

Microcarcinoma papilar de la tiroides

Carlos José Alvayero

Endocrinólogo

El Salvador

Email: carlos@alvayero.com

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado en el mundo entero. En los Estados Unidos la incidencia del cáncer de tiroides se ha triplicado en las últimas 3 décadas pasando de 4.9 a 14.7 por 100,000 personas en el 2011 (1). El incremento ha sido principalmente causado por el cáncer papilar, particularmente por aquellos tumores de tamaño menor de 1 cm también llamados microcarcinomas papilares de la tiroides (2). La mayoría de estos tumores no son palpables y son identificados ya sea a través de un examen patológico en una glándula extirpada por una condición benigna o por estudios de imagen como ultrasonido o tomografía computarizada de cuello realizados para evaluar otras patologías. Otros aspectos que han llevado al incremento en la detección del microcarcinoma papilar de la tiroides son el incremento en la habilidad para tomar biopsias en nódulos muy pequeños por el uso de la aspiración con aguja fina guiada con ultrasonido; y un mayor escrutinio histológico de los especímenes tiroideos obtenidos en cirugía por patología tiroidea benigna, seccionando y examinando la glándula tiroidea completa (3).

Epidemiología

Los hallazgos en estudios de autopsias muestran que los microcarcinomas papilares de la tiroides están presentes en el 5-36% de la población (4). En un meta-análisis que incluyen 989 autopsias en 15 estudios, la prevalencia fue de 11.5% (5). La prevalencia del microcarcinoma papilar de tiroides es más alta en personas mayores de 40 años que en las menores de esta edad y no se relaciona con la ingesta de yodo ni con el sexo.

Aunque el cáncer de tiroides clínico es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, la prevalencia del microcarcinoma papilar de tiroides en autopsias no difiere entre hombres y mujeres (5).

Debido a la alta frecuencia del microcarcinoma papilar de tiroides en estudios de autopsia y el incremento en la incidencia de las formas clínicas, hay una preocupación acerca del sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento de lesiones que no causarían daño si no fueran tratadas. Para minimizar este problema un grupo de trabajo sugirió el cambio en la terminología con el uso del término: "lesiones indolentes de origen epitelial" en lugar de cáncer (6).

Mortalidad

La mortalidad relacionada al microcarcinoma papilar de tiroides es muy baja, alcanzando hasta un 0.3% en series clínicas que incluyeron pacientes con adenopatías cervicales palpables y metástasis a distancia en la presentación inicial (3). Además, en ausencia de tratamiento, ninguna muerte ha sido atribuida por cáncer tiroideo en pacientes que tuvieron vigilancia activa (7). No hay exceso de mortalidad causado por el microcarcinoma papilar de tiroides en pacientes que no tienen adenopatías ni metástasis a distancia.

Riesgo de recurrencia

En series con más de 250 pacientes, las recurrencias clínicas ocurrieron en 1-5% de pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides (3). Cuando los pacientes con adenopatías palpables fueron excluidos, la tasa de recurrencia disminuyó a

menos del 1% (8). En un meta-análisis se reporta una tasa de recurrencia de 0.5% (4 de 854) en pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides incidental (diagnosticado en estudios histológicos de tiroides después de una cirugía por patología benigna), comparado con 7.9% de recurrencia en pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides no incidental (diagnosticado antes de la cirugía); sin embargo los microcarcinomas no incidentales incluyeron tumores diagnosticados en imágenes realizadas por razones no tiroideas y aquellos diagnosticados debido a adenopatías metastásicas clínicas, una entidad clínicamente distinta (9).

En una serie de 1,066 pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides, el incremento en el riesgo de adenopatías metastásicas locoregionales al diagnóstico estuvo significativamente asociado a sexo masculino, edad menor de 45 años, lesiones multifocales, extensión extra tiroidea y tumores de mayor tamaño (>6 mm) (10). Además la probabilidad de afectación de ganglios linfáticos cervicales laterales estuvo asociado con extensión extra tiroidea, lesiones multifocales, afectación de ganglios del compartimento central y localización del tumor en el tercio superior del lóbulo tiroideo.

La extensión microscópica extra-tiroidea, la localización sub-capsular del tumor primario y la enfermedad multifocal han sido asociados con un alto riesgo de recurrencia y metástasis locoregionales al momento del diagnóstico en algunos estudios (38,39)

En un meta-análisis reciente las recurrencias clínicas estuvieron asociadas con tumores multifocales, metástasis locoregionales al momento del diagnóstico y edad más joven, pero no estuvieron asociadas con sexo, tamaño del tumor primario o extensión extra tiroidea (11).

