

Carcinoma papilar de tiroides

Papillary thyroid carcinoma

Marcia Alexandra Silva Mata^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9462-9605>

Lida Estefanía Guillén Miranda¹ <https://orcid.org/0000-0002-3052-5655>

Alex Gabriel Lara Jácome¹ <https://orcid.org/0000-0001-8283-3265>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.marciasilva@uniandes.edu.ec

RESUMEN

El carcinoma papilar de tiroides es el tipo más común de cáncer de tiroides bien diferenciado, caracterizado por un pronóstico generalmente favorable, aunque con variaciones en la presentación y el manejo clínico. Este estudio tuvo como objetivo sintetizar la literatura reciente sobre carcinoma papilar de tiroides, enfocándose en los factores de riesgo y estrategias de manejo para mejorar el pronóstico de los pacientes. Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed de artículos publicados entre 2018 y 2024, resultando en 2.885 documentos, de los cuales se seleccionaron 14 relevantes para su análisis. Los resultados destacaron la importancia de factores como el sexo, la edad, el diámetro tumoral y la multifocalidad en la predicción de metástasis en ganglios linfáticos centrales y masivas. Además, la evaluación de marcadores preoperatorios como la calcitonina y el antígeno

carcinoembrionario en carcinomas sincrónicos es crucial. La relación entre el índice de masa corporal y la agresividad del carcinoma papilar de tiroides en varones resalta la necesidad de estratificación del riesgo basada en el primero. La metabolómica emergió como una herramienta prometedora para identificar biomarcadores no invasivos, evitando cirugías innecesarias. En conclusión, la revisión subraya la necesidad de una evaluación detallada y personalizada de los factores de riesgo en el manejo del carcinoma papilar de tiroides. La identificación temprana de biomarcadores y la implementación de estrategias de tratamiento individualizadas pueden mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes, sentando las bases para futuros estudios y enfoques clínicos más precisos.

Palabras clave: Carcinoma papilar de tiroides; diagnóstico temprano; tiroidectomía; metástasis linfática; revisión narrativa.

ABSTRACT

Papillary thyroid carcinoma is the most common type of well-differentiated thyroid cancer, characterized by a generally favorable prognosis, although with variations in presentation and clinical management. This study aimed to synthesize recent literature on papillary thyroid carcinoma, focusing on risk factors and management strategies to improve patient prognosis. A comprehensive search was conducted in PubMed for articles published between 2018 and 2024, resulting in 2,885 documents, of which 14 relevant ones were selected for analysis. The results highlighted the importance of factors such as sex, age, tumor diameter, and multifocality in predicting central and massive lymph node metastasis. Additionally, the evaluation of preoperative markers such as calcitonin and carcinoembryonic antigen in synchronous carcinomas is crucial. The relationship

between body mass index and the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma in males underscores the need for risk stratification based on the former. Metabolomics emerged as a promising tool for identifying non-invasive biomarkers, avoiding unnecessary surgeries. In conclusion, the review underscores the need for a detailed and personalized evaluation of risk factors in the management of papillary thyroid carcinoma. Early identification of biomarkers and the implementation of individualized treatment strategies can significantly improve patient prognosis and quality of life, laying the groundwork for future studies and more precise clinical approaches.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma; early diagnosis; thyroidectomy; lymphatic metastasis; narrative review.

Recibido: 05/08/2024

Aprobado: 03/10/2024

Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el tipo más común de cáncer de tiroides, representando aproximadamente el 80 % de los casos. Se caracteriza por su crecimiento lento y una alta tasa de curación cuando se diagnostica y trata adecuadamente. Histológicamente, el CPT se distingue por la presencia de papilas revestidas por células epiteliales con núcleos de apariencia clara y características nucleares específicas, como hendiduras y pseudoinclusiones. A pesar de su pronóstico generalmente favorable, el CPT puede presentar metástasis ganglionares y, en raros casos, diseminarse a órganos distantes.

