

# FRECUENCIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS DEL CARCINOMA DE TIROIDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL 450 EN LA CIUDAD DE DURANGO, MÉXICO

Edgar García-Torres<sup>1</sup>, Graciela Zambrano-Galván<sup>2</sup>, Juan Carlos Cuevas-González<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México. <sup>2</sup>Centro de Investigación en Alimentos y Nutrición, Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México. <sup>3</sup>Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(2): 97-104

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir los hallazgos clínicos del carcinoma de tiroides (CT) en el Hospital General 450 de la ciudad de Durango, México.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, de revisión de historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de CT que acudieron al hospital dentro del periodo comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014. Las variables a considerar fueron: edad, sexo, número de casos por año, tiempo de evolución, tipo de abordaje quirúrgico para la resección, zona de lesión y la variante histopatológica.

**Resultados:** El total de pacientes diagnosticados con CT en el periodo fue de 59 (92% mujeres y 8% hombres) con una edad de  $43,37 \pm 16,72$  años. Los años con mayor número de casos fueron 2006 y 2010. El 36% de los casos tenía un tiempo de evolución mayor a 1 año, siendo la escisión parcial la técnica más utilizada (50%) y el lóbulo derecho el más afectado (37%). La variante de CT más frecuente fue el carcinoma papilar con 80% y hubo metástasis en el 23,7% de los casos.

**Conclusión:** La presentación del CT en los últimos años no ha tenido un incremento importante en la región, sin embargo, es importante tener un conocimiento de la diversificación histológica con que cuenta esta neoplasia tiroidea, que permita establecer guías de atención dirigidas a la prevención, monitoreo, tratamiento oportuno y eficaz de la población.

**Palabras Clave:** Carcinoma de tiroides, hallazgos clínicos.

## FREQUENCY AND CLINICAL FINDINGS OF THYROID CARCINOMA IN PATIENTS AT THE 450 GENERAL HOSPITAL IN THE CITY OF DURANGO, MEXICO

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the clinical findings of thyroid carcinoma (TC) in the General Hospital 450 of Durango City, México.

**Methods:** A descriptive, observational, and retrospective study of the medical records of all patients diagnosed with TC who attended the hospital within the period from January 1, 2005 to December 31, 2014 was carried out. The variables to consider were: age, sex, number of cases per year, evolution time, type of surgical approach for

---

Artículo recibido en: Octubre 2020. Aceptado para publicación en: Febrero 2021  
Dirigir correspondencia a: Graciela Zambrano Galván. E-mail: gzambrano@ujed.mx

resection, area of injury and histopathological variant.

**Results:** The total number of patients diagnosed with TC in the period was 59 (92% women and 8% men) with an age of  $43.37 \pm 16.72$  years. The years with the highest number of cases were 2006 and 2010. Thirty six percent of the cases had an evolution time greater than 1 year, with partial excision being the most widely used technique (50%) and the right lobe the most affected (37%). The most frequent type of TC was papillary carcinoma with 80% and there were metastases in 23.7% of the cases.

**Conclusion:** The presentation of the TC in recent years has not had a significant increase in the region, however, it is important to have a knowledge of the histological diversification of this thyroid neoplasm, which allows establishing care guidelines aimed at the prevention, monitoring and timely and effective treatment of the population.

**Keywords:** Thyroid carcinoma; clinical findings.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides (CT) es la principal neoplasia que afecta al sistema endocrino, a nivel mundial ostenta el 2,1% del total de lesiones malignas que se desarrollan en el organismo<sup>1</sup>. En el 2018 se registró una prevalencia de 3,7% de manera global<sup>2</sup>. En Estados Unidos alcanzó el 3,6% para tumoraciones de novo<sup>3,4</sup>, y en México, se encuentra en el tercer puesto con un 7,06%, siendo más prevalente en mujeres<sup>2</sup>. Esta enfermedad se desarrolla con un pronóstico favorable (98% de supervivencia), el cual puede variar dependiendo de factores como edad, sexo y tipo histológico<sup>5,6</sup>. El carcinoma papilar de tiroides (CPT) corresponde al tipo histológico de CT bien diferenciado más común y prevalente (90%), seguido por el folicular (CF) con el 30%<sup>7,8</sup>. Ambos se originan de epitelios foliculares, sin embargo, el CPT manifiesta un comportamiento histológico muy variado que le confiere cambios estructurales y evolución agresiva con mal pronóstico en algunos casos<sup>9,10</sup>. Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas, esto puede deberse principalmente al incremento en el uso de las técnicas de imagenología de última generación que permite detectar este tipo de lesiones como hallazgos secundarios, pero también existen, de manera establecida, factores del medio ambiente

