Transl Med.* 2006; 4:28.