



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLÓGICA

**VARIANTES HISTOLÓGICAS DE MAL
PRONOSTICO EN CARCINOMA PAPILAR DE
TIROIDES. ANALISIS RETROSPECTIVO A 5 AÑOS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. JORGE ANTONIO MACIAS MILLAN

TUTOR

DR. MARTIN GRANADOS GARCIA



MÉXICO, D.F. julio del 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS
VARIANTES HISTOLOGICAS DE MAL PRONOSTICO EN CARCINOMA PAPILAR DE
TIROIDES. ANALISIS RETROSPECTIVO

Dr. Martín Granados García
Profesor Titular y Jefe del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello
Director de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Oscar Arrieta Rodríguez
Profesor titular y Jefe del Servicio de Neumología Oncológica
Primer Vocal
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. José Federico Carrillo Hernández
Profesor adjunto del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello
Segundo Vocal
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Coordinadora de Enseñanza
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Jorge Antonio Macías Millán
Médico Residente de Tercer Grado Cirugía Oncológica
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

INDICE

Capítulo No. 1	
1.1 Marco teórico.....	4
1.2 Justificación.....	6
1.3 Planteamiento del problema.....	6
1.4 Hipótesis.....	7
Capítulo No. 2	
2.1 Objetivos.....	7
2.2 Material y métodos.....	8
2.3 Análisis estadístico.....	10
Capítulo No. 3	
3.1 Resultados.....	11
Capítulo No. 4	
4.1 Discusión.....	17
4.2 Conclusiones.....	19
Capítulo No. 5	
5.1 Bibliografía.....	20

Capítulo 1

1.1. MARCO TEORICO

El carcinoma papilar es la lesión maligna más común de la glándula tiroides, generalmente de buen pronóstico cuando se reseca completamente, con una incidencia de 5% de muerte a causa del cáncer, y una tasa de supervivencia de más del 98% en pacientes jóvenes ⁽¹⁸⁾.

Los evaluados como factor pronóstico se encuentran los siguientes: género, edad al diagnóstico, metástasis a distancia, tamaño tumoral, extensión extratiroidea, metástasis ganglionares, multicentricidad, invasión vascular y capsular, márgenes quirúrgicos, y las variantes histológicas consideradas de mal pronóstico (esclerosante difusa, de células altas, trabecular/sólido, dediferenciado, células columnares) ⁽⁸⁾.

Se conocen algunas características de los tumores bien diferenciados que afectan al pronóstico. Entre estos, tenemos la edad, el tamaño, el género, la diseminación extracapsular, la invasión intravascular y la metástasis. Por lo que se han creado sistemas para predecir el pronóstico considerando estas características, y entre estos sistemas se encuentra el TNM ⁽⁴⁾, el AMES (age, distant metastases, extent of disease, and size) de la Lahey Clinic ⁽⁸⁾, el sistema de la Clínica 5 de Mayo MACIS (metastasis, Age, completeness of surgical resection, extratiroidal invasion, and size) ⁽¹⁴⁾. Entre las características clínicas y patológicas consideradas de mal pronóstico en el carcinoma papilar de tiroides, se encuentran: N1b, T4 o pT4, M1 ⁽¹³⁾.

La relación entre el comportamiento biológico y las características histológicas fue reportado inicialmente por Sakamoto, el menciona que los carcinomas papilares y foliculares con patrón de crecimiento sólido, trabecular o escirrosos tienen un peor pronóstico ^(22, 7).

Posteriormente, Carcangiu demostró las características agresivas y de pobre pronóstico del carcinoma insular de tiroides, el cual definieron como un carcinoma pobremente diferenciado ⁽¹⁰⁾.

En Turin, Italia, se establecieron los criterios para el diagnóstico de carcinoma pobremente diferenciado, los cuales son: presencia de patrón de crecimiento insular / trabecular / sólido, ausencia de características nucleares convencionales de carcinoma papilar, y finalmente la presencia de al menos algunas de las siguientes características: actividad mitótica 3×10 , núcleos enrevesados, y necrosis del tumor ⁽²⁵⁾.