El interés creciente en el CPT se debe a su incidencia en aumento a nivel mundial, lo cual se atribuye tanto a una mayor exposición a factores de riesgo ambientales como a mejoras en las técnicas de diagnóstico. A pesar de su buen pronóstico general, la variabilidad en la presentación clínica y la respuesta al tratamiento de los pacientes con CPT subraya la necesidad de estudios detallados que profundicen en su interpretación. Este estudio se justifica por la necesidad de reunir y analizar la información más reciente y relevante sobre el CPT para mejorar la comprensión y el manejo clínico de esta enfermedad.

Según los antecedentes investigativos que se consultan, un estudio reciente realizado en China concluye que el sexo, la edad, el diámetro del tumor y la multifocalidad son factores de alto riesgo de presentar metástasis en los ganglios linfáticos centrales (CLNM, *Central Lymph Node Metastasis*) en pacientes con CPT. Asimismo, el sexo, la edad, el diámetro del tumor y la razón de linfocitos a plaquetas (PLR, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio*) son factores de alto riesgo para las metástasis voluminosas en los ganglios linfáticos centrales (MVCLNM, *Massive Central Lymph Node Metastasis*) en pacientes con CPT y se recomienda realizar una disección preventiva de los ganglios linfáticos centrales (CLN, *Central Lymph Nodes*).⁽¹⁾

La prevalencia del CPT ha aumentado rápidamente en las últimas décadas, y la CNLNM se relaciona con pronósticos precarios. Sin embargo, la realización de una CNLND sigue siendo controvertida.⁽²⁾

El CPT es un tipo prevalente de cáncer de tiroides (CT), y el riesgo de metástasis aumenta más rápidamente que en cualquier otra neoplasia maligna. Por lo tanto, comprender el papel del CPT en la patogénesis requiere estudiar las diversas expresiones génicas para identificar qué biomarcadores moleculares específicos serán útiles.⁽³⁾

El principal problema científico que se aborda en este estudio es la heterogeneidad en la presentación y el manejo del CPT. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, persisten desafíos significativos relacionados con la identificación de factores pronósticos precisos y la optimización de estrategias terapéuticas.

La pregunta científica que se pretende responder en este estudio es: ¿Cuáles son los factores de riesgo y las estrategias de manejo más efectivas para mejorar el pronóstico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides?

Este estudio busca proporcionar una revisión exhaustiva y actualizada de la literatura existente, con el objetivo de clarificar las áreas de incertidumbre y destacar las direcciones futuras para la investigación y la práctica clínica en el contexto del CPT.

Métodos

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Este estudio realizó una revisión bibliográfica narrativa sobre el CPT con el objetivo de sintetizar la información más reciente y relevante disponible en la literatura científica. La búsqueda se llevó a cabo en la base de datos PubMed, seleccionando artículos publicados en los últimos cinco años (2019-2024) en cualquier idioma.

Algoritmo de búsqueda

La estrategia de búsqueda en PubMed utilizó la siguiente combinación de términos y operadores booleanos: (("Papillary Thyroid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Papillary Thyroid Cancer"[Title/Abstract] OR "PTC"[Title/Abstract]) AND ("Diagnosis"[MeSH Terms] OR "Prognosis"[MeSH Terms] OR "Treatment"[MeSH Terms] OR "Therapy"[MeSH Terms] OR "Management"[MeSH Terms] OR "Molecular"[Title/Abstract] OR "Genetics"[MeSH Terms] OR "Epidemiology"[MeSH

Terms] OR "Histopathology"[MeSH Terms])) AND ("2018/01/01"[PDAT]: "2023/12/31"[PDAT])

Esta búsqueda inicial arrojó un total de 2.885 documentos.

Criterios de inclusión y exclusión

Para asegurar la relevancia y calidad de los estudios incluidos en esta revisión, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Artículos publicados entre el 1 de enero de 2019 hasta junio del 2024.
- Estudios relacionados específicamente con el CPT.
- Artículos que aborden aspectos como diagnóstico, pronóstico, tratamiento, terapias, manejo clínico, características moleculares, genética, epidemiología e histopatología del CPT.
- Estudios en cualquier idioma.

Criterios de exclusión

- Estudios no específicos sobre el CPT.
- Documentos sin acceso a texto completo.
- Revisiones no sistemáticas, comentarios editoriales, cartas al editor y resúmenes de conferencias.

