

El cáncer de tiroides: una nueva visión en el diagnóstico y seguimiento del cáncer¹

Thyroid cancer: a new vision in cancer diagnosis and monitoring

Juan J. Díez

Académico de Número de la Sección de Medicina de la Real Academia de Doctores de España
juanjose.diez@salud.madrid.org

RESUMEN

El cáncer de tiroides constituye un buen ejemplo de cómo ha cambiado nuestra visión de la enfermedad y nuestras actitudes en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Los estudios epidemiológicos coinciden en mostrar una incidencia creciente de este tumor en últimos años, sin cambios notables en la mortalidad. Ello se debe, al menos en parte, a un sobrediagnóstico de tumores de bajo riesgo. La creciente frecuencia de presentación de tumores de bajo riesgo nos ha obligado a replantearnos las actitudes tradicionales en estos pacientes, ya que sólo un 1% de los microcarcinomas papilares de tiroides desarrollarán metástasis locales o a distancia y muy pocos de ellos fallecerán por la enfermedad. Disponemos de evidencias de que se está sobretratando a la mayoría de estos pacientes con procedimientos no exentos de efectos indeseables. No obstante, una pequeña fracción de pacientes presentará tumores tiroideos agresivos, que requieren un gran esfuerzo terapéutico que incluye cirugía, radioyodo y, si son necesarios, radioterapia y tratamientos antineoplásicos sistémicos. Es nuestra responsabilidad adaptarnos a las necesidades de cada paciente en particular, es decir, utilizar el tratamiento correcto, en la intensidad adecuada, en el momento oportuno, por un motivo justificado y de una forma apropiada. Nuestro compromiso ha de ser tratar personas con tumores y no el tumor en sí, esto es, personalizar todas las decisiones según las características de cada paciente y sus circunstancias.

PALABRAS CLAVE: cáncer de tiroides, estratificación del riesgo, cirugía, vigilancia activa, radioyodo, terapia dirigida, equipo multidisciplinar.

ABSTRACT

Thyroid cancer is a good example of how our vision of the disease and our attitudes in the diagnosis and follow-up have evolved. Recent epidemiological surveys have shown an increasing incidence of thyroid cancer without parallel changes in mortality. This is due, at least in part, to an overdiagnosis of low-risk tumors. The increasing rate of presentation of low-risk cancers has forced us to rethink traditional attitudes in these patients, since only 1% of papillary thyroid microcarcinomas will develop local or distant metastases and very few of them will die from the disease. We have evidence

¹ Conferencia pronunciada en la sesión de fecha 21-10-2020 dentro de la actividad académica de la Real Academia de Doctores de España. <https://www.radoctores.es/pagina.php?item=877>

that most of these patients are being overtreated with procedures that are not free from untoward effects. Nevertheless, a small fraction of patients will present with aggressive thyroid cancers, which require a great therapeutic effort including surgery, radioiodine and, if necessary, radiation therapy and systemic antineoplastic treatments. It is our responsibility to adapt to the needs of each individual patient, that is, to use the correct treatment, at the right intensity, at the right time, for a justified reason and in an appropriate way. Our commitment must be to treat people with tumors and not the tumor itself, that is, to personalize all decisions according to the characteristics of each patient and their circumstances.

KEYWORDS: thyroid cancer, risk stratification, surgery, active surveillance, radioiodine, targeted therapy, multidisciplinary team.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más frecuente. La mayoría de estos tumores son carcinomas derivados del epitelio folicular tiroideo, cuyas variedades principales son los carcinomas diferenciados, es decir, el carcinoma papilar y el folicular¹. Los carcinomas pobremente diferenciados y anaplásicos son menos frecuentes. Un caso particular lo constituyen los tumores derivados de las células parafoliculares (células C), conocidos como carcinomas medulares de tiroides. Se trata de un tumor neuroendocrino, responsable de menos del 10% de todos los cánceres tiroideos, que puede presentarse de forma esporádica, familiar o asociado al síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Se caracteriza genéticamente por estar asociado a mutaciones en el protooncogén *RET* y bioquímicamente por producir calcitonina, propiedad que se utiliza en la clínica para su diagnóstico y seguimiento². En la tabla 1 se recogen los principales tumores malignos tiroideos con su frecuencia aproximada de presentación.

Cada subtipo histológico de los carcinomas derivados del epitelio folicular presenta un comportamiento biológico variable. Por ello, la caracterización molecular puede proporcionarnos información útil en el estudio de estos tumores³. Un aspecto crítico en su desarrollo y progresión son las mutaciones o reordenamientos en genes que codifican las proteínas de la vía de la kinasa de proteína activada por mitógeno (MAPK). Se han encontrado mutaciones activantes de los genes *BRAF*, *RET/PTC*, *NTRK1* o *RAS*, hasta en el 70% de estos tumores. Aunque los cánceres papilares y foliculares comparten muchos aspectos relativos al diagnóstico y tratamiento, se trata de entidades diferentes como muestran los diferentes perfiles moleculares. En el carcinoma papilar los reordenamientos de *RET* se encuentran hasta en el 20-40% de los casos. Se han encontrado también reordenamientos en *TRK1*. No obstante, la mutación V600E del gen *BRAF* es la alteración genética más frecuente del cáncer papilar y se ha relacionado con el pronóstico de la enfermedad. Las mutaciones en *RAS* son más comunes en las variantes foliculares del cáncer papilar. En el carcinoma folicular son frecuentes las mutaciones en *RAS* y los reordenamientos del factor PAX8 de transcripción del desarrollo tiroideo con el receptor nuclear PPAR γ . En estos tumores también se han encontrado pérdidas de heterocigosidad en 3p y 11q con deleciones de genes supresores tumorales. Recientemente se han descrito mutaciones en *TERT* en el 7-22% de los cánceres papilares y en el 14-17% de los foliculares. Esta mutación se ha considerado un predictor independiente de persistencia de la enfermedad y de mortalidad en los cánceres diferenciados⁴.

El cáncer de tiroides suele diagnosticarse en las edades medias de la vida, se presenta con una frecuencia 2 a 3 veces superior en las mujeres y son raros durante la infancia. En general, los carcinomas diferenciados son tumores de lenta progresión y presentan un pronóstico favorable⁵. A pesar de ello las recidivas son frecuentes y los pacientes requieren

un seguimiento de por vida^{6,7}. En los últimos años los progresos de la investigación, tanto básica como clínica y traslacional, han modificado muchos de los conceptos que manejábamos con confianza en la clínica. Eso ha hecho que podamos considerar que nuestra visión de esta enfermedad ha cambiado con la entrada del siglo XXI y es previsible que continúe cambiando en los años venideros. En el presente artículo se revisan algunos de los aspectos que más han modificado nuestra actitud en la valoración, tratamiento y seguimiento del cáncer de tiroides, con especial referencia a los carcinomas diferenciados.

1.- CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA

El aspecto más llamativo de la epidemiología del cáncer de tiroides durante los primeros años del presente siglo ha sido el incremento de su tasa de incidencia, que ha sido notable y generalizada en la mayoría de los países⁸. Una de las causas, aunque no la única, de este aumento de incidencia ha sido el uso intensivo de métodos diagnósticos como la ecografía y la citología⁹⁻¹².

Según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la salud (OMS)⁸ el cáncer de tiroides ocupa la décima posición en el listado de tumores más frecuentes en el mundo. En 2020, la tasa de incidencia estandarizada por edad en el mundo, según este registro era de 6,6 casos por 100.000 habitantes. En España alcanzó valores algo superiores, de 7,4 casos por 100.000. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que en España en el año 2020 la prevalencia total de cáncer de tiroides era de 17.857 casos en varones y 75.471 en mujeres. Además, esta sociedad calcula que el número de nuevos casos de cáncer de tiroides en España para el año 2021 será de 5.431¹³. Este valor es similar al del melanoma o las leucemias, y superior al valor esperado para cánceres de laringe, ovario, sistema nervioso central, vesícula biliar, esófago o mieloma.

Los datos que aportan los estudios realizados en grandes registros de tumores ilustran de una forma clara este cambio acaecido durante el siglo XXI. Un análisis que utilizó datos del registro norteamericano Surveillance, Epidemiology, and End Results-9 (SEER-9), recogió los cambios epidemiológicos entre 1974 y 2013 en Estados Unidos¹⁴. Según sus resultados, la incidencia anual de cáncer de tiroides se incrementó un 3,6% por año, pasando de 4,56 por 100.000 en 1974-1977 a 14,42 por 100.000 en 2010-2013. El cambio se relacionó fundamentalmente con incrementos en la incidencia de cáncer papilar, cuyo porcentaje de cambio anual fue del 4,4%. Sin embargo, la mortalidad de este tumor se sitúa en cifras muy bajas, tanto en el mundo (0,43), como en España (0,26 por 100.000). En el estudio americano antes citado el cambio en las tasas de mortalidad, expresadas en casos por 100.000, fue discreto, pasando de 0,40 en 1994-97 a 0,46 en el periodo 2010-2013¹⁴.

¿A qué se debe esta aparente discrepancia de datos entre las tasas de incidencia y de mortalidad? En primer lugar debemos señalar que no todos los subtipos de cáncer de tiroides han experimentado el mismo cambio. Los tumores menos agresivos, como el cáncer papilar, son los que han experimentado un notable aumento de su incidencia¹⁵. Los tumores más agresivos, como el pobremente diferenciado o el anaplásico no han sufrido cambios llamativos. Muchos de los tumores que se detectan incidentalmente son indolentes o de muy bajo riesgo. Es decir, parece existir un diagnóstico excesivo de enfermedad subclínica o indolente. No obstante, los estudios de registros de tumores también muestran aumento de las tasas de presentación de tumores de más de 4 cm, lo que sugiere un aumento real de la incidencia que se ha atribuido a factores genéticos y ambientales diversos.

2.- CAMBIOS EN LA FORMA DE PRESENTACIÓN

Aunque el incremento de la incidencia se ha observado en todos los tamaños tumorales y en carcinomas con metástasis ganglionares, es cierto que los que más han incrementado su incidencia son los tumores de pequeño tamaño, en particular, los tumores papilares de diámetro igual o inferior a 1 cm, conocidos como microcarcinomas papilares, y los localizados, es decir, sin metástasis ganglionares. La forma de presentación en la clínica de estos tumores durante el siglo XXI es claramente diferente a la que veíamos en el pasado siglo. Estas diferencias se observan de forma palmaria si comparamos dos estudios de metodología similar. En el estudio de Mazzaferri y Jhiang¹⁶, llevado a cabo a finales del siglo XX en 1077 pacientes con CDT, sólo 10-15% se encontraron en estadio I y las metástasis ganglionares se presentaron en aproximadamente la mitad de los pacientes. Este estudio observó recidivas a largo plazo en el 30% de los sujetos estudiados; de ellas, un 40% se produjeron después de 5 años y un 22% después de 10 años del tratamiento inicial. En un análisis similar de Durante et al.¹⁷, en 1020 pacientes tratados entre 1990 y 2008 en 8 hospitales italianos, los autores mostraron que el estadio I era la forma de presentación de aproximadamente el 75% de los pacientes y que sólo un 25% presentaban afectación ganglionar. Las recidivas a largo plazo en este estudio del siglo XXI se observaron en un 1,4% de los pacientes. El 75% de estas recidivas tuvieron lugar en un plazo menor de 5 años y no se observó ninguna más allá de 8 años.