Se han analizado potenciales factores pronóstico histológicos y biológicos. La reacción estromal desmoplástica está asociada con metástasis a ganglios linfáticos y características histológicas invasivas como infiltración peri-tumoral e invasión vascular (12). Además, un patrón de crecimiento infiltrativo del tumor primario y fibrosis asociada al tumor están significativamente asociados con adenopatías metastásicas locoregionales al momento del diagnóstico (13).

La mutaciones BRAF están presentes en el 30-67% de los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides (14) y están

asociadas con metástasis locoregionales, extensión extra tiroidea y un incremento en el estadio de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) al momento del diagnóstico. En un meta análisis de datos de 2,247 pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides, un incremento en el riesgo de recurrencia fue reportado en aquellos con mutación BRAF (OR 2.09 [95% CI 1.31-3.33]; p= 0.002) (15).

Indicaciones para biopsia por aspiración con aguja fina

Los nódulos tiroideos menores de 1 cm que son altamente sospechosos de ser microcarcinomas papilares en base a los hallazgos del ultrasonido y que se les debe realizar biopsia por aspiración con aguja fina, son aquellos en los cuales si la malignidad es confirmada se preferirá la cirugía a la vigilancia activa debido a características ultrasonográficas de alto riesgo de recurrencia (Ej: nódulos con presencia de adenopatías cervicales metastásicas, extensión extra tiroidea o focos múltiples).

Adicionalmente, nódulos menores de 1 cm en localización subcapsular deben ser considerados para biopsia debido a que progresiones menores pueden estar asociadas con complicaciones.

En general se recomienda que nódulos tiroideos menores de 1 cm no deben ser sometidos a biopsia por aspiración con aguja fina, recomendación fuerte con moderada calidad de evidencia en la guías de la Asociación Americana de Tiroides de 2015 (16). Sin embargo la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) en sus guías de diagnóstico y manejo de nódulo tiroideo recomiendan la realización de biopsia por aspiración con aguja fina para aquellos nódulos entre 5-10 mm en su diámetro mayor que tengan características de alto riesgo de malignidad (17).

TRATAMIENTO INICIAL

Cirugía

La cirugía es el tratamiento estándar para pacientes con adenopatías metastásicas clínicas. En la mayoría de los casos la adenopatías clínicas están localizadas en el compartimento lateral, por lo que la tiroidectomía total con disección central y lateral está recomendada, debido a que las metás-

tasis laterales están presentes en el 83% de los pacientes con microcarcinoma papilar y las metástasis cervicales centrales en el 96% (8, 16). Debido que los efectos de la disección del cuello en la sobrevida no han sido claramente demostrados y dada la morbilidad de la cirugía, incluso en centros de alto volumen, la extensión de la disección central del cuello profiláctica hecha en conjunto con la disección lateral del cuello terapéutica sigue siendo controversial.

El riesgo de recurrencia es similar con lobectomía o tiroidectomía total en microcarcinoma papilar de tiroides unifocal sin extensión extra tiroidea y sin adenopatías cervicales. La principal ventaja de la lobectomía es que no conlleva riesgo de hipocalcemia permanente en comparación con la tiroidectomía total (18).

En vista de estos datos, la lobectomía sola es un tratamiento suficiente para el microcarcinoma papilar unifocal, intratiroideo y sin adenopatías cervicales, en ausencia de radiación previa a cabeza y cuello, carcinoma tiroideo familiar y anomalías del lóbulo tiroideo contralateral. Además, después de la lobectomía no todos los pacientes necesitarán tratamiento con levotiroxina, ya que el hipotiroidismo ocurre sólo en un 22% de los casos (19). El inconveniente es que el seguimiento de los pacientes podría ser más simple después de la tiroidectomía total comparado con la lobectomía. Sin embargo datos recientes muestran que las concentraciones de tiroglobulina sérica pueden ser fácilmente utilizadas para evaluar la respuesta de los pacientes después de la lobectomía (20).

Yodo radioactivo

La pregunta si utilizar ablación con yodo radioactivo en pacientes con microcarcinoma papilar sólo concierne para los pacientes a quienes se les realiza tiroidectomía total. En pacientes con microcarcinoma papilar unifocal sin adenopatías metastásicas, no hay indicación para la ablación post operatoria como lo indican las guías de la ATA 2015 (16) y las guías europeas de 2006 (21). En pacientes con tumores multifocales, un factor de riesgo de recurrencia, las guías de la ATA no recomiendan ablación rutinaria con yodo radioactivo. Finalmente, pacientes con extensión extra-tiroidea de microcarcinoma papilar, el papel de la ablación con yodo radioac-

tivo es controversial y el beneficio de este tratamiento en la sobrevida libre de recurrencia no ha sido demostrado.