Proceso de selección

El proceso de selección de estudios constó de las siguientes etapas:

1. Búsqueda inicial: ejecución del algoritmo de búsqueda en PubMed, obteniendo 2.885 artículos.
2. Filtrado por título y resumen: revisión inicial de los títulos y resúmenes para excluir artículos que claramente no cumplan con los criterios de inclusión,

reduciendo el número de estudios a una cantidad manejable para la revisión en profundidad.

3. Revisión de texto completo: evaluación detallada de los textos completos de los estudios seleccionados en la fase anterior para confirmar su relevancia y calidad metodológica.
4. Inclusión final: selección de los estudios finales que cumplen con todos los criterios de inclusión y aportan información significativa sobre el CPT.

Síntesis de la información

Los datos extraídos de los estudios seleccionados se organizaron y sintetizaron de acuerdo a los principales temas de interés: diagnóstico, pronóstico, tratamiento, terapias, manejo clínico, características moleculares, genética, epidemiología e histopatología. Se utilizó un enfoque narrativo para integrar la información y proporcionar una visión comprensiva y actualizada del carcinoma papilar de tiroides.

Evaluación de calidad

Solo los estudios de alta calidad metodológica fueron incluidos en la síntesis final para asegurar la validez y confiabilidad de las conclusiones de esta revisión.

Este enfoque sistemático y riguroso en la selección y síntesis de la literatura aseguró que esta revisión narrativa proporcionara una comprensión actualizada y bien fundamentada del CPT, ofreciendo valiosas perspectivas para la práctica clínica y la investigación futura.

Resultados

Los principales hallazgos encontrados, se sintetizan a continuación:

En los pacientes con carcinomas tiroideos medulares y papilares sincrónicos, los niveles preoperatorios de calcitonina (Ctn) y antígeno carcinoembrionario (CEA), las calcificaciones, las lesiones solitarias, el bocio combinado o la tiroiditis difieren significativamente del carcinoma medular de tiroides (CMT) simple. Por lo tanto, el manejo clínico debe prestar atención a estos factores y se debe realizar un cribado precoz del riesgo para mejorar el pronóstico en la medida de lo posible.⁽⁴⁾

Un estudio desarrollado en China concluye que los pacientes con tamaño tumoral de >1 cm de diámetro, multifocalidad y extensión extracapsular (ETE) tienen un mayor riesgo de desarrollar metástasis en los ganglios linfáticos distantes (DLN). Los pacientes con DLN positivo, metástasis en los ganglios linfáticos cervicales centrales y laterales, y recidiva posoperatoria tienen un riesgo más alto que aquellos con DLN negativo.⁽⁵⁾

El CPT infantil se presenta con un estadio más avanzado de la enfermedad que el cáncer de tiroides en adultos y es más probable que implique metástasis agresivas y a distancia, aunque la tasa de supervivencia es alta.⁽⁶⁾

La metabolómica desempeña un papel crucial en la identificación de biomarcadores moleculares que puedan diferenciar condiciones patológicas. En el cáncer de tiroides, es esencial diagnosticar con precisión la neoplasia maligna para evitar cirugías innecesarias. Las modificaciones observadas en los metabolitos plasmáticos tienen el potencial de actuar como biomarcadores no invasivos que podrían indicar transformaciones en el perfil metabólico de los tumores tiroideos.⁽⁷⁾

El carcinoma papilar de tiroides subcentimétrico (SPTC) (menos de 10 mm de tamaño) suele tener un pronóstico excelente, con pocos casos agresivos reportados. Dado el aumento de la incidencia de SPTC a nivel mundial, los médicos deben identificar los factores pronósticos para estratificar el SPTC.⁽⁸⁾

Según investigadores de Italia y Gran Bretaña, se ha descrito hipercalcitoninemia en pacientes con pseudohipoparatiroidismo (HPP) tipo 1A y 1B. Se cree que los niveles elevados de calcitonina resultan de una alteración de la señalización del receptor Gs α , lo que conduce a una resistencia hormonal múltiple. No hay pruebas sobre el riesgo de carcinoma medular de tiroides (CMT) o hiperplasia de células C en pacientes con HPP con hipercalcitoninemia.⁽⁹⁾