El sobrediagnóstico de tumores de pequeño tamaño está claramente relacionado con el empleo más frecuente y extendido de pruebas diagnósticas como la ecografía cervical, así como con el descubrimiento, de forma casual, de nódulos tiroideos en pruebas de imagen, tales como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) o tomografía de emisión de positrones (PET), realizadas para estudio de enfermedades ajenas al tiroides. Estos son los casos denominados incidentalomas tiroideos, cuya frecuencia hemos visto incrementarse también en los últimos años.

La detección probablemente excesiva de tumores de bajo riesgo como los microcarcinomas papilares también parece que no se relaciona con determinadas áreas geográficas. Un estudio evaluó la prevalencia de estos tumores en dos regiones con diferentes características genéticas y ambientales. Los autores mostraron que la tasa de incidencia del cáncer de tiroides fue superior en Sicilia con relación a Estados Unidos, pero, en ambas regiones, casi el 50% de todos los cánceres de tiroides diagnosticados se presentaron como microcarcinomas papilares¹⁸.

3.- CAMBIOS EN LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

Nuevos conceptos histopatológicos

El cambio más notable de los últimos años en nuestra concepción de la anatomía patológica del cáncer de tiroides se produjo en 2017 con la publicación de la nueva clasificación de la OMS de los tumores del sistema endocrino¹⁹. Una de las novedades se refiere a la nueva clasificación de los subtipos histológicos del cáncer papilar, en concreto, de las variantes foliculares que son, junto con la variante clásica, las más comunes.

Este aspecto es importante porque la incidencia de la variante folicular se ha ido incrementando en los últimos años, mientras que la de la variante clásica ha ido decreciendo²⁰. Según la clasificación de la OMS de 2017, las variantes foliculares del cáncer papilar se subdividen en infiltrativa y encapsulada con invasión. El primer subtipo presenta invasión tumoral en el parénquima tiroideo no neoplásico y carece de cápsula definida y, desde el punto de vista clínico, se comporta de forma similar al cáncer papilar clásico. El subtipo encapsulado con invasión muestra una cápsula tumoral bien definida con invasión tumoral de la cápsula o de los vasos dentro o más allá de la capsula. El comportamiento biológico de este subtipo es más similar al cáncer folicular.

La clasificación reconoce una entidad independiente conocida como neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP). Lo que diferencia la NIFTP de la variante folicular encapsulada del cáncer papilar es la presencia de invasión vascular o capsular en este último que están ausentes en aquella. Hasta hace muy poco tiempo, la variante folicular encapsulada del cáncer de tiroides papilar sin evidencia de invasión vascular o de la cápsula tumoral se consideraba una variante no invasiva del cáncer papilar. Sin embargo, estos tumores presentan un potencial maligno muy bajo y se curan con una lobectomía²¹. En nuestros días la NIFTP ha dejado, por tanto, de ser considerada un cáncer y así lo reconocen tanto la American Thyroid Association (ATA) como la OMS.

La NIFTP sólo puede ser diagnosticada tras estudio histológico de una pieza quirúrgica y asegurándose de que se cumplen unos requisitos estrictos²². El impacto para los pacientes de

este cambio conceptual es doble. En primer lugar porque la proporción de estas neoplasias dentro de los cánceres papilares puede llegar a ser elevada, como mostró un reciente estudio multicéntrico, en el que alcanzó un 23%²³. Y, en segundo lugar, porque simplifica notablemente el manejo del paciente individual puesto que, al no ser considerada un cáncer, el hallazgo de una NIFTP en la pieza de una lobectomía hace innecesarios otros procedimientos terapéuticos como la compleción de la tiroidectomía, la ablación con radioyodo o la supresión tirotrópica que habitualmente se emplean en cánceres más agresivos.

Nuestra visión de los cánceres foliculares también se ha modificado. Actualmente la OMS distingue tres grupos: mínimamente invasivo, con invasión de la cápsula tumoral pero sin invasión vascular; encapsulado angioinvasivo, con invasión vascular, que puede ser limitada (<4 vasos) o extensa (≥ 4 vasos); y ampliamente invasivo, con invasión macroscópica de la glándula y tejidos extratiroides y, generalmente, con invasión vascular extensa. Sin embargo, la nueva clasificación deja fuera del grupo de cánceres foliculares a los tumores de células de Hürthle (oncocíticos) que antes eran considerados una variante del cáncer folicular¹⁹. Esto es así porque datos recientes han mostrado que el perfil molecular de los tumores oncocíticos es muy diferente del que se presenta en el cáncer folicular. Pero también existen notables diferencias clínicas entre ambos tipos tumorales. Los tumores de células de Hürthle, al contrario de lo que sucede con el cáncer folicular, presentan mayor propensión a extenderse a los ganglios linfáticos cervicales, y, con frecuencia, se comportan como refractarios al radioyodo.

Nuevos conceptos en la evaluación de la citología tiroidea

Junto con la ecografía tiroidea, el examen de muestras citológicas obtenidas por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es la prueba diagnóstica de mayor valor para estimar el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo. La técnica es precisa para el diagnóstico de tumores papilares, pero no puede distinguir entre lesiones foliculares benignas y malignas por la ausencia de rasgos nucleares específicos del cáncer folicular. El método de clasificación de los hallazgos citológicos más extendido es el conocido como sistema de Bethesda para la citopatología tiroidea dado a conocer en 2009²⁴. Este sistema utiliza una terminología uniforme y divide los hallazgos posibles en 6 categorías.

La categoría I se utiliza para las muestras insuficientes para el diagnóstico citológico y obliga a la repetición de la prueba para poder llegar a un diagnóstico fiable. Ante un resultado benigno (categoría II) está habitualmente indicado el seguimiento, mientras que el hallazgo de un resultado maligno (categoría VI) supone la indicación de tratamiento quirúrgico en la mayoría de los pacientes.

Pero la citología no está exenta de incertidumbre por la limitación antes comentada del examen de las lesiones foliculares. El sistema de Bethesda clasifica los hallazgos citológicos

indeterminados en tres categorías: atipia de significado incierto, lesión folicular de significado incierto (ambas constituyen la categoría III), neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular (categoría IV) y sospechosa de malignidad (categoría V). Estas tres categorías indeterminadas presentan diferentes riesgos de malignidad, lo que plantea en la clínica serios problemas a la hora de tomar una decisión terapéutica. La mayoría de los clínicos se inclinan por cirugía en la categoría V, pero esta actitud es menos frecuente en las categorías III y IV puesto que el riesgo de cáncer es mucho menor, por lo que muchos son partidarios de actitudes conservadoras como la repetición de la PAAF o el seguimiento.

La nueva clasificación de la citología tiroidea mediante el sistema de Bethesda se publicó en 2017²⁵ y aporta importantes novedades sobre la previa de 2009. Aunque mantiene las 6 categorías diagnósticas de la edición previa, matiza algunos criterios diagnósticos, especialmente en las categorías indeterminadas y revisa los riesgos de malignidad. En la tabla 2 se muestran los riesgos de malignidad asociados a cada categoría diagnóstica y se compara el criterio previo, en el que la NIFTP era considerada cáncer, con el nuevo criterio en el que la NIFTP no se considera un tumor maligno. Otras novedades incluyen la aparición del concepto de seguimiento ecográfico, la potenciación de los estudios moleculares y la consideración de la lobectomía incluso en las categorías de mayor riesgo de malignidad²⁵.

4.- NUEVAS HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

La citología tiroidea puede distinguir lesiones malignas de benignas de forma fiable en un 60-80% de los casos. Sin embargo, en aproximadamente un 20% de los pacientes los resultados de la PAAF son clasificados en los grupos indeterminados debido a la ausencia de los hallazgos citológicos específicos necesarios para un diagnóstico definitivo. Hasta ahora, la mayoría de los pacientes con resultado citológico indeterminado de las categorías III y IV, confirmado mediante repetición de la punción acaban sometidos a exploración quirúrgica para confirmación histológica. Ello implica que un 60-90% de estas cirugías se llevan a cabo en procesos benignos y habrían sido, por tanto, innecesarias.

En los últimos años hemos asistido al desarrollo de pruebas moleculares aplicables a muestras citológicas que pretenden mejorar la valoración de estas citologías indeterminadas y mejorar la estimación del riesgo de malignidad y, por tanto, reducir la necesidad de cirugía diagnóstica. El uso de estos marcadores moleculares se ha extendido en Estados Unidos, pero todavía no se ha generalizado su uso en otros países en parte debido a su elevado coste y a la falta de estudios de validación independientes²⁶.

Se han descrito tres estrategias de caracterización molecular de la citología tiroidea. Uno de ellos es el análisis mutacional que pretende identificar marcadores moleculares de

neoplasia maligna, es decir, mutaciones, inserciones, deleciones, fusiones, expresión génica y variaciones en el número de copias en una serie de genes relacionados con el cáncer de tiroides. Mediante este procedimiento (ThyroSeq v3) se han descrito valores de sensibilidad del 94% y de especificidad del 82%²⁷.

La segunda modalidad de estudios moleculares es el empleo de datos genómicos de alta densidad para la clasificación molecular, es decir, un clasificador de secuencia genómica. Esta prueba molecular utiliza varios miles de genes para discriminar neoplasias de células de Hürthle, así como clasificadores que identifican el carcinoma medular, lesiones paratiroides y mutación V600E del gen *BRAF*. Los valores de sensibilidad y especificidad descritos han sido de 91% y 68%, respectivamente²⁸.

Finalmente, se ha descrito un clasificador de micro-RNA (miRNA), esto es, un test multiplataforma basado en el nivel de expresión de 10 genes de miRNA combinado con análisis mutacional para detectar la presencia de ocho oncogenes (ThyraMIR y ThyGenX). La sensibilidad y especificidad de esta prueba combinada se ha estimado en 89% y 85%, respectivamente²⁹.

5.- NUEVOS CRITERIOS EN LA VALORACIÓN DEL RIESGO

Riesgo de mortalidad

Los últimos años también han supuesto un cambio importante en nuestra precisión a la hora de clasificar a nuestros pacientes según el riesgo de mortalidad asociada al cáncer de tiroides. El hito más destacable ha sido la aparición, en 2017, de la 8ª edición del manual de estadificación del cáncer de la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC)³⁰. Este documento adoptó una nueva clasificación del cáncer de tiroides empleando el sistema TNM (tumor, ganglios linfáticos, metástasis) con el objetivo de optimizar la predicción de la supervivencia en pacientes afectados de este tumor, basándose no sólo en los hallazgos histopatológicos, sino también en datos preoperatorios, intraoperatorios y hallazgos durante los primeros 4 meses tras el tratamiento quirúrgico³¹.