El pronóstico de las variantes oncocítica y sólida o trabecular aún son motivo de controversia ^(5, 6). La variante de células altas, fue descrita por primera vez en 1976, es conocido que presenta características agresivas y un mal pronóstico, aunque no reúne las características de carcinoma pobremente diferenciado. Lo mismo aplica para el carcinoma de células columnares que es a veces difícil de diferenciar del de las células altas. Actualmente se ha descrito que estas dos variantes, particularmente el de células columnares tienen un comportamiento clínico más agresivo. ^(1, 13, 21).

La variante esclerosante difusa, folicular difusa, células altas, y células columnares están asociadas con una evolución menos favorable ^(11, 19, 24). Sin embargo, el estudio más amplio publicado cuestionó esta opinión que prevalece en relación con la variante de células columnares, al considerar que el pronóstico se relaciona no con el subtipo histológico sino con el estadio. En cambio con respecto a la variante de células altas, la literatura es pobre y confusa, debido a que algunos autores no consideran el estadio, que es un factor importante. En el estudio de Akslen se comparó los diferentes subtipos de carcinoma papilar de tiroides, y concluye que no es el subtipo histológico per se sino el grado histológico a través de la actividad mitótica los que explican el pronóstico ^(26, 3).

Una importante cuestión a considerar con respecto al pronóstico y al tratamiento en estas variantes “agresivas” del cáncer de tiroides bien diferenciado, es si la presencia del tipo histológico por sí mismo es un factor pronóstico importante o si la presencia de este tipo histológico simplemente se correlaciona con una alta incidencia de los otros factores de conocidos de pronóstico desfavorable ⁽²³⁾.

1.2. JUSTIFICACION

El carcinoma papilar es la lesión maligna más común de la glándula tiroides, generalmente de buen pronóstico cuando se reseca completamente, con una incidencia de 5% de muerte a causa del cáncer, y una tasa de sobrevida de más del 98% en pacientes jóvenes ⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, existen variantes histológicas que se han asociado a factores de mal pronóstico, entre ellos: los tipos células altas, columnares, esclerosante difuso, insular, trabecular/nodular ^(1, 13, 21).

La importancia de reconocer y evaluar con precisión el comportamiento de estas variantes histológicas radica en que se pueden tomar acciones diagnósticas, terapéuticas y de vigilancia precisas con el objetivo de obtener un diagnóstico y tratamiento oportuno, y con lo anterior impactar en la sobrevida general de estos pacientes.

1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Son los subtipos histológicos no convencionales (células altas, células columnares, esclerosante difuso, insular) de carcinoma papilar de tiroides un factor independiente de mal pronóstico, o la presencia de estos subtipos histológicos

simplemente se correlaciona con una alta incidencia de los otros factores de conocidos de pronóstico desfavorable?

1.4. HIPOTESIS

En los pacientes con carcinoma papilar de tiroides, las variantes células altas, células columnares, esclerosante difuso, insular, trabecular/sólido son un factor independiente de mal pronóstico.

Capítulo 2

2.1. OBJETIVOS

2.1.1. Objetivo general

Evaluar las histologías de mal pronóstico (variantes células altas, células columnares, esclerosante difuso, insular, trabecular/sólido) en el carcinoma papilar de tiroides como factor predictivo independiente de mal pronóstico.

2.1.2. Objetivos específicos

Evaluar la supervivencia global de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides en su variante histológica convencional y en el de mal pronóstico.

Realizar el análisis descriptivo de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

Analizar y comparar la histología convencional con las histologías de mal pronóstico con respecto a sobrevida general y mortalidad.

Analizar y comparar la histología convencional con las histologías de mal pronóstico en términos de factores predictivos de mal pronóstico ya conocidos

2.2. MATERIAL Y METODOS

2.2.1. Diseño de la investigación

Según el tipo de ocurrencia de este estudio se le considera retrospectivo, de acuerdo al periodo y secuencia es de corte longitudinal, y por el tipo de análisis y alcance de los resultados de esta investigación se considera como descriptivo y observacional.