Los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) suelen tener un pronóstico excelente; sin embargo, entre el 5 % y el 15 % desarrollan CDT refractaria al yodo radiactivo (RAIR), que tiene un pronóstico precario y opciones de tratamiento limitadas. Investigadores de China concluyen que las características clinicopatológicas del CDT pueden predecir eficazmente los efectos de la terapia con yodo. Una combinación de metástasis a distancia, un subtipo histológico de riesgo alto y un diámetro tumoral máximo de $\geq 12,5$ mm mostró una precisión de predicción.⁽¹⁰⁾

Un estudio desarrollado en el Reino Unido tuvo como objetivo proporcionar una revisión oportuna y relevante de los últimos hallazgos y explorar el manejo adecuado de las variantes agresivas del cáncer papilar de tiroides (AVPTC). Se concluyó que, dado el riesgo elevado de recurrencia después de la cirugía, puede ser necesaria una estrategia más agresiva cuando se sospecha en el preoperatorio, especialmente para aquellos que presentan características invasivas. La decisión sobre la extensión del tratamiento quirúrgico y la terapia adyuvante es individualizada y realizada por médicos experimentados y equipos multidisciplinarios, basándose en la presentación clínica, la presencia de características agresivas y el perfil molecular. Los estudios futuros sobre el desarrollo de la medicina personalizada y la terapia dirigida molecular pueden ofrecer opciones de tratamiento personalizadas.⁽¹¹⁾

El CPT es el tipo más común de cáncer de tiroides bien diferenciado. Se caracteriza por tumores biológicamente de bajo grado y menos agresivos, con una tasa de supervivencia a 10 años en la mayoría de los casos diagnosticados. El CPT puede presentarse con afectación de los ganglios linfáticos cervicales en aproximadamente el 50 % de los pacientes, aunque la diseminación a distancia es muy poco común.⁽¹²⁾

Investigadores chinos se propusieron investigar el impacto del índice de masa corporal (IMC) en la agresividad del CPT. Concluyeron que el sobrepeso y la obesidad fueron factores de riesgo independientes predominantes para la agresividad del CPT en los varones. Estos datos indicaron que el tratamiento terapéutico debe basarse en la estratificación del riesgo por IMC en el sexo masculino.⁽¹³⁾

De acuerdo con un estudio desarrollado en Turquía, la tomografía torácica (TC) se empleó ampliamente, especialmente en los primeros meses de la pandemia de COVID-19. Un nódulo tiroideo incidental (NTI) se define como un nódulo no detectado previamente o sospechado clínicamente, pero identificado a través de un estudio de imagen. El estudio tuvo como objetivo determinar la incidencia de nódulos tiroideos detectados incidentalmente en TC torácicas realizadas por sospecha de neumonía por COVID-19. Los autores concluyen que el aumento del uso de la TC torácica durante la pandemia de COVID-19 probablemente permitió mejorar la detección de NTI.⁽¹⁴⁾

Discusión

Los resultados obtenidos en esta revisión narrativa sobre el CPT reflejan una comprensión más profunda de los factores de riesgo y las estrategias de manejo

clínico para mejorar el pronóstico de los pacientes. A continuación, se discuten los hallazgos clave.

El aumento de la prevalencia del CPT a nivel mundial y su relación con factores pronósticos específicos, como el sexo, la edad, el diámetro del tumor y la multifocalidad, subraya la importancia de una evaluación detallada de los pacientes para identificar aquellos con mayor riesgo de desarrollar metástasis en los ganglios linfáticos centrales (CLNM) y masivas (MVCLNM).^(1,2) Este conocimiento permite una toma de decisiones más informada respecto a la necesidad de realizar disecciones profilácticas de los ganglios linfáticos centrales (CLN), que sigue siendo un tema controvertido.⁽²⁾

Además, los estudios indican que la evaluación de los niveles preoperatorios de marcadores como la calcitonina (Ctn) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) es crucial en pacientes con carcinomas tiroideos sincrónicos, dado que estos presentan diferencias significativas en comparación con el carcinoma medular de tiroides (CMT) simple.⁽⁴⁾ Esta evaluación precoz del riesgo es esencial para mejorar el manejo clínico y el pronóstico de estos pacientes.