Seguimiento

La frecuencia del seguimiento del microcarcinoma papilar de tiroides tiene que ser adaptada al curso indolente de la enfermedad y al bajo riesgo de recurrencia. La recurrencia puede ser diagnosticada por la medición de la concentración de tiroglobulina y ultrasonido de tiroides.

Después de una tiroidectomía total sin administración de yodo radioactivo la concentración de tiroglobulina depende del tejido tiroideo residual dejado por el cirujano. En manos experimentadas, la concentración de tiroglobulina sérica se espera que sea menor de 1 ng/ml en el 96% de los pacientes y menor de 2 ng/ml en todos los pacientes después de una tiroidectomía total (22). Los anticuerpos anti-tiroglobulina, inicialmente presentes en el 10-20% de los pacientes, se espera que disminuyan espontáneamente. Después de una lobectomía, la concentración de tiroglobulina, y la tendencia en las concentraciones de la tiroglobulina y los anticuerpos anti-tiroglobulina en el tiempo, pueden ser tomados en consideración para definir una respuesta excelente, con un valor menor de 30 ng/ml como punto de corte para la concentración de tiroglobulina (20).

La pregunta pendiente es la frecuencia con que estos exámenes deben de ser hechos. Los pacientes tratados con lobectomía deben ser seguidos con medición de tiroglobulina sérica y ultrasonido de cuello cada año. Pacientes de riesgo bajo o intermedio a quienes se les realizó tiroidectomía total, con o sin ablación subsecuente con yodo radioactivo, se les debe realizar medición de tiroglobulina sérica y ultrasonido de cuello un año después del tratamiento inicial (16). Si no se detecta evidencia de enfermedad en este momento, los pacientes pueden ser seguidos con seguridad con evaluación clínica y medición de tiroglobulina sin estimulación de TSH. Estos pacientes deben evitar la realización rutinaria de ultrasonido de cuello a menos que los niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina se eleven o que los niveles de tiroglobulina no estimulada excedan 1 ng/ml (23). En los pacientes con alto riesgo de recurrencia o en quienes la respuesta al tratamiento no ha sido excelente deben ser seguidos con TSH

sérica, tiroglobulina, anticuerpos anti-tiroglobulina y ultrasonido de cuello cada 6 a 12 meses, mientras los casos de enfermedad estructural persistente/recurrente deben ser tratados y seguidos con herramientas y frecuencia dependiendo de la carga de la enfermedad, la localización anatómica y la tasa de progresión (24).

Vigilancia activa como alternativa a la cirugía

La vigilancia activa es una nueva estrategia de manejo en oncología tanto para médicos como para pacientes. Por lo tanto ambos deben estar pendientes y ser educados acerca de este enfoque, y los médicos necesitan ganar experiencia en esto ya que los pacientes son fuertemente influenciados por los médicos en sus decisiones.

Los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides quienes cumplen con los siguientes criterios son buenos candidatos para la vigilancia activa: tumores de 1 cm o menos, confinados al parénquima tiroideo, no adyacentes a la cápsula tiroidea, o en ausencia de adenopatías cervicales anormales o parálisis del nervio recurrente.

Aunque la vigilancia activa es una excelente estrategia, esta no puede ser aplicada a todos los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides. Las contraindicaciones para la vigilancia activa pueden ser divididas en 2 categorías: una categoría es la presencia de características de alto riesgo como adenopatías metastásicas clínicas, metástasis a distancia al momento del diagnóstico (muy raras), parálisis de las cuerdas vocales debido a invasión del nervio laríngeo recurrente o alto grado de malignidad en la citología. La otra categoría es por características que representan una vigilancia activa inadecuada como en casos de microcarcinomas papilares adheridos a la tráquea o localizados en el trayecto del nervio laríngeo recurrente (Tabla 1)(25).

Muchos otros factores pueden afectar la decisión a favor o en contra de la vigilancia activa. Estos factores incluyen: características de los pacientes como la edad, historia familiar de cáncer de tiroides, apego con el seguimiento, deseo de diferir una cirugía inmediata, y características del equipo multidisciplinario como la experiencia del médico tratando el cáncer de tiroides y la calidad del ultrasonografista de cuello (26).

Los protocolos de vigilancia activa requieren la realización de ultrasonido de cuello cada 6 meses hasta que la estabilidad es documentada (usualmente después de 2 años de ultrasonido de cuello seriados sin evidencia de progresión). Luego, la frecuencia del ultrasonido de cuello es reducida a cada 1 o 2 años o más (26).