2.2.2. Periodo y lugar donde se desarrolló el proyecto

El estudio se realizó en los meses de enero a agosto del 2014 en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de Mexico, Distrito Federal

2.2.3. Universo, población y tamaño de la muestra

De enero del 2005 a diciembre del 2010 se registraron 546 pacientes vistos de primera vez en el Instituto Nacional de Cancerología portadores de neoplasia de tiroides o nódulo tiroideo, de los cuales 355 pacientes se ingresaron con el diagnóstico inicial de carcinoma papilar de tiroides.

Se evaluaron los expedientes tanto físico como electrónico, y se eliminaron de la selección aquellos pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión o que cumplieron los criterios de exclusión.

De los 355 pacientes que ingresaron con el diagnóstico inicial de carcinoma papilar de tiroides, solo fueron seleccionados 201 por cumplir los criterios de inclusión determinados para el estudio.

2.2.4. Criterios de inclusión

Se incluyeron a los pacientes con carcinoma papilar de tiroides diagnosticados por biopsia con aguja fina, o con citología no concluyente pero con datos clínicos y ultrasonograficos de alta sospecha de malignidad. Todos los pacientes fueron llevados a tratamiento quirúrgico (tiroidectomía o hemi tiroidectomía) en el Instituto Nacional de Cancerología, y cuyo resultado histopatológico correspondiera a carcinoma papilar de tiroides.

2.2.5. Criterios de exclusión

Se excluyeron a todos los pacientes que fueron referidos al Instituto Nacional de Cancerología ya tratados quirúrgicamente ya sea hemi tiroidectomía o tiroidectomía total.

Los pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma papilar de tiroides y que en el reporte histopatológico definitivo sea una estirpe histológica distinta.

Se excluyeron además a los pacientes con el diagnóstico inicial de carcinoma indiferenciado de tiroides.

2.2.6. Selección

Del archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología se obtiene los números de expedientes que corresponden a los pacientes con carcinoma de tiroides admitidos en este Instituto en el periodo del 1º enero del 2005 al 31 diciembre 2010, de estos se revisaran y seleccionaran los pacientes que reunieron los criterios de inclusión para el presente estudio.

2.2.7. Métodos y Técnicas de recolección de la información

Las variables mencionadas se obtendrán de los expedientes clínicos, capturándose en una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel R 2007 versión 12.0.6300.5000 (Microsoft Corp. Redmond, WA).

2.2.8. Variables estudiadas

Se analizaron el género y la edad. En el aspecto clínico, el tiempo de evolución, la forma de presentación, la presencia de disfonía, el tamaño clínico del tumor, la presencia de adenopatía cervical.

En el aspecto quirúrgico, se analizaron los siguientes datos: invasión a músculos pretiroideos, esófago, tráquea, laringe, nervio laríngeo, nervio espinal, invasión vascular, invasión al mediastino, enfermedad residual.

En el reporte histopatológico, se consideraron: tamaño del tumor, multicentricidad, invasión capsular, invasión a tejidos blandos peri tiroideos, bordes quirúrgicos, invasión peri neural, permeación linfovascular, ganglios periparotídeos metastásicos, numero de ganglios disecados, y ruptura capsular.

Los criterios para considerar enfermedad recurrente fueron los siguientes: nódulo clínico, adenopatía clínica. Cuando el rastreo con I¹³¹ reporta positivo, teniendo un resultado negativo en el rastreo 6 meses antes. En los pacientes con elevación de la tiro globulina estimulada, a pesar de que los rastreos con I¹³¹ sean negativos.

Se registró la fecha de última consulta, así como fecha de defunción en el caso que existiera.

