

**CARACTERITZACIÓ MORFOLÒGICA I IMMUNOHISTOQUÍMICA
DEL SUBTIPUS DE CÈL·LULA ALTA DEL CARCINOMA PAPIL·LAR DE TIROIDE**

Ricard Onieva Carbajo

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

**CARACTERITZACIÓ MORFOLÒGICA I
IMMUNOHISTOQUÍMICA DEL SUBTIPUS DE
CÈL·LULA ALTA DEL CARCINOMA PAPIL·LAR
DE TIROIDE**

Doctorand:

Ricard Onieva Carbajo

Directors:

Maria Rosa Bella Cueto

Joan Carles Ferreres Piñas

Tutor:

Joan Carles Ferreres Piñas

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Ciències Morfològiques

Universitat Autònoma de Barcelona

Sabadell, 2026

Agraïments

L'elaboració d'una tesi doctoral requereix de la col·laboració de moltes persones, a les quals estic agraït, perquè sense elles no hagués estat possible. En especial però, vull anomenar:

Els directors i tutor de la tesi, la Dra. Bella, per la seva orientació i entrega, i el Dr. Ferreres, per la seva disponibilitat i confiança.

Al departament d'Anatomia Patològica, on s'ha desenvolupat gran part del projecte, i en el que nombroses persones han col·laborat directa o indirectament.

Al departament d'Endocrinologia i Nutrició, i en especial al Dr. Capel, per la seva col·laboració en l'obtenció dels Consentiments Informats dels pacients inclosos en l'estudi.

A la meva família i a la meva parella, per recolzar-me durant tot el procés.

I, finalment, agrair també a tothom que ha col·laborat i m'ha prestat la seva mà, encara que no els mencioni un a un.

Llistat d'abreviatures

CP: Carcinoma papil·lar de tiroide

CPC: Subtipus clàssic del carcinoma papil·lar de tiroide

NIFTP: Neoplàsia no invasiva de cèl·lules fol·liculars amb característiques nuclears de tipus papil·lar

SCA: Subtipus de cèl·lula alta del carcinoma papil·lar de tiroide

C2-3: Cèl·lules entre dos i tres cops més altes que amples

Cx3: Cèl·lules almenys tres cops més altes que amples

ADN: Àcid desoxiribonucleic

ARN: Àcid ribonucleic

mARN: Àcid ribonucleic missatger

miARN: micro àcid ribonucleic

Índex de taules

Taula 1: Subtipus histològics de CP	6
Taula 2: Comparació d'afectació ganglionar en SCA i CPC	9
Taula 3: Comparació d'extensió extratiroidal en SCA i CPC	11
Taula 4: Comparació d'invasió limfàtica i vascular en SCA i CPC	12
Taula 5: Comparació de multifocalitat en SCA i CPC	13
Taula 6: Comparació de metàstasi a distància en SCA i CPC	15
Taula 7: Comparació de recidives en SCA i CPC	16
Taula 8: Diferents definicions de SCA	21
Taula 9: Comparativa d'estudis de mutació de BRAF en SCA i CPC	23
Taula 10: Marcadors explorats en el SCA	27

Índex

Resum.....	1
Abstract	3
1. INTRODUCCIÓ	5
1.1. Càncer de tiroide	5
1.2. Carcinoma papil·lar subtipus de cèl·lula alta	7
1.2.1 Definicions històriques i actual	7
1.2.2 Característiques citològiques.....	7
1.2.3 Importància pronòstica del SCA	8
1.2.4 Alteracions genètiques del SCA.....	22
1.2.5 Intents de millora diagnòstica del SCA.....	26
2. HIPÒTESIS.....	31
2.1 Justificació de l'estudi.....	31
3. OBJECTIUS.....	33
4. COMPENDI DE PUBLICACIONS.....	35
4.1 Article 1.....	35
4.2 Article 2.....	44
5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS	51
5.1 Caracterització morfològica	51
5.2 Caracterització immunohistoquímica.....	51
6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ.....	53
6.1 Caracterització morfològica	53

6.2 Caracterització immunohistoquímica.....	55
6. 3 Limitacions.....	57
7. CONCLUSIONS	59
8. LÍNIES DE FUTUR.....	61
9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES.....	63
10. ANNEX.....	91

Resum

El subtipus de cèl·lula alta del carcinoma papil·lar de tiroide, considerat el subtipus agressiu més freqüent d'aquest, ha vist modificats els seus criteris diagnòstics en diverses ocasions al llarg dels darrers anys. A la literatura no es disposa de treballs que ofereixin una comparativa entre els diferents criteris diagnòstics aplicats a una mateixa sèrie de casos. En aquesta tesi, s'estudien 171 casos de carcinoma papil·lar subtipus clàssic i subtipus cèl·lula alta, i es classifiquen segons el component de cèl·lules entre dos i tres cops més altes que amples (C2-3) i almenys tres cops més altes que amples (Cx3) per a establir el criteri diagnòstic més rellevant a nivell pronòstic. A més, es realitza estudi immunohistoquímic per a *BRAF V600E*, CD56, B-Catenina, Muc-1, CD15 i Napsina A en 53 casos seleccionats, incloent casos de neoplàsia no invasiva de cèl·lules fol·liculars amb característiques nuclears de tipus papil·lar (NIFTP), entitat que planteja sovint diagnòstic diferencial.

El component de cèl·lules Cx3 dona un increment del risc de recidiva a 5 anys quan constitueix un 30% o més del tumor. A més, el risc sembla incrementar-se ja a partir d'un 10% de component de cèl·lula alta. El component de C2-3 no incrementa el risc de recidiva. A nivell immunohistoquímic, hi ha diferències significatives en l'expressió de *BRAF V600E* i CD15 entre el carcinoma papil·lar subtipus clàssic, el subtipus de cèl·lula alta i NIFTP, sent l'expressió d'aquests dos marcadors més freqüent en el subtipus de cèl·lula alta, fet que, juntament amb l'expressió de CD56, permeten establir un algoritme d'ajuda al diagnòstic per distingir aquestes tres entitats.

Abstract

Tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma, considered the most frequent aggressive subtype of papillary thyroid carcinoma, had its diagnostic criteria modified on several occasions over the last few years. There are no studies in the literature that offer a comparison between the different diagnostic criteria applied to the same series of cases. In this thesis, 171 cases of papillary carcinoma classic subtype and tall cell subtype are studied and classified according to the cell component between two and three times taller than wide (C2-3) and at least three times taller than wide (Cx3) to establish the most relevant diagnostic criterion at a prognostic level. In addition, immunohistochemical study for *BRAF V600E*, CD56, B-Catenin, Muc-1, CD15 and Napsin A is performed in 53 selected cases, including cases of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP), an entity that often raises differential diagnosis.

The component of cells Cx3 increases the risk of recurrence at 5 years when it constitutes 30% or more of the tumor. The risk seems to increase from a 10% tall cell component. The component of C2-3 does not increase the risk of recurrence. At the immunohistochemical level, there are significant differences in the expression of *BRAF V600E* and CD15 between the classic subtype papillary carcinoma, the tall cell subtype and NIFTP, with the expression of these two markers being more frequent in the tall cell subtype, which, together with the expression of CD56, allows the establishment of a diagnostic aid algorithm to distinguish these three entities.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Càncer de tiroide

El càncer diferenciat de tiroide s'origina a les cèl·lules fol·liculars d'aquest òrgan endocrí. La majoria, un 85%, són ben diferenciats i tenen bon pronòstic. Un 10-15% són més agressius i poden presentar característiques morfològiques diferents, com la presència de cèl·lules altes. Menys d'un 2% són anaplàstics, els quals tenen molt mal pronòstic (1).

La prevalença de carcinoma tiroïdal és molt superior a la diagnosticada en vida, segons es demostra en estudis autòptics, de l'11,2% segons la metaanàlisi de *Furuya-Kanamori et al.* (2). Prevalences similars es descriuen en l'estudi de tiroïdes obtinguts de cirurgies per malaltia fol·licular nodular (3). La incidència de càncer tiroïdal és variable entre països (4–7), però amb una certa tendència a ser més alta en els desenvolupats (5), la qual cosa podria ser per una major detecció, sobretot de carcinomes de menys d'1 cm (8). La incidència internacional de càncer tiroïdal sembla estar en augment, quintuplicant-se entre els anys 1973 i 2002, sobretot a expenses del carcinoma papil·lar (5).

A Espanya, l'any 2022, s'han diagnosticat 5233 càncers de tiroide i s'han registrat 314 morts per càncer tiroïdal. Això implica unes taxes crues de 11,2 casos per cada 100.000 habitants i de mortalitat de 0,67. La mortalitat estandarditzada per edat en homes i dones ha estat respectivament de 0,26 i de 0,27 per 100.000, sent la global de 0,26 per 100.000 habitants (7).

El càncer tiroïdal més freqüent és el carcinoma papil·lar (CP), seguit del carcinoma fol·licular, el carcinoma medul·lar i el carcinoma anaplàstic (5,6,9). Aquest ordre es manté en els dos sexes (4,5,9) i en diferents països (4–6). El diagnòstic de CP és histològic: es tracta d'un tumor constituït per papil·les ben formades que contenen cèl·lules amb una sèrie de característiques nuclears específiques: engrandiment del nucli, cromatina marginada a la perifèria, nuclis pàl·lids, contorns nuclears irregulars amb fenèdres i pseudoinclusions intranuclears. Segons les seves característiques morfològiques, l'actual classificació de la OMS (any 2022) identifica 8 subtipus

histològics (taula 1). D'aquests, el subtipus de cèl·lula alta (SCA), juntament amb els subtipus columnar i en tatxa, es consideren de mal pronòstic (10).

Taula 1: Subtipus histològics de CP

Subtipus de CP	Definició histològica
Fol·licular infiltratiu	Format en més del 90% per patró fol·licular, creixement infiltratiu, freqüent esclerosi i multifocalitat.
Warthin-like	CP sobre un fons de tiroïditis limfocitària crònica. Les papil·les tumorals estan formades per cèl·lules oncocítiques i contenen infiltrat limfoplasmocitari.
Oncocític	Papil·les ben formades constituïdes per cèl·lules oncocítiques.
Esclerosant difús	CP que afecta de manera difusa un o els dos lòbuls tiroïdals, sense massa predominant. El tumor forma nius sòlids i papil·les, amb metaplàsia escamosa, i presenta esclerosi densa, extensa permeació limfàtica, cossos de psammoma i associa tiroïditis limfocítica crònica.
Sòlid	CP que en més d'un 50% de la lesió mostra creixement sòlid, trabecular o en nius amb bandes fibrovasculars delicades. Absència de necrosi i de mitosis abundants.
Cèl·lula alta	CP que en més d'un 30% de la lesió mostra cèl·lules almenys 3 cops més altes que amples. Sol mostrar fol·licles elongats, citoplasma eosinòfil ben definit i característiques nuclears de carcinoma papil·lar evidents.
Cèl·lula columnar	CP amb presència de cèl·lules columnars amb citoplasma pàl·lid a eosinòfil i vacuoles subnuclears. Marcada pseudoestratificació de les cèl·lules.
Cèl·lula en tatxa	CP amb almenys un 30% de cèl·lules de nucli engrandit, els quals protrueixen de la seva superfície apical. Les cèl·lules es disposen en arquitectura papil·lar complexa o micropapil·lar.

Subtipus histològics de CP reconeguts per la classificació de la OMS de 2022 i les seves definicions (10)

1.2. Carcinoma papil·lar subtipus de cèl·lula alta

1.2.1 Definicions històriques i actual

La definició de SCA ha variat amb els anys (11). En la primera descripció de Hawk i Hazard l'any 1976, es feia referència a cèl·lules almenys dos cops més altes que amples amb característiques nuclears de CP (12).

L'any 2004 la classificació de l'OMS definia el subtipus cèl·lula alta com un CP predominantment format per cèl·lules neoplàsiques tiroïdals tres cops més altes que amples. Posteriorment, va evolucionar l'any 2017 a una definició que concretava que calia més d'un 30% de l'àrea tumoral formada per cèl·lules entre dos i tres cops més altes que amples (C2-3) (13). La darrera definició, de l'any 2022, considera que el SCA és un CP de tiroide el qual està format per cèl·lules almenys 3 cops més altes que amples (Cx3), de citoplasma eosinòfil amb marges ben definits, formant fol·licles i papil·les en aspecte “en via de tren” i amb les característiques nuclears identificables de CP. Aquestes característiques han de formar part d'almenys el 30% de l'àrea tumoral (10). El citoplasma eosinòfil podria explicar-se pel fet que les cèl·lules del SCA presenten una acumulació anormal de mitocondris al citoplasma, la majoria de mida incrementada respecte a l'habitual, els quals solen presentar mutacions a l'àcid desoxiribonucleic (ADN) mitocondrial, freqüentment afectant al complex I (14).

Aquests canvis de criteri diagnòstic, en unió amb una falta de concordança diagnòstica interobservador (15), han contribuït a que el punt de tall per considerar SCA a la literatura oscil·li entre el 10% i el 75% (11).

1.2.2 Característiques citològiques

Tot i que el diagnòstic de SCA és histològic (10), a la literatura hi ha nombroses descripcions del seu aspecte citològic, en les que ja s'identifiquen característiques cel·lulars com les cèl·lules altes, les irregularitats nuclears, el citoplasma eosinòfil i les pseudoinclusions nuclears típiques de la seva histologia (16–19). En diferents publicacions s'ha identificat que el SCA pot presentar amb

més freqüència que el carcinoma papil·lar clàssic (CPC) marges cel·lulars ben definits (20–22), major quantitat de pseudoinclusions (23–25) i múltiples pseudoinclusions nuclears en una mateixa cèl·lula, que alguns autors defineixen com imatge en “bombolles de sabó” (20,21,24,25). També es possible identificar la presència de cèl·lules altes en la citologia (21,23,25,26), tot i que la proporció de cèl·lules altes en la citologia podria no relacionar-se amb la seva proporció en el tumor ni ser predictor de SCA (22).

1.2.3 Importància pronòstica del SCA

Diferents revisions de la literatura han intentat aportar informació sobre la major agressivitat del SCA respecte el CPC. S’ha observat la tendència del SCA a presentar-se en edats més avançades (27–35), i tenir menor supervivència (29,36–42), sent infreqüent en edat pediàtrica (29,43). Altres característiques estudiades respecte al CP són la mida més gran (27,29,32,44,45), la major extensió extratiroidal (27,29,36,38,41), la major capacitat de fer metàstasi ganglionar (36,37,39–41) i a distància (28,36–38,40,41), l’angioinvasió (37) i les recurrències (29,37–39,42). Aquesta agressivitat, no obstant, no arribaria a la del carcinoma diferenciat de tiroide d’alt grau (46).

1.2.3.1 Afectació ganglionar

Un nombre important d’estudis han intentat establir el risc de metàstasi ganglionar del SCA, alguns comparant-lo amb el del CPC. Si bé la tendència general en les publicacions és constatar que el SCA té més afectació ganglionar que el CPC, tal i com es pot veure a la taula 2, hi ha articles que discrepen (47–51). Això podria ser explicat per les variacions en els criteris d’inclusió utilitzats en el grup de CPC, ja que s’ha vist que el subgrup de CPC considerats d’alt risc tenen més ganglis metastàtics que els casos de SCA (52). La probable major incidència d’invasió ganglionar en el SCA respecte el CPC es manté si s’estratifica la comparació per estadi oncològic (53).