cuyo efecto es condicionante para su desarrollo, como son la exposición a radiación ionizante, contacto con xenobióticos y la ingesta de yodo<sup>11,12</sup>.

Por lo anterior, se considera relevante realizar este estudio para describir los hallazgos clínicos del CT en nuestra región, con énfasis en sus variantes histológicas, la manifestación clínica y su comportamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en pacientes que acudieron a consulta para evaluación, diagnóstico y tratamiento quirúrgico de CT en el Hospital General 450 de la Ciudad de Durango, México, dentro del periodo del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014 (10 años).

Siguiendo las consideraciones éticas de acuerdo con la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, y previa autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital General 450 (número de registro único 405/014), se incluyeron las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de CT que acudieron dentro del periodo mencionado. Las variables a considerar fueron: edad, sexo, número de

casos por año, tiempo de evolución, tipo de abordaje quirúrgico para la resección, zona de lesión en glándula tiroides (GT) y la variante histopatológica de CT. Para el diagnóstico de CT se utilizó la clasificación de los tumores de los órganos endocrinos del 2017 de la Organización mundial de la salud<sup>9</sup>, y fue realizado por patólogos clínicos adscritos al hospital.

La recolección de datos se hizo mediante el escrutinio de archivos e historias clínicas, así como de reportes finales de las biopsias. Toda la información se procesó en el paquete estadístico de acceso libre Epidat 4.0. Los datos de variables continuas se muestran en media y desviación estándar, y de variables categóricas en números absolutos y porcentuales; para establecer la asociación entre las variables categóricas, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS

Las características generales del total de pacientes diagnosticados con CT se presentan en la Tabla I. Es importante mencionar que el 78% tenía una edad < 55 años, mientras que el 22% contaba con una edad ≥ 55 años; 92%, 54 pacientes fueron mujeres y 8%, solo 5 pacientes, hombres.

**Tabla I.** Características generales de los pacientes con carcinoma de tiroides

	n (%)	Edad (años)
Mujeres	54 (92%)	43,18 ± 16,82
Hombres	5 (8%)	45,40 ± 17,38
Total	59 (100%)	43,37 ± 16,72

Los años con mayor número de casos de CT fueron 2006 (n=11) y 2010 (n=11), en segundo lugar el año 2007 (n=9) y el tercer lugar fue ocupado por el año 2009 (n=8). El tiempo de evolución de la tumoración se dividió en tres etapas: < 1 año, 1 año, > 1 año y sin información, encontrando que el 36% de los casos registrados tenían un tiempo de evolución > a 1 año, sin embargo es importante mencionar que el 47% de los archivos e historias

clínicas no presentaban esta información.

En la clasificación del abordaje quirúrgico para la resección de la tumoración, se observó que en el 58% se realizó la escisión parcial seguida de la escisión total (37%), y la intervención incisional fue la que presentó menor porcentaje. El lóbulo derecho fue la zona de afección más frecuente (37%), seguido del lóbulo izquierdo con el 15%, mientras que el 44% de los archivos e historias clínicas no presentan esta información.

Al analizar el tipo de diferenciación histológica del CT, se encontró que el 100% corresponde a carcinomas diferenciados de tiroides originados de células foliculares. Los tipos de CT más frecuentes fueron el CPT con 80% (n=47) seguido del CF (20%). La Tabla II muestra las variantes histológicas encontradas en CPT, mientras que para el CF no se encontraron variantes histológicas. La variante clásica del CPT fue ampliamente la más frecuente, en el 75% de los casos, seguida por la variante de patrón papilar y folicular en el 11%.