2.3. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable, por cada uno de los grupos analizados. Para las variables categóricas utilizadas se construyeron tablas de contingencia y se realizó, en donde fuera aplicable, la prueba de Mantel-Haenszel con el objeto de identificar dependencia entre variables. La significancia estadística se determinó como un

valor de p menor a 0.05. Cuando se contrastaron variables cuantitativas con variables categóricas se utilizó regresión logística binaria simple para determinar si existe una asociación estadística

Por el método de análisis de univarianza y de correlación se realizó el análisis de las diferentes variables y su correlación con el subtipo histológico, además se utilizó la prueba de Wilcoxon para ello. La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se realizaron utilizando el Método de Kaplan Meier. Se utilizó el sistema operativo SPSS v. 22 para el análisis.

Capítulo 3

3.1. RESULTADOS

Se evaluaron de manera inicial 546 registros de pacientes visto por primera vez en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2010, de los cuales 355 pacientes se ingresaron con el diagnóstico inicial de carcinoma papilar de tiroides. Fueron seleccionados 201 pacientes por cumplir los criterios de inclusión determinados para el estudio.

3.1.1. Descripción general

La información demográfica se observa en el **cuadro I**. Fueron de género masculino 159 pacientes y femenino 42 pacientes, la edad promedio fue de 47.98 años (mínimo 18 y máximo 85), se observa que los menores de 45 años son 87 casos y los mayores de 45 años son 114 casos.

Cuadro I. Características demográficas

	n = 201
Masculino	42 (20.8%)
Femenino	159 (79.2%)
Edad promedio	47.98

Edad > 45 años	87
Edad < 45 años	114

El tiempo de evolución en promedio fue de aproximadamente 23 meses, con un mínimo desde un mes hasta el caso de un paciente con 300 meses de evolución. La disfonía como parte de la presentación clínica fue en el 27 pacientes que representa el 13.4%.

En cuanto la presentación clínica de las adenopatías, 84 (41.8%) pacientes lo presentaron, de los cuales 67 (33.3%) fueron ipsilateral, 4 (2%) contralateral, 12 (6%) fueron bilateral, y un caso (0.5%) se presentó como adenopatía cervical.

Se presentaron con variantes histológicas de comportamiento agresivo 30 (14.9%), de entre los que se encontraron células columnares, células altas, esclerosante difuso, trabecular / solido.

La recurrencia se presentó en 74 (36.8%) pacientes, y la defunción en 9 (4.5%) casos relacionados con la enfermedad.

La enfermedad metastasica se observó en 10 pacientes (5%), de ellos, se registró su presencia en cerebro 1 caso (0.5%), en pulmón 8 caso (4%), y en hueso 1 caso (0.5%).

3.1.2. Análisis univariado

El análisis univariado con respecto a la recurrencia y muerte se muestran en **cuadro II**. Como podemos observar, las variables analizadas son el género, la edad mayor de 45 años, los bordes quirúrgicos, el pT > 4 cms, la ruptura capsular tiroidea, la extensión extra tiroidea, la multicentricidad, el pN+, la ruptura de la capsula ganglionar y la metástasis.

En cuanto al género, podemos observar que en la recurrencia hay diferencia significativa, no así en la muerte. En la recurrencia su riesgo relativo es de 3.9 ($p = 0.036$) y en la muerte es de 3.1 ($p = 0.93$). En cuanto a la edad, cuando se realiza el corte en mayor y menor de 45 años, observamos un RR de 4.3 ($p = 0.025$) en la recurrencia, y RR de 3.9 ($p = 0.044$) en la mortalidad.