Taula 2: Comparació d'afectació ganglionar en SCA i CPC

Estudi	Nº de pacients		Afectació ganglionar	
	Papil·lar clàssic	SCA	Papil·lar clàssic	SCA
<i>Limberg, 2021 (54)</i>	162827	4967	29,30%	36%
<i>Xu, 2021 (55)</i>	1944	334	28,70%	47,60%
<i>Gubbiotti, 2021 (56) *</i>	300	217	36%	48,10%
<i>Holoubek, 2023 (57)</i>	155940	4011	24,60%	44,40%
<i>Holoubek, 2020 (58) *</i>	82056	923	10,90%	26,50%
<i>Shi, 2018 (59)</i>	---	744	---	45,70%
<i>Feng, 2018 (60) ****</i>	56287	615	55,90%	62,70%
<i>Shi, 2016 (61)</i>	4702	239	40,60%	51,60%
<i>Kazaure, 2012 (45)</i>	42904	573	56,30%	66,80%
<i>Kuo, 2013 (62)*</i>	18260	97	33,10%	43,50%
<i>Bongers, 2019 (63)</i>	104	35	53,80%	71,40%
<i>Villar-Taibo, 2017 (64)</i>	---	16	---	50%
<i>Oh, 2014 (65)</i>	203	95	48,30%	71%
<i>Kim, 2022 (66)</i>	---	158	---	72,80%
<i>Johnson, 1988 (67)</i>	12	12	42%	75%
<i>Moreno Egea, 1993 (31)</i>	---	5	---	80%
<i>Baum, 2019 (21)</i>	30	30	33%	43%
<i>Rüter, 1997 (68)</i>	---	11	---	45%
<i>Solomon, 2002 (25)</i>	32	30	50%	83%
<i>Okuyucu, 2015 (35)</i>	862	70	24,20%	52,90%
<i>Leung, 2008 (69)</i>	---	14	---	50%
<i>Russo, 2017 (47)</i>	184	72	46,70%	33,30%
<i>Lee, 2014 (48)</i>	202	13	46%	38,5%
<i>Choi, 2011 (70)</i>	---	8	---	100%
<i>Axelsson, 2015 (34)</i>	---	49	---	51%
<i>Ganly, 2014 (71)</i>	288	134	68%	71%
<i>Longheu, 2021 (72)</i>	316	35	13,29%	45,71%
<i>Wu, 2023 (73)</i>	---	116	---	55,20%
<i>Saliba, 2022 (74) **</i>	---	32	---	50%
<i>Okuyucu, 2023 (75)</i>	1219	71	24%	53%
<i>Wang, 2016 (76)</i>	3467	740	33,70%	59,30%
<i>Lam, 2005 (32)</i>	300	26	43%	65,40%
<i>Fridman, 2016 (49) *****</i>	261	14	62,10%	57,10%
<i>Palaniappan, 2018 (77) ***</i>	44	4	77,30%	75%
<i>Sampathkumar, 2018 (78)</i>	352	22	14%	42,90%
<i>Al-Qahtani, 2016 (79)</i>	---	42	---	66,70%
<i>Jee, 2016 (80)</i>	10	6	30%	83%
<i>Ito, 2017 (81)</i>	210	19	31%	44,40%
<i>Ito, 2008 (33)</i>	1313	60	76,80%	90%
<i>Akslen, 2000 (51)</i>	70	7	60%	42%
<i>Jalisi, 2010 (82)</i>	1955	93	34,50%	58,12%
<i>Erler, 2014 (83)</i>	28	11	32%	64%
<i>Barbaro, 2014 (84)</i>	56	29	17,90%	44,90%
<i>Min, 2013 (85)</i>	303	23	40,40%	65,20%
<i>Bikas, 2023 (86)</i>	146	81	49%	55%

--- Sense dades, * Només carcinomes de menys de 1 cm, ** Només pacients pediàtrics, *** Només menors de 21 anys, **** menors

de 55 anys, ***** Cohort irradiada a Chernobyl.

Respecte a la distribució dels ganglis afectats, s'ha observat que els subtipus agressius tenen una distribució similar dels ganglis afectats que les no agressives (87) i la supervivència global no mostra diferències estadísticament significatives entre els estadis N0 i N1a en el SCA. No obstant això, l'estadi N0 amb almenys 2 ganglis examinats té millor supervivència global i supervivència específica que l'estadi N0 amb menys de 2 ganglis examinats en SCA (59). Aquesta diferència podria ser explicada per la presència de metàstasis ganglionars ocultes (88). En l'estudi de les metàstasis ocultes, la multifocalitat i la invasió extracapsular són factors de risc independents per a les metàstasis al compartiment central, sense presentar diferències significatives entre el SCA i el CPC (89).

Per a intentar millorar el diagnòstic de l'afectació ganglionar s'han fet intents d'aplicar la tècnica del gangli sentinella. Només s'ha provat en 4 casos de SCA, sent positiva en tres d'ells (90,91).

1.2.3.2 Extensió extratiroidal

Diferents treballs han estudiat l'extensió extratiroidal en el CPC i en el SCA. Tal i com s'observa a la taula 3, pràcticament tots els estudis que han comparat l'extensió extratiroidal entre CPC i SCA mostren que és més freqüent en aquesta segona entitat. En dues metaanàlisi s'ha quantificat un major risc de presentar extensió extratiroidal en el SCA respecte el CPC, amb una odds ratio de 5,38 (92) i de 3,91 respectivament (93). A l'estratificar la comparació segons estadi oncològic, en tots els estadis es manté la major freqüència d'extensió extratiroidal en el SCA (53).

Tot i això, tal i com observen Rivera *et al.*, no totes les extensions extratiroidals són iguals. Les microscòpiques no semblen empitjorar el pronòstic, a diferència de l'extensió extratiroidal macroscòpica (94). La major extensió extratiroidal del SCA respecte el CPC sembla mantenir-se si únicament es té en compte l'extensió extratiroidal macroscòpica (63,95). A més, el SCA sembla tenir més invasió muscular (96) i més afectació de teixits tous cervicals (67).

Taula 3: Comparació d'extensió extratiroidal en SCA i CPC

Estudi	Nº de pacients		Extensió extratiroidal	
	Papil·lar clàssic	SCA	Papil·lar clàssic	SCA
Ho, 2020 (44)	---	3339	---	55,80%
Limberg, 2021 (54)	162827	4967	20,20%	39,20%
Gubbiotti, 2021 (56) *	300	217	11,20%	39,20%
Holoubek, 2023 (57)	155940	4011	21,10%	54,30%
Holoubek, 2020 (58) *	82056	923	6,30%	30,10%
Shi, 2018 (59)	---	744	---	16,1% mínima, 37,9% amplia
Feng, 2012 (60) ***	56287	615	17,30%	43,60%
Shi, 2016 (61)	4702	239	31,90%	62,90%
Kazaure, 2012 (45)	42904	573	20,10%	54,70%
Kuo, 2013 (62)*	18260	97	6,10%	27,80%
Bongers, 2019 (63)	104	35	1% macroscòpica	20% macroscòpica
Villar-Taibo, 2017 (64)	---	16	---	56,30%
Oh, 2014 (65)	203	95	36,50%	75,80%
Kim, 2022 (66)	---	158	---	19,60%
Johnson, 1988 (67)	12	12	0%	42%
Moreno Egea, 1993 (31)	---	5	---	100%
Bikas, 2023 (86)	146	81	12%	38%
Rüter, 1997 (68)	---	11	---	63%
Solomon, 2002 (25)	32	30	31%	57%
Okuyucu, 2015 (35)	862	70	16,60%	35,70%
Leung, 2008 (69)	---	14	---	78,60%
Russo, 2017 (47)	184	72	35,90%	44,40%
Lee, 2014 (48)	202	13	34,20%	69,2%
Choi, 2011 (70)	---	8	---	87,50%
Ganly, 2014 (71)	288	134	9% focal, 33% extensa	11% focal, 55% extensa
Regalbuto, 2013 (52)	293	30	20,10%	53,30%
Longheu, 2021 (72)	316	35	5,06%	31,42%
Saliba, 2022 (74) **	---	32	---	0% macroscòpica
Okuyucu, 2023 (75)	1219	71	16,50%	36%
Wang, 2016 (76)	2887	631	33,50%	63,90%
Prendiville, 2000 (97)	1355	20	8%	65%
Ostrowski, 1996 (95)	---	11	0% macroscòpica, 2,8% microscòpica	45,5% macroscòpica, 81,8% microscòpica
Fridman, 2016 (49) ****	261	14	56,10%	92,30%
Sampathkumar, 2018 (78)	352	22	30,40%	63,6% (del qual 71,4% a greix, 28,6% a múscul esquelètic)
Al-Qahtani, 2016 (79)	---	42	---	45,30%
Ito, 2017 (81)	210	19	16,70%	27,70%
Akslen, 2000 (51)	70	7	54% a càpsula tiroïdal, 19% a múscul	71% a càpsula tiroïdal, 29% a múscul
Jalisi, 2010 (82)	1955	93	---	60,33%
Erler, 2014 (83)	28	11	54%	82%
Calangiu, 2014 (96)	25	3	16%	100%
Min, 2013 (85)	303	23	58,10%	87%
Keelawat, 2006 (98)	61	21	28,10%	57,90%
Bikas, 2023 (86)	146	81	12%	38%

--- Sense dades, * Només carcinomes de menys de 1 cm, ** Només pacients pediàtrics, *** menors de 55 anys, **** Cohort

irradiada a Chernobyl.

1.2.3.3 Invasió limfàtica i vascular

La majoria de treballs afirmen que el SCA presenta més invasió vascular i limfàtica, tal i com pot observar-se en la taula 4, tot i que algun mostra resultats discrepants (49,51). Cal tenir en compte, però, que l'estudi de Fridman, Lam i Krasko es basa en una cohort de pacients irradiats a l'accident nuclear de Chernobyl, pel que podria no ser extrapolable a la població general (49).

Taula 4: Comparació d'invasió limfàtica i vascular en SCA i CPC

Estudi	Nº de pacients		Invasió limfàtica		Invasió vascular		Invasió Limfovascular	
	Papil·lar clàssic	SCA	Papil·lar clàssic	SCA	Papil·lar clàssic	SCA	Papil·lar clàssic	SCA
Limberg, 2021 (54)	162827	4967	---	---	---	---	7,20%	14,70%
Gubbiotti, 2021 (56) *	300	217	---	---	---	---	32,70%	42,30%
Bongers, 2019 (63)	104	35	---	---	13,50%	40%	---	---
Kim, 2022 (66)	0	158	---	50%	---	7%	---	---
Moreno Egea, 1993 (31)	0	5	---	---	---	---	---	40%
Solomon, 2002 (25)	32	30	---	---	---	43%	---	---
Okuyucu, 2015 (35)	862	70	---	---	21,70%	37,10%	---	---
Ganly, 2014 (71)	288	134	---	---	7%	8%	---	---
Collini, 2006 (99) **	0	3	---	---	---	66%	---	---
Longheu, 2021 (72)	316	35	---	---	---	---	5,06%	17,04%
Wu, 2023 (73)	0	116	---	---	---	---	---	83,30%
Saliba, 2022 (74)**	0	32	---	9,40%	---	12,50%	---	---
Okuyucu, 2023 (75)	1219	71	---	---	21,50%	37%	---	---
Prendiville, 2000 (97)	1355	20	---	---	---	35%	---	---
Fridman, 2016 (49) ***	261	14	82%	100%	6,10%	0%	---	---
Sampathkumar, 2018 (78)	352	22	---	---	29,80%	33,30%	---	---
Al-Qahtani, 2016 (79)	0	42	---	---	---	---	---	40,50%
Akslen, 2000 (51)	70	7	---	---	14%	14%	---	---
Erler, 2014 (83)	28	11	---	---	---	---	11%	27%
Calangiu, 2014 (96)	25	3	---	---	---	---	16%	100%
Bikas, 2023 (86)	146	81	---	---	---	---	47%	65%

--- Sense dades, * Només microcarcinomes, ** Només pacients pediàtrics, *** Cohort irradiada a Chernobyl.

Gunalp *et al.*, al comparar el SCA i el CPC per estadis oncològics, troba que hi ha major invasió limfovascular en el SCA en tots els estadis (53). Una metaanàlisi de més de 75.000 pacients calcula que la odds ratio d'invasió vascular en el SCA respecte al CPC és de 2,12 (92).

1.2.3.4 Multifocalitat

Respecte a l'associació del SCA amb la multifocalitat tumoral, tot i que la majoria dels estudis mostren més freqüència de multifocalitat en el SCA respecte al CPC, no són pocs els treballs que mostren el resultat contrari (47,56,72,98,100), com pot observar-se a la taula 5. També hi ha treballs que no troben relació entre aquest subtipus i la multifocalitat (101).

Taula 5: Comparació de multifocalitat en SCA i CPC

Estudi	Nº de pacients		Multifocalitat	
	Papil·lar clàssic	SCA	Papil·lar clàssic	SCA
Limberg, 2021 (54)	162827	4967	40,10%	43,80%
Gubbiotti, 2021 (56)*	300	217	61,30%	60,80%
Holoubek, 2023 (57)	155940	4011	39,20%	51,90%
Shi, 2018 (59)	---	744	---	42,30%
Feng, 2018 (60) **	56287	615	33,40%	43,60%
Shi, 2016 (61)	4702	239	38,50%	46,20%
Kazaure, 2012 (45)	42904	573	26,70%	29,30%
Kuo, 2013 (62) *	18260	97	21%	35%
Oh, 2014 (65)	203	95	45,30%	48,40%
Kim, 2022 (66)	---	158	---	36,70%
Baum, 2019 (21)	30	30	40%	80%
Okuyucu, 2015 (35)	862	70	37,70%	45,70%
Leung, 2008 (69)	---	14	---	57,10%
Russo, 2017 (47)	184	72	52,70%	47,20%
Lee, 2014 (48)	202	13	45%	61,50%
Regalbuto, 2013 (52)	293	30	36,20%	40%
Longheu, 2021 (72)	316	35	31,64%	31,42%
Okuyucu, 2023 (75)	1219	71	38%	46%
Wang, 2016 (76)	2300	449	32,70%	45,70%
Prendiville, 2000 (97)	1355	20	14%	45%
Muzaffar, 1998 (100)	58	3	17%	0%
Sampathkumar, 2018 (78)	352	22	47%	52,40%
Al-Qahtani, 2016 (79)	---	42	---	42,90%
Erler, 2014 (83)	28	11	30%	27%
Keelawat, 2006 (98)	61	21	60,70%	52,60%

--- Sense dades, * Només carcinomes de menys de 1 cm, ** Només pacients de menys de 55 anys d'edat.

L'estudi de Wang *et al.* determina que en el SCA la multifocalitat no té impacte com a factor independent en les recidives ni en la mortalitat en el CP, tot i associar-se a metàstasi ganglionar i a extensió extratiroidal (102).

En un estudi de Greca *et al.* sobre multifocalitat, es compara el subtipus histològic de cada focus en tumors multicèntrics amb dos focus de més d'un centímetre cadascun, sent només un 19% dels casos de SCA els que presenten la mateixa histologia en els dos focus (103).

1.2.3.5 Metàstasi a distància

Els treballs sobre les metàstasis a distància en SCA apunten a un major risc de presentar-ne en aquest subtipus. Khan *et al.* compara un grup de pacients amb carcinoma tiroidal metastàtic vers un no metastàtic, el resultat del qual és que el SCA es troba sobrerrepresentat en el grup amb metàstasis, sent un 14,3% dels casos respecte a un 2,5% en el grup sense metàstasi (104).

Aquest major risc de metàstasi del SCA ha estat recollit a la literatura, tal i com s'observa a la taula 6. L'únic estudi que sembla discrepar és el de Fridman, Lam i Krasko, però cal tenir en compte que conté pocs casos de SCA i tots els pacients tenen l'antecedent d'exposició a radiació (49). Diferents metaanàlisi semblen anar a favor d'aquesta major quantitat de metàstasi a distància en el SCA respecte al CPC. Wang *et al.*, en la seva metaanàlisi, descriuen que, al moment del diagnòstic, el 8,6% dels casos de SCA presenten metàstasi respecte al 3% dels CPC (76). Altres metaanàlisis mostren una odds ratio de risc de metàstasi de 3,1 (92) i 3,36 (93) del SCA respecte el CPC. El major risc de metàstasi del SCA sembla estar present tant en el diagnòstic (21,63), com en el moment de la cirurgia (odds ratio de 4,2) (105).

Les metàstasis a distància es donen per ordre de freqüència a: localització desconeguda, pulmó i os. Aquest ordre sembla el mateix per a tots els subtipus histològics de CP (106). En l'afectació metastàtica, la histologia de la metàstasi no sempre concorda amb la del tumor primari, tal i com indica l'estudi de Rivera *et al.*, en el que en el 37% dels casos la metàstasi presenta una histologia no concordant amb la del tumor primari, generalment tractant-se d'una transformació a més alt grau. Concretament, per al SCA, de 8 casos només 5 mantenen la histologia en la metàstasi, 2

presenten un grau més elevat (un pobrament diferenciat i un anaplàstic) i un l'aspecte d'un CPC (107).