**Tabla II.** Tipos histológicos de Carcinoma Papilar de Tiroides

	n=47	%
<b>Clásico</b>	<b>35</b>	<b>75</b>
<b>Otras Variantes</b>		
Patrón papilar y folicular	5	11
Microcarcinoma	2	4
Papilar encapsulado	2	4
Papilar esclerosante	1	2
Papilar de células altas	2	4

El desarrollo de metástasis fue observado en el 24% del total de casos. La zona de afectación más frecuente fue el cuello, específicamente en los ganglios cervicales, y con menor frecuencia las metástasis a distancia, que incluyeron a la región supraclavicular y la región sacra (Tabla III). Como dato importante, las mujeres presentaron una leve mayor frecuencia de metástasis (Tabla IV), además, el grupo de edad menor a 55 años registró 10 casos (21,7%) con metástasis, mientras que

para el grupo mayor de 55 años se observaron 4 casos (30,7%) con esta condición (Tabla V). No hubo asociación estadística significativa.

## DISCUSIÓN

En el caso específico del CT, la edad del paciente al diagnóstico es fundamental para el pronóstico, siendo de 30 años para mujeres y 45 años para hombres<sup>13</sup>. En este estudio la edad para hombres fue concordante con la literatura, no así para las mujeres. Al respecto, la American Joint Committee on Cancer (AJCC, por sus siglas en inglés), tiene una actualización importante sobre la estadificación T (Tumor), N (Nódulo) y M (Metástasis), estableciendo la edad de corte con mejor pronóstico para <55 años, y para >55 años un pronóstico menos alentador<sup>14</sup>. Algunos estudios sugieren la relación entre la edad avanzada de diagnóstico y un pronóstico desfavorable<sup>15</sup>. Sin embargo, existe controversia en esta relación ya que algunos estudios indican una presentación muy variada de la enfermedad, como es el caso de la probabilidad de desarrollar patrones nodulares de comportamiento poco agresivo a mayor edad del paciente<sup>16</sup>. En el presente estudio se encontró una baja frecuencia de metástasis en pacientes del grupo mayor de 55 años, no diferente estadísticamente a la de los menores de 55 años, siguiendo el patrón antes mencionado.

El desarrollo del CT se presenta hasta 3-4 veces más en mujeres que en hombres. En

Estados Unidos, el sexo femenino ocupa el 5,6% de los casos mientras que los hombres representan el 1,7%<sup>3</sup>, siendo similares los resultados obtenidos en este estudio<sup>13</sup>.

La incidencia del CT había sido estable, sin embargo, a partir de 1990 se comienza a reportar un aumento. Dentro de los factores, se sugieren como uno importante el sobre diagnóstico, resultado del hallazgo de tumoraciones diminutas, sin signos y síntomas por medio de avances tecnológicos de imagenología, enfermedades como obesidad y diabetes, cambios alimenticios y exposición temprana a radiación ionizante<sup>17,18</sup>. En lo que respecta al Hospital General 450 de la ciudad de Durango, México, en el periodo comprendido del estudio, se observa una tendencia a la baja en el número de casos de CT atendidos, siendo diferente a Estados Unidos, Reino Unido y Asia<sup>19</sup>. Sin embargo un metaanálisis realizado sobre la incidencia de CT indica que en las últimas 6 décadas a nivel mundial no ha cambiado de manera significativa<sup>20</sup>.

Por otra parte, en el presente estudio, el 36% de los pacientes manifestó haber detectado el inicio de la lesión con una duración mayor a 1 año; al respecto la literatura reporta que el tiempo de evolución desde el diagnóstico, tiene su importancia en el desarrollo, pronóstico y supervivencia del CT<sup>21</sup>, lo cual nos indica que las acciones preventivas y la terapéutica de detección pudieran estar desatendidas en la unidad médica donde se realizó el estudio.