La relación entre características clinicopatológicas y el riesgo de metástasis en pacientes con CPT es destacada por estudios que muestran que factores como el tamaño tumoral, la multifocalidad y la extensión extracapsular (ETE) son predictores significativos de metástasis en ganglios linfáticos distantes (DLN) y recidivas postoperatorias.⁽⁵⁾ Estos hallazgos enfatizan la necesidad de una evaluación exhaustiva de estos factores para personalizar el tratamiento.

En el contexto del cáncer papilar de tiroides infantil, se observa una mayor agresividad y una etapa más avanzada al momento del diagnóstico en comparación con los adultos, aunque con una alta tasa de supervivencia.⁽⁶⁾ Esto

sugiere la importancia de un seguimiento y manejo adecuados desde el diagnóstico inicial para asegurar resultados positivos a largo plazo.

La utilización de la metabolómica para identificar biomarcadores moleculares no invasivos es una herramienta prometedora para diferenciar entre neoplasias malignas y benignas de la tiroides, evitando cirugías innecesarias.^(7,18) La implementación de esta técnica puede transformar significativamente el enfoque diagnóstico en el manejo del CPT.

El aumento en la incidencia del carcinoma papilar de tiroides subcentimétrico (SPTC) plantea el desafío de identificar factores pronósticos específicos para estratificar y manejar adecuadamente estos casos.⁽⁸⁾ Dado su excelente pronóstico general, una evaluación precisa de los riesgos es fundamental para evitar tratamientos excesivos.

La hipercalcitoninemia en pacientes con pseudohipoparatiroidismo (HPP) destaca la necesidad de más investigación para entender mejor las implicaciones clínicas y el riesgo potencial de CMT o hiperplasia de células C en estos pacientes.⁽⁹⁾

La CDT refractaria al yodo radiactivo (RAIR) representa un desafío significativo, y la identificación de características clinicopatológicas que predicen la respuesta a la terapia con yodo es crucial para el manejo adecuado de estos pacientes.⁽¹⁰⁾ La personalización del tratamiento basada en estos predictores puede mejorar los resultados clínicos.

Por otra parte, el manejo de las variantes agresivas del CPT (AVPTC) requiere una estrategia más agresiva y personalizada, especialmente en pacientes con características invasivas preoperatorias.⁽¹¹⁾ El desarrollo de terapias dirigidas y la medicina personalizada ofrecen nuevas esperanzas para el tratamiento eficaz de estas variantes.

En relación con el estudio desarrollado en China sobre el impacto del IMC en la agresividad del CPT, se concluye que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo independientes predominantes para la agresividad del CPT en los varones, lo que sugiere que el tratamiento terapéutico debe basarse en la estratificación del riesgo por IMC en el sexo masculino.⁽¹³⁾ Este enfoque es respaldado por estudios realizados en Ecuador que, aunque no abordan específicamente el CPT, destacan el interés por el IMC y la nutrición en la región.

Por ejemplo, la investigación sobre medidas repetidas de IMC en embarazadas ecuatorianas (15), la predicción del IMC a partir de la circunferencia de cintura⁽¹⁶⁾ y la determinación de factores de riesgo de desnutrición crónica en niños⁽¹⁷⁾ demuestran la relevancia de estos parámetros en la salud pública ecuatoriana. Estos estudios sientan las bases para futuras investigaciones que podrían explorar la relación entre el IMC y la agresividad del CPT en la población ecuatoriana, contribuyendo así a un manejo más personalizado y eficaz de esta enfermedad.

En resumen, los hallazgos de esta revisión resaltan la importancia de una evaluación detallada y personalizada de los factores de riesgo en el manejo del CPT. La identificación temprana de biomarcadores y la implementación de estrategias de tratamiento individualizadas pueden mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con CPT.

Conclusiones

En este estudio, se ha revisado y sintetizado la literatura más reciente sobre el CPT, destacando los factores de riesgo, las estrategias de manejo y las implicaciones clínicas que afectan el pronóstico de los pacientes. Los resultados obtenidos subrayan la importancia de una evaluación detallada y personalizada de los factores de riesgo en el manejo del CPT.