Taula 6: Comparació de metàstasi a distància en SCA i CPC

Estudi	Nº de pacients		Metàstasi	
	Papil·lar clàssic	SCA	Papil·lar clàssic	SCA
<i>Ho, 2020</i> (44)	---	3339	---	4%
<i>Ho, 2021</i> (106)	---	3752	---	4,10%
<i>Limberg, 2021</i> (54)	162827	4967	0,90%	2,20%
<i>Xu, 2021</i> (55)	1944	334	1,10%	5,10%
<i>Holoubek, 2023</i> (57)	155940	4011	0,70%	1,80%
<i>Holoubek, 2020</i> (58) *	82056	923	0,20%	0,70%
<i>Feng, 2018</i> (60)**	56287	615	0,90%	2,10%
<i>Shi, 2016</i> (61)	4702	239	5,10%	12,20%
<i>Kuo, 2013</i> (62)*	18260	97	0,50%	2,10%
<i>Bongers, 2019</i> (63)	104	35	Al diagnòstic 0%	Al diagnòstic 8,6%
<i>Villar-Taibo, 2017</i> (64)	---	16	0%	6,20%
<i>Proietti, 2023</i> (108)	---	989	---	2,40%
<i>Johnson, 1988</i> (67)	12	12	0%	17%
<i>Baum, 2019</i> (21)	30	30	0%	7%
<i>Bikas, 2023</i> (86)	146	81	Al diagnòstic 2,7%	Al diagnòstic 3,8%
<i>Rüter, 1997</i> (68)	---	11	---	27% al diagnòstic, 45% en total
<i>Solomon, 2002</i> (25)	32	30	3%	10%
<i>Leung, 2008</i> (69)	---	14	---	7,10%
<i>Choi, 2011</i> (70)	---	8	---	12,50%
<i>Axelsson, 2015</i> (34)	---	49	2%	14%
<i>Poma, 2021</i> (109)	---	1797	---	2,1%, dels quals 0,4% al diagnòstic
<i>Longheu, 2021</i> (72)	316	35	0%	5,71%
<i>Segal, 1995</i> (110)	223	19	1,80%	36,80%
<i>Wang, 2016</i> (76)	1947	315	3%	8,60%
<i>Fridman, 2016</i> (49) ***	261	14	3,10%	0%
<i>Sampathkumar, 2018</i> (78)	352	22	6,50%	18,2%
<i>Al-Qahtani, 2016</i> (79)	---	42	---	7,2% al diagnòstic, 19% durant el seguiment
<i>Jalisi, 2010</i> (82)	515	73	---	Al diagnòstic 15%
<i>Erler, 2014</i> (83)	28	11	7%	18%
<i>Keelawat, 2006</i> (98)	61	21	1,70%	4,80%

--- Sense dades, * Només microcarcinomes, ** menors de 55 anys, *** Cohort irradiada a Chernobyl.

1.2.3.6 Recidiva

Estudiant les recidives en el SCA i comparant-les amb les del CPC, s'observa que aquestes són més habituals en el SCA en totes les publicacions excepte una (21), tal i com es pot observar a la taula 7.

Taula 7: Comparació de recidives en SCA i CPC

Estudi	Nº de pacients		Recidiva	
	Papil·lar clàssic	SCA	Papil·lar clàssic	SCA
<i>Gubbiotti, 2021 (56) *</i>	300	217	1,70%	5,40%
<i>Shi, 2016 (61)</i>	4702	239	16,10%	27,30%
<i>Kim, 2021 (111)</i>	5496	51	---	3,90%
<i>Villar-Taibo, 2017 (64)</i>	---	16	---	37,50%
<i>Kim, 2022 (66)</i>	---	158	---	5,70%
<i>Proietti, 2023 (108)</i>	---	989		9,20%
<i>Johnson, 1988 (67)</i>	12	12	8,30%	58,30%
<i>Moreno Egea, 1993 (31)</i>	---	5	---	80%
<i>Baum, 2019 (21)</i>	30	30	3%	0%
<i>Bikas, 2023 (86)</i>	146	81	13%	29%
<i>Rüter, 1997 (68)</i>	---	11	---	36,30%
<i>Solomon, 2002 (25)</i>	32	30	19%	70%
<i>Russo, 2017 (47)</i>	184	72	15,20%	22,20%
<i>Choi, 2011 (70)</i>	---	8	---	37,50%
<i>Axelsson, 2015 (34)</i>	---	49	---	37,5%
<i>Regalbuto, 2013 (52)</i>	293	30	9,20%	16,70%
<i>Collini, 2006 (99) **</i>	---	3	---	0%
<i>Poma, 2021 (109)</i>	---	1797	9,20%	---
<i>Longheu, 2021 (72)</i>	316	35	6,30%	17,10%
<i>Saliba, 2022 (74) **</i>	---	32	---	6,25%
<i>Okuyucu, 2023 (75)</i>	1219	71	13,50%	56%
<i>Segal, 1995 (110)</i>	223	19	9,90%	47,30%
<i>Wang, 2016 (76)</i>	1467	442	6,50%	22,20%
<i>Prendiville, 2000 (97)</i>	1355	20	---	20%
<i>Ostrowski, 1996 (95)</i>	---	11	1,40%	18%
<i>Al-Qahtani, 2016 (79)</i>	---	42	---	14,2% local, 19% a distància
<i>Jalisi, 2010 (82)</i>	2296	131	9,80%	42,50%
<i>Erler, 2014 (83)</i>	28	11	15%	27%
<i>Ho-Ryun Won, 2023 (112) *</i>	1654	44	1,3%	4,5%

--- Sense dades, * Només microcarcinomes, ** només pacients pediàtrics.

Amb dades com aquestes, algunes publicacions han conclòs que la histologia de SCA és factor de risc per recidives (113–115). Tot i això, un estudi de Ghossein *et al.* troba que la diferència de recidives no és estadísticament diferent si només es comparen CPC i casos de SCA sense extensió extratiroidal (116). Un altre aspecte a tenir en compte és l'observat per Shi *et al.*, que descriuen que en pacients de més de 45 anys sí que hi ha més recidives en el SCA que en el CPC; però si només es tenen en compte els pacients de menys de 45 anys, no hi ha diferències estadísticament significatives en les recidives (61). Un altre aspecte que s'ha estudiat pel que fa a les recidives en el subtipus cèl·lula alta, són els casos que presenten extensa infiltració per limfòcits, l'estudi dels quals suggeriria un menor nombre de recidives (117).

1.2.3.7 Supervivència

Xu *et al.*, en un estudi de casos letals de carcinoma tiroïdal derivat de cèl·lula fol·licular no anaplàstic, descriu que el 24% dels casos letals corresponen a SCA, sent la segona histologia més freqüent després del pobrament diferenciat (118). Diferents estudis han observat que la supervivència dels casos de SCA és menor a la del CP (12,31,33,34,45,76,92,119–121), tot i que alguns treballs no troben diferències de letalitat entre el SCA i el CPC (31,47,122).

El SCA sembla un factor de mal pronòstic independent en algunes anàlisis (34,47,53,60,110,115). Aquest mal pronòstic per subtipus histològic no s'explica per un augment significatiu de l'índex mitòtic o de figures de mitosi (123), tot i que algun treball ha relacionat major quantitat de mitosis i d'atípia cel·lular amb el SCA (96). A més, en el SCA, la mortalitat per malaltia sembla associar-se a edat avançada (55,61,67,124), extensió extratiroidal macroscòpica (124), estadi oncològic avançat (122,124) i sexe masculí (73). La mortalitat relacionada amb la malaltia podria arribar a ser 14,28 cops superior en el SCA respecte al CPC segons una metaanàlisi (82).

En un estudi que aparellava casos de CPC i subtipus agressius (la gran majoria SCA) per edat, sexe, mida tumoral, metàstasi ganglionar i extensió extratiroidal, s'observa que no hi ha diferències en la supervivència lliure de malaltia amb un seguiment mitjà de 4 anys (125). Posteriorment, Limberg *et al.*, en un altre estudi, troben que el subtipus histològic per si sol no

dona pitjor pronòstic respecte al CPC, però en tumors en els quals hi ha almenys una característica invasiva (multifocalitat, extensió extratiroidal, invasió limfovascular, metàstasi ganglionar o metàstasi a distància) el subtipus histològic agressiu sí és un factor independent predictor de pitjor supervivència global. A més, totes les característiques invasives excepte la multifocalitat s'associen a pitjor supervivència global, sent la metàstasi a distància la més predictiva de mala supervivència global (54). Contràriament, Morris *et al.*, al fer una anàlisi entre el grup de CPC respecte al SCA aparellat per edat, sexe, extensió extratiroidal, metàstasi regional i a distància, cirurgia, tractament adjuvant i any de diagnòstic, troba que aquest últim subtipus presenta pitjor supervivència (121). Woods *et al.* en un treball amb casos de SCA en estadi T1 i T2 i ganglis no invaïts demostra que aquests pacients poden ser tractats únicament amb una lobectomia, obtenint la mateixa supervivència a 10 anys que en CPC i similars recidives locorregionals (126). No obstant això, s'ha de tenir en compte que aquest estudi considera SCA aquells casos de més del 30% de cèl·lules dos cops més altes que amples, amb citoplasma eosinòfil, baixa relació nucli-citoplasma i característiques nuclears típiques de CP, que no es correspon amb la definició actual que requereix Cx3 (10).

1.2.3.8 Importància de les cèl·lules altes: quantitat i alçada

Des de la primera descripció del SCA han anat canviant els seus criteris diagnòstics. Aquest canvi de criteris ha contribuït a que els diferents estudis publicats no siguin homogenis en quant a la població a estudiar. En l'actualitat, tal i com pot observar-se a la taula 8, hi ha estudis amb 8 definicions diferents del SCA, a més de treballs realitzats a partir de bases de dades.

S'han dut a terme diversos estudis per tal de determinar si el percentatge de cèl·lules altes en si és rellevant o el mínim percentatge d'aquestes amb implicacions pronòstiques. Alguns treballs han proposat que a partir d'un 10% d'àrea de cèl·lules altes ja hi podria haver, respecte al CPC, un descens en la supervivència lliure de malaltia (127,128) i es podria correlacionar amb major freqüència de metàstasis ganglionars (128), extensió extratiroidal (129), invasió angiolímbica (129) i malaltia persistent o recurrent (63).

Diversos autors han utilitzat el nom de “característiques de cèl·lula alta” per referir-se a aquells tumors que presenten zones de SCA però no arriben al percentatge d'àrea tumoral necessària per ser classificats com a CP SCA. Bikas *et al.*, al comparar el SCA (el defineixen a partir d'un 50% de cèl·lules entre dos i tres cops més altes que amples (C2-3)) amb el CPC i tumors amb menys d'un 50% de cèl·lules altes, troba que hi ha un gradient d'agressivitat entre les 3 categories, sent el SCA el tumor més agressiu i el CPC el que menys. A més, descriu que si es fa servir la definició de SCA basada en Cx3 ocupant un 30% o més de l'àrea tumoral, aquest gradient d'agressivitat es manté (86). Das troba també un gradient d'edat dels pacients entre el SCA, “característiques de cèl·lula alta” i CPC, sent de major edat els casos de SCA; la definició que utilitza, però, és diferent: un 30% de cèl·lules 2 cops més altes que amples per al diagnòstic de SCA (130). Van Den Brekel *et al.*, en canvi, utilitzant la definició de subtipus cèl·lula alta de cèl·lules 3 cops més altes que amples ocupant com a mínim el 30% del tumor, no troben diferències entre el SCA i tumors amb característiques de cèl·lula alta (131).

Altres publicacions mostren resultats discrepants. Agafant la definició de SCA com a cèl·lules 2 cops més altes que amples en més de un 30% del tumor, sembla que no hi ha diferències de recurrències entre SCA i “característiques de cèl·lula alta”, tot i que el primer grup podria tenir una mida tumoral més gran, més risc d'extensió extratiroidal, més metàstasis ganglionars i un estadi oncològic més avançat (66). Tot i això, s'ha proposat que el SCA en més de un 30% de l'àrea tumoral podria donar un increment del risc de metàstasi a distància respecte a menys d'un 30% de cèl·lula alta (73).

Poma *et al.*, estudiant l'importància del percentatge de cèl·lules altes en més de 1000 pacients, troba que de 5 éxits per malaltia, tots tenien més del 50% d'àrea de SCA. En canvi, en un grup de 55 tumors que presenten entre el 30 i el 49% de cèl·lules altes sense altres característiques d'agressivitat, troba que només 2 casos (el 3,6%) presenten recidiva als 6 anys (109).

Ito *et al.*, partint del 50% d'àrea tumoral com a punt de tall, troba que el SCA dona pitjor supervivència lliure de malaltia, però no s'objectiva als tumors amb “característiques de cèl·lula alta” (81). Amb aquest mateix punt de tall del 50%, l'estudi de Dettmer *et al.* no troba diferències

entre aquests 2 grups, trobant només diferències al comparar amb CPC (128). Aquests resultats són similars als obtinguts per Oh *et al.*, que, a més, descriuen que aquestes observacions es mantenen en microcarcinomes papil·lars (65). Altres treballs mostren resultats similars (78,93).

A part d'intentar establir el percentatge de cèl·lula alta rellevant per a considerar SCA, també s'ha fet un intent d'establir l'alçada cel·lular necessària per a considerar una cèl·lula com a alta. En un treball que revisa 561 casos de CP, els classifiquen segons la presència de cèl·lules dos cops més altes que amples i de Cx3. A l'analitzar els resultats, es conclou que les cèl·lules dos cops més amples que altes donen pitjor pronòstic i les Cx3 no. Tot i això, si s'analitza només els casos de baix risc segons la American Thyroid Association (ATA), les Cx3 donen pitjor pronòstic a partir del 30% de component tumoral, però les cèl·lules dos cops més altes que amples no, sent resultats difícils d'interpretar (132).

Davant la incertesa del possible pitjor pronòstic del SCA, alguns autors, com Rossi i Pantanowitz recomanen informar sempre que s'identifiqui un component de cèl·lula alta (133). Una altra aproximació a la incertesa és identificar possibles factors de confusió. Leong *et al.*, en un estudi amb 97 casos de SCA (definites com més de 30% de Cx3) conclou que casos de SCA de menys de 2 cm sense metàstasi al compartiment central ni multifocalitat tenen el mateix risc de recidiva que CPC. Els casos que no complirien aquestes condicions sí que tindrien major risc de recidiva (134).

Taula 8: Diferents definicions de SCA

Àrea requerida	2 cops més altes que amples	Entre 2 i 3 cops més altes que amples	3 cops més altes que amples		
30%	<i>Kim K</i> , 2022 (66) <i>Johnson TL</i> , 1988 (67) <i>Moreno Egea A</i> , 1993 (31) <i>Baum JE</i> , 2019 (21) <i>Rüter A</i> , 1997 (68) <i>Solomon A</i> , 2002 (25) <i>Okuyucu K</i> , 2015 (35)	<i>Proietti A</i> , 2023 (108) <i>Bikas A</i> , 2023 (86)	<i>Bongers PJ</i> , 2019 (63) <i>Van Den Brekel MWM</i> , 1997 (131)	Dades obtingudes de bases de dades	<i>Ho AS</i> , 2020 (44) <i>Ho AS</i> , 2021 (106) <i>Limberg J</i> , 2021 (54) <i>Xu J</i> , 2021 (55) <i>Gubbiotti MA</i> , 2021 (56) <i>Ivanov AA</i> , 2022 (122) <i>Holoubek SA</i> , 2023 (57) <i>Holoubek SA</i> , 2020 (58) <i>Shi X</i> , 2018 (59) <i>Feng J</i> , 2018 (60) <i>Shi X</i> , 2016 (61) <i>Kazaure HS</i> , 2012 (45) <i>Kuo EJ</i> , 2013 (62)
50%	<i>Russo M</i> , 2017 (47) <i>Gunalp B</i> , 2017 (53) <i>Lee SH</i> , 2014 (48) <i>Choi YJ</i> , 2011 (70) <i>Axelsson TA</i> , 2015 (34) <i>Ganly I</i> , 2014 (71) <i>Regalbuto C</i> , 2013 (52) <i>Collini P</i> , 2006 (99)	---	<i>Kim M</i> , 2021 (111) <i>Villar-Taibo R</i> , 2017 (64) <i>Oh WJ</i> , 2014 (65) <i>Lam AKY</i> , 2005 (32) <i>Fridman M</i> , 2016 (49)	30% de cèl·lules almenys 2 cops més altes que amples, citoplasma eosinòfil i nucli basal hipercromàtic	<i>Okuyucu K</i> , 2017 (135) <i>Leung AK</i> , 2008 (69)
70%	<i>Ostrowski ML</i> , 1996 (95)	---	---		
75%	---	---	<i>Min HS</i> , 2013 (85)		

Recull dels diferents estudis del SCA segons els criteris diagnòstics aplicats

1.2.4 Alteracions genètiques del SCA

1.2.4.1 *BRAF*

BRAF és una proteïna fonamental en la senyalització intracel·lular, al regular aspectes com el creixement i supervivència de les cèl·lules. Degut a aquesta funció, en la carcinogènesi de molts tumors, com els de tiroide, és relativament freqüent l'aparició d'una mutació que manté permanentment activat a *BRAF*, i per tant, estimulants les vies de creixement cel·lular. La mutació més freqüent de *BRAF* és la V600E, en la qual es modifica una valina per un àcid glutàmic a la posició 600 (136).