Los bordes quirúrgicos positivos con RR 5 ($p = 0.018$) en recurrencia, y RR de 0.02 ($p = 0.61$) en la muerte. En el pT > 4 cms con RR 8.7 ($p = 0.005$) en recurrencia, mientras que en la muerte el RR es de 2.4 ($p = 0.14$). La ruptura capsular de la glándula tiroides tiene un RR de 3.1 ($p = 0.051$) para recurrencia, y un RR 2.6 ($p = 0.098$) para muerte. La extensión extra tiroidea con un RR de 1.8 ($p = 0.117$) para recurrencia, y para muerte el RR es de 0.59 ($p = 0.68$). La multicentricidad presentó un RR de 2.5 ($p = 0.074$) en cuanto a recurrencia y un RR de 0.01 ($p = 6.15$) para muerte. El pN+ en recurrencia tiene un RR de 10 ($p = 0.005$) en recurrencia, y un RR de 4.5 ($p = 0.1$) en muerte. De manera similar, la ruptura capsular en recurrencia tiene un RR de 10 ($p = 0.001$, y en mortalidad el RR es de 6.1 ($p = 0.022$). La metástasis tiene un RR de 4.9 ($p = 0.031$) en la recurrencia y un RR de 5.9 ($p = 0.67$) para la muerte.

Cuadro II. Análisis univariado

Variable	R.R.	p
Factores pronostico y Recurrencia		
Genero	3.9	0.036
Edad > 45 años	4.3	0.026
Bordes quirúrgico (+)	5.0	0.018

pT > 4 cms	8.7	0.005
Ruptura cápsula tiroidea	3.1	0.051
Extensión extra tiroidea	1.8	0.117
Multicentricidad	2.5	0.074
pN+	10	0.005
Ruptura capsula ganglionar	10	0.001
Metástasis	4.9	0.031
Factores pronóstico y Muerte		
Genero	3.1	0.093
Edad > 45 años	3.9	0.044
Bordes quirúrgico (+)	0.02	0.613
pT > 4 cms	2.4	0.147
Ruptura cápsula tiroidea	2.6	0.098
Extensión extra tiroidea	0.59	0.687
Multicentricidad	0.01	0.615
pN+	4.5	0.1
Ruptura capsula ganglionar	6.1	0.022
Metástasis	5.9	0.067

Con lo anterior, tenemos que los factores que fueron estadísticamente significativos para recurrencia en esta serie son: el género, la edad > 45 años, los bordes quirúrgicos positivos, el pT > 4 cms, el pN+, la ruptura de la capsula ganglionar.

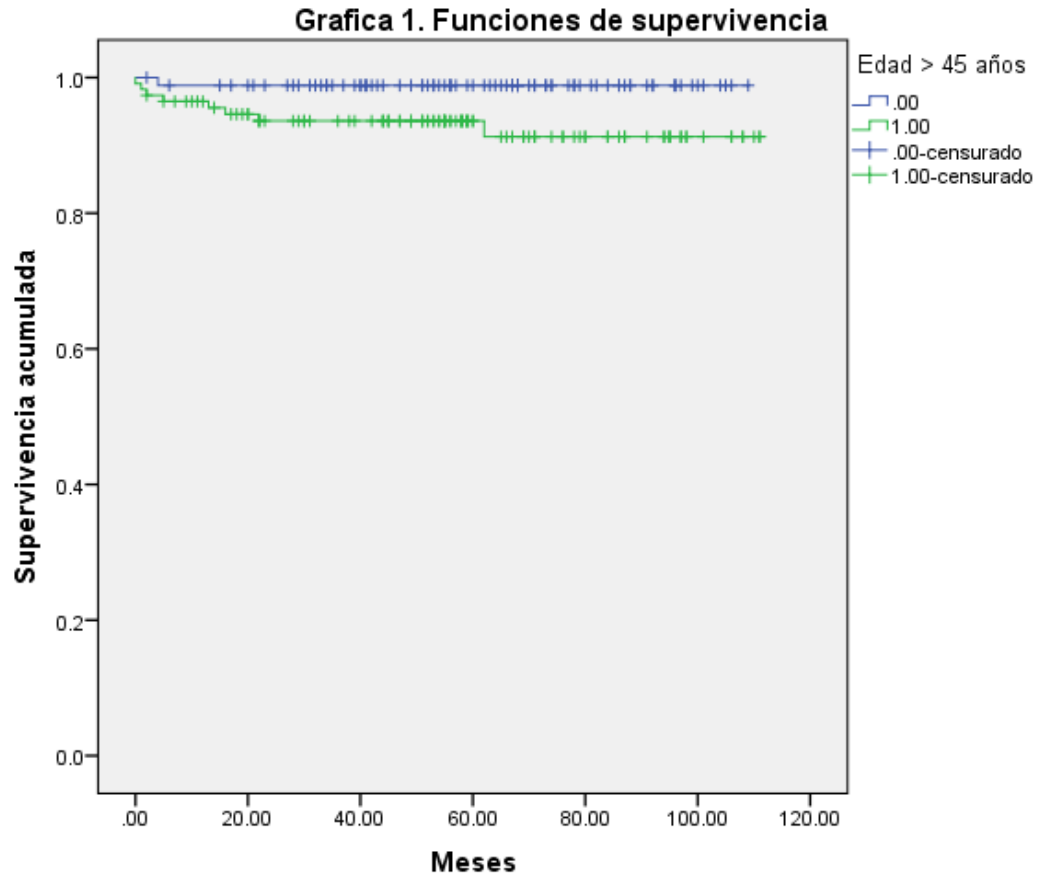
Sin embargo, en esta serie, solo la edad > 45 años y la ruptura de la capsula ganglionar se encuentra relacionado con muerte en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