Uno de los cambios más notables del sistema TNM de 2017 se refiere a la edad del paciente en el momento del diagnóstico como factor pronóstico del cáncer de tiroides. La 7ª edición del manual de estadificación del cáncer de la AJCC consideraba la edad superior a 45 años como factor de mal pronóstico en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides³². Sin embargo, en su 8ª edición³¹, la AJCC eleva a 55 años el umbral para marcar un empeoramiento del pronóstico. Esta decisión se tomó en virtud de varios estudios retrospectivos que analizaron el impacto de la edad sobre la supervivencia en pacientes con estos tumores^{33,34}. Además, algunos estudios posteriores a 2017 han validado el cambio

realizado en la octava edición³⁵⁻³⁸. Otros cambios se refieren a la clasificación de las metástasis ganglionares linfáticas y la extensión extratiroidea microscópica, que se clasifican con menor connotación de mal pronóstico, así como la presencia de metástasis a distancia en pacientes mayores, que se clasifican también en un escalón inferior.

Los cambios de la 8ª edición reducen la estadificación de muchos pacientes a estadios inferiores, lo que refleja con mayor precisión su menor riesgo de mortalidad por cáncer de tiroides³³. El sistema actualizado clasifica a un menor número de pacientes con enfermedad en estadio III o IV, pero otorga un peor pronóstico para aquellos que lo tienen. La supervivencia específica de la enfermedad esperada a 10 años para pacientes menores de 55 años con enfermedad en estadio I o II es del 98-100% y del 85-95%, respectivamente. Para pacientes de 55 o más años, la supervivencia específica de la enfermedad esperada a 10 años para los estadios I, II, III y IV es de 98-100%, 85-95%, 60-70% y <50% por ciento, respectivamente³⁰.

Riesgo de recidiva

En un tumor de baja mortalidad como es el carcinoma diferenciado de tiroides debemos dar al paciente toda la información posible acerca de la probabilidad de sufrir una recaída de la enfermedad y, por tanto, tener que someterse a pruebas diagnósticas y procedimientos terapéuticos sucesivos. La clasificación TNM comentada anteriormente no es útil para este propósito.

La American Thyroid Association (ATA) propuso en 2009 un nuevo sistema de estadificación clínico-patológica diseñado para estratificar el riesgo de cada paciente de sufrir una recidiva de la enfermedad³⁹. En pocas palabras este sistema clasificaba a los pacientes como de bajo riesgo, si presentaban un carcinoma papilar confinado al tiroides, de riesgo intermedio, si existían extensión extratiroidea microscópica, histología agresiva, invasión vascular o metástasis ganglionares, y de riesgo alto, en los casos que se acompañaban de extensión extratiroidea extensa, resección incompleta o metástasis a distancia.

Algunos estudios retrospectivos demostraron que la estimación del riesgo ATA 2009 predecía con seguridad el riesgo de recidiva y que podía emplearse para las recomendaciones iniciales. En un análisis de 588 pacientes con CDT el riesgo de enfermedad estructural persistente o recurrente fue del 3%, 21% y 68% para pacientes clasificados en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente⁴⁰.

En 2015 esta clasificación se modificó y amplió con nuevos datos proporcionados por investigaciones recientes⁴¹. El grupo de bajo riesgo se amplió para incluir pacientes con enfermedad ganglionar de bajo volumen (hasta 5 micrometástasis menores de 0,2 cm), variantes foliculares encapsuladas intratiroideas del carcinoma papilar, carcinoma folicular intratiroideo con mínima invasión vascular y microcarcinoma papilar. El grupo de riesgo

alto también se amplió para incluir pacientes con metástasis ganglionares de alto volumen (iguales o mayores de 3 cm) y carcinoma folicular con invasión vascular extensa (tabla 3).

Estratificación dinámica del riesgo

Aunque los dos sistemas de clasificación comentados anteriormente (riesgo de mortalidad y riesgo de recidiva) resultan útiles para tomar las decisiones durante los primeros meses tras el tratamiento inicial, son insuficientes para evaluar a los pacientes a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Estos sistemas no tienen en cuenta la variabilidad biológica en la respuesta a los tratamientos, que sí incluye la estratificación dinámica del riesgo. Como indica su nombre, este es un sistema de clasificación que cambia con el tiempo en función de la evolución de cada paciente y sus respuestas a los sucesivos tratamientos⁴². De este modo podríamos reclasificar a cada paciente en cada visita de seguimiento en cuatro grupos de respuesta^{40,43-47}: excelente, es decir, con ausencia de enfermedad clínica, bioquímica o estructural; bioquímica incompleta, caracterizada por presencia de tiroglobulina anormalmente elevada o anticuerpos anti-tiroglobulina en ascenso, pero en ausencia de enfermedad anatómica localizable; estructural incompleta, esto es, con metástasis locorregionales o a distancia; e indeterminada, con hallazgos estructurales o bioquímicos no específicos.

Este nuevo formato de clasificación de los pacientes resulta útil en la práctica tanto para evaluar la repercusión sobre el pronóstico, como para tomar decisiones clínicas durante el seguimiento. La tabla 4 resume estos conceptos y su repercusión en el porvenir del paciente, mientras que la tabla 5 recoge las implicaciones prácticas para el seguimiento en cada uno de los grupos de respuesta.

6.- CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL

El tratamiento quirúrgico inicial es la clave de la curación de la mayoría de los cánceres de tiroides. Nuestra visión de este tratamiento también ha cambiado radicalmente en las primeras dos décadas del presente siglo. La tiroidectomía total sin o con ablación con radioyodo ha sido durante muchos años el tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes con cánceres diferenciados. Sin embargo, diferentes estudios han mostrado que intervenciones quirúrgicas menos agresivas pueden ser una alternativa válida a la tiroidectomía total en pacientes de bajo riesgo sin que se comprometa por ello la supervivencia global^{48,49}.

Las guías clínicas actuales definen con claridad los pacientes de bajo riesgo⁵⁰ y proporcionan recomendaciones para un tratamiento quirúrgico menos agresivo en muchos de estos casos.

Se considerarán pacientes con bajo riesgo de mortalidad los incluidos en los estadios I y II de la clasificación de la AJCC/UICC³⁰ en ausencia de metástasis a distancia. Estos pacientes presentan a los 5 años una supervivencia de prácticamente el 100% y, a los 10 años, superior al 98%. Se considerarán pacientes de bajo riesgo de persistencia y recidiva los que cumplan todos los criterios siguientes: ausencia de metástasis locales o a distancia, resección completa macroscópica de todos los tumores, ausencia de invasión tumoral de estructuras o tejidos locorregionales, ausencia de histología agresiva o de invasión vascular y, en el caso de que se haya administrado radioyodo, ausencia de captación fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo corporal total después del tratamiento.

La recomendación actual para tumores sin características de alto riesgo de más de 4 cm es la tiroidectomía total⁴¹. Sin embargo, en los tumores de tamaño comprendido entre 1 y 4 cm sin extensión extratiroidea y sin datos clínicos de metástasis ganglionares (clínicamente N0), el procedimiento quirúrgico inicial recomendado es la tiroidectomía total o la lobectomía. Se considera que la lobectomía puede ser suficiente tratamiento inicial para los carcinomas papilares y foliculares de bajo riesgo, pero se recomienda que un equipo multidisciplinar tome la decisión sobre la extensión de este tratamiento inicial. En pacientes con tumores menores de 1 cm sin extensión extratiroidea y clínicamente N0 (ausencia de datos clínicos de metástasis ganglionares), el tratamiento quirúrgico inicial debería ser la lobectomía a menos que existan indicaciones claras para la exéresis del lóbulo contralateral. Es decir, la lobectomía es suficiente para los carcinomas pequeños, unifocales, intratiroideos en ausencia de antecedentes de radioterapia craneocervical, historia familiar de cáncer de tiroides o metástasis ganglionares clínicamente detectables^{41,50}.

En el caso particular de pacientes con carcinoma folicular mínimamente invasivo la hemitiroidectomía está indicada si se cumplen todas las características siguientes⁵¹: (1) pacientes de edad menor de 45 años, (2) tumor de menos de 4 cm, (3) invasión capsular exclusivamente, sin invasión vascular, (4) ausencia de afectación ganglionar cervical y (5) ausencia de metástasis a distancia. En pacientes con edad igual o superior a 45 años, tamaño tumoral igual o superior a 4 cm, invasión vascular, afectación ganglionar o metástasis a distancia, debe realizarse tiroidectomía total.

Diversos autores se han ocupado de estudiar el impacto sobre la supervivencia del empleo de técnicas quirúrgicas más o menos extensas como tratamiento inicial en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo, sin encontrar diferencias significativas entre los procedimientos empleados⁵²⁻⁵⁵. La hemitiroidectomía también parece una técnica segura, frente a la tiroidectomía total, en lo que se refiere a la probabilidad de recidiva durante el seguimiento según diversos estudios epidemiológicos y de series amplias de pacientes^{36,56,57}.

La tendencia actual de la medicina personalizada en el ámbito del cáncer de tiroides⁵⁸ aconseja una cuidadosa evaluación y estratificación del riesgo de cada paciente y puede hacer posible la individualización del tratamiento, evitando el sobretratamiento y garantizando un adecuado pronóstico a largo plazo.

A pesar de que las guías clínicas nacionales e internacionales^{41,50,51,59} recomiendan la hemitiroidectomía como tratamiento primario en tumores de bajo riesgo, este procedimiento sólo goza de gran popularidad en países como Japón y Corea^{53,60,61}. En países occidentales, incluyendo España, no se ha generalizado. No obstante, la limitada experiencia en nuestro país arroja resultados prometedores. Efectivamente, en un reciente estudio multicéntrico, de ámbito nacional, pudimos mostrar que después de una hemitiroidectomía se conseguía remisión completa de la enfermedad (respuesta excelente) en el 74,4% de los pacientes y respuesta indeterminada en el 20,7% de los pacientes al final del periodo de seguimiento. Un 3,7% presentaron respuesta bioquímica incompleta, mientras que la respuesta estructural incompleta se objetivó sólo en el 1,2%⁶². Estos resultados, obtenidos en la práctica clínica real, sugieren que la hemitiroidectomía, procedimiento con muy escasas complicaciones perioperatorias, es una opción segura en pacientes seleccionados con carcinoma diferenciado de tiroides y que la intensidad del tratamiento debe personalizarse según el riesgo prequirúrgico^{58,62}.

7.- UN NUEVO CONCEPTO: VIGILANCIA ACTIVA

Necesidad de reducir el sobretratamiento

La vigilancia activa puede entenderse como un paso más en la personalización del tratamiento según el riesgo individual de cada paciente. Esta actitud se fundamenta en el hecho de que el aumento de la incidencia del cáncer papilar, junto con una estabilidad en la mortalidad por este tumor y en su prevalencia en estudios de autopsia⁶³, es altamente sugestivo de sobrediagnóstico y sobretratamiento^{64,65}. Por otra parte, algunos autores opinan que no está claro el significado clínico del microcarcinoma papilar, especialmente el hallado de forma incidental y consideran que se trata de tumores indolentes sin impacto en la supervivencia y la morbilidad¹⁰.