**Tabla III.** Frecuencia de la presencia de metástasis en Carcinoma Tiroideo

	n=14	%	Zona de metástasis	
			Ganglio supraclavicular	Ganglio cervical
<b>Papilar clásico</b>	<b>12</b>	<b>86</b>	<b>1(11)</b>	<b>11(92)</b>
<b>Folicular clásico</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>Región ósea sacra 1 (50)</b>	<b>Ganglio cervical 1 (50)</b>

Datos en n %

**Tabla IV.** Distribución del CT por tipo histológico y presencia de metástasis según el sexo

Tipo histológico	Masculino n=5 (8)	Femenino n=54 (92)	p Valor
<b>Ca. Papilar Clásico</b>	2 (40)	33 (61)	0,64†
<b>Ca. Papilar Otras Variantes</b>	1 (20)	11 (20)	
<b>Ca. Folicular</b>	2 (40)	10 (19)	
<b>Metástasis</b>	1 (20)	13 (24)	

Datos en n %. Prueba exacta de Fisher †

**Tabla V.** Distribución del CT por tipo histológico y presencia de metástasis según los grupos etarios.

Tipo histológico	Menor 55 años n=46	Mayor e igual 55 años n=13	p Valor
<b>Ca. Papilar Clásico</b>	25 (54,4)	33 (61)	0,52†
<b>Ca. Papilar Otras Variantes</b>	10 (21,7)	2 (15,4)	
<b>Ca. Folicular</b>	11 (23,9)	1(7,7)	
<b>Metástasis</b>	10 (21,7)	4 (30,7)	

Datos en n %. Prueba exacta de Fisher †

Se han propuesto por parte de organizaciones oncológicas, guías de atención, manejo y tratamiento del CT que depende de la edad del paciente, la etapa y el tipo histológico<sup>22</sup>. La cirugía es el tratamiento de elección en neoplasias con un tamaño superior a 2 cm, el abordaje quirúrgico contempla la resección total de la glándula (tiroidectomía total), una resección parcial (hemitiroidectomía o lobectomía tiroidea) y dependiendo de la diseminación, se decide eliminar nódulos solitarios o cadenas ganglionares afectadas<sup>23</sup>. En general, la cirugía está indicada para casos de CT con invasión y características histológicas agresivas. Otros tratamientos complementarios señalan la ablación con yodo radioactivo, la administración de inhibidores de la tirosina cinasa, únicamente para CT diferenciados, y por último la radioterapia<sup>24</sup>. Se ha propuesto una nueva modalidad de diagnóstico estratificando el

riesgo utilizando un radiofármaco (18F-FDG), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada que evalúan la extensión e intensidad de actividad metastásica en el organismo<sup>25</sup>. En el presente estudio el abordaje quirúrgico total y parcial fueron las vías de tratamiento lo cual puede estar ligado a las consultas médicas tardías y a las características indolentes de la neoplasia, lo que condicionaría una intervención en etapas muy avanzadas de la lesión.

Anatómicamente, la glándula tiroides cuenta con dos lóbulos unidos por un istmo que en ocasiones, muestra un lóbulo piramidal<sup>26</sup>. El CT afecta usualmente a uno o dos lóbulos; existen reportes que mencionan el desarrollo de CT en el lóbulo piramidal<sup>27</sup>. La prevalencia de CT en la zona del istmo oscila del 1-9,2%, con aparente invasión



a tejidos adyacentes y de la cápsula tiroidea, y donde se sugiere la intervención quirúrgica total y de nódulos centrales como medida profiláctica<sup>28,29</sup>. El presente estudio muestra que el lóbulo con mayor afectación con CT fue el derecho, y solo se presentó un bajo porcentaje de lesión en el istmo y de afectación bilobular. Un gran porcentaje corresponde a lesiones sin datos específicos de afectación, lo cual representa una limitante para el estudio.