3.1.3. Análisis de sobrevida

La sobrevida general está dada en esta serie de casos en meses. Se analizó la sobrevida con respecto al género, la edad con un punto de corte en 45 años, el tamaño del tumor con el punto de corte en 4 cms, la ruptura capsular, bordes quirúrgicos. Graficas 1 y 2.

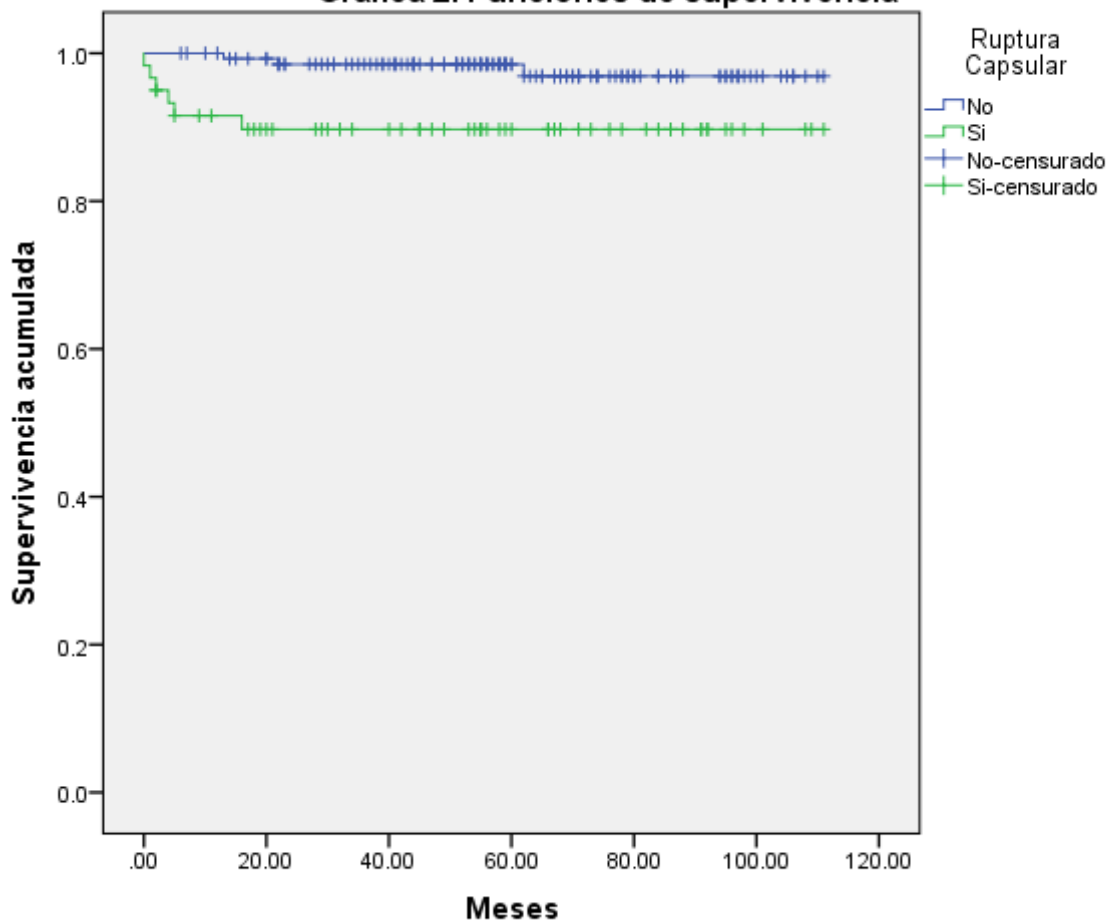
Lo observado en el análisis de las variables estudiadas con respecto a la sobrevida, únicamente se ha podido observar impacto en la sobrevida con la edad > 45 años, y de manera muy significativa en la ruptura capsular, como se muestra en las gráficas correspondientes.