La mutació *BRAF V600E* ha estat estudiada en diversos treballs, que han estimat la seva presència en el SCA de forma variable entre un 29% i un 100% dels casos. En concret, segons una revisió elaborada per Xing, calculen que la prevalença combinada en els diversos articles revisats de mutació de *BRAF* en SCA és del 77%, superior respecte el 60% del CPC (137). La majoria dels estudis apunten a que la mutació de *BRAF* és més habitual en el SCA que en el CPC (138), tal i com pot observar-se en la taula 9, tot i algun estudi discordant (139). També és destacable que el treball de Frasca *et al.* dona una prevalença de mutació de *BRAF* notablement més baixa que la resta dels estudis, però podria ser atribuïble a que la definició que utilitza de cèl·lules altes requereix cèl·lules sense les característiques nuclears típiques del CP (140). A més, la mutació de *BRAF* sembla menys freqüent en els tumors, tant SCA com CPC, originats sobre tiroïditis crònica (141).

La mutació de *BRAF* ha estat associada al SCA per diversos estudis (142–146), tot i que alguns treballs no aconsegueixen significació estadística (84,147). S'ha arribat a descriure a la literatura el cas d'un CP negatiu per a la mutació de *BRAF*, però positiu a una zona de cèl·lules altes, reforçant la idea de l'associació de la mutació de *BRAF* amb la morfologia de cèl·lula alta (148).

Taula 9: Comparativa d'estudis de mutació de BRAF en SCA i CPC

Estudi	SCA		CPC	
	Nº de casos	BRAF mutat	Nº de casos	BRAF mutat
Min, 2013 (85)	23	100%	303	79,4%
Lee, 2014 (48)	13	100%	202	81,7%
Rossi, 2013 (149)	11*	100%	24*	87,5%
Adeniran, 2006 (150)	6	100%	53	75%
Jee, 2016 (80)	6	100%	10	80%
Adeniran, 281 (151)	3	100%	43	72,1%
Oh, 2014 (65)	95	98,4%	203	83,3%
Tallini, 2015 (152)	37*	95%	114*	64%
Choden, 2020 (153)	14	92,9%	476	60,9%
Bernstein, 2013 (154)	27*	92,6%	26*	76,9%
Virk, 2013 (155)	11*	91%	61*	75%
Barbaro, 2014 (84)	29	89,6%	56	85,7%
Harahap, 2023 (156)	37	86,5%	60	36,7%
Basolo, 2010 (157)	64*	79,7%	225*	69,4%
Erler, 2014 (83)	11	80%	28	63%
Huang, 2013 (158)	12	75%	33	67%
Fernandez, 2013 (139)	18	72,2%	146	77,4%
Sheu, 2009 (142)	71	66,2%	50	58%
Nakamura, 2005 (159)	6	67%	42	35%
Koperek, 2012 (160)	3	66%	45	60%
Koperek, 2012 (160)	3*	66%	40*	65%
Frasca, 2008 (140)	34 **	26,4%	223	52%
Nechifor-Boilă, 2023 (161)	9	66,7%	88	63,6%
Cruz-Romero, 2024 (162)	55	29,6%	86	46,2%

* Únicament microcarcinomes, ** definició de SCA diferent als altres estudis

La mutació de *BRAF* s'ha associat sovint a un pitjor pronòstic. Aquest pitjor pronòstic podria anar associat a la presència de més característiques agressives, tals com bilateralitat, metàstasi ganglionar (149) o extensió extratiroidal (145,153). Jin *et al.*, reforcen la idea de la importància de la mutació de *BRAF*, al descriure que subtipus agressius de CP tenen més prevalença de mutació de *BRAF*, *pTERT*, *TP53* i de la via *PI3K/AKT/mTOR*, que altres tumors tiroidals (163). Tot i això, el treball de Koperek *et al.* descriu que la mutació de *BRAF* s'associa a menor mida tumoral, menys metàstasi a distància i menys invasió vascular, posant en dubte que sigui un marcador d'agressivitat (160). Altres articles tampoc troben significació estadística pel que fa a la presència de *BRAF* en relació a característiques d'agressivitat, com seria el cas de Barbaro *et al.*, el qual no troba diferències de l'estat de *BRAF* en relació a l'edat, estadi oncològic, afectació

ganglionar, metàstasi i afectació extratiroidal. En el mateix article sí que troba associació entre el SCA i un estadi oncològic més avançat i més metàstasi ganglionar (84).

Un altre aspecte estudiat de la mutació de *BRAF* és la seva freqüència al·lèlica. En un estudi de finals de l'any 2023 amb 44 nòduls tiroïdals amb mutació de *BRAF* mitjançant ThyroseqV3®, s'arriba a la conclusió que el SCA té major freqüència al·lèlica de mutació de *BRAF* que el CPC (23% vs 16%) (164).

Si bé quasi tots els estudis de la literatura es centren a estudiar mutacions de *BRAF*, també s'ha descrit un cas de SCA amb fusió de *BRAF* (*SND1::BRAF*) (165). Això probablement indiqui que una part dels casos que es considera que no tenen alteracions de *BRAF*, al no trobar-se aquest mutat, puguin tenir altres mecanismes d'activació d'aquest gen.

1.2.4.2 p*TERT*

La transcriptasa reversa de la telomerasa (*TERT*) s'activa durant la carcinogènesis per mantenir la llargada dels telòmers i, per tant, l'estabilitat cromosòmica, evitant la senescència cel·lular. Tot i que hi ha diferents mecanismes d'activació de *TERT*, en carcinomes de tiroide el més rellevant és la mutació del seu promotor (*pTERT*), elevant l'expressió de *TERT* (166,167).

La mutació de *pTERT* està present en un 7-31% dels SCA (168–171). En l'estudi de Young Na *et al.*, tots els carcinomes papil·lars amb *pTERT* mutat que presentaven extensió extratiroidal o un índex mitòtic igual o superior a 3 mitosis per 10 camps de gran augment eren SCA (172). Su *et al.*, en una metaanàlisi, afirma que el SCA presenta més freqüentment la mutació de *pTERT* que el CPC (173).

La mutació de *pTERT* que es detecta amb major freqüència al SCA, en els diferents estudis publicats, és la C228T (168), sent la C250T menys freqüent i mútuament excloent (168,169,173). *pTERT* mutat sembla més freqüent en homes d'edat avançada (173,174) i s'associa a *BRAF* mutat (168,169,173), especialment en el SCA (175). També s'ha descrit que *pTERT* mutat és més

freqüent en tumors amb més d'un 50% de SCA (44,4% mutat) respecte els que tenen menys d'un 50% (6,3% mutat) (86).

1.2.4.3 *RET*

El gen *RET* (rearranged during transfection) codifica un receptor transmembrana. La seva funció és imprescindible per l'organogènesi de diversos òrgans i la senyalització cel·lular a través de vies com la *MAPK* i *PI3K*. En la carcinogènesi, el reordenament de *RET* és un mecanisme que permet la seva activació continua (176).

Alguns estudis han trobat reordenaments de *RET* en el SCA: en 1 de 3 casos amb *PTC1* (177), en 1 de 11 casos amb *RET/PTC* (178) i en 14 de 39 casos de *RET/PTC-3* (179). És destacable el cas descrit per Finn *et al.*, en el que un mateix tumor de SCA presenta: el reordenament de *RET/PTC-1* en el tumor primari, cap reordenament en la primera recidiva, en la segona recidiva tant *RET/PTC-1* com *RET/PTC-3* i en la tercera recidiva únicament *RET/PTC-3* (180).

En una sèrie de 83 carcinomes papil·lars que inclouen casos de SCA, es determina que, d'entre els casos amb SCA, el 43,75% mostren *CCD6::RET* i el 81,25% presenten *NCOA4::RET* (181). També està descrit que tumors amb alteració de *RET/PTC* presenten més agressivitat i menor supervivència lliure de malaltia respecte d'altres mutacions no *BRAF* (143).

1.2.4.4 Estudis d'expressió gènica

Després de caracteritzar les alteracions de *BRAF*, *pTERT* i *RET*, s'han seguit buscant noves alteracions genètiques del SCA. En un estudi de 2018, s'identifica en un conjunt de casos de SCA que les mutacions detectades per freqüència decreixent són *BRAF* 78%, *TTN* 8%, *TRPM4* 5%, *ARID1B* 5%, *COL6A2* 5%, *OPN4* 5%, *SPTA1* 5%, *DMXL1* 5%, *MYOM2* 5% i *NAV3* 5%. També es descriuen 7 gens sobreexpressats que mostren utilitat per distingir el SCA del CPC: *COL5A1*, *COL1A1*, *COL10A1*, *COL11A1*, *CCL20*, *CCR8*, *CXCL5* (182). L'elevació de *NEK3* s'ha associat a SCA i metàstasi en l'evolució (183).

Un altre estudi, realitzat per Saftencu *et al.*, analitza l'expressió dels gens *CDH13*, *CDH24*, *CDH6*, *ICAM1*, *ITGA10*, *ITGA6*, *ITGA7*, *ITGAX*, *ITGB6*, *MCAM*, *MSLN*, *NOTCH4* i *TGFBI*, l'expressió dels quals no s'associa amb la supervivència global en pacients amb SCA (184). També s'ha descrit que el SCA té major expressió d'àcid ribonucleic missatger (mARN) de les subunitats d'integrina $\alpha 3 \beta 1$ *ITGA2*, *ITGA3*, *ITGAV* i *ITGB1* que el CPC (185).

L'any 2009 es comencen a publicar articles estudiant l'expressió d'àcid ribonucleic (ARN) en el SCA. Sheu *et al.* identifica el micro àcid ribonucleic (miARN) *146b* com a marcador per distingir CPC de SCA (142,186). Aliyev *et al.* descriuen que 5 de 6 casos de SCA presenten expressió de *TSHR-mRNA* (*Thyrotropin Receptor Messenger RNA*) en sang perifèrica, sense arribar a la significació estadística (187).

A partir de l'any 2016, s'estudia l'expressió diferencial de miARN intratumoral entre el CPC i el SCA, descrivint-se l'associació del SCA amb *hsa-miR-342-5p*, *hsa-miR-7-2-3p* i *hsa-miR-454-3p* (188). També s'observa una expressió més baixa de *miR-451a* en el SCA respecte al CPC (189). Rosignolo *et al.* observa que el *miR-21-5p* es troba significativament sobreexpressat únicament en SCA (190) i Xia *et al.* associa la *downregulation* de *miR-204* al SCA (191). L'any 2019 Boos *et al.* elaboren un llistat de 71 miARN associats a SCA (192).

1.2.5 Intents de millora diagnòstica del SCA

Un dels principals reptes del SCA és la falta de reproductibilitat en el diagnòstic. En un estudi de l'any 2017 amb 39 casos, es va observar la concordança diagnòstica entre 14 experts, aconseguint un acord unànim només en 2 casos. De 22 casos inicialment considerats CPC, 15 van ser considerats SCA per almenys un expert. És destacable el fet que entre els experts s'utilitzaven diferents criteris per al diagnòstic (15). Stenman *et al.*, en un estudi similar en el que es buscava l'acord entre patòlegs valorant el percentatge d'àrea amb morfologia de cèl·lula alta, obté un acord moderat, amb un índex kappa de 0,566 (193).

Per intentar eliminar subjectivitat en el diagnòstic i millorar la reproductibilitat s'ha explorat l'ús de tincions immunohistoquímiques. El SCA és positiu per tiroglobulina, PAX-8, pancitoqueratina, TTF-1, HBME-1 i galectina-3, perfil similar al CPC. S'ha observat un índex ki67 superior al CPC i una elevada expressió de Muc-1 i col·lagenasa tipus IV (MMP-2) (194). En la mateixa línia, diferents treballs, que es recullen en la taula 10 han intentat identificar trets diferencials entre el SCA i el CPC, si bé la majoria contenen un nombre de casos molt reduït.

Taula 10: Marcadors explorats en el SCA

Marcador	Comentari
6-PDGH	Expressen exclusivament en SCA en un estudi amb 13 carcinomes papil·lars (195).
Bax	Increment de l'expressió respecte CPC (196).
BCL-2	Disminució de l'expressió respecte CPC (196).
Beta-catenina	Increment d'expressió i patró en "dot" citoplasmàtic en SCA (85).
c-Met	L'expressió en el SCA respecte el CPC i lesions benignes (197,198).
Caspasa-3	Expressió més elevada en el SCA que en subtipus fol·licular i CPC (199).
Catepsina S	Una expressió alta en CP de Catepsina S s'associa a SCA, metàstasis ganglionars, estadi TNM més avançat i pitjor supervivència lliure de malaltia (200).
CD15	Major expressió en SCA que en CPC (95).
CD56	Expressió més elevada en cèl·lula alta que en subtipus clàssic (201,202).
CDH16	Expressió constitutiva a tiroide, només en un 9,4% dels carcinomes papil·lars. La seva pèrdua d'expressió s'associa a SCA, a més de tumor bilateral, multicentricitat, extensió extratiroidal metàstasi a distància, mutació de BRAF i mutació de pTERT (203).
CEA (ZC-23)	Major expressió en SCA (95,204–206).
Ciclina D1	Sobreexpressió en SCA respecte CPC i carcinomes fol·liculars mínimament invasius (207).
E-Cadherina	S'expressa en el 88,5% dels CPC respecte el 69,2% dels casos de SCA. Major freqüència d'expressió aberrant en SCA (208,209).
EMA / MUC-1	Major expressió en SCA (95,204–206).
Eukaryotic Translation Initiation Factors 4E i 2a (eIF-4E i eIF-2α)	Els 2 tenen una expressió més intensa per immunohistoquímica en SCA i subtipus columnar que en CPC (210).
FasL	Major expressió en SCA i subtipus oncocític (211).

Taula 10: Marcadors explorats en el SCA (continuació)

FOXQ1	2/2 casos de SCA mostren sobreexpressió, respecte el 65.1% dels CPC (212).
FHC	Expressen exclusivament en SCA en un estudi amb 13 carcinomes papil·lars (195).
Galectina-3	Disminució d'expressió en SCA (85).
HBME-1	L'expressió de HBME-1 és positiva en el 90,2% dels CPC i en el 66,7% dels casos de SCA (213).
IQGAP1	SCA té més taxa de guany de còpies de IQGAP1, el qual s'associa amb l'expressió de la proteïna IQGAP1 (214).
MTOR	Presència d'expressió nuclear en casos de SCA, no en casos de subtipus clàssic (215).
Napsina A	Major freqüència de positivitat en SCA que en CPC (216).
p53	61% dels casos de SCA mostren sobreexpressió de p53 respecte al 11% dels CPC (217).
PD-L1	Major intensitat d'expressió citoplasmàtica i de membrana en SCA (218–221).
PRX1	Expressen exclusivament en SCA en un estudi amb 13 carcinomes papil·lars (195).
Receptor de leptina (Ob-R)	La seva sobreexpressió s'ha associat a edat avançada, extensió extratiroidal, mida tumoral més gran, metàstasis ganglionars, estadi més avançat i SCA (222).
Simportador de iodur sòdic	Menys expressió en SCA respecte en CPC (223).
SKP2	La seva sobreexpressió en CP s'associa amb SCA (50).
Topoisomerasa II	Expressió nuclear major en el SCA que en el CPC, en el carcinoma anaplàstic és encara major (224).
TROP2	Possible associació de la seva expressió de membrana a SCA, però resultats contradictoris a la literatura (225–227).
Urinary Plasminogen Activator	Expressió en 3/3 casos de SCA, només en el 33% de CPC (228).
VEGF	Increment d'expressió en SCA (85).
XIAP	Sobreexpressat en el 48,8% dels carcinomes papil·lars i en el 75% dels casos de subtipus de cèl·lula alta. També s'associa a menor supervivència lliure de malaltia (229).

Resum dels diferents estudis que han explorat marcadors en el diagnòstic de SCA

A part de la immunohistoquímica i l'expressió diferencial de gens i proteïnes, també s'han explorat altres maneres de millorar el diagnòstic, com l'ús del *deep learning*. L'any 2021 Park *et al.* aconseguixen distingir CP de lesions no tumorals tiroïdals mitjançant aquesta tecnologia, amb un àrea sota la corba ROC de 0,999 (230). Un any després, Stenman *et al.*, desenvolupen un algoritme per detectar àrees de cèl·lules altes, obtenint una sensibilitat del 93,7% i una especificitat del 94,5% (231), i realitzant una validació externa de l'algoritme aconseguint una sensibilitat del 91% per a zones de cèl·lules altes i del 82% per a zones de no cèl·lula alta (232).