Por estas razones se están realizando esfuerzos para disminuir el sobretratamiento tras el diagnóstico de nódulos tiroideos y microcarcinomas papilares descubiertos de forma incidental^{41,50}. La mayoría de las guías se inclinan ahora por un abordaje menos agresivo abogando por el uso de vigilancia activa en lugar de la cirugía inmediata en pacientes con microcarcinomas unifocales sin compromiso ganglionar.

Concepto de vigilancia activa

La vigilancia activa implica controlar al paciente a lo largo del tiempo con ecografías cervicales y solo operar cuando se encuentra una enfermedad progresiva. Esta estrategia reduce el número de pacientes expuestos a morbilidad quirúrgica y tiene, según algunos investigadores, resultados oncológicos comparables a los de la cirugía inmediata^{66,67}.

Esta novedosa visión se basa en la noción de que no todos los hallazgos detectables requieren una intervención diagnóstica o terapéutica inmediata⁶⁸. Diferenciar estos dos tipos de hallazgos requiere el esfuerzo de identificar factores clave como el tamaño del tumor, su localización, y tasa de crecimiento, pero también factores relacionados con el paciente como sus síntomas y sus preferencias⁶⁹.

Seguridad y eficacia

Los autores japoneses y coreanos son los que cuentan con la experiencia más prolongada en el abordaje del cáncer papilar mediante la vigilancia activa. El hospital Kuma de Japón fue pionero en este abordaje que comenzó en el año 1993 con aceptación creciente entre sus médicos en las décadas posteriores y, en consecuencia, mayor inclusión de pacientes⁷⁰. A medida que la experiencia de estos autores fue progresando se analizaron los resultados tanto de efectividad como de seguridad. Así, un gran estudio realizado en este hospital entre 2005 y 2013 incluyó 2153 pacientes, de los cuales 1179 eligieron vigilancia activa y 974 cirugía inmediata. En el grupo de vigilancia activa, 94 sujetos tuvieron que ser sometidos a cirugía por diversas razones. De los 974 pacientes del grupo de cirugía inmediata 5 pacientes tuvieron que ser reoperados por recidiva. El grupo de cirugía inmediata presentó tasas de incidencia de parálisis de cuerdas vocales e hipoparatiroidismo permanente significativamente superiores a las presentadas por el grupo de vigilancia activa. Los pacientes del grupo de cirugía inmediata presentaron también mayor proporción de tratamiento con levotiroxina y de hematoma postquirúrgico. Sin embargo, los resultados oncológicos de la cirugía inmediata y la vigilancia activa fueron excelentes y similares en ambos casos. Los autores concluyeron que la incidencia de eventos desfavorables fue claramente superior en el grupo de cirugía, por lo que consideran que la vigilancia activa deber recomendarse como la mejor elección para pacientes con carcinomas papilares de bajo riesgo.

La posibilidad de progresión de la enfermedad durante la vigilancia activa es, obviamente, un tema de preocupación para los clínicos. La experiencia creciente con este abordaje, no sólo en Corea y Japón, sino también en países occidentales, se resume en la tabla ^{65,67,71-77}. Como puede apreciarse la progresión de la enfermedad, valorada por el aumento ≥ 3 mm en el diámetro tumoral se presenta en un 2-8% de los pacientes en la mayoría de los estudios. Sólo el estudio de Argentina mostró progresión en un 17%, aunque el tamaño muestral era sólo de 34 pacientes. La mayoría de los pacientes (74-97%) muestran estabilidad de tamaño

tumoral y unos pocos presentan reducción de tamaño (3-9%). Es interesante destacar también que la aparición de metástasis ganglionares en el seguimiento no es un fenómeno habitual, ya que sólo se ha descrito en el 0-4% de los pacientes en vigilancia activa (tabla 6).

Factores clave en la toma de decisiones

Vistos los pros y los contras del abordaje conservador, cabe preguntarse cuáles son los factores clave en la toma de decisiones, esto es, cómo realizar una estratificación del riesgo tras el diagnóstico para seleccionar a los mejores candidatos a la vigilancia activa. Para ello deben valorarse tres grupos de características. El primer grupo se refiere a las propias del paciente, es decir, edad, comorbilidad, preferencias y apoyo médico y familiar. El segundo grupo son los hallazgos clínicos y de pruebas de imagen, que incluyen datos objetivos como tamaño tumoral, localización, tasa de crecimiento, extensión extratiroidea, metástasis, nódulos adicionales o alteraciones encontradas en la ecografía. Y finalmente, aunque no menos importante, han de valorarse las características del equipo médico, incluyendo datos sobre la experiencia con el manejo conservador y la existencia de equipos multidisciplinares o de ecografía cervical de alta calidad^{68,69,78}. Con todos estos datos podríamos realizar una estratificación del riesgo y clasificar a cada paciente como candidato ideal, adecuado o inadecuado para la vigilancia activa (tabla 7).

Contraindicaciones

Aunque la vigilancia activa se recomienda ahora por muchos como la mejor elección en pacientes con microcarcinoma papilar de bajo riesgo no está exenta de contraindicaciones. Estas incluyen ciertas características de alto riesgo como son: (1) presencia de metástasis ganglionares (posibles) o a distancia (muy raras), (2) signos o síntomas de invasión del nervio laríngeo recurrente o la tráquea, (3) alto grado de malignidad en el estudio citológico (muy raro), y (4) casos con aumento de tamaño o aparición de metástasis ganglionares durante el periodo de observación. Además se considera que los tumores con afectación traqueal o situados en el curso del nervio recurrente son inadecuados para la vigilancia incluso aunque no presenten claros datos de agresividad^{67,70,79}.

Seguimiento

La vigilancia activa no es estática, sino que requiere una reestratificación continuada del riesgo a lo largo del periodo de observación. En términos generales, se recomiendan ecografías seriadas con frecuencia semestral durante los 2 primeros años y con menor frecuencia después. No es necesaria la supresión tirotrópica, sino que es aconsejable mantener unos valores de tirotrópica sérica entre 0,5 y 3,0 mIU/ml. Finalmente los criterios para la transición de vigilancia activa a intervención quirúrgica serían los siguientes: (1) aumento de tamaño del tumor primario (incremento de ≥ 3 mm en el diámetro o de $\geq 100\%$ en el volumen del tumor), (2) aparición de enfermedad metastásica,

(3) invasión de estructuras vecinas y (4) preferencia del paciente. La cirugía también puede contemplarse en casos de aumento de un 50% del volumen tumoral en función de otros factores tales como la proximidad a la cápsula tiroidea, las preferencias del paciente o el tamaño tumoral superior a 1 cm^{67,68,70,79}.

8.- NUEVOS CRITERIOS PARA EL EMPLEO DEL YODO RADIATIVO

Cambios en la indicación del radioyodo

El yodo radiactivo (yodo-131) se viene empleando en la clínica desde hace más de 70 años dada la avidez de captación de este elemento que presentan las células foliculares tiroideas a través del transportador sodio-yodo. En la actualidad se reconocen tres posibles empleos de este radionucleido, cada una de las cuales con un objetivo diferente, en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides⁸⁰. Se entiende por ablación de restos el uso del radioyodo para destruir el tejido tiroideo normal con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico de la tiroglobulina sérica y mejorar la estadificación inicial. El tratamiento adyuvante consiste en el empleo del mencionado radionucleido para tratar cáncer residual sospechado pero no probado, con el objetivo de reducir las recidivas e incrementar la supervivencia. Finalmente se considera tratamiento de enfermedad conocida el uso del radioyodo para tratar enfermedad locorregional conocida o metástasis a distancia persiguiendo mejorar la supervivencia global y libre de progresión o la curación de la enfermedad.

Los criterios para el uso terapéutico del radioyodo han experimentado cambios notables que afectan a nuestra práctica clínica. Estos cambios se han basado, no sólo en los tres posibles objetivos terapéuticos mencionados, sino también en la adecuación de la intensidad de la terapia al riesgo del paciente. Datos recientes han mostrado que existe un importante grupo de pacientes de bajo riesgo con un excelente pronóstico, incluso en ausencia de ablación con radioyodo. La selección de pacientes en los que se debe omitir la ablación, así como la dosis en los que la precisan, han sido temas controvertidos que se han ido modificando en los últimos años. La tabla 8 es un buen ejemplo que muestra la evolución reciente de los criterios de indicación del radioyodo según las principales sociedades científicas. Queda claro que todas las guías reconocen que existen grupos de pacientes en los que la indicación es obligada, otros en que el empleo debe ser selectivo y, finalmente, otros en los que no debe administrarse radioyodo^{41,59,81-83}.

Dosificación y actividad

Se han producido también avances notables en lo que se refiere a la adecuación de la dosis administrada al riesgo del paciente. Dos ensayos clínicos aleatorizados recientes, uno de ellos francés (Estimabl)⁸⁴ y otro británico (HiLo)⁸⁵, han comparado las tasas de éxito de la

ablación a corto plazo (6-9 meses) tras la administración de 30 y 100 mCi y con el procedimiento de retirada de levotiroxina y de estímulo con tirotropina humana recombinante (rhTSH) en pacientes de riesgo bajo e intermedio^{84,85}. Los dos ensayos presentaban un diseño muy parecido y sus resultados, muy similares, mostraron que la tasa de éxito de la ablación no era diferente con el empleo de dosis bajas o altas de radioyodo, ni tampoco lo era con elevación de TSH endógena o exógena.

Estos dos ensayos supusieron un hito en nuestra comprensión de la eficacia y seguridad del radioyodo en el cáncer de tiroides. Sus resultados, además, han sido corroborados por metaanálisis posteriores que mostraron la inexistencia de diferencias significativas en los porcentajes de éxito de la ablación con actividades comprendidas entre 30 y 100 mCi^{86,87}.

Además, la prolongación del estudio francés, Estimabl-1, constituyó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, que analizó los resultados de la ablación a largo plazo en un grupo de 726 pacientes⁸⁸. Tras un seguimiento mediano de 5,4 años se observó que no hubo diferencias en el éxito de la ablación y en las tasas de recidiva de la enfermedad entre los que recibieron dosis bajas (30 mCi) o altas (100 mCi). La prolongación del ensayo HiLo⁸⁹, un ensayo controlado, aleatorizado, abierto y multicéntrico, en 438 pacientes, también mostró que, tras un seguimiento mediano de 6,5 años, las tasas de recidivas entre los que recibieron 30 mCi de radioyodo no fueron superiores a las observadas en los tratados con 100 mCi. Los hallazgos de estos dos ensayos a largo plazo corroboran que la tasa de recidivas no se relaciona con la dosis de radioyodo administrada y validan, por tanto, el empleo de dosis bajas en pacientes de bajo riesgo.