Los carcinomas que afectan a la tiroides son clasificados en tres principales tipos, son el CT bien-diferenciado (98% del total de casos), CT pobremente diferenciado y por último el CT indiferenciado<sup>30</sup>. A pesar de tener un buen pronóstico y una tasa de mortalidad menor en comparación a otros tipos de cáncer<sup>31</sup>, la variabilidad histológica se hace presente sobre todo en el CPT, y con ello diferentes niveles de riesgo para cada tipo histológico<sup>32</sup>. Los tipos histológicos en el CPT tienen características particulares en la arquitectura, el tamaño y los límites de invasión celular. Algunas de las variantes de esta neoplasia tiroidea son CTP con patrón folicular, macrofolicular, folicular difusa, sólida, cribiforme, hobnail, de células altas, de células columnares, oncocítica, con estroma linfoide (Warthin-like), de células claras y esclerótica difusa<sup>8,33</sup>. El patrón de mayor agresividad se presenta en las variantes de células altas (1 al 19% de las lesiones de CPT) y esclerótica difusa (3% de los casos de CPT)<sup>34,35</sup>. Una de las variantes histológicas que ha tenido gran impacto en el aumento de casos incidentes de CT es el microcarcinoma, neoplasia no mayor a 10mm con baja mortalidad (0,34%) y con metástasis en nódulos linfáticos (12% de los casos)<sup>36,37</sup>. Es de importancia mencionar que, en el periodo revisado, se presentaron variantes histológicas de CPT y que tienen un comportamiento agresivo, si bien, los casos fueron mínimos, al realizar el análisis de asociación de variables del tipo histológico con la presencia de metástasis y sexo no se encontró significancia estadística, sin embargo, su presencia denota que los cambios histológicos de importancia para esta neoplasia se manifiestan en nuestra región.

Así mismo, los hallazgos del estudio mostraron la presencia de metástasis principalmente en nódulos cervicales y en regiones inusuales, siendo éstas la región supraclavicular y la región sacra. Al respecto se han documentado diferentes zonas donde se desarrolla una metástasis de CPT de manera atípica con pronóstico desfavorable e intervenciones más radicales, usualmente son los nódulos regionales, sin embargo, también puede encontrarse metástasis a distancia en cresta iliaca, vertebras, lesiones supraclaviculares, costillas y el fémur<sup>38,39</sup>, siendo una complicación para su abordaje. Aun cuando en el presente estudio se observó una mayor frecuencia de metástasis en pacientes mayores a 50 años, esta no tuvo significancia estadística con respecto a los pacientes menores de 50 años; caso contrario a lo que se reporta en la literatura en la cual se menciona que los pacientes más jóvenes presentan más probabilidad de desarrollar metástasis ganglionares<sup>40</sup>.