La cirugía es recomendada para pacientes que muestren progresión, ya sea incremento de dimensión, crecimiento hacia la superficie dorsal de la glándula tiroides o estructuras adyacentes, o la aparición de adenopatías metastásicas, o en caso que el paciente lo prefiera (27). Un incremento ≥ 3 mm en el diámetro máximo de un microcarcinoma papilar sobre el basal es considerado crecimiento tumoral.

Los datos de la literatura reportan que el crecimiento de los microcarcinomas papilares de bajo riesgo de 3 mm o más en el diámetro se dará en los primeros 5 años de la vigilancia activa y que el incremento en el tamaño del tumor es más probable en pacientes más jóvenes (28-29). A las adenopatías sospechosas se les debe realizar citología por aspiración con aguja fina y medición de tiroglobulina en el lavado de la aguja para confirmar la adenopatía metastásica. En este caso, se debe realizar tiroidectomía total con disección ganglionar terapéutica (30).

La necesidad de la supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con vigilancia activa es motivo de debate, especialmente entre pacientes jóvenes.

Tabla 1. Contraindicaciones para la vigilancia activa del microcarcinoma papilar de tiroides (25).

Categorías	Contraindicaciones
Características de alto riesgo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de adenopatías metastásicas clínicas y/o metástasis a distancia al momento del diagnóstico 2. Signos o síntomas de invasión al nervio laríngeo recurrente o tráquea 3. Alto grado de malignidad en la citología (variedad células altas y carcinoma pobremente diferenciado)
Características que hacen la vigilancia activa inadecuada	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tumores adheridos a la tráquea 2. Tumores localizados en el trayecto del nervio laríngeo recurrente

Resultados en pacientes bajo vigilancia activa.

El primer estudio que evaluó la vigilancia activa fue realizado en el hospital Kuma en Japón, y mostró que más del 70% de los microcarcinomas papilares de tiroides no crecieron o mostraron aparición de adenopatías metastásicas (31). En el segundo reporte en 2010, los mismos autores realizaron un análisis de secuencia de tiempo y encontraron que la tasa de crecimiento a 5 y 10 años fue de 6.4% y 15.9% y la tasa de adenopatías metastásicas a 5 y 10 años fue de 1.5% y 3.4% respectivamente (32).

La tasa de crecimiento ≥ 3 mm significativamente disminuyó con el avance de la edad: la tasa a 5 y 10 años fue de 9.1% y 12.1% para pacientes < 40 años, 5.0% y 9.1% para pacientes de 40-59 años, y 4.0% y 4.1% para pacientes ≥ 60 años, respectivamente. Similarmente, las tasas de aparición de adenopatías metastásicas estuvieron inversamente relacionadas a la edad del paciente: la tasa a 5 y 10 años fue 5.2% y 16.1% para pacientes < 40 años, 1.4% y 2.3% para pacientes de 40-59 años, y 0.5% y 0.5% para pacientes ≥ 60 años, respectivamente. En el análisis multivariado, sólo la edad (< 40 años) predijo la progresión de manera independiente, mientras que la multiplicidad y la historia familiar de carcinoma diferenciado de tiroides no, indicando que es apropiado incluir pacientes con una multiplicidad de microcarcinomas papilares y con historia familiar de carcinoma diferenciado de tiroides a vigilancia activa (33).

Comparación de incidencia de eventos desfavorables: Cirugía inmediata vs vigilancia activa

Oda y colaboradores (34) investigaron y compararon la incidencia de eventos desfavorables entre pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides a quienes se les realizó cirugía inmediata y quienes pasaron a vigilancia activa. El grupo de cirugía inmediata tuvo una incidencia significativamente más alta de parálisis de cuerdas vocales transitoria (4.1% vs 0.6%, $p < 0.0001$), hipoparatiroidismo transitorio (16.7% vs 2.8%, $p < 0.0001$), e hipoparatiroidismo permanente (1.6% vs 0.08%, $p < 0.0001$). Dos pacientes (0.2%) en el grupo de cirugía inmediata desarrolló parálisis de cuerdas vocales permanente, mientras que ninguno en el grupo de vigilancia activa. Por tanto, la vigilancia activa está recomen-

dada sobre la cirugía en pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides (35).