Un altre aspecte estudiat de la gènesi del CP és la metilació del material genètic. En un treball sobre la metilació aberrant de *SLC5A8*, *TIMP3*, *DAPK*, *RARβ2*, *β-ACTIN* i *GAPDH* s'observa que la metilació és més freqüent en CPC i SCA que en el subtipus fol·licular (233). Marczyk *et al.*, utilitzant intel·ligència artificial, classifica els tumors tiroïdals en 3 grups segons el seu patró de metilació: *normal-like*, *follicular-like* i *PTC-like*. La majoria de carcinomes papil·lars i de casos subtipus cèl·lula alta pertanyen al grup *PTC-like*. (234).

2. HIPÒTESIS

El pitjor pronòstic del subtipus de cèl·lula alta del carcinoma papil·lar de tiroide es relaciona amb uns criteris morfològics precisos i amb un perfil immunohistoquímic concret, i que per tant, es podrien aplicar per a fer un diagnòstic més acurat d'aquesta entitat.

2.1 Justificació de l'estudi

Al llarg dels anys els criteris diagnòstics del subtipus de cèl·lula alta del carcinoma papil·lar de tiroide han anat canviant. Aquests canvis han provocat heterogeneïtat en els estudis realitzats i confusió sobre quins són els millors criteris diagnòstics.

El subtipus de cèl·lula alta correspon al subtipus de mal pronòstic més freqüent del carcinoma papil·lar de tiroide, per aquest motiu calen uns criteris diagnòstics precisos que delimitin un grup de tumors amb pitjor pronòstic, en forma de major percentatge de recidives.

Durant els canvis de criteris diagnòstics s'ha modificat tant l'alçada necessària de les cèl·lules (Cx3 o C2-3) com el percentatge d'aquestes cèl·lules que han de formar el tumor, sent 30% l'actual. És necessari, per tant, comparar els diferents criteris que s'han utilitzat i establir el més rellevant des del punt de vista pronòstic.

També s'han realitzat a la literatura diversos intents per identificar marcadors immunohistoquímics diferencials entre SCA i CPC per ajudar en el diagnòstic, sense resultats útils per a la pràctica clínica diària. Identificar marcadors diferencials permetria facilitar el diagnòstic de SCA, fent-lo més reproduïble i, fins i tot, si els marcadors identificats són suficientment sensibles i específics, realitzar el diagnòstic en mostres citològiques.

3. OBJECTIUS

L'objectiu principal és establir a partir de quin percentatge de component de cèl·lules almenys tres cops més altes que amples s'incrementa el risc de recidiva a 5 anys.

Els objectius secundaris són:

- 1- Establir el percentatge de cèl·lules entre dos i tres cops més altes que amples que incrementa el risc de recidiva a 5 anys.
- 2- Establir si la presència de cèl·lules altes es relaciona amb altres característiques d'agressivitat tumoral.
- 3- Establir si el criteri de l'alçada cel·lular i d'àrea afectada per cèl·lules altes és reproduïble entre observadors, i per tant, vàlid per ser utilitzat en la pràctica clínica habitual.
- 4- Establir si hi ha marcadors immunohistoquímics que facilitin la distinció entre carcinoma papil·lar subtipus clàssic i subtipus de cèl·lula alta.

4. COMPENDI DE PUBLICACIONS

4.1 Article 1

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alberto F, Capel Flores I, Pérez M, Bella Cueto MR.
Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in
the prognosis? Endocrinol Diabetes Nutr. 2025;72(3):101530. doi: 10.1016/j.endien.2025.101530

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016082/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321162>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alberto F, Capel Flores I, Pérez M, Bella Cueto MR.
Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in
the prognosis? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2025;72(3):101530. doi: 10.1016/j.endien.2025.101530

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016082/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321162>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alberto F, Capel Flores I, Pérez M, Bella Cueto MR.
Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in
the prognosis? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2025;72(3):101530. doi: 10.1016/j.endien.2025.101530

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016082/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321162>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alberto F, Capel Flores I, Pérez M, Bella Cueto MR.
Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in
the prognosis? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2025;72(3):101530. doi: 10.1016/j.endien.2025.101530

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016082/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321162>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alberto F, Capel Flores I, Pérez M, Bella Cueto MR.
Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in
the prognosis? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2025;72(3):101530. doi: 10.1016/j.endien.2025.101530

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016082/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321162>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alberto F, Capel Flores I, Pérez M, Bella Cueto MR.
Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in
the prognosis? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2025;72(3):101530. doi: 10.1016/j.endien.2025.101530

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016082/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321162>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alberto F, Capel Flores I, Pérez M, Bella Cueto MR.
Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in
the prognosis? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2025;72(3):101530. doi: 10.1016/j.endien.2025.101530

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016082/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321162>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alberto F, Capel Flores I, Pérez M, Bella Cueto MR.
Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in
the prognosis? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2025;72(3):101530. doi: 10.1016/j.endien.2025.101530

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016082/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321162>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alberto F, Capel Flores I, Pérez M, Bella Cueto MR.
Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in
the prognosis? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2025;72(3):101530. doi: 10.1016/j.endien.2025.101530

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016082/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321162>

4.2 Article 2

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alcalà Lorente M, Capel Flores I, Cano Palomares A, Bella Burgos B et al. Usefulness of CD56, BRAF and CD15 in the differential diagnosis of thyroid lesions with nuclear features of papillary carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2025;271:156030. doi: 10.1016/j.prp.2025.156030.

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40424929/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321160>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alcalà Lorente M, Capel Flores I, Cano Palomares A, Bella Burgos B et al. Usefulness of CD56, BRAF and CD15 in the differential diagnosis of thyroid lesions with nuclear features of papillary carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2025;271:156030. doi: 10.1016/j.prp.2025.156030.

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40424929/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321160>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alcalà Lorente M, Capel Flores I, Cano Palomares A, Bella Burgos B et al. Usefulness of CD56, BRAF and CD15 in the differential diagnosis of thyroid lesions with nuclear features of papillary carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2025;271:156030. doi: 10.1016/j.prp.2025.156030.

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40424929/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321160>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alcalà Lorente M, Capel Flores I, Cano Palomares A, Bella Burgos B et al. Usefulness of CD56, BRAF and CD15 in the differential diagnosis of thyroid lesions with nuclear features of papillary carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2025;271:156030. doi: 10.1016/j.prp.2025.156030.

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40424929/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321160>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alcalà Lorente M, Capel Flores I, Cano Palomares A, Bella Burgos B et al. Usefulness of CD56, BRAF and CD15 in the differential diagnosis of thyroid lesions with nuclear features of papillary carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2025;271:156030. doi: 10.1016/j.prp.2025.156030.

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40424929/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321160>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alcalà Lorente M, Capel Flores I, Cano Palomares A, Bella Burgos B et al. Usefulness of CD56, BRAF and CD15 in the differential diagnosis of thyroid lesions with nuclear features of papillary carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2025;271:156030. doi: 10.1016/j.prp.2025.156030.

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40424929/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321160>

Onieva Carbajo R, Ferreres Piñas JC, Alcalà Lorente M, Capel Flores I, Cano Palomares A, Bella Burgos B et al. Usefulness of CD56, BRAF and CD15 in the differential diagnosis of thyroid lesions with nuclear features of papillary carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2025;271:156030. doi: 10.1016/j.prp.2025.156030.

Disponible a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40424929/>

Disponible a <https://ddd.uab.cat/record/321160>

5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

5.1 Caracterització morfològica

S'han revisat 369 tumors de 366 pacients, dels quals 171 eren CPC o SCA. Segons els criteris actuals de la OMS per al diagnòstic de SCA (almenys 30% del tumor format per Cx3), 8 casos es consideren SCA. Els casos de SCA presenten major edat al diagnòstic i tenen major taxa de recidiva als 5 anys (62,5% vs 7,4%).

Al valorar en cada tumor simultàniament el component de C2-3 i Cx3 s'objectiva que el pitjor pronòstic es deu a les Cx3. Les C2-3 semblen actuar com a factor de confusió, doncs la seva presència s'associa a la presència de Cx3, però per si soles no semblen donar més risc de recidiva a 5 anys.

Els 171 tumors van ser revisats per dos observadors per estudiar la concordança diagnòstica a l'establir el percentatge de cèl·lules altes. En 163 casos, la valoració va ser concordant per al component de Cx3 (índex kappa del 0,83). Per a la identificació de C2-3, la concordança diagnòstica va ser igualment molt bona, amb un índex kappa de 0,8.

5.2 Caracterització immunohistoquímica

S'ha realitzat estudi immunohistoquímic per a *BRAF V600E*, CD56, B-Catenina, Muc-1, CD15 i Napsina A a 55 tumors, dels quals 53 han estat valorables (29 CPC, 8 SCA i 19 casos de neoplàsia no invasiva de cèl·lules fol·liculars amb característiques nuclears de tipus papil·lar (NIFTP)). En la comparació entre CPC i SCA s'han obtingut resultats significatius per a *BRAF V600E* i CD15. Tots els casos de SCA han mostrat positivitat per a *BRAF V600E* i CD15, respecte un 54% i un 42% dels CPC. La resta d'estudis immunohistoquímics no han mostrat diferències significatives. Utilitzant CD56, *BRAF* i CD15 ha estat possible elaborar un algoritme que ajuda a identificar casos de NIFTP i de SCA i separar-los dels CPC.

A l'analitzar els resultats s'ha identificat que un 25% dels casos de SCA mostrava una transició brusca i ben delimitada entre un component de CPC negatiu per a *BRAF V600E* i CD15 i un component de subtipus de cèl·lula alta positiu per a aquestes dues tincions.

6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ

Des de la descripció del SCA fins l'actualitat els seus criteris diagnòstics han canviat en diverses ocasions. Això, inevitablement, ha contribuït a generar incertesa en la importància del seu diagnòstic, a través de publicacions difícilment comparables entre elles a l'estar, en el fons, estudiant tumors diferents que en algun moment han compartit un mateix nom però no uns mateixos criteris diagnòstics.

En aquest projecte s'han revisat 369 tumors, dels quals 171 corresponien a CPC o SCA, sense component de carcinoma pobrament diferenciat o anaplàstic. Segons els criteris actuals (OMS 2022), dels 171 tumors 163 corresponen a CPC i 8 a SCA. Dotze dels 171 pacients no disposaven de seguiment a 5 anys. Un dels punts forts, i no realitzat en cap estudi previ, ha estat, per a cada cas, calcular tant la quantitat de Cx3 com la de C2-3. Això ha permès poder classificar cada cas segons les diferents definicions que ha tingut el subtipus de cèl·lula alta al llarg de la seva història, parant especial atenció a les dues últimes definicions establertes. També s'ha realitzat estudi immunohistoquímic a 55 casos, dels quals 53 han estat valorables (29 CPC, 8 SCA i 19 NIFTP) per a *BRAF V600E*, CD56, B-Catenina, Muc-1, CD15 i Napsina A.

6.1 Caracterització morfològica

En aquest projecte s'ha classificat cada tumor simultàniament segons el component de C2-3 i Cx3. Aquesta aproximació de classificar una mateixa cohort segons el criteri diagnòstic actual (OMS 2022) i el de cèl·lules dos cops més altes que amples, correlacionant-ho amb el resultat oncològic, l'ha realitzat Turchini *et al.*, obtenint resultats diferents als nostres. En el seu estudi observa que els tumors amb cèl·lules almenys dos cops més altes que amples associen pitjor pronòstic, mentre que els que presenten Cx3 no. No obstant, en un anàlisi del subgrup de tumors de baix risc, identifiquen que un 30% de Cx3 sí associen pitjor pronòstic, mentre que les cèl·lules almenys dos cops més altes que amples no arriben a la significació estadística. Cal tenir en compte que no estudien específicament si la presència de cèl·lules dos cops més altes que amples s'associa

a la presència de Cx3, com a possible factor de confusió (132). Un dels factors que pot haver influït en la obtenció de resultats diferents és el 80% de recidiva a 5 anys observat en els nostres casos de SCA. Aquest índex de recidives és dels més alts descrits, només superat per Egea *et al.* (31) i Solomon *et al.* (25), ambdós estudis realitzats abans de la classificació de la OMS de 2022.

Una altre troballa rellevant és la possible implicació de les C2-3 com a factor de confusió de mal pronòstic. Si bé el nombre de casos és petit, en aquest projecte s'ha realitzat una observació rellevant: a l'estratificar els tumors segons el component de C2-3 i a continuació fixar-se en el component de Cx3, pot observar-se com l'increment de la taxa de recidiva a 5 anys es dona al incrementar les Cx3. Aquesta observació és una de les principals aportacions de l'estudi, i va en la línia del canvi de criteris de la classificació de la OMS de l'any 2022, quan es va passar d'utilitzar el criteri de C2-3 al de Cx3, revertint el canvi que s'havia realitzat l'any 2017. Tot i això, s'ha de tenir en compte que aquest anàlisi no ha estat encara realitzat a la literatura i s'hauria d'interpretar amb cautela fins que es pugui replicar en una sèrie més gran.

Respecte a la quantitat de cèl·lules altes necessàries per a tenir un pitjor pronòstic, els resultats mostren una tendència a major freqüència de recidiva a partir del 10% de component tumoral de Cx3, si bé la significació estadística no s'aconsegueix fins al 30%.

Aquests resultats podrien ser deguts al baix nombre de casos estudiats. No obstant això, la presència d'un augment de la taxa de recidives en casos amb component de cèl·lula alta sense arribar als criteris diagnòstics de SCA està descrita (86), tot i que no tots els estudis han aconseguit demostrar-ho (131).

Un altre aspecte estudiat és la concordança interobservador en el diagnòstic del subtipus de cèl·lula alta. Al tractar-se d'un diagnòstic exclusivament morfològic, disposar de dades de concordança entre observadors és vital per estimar si es tracta d'un diagnòstic reproduïble i, per tant, vàlid en la pràctica clínica per a identificar un subgrup de pacients amb una característica histològica en comú. Els resultats mostren un índex kappa de 0,83 entre dos observadors. Això reafirma que es tracta d'un diagnòstic reproduïble tot i ser exclusivament morfològic, si bé abans

d'iniciar l'estudi els dos observadors van disposar d'imatges de referència per a cada categoria d'alçada cel·lular per a unificar criteris. A més, cal tenir en compte que en l'anàlisi de les discrepàncies entre els dos observadors, totes es donen entre dues categories consecutives en l'escala, es a dir, són desacords mínims. A la literatura es disposa de dos treballs que valoren la concordança interobservador, però són de molt difícil comparació amb aquest treball. L'estudi d'Hernandez-Prera *et al.* l'any 2017 va estudiar la concordança entre 14 experts però no van unificar criteris, amb el consegüent ús de diferents criteris per múltiples observadors, i va mostrar un baix índex de concordança. A més, al ser un estudi realitzat l'any 2017 els criteris diagnòstics eren diferents als actuals (classificació de la OMS de l'any 2022) (15). Stenman *et al.* han realitzat un estudi de concordança entre dos observadors per a C2-3, obtenint un índex kappa de 0,566, inferior al d'aquest treball (193).

6.2 Caracterització immunohistoquímica

Un cop establerta la importància, principalment a nivell pronòstic, del subtipus de cèl·lula alta, la comprovació dels millors criteris diagnòstics per delimitar un subgrup de pacients amb major freqüència de recidives, i la confirmació que el criteri morfològic és reproduïble, s'ha intentat establir mètodes alternatius per a facilitar i/o confirmar el diagnòstic. Això s'ha fet mitjançant l'estudi immunohistoquímic per a *BRAF*, CD56, CD15, B-catenina, Muc-1 i Napsina A.

Al realitzar l'estudi immunohistoquímic, tots els casos de SCA han mostrat positivitat per a *BRAF*, indicant la presència de la mutació V600E de *BRAF*. Això es troba en línia amb estudis que mostren aquesta mutació associada a SCA (142–146).

D'altra banda, tots els casos de SCA del nostre estudi són negatius per a CD56, resultats diferents als descrits en dos estudis, que indiquen una major expressió de CD56 en SCA respecte CPC (201,202).

L'estudi de CD15 en SCA està molt poc explorat, sent aquest el segon treball al respecte, després del d'Ostrowski i Merino realitzat l'any 1996. En aquell treball, 11/11 casos de SCA eren positius

per a CD15, respecte 1/16 CPC (95). Si bé no s'ha replicat una diferència tan gran entre SCA i CPC, sí que s'han obtingut diferències estadístiques, fet que suggereix que podria ser un marcador immunohistoquímic útil.