Se concluye que la manifestación de CT en los últimos años no ha tenido un incremento importante en la ciudad de Durango, pero si muestra variantes histológicas con desarrollo metastásico inusual en personas mayores a 50 años siendo el sexo femenino el mayormente afectado, y que acuden a tratamiento cuando la lesión ha tenido una temporalidad mayor a 1 año, siendo el tratamiento quirúrgico radical el utilizado. Es por ello, la importancia del conocimiento de la diversificación histológica con que cuenta esta neoplasia tiroidea, con el fin de poder trazar guías de atención dirigidas a la prevención, detección temprana, monitoreo, tratamiento oportuno y eficaz del CT en la población.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bikas A, Burman KD. Epidemiology of thyroid cancer. In: Luster M., Duntas L., Wartofsky L. (eds) *The thyroid and its diseases*. Springer Cham 2019;541-547.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. Accesado en febrero 2020. Disponible en <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
- Figge JJ. Epidemiology of thyroid cancer. In: Wartofsky L, Van Nostrand D. (Eds), *Thyroid Cancer*. Springer. Third Edition. New York, NY 2016;9-15.
- Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:17-29.
- Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, Untch B, Ganly I, Shaha AR, Shah JP, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:1015-1020.
- Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, Costante G, Meringolo D, Bruno R, Trulli, F, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:636-642.
- Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:646-653.
- Sak, SD. Variants of papillary thyroid carcinoma: multiple faces of a familiar tumor. *Turk Patoloji Derg* 2015;31(Suppl 1),S34-S47.
- Lam A. Pathology of endocrine tumors update: World Health Organization New Classification 2017-Other Thyroid Tumors. *AJSP: Rev Rep* 2017;22:209-216.
- Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. Nueva clasificación de la OMS de los tumores tiroideos: una categorización pragmática de las neoplasias de la glándula tiroidea. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65:133-135.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212.
- Nettore IC, Colao A, Macchia PE. Nutritional and environmental factors in thyroid carcinogenesis. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1735. doi: 10.3390/ijerph15081735.
- Salehiniya H, Pakzad R, Hassanipour S, Mohammadian M. The incidence and mortality of thyroid cancer and its relationship with HDI in the world. *WCRJ*2018;5:1-6.
- Shah JP, Montero PH. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2018;29:397-404.
- Shi R, Qu N, Liao T, Wei W, Wang YL, Ji Q. The trend of age-group effect on prognosis in differentiated thyroid cancer. *Sci Rep* 2016;6:27086.doi: 10.1038/srep27086
- Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA, Kim MI, Larsen PR, et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*2015;100:4434-4440.
- Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27:1-7.
- Liu Y, Su L, Xiao H. Review of factors related to the thyroid cancer epidemic. *Intl J Endocrinol* 2017;2017:1-9.
- Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, Konzelmann I, Chiolerio A, NICER Working Group. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One*2017;12:e0179387.doi: 10.1371/journal.pone.0179387.
- Furuya-Kanamori L, Bell KJ, Clark J, Glasziou P, Doi SA. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analysis. *J Clin Oncol*2016;34: 3672-3679.
- García MG, Takahashi AML, Huerta FJG, Aslan ZAT. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gac Méd Méx* 2014;150:65-77.
- Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits* 2015;8:30-40.
- Lippi F, Picone A. Differentiated thyroid cancer: new strategy of treatment. *EC Endocrinol Metab Res*2018;3:222-224.
- Carneiro RM, Carneiro BA, Agulnik M, Kopp PA, Giles FJ. Targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 2015;41:690-698.
- Grewal RK, Ho A, Schöder H. Novel Approaches to

- thyroid cancer treatment and response assessment. *Semin Nucl Med* 2016;46:109-118.
26. Khatawkar AM, Awati SM. Thyroid gland—historical aspects, embryology, anatomy and physiology. *IAIM* 2015;2:165-171.
  27. Papavramidis TS, Zisi A, Tzorakoleftheraki SE, Koletsa T, Pliakos I, Panidis S. Papillary carcinoma arising from the pyramidal lobe of the thyroid gland – Two case reports. *J Clin Transl Endocrinol Case Reports* 2018;7:1-4.
  28. Vasileiadis I, Boutzios G, Karalaki M, Misiakos E, Karatzas T. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: total thyroidectomy or isthmosectomy? *Am J Surg* 2018;216:135-139.
  29. Lee YS, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Chang HS, Park CS. Papillary carcinoma located in the thyroid isthmus. *World J Surg* 2009;34:36-39.
  30. Lei S, Ding Z, Ge J, Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: A retrospective 10-year follow-up study. *Oncol Lett* 2015;10:1749-1754.
  31. Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* 2019;9:217-222.
  32. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:264-274
  33. Baloch ZW, LiVolsi VA. Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology* 2017;72:40-52.
  34. Nath MC, Erickson LA. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: hobnail, tall cell, columnar, and solid. *Adv Anat Path* 2018;25:172-179.
  35. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Pathol* 2015;3:1045.
  36. Shore SL. Thyroid cancer pathology. In: Vinjamuri S. (eds) *PET/CT in Thyroid Cancer*. Springer Cham 2018;9-13.
  37. Matrone A, Campopiano MC, Nervo A, Sapuppo G, Tavarelli M, De Leo S. Differentiated thyroid cancer, from active surveillance to advanced therapy: toward a personalized medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;10:884.doi: 10.3389/fendo.2019.00884
  38. Iftikhar H, Ikram M, Muhammad A, Nathani K. Unusual presentation of differentiated thyroid cancer metastasis. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017;22:167-170.
  39. Hermida-Pérez JA. Carcinoma papilar tiroideo con