Uno de los hallazgos más importantes es la identificación de factores pronósticos específicos como el sexo, la edad, el diámetro del tumor y la multifocalidad, los cuales están estrechamente relacionados con el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos centrales (CLNM) y masivas (MVCLNM). Estos factores son cruciales para guiar las decisiones clínicas sobre la necesidad de disecciones profilácticas de los ganglios linfáticos, aunque dicha práctica sigue siendo controversial.

La evaluación de los niveles preoperatorios de marcadores como la calcitonina (Ctn) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) en pacientes con carcinomas tiroideos sincrónicos es esencial, dado que estos presentan diferencias significativas en comparación con el carcinoma medular de tiroides (CMT) simple. Esta evaluación precoz puede mejorar significativamente el manejo clínico y el pronóstico de estos pacientes.

Además, la relación entre características clinicopatológicas y el riesgo de metástasis en pacientes con CPT, como el tamaño tumoral, la multifocalidad y la extensión extracapsular (ETE), destaca la necesidad de una evaluación exhaustiva para personalizar el tratamiento. La identificación temprana de estos factores puede ayudar a prevenir recidivas y mejorar los resultados clínicos.

El cáncer papilar de tiroides infantil presenta una mayor agresividad y una etapa más avanzada al diagnóstico en comparación con los adultos, aunque mantiene una alta tasa de supervivencia. Esto resalta la importancia de un seguimiento y manejo adecuados desde el diagnóstico inicial para asegurar resultados positivos a largo plazo.

La utilización de la metabolómica para identificar biomarcadores moleculares no invasivos es una herramienta prometedora para diferenciar entre neoplasias malignas y benignas de la tiroides, evitando así cirugías innecesarias. La

implementación de esta técnica puede transformar significativamente el enfoque diagnóstico en el manejo del CPT.

El aumento de la incidencia del carcinoma papilar de tiroides subcentimétrico (SPTC) plantea el desafío de identificar factores pronósticos específicos para estratificar y manejar adecuadamente estos casos. Dado su excelente pronóstico general, una evaluación precisa de los riesgos es fundamental para evitar tratamientos excesivos.

La relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la agresividad del CPT, especialmente en varones, sugiere que el tratamiento terapéutico debe basarse en la estratificación del riesgo por IMC. Este hallazgo, junto con estudios realizados en Ecuador sobre el IMC y la nutrición, sienta las bases para futuras investigaciones que podrían explorar esta relación en la población ecuatoriana.

En resumen, esta revisión narrativa destaca la importancia de una evaluación detallada y personalizada de los factores de riesgo en el manejo del CPT. La identificación temprana de biomarcadores y la implementación de estrategias de tratamiento individualizadas pueden mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con CPT. Las futuras investigaciones deberían centrarse en la integración de estos hallazgos para desarrollar enfoques más precisos y efectivos en la práctica clínica.

Referencias bibliográficas

1. Wu F, Huang K, Huang X, Pan T, Li Y, Shi J, et al. Nomogram model based on preoperative clinical characteristics of unilateral papillary thyroid carcinoma to predict contralateral medium-volume central lymph node metastasis. *Front*

Endocrinol (Lausanne). 2024 Feb 12;14:1271446.
<https://10.3389/fendo.2023.1271446>.

2. Chen F, Jiang S, Yao F, Huang Y, Cai J, Wei J, et al. A nomogram based on clinicopathological and ultrasound characteristics to predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2024 Feb 12;14:1267494. <https://10.3389/fendo.2023.1267494>.

3. Amjad E, Asnaashari S, Jahanban-Esfahlan A, Sokouti B. The role of MAPK, notch and Wnt signaling pathways in papillary thyroid cancer: Evidence from a systematic review and meta-analyzing microarray datasets employing bioinformatics knowledge and literature. *Biochem Biophys Rep*. 2023 Dec 14;37:101606. <https://10.1016/j.bbrep.2023.101606>.

4. Zhang D, Yang M, Frattini F, Cestari A, Li K, Wang H, et al. Measuring discrepancies between simple medullary and synchronous medullary/papillary thyroid carcinomas: a comparative cross-sectional study. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2024 Jan 22;14:1301200. <https://10.3389/fendo.2023.1301200>.