Conclusiones

El microcarcinoma papilar de tiroides es generalmente una enfermedad indolente y la mayoría o no crece o crece muy lentamente. Debido al aumento en la frecuencia del diagnóstico de microcarcinoma papilar de tiroides el manejo de estos tumores se ha vuelto un tema de importancia clínica. Un enfoque de manejo con vigilancia activa parece ser una alternativa segura y efectiva a la cirugía inmediata en pacientes seleccionados en centros especializados. Las características principales de los candidatos ideales para la vigilancia activa incluye edad mayor de 60 años, nódulos unifocales con márgenes bien definidos, tumores localizados no adyacentes a la cápsula tiroidea, sin signos ultrasonográficos de extensión extra-tiroidea, sin ganglios linfáticos involucrados, y en pacientes con apego a la estrategia de vigilancia activa y disponibilidad para realizarse ultrasonido de tiroides cada 6 meses. También se ha sugerido que los pacientes pueden llevarse a tratamiento con cirugía después de la detección de progresión de la enfermedad o si el paciente cambia de opinión en relación a la vigilancia activa, debido que la cirugía diferida está asociada con excelentes resultados y sobrevida. Mientras un subgrupo de pacientes con microcarcinoma papilar de muy bajo riesgo ha sido ya identificado, el perfil de mutación de los microcarcinomas papilares puede ofrecer alguna visión de futuro. La prueba de BRAF puede ser capaz de identificar aquellos tumores indolentes (BRAF tipo silvestre) que puede ser manejado conservadoramente (36). Además, estudios adicionales son necesarios para identificar factores específicos de riesgo que podrían favorecer abordaje individualizado (cirugía vs vigilancia activa) para pacientes con microcarcinoma papilar y definir importantes consideraciones de manejo en relación al seguimiento en la vigilancia activa, tales como: frecuencia de evaluaciones con ultrasonido requeridas en el seguimiento, objetivos óptimos de TSH, papel potencial de la tiroglobulina sérica en el seguimiento, e indicaciones específicas para la intervención quirúrgica (37).

Referencias bibliográficas

1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:317.
2. Davies L, Morris LG, Haymart M, et al, on behalf of the AACE Endocrine Surgery Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review : the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2016;21:686–96.
3. Brito JP, Al Nofal A, Montori VM, Hay ID, Morris JC. The impact of subclinical disease and mechanism of detection on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in Olmsted County, Minnesota during 1935 through 2012. *Thyroid* 2015;25:999–1007.
4. Leboulleux S, Tuttle M, Pacini F. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance?. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:933–942.
5. Lee YS, Lim H, Chang HS, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 676–679.
6. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol* 2014;15:e234–e242.
7. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2016;40:516–522.
8. Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237:399–407.
9. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2834–2843.
10. 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: 1250–1257.
11. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159: 659–673.
12. Koperek O, Asari R, Niederle B, Kaserer K. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. *Histopathology* 2011;58:919–924.
13. Chung YJ, Lee JS, Park SY, et al. Histomorphological factors in the risk prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2013;62: 578–588.
14. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RASBRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63:1454–1457.
15. Chen Y, Sadow PM, Suh H, et al. BRAFV600E is correlated with recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review, multi-institutional primary data analysis, and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:248–255.
16. 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.
17. Hossein Gharib JRG, Mack Harrell R. American Association of Clinical Endocrinologists, American Collage of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* 2016;22:1–60
18. Hartl DM, Schlumberger M. Extent of thyroidectomy and incidence of morbidity: risk-appropriate treatment. In: Miccoli P, Terris DJ, Minuto MN, Seybt MW, eds. *Thyroid surgery: preventing and managing complications*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013:19–32.
19. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, et al. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2243–2255.
20. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic risk stratification in differentiated thyroid cancer patients treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2692–2700.
21. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, et al.

- European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
22. Nascimento C, Borget I, Troalen F, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol* 2013;169:689–693.
 23. Grani G, Ramundo V, Falcone R, et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4981–4989.
 24. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:538–551.
 25. Miyauchi A, Ito Y. Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019;48:215–226.
 26. 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; 26:144–149.
 27. Haser GC, Tuttle RM, Su HK, et al. Active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma: new challenges and opportunities for the health care system. *Endocr Pract* 2016;22:602–611.
 28. 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;143:1015–1020.
 29. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:307–315.
 30. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2018;28:23–31.
 31. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381–387.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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;26:150–155.
 35. Ito Y, Miyauchi A. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinomas in Japan and other countries: a review. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2020;15:5–12.
 36. Tallini G, de Biase D, Durante C, et al. BRAF V600E and risk stratification of thyroid microcarcinoma: a multicenter pathological and clinical study. *Mod Pathol* 2015;28:1343–1359.
 37. Ramundo V, Sponziello M, Falcone R, et al. Low-risk papillary thyroid microcarcinoma: Optimal management toward a more conservative approach. *J Surg Oncol* 2020;121:958–963.
 38. Buff et C, Golmard JL, Hoang C, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2012;167:267–275.
 39. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2834–2843.