9.- NUEVAS TERAPIAS PARA EL CÁNCER DE TIROIDES AVANZADO

Si bien es cierto que la mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides presentan un pronóstico excelente, aproximadamente un 10% de los casos de cáncer diferenciado de tiroides, un tercio de los carcinomas medulares y la mayoría de los anaplásicos generan metástasis a distancia y serán, por tanto, candidatos a recibir tratamientos sistémicos⁹⁰. Este heterogéneo grupo de pacientes podrá presentar un curso clínico variable que oscila entre casos de enfermedad lentamente progresiva, hasta otros de enfermedad agresiva, diseminada y de progresión rápida. La supervivencia global de estos pacientes depende del tipo histológico y puede oscilar entre 6 meses y 5 años, siendo peor en los pacientes cuyos tumores han perdido la capacidad de captar yodo y se han vuelto, por tanto, refractarios al tratamiento con radioyodo.

La velocidad de progresión de la enfermedad es un criterio fundamental a la hora de determinar la necesidad de terapias sistémicas en estos pacientes. Además, los pacientes

deben tener un estado funcional suficientemente adecuado para tolerar estas intervenciones, ya que habitualmente se asocian a efectos adversos que pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida. El área de los tratamientos sistémicos ha progresado de forma exponencial en los últimos años y ha transformado de forma radical el manejo de pacientes con cáncer de tiroides avanzado o metastásico.

Los agentes más empleados hoy en día son los inhibidores de tirosina-kinasa como el sorafenib, lenvatinib, vandetanib y cabozantinib que se han empleado en diferentes tipos histológicos y en función de las mutaciones identificadas en los pacientes^{91,92}. Recientemente se han introducido también inhibidores de NTRK como el larotrectinib y combinaciones como dabrafenib y trametinib, con la que se consigue la inhibición tanto de BRAF como de MEK1/2. Otros inhibidores de kinasas estudiados en pacientes con cáncer de tiroides han sido anlotinib, axitinib, dovitinib, vemurafenib, pazopanib y sunitinib⁹³. Desde el presente año disponemos también de información sobre dos nuevos inhibidores potentes de RET, selpercatinib y pralsetinib^{94,95}.

Una novedad en este campo ha sido el empleo de terapias rediferenciadoras, es decir, tratamientos diseñados para aumentar o restaurar la captación de radioyodo en tumores refractarios. Se han obtenido resultados con selumetinib y dabrafenib y están en marcha estudios con otros agentes. Se ha empleado también quimioterapia neoadyuvante con larotrectinib⁹⁶.

El área de los radiofármacos tampoco es ajena al cáncer de tiroides. El carcinoma medular de tiroides es un tumor neuroendocrino y puede expresar receptores de somatostatina y transportadores de catecolaminas. Este ha sido el fundamento para el empleo de radiofármacos en algunos de estos pacientes. La expresión del receptor 2 de somatostatina (SSTR2) ha permitido el empleo de ⁹⁰Y-DOTATOC y ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en tumores con confirmación de la presencia de estos receptores. La ¹³¹I-meta-yodobenzilguanidina (MIBG) se une al transportador de catecolaminas y se emplea para el tratamiento de feocromocitomas y paragangliomas metastásicos o irresecables. Algunos pacientes con carcinoma medular presentan avidez por este trazador lo que abre una nueva vía de tratamiento de estos tumores⁹⁶.

Finalmente, se dispone de algunos datos, todavía limitados, sobre el empleo de inmunoterapia en el cáncer de tiroides. Se ha ensayado el pembrolizumab en pacientes con expresión de PD-L1, así como la combinación de pembrolizumab con lenvatinib^{97,98}. Otros ensayos han utilizado atezolizumab con terapias dirigidas como vemurafenib y cobimetinib para tumores con mutaciones en *BRAF*, cobimetinib para portadores de mutaciones en *RAS* o *NF1* y bevacizumab para pacientes con otras mutaciones^{93,96}.

En definitiva, el desarrollo de nuevos tratamientos efectivos para los cánceres tiroideos avanzados o metastásicos pasa por mejorar nuestra comprensión de las bases moleculares de estos tumores. A pesar de los grandes avances que hemos conseguido, especialmente con las terapias dirigidas quedan muchos aspectos por mejorar, como los relativos a los efectos adversos de las medicaciones o sus resultados, todavía inciertos, sobre la supervivencia global. Las futuras líneas de investigación en este campo deben ocuparse de valorar las posibles pautas de inicio de los inhibidores de tirosina-kinasa, perfeccionar las estrategias de dosificación y caracterizar su eficacia, así como y evaluar las intervenciones para prevenir o tratar la no despreciable toxicidad de estos agentes⁹⁹.

10.- UN NUEVO MODELO EN EL ABORDAJE DE LOS PACIENTES

La historia nos enseña que a lo largo de los siglos la ciencia médica no ha dejado de progresar. En los últimos años, el ritmo al que ha aumentado nuestro conocimiento ha sido espectacular. La relación de posibles causas es amplia e incluye una evaluación clínica más precisa, una mejor comprensión de la fisiopatología, métodos diagnósticos más sensibles y avances en nuestro conocimiento de las influencias ambientales. Entre los principales factores de este destacable progreso se encuentran también la caracterización molecular de los pacientes, la integración de datos de las ciencias auxiliares, el rápido intercambio de conocimientos entre investigadores, las inmensas posibilidades de la informática en el análisis de grandes bases de datos y el creciente influjo de la robótica y la inteligencia artificial¹⁰⁰.

Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de estas herramientas, el abordaje para la prevención, diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades se sigue basando actualmente en un cálculo de probabilidades. Nuestro conocimiento de la variabilidad biológica nos impide todavía llegar a una elevada precisión. En este escenario el lanzamiento de la iniciativa para la medicina de precisión en 2015¹⁰¹ parece llegar en un momento adecuado. La iniciativa persigue una mejor evaluación del riesgo de enfermedad, una comprensión de sus mecanismos y una predicción de los mejores tratamientos.

La medicina de precisión y la medicina personalizada implican la selección de tratamientos dirigidos a las necesidades de pacientes individuales sobre la base de características genéticas, biomarcadores, peculiaridades fenotípicas o psicosociales que distinguen a un paciente determinado de otros pacientes con presentaciones clínicas similares¹⁰². La personalización de las decisiones también depende del empleo de un abordaje especializado y multidisciplinar con equipos de profesionales sanitarios que promocionen la salud y el cuidado del paciente y que tengan como objetivos primordiales las estrategias personalizadas de prevención, detección, tratamiento, rehabilitación y logro de la satisfacción de los pacientes⁵⁸.

Actualmente se considera que los equipos multidisciplinares (EMD) son un modelo óptimo para la atención a los pacientes con cáncer, ya que ofrecen decisiones consensuadas entre varios especialistas con experiencia en el manejo de la enfermedad y permiten una visión holística del paciente y su proceso desde el diagnóstico hasta el seguimiento a largo plazo¹⁰³. En el área del cáncer de tiroides la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) ha publicado recientemente una declaración de consenso sobre la definición, composición, requisitos, estructura y funcionamiento de un EMD para la atención integral de pacientes con estos tumores. El documento establece unos requisitos que deben cumplir los especialistas participantes, así como unos indicadores objetivos que reflejan la calidad profesional¹⁰⁴. Los EMD ofrecen a los clínicos un modelo transversal de organización cuya efectividad en la vida real depende en gran parte de la motivación, interés, habilidades y profesionalidad de los miembros participantes.

Las ventajas de este modelo son indudables y afectan tanto a los pacientes como a los profesionales y al sistema sanitario¹⁰⁴. Para que este modelo sea eficaz debe ser conocido y valorado primeramente por los profesionales y las autoridades sanitarias responsables. Aunque se han publicado algunos estudios que analizan la percepción de los profesionales sobre los EMD en diferentes tipos tumorales, no se había realizado hasta la fecha ningún estudio que abordara este problema en el ámbito del cáncer tiroideo. Por esta razón, diseñamos una encuesta de ámbito nacional para valorar la opinión sobre las características de profesionalidad y las ventajas de los equipos multidisciplinares para pacientes, profesionales y sistema sanitario que se distribuyó a través de diversas sociedades científicas españolas¹⁰⁵. Nuestros resultados indicaron que la capacidad para trabajar en equipo fue considerada la característica más importante que deben cumplir los profesionales por el 37,2% de los encuestados, mientras que la competencia científica fue el indicador de profesionalidad más importante para el 37,6%. Más de dos tercios de los especialistas opinaron que los EMD mejoran la elección de tratamientos y procedimientos diagnósticos, reducen la variabilidad clínica, facilitan la implementación de las guías clínicas, mejoran la formación continuada y aumentan la satisfacción de los pacientes, así como el prestigio del hospital. El grado de acuerdo con las ventajas de los EMD fue significativamente superior entre los especialistas que contaban con un EMD en su hospital¹⁰⁵.

También tuvimos la oportunidad de estudiar la situación real de los EMD relativos al cáncer de tiroides en nuestro país a través de una encuesta dirigida a los líderes de estos equipos¹⁰⁶. De las 75 unidades multidisciplinares que contestaron a nuestra encuesta el 20% fueron exclusivas de cáncer de tiroides, mientras que el resto se ocupaban también de otros tumores. Los especialistas que componían estas unidades fueron, en orden de frecuencia, endocrinólogos (100%), cirujanos (94,4%), anatomopatólogos (80,6%), radiólogos (75,0%), médicos nucleares (73,6%) y oncólogos (55,6%). El 56,9% de los EMD habían elaborado protocolos clínicos de uso local. Aparte de la discusión y toma de decisiones sobre

casos clínicos, el 45,8% de las unidades realizaban actividades docentes y el 36.1% labores de investigación. Los resultados de estas dos encuestas de ámbito nacional muestran una opinión globalmente muy favorable de los profesionales hacia el modelo de trabajo multidisciplinar y sugieren que en España se siguen las recomendaciones internacionales de abordaje multidisciplinar de los pacientes con cáncer de tiroides. En opinión de los autores, estos datos ofrecen la oportunidad de continuar con más estudios para analizar el impacto real de este alto nivel de atención en los resultados de los pacientes. Además, los responsables de los hospitales y las autoridades sanitarias deberían tener en cuenta estos hechos para favorecer y apoyar la implantación de estos equipos^{103,105,106}.

11.- CONCLUSIONES Y VISIÓN DE FUTURO

En conclusión, los resultados de las recientes investigaciones han modificado de forma radical nuestra visión de la biología y la clínica del cáncer de tiroides. Aunque existen más áreas que no se han mencionado en esta revisión, las novedades comentadas ponen de manifiesto que nuestras actitudes ante el diagnóstico, la toma de decisiones terapéuticas y el seguimiento de los pacientes ya no puede ser el mismo que hace tan sólo una década.