L'estudi de l'expressió immunohistoquímica de B-catenina, Muc-1 i Napsina A no ha mostrat diferències significatives. Pel que fa a B-catenina, a la literatura es descriu un patró en "dot" citoplasmàtic en SCA (85), que no s'ha pogut confirmar. Per a Muc-1 diferents estudis descriuen una major expressió en SCA (95,204–206), quedant pròxima al límit de la significació estadística en aquest treball. A més, s'ha observat que la seva expressió sol ser focal, el que pot induir a errors d'interpretació en mostres petites o citològiques. La Napsina A en SCA està poc descrita, tot i que un estudi amb molts pocs casos apuntava a una possible utilitat, al ser més freqüentment positiva en SCA(216). Els resultats del present estudi, en canvi, indiquen el contrari.

Combinant tres marcadors, CD56, *BRAF* i CD15, és possible elaborar un algoritme que permet ajudar a distingir entre carcinoma papil·lar clàssic i subtipus de cèl·lula alta. Amb l'algoritme, els casos negatius per a CD56 i positius per a *BRAF* i CD15 engloben el 100% dels tumors de subtipus de cèl·lula alta i només el 35% dels casos de carcinoma papil·lar clàssic en la nostra mostra. Això és d'utilitat sobretot en el diagnòstic citològic, quan no es possible valorar la quantitat de Cx3 que conté la lesió estudiada. A més, és particularment rellevant el fet que la majoria dels NIFTP són positius per a CD56, negatius per a CD15 i no poden ser positius per a *BRAF V600E*, ajudant a la distinció entre NIFTP i subtipus de cèl·lula alta en diagnòstics citològics. Aquesta distinció, quan no és possible valorar l'arquitectura histològica, és remarcable per les implicacions que té sobre el tractament, donat que els casos de subtipus de cèl·lula alta es considera que s'han de tractar amb una tiroïdectomia total, mentre que els NIFTP poden tractar-se amb seguretat només amb una lobectomia.

Una troballa inesperada ha estat la presència de dos tumors classificats com a SCA que mostraven una transició brusca entre aspecte morfològic de SCA i de CPC. A la zona amb morfològia de SCA, immunohistoquímicament es detectava la mutació de *BRAF* i l'expressió de CD15, mentre que a la zona amb morfològia de CPC no es detectava la mutació de *BRAF* ni l'expressió de

CD15. Està molt poc descrita l'associació de CPC i SCA en un mateix tumor (148). Això podria indicar tant que la mutació de *BRAF* com l'expressió de CD15 són característiques que un CPC pot adquirir en una transformació a SCA, com que l'existència de tumors mixtes amb diferents subtipus és relativament freqüent, almenys entre SCA i CPC, tenint en compte que s'ha observat en el 25% dels SCA estudiats.

6.3 Limitacions

Una de les principals limitacions al realitzar aquests estudis ha estat la baixa freqüència del SCA amb la definició actual, més d'un 30% de Cx3. Tot i això, aquest baix nombre de casos ha permès revisar-los tots histològicament per confirmar el diagnòstic i calcular la quantitat de cada alçada cel·lular sempre pels mateixos observadors, evitant un possible biaix. A més a més, s'han obtingut resultats sòlids des del punt de vista estadístic, tant en l'increment de risc de recidiva a 5 anys per la presència de cèl·lules altes com en la variabilitat interobservador.

Respecte a la caracterització immunohistoquímica no s'ha estudiat el material citològic dels casos, i per tant, no s'han pogut identificar possibles discrepàncies entre els resultats de mostres histològiques i citològiques. Això principalment és degut a la metodologia d'estudi retrospectiu, que no ha permès disposar de suficient material citològic per replicar l'estudi en aquest tipus de mostres. No obstant això, és un aspecte rellevant a estudiar en un futur, donat que un dels principals reptes diagnòstics en el SCA és establir el diagnòstic de manera precoç per a oferir un tractament adequat als pacients.

7. CONCLUSIONS

- 1) En el subtipus de cèl·lula alta del carcinoma papil·lar de tiroide, des del punt de vista del pronòstic en forma de recidiva a 5 anys, les cèl·lules tres cops més altes que amples són més rellevants que les cèl·lules entre dos i tres cops més altes que amples.
- 2) La presència de més d'un 30% de component tumoral de cèl·lula alta augmenta el risc de recidiva als 5 anys de manera estadísticament significativa. Tot i així, a partir d'un 10% ja s'observa una tendència a augmentar aquest risc, tot i que sense significació estadística.
- 3) Els criteris diagnòstics d'alçada cel·lular i percentatge d'àrea tumoral són reproduïbles entre observadors.
- 4) Les tincions immunohistoquímiques per a BRAF i CD15 mostren diferències significatives entre el carcinoma papil·lar subtipus clàssic i el subtipus de cèl·lula alta, i juntament amb CD56, han permès l'elaboració d'un algoritme que pot facilitar el diagnòstic diferencial entre entitats morfològicament properes.
- 5) Existeixen tumors heterogenis, que contenen component de carcinoma papil·lar clàssic i subtipus de cèl·lula alta, amb trets diferencials a nivell d'expressió antigènica.

8. LÍNIES DE FUTUR

Amb els resultats obtinguts s'obren quatre línies de futur:

En primer lloc, replicar els resultats en una altra població per a confirmar-los i augmentar el grau d'evidència del punt de tall més adequat a nivell pronòstic respecte els criteris d'alçada i percentatge de cèl·lules altes. També pot ser necessari ampliar el nombre de casos de carcinoma papil·lar, tant subtipus de cèl·lula alta com clàssic, als quals estudiar l'expressió de CD15. Aquest marcador pràcticament no ha estat descrit a la literatura en els carcinomes papil·lars i, amb els resultats obtinguts, podria ser rellevant. És especialment destacable que sembla expressar-se més en els casos de subtipus de cèl·lula alta, més agressius, que en els carcinomes papil·lars clàssics i té molt poca expressió en NIFTP. Això podria indicar que la seva expressió es relaciona amb l'agressivitat de la neoplàsia, si bé caldria fer estudis específics per a determinar-ho. En aquests estudis seria d'importància establir el paper del CD15 en el desenvolupament i/o progressió del carcinoma papil·lar de tiroide.

També seria rellevant intentar replicar els resultats immunohistoquímics en mostres de citologia, per identificar si es possible identificar casos de carcinoma papil·lar amb alta probabilitat de ser SCA i, per tant, ser candidats a un possible tractament més agressiu de forma més precoç.

Una altre línia de futur oberta amb els resultats obtinguts és l'origen del subtipus de cèl·lula alta. Dels casos estudiats, en un 25% és possible identificar una transició abrupta i clara entre component de carcinoma papil·lar clàssic i subtipus de cèl·lula alta. Aquesta transició, a més de morfològicament, és identificable immunohistoquímicament. Identificar més casos on s'observi aquesta particularitat i estudiar a nivell molecular per separat els dos components neoplàsics podria ajudar a comprendre si un carcinoma papil·lar pot presentar-se directament com a subtipus de cèl·lula alta o requereix d'un carcinoma papil·lar clàssic previ a partir del qual desenvolupar-se.

Finalment, una altra línia d'investigació és explorar l'ús de la intel·ligència artificial per a identificar les Cx3 i calcular el component tumoral que representen, per obtenir així una estimació més exacte del component de SCA que conté un tumor, facilitant-ne el diagnòstic.

9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Shah JP. Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015;13(4 Suppl 4):3–6.
2. 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;34(30):3672–9.
3. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K. Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study. *Endocr Pathol*. 2001;12(1):23–31.
4. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(11):1541–52.
5. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525–31.
6. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(4):225–34.
7. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [14/06/2025].
8. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164–7.
9. 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;317(13):1338–48.

10. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):27-63.
11. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(3):172–9.
12. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin J Med*. 1976;43(4):207–16.
13. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary Thyroid Cancer—Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(7):3112–28.
14. Tsybrovskyy O, De Luise M, de Biase D, Caporali L, Fiorini C, Gasparre G, et al. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant shares accumulation of mitochondria, mitochondrial DNA mutations, and loss of oxidative phosphorylation complex I integrity with oncocytic tumors. *J Pathol Clin Res*. 2022;8(2):155–68.
15. Hernandez-Prera JC, Machado RA, Asa SL, Baloch Z, Faquin WC, Ghossein R, et al. Pathologic Reporting of Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Cancer: Have We Reached a Consensus? *Thyroid*. 2017;27(12):1498–504.
16. Harach HR, Zusman SB. Cytopathology of the tall cell variant of thyroid papillary carcinoma. *Acta Cytol*. 1992;36(6):895–9.
17. Kaw YT. Fine needle aspiration cytology of the tall cell variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol*. 1994;38(2):282.
18. Gamboa-Domínguez A, Candanedo-González F, Uribe-Uribe NO, Angeles-Angeles A. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: A cytohistologic correlation. *Acta Cytol*. 1997;41(3):672–6.

19. Urano M, Kiriya Y, Takakuwa Y, Kuroda M. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Its characteristic features demonstrated by fine-needle aspiration cytology and immunohistochemical study. *Diagn Cytopathol.* 2009;37(10):732–7.
20. Bocklage T, DiTomasso JP, Ramzy I, Ostrowski ML. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Cytologic features and differential diagnostic considerations. *Diagn Cytopathol.* 1997;17(1):25–9.
21. Baum JE, Soong L, Scognamiglio T, Margolskee EM, Hoda RS, Rao R. Cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma with tall cells on ThinPrep liquid-based cytology. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(6):541–6.
22. Ahn J, Jin M, Kim WG, Kim TY, Kim WB, Shong YK, et al. Limitations of fine-needle aspiration and core needle biopsies in the diagnosis of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;98(1):110–6.
23. Das DK, Mallik MK, Sharma P, Sheikh ZA, Mathew PA, Sheikh M, et al. Papillary thyroid carcinoma and its variants in fine needle aspiration smears: A cytomorphologic study with special reference to tall cell variant. *Acta Cytol.* 2004;48(3):325–36.
24. Guan H, Vandenbussche CJ, Erozan YS, Rosenthal DL, Tatsas AD, Olson MT, et al. Can the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma be distinguished from the conventional type in fine needle aspirates? a cytomorphologic study with assessment of diagnostic accuracy. *Acta Cytol.* 2013;57(5):534–42.
25. Solomon A, Gupta PK, LiVolsi VA, Baloch ZW. Distinguishing tall cell variant of papillary thyroid carcinoma from usual variant of papillary thyroid carcinoma in cytologic specimens. *Diagn Cytopathol.* 2002;27(3):143–8.
26. Tanaka A, Hirokawa M, Higuchi M, Suzuki A, Yamao N, Hayashi T, et al. Diagnostic clues indicating tall cell variants of papillary thyroid carcinoma in fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(5):452–7.

27. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid*. 2008;18(11):1179–81.
28. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(7):1052–9.
29. Dizbay Sak S. Variants of papillary thyroid carcinoma: Multiple faces of a familiar tumor. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31:34–47.
30. Poma AM, Macerola E, Basolo A, Batini V, Rago T, Santini F, et al. Fine-needle aspiration cytology and histological types of thyroid cancer in the elderly: Evaluation of 9070 patients from a single referral centre. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):1–10.
31. Moreno Egea A, Rodriguez Gonzalez JM, Sola Perez J, Soria Cogollos T, Parrilla Paricio P. Prognostic value of the tall cell variety of papillary cancer of the thyroid. *Eur J Surg Oncol*. 1993;19(6):517–21.
32. Lam AKY, Lo CY, Lam KSL. Papillary carcinoma of thyroid: A 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol*. 2005;16(4):323–30.
33. Ito Y, Hirokawa M, Uruno T, Kihara M, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Prevalence and biological behaviour of variants of papillary thyroid carcinoma: Experience at a single institute. *Pathology*. 2008;40(6):617–22.
34. Axelsson TA, Hrafnkelsson J, Olafsdottir EJ, Jonasson JG. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: A population-based study in Iceland. *Thyroid*. 2015;25(2):216–20.
35. Okuyucu K, Alagoz E, Arslan N, Emer O, Ince S, Deveci S, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Comparison with classic variant of papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2015;36(10):1021–5.
36. Hernandez-Prera JC. The evolving concept of aggressive histological variants of differentiated thyroid cancer. *Semin Diagn Pathol*. 2020;37(5):228–33.

37. Cartwright S, Fingeret A. Contemporary evaluation and management of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(5):351–7.
38. Janovitz T, Barletta JA. Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol.* 2018;29(4):357–64.
39. Lee JH, Shin JH, Lee HW, Oh YL, Hahn SY, Ko EY. Sonographic and cytopathologic correlation of papillary thyroid carcinoma variants. *J Ultrasound Med.* 2015;34(1):1–15.
40. Roman S, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(1):33–8.
41. Lin J Der, Hsueh C, Huang BY. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med J.* 2011;34(1):23–34.
42. Livolsi VA. Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): A review. *Endocr Pathol.* 2010;21(1):12–5.
43. Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Panicucci E, Massi M, Berti P, et al. Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2008;138(2):200–3.
44. Ho AS, Luu M, Barrios L, Chen I, Melany M, Ali N, et al. Incidence and Mortality Risk Spectrum Across Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):706–13.
45. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: Incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1874–80.
46. Ghossein R, Katabi N, Dogan S, Shaha AR, Tuttle RM, Fagin JA, et al. Papillary thyroid carcinoma tall cell subtype (PTC-TC) and high-grade differentiated thyroid carcinoma tall cell phenotype (HGDTTC-TC) have different clinical behaviour: a retrospective study of 1456 patients. *Histopathology.* 2024;84(7):1130–1138.

47. Russo M, Malandrino P, Moleti M, Vermiglio F, Violi MA, Marturano I, et al. Tall cell and diffuse sclerosing variants of papillary thyroid cancer: outcome and predicting value of risk stratification methods. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(11):1235–41.
48. Lee SH, Jung CK, Bae JS, Jung SL, Choi YJ, Kang CS. Liquid-based cytology improves preoperative diagnostic accuracy of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2014 Jan;42(1):11–7.
49. Fridman M, Lam AK, Krasko O. Characteristics of young adults of Belarus with post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up of patients with early exposure to radiation at the 30th anniversary of the accident. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(6):971–8.
50. Pratheeshkumar P, Siraj AK, Divya SP, Parvathareddy SK, Begum R, Melosantos R, et al. Downregulation of SKP2 in Papillary Thyroid Cancer Acts Synergistically with TRAIL on Inducing Apoptosis via ROS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1530–44.
51. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2000;88(8):1902–8.
52. Regalbuto C, Malandrino P, Frasca F, Pellegriti G, Le Moli R, Vigneri R, et al. The tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Clinical and pathological features and outcomes. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(4):249–54.
53. Gunalp B, Okuyucu K, Ince S, Ayan A, Alagoz E. Impact of tall cell variant histology on predicting relapse and changing the management of papillary thyroid carcinoma patients. *Hell J Nucl Med.* 2017;20(2):122–7.
54. Limberg J, Ullmann TM, Stefanova D, Buicko JL, Finnerty BM, Zarnegar R, et al. Does Aggressive Variant Histology Without Invasive Features Predict Overall Survival in Papillary Thyroid Cancer?: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg.* 2021;274(3):e276–81.
55. Xu J, Zhang Y, Liu J, Qiu S, Wang M. A population-based study of the three major variants of papillary thyroid carcinoma. *J Int Med Res.* 2021;49(2):300060520984618.

56. Gubbiotti MA, Livolsi V, Montone K, Baloch Z. Papillary thyroid microcarcinomas: does subtyping predict aggressive clinical behavior? *Hum Pathol*. 2021;114(2021):28–35.
57. Holoubek SA, Mackinney EC, Khokar AM, Kuchta KM, Winchester DJ, Prinz RA, et al. Radioactive iodine does not improve overall survival for patients with aggressive variants of papillary thyroid carcinoma less than 2 cm. *Surgery*. 2022;171(1):203–211.
58. Holoubek SA, Yan H, Khokar AH, Kuchta KM, Winchester DJ, Prinz RA, et al. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with high-risk features, but not decreased survival. *Surg (United States)*. 2020;167(1):19–27.
59. Shi X, Huang NS, Lei BW, Song KH, Shi RL, Wei WJ, et al. Central Lymph Node Status has Significant Prognostic Value in the Clinically Node-Negative Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Cancer Regardless of T-Staging and Radioactive Iodine Administration: First Evidence From a Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2316–22.
60. Feng J, Shen F, Cai W, Gan X, Deng X, Xu B. Survival of aggressive variants of papillary thyroid carcinoma in patients under 55 years old: a SEER population-based retrospective analysis. *Endocrine*. 2018;61(3):499–505.
61. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):264–74.
62. Kuo EJ, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with extrathyroidal spread and lymph-node metastases: A population-level analysis. *Thyroid*. 2013;23(10):1305–11.
63. Bongers PJ, Kluijfhout WP, Verzijl R, Lustgarten M, Vermeer M, Goldstein DP, et al. Papillary Thyroid Cancers with Focal Tall Cell Change are as Aggressive as Tall Cell Variants and Should Not be Considered as Low-Risk Disease. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(8):2533–9.