En la primera gráfica podemos observar como en los pacientes con edades mayores de 45 años la sobrevida es menor con respecto a las edades menores de 45 años.



En la segunda gráfica se puede observar como la sobrevida en meses es menor en los pacientes con ruptura capsular en el reporte histopatológico. Y en el análisis univariado realizado se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa.

Gráfica 2. Funciones de supervivencia



Capítulo 4

4.1. DISCUSION

El carcinoma papilar de tiroides es la lesión maligna más común de la glándula tiroides, en nuestra serie como en la mayor parte de las publicadas, la supervivencia es mayor al 90%, y la mortalidad es baja ⁽²⁾.

En cuanto al género, en nuestra serie no hay diferencia con la que se presenta a nivel mundial, al ser 159 (79.2%) casos, y hombres 42 (20.8%). Es importante mencionar, que como ya se ha evaluado en estudios previos ^(8,14) el género masculino se encuentra relacionado con un factor pronóstico adverso, si bien es cierto, en nuestra serie se pudo observar que es un factor adverso bien demostrado ($p = 0.036$), no se demostró que sea un factor independiente.

La edad > de 45 años, ya ha sido validado y es parte de sistemas pronósticos como el AGES y el MACIS ^(8, 14), y en nuestro estudio se demuestra que es un factor independiente de pronóstico adverso cuando se presenta el carcinoma papilar de tiroides en mayores de 45 años. Esto es importante señalarlo, pues aunque sabemos que existe esta relación no tenemos bien claro cuál sea la razón intrínseca de este fenómeno. Se ha especulado que por algunos autores ⁽²³⁾ que quizá esto sea debido a que con mayor edad se puedan presentar mutaciones específicas como el BRAF o alguna otra que aún no se hallan descubierto.

Encontramos en nuestro estudio correspondencia con factores evaluados en estudios anteriores como son: los bordes quirúrgicos (RR 5, $p = 0.018$), el tamaño patológico > 4 cms (RR 8.7, $p = 0.005$), ruptura de la capsula tiroidea (RR 3.1, $p = 0.051$). Sin embargo, llama la atención en esta serie, el RR de 10 con p estadísticamente significativo en la ruptura de la capsula ganglionar, y la presencia de pN+ para la recurrencia ^(9,26), que si bien ya se ha demostrado, en esta serie es muy marcada la asociación de estos dos factores.

En cuanto a mortalidad se refiere, y como lo hemos comentado en párrafos anteriores, es de alrededor del 5% en general ⁽¹⁷⁾, como se demuestra en esta serie, en el que 9 de 201(4.5%) pacientes fallecieron a causa de la enfermedad, y como pudimos observar en los análisis, los dos factores que más se encontraron asociados fueron la ruptura ganglionar en el reporte histopatológico, y la edad del paciente mayor de 45 años.