5. Chen Y, Wang Y, Li C, Zhang X, Fu Y. Meta-analysis of the effect and clinical significance of Delphian lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2024 Jan 19;14:1295548. <https://10.3389/fendo.2023.1295548>.

6. Du R, Zhang Y, Kou J, Li J, Sui C, Zhang D, et al. A novel risk stratification model based on tumor size and multifocality to predict recurrence in pediatric PTC: comparison with adult PTC. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2024 Jan 11;14:1298036. <https://10.3389/fendo.2023.1298036>.

7. Razavi SA, Mahmanzar M, Nobakht M Gh BF, Zamani Z, Nasiri S, Hedayati M. Plasma metabolites analysis of patients with papillary thyroid cancer: A preliminary

untargeted 1H NMR-based metabolomics. *J Pharm Biomed Anal.* 2024 Apr 15;241:115946. <https://10.1016/j.jpba.2023.115946>.

8. Ramalho D, Teixeira E, Cueto R, Correia S, Rocha G, Oliveira MJ, Soares P, Póvoa AA. Subcentimetric Papillary Thyroid Carcinoma: Does the Diagnosis Kind Impact Prognosis? *Cureus.* 2023 Nov 28;15(11):e49563. <https://10.7759/cureus.49563>.

9. Ferrari D, Pandozzi C, Filice A, Nardi C, Cozzolino A, Melcarne R, et al. C-Cell Hyperplasia and Cystic Papillary Thyroid Carcinoma in a Patient with Type 1B Pseudohypoparathyroidism and Hypercalcitoninaemia: Case Report and Review of the Literature. *J Clin Med.* 2023 Dec 6;12(24):7525. <https://10.3390/jcm12247525>.

10. Liu W, Jiang B, Xue J, Liu R, Wei Y, Li P. Clinicopathological features of differentiated thyroid carcinoma as predictors of the effects of radioactive iodine therapy. *Ann Diagn Pathol.* 2024 Apr;69:152243. <https://10.1016/j.anndiagpath.2023.152243>.

11. Lee YK, Rovira A, Carroll PV, Simo R. Management of aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Apr 1;32(2):125-133. <https://10.1097/MOO.0000000000000952>.

12. Abutalib MA, Shams A, Tamur S, Khalifa EA, Alnefaie GO, Hawsawi YM. Metastatic papillary thyroid carcinoma in pleural effusion: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023 Dec 20;17(1):521. <https://10.1186/s13256-023-04265-6>.

13. Huang X, Han Y, Yang J, Bu L, Cheng X, Zha X, et al. Sex-dependent impact of obesity on aggressiveness of papillary thyroid cancer. *Hormones (Athens).* 2024 Jun;23(2):217-225. <https://10.1007/s42000-023-00517-8>.

14. Helvacı BC, Ozdemir D, Turan K, Keskin C, İmga NN, Dirikoc A, Topaloglu O, Ersoy R, Cakir B. Incidental thyroid nodules on COVID-19-related thoracic tomography

scans: a giant cohort. *Hormones (Athens)*. 2024 Jun;23(2):227-233.
<https://10.1007/s42000-023-00516-9>.

15. Castañeda-Guillot C, Beltrán-Culqui V, Estrella-López B. Comparación de promedios en medidas repetidas de índice de masa corporal en embarazadas ecuatorianas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3245>

16. Castañeda-Guillot C, Espinoza-Neri L, Sisalema-Aguilar I. Predicción de probabilidad de índice de masa corporal a partir de la circunferencia de cintura. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3258>

17. Peñafiel-Castillo J, Cabezas-Espinoza L, Narváez-Jaramillo M. Determinación de factores de riesgo de desnutrición crónica en niños de 1 a 2 años en Cotacachi, Ecuador. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2023 [citado 19 Ene 2024]; 42 (2) Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2924>

18. Villegas SMB, Tiza MMC, Fritas WM, Fernández DMM. Evaluación de la formación investigativa en estudiantes universitarios: estudio comparativo en dos universidades estatales. *RUS* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 19];14(1):39–46. Available from: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2533>