64. Villar-Taibo R, Peteiro-González D, Cabezas-Agrícola JM, Aliyev E, Barreiro-Morandeira F, Ruiz-Ponte C, et al. Aggressiveness of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma is independent of the tumor size and patient age. *Oncol Lett*. 2017;13(5):3501–7.
65. Oh WJ, Lee YS, Cho U, Bae JS, Lee S, Kim MH, et al. Classic papillary thyroid carcinoma with tall cell features and tall cell variant have similar clinicopathologic features. *Korean J Pathol*. 2014;48(3):201–8.
66. Kim K, Jung CK, Lim DJ, Bae JS, Kim JS. Comparison of the clinicopathological features and oncologic outcomes of the classic papillary thyroid carcinoma with tall cell features and tall cell variant. *Gland Surg*. 2022;11(1):56–66.
67. Johnson TL, Lloyd R V., Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(1):22–7.
68. Rüter A, Nishiyama R, Lennquist S. Tall-cell variant of papillary thyroid cancer: Disregarded entity? *World J Surg*. 1997;21(1):15–21.
69. Leung AKC, Chow SM, Law SCK. Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 2008;118(1):32–8.
70. Choi YJ, Shin JH, Kim J, Jung SL, Son EJ, Oh YL. Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2011;30(6):853–8.
71. Ganly I, Ibrahimasic T, Rivera M, Nixon I, Palmer F, Patel SG, et al. Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features. *Thyroid*. 2014;24(4):662–70.
72. Longheu A, Canu GL, Calò PG, Cappellacci F, Erdas E, Medas F. Tall cell variant versus conventional papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis in 351 consecutive patients. *J Clin Med*. 2021;10(1):1–9.
73. Wu SS, Joshi N, Sharrett J, Rao S, Shah A, Scharpf J, et al. Risk Factors Associated with Recurrence and Death in Patients with Tall Cell Papillary Thyroid Cancer: A Single-Institution

Cohort Study with Predictive Nomogram. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2023;149(1):79–86.

74. Saliba M, Alzumaili BA, Katabi N, Dogan S, Tuttle RM, Zoltan A, et al. Clinicopathologic and Prognostic Features of Pediatric Follicular Cell-derived Thyroid Carcinomas: A Retrospective Study of 222 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2022;46(12):1659–69.

75. Okuyucu K, Ince S, Cinar A, San H, Samsum M, Dizdar N, et al. Clinical behaviour of papillary thyroid cancer oncocyctic variant: stage-matched comparison versus classical and tall cell variant papillary thyroid cancer. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol (English Ed).* 2023;42(2):100–5.

76. Wang X, Cheng W, Liu C, Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget.* 2016;7(26):40792–9.

77. Palaniappan R, Krishnamurthy A, Rajaraman SS, Kumar RK. Management outcomes of pediatric and adolescent papillary thyroid cancers with a brief review of literature. *Indian J Cancer.* 2018;55(1):105–10.

78. Sampathkumar G, Nair V, Menon U V, Smitha N V, Sundaram S, Kumar H, et al. A Comparison of Clinicopathological Characteristics and Short-Term Outcome of Papillary Thyroid Carcinoma with Tall Cell Histology and Classic Papillary Thyroid Carcinoma: A Single-Institution Experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(3):405–9.

79. Al-Qahtani KH, Tunio MA, Al Asiri M, Bayoumi Y, Alshehri WA, Aljohani NJ, et al. Tall cell variant papillary thyroid carcinoma in Saudi patients: A clinicopathological and outcomes analysis. *Saudi Med J.* 2016;37(11):1220–4.

80. Jee YH, Sadowski SM, Celi FS, Xi L, Raffeld M, Sacks DB, et al. Increased pleiotrophin concentrations in papillary thyroid cancer. *PLoS One.* 2016;11(2):1–11.

81. Ito Y, Hirokawa M, Miyauchi A, Higashiyama T, Kihara M, Miya A. Prognostic Significance of the Proportion of Tall Cell Components in Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg*. 2017;41(3):742–7.
82. Jalisi S, Ainsworth T, La Valley M. Prognostic outcomes of tall cell variant papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *J Thyroid Res*. 2010;2010:325602.
83. Erler P, Keutgen XM, Crowley MJ, Zetoune T, Kundel A, Kleiman D, et al. Dicer expression and microRNA dysregulation associate with aggressive features in thyroid cancer. *Surg (United States)*. 2014;156(6):1342–50.
84. Barbaro D, Incensati RM, Materazzi G, Boni G, Grosso M, Panicucci E, et al. The BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer with positive or suspected pre-surgical cytological finding is not associated with advanced stages or worse prognosis. *Endocrine*. 2014;45(3):462–8.
85. Min HS, Lee C, Jung KC. Correlation of immunohistochemical markers and BRAF mutation status with histological variants of papillary thyroid carcinoma in the Korean population. *J Korean Med Sci*. 2013;28(4):534–41.
86. Bikas A, Wong K, Pappa T, Ahmadi S, Wakefield CB, Marqusee E, et al. Papillary Thyroid Carcinomas with Tall Cell Features: An Intermediate Entity between Classic and Tall Cell Subtypes. *Thyroid*. 2023;33(6):697–704.
87. Lombardi D, Taboni S, Paderno A, Giordano D, Bertagna F, Albano D, et al. Lateral neck dissection for aggressive variants of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2019;25(4):328–34.
88. Shi X, Wang YL, Ji QH. ASO Author Reflections: Central Lymph Node Status in the cN0 Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Cancer Deserves Further Attention in Clinical Practice. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:888–9.

89. Sessa L, Lombardi CP, De Crea C, Tempera SE, Bellantone R, Raffaelli M. Risk Factors for Central Neck Lymph Node Metastases in Micro- Versus Macro- Clinically Node Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2018 Mar 13;42(3):623–9.
90. Puccini M, Manca G, Neri CM, Boni G, Coli V, Garau LM, et al. Effect of Sentinel Node Biopsy in Clinically N0, BRAF V600E-Mutated, Small Papillary Thyroid Carcinoma: A Pilot Study. *Clin Nucl Med.* 2019;44(5):359–64.
91. Falvo L, Marzullo A, Palermo S, Biancafarina A, De Stefano M, Vanni B, et al. The sentinel lymph node in papillary cancer of the thyroid including histological subtype. *Ann Ital Chir.* 2006;77(1):13–8.
92. Liu Z, Zeng W, Chen T, Guo Y, Zhang C, Liu C, et al. A comparison of the clinicopathological features and prognoses of the classical and the tall cell variant of papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(22):16271. Erratum for: *Oncotarget.* 2017;8(4):6222-6232.
93. Vuong HG, Long NP, Anh NH, Nghi TD, Hieu M Van, Hung LP, et al. Papillary thyroid carcinoma with tall cell features is as aggressive as tall cell variant: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018;7(12):R286–R293.
94. Rivera M, Ricarte-Filho J, Tuttle RM, Ganly I, Shaha A, Knauf J, et al. Molecular, morphologic, and outcome analysis of thyroid carcinomas according to degree of extrathyroid extension. *Thyroid.* 2010;20(10):1085–93.
95. 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(8):964–74.
96. Calangiu C, Simionescu C, Stepan A, Parnov M, Cercelaru L. The assessment of prognostic histopathological parameters depending on histological patterns of papillary thyroid carcinoma. *Curr Heal Sci J.* 2014;40(1):37–41.

97. Prendiville S, Burman KD, Ringel MD, Shmookler BM, Deeb ZE, Wolfe K, et al. Tall cell variant: An aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Neck Surg.* 2000;122(3):352–7.
98. Keelawat S, Poumsuk U. Association between different variants of papillary thyroid carcinoma and risk-group according to AMES (age, metastasis, extent and size) classification system. *J Med Assoc Thail.* 2006;89(4):484–9.
99. Collini P, Mattavelli F, Pellegrinelli A, Barisella M, Ferrari A, Massimino M. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: Morphologic subtypes, biologic behavior and prognosis: A clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(11):1420–6.
100. Muzaffar M, Nigar E, Mushtaq S, Mamoon N. The morphological variants of papillary carcinoma of the thyroid: A clinico-pathological study - AFIP experience. *J Pak Med Assoc.* 1998;48(5):133–7.
101. Kawaura M, Pathak I, Gullane PJ, Mancer K, Irish J, Brown D, et al. Multicentricity in papillary thyroid carcinoma: Analysis of predictive factors. *J Otolaryngol.* 2001;30(2):102–5.
102. Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3241–50.
103. La Greca A, Xu B, Ghossein R, Tuttle RM, Sabra MM. Patients with Multifocal Macroscopic Papillary Thyroid Carcinoma Have a Low Risk of Recurrence at Early Follow-Up after Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Treatment. *Eur Thyroid J.* 2017;6(1):31–9.
104. Khan U, Al Afif A, Aldaihani A, MacKay C, Rigby MH, Rajaraman M, et al. Patient and tumor factors contributing to distant metastasis in well-differentiated thyroid cancer: a retrospective cohort study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2020;49(1):1–8.

105. Machens A, Holzhausen HJ, Lautenschläger C, Dralle H. The tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: A multivariate analysis of clinical risk factors. *Langenbeck's Arch Surg.* 2004;389(4):278–82.
106. Ho AS, Luu M, Shafqat I, Mallen-St. Clair J, Chen MM, Chen Y, et al. Predictive Impact of Metastatic Lymph Node Burden on Distant Metastasis across Papillary Thyroid Cancer Variants. *Thyroid.* 2021;31(10):1549–57.
107. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer.* 2008;113(1):48–56.
108. Proietti A, Signorini F, Giannini R, Poma AM, Macerola E, Torregrossa L, et al. Outcomes of the Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma in Patients with Different Ages: A 17-Year Mono-Institutional Experience. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):1–10.
109. Poma AM, Viola D, Macerola E, Proietti A, Molinaro E, de Vietro D, et al. Tall cell percentage alone in PTC without aggressive features should not guide patients' clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(10):e4109–17.
110. Segal K, Friedental R, Lubin E, Shvero J, Sulkes J, Feinmesser R. Papillary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(4):356–63.
111. Kim M, Cho SW, Park YJ, Ahn HY, Kim HS, Suh YJ, et al. Clinicopathological Characteristics and Recurrence-Free Survival of Rare Variants of Papillary Thyroid Carcinomas in Korea: A Retrospective Study. *Endocrinol Metab.* 2021;36(3):619–27.
112. Won HR, Kim MG, Kim MS, Chang JW, Koo BS. Clinical factors for choosing active surveillance: an analysis of papillary thyroid microcarcinoma patients with recurrence. *Eur Thyroid J.* 2023;12(6):e230195.

113. Giles Senyurek Y, Tunca F, Boztepe H, Alagöl F, Terzioglu T, Tezelman S. The long term outcome of papillary thyroid carcinoma patients without primary central lymph node dissection: Expected improvement of routine dissection. *Surgery*. 2009;146(6):1188–95.
114. Sorrenti S, Carbotta G, Matteo FM Di, Catania A, Pironi D, Tartaglia F, et al. Evaluation of clinicopathological and molecular parameters on disease recurrence of papillary thyroid cancer patient: A retrospective observational study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):1–13.
115. Terry JH, John SAS, Karkowski FJ, Suarez JR, Yassa NH, Platica CD, et al. Tall cell papillary thyroid cancer: Incidence and prognosis. *Am J Surg*. 1994;168(5):459–61.
116. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: Biologic behavior and clinical implications. *Thyroid*. 2007;17(7):655–61.
117. Ozaki O, Ito K, Mimura T, Sugino K, Hosoda Y. Papillary carcinoma of the thyroid: Tall-cell variant with extensive lymphocyte infiltration. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(6):695–8.
118. Xu B, Ibrahimasic T, Wang L, Sabra MM, Migliacci JC, Tuttle RM, et al. Clinicopathologic features of fatal non-Anaplastic follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Thyroid*. 2016;26(11):1588–97.
119. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zettinig G, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: Differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(1):131–9.
120. Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, Inoue H, Yabuta T, Uruno T, et al. Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan. *World J Surg*. 2008;32(7):1535–43.
121. Morris LGT, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: A matched-pair analysis of survival. *Thyroid*. 2010;20(2):153–8.

122. Ivanov AA, Bakarev MA, Lushnikova EL. Histological variants of papillary thyroid cancer in relation to clinical and morphological parameters and prognosis. *Bull Exp Biol Med*. 2022;174(11):606–13.
123. Sobrinho-Simões M, Sambade C, Nesland JM, Johannessen J V. Tall cell papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989 Jan;13(1):79–80.
124. Zimmer D, Plitt G, Prendes B, Ku J, Silver N, Lamarre E, et al. Utilizing Dynamic Risk Stratification in Patients With Tall Cell Variant Papillary Thyroid Cancer. *Laryngoscope*. 2023;133(9):2430-2438.
125. Song E, Jeon MJ, Oh H-S, Han M, Lee Y-M, Kim TY, et al. Do aggressive variants of papillary thyroid carcinoma have worse clinical outcome than classic papillary thyroid carcinoma? *Eur J Endocrinol*. 2018 Sep;179(3):135–42.
126. Woods RSR, Fitzgerald CWR, Valero C, Lopez J, Morris LGT, Cohen MA, et al. Surgical management of T1/T2 node-negative papillary thyroid cancer with tall cell histology: Is lobectomy enough? *Surg (United States)*. 2023;173(1):246–51.
127. Samankan S, Militello L, Seo G, Everest S, Malley QO, Spaulding SL, et al. Tall cell variant papillary thyroid carcinoma impacts disease-free survival at the 10 % cut-point on multivariate analysis. *Pathol Res Pract*. 2022;236:154012.
128. Dettmer MS, Schmitt A, Steinert H, Capper D, Moch H, Komminoth P, et al. Tall cell papillary thyroid carcinoma: new diagnostic criteria and mutations in BRAF and TERT. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3):419–29.
129. Beninato T, Scognamiglio T, Kleiman DA, Uccelli A, Vaca D, Fahey TJ, et al. Ten percent tall cells confer the aggressive features of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Surg (United States)*. 2013;154(6):1331–6.
130. Das DK. Age of patients with papillary thyroid carcinoma: Is it a key factor in the development of variants? *Gerontology*. 2005;51(3):149–54.

131. Van Den Brekel MWM, Hekkenberg RJ, Asa SL, Tomlinson G, Rosen IB, Freeman JL. Prognostic features in tall cell papillary carcinoma and insular thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 1997;107(2):254–9.
132. Turchini J, Fuchs TL, Chou A, Sioson L, Clarkson A, Sheen A, et al. A Critical Assessment of Diagnostic Criteria for the Tall Cell Subtype of Papillary Thyroid Carcinoma—How Much? How Tall? And When Is It Relevant? *Endocr Pathol*. 2023;34(4):461–70.
133. Rossi ED, Pantanowitz L. Focal Tall Cell Change in Papillary Thyroid Carcinoma: Lessons Learned from Practices Adopting Rigid Criteria (Height to Width Ratio of 3). *Endocr Pathol*. 2024 Mar;35(1):80–1.
134. Leong D, Leslie C, Laurie B, Hou L, Keyser J, Yew MK, et al. Tumour size predicts risk of recurrence in tall cell subtype papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg*. 2024;234:58-61.
135. Okuyucu K, Alagoz E, Ince S, Arslan N. Assessment of risk factors in metastatic/recurrent tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol*. 2017;68(6):623–30.
136. Bharti J, Gogu P, Pandey SK, Verma A, Yadav JP, Singh AK, et al. BRAF V600E in cancer: Exploring structural complexities, mutation profiles, and pathway dysregulation. *Exp Cell Res*. 2025;446(1):114440.
137. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(2):245–62.
138. Dou R, Zhang L, Lu T, Liu D, Mei F, Huang J, et al. Identification of a novel HRAS variant and its association with papillary thyroid carcinoma. *Oncol Lett*. 2018;15(4):4511–6.
139. Fernandez IJ, Piccin O, Sciascia S, Cavicchi O, Repaci A, Vicennati V, et al. Clinical significance of braf mutation in thyroid papillary cancer. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2013;148(6):919–25.
140. Frasca F, Nucera C, Pellegri G, Gangemi P, Attard M, Stella M, et al. BRAF(V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(1):191–205.