Las variantes histológicas de mal pronóstico ya conocidas y reportado en la literatura como de comportamiento agresivo (1,13) han sido motivo de discusión recientemente. Akslen y sus colaboradores, publicaron en el 2000, una serie de casos donde ellos consideran que como factor pronóstico es más importante el grado histológico que cuando se comprara con la subclasificación histológica (3). Inclusive hacen la recomendación de que estos subtipos histológicos no deben ser diagnosticados a menos que el componente específico sea menor del 75% del área tumoral.

En esta serie que presentamos no encontramos que existiera diferencia significativa en la sobrevida general y en la mortalidad cuando se compara con el subtipo histológico de mal pronóstico, sin embargo es importante mencionar que el número de pacientes y el tiempo de seguimiento no es el suficiente, por lo que consideramos que tal vez con el seguimiento de estos pacientes a 5 y a 10 años encontraremos diferencias que sean significativos.

4.2. CONCLUSIONES

El carcinoma papilar de tiroides continúa teniendo un control de hasta 95% en pacientes menores de 45 años, sin embargo se tienen que considerar algunos otros factores como el género, tamaño del tumor > 4 cms, y la ruptura capsular que se relacionan con alta probabilidad de recurrencia

Hay que considerar en el carcinoma papilar de tiroides las variantes de comportamiento biológico agresivo, y realizar de manera más precisa la valoración y el tratamiento, así como una vigilancia más estrecha.

El número de casos de estas variantes histológicas es muy limitado, por lo que se requiere que el seguimiento en estas series sean de al menos 5 años para tener mejores resultados.

Capítulo 5

5.1. BIBLIOGRAFIA

1. Akslen LA, Varhaug JE. Thyroid carcinoma with mixed tall-cell and columnar-cell features. *Am J Clin Pathol* 1990;94:442- 5.
2. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:2680–5.
3. Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000;88:1902–8.
4. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. pp 87–96Granados GM, Carrillo HJF. Tiroides, cancer diferenciado. *Clinicas oncologicas de Iberoamerica* 1-2014(7):51-62
5. Beckner ME, Heffess CS, Oertel JE. Oxyphilic papillary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995;103:280 - 7.
6. Berho M, Suster S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol* 1997;28:47 - 53.
7. Burman KD, Ringel MD, Wartofsky L. Unusual types of thyroid neoplasms. *Endoc Metab Clin North Am* 1996;25:49–68.
8. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947–953.
9. Cheung AK, Chow SM. Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope*, 118:32–38, 2008

10. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J (1984) Poorly differentiated (“insular”) thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans’ “Wuchernde Struma.” *Am J Surg Pathol* 1984(8):655–668
11. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:1041-9.
12. Evans HL. Encapsulated columnar-cell neoplasms of the thyroid. A report of four cases suggesting a favorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1205–11.
13. Hawk WA, Hazard JB (1976) The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleveland Clin Q* 1976 (43):207–215
14. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050–1057; discussion 1057–1058.
15. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. In: *World Health Organization classification of tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 1988:9 – 11
16. Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, et al. Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan. *World J Surg* (2008) 32:1535–1543
17. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12:22–7.
18. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S (2007) Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Human Pathol* 38:212–219
19. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, et al. Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1995;27:575- 7.

20. Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1996;20:964–74.
21. Ruter A, Nishiyama R, Lennquist S. Tall-cell variant of papillary thyroid cancer: disregarded entity? *World J Surg* 1997;21:15 - 20.
22. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H (1983) Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer*. 1983 (52):1849–1855
23. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, et al. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 33: 1052–1059, 2011
24. Sobrinho-Simoes M, Soares J, Caenero F, Limbert E. Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: report of eight cases of a distinct aggressive type of thyroid tumor. *Surg Pathol* 1990;3:198 - 203.
25. Valante M, Collini P, Nikiforov EY, et al. (2007) Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 31:1256–1264
26. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, et al. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 1998;82:740 - 53.