La tendencia de la medicina actual se centra en evitar el sobrediagnóstico y sobretratamiento de nódulos tiroideos intrascendentes y de tumores benignos o malignos que carecen de repercusión sobre la calidad de vida y la supervivencia del paciente. Se tiende a limitar el empleo de la cirugía, el radioyodo y el seguimiento exhaustivo en tumores de bajo riesgo. Se precisa, para ello, una adecuada estratificación del riesgo de cada paciente tanto en el momento del diagnóstico como a lo largo del seguimiento y utilizar de forma racional los recursos que mejor se adapten a cada situación, es decir, seguir pautas de medicina personalizada⁵⁸. Del mismo modo, hay que saber identificar con prontitud los pacientes de peor pronóstico y realizar esfuerzos para utilizar los nuevos agentes disponibles mejorando su supervivencia y minimizando los riesgos inherentes a las terapias antineoplásicas.

Las áreas de interés para futuras investigaciones en cáncer de tiroides son muy diversas. El correcto diagnóstico y la adecuada identificación de los nódulos tiroideos son problemas todavía no resueltos. Es de esperar que los estudios venideros puedan definir los abordajes más adecuados para la práctica de la ecografía tiroidea en población general, en la atención primaria y en la especializada, así como para el estudio de los hallazgos incidentales en pruebas de imagen. Las pruebas moleculares en muestras de citología deberán encontrar su ubicación en la práctica clínica real. Los resultados de la vigilancia activa en países en los que todavía esta estrategia no está implantada de forma generalizada serán muy útiles para ubicar este proceder en futuras guías nacionales e internacionales. Necesitamos también datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de la no administración de radioyodo en

pacientes de bajo riesgo. Nuestra comprensión de los procesos moleculares que conducen al origen y a la progresión de los diferentes tumores tiroideos nos proporcionará más y mejores herramientas a la hora de adaptar los tratamientos sistémicos a las firmas moleculares particulares de los pacientes con cánceres avanzados. La personalización de la práctica médica en patología tiroidea pasa también por el abordaje multidisciplinar de los pacientes mediante el trabajo en equipo de especialistas expertos, pero también comprometidos con las necesidades de los pacientes, sus inquietudes y temores^{103,105,106}.

12.- BIBLIOGRAFÍA

1. Jameson JL, Mandel SL, Weetman AP. Thyroid nodular disease and thyroid cancer. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition. New York: McGraw-Hill, 2018.
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
3. Macerola E, Poma AM, Vignali P, Basolo A, Ugolini C, Torregrossa L, Santini F, Basolo F. Molecular Genetics of Follicular-Derived Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 7;13(5):1139. doi: 10.3390/cancers13051139.
4. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, Celestino R, Almeida A, Salgado C, Eloy C, Castro P, Prazeres H, Lima J, Amaro T, Lobo C, Martins MJ, Moura M, Cavaco B, Leite V, Cameselle-Teijeiro JM, Carrilho F, Carvalheiro M, Máximo V, Sobrinho-Simões M, Soares P. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5): E754-65. doi: 10.1210/jc.2013-3734.
5. Verburg FA, Mäder U, Tanase K, Thies ED, Diessl S, Buck AK, Luster M, Reiners C. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients \geq 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):172-80. doi: 10.1210/jc.2012-2458.
6. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract*. 2000 Nov-Dec;6(6):469-76. doi: 10.4158/EP.6.6.469.

7. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA, Embia OM, Angelos P, Kaplan EL, Schechter RB. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1436-46; discussion 1446-7. doi: 10.1016/j.surg.2013.07.008.
8. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: cancer today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. <https://gco.iarc.fr/today> (visado el 5 de abril de 2021).
9. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, Orgiazzi J, Schlumberger M, Wémeau JL, Chérie-Challine L, De Vathaire F. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol*. 2004 Feb;150(2):133-9. doi: 10.1530/eje.0.1500133.
10. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May 10;295(18):2164-7. doi: 10.1001/jama.295.18.2164.
11. Baker SR, Bhatti WA. The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? *Eur J Radiol*. 2006 Oct;60(1):67-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.04.022.
12. Mevawalla N, McMullen T, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Delbridge L. Presentation of clinically solitary thyroid nodules in surgical patients. *Thyroid*. 2011 Jan;21(1):55-9. doi: 10.1089/thy.2009.0230.
13. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Las cifras del cáncer en España 2021*. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf (visitado el 12 de abril de 2021).
14. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017 Apr 4;317(13):1338-1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719.
15. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, Dal Maso L. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Apr;9(4):225-234. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
16. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994 Nov;97(5):418-28. doi: 10.1016/0002-9343(94)90321-2.
17. Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, Costante G, Meringolo D, Bruno R, Trulli F, Massa M, Maniglia A, D'Apollo R, Giacomelli L, Ronga G, Filetti S; PTC Study Group. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences

- during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):636-42. doi: 10.1210/jc.2012-3401.
18. Malandrino P, Pellegriti G, Attard M, Violi MA, Giordano C, Sciacca L, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1427-34. doi: 10.1210/jc.2012-3728.
 19. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
 20. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA Jr, Sigurdson AJ, Nikiforov YE. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):E276-85. doi: 10.1210/jc.2013-2503.
 21. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, Giordano TJ, Lloyd RV, Seethala RR, Wenig BM. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. *JAMA Oncol.* 2018 Aug 1;4(8):1125-1126. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1446.
 22. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, Barletta JA, Wenig BM, Al Ghuzlan A, Kakudo K, Giordano TJ, Alves VA, Khanafshar E, Asa SL, El-Naggar AK, Gooding WE, Hodak SP, Lloyd RV, Maytal G, Mete O, Nikiforova MN, Nosé V, Papotti M, Poller DN, Sadow PM, Tischler AS, Tuttle RM, Wall KB, LiVolsi VA, Randolph GW, Ghossein RA. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1023-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.
 23. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, Pusztaszeri MP, VandenBussche CJ, Gourmaud J, Vaickus LJ, Baloch ZW. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2016 Mar;124(3):181-7. doi: 10.1002/cncy.21631.
 24. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes.* New York: Springer, 2009.
 25. Cibas ES, Ali SZ. *The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.* *Thyroid.* 2017 Nov;27(11):1341-1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500.
 26. Nishino M, Nikiforova M. Update on Molecular Testing for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Apr;142(4):446-457. doi: 10.5858/arpa.2017-0174-RA.

27. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, Figge JJ, Mandel S, Haugen BR, Burman KD, Baloch ZW, Lloyd RV, Seethala RR, Gooding WE, Chiosea SI, Gomes-Lima C, Ferris RL, Folek JM, Khawaja RA, Kundra P, Loh KS, Marshall CB, Mayson S, McCoy KL, Nga ME, Ngiam KY, Nikiforova MN, Poehls JL, Ringel MD, Yang H, Yip L, Nikiforov YE. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):204-212. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4616.
28. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh QY, Ghossein RA, Harrell RM, Huang J, Kennedy GC, Kim SY, Kloos RT, LiVolsi VA, Randolph GW, Sadow PM, Shanik MH, Sosa JA, Traweek ST, Walsh PS, Whitney D, Yeh MW, Ladenson PW. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. *JAMA Surg.* 2018 Sep 1;153(9):817-824. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1153.
29. Labourier E, Fahey TJ 3rd. Preoperative molecular testing in thyroid nodules with Bethesda VI cytology: Clinical experience and review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2021 Apr;49(4): E175-E180. doi: 10.1002/dc.24637.
30. Tuttle RM, Morris LF, Haugen BR, Shah JP, Sosa JA, Rohren E, Subramaniam RM, Hunt JL, Perrier ND. Thyroid-Differentiated and anaplastic carcinoma. En: Amin MB et al, eds., *AJCC Cancer Staging Manual*, Eighth ed., 2017. New York: Springer. doi 10.1007/978-3-319-40618-3_73, 2017.
31. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid.* 2017 Jun;27(6):751-756. doi: 10.1089/thy.2017.0102.
32. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid cancer staging. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010; 59-64.
33. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, Morris L, Vaisman F, Corbo R, Momesso D, Vaisman M, Carvalho A, Learoyd D, Leslie WD, Nason RW, Kuk D, Wreesmann V, Morris L, Palmer FL, Ganly I, Patel SG, Singh B, Tuttle RM, Shaha AR, Gönen M, Pathak KA, Shen WT, Sywak M, Kowalski L, Freeman J, Perrier N, Shah JP. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 Mar;26(3):373-80. doi: 10.1089/thy.2015.0315.
34. Jonklaas J, Noguerras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI; National Thyroid Cancer Treatment Cooperative

- Study Group. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun; 97(6): E878-87. doi: 10.1210/jc.2011-2864.
35. Nam SH, Bae MR, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. A comparison of the 7th and 8th editions of the AJCC staging system in terms of predicting recurrence and survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol.* 2018 Dec; 87:158-164. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.003.
 36. Kim M, Kim WG, Oh HS, Park S, Kwon H, Song DE, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Sung TY, Jeon MJ. Comparison of the seventh and eighth editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control tumor-node-metastasis staging system for differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2017 Sep;27(9):1149-1155. doi: 10.1089/thy.2017.0050.
 37. Kim M, Kim YN, Kim WG, Park S, Kwon H, Jeon MJ, Ahn HS, Jung SH, Kim SW, Kim WB, Chung JH, Shong YK, Kim TH, Kim TY. Optimal cut-off age in the TNM Staging system of differentiated thyroid cancer: is 55 years better than 45 years? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Mar;86(3):438-443. doi: 10.1111/cen.13254.
 38. Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, Rossi R, Puxeddu E, Morelli S, Torlontano M, Massa M, Bellantone R, Pontecorvi A, Montesano T, Pagano L, Daniele L, Fugazzola L, Ceresini G, Bruno R, Rossetto R, Tumino S, Centanni M, Meringolo D, Castagna MG, Salvatore D, Nicolucci A, Lucisano G, Filetti S, Durante C. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocr Relat Cancer.* 2018 Mar;25(3): L7-L11. doi: 10.1530/ERC-17-0453.
 39. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
 40. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010 Dec;20(12):1341-9. doi: 10.1089/thy.2010.0178.
 41. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association management

- guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
42. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Jun;37(2):419-35, ix-x. doi: 10.1016/j.ecl.2008.02.008.
 43. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid*. 2011 Dec;21(12):1317-22. doi: 10.1089/thy.2011.0232.
 44. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):132-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x.
 45. Tuttle RM. Optimal management of a biochemical incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer: aggressive treatment or cautious observation? *Endocrine*. 2014 Aug;46(3):363-4. doi: 10.1007/s12020-014-0213-2.
 46. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):401-21. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.010.
 47. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2692-700. doi: 10.1210/jc.2015-4290.
 48. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005 Jan;12(1):81-9. doi: 10.1007/s10434-004-1165-1.
 49. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008 Dec;144(6):980-7; discussion 987-8. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.035.
 50. Díez JJ, Oleaga A, Álvarez-Escolá C, Martín T, Galofré JC; en representación del Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Endocrinol Nutr*. 2015 Jun-Jul;62(6):e57-72. doi: 10.1016/j.endonu.2015.02.006.

51. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus SY, De Wailly P, Beaulieu A, Tanda ML, Sessa F. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)- a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Feb;399(2):165-84. doi: 10.1007/s00423-013-1140-z.
52. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007 Sep;246(3):375-81; discussion 381-4. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697d9.
53. Lee J, Park JH, Lee CR, Chung WY, Park CS. Long-term outcomes of total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid microcarcinoma: comparative analysis after propensity score matching. *Thyroid.* 2013 Nov;23(11):1408-15. doi: 10.1089/thy.2012.0463.
54. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Nov;136(11):1055-61. doi: 10.1001/archoto.2010.181.
55. Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Risk-adapted management of papillary thyroid carcinoma according to our own risk group classification system: is thyroid lobectomy the treatment of choice for low-risk patients? *Surgery.* 2014 Dec;156(6):1579-88; discussion 1588-9. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.060.
56. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Witcher MM, Tuttle RM, Shaha A, Shah JP. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery.* 2012 Apr;151(4):571-9. doi: 10.1016/j.surg.2011.08.016.
57. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, Park S, Kim M, Song DE, Sung TY, Yoon JH, Hong SJ, Kim TY, Shong YK, Kim WB. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2017 Apr;176(4):371-378. doi: 10.1530/EJE-16-0845.
58. Zafon C, Díez JJ, Galofré JC, Cooper DS. Nodular thyroid disease and thyroid cancer in the era of precision medicine. *Eur Thyroid J.* 2017 Apr;6(2):65-74. doi: 10.1159/000457793.
59. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122. doi: 10.1111/cen.12515.
60. Jeon YW, Gwak HG, Lim ST, Schneider J, Suh YJ. Long-term prognosis of unilateral and multifocal papillary thyroid microcarcinoma after unilateral lobectomy versus total

- thyroidectomy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Sep;26(9):2952-2958. doi: 10.1245/s10434-019-07482-w.
61. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Uruno T, Suzuki A, Magoshi S, Akaishi J, Masaki C, Kawano M, Suganuma N, Rino Y, Masuda M, Kameyama K, Takami H, Ito K. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014 Jan;38(1):68-79. doi: 10.1007/s00268-013-2224-1.
 62. Díez JJ, Alcázar V, Iglesias P, Romero-Lluch A, Sastre J, Corral BP, Zafón C, Galofré JC, Pamplona MJ. Thyroid lobectomy in patients with differentiated thyroid cancer: an analysis of the clinical outcomes in a nationwide multicenter study. *Gland Surg*. 2021 Feb;10(2):678-689. doi: 10.21037/gs-20-712.
 63. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, Doi SAR. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 20;34(30):3672-3679. doi: 10.1200/JCO.2016.67.7419.
 64. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18;375(7):614-7. doi: 10.1056/NEJMp1604412.
 65. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Apr;140(4):317-22. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1.
 66. 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 Jun;34(6):1222-31. doi: 10.1007/s00268-009-0359-x.
 67. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014 Jan;24(1):27-34. doi: 10.1089/thy.2013.0367.
 68. 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 Jan;26(1):144-9. doi: 10.1089/thy.2015.0178.
 69. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk stratification in differentiated thyroid cancer: from detection to final follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar 15;104(9):4087-100. doi: 10.1210/jc.2019-00177.
 70. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, Oda H, Yamamoto M, Sasai H, Masuoka H, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Miya A. 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 Apr;28(4):488-495. doi: 10.1089/thy.2017.0448.
71. Oh HS, Ha J, Kim HI, Kim TH, Kim WG, Lim DJ, Kim TY, Kim SW, Kim WB, Shong YK, Chung JH, Baek JH. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a multi-center cohort study in Korea. *Thyroid*. 2018 Dec;28(12):1587-1594. doi: 10.1089/thy.2018.0263.
72. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg*. 2014 Mar;38(3):673-8. doi: 10.1007/s00268-013-2335-8.
73. Sakai T, Sugitani I, Ebina A, Fukuoka O, Toda K, Mitani H, Yamada K. Active surveillance for T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2019 Jan;29(1):59-63. doi: 10.1089/thy.2018.0462.
74. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, Untch B, Ganly I, Shaha AR, Shah JP, Pace M, Li D, Bach A, Lin O, Whiting A, Ghossein R, Landa I, Sabra M, Boucai L, Fish S, Morris LGT. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Oct 1;143(10):1015-1020. doi: 10.1001/jamaoto.2017.1442.
75. Sanabria A. Active surveillance in thyroid microcarcinoma in a Latin-American cohort. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Oct 1;144(10):947-948. doi: 10.1001/jamaoto.2018.1663.
76. Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: not easily accepted but possible in Latin America. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 Sep 2;63(5):462-469. doi: 10.20945/2359-3997000000168.
77. Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, Matrone A, Agate L, Bottici V, Viola D, Cappagli V, Valerio L, Giani C, Puleo L, Lorusso L, Piaggi P, Torregrossa L, Basolo F, Vitti P, Tuttle RM, Elisei R. Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at a single Italian center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3): dgz113. doi: 10.1210/clinem/dgz113.
78. Scherer LD, Caverly TJ, Burke J, Zikmund-Fisher BJ, Kullgren JT, Steinley D, McCarthy DM, Roney M, Fagerlin A. Development of the medical maximizer-minimizer scale. *Health Psychol*. 2016 Nov;35(11):1276-1287. doi: 10.1037/hea0000417.
79. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, Oda H, Yamamoto M, Sasai H, Higashiyama T, Masuoka H, Fukushima M, Kihara M, Miya A. Natural history of papillary thyroid microcarcinoma: Kinetic analyses on tumor volume during active surveillance and before presentation. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):25-30. doi: 10.1016/j.surg.2018.07.045

80. Díez JJ, Grande E, Iglesias P. Ablación posquirúrgica con radioyodo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jan 6;144(1):35-41. doi: 10.1016/j.medcli.2014.01.009.
81. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E; European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Oct;35(10):1941-59. doi: 10.1007/s00259-008-0883-1.
82. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med*. 2012 Oct;53(10):1633-51. doi: 10.2967/jnumed.112.105148.
83. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, Dickson P, Duh QY, Ehya H, Goldner W, Haymart M, Hoh C, Hunt JP, Iagaru A, Kandeel F, Kopp P, Lamonica DM, McIver B, Raeburn CD, Ridge JA, Ringel MD, Scheri RP, Shah JP, Sippel R, Smallridge RC, Sturgeon C, Wang TN, Wirth LJ, Wong RJ, Johnson-Chilla A, Hoffmann KG, Gurski LA. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Dec;16(12):1429-1440. doi: 10.6004/jnccn.2018.0089.
84. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schvartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E; Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1663-73. doi: 10.1056/NEJMoa1108586.
85. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, Smellie J, Franklyn JA, John R, Nutting CM, Newbold K, Lemon C, Gerrard G, Abdel-Hamid A, Hardman J, Macias E, Roques T, Whitaker S, Vijayan R, Alvarez P, Beare S, Forsyth S, Kadalayil L, Hackshaw A. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1674-85. doi: 10.1056/NEJMoa1109589.
86. Valachis A, Nearchou A. High versus low radioiodine activity in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Acta Oncol*. 2013 Aug;52(6):1055-61. doi: 10.3109/0284186X.2012.742959.
87. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, Wang H. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):1353-60. doi: 10.1210/jc.2012-3682.

88. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, Rusu D, Godbert Y, Buffet C, Schwartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Toubert ME, Kelly A, Benhamou E, Borget I. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug;6(8):618-626. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30113-X.
89. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jan;7(1):44-51. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30306-1.
90. Grande E, Díez JJ, Zafon C, Capdevila J. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. *J Thyroid Res.* 2012;2012: 847108. doi: 10.1155/2012/847108.
91. Oba T, Chino T, Soma A, Shimizu T, Ono M, Ito T, Kanai T, Maeno K, Ito KI. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J.* 2020 Dec 28;67(12):1215-1226. doi: 10.1507/endocrj. EJ20-0171.
92. Gild ML, Tsang VHM, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Apr;17(4):225-234. doi: 10.1038/s41574-020-00465-y.
93. Agrawal VR, Jodon G, Mushtaq R, Bowles DW. Update on multikinase inhibitor therapy for differentiated thyroid cancer. *Drugs Today (Barc).* 2018 Sep;54(9):535-545. doi: 10.1358/dot.2018.54.9.2878150.
94. Lorusso L, Cappagli V, Valerio L, Giani C, Viola D, Puleo L, Gambale C, Minaldi E, Campopiano MC, Matrone A, Bottici V, Agate L, Molinaro E, Elisei R. Thyroid Cancers: From Surgery to Current and Future Systemic Therapies through Their Molecular Identities. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 18;22(6):3117. doi: 10.3390/ijms22063117.
95. Drusbosky LM, Rodriguez E, Dawar R, Ikpeazu CV. Therapeutic strategies in RET gene rearranged non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2021 Mar 26;14(1):50. doi: 10.1186/s13045-021-01063-9
96. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1;40(6):1573-1604. doi: 10.1210/er.2019-00007.
97. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, Aggarwal RR, Lin CC, Prawira A, de Braud F, Tamura K, Doi T, Piha-Paul SA, Gilbert J, Saraf S, Thanigaimani P, Cheng JD, Keam B. Safety and

- antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2019 Mar 4;19(1):196. doi: 10.1186/s12885-019-5380-3.
98. Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe M, Busaidy NL, Ferrarotto R, Habra MA, Zafereo M, Williams MD, Gunn GB, Grosu H, Skinner HD, Sturgis EM, Gross N, Cabanillas ME. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018 Jul 11;6(1):68. doi: 10.1186/s40425-018-0378-y.
99. Verburg FA, Amthauer H, Binse I, Brink I, Buck A, Darr A, Dierks C, Koch C, König U, Kreissl MC, Luster M, Reuter C, Scheidhauer K, Willenberg HS, Zielke A, Schott M. Questions and Controversies in the Clinical Application of Tyrosine Kinase Inhibitors to Treat Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: Expert Perspectives. *Horm Metab Res*. 2021 Mar;53(3):149-160. doi: 10.1055/a-1380-4154.
100. Galofré JC, Díez JJ, Cooper DS. Thyroid dysfunction in the era of precision medicine. *Endocrinol Nutr*. 2016 Aug-Sep;63(7):354-63. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.009.
101. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):793-5. doi: 10.1056/NEJMp1500523.
102. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine-personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2229-34. doi: 10.1056/NEJMs1503104.
103. Díez JJ, Grande E, Alonso T, Iglesias P. Abordaje multidisciplinar en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con tumores endocrinos. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jul 6;145(1):36-41. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2014.12.014.
104. Díez JJ, Galofré JC, Oleaga A, Grande E, Mitjavila M, Moreno P; Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Declaración de consenso para la acreditación de unidades multidisciplinarias en cáncer de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2016 Mar;63(3):e1-15. doi: 10.1016/j.endonu.2015.07.005.
105. Díez JJ, Galofré JC, Oleaga A, Grande E, Mitjavila M, Moreno P. Characteristics of professionalism of specialists and advantages of multidisciplinary teams in thyroid cancer: results of a national opinion survey. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019 Feb;66(2):74-82. doi: 10.1016/j.endinu.2018.10.009.
106. Díez JJ, Galofré JC, Oleaga A, Grande E, Mitjavila M, Moreno P. Results of a nationwide survey on multidisciplinary teams on thyroid cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2019 Oct;21(10):1319-1326. doi: 10.1007/s12094-019-02056-4.

Tabla 1. Clasificación de los tumores malignos tiroideos

Tipos tumorales	Frecuencia aproximada (%)
Derivados de células foliculares	
Carcinoma papilar	80-85
Carcinoma folicular	2-7
Carcinoma de células de Hürthle (oncocíticos)	
Carcinoma pobremente diferenciado	3-5
Carcinoma anaplásico (indiferenciado)	1
Derivados de células C	
Carcinoma medular	<10
Otros tumores malignos	
Linfoma	1
Metástasis	
Otros	

Adaptado de Jameson et al.¹

Tabla 2. Sistema de Bethesda para la citopatología tiroidea (clasificación de 2017)

Categoría diagnóstica	ROM con NIFTP≠Ca	ROM con NIFTP=Ca	Manejo habitual
I. No diagnóstica o insatisfactoria	5-10	5-10	Repetir PAAF ecoguiada
II. Benigna	0-3	0-3	Seguimiento clínico y ecográfico
III. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto	6-18	10-30	Repetir PAAF, pruebas moleculares o lobectomía
IV. Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular	10-40	25-40	Pruebas moleculares, lobectomía
V. Sospechosa de malignidad	45-60	50-75	Tiroidectomía casi total o lobectomía
VI. Maligna	94-96	97-99	Tiroidectomía casi total o lobectomía

Adaptado de Cibas y Ali²⁵

Abreviaturas: ROM, riesgo de malignidad; NIFTP, neoplasia folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar; PAAF, punción-aspiración con aguja fina

Tabla 3. Sistema de estratificación del riesgo inicial de la American Thyroid Association (ATA).
 Criterios de 2009 con las modificaciones propuestas en 2015

Bajo riesgo
<ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinoma papilar de tiroides (se deben cumplir todas las características): <ul style="list-style-type: none"> • No metástasis locales o a distancia. • Todo el tumor ha sido macroscópicamente extirpado (R0 o R1). • No existe invasión de tejidos o estructuras locorregionales. • El tumor no presenta histología agresiva (células altas, células columnares, esclerosante difusa, variante en tachuela, elementos pobremente diferenciados) o invasión vascular. • Si se administra radioyodo: no captación fuera del lecho tiroideo en el rastreo posterior. • Clínicamente N0 o patológicamente N1 con 5 o menos micrometástasis ganglionares (<0,2 cm de diámetro mayor)* 2. Variante folicular intratiroidea y encapsulada del carcinoma papilar de tiroides* 3. Carcinoma folicular de tiroides bien diferenciado intratiroideo con invasión capsular y ninguna o mínima (<4 focos) invasión vascular* 4. Microcarcinoma papilar intratiroideo, unifocal o multifocal, incluyendo mutación V600E del gen <i>BRAF</i> (si se conoce)*
Riesgo intermedio (se debe cumplir al menos una característica)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Invasión microscópica del tumor en tejidos blandos peritiroideos (T3) en la cirugía inicial. 2. Metástasis en ganglios linfáticos cervicales (N1a o N1b) o captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo en el primer RCT realizado después de la ablación de restos. 3. Histología agresiva (células altas, variante en tachuela, esclerosante difusa, células columnares) 4. Carcinoma papilar con invasión vascular. 5. Clínicamente N1 o patológicamente N1 con más de 5 ganglios afectados de <3 cm de diámetro mayor* 6. Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y <i>BRAF</i>^{V600E} mutado (si se conoce)*
Riesgo alto (se debe cumplir cualquiera de las siguientes características)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Extensión extratiroidea macroscópica 2. Resección tumoral incompleta (R2) 3. Metástasis a distancia (M1) 4. Tiroglobulina inadecuadamente elevada con relación al rastreo post-tratamiento 5. Patológicamente N1 con cualquier metástasis ganglionar de ≥3 cm de diámetro mayor* 6. Carcinoma folicular de tiroides con invasión vascular extensa (>4 focos de invasión vascular)*

Adaptado de Haugen et al.⁴¹

*Modificaciones propuestas en 2015 que no figuraban en los criterios de 2009

Tabla 4. Tipos de respuesta en la estratificación dinámica del riesgo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides

Respuesta	Concepto	Repercusión
Excelente	No evidencia de enfermedad clínica, bioquímica o estructural	Tasa de recidivas muy baja
Bioquímica incompleta	Tg anormalmente elevada (o aTg en aumento) en ausencia de enfermedad localizable	Muchos pasan espontáneamente a NEE
Estructural incompleta	Enfermedad persistente o metástasis locorregionales o a distancia persistentes o nuevas (con o sin Tg o aTg anormales)	Curación improbable. Mortalidad significativa
Indeterminada	Hallazgos estructurales o bioquímicos que no pueden ser clasificados con seguridad como benignos o malignos	La mayoría finalizan en NEE. Sólo unos pocos progresan

Adaptado de Tuttle et al.⁴⁰ y Momeso y Tuttle⁴⁶.

Abreviaturas: Tg, tiroglobulina; aTg, anticuerpos anti-tiroglobulina; NEE, no evidencia de enfermedad

Tabla 5. Implicaciones prácticas para el seguimiento según el tipo de respuesta establecido en la estratificación dinámica del riesgo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides

Respuesta	Riesgo	Implicaciones para el seguimiento
Excelente	Recidiva, 1-4%. Mortalidad específica, <1%	Disminución en la intensidad y frecuencia del seguimiento y del grado de supresión de TSH.
Bioquímica incompleta	NEE de forma espontánea, 30%. NEE tras tratamiento adicional, 20%. Enfermedad estructural, 20%. Mortalidad específica, <1%.	Si Tg estable o descendente: observación con supresión de TSH en la mayoría. Si Tg o aTg ascendente: pruebas diagnósticas adicionales y tratamiento en su caso.
Estructural incompleta	Enfermedad persistente a pesar del tratamiento, 50-85%. Mortalidad específica, hasta 11% con metástasis locorregionales y 50% con metástasis a distancia.	Tratamiento adicional u observación dependiendo de factores clínico-patológicos (tamaño, localización, progresión, avidéz por radioyodo o por ¹⁸ F-FDG e histología).
Indeterminada	Enfermedad estructural, 15-20%. Estabilidad o resolución en el resto. Mortalidad específica, <1%	Requiere observación continuada con pruebas de imagen seriadas de las lesiones no específicas y Tg sérica. Los hallazgos no específicos que cambian a sospechosos deben evaluarse con otras pruebas de imagen o biopsia.

Adaptado de Tuttle et al.⁴⁰ y Momeso y Tuttle⁴⁶.

Abreviaturas: TSH, tirotropina; NEE, no evidencia de enfermedad; Tg, tiroglobulina; aTg, anticuerpos anti-tiroglobulina; FDG, fluorodesoxiglucosa

Tabla 6. Progresión tumoral durante la vigilancia activa en el carcinoma papilar de tiroides

País	Autor	Núm	Tamaño tumoral (cm)	Seguimiento (años)	Aumento ≥ 3 mm (%)	Estabilidad	Descenso ≥ 3 mm (%)	Metástasis ganglionares (%)
Corea	Kwon et al. 2017 ⁵⁷	192	≤ 1	2,5	2	95	3	0,5
Corea	Oh et al. 2018 ⁷¹	370	≤ 1	2,7	4	96	-	1
Japón	Ito et al. 2014 ⁶⁷	123	≤ 1	5	5	95	-	2
		5		10	8	92	-	4
Japón	Sugitani et al. 2014 ⁷²	415	≤ 1	6,5	6	91	3	1
Japón	Sakai et al. 2019 ⁷³	61	1-2	7	7	93	-	3
Japón	Sakai et al. 2019 ⁷³	360	≤ 1	7	8	92	-	1
USA	Tuttle et al. 2017 ⁷⁴	291	$\leq 1,5$	2	4	92	4	0
Colombia	Sanabria et al. 2018 ⁷⁵	57	$\leq 1,5$	1	4	93	-	0
Argentina	Smulever et al. 2019 ⁷⁶	34	$\leq 1,5$	4,6	17	74	9	0
Italia	Molinaro et al. 2020 ⁷⁷	93	$\leq 1,3$	19 m	2	97	-	1

Tabla 7. Criterios para la toma de decisiones clínicas en el abordaje mediante vigilancia activa

Característica	Criterio
Características del equipo médico	
Ideal	Experiencia en abordaje multidisciplinar
	Ecografía cervical de alta calidad
	Recolección de datos prospectivos
	Programación adecuada para garantizar el seguimiento
Adecuado	Endocrinólogo o cirujano con experiencia
	Ecografía cervical de rutina disponible
Inadecuado	Ecografía cervical fiable no disponible
	Escasa experiencia en el manejo del cáncer de tiroides
Características del paciente	
Ideal	Paciente mayor con carcinoma papilar solitario probable o demostrado
	Márgenes bien definidos, no adyacente a la cápsula
	Confinado al parénquima
Adecuado	Joven, con enfermedad multifocal
	Adyacente a la cápsula en sitios no críticos
	Fenotipo molecular más agresivo
Inadecuado	Hallazgos ecográficos que hacen difícil el seguimiento
	Tumor en localización subcapsular crítica (tráquea, nervio recurrente)
	Extensión fuera del tiroides
	Progresión en exploraciones seriadas

Adaptado de Brito et al.⁶⁸

	EANM 2008 ⁸¹	SNMMI 2012 ⁸²	BTA 2014 ⁵⁹	ATA 2015 ⁴¹	NCCN 2018 ⁸³
Riesgo bajo T1a*	No	No	No	No	No
Riesgo bajo T1b-T2, N0	Sí	Sí (controvertido)	Selectivo	No	Tg postQ <1 ng/ml: No Tg postQ <5-10 ng/ml: Selectivo
Riesgo intermedio T3, N1	Sí	Sí	N1: Selectivo T3 >4 cm: Sí	Selectivo	N1: Selectivo T3 >4 cm: Sí Tg postQ >5-10 ng/ml: Sí
Riesgo algo T4, M1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla 8. Indicaciones para el empleo de radioyodo según las guías clínicas internacionales

Abreviaturas: EANM, European Association of Nuclear Medicine; SNMMI, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; BTA, British Thyroid Association; ATA, American Thyroid Association; NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; T1a, tumor ≤ 1 cm; T1b, tumor >1 cm y ≤ 2 cm; T2, tumor >2 y ≤ 4 cm; T3, tumor >4 cm; T4, tumor con invasión extratiroidea; N1, presencia de metástasis ganglionares; M1, presencia de metástasis a distancia; Tg postQ, concentración de tiroglobulina a las 6-12 semanas de la tiroidectomía

*En ausencia de características de riesgo