141. Sargent R, LiVolsi V, Murphy J, Mantha G, Hunt JL. BRAF mutation is unusual in chronic lymphocytic thyroiditis-associated papillary thyroid carcinomas and absent in non-neoplastic nuclear atypia of thyroiditis. *Endocr Pathol*. 2006;17(3):235–41.
142. Sheu SY, Grabellus F, Schwertheim S, Handke S, Worm K, Schmid KW. Lack of correlation between BRAF V600E mutational status and the expression profile of a distinct set of miRNAs in papillary thyroid carcinoma. *Horm Metab Res*. 2009;41(6):482–7.
143. Yip L, Nikiforova MN, Yoo JY, McCoy KL, Stang MT, Armstrong MJ, et al. Tumor genotype determines phenotype and disease-related outcomes in thyroid cancer: a study of 1510 patients. *Ann Surg*. 2015;262(3):519–25.
144. Ciampi R, Nikiforov YE. Alterations of the BRAF gene in thyroid tumors. *Endocr Pathol*. 2005;16(3):163–71.
145. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4559–70.
146. Mitchell B, Leone D, Yang S, Khan A, Mahalingam M, Dhingra J. BRAF and epithelial-mesenchymal transition in papillary thyroid carcinoma - Challenging the roles of snail and E-cadherin? *Am J Transl Res*. 2016;8(11):5076–86.
147. Finkelstein A, Levy GH, Hui P, Prasad A, Virk R, Chhieng DC, et al. Papillary thyroid carcinomas with and without BRAF V600E mutations are morphologically distinct. *Histopathology*. 2012;60(7):1052–9.
148. Abrosimov A, Saenko V, Rogounovitch T, Namba H, Lushnikov E, Mitsutake N, et al. Different structural components of conventional papillary thyroid carcinoma display mostly identical BRAF status. *Int J Cancer*. 2007;120(1):196–200.
149. Rossi ED, Martini M, Capodimonti S, Lombardi CP, Pontecorvi A, Vellone VG, et al. BRAF (V600E) mutation analysis on liquid-based cytology-processed aspiration biopsies

predicts bilaterality and lymph node involvement in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(6):291–7.

150. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):216–22.

151. Adeniran AJ, Theoharis C, Hui P, Prasad ML, Hammers L, Carling T, et al. Reflex BRAF testing in thyroid fine-needle aspiration biopsy with equivocal and positive interpretation: A prospective study. *Thyroid.* 2011;21(7):717–23.

152. Tallini G, De Biase D, Durante C, Acquaviva G, Bisceglia M, Bruno R, et al. BRAF V600E and risk stratification of thyroid microcarcinoma: A multicenter pathological and clinical study. *Mod Pathol.* 2015;28(10):1343–59.

153. Choden S, Keelawat S, Jung CK, Bychkov A. An affordable immunohistochemical approach to estimate the prevalence of BRAFV600E in large cohort studies—establishing the baseline rate of BRAF mutation in an institutional series of papillary thyroid carcinoma from Thailand. *Gland Surg.* 2020;9(5):1867–77.

154. Bernstein J, Virk RK, Hui P, Prasad A, Westra WH, Tallini G, et al. Tall cell variant of papillary thyroid microcarcinoma: Clinicopathologic features with BRAFV600E mutational analysis. *Thyroid.* 2013;23(12):1525–31.

155. Virk RK, Van Dyke AL, Finkelstein A, Prasad A, Gibson J, Hui P, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: A genotype-phenotype correlation. *Mod Pathol.* 2013;26(1):62–70.

156. Harahap AS, Subekti I, Panigoro SS, Asmarinah, Lisnawati, Werdhani RA, et al. Profile of BRAFV600E, BRAFK601E, NRAS, HRAS, and KRAS Mutational Status, and Clinicopathological Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma in Indonesian National Referral Hospital. *Appl Clin Genet.* 2023;16:99–110.

157. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, Miccoli M, Lupi C, Sensi E, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: Analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4197–205.
158. Huang T, Zhuge J, Zhang WW. Sensitive detection of BRAF V600E mutation by Amplification Refractory Mutation System (ARMS)-PCR. *Biomark Res.* 2013;1(1):3.
159. Nakamura N, Carney JA, Jin L, Kajita S, Pallares J, Zhang H, et al. RASSF1A and NORE1A methylation and BRAFV600E mutations in thyroid tumors. *Lab Investig.* 2005;85(9):1065–75.
160. Koperek O, Kornauth C, Capper D, Berghoff AS, Asari R, Niederle B, et al. Immunohistochemical detection of the BRAF V600E-mutated protein in papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(6):844–50.
161. Nechifor-Boilă A, Zahan A, Bănescu C, Moldovan V, Piciu D, Voidăzan S, et al. Impact of BRAFV600E Mutation on Event-Free Survival in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study in a Romanian Population. *Cancers (Basel).* 2023;15(16):4035.
162. Cruz-Romero SD, González S, Juez JY, Becerra DS, Baldiön AM, Hakim JA, et al. TIROSEC: Molecular, Clinical and Histopathological Profile of Papillary Thyroid Carcinoma in a Colombian Cohort. *Adv Ther.* 2024;41(2):792–805.
163. Jin M, Song DE, Ahn J, Song E, Lee YM, Sung TY, et al. Genetic profiles of aggressive variants of Papillary thyroid carcinomas. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):1–11.
164. Abdulhaleem M, Bandargal S, Pusztaszeri MP, Rajab M, Greenspoon H, Krasner JR, et al. The Impact of BRAF V600E Mutation Allele Frequency on the Histopathological Characteristics of Thyroid Cancer. *Cancers (Basel).* 2024;16(1):1–10.

165. Alsugair Z, Descotes F, Lopez J, Lasolle H, Chazot FB, Lifante JC, et al. Clinically aggressive follicular cell-derived thyroid carcinoma: A comprehensive series with histomolecular characterization and discovery of novel gene fusions. *Hum Pathol*. 2024;153:105674.
166. Dratwa M, Wysoczańska B, Łacina P, Kubik T, Bogunia-Kubik K. TERT—Regulation and Roles in Cancer Formation. *Front Immunol*. 2020;11:1–16.
167. Liu M, Zhang Y, Jian Y, Gu L, Zhang D, Zhou H, et al. The regulations of telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer. *Cell Death Dis*. 2024;15(1):90.
168. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Aug;20(4):603–10.
169. Qasem E, Murugan AK, Al-Hindi H, Xing M, Almohanna M, Alswailem M, et al. TERT promoter mutations in thyroid cancer: A report from a Middle Eastern population. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(6):901–8.
170. Dettmer MS, Schmitt A, Steinert H, Capper D, Moch H, Komminoth P, et al. Tall cell papillary thyroid carcinoma: New diagnostic criteria and mutations in BRAF and TERT. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3):419–29.
171. Bournaud C, Descotes F, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, de la Fouchardière C, Giraudet AL, et al. TERT promoter mutations identify a high-risk group in metastasis-free advanced thyroid carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019;108:41–9.
172. Na HY, Yu HW, Kim W, Moon JH, Ahn CH, Choi S Il, et al. Clinicopathological indicators for TERT promoter mutation in papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(1):106-115.
173. Su X, Jiang X, Wang W, Wang H, Xu X, Lin A, et al. Association of telomerase reverse transcriptase promoter mutations with clinicopathological features and prognosis of thyroid cancer: A meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:6965–76.

174. Bournaud C, Descotes F, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, de la Fouchardière C, Giraudet AL, et al. TERT promoter mutations identify a high-risk group in metastasis-free advanced thyroid carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019;108(2019):41–9.
175. Dell’Aquila M, Tralongo P, De Ruggieri G, Curatolo M, Revelli L, Lombardi CP, et al. Does Locally Advanced Thyroid Cancer Have Different Features? Results from a Single Academic Center. *J Pers Med*. 2022;12(2):221.
176. Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(5):296–306.
177. Zou M, Baitei EY, Alzahrani AS, Binhumaid FS, Alkhafaji D, Al-Rijjal RA, et al. Concomitant RAS, RET/PTC, or BRAF mutations in advanced stage of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014;24(8):1256–66.
178. Frattini M, Ferrario C, Bressan P, Balestra D, De Cecco L, Mondellini P, et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. *Oncogene*. 2004;23(44):7436–40.
179. Basolo F, Giannini R, Monaco C, Melillo RM, Carlomagno F, Pancrazi M, et al. Potent mitogenicity of the RET/PTC3 oncogene correlates with its prevalence in tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Pathol*. 2002;160(1):247–54.
180. Finn SP, Smyth P, O’Leary J, Sweeney EC, Sheils O. Comment: Ret/PTC chimeric transcripts in an Irish cohort of sporadic papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):938–41.
181. Khonrak T, Watcharadetwittaya S, Chamgramol Y, Intarawichian P, Deenonpoe R. RET rearrangements are relevant to histopathologic subtypes and clinicopathological features in Thai papillary thyroid carcinoma patients. *Pathol Oncol Res*. 2023;29:1–13.

182. Xia F, Jiang B, Chen Y, Du X, Peng Y, Wang W, et al. Prediction of novel target genes and pathways involved in tall cell variant papillary thyroid carcinoma. *Med (United States)*. 2018;97(51):e13802.
183. Melo-Hanchuk TD, Martins MB, Cunha LL, Soares FA, Ward LS, Vassallo J, et al. Expression of the NEK family in normal and cancer tissue: An immunohistochemical study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1–13.
184. Saftencu M, Braicu C, Cojocneanu R, Buse M, Irimie A, Piciu D, et al. Gene Expression Patterns Unveil New Insights in Papillary Thyroid Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):1–13.
185. Mautone L, Ferravante C, Tortora A, Tarallo R, Giurato G, Weisz A, et al. Higher integrin alpha 3 beta1 expression in papillary thyroid cancer is associated with worst outcome. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):1–15.
186. Sheu SY, Grabellus F, Schwertheim S, Worm K, Broecker-Preuss M, Schmid KW. Differential miRNA expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours. *Br J Cancer*. 2010;102(2):376–82.
187. Aliyev A, Gupta M, Nasr C, Hatipoglu B, Milas M, Siperstein A, et al. Circulating Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Messenger Rna As a Marker of Tumor Aggressiveness in Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocr Pract*. 2015;21(7):777–81.
188. Stokowy T, Gawel D, Wojtas B. Differences in miRNA and mRNA Profile of Papillary Thyroid Cancer Variants. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1427042.
189. Minna E, Romeo P, Dugo M, De Cecco L, Todoerti K, Pilotti S, et al. miR-451a is underexpressed and targets AKT/mTOR pathway in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(11):12731–47.
190. Rosignolo F, Memeo L, Monzani F, Colarossi C, Pecce V, Verrienti A, et al. MicroRNA-based molecular classification of papillary thyroid carcinoma. *Int J Oncol*. 2017;50(5):1767–77.

191. Xia F, Wang W, Jiang B, Chen Y, Li X. DNA methylation-mediated silencing of MIR-204 is a potential prognostic marker for papillary thyroid carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:1249–62.
192. Boos LA, Schmitt A, Moch H, Komminoth P, Simillion C, Marinoni I, et al. MiRNAs are involved in tall cell morphology in papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):1–18.
193. Stenman S, Siironen P, Mustonen H, Lundin J, Haglund C, Arola J. The prognostic significance of tall cells in papillary thyroid carcinoma: A case-control study. *Tumor Biol*. 2018;40(7):1–7.
194. Pizzimenti C, Fiorentino V, Ieni A, Martini M, Tuccari G, Lentini M, et al. Aggressive variants of follicular cell-derived thyroid carcinoma: an overview. *Endocrine*. 2022;78(1):1–12.
195. Giusti L, Iacconi P, Ciregia F, Giannaccini G, Donatini GL, Basolo F, et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: Proteomic analysis to identify cancer biomarkers. *J Proteome Res*. 2008;7(9):4079–88.
196. Manetto V, Lorenzini R, Cordon-Cardo C, Krajewski S, Rosai J, Reed JC, et al. Bcl-2 and Bax expression in thyroid tumours. An immunohistochemical and Western blot analysis. *Virchows Arch*. 1997;430(2):125–30.
197. Nardone HC, Ziober AF, LiVolsi VA, Mandel SJ, Baloch ZW, Weber RS, et al. c-Met expression in tall cell variant papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer*. 2003;98(7):1386–93.
198. Siraj AK, Bavi P, Abubaker J, Jehan Z, Sultana M, Al-Dayel F, et al. Genome-wide expression analysis of Middle Eastern papillary thyroid cancer reveals c-MET as a novel target for cancer therapy. *J Pathol*. 2007;213(2):190–9.
199. Zhang L, Shi B, Hu M, Qian L. HIF-1 α and Caspase-3 expression in aggressive papillary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2022;20(1):1–7.

200. Tan J, Qian X, Song B, An X, Cai T, Zuo Z, et al. Integrated bioinformatics analysis reveals that the expression of cathepsin S is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in papillary thyroid cancer. *Oncol Rep.* 2018;40(1):111–22.
201. Scarpino S, Di Napoli A, Melotti F, Talerico C, Cancrini A, Ruco L. Papillary carcinoma of the thyroid: low expression of NCAM (CD56) is associated with downregulation of VEGF-D production by tumour cells. *J Pathol.* 2007 Aug;212(4):411–9.
202. Cho U, Kim Y, Jung CK. CD56 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma Is Highly Dependent on the Histologic Subtype : *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2022;30(5):389–96.
203. Siraj AK, Parvathareddy SK, Al-Rasheed M, Annaiyappanaidu P, Siraj N, Lennartz M, et al. Loss of CDH16 expression is a strong independent predictor for lymph node metastasis in Middle Eastern papillary thyroid cancer. *Sci Rep.* 2023;13(1):1–8.
204. Wreesmann VB, Sieczka EM, Socci ND, Hezel M, Belbin TJ, Childs G, et al. Genome-wide profiling of papillary thyroid cancer identities MUC1 as an independent prognostic marker. *Cancer Res.* 2004;64(11):3780–9.
205. Abrosimov A, Saenko V, Meirmanov S, Nakashima M, Rogounovitch T, Shkurko O, et al. The cytoplasmic expression of MUC1 in papillary thyroid carcinoma of different histological variants and its correlation with cyclin D1 overexpression. *Endocr Pathol.* 2007;18(2):68–75.
206. Morari EC, Silva JR, Guilhen ACT, Cunha LL, Marcello MA, Soares FA, et al. Muc-1 expression may help characterize thyroid nodules but does not predict patients' outcome. *Endocr Pathol.* 2010;21(4):242–9.
207. Wang S, Lloyd R V, Hutzler MJ, Safran MS, Patwardhan NA, Khan A. The role of cell cycle regulatory protein, cyclin D1, in the progression of thyroid cancer. *Mod Pathol.* 2000;13(8):882–7.

208. Slowinska-Klencka D, Sporny S, Stasikowska-Kanicka O, Popowicz B, Klencki M. E-cadherin expression is more associated with histopathological type of thyroid cancer than with the metastatic potential of tumors. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012;50(4):519–26.
209. Calangiu CM, Simionescu CE, Stepan AE, Cernea D, Zăvoi RE, Mărgăritescu C. The expression of ck19, Vimentin and e-cadherin in differentiated thyroid carcinomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3):919–25.
210. Wang S, Lloyd L V., Hutzler MJ, Rosenwald IB, Safran MS, Patwardhan NA, et al. Expression of eukaryotic translation initiation factors 4E and 2 α correlates with the progression of thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2001;11(12):1101–7.
211. Bayraktaroglu T, Boztepe H, Kapran Y, Tanakol R, Alagöl F. Fas ligand (FasL, APO-1L/CD95L) expression and clinical outcome in papillary microcarcinoma and papillary thyroid carcinomas with diameter smaller than 1.5 centimeters. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118(8):537–43.
212. Li Y, Wang HQ, Wang AC, Li YX, Ding SS, An XJ, et al. Overexpression of Forkhead box Q1 correlates with poor prognosis in papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(2):334–42.
213. Dencic TMI, Savin SB, Selemetjev SA, Paskas SD, Zivaljevic VR, Bozic VD, et al. Strong Expression of HBME-1 Associates with High-Risk Clinicopathological Factors of Papillary Thyroid Carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(3):735–42.
214. Liu Z, Liu D, Bojdani E, El-Naggar AK, Vasko V, Xing M. IQGAP1 plays an important role in the invasiveness of thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(24):6009–18.
215. Liu J, Brown RE. Morphoproteomics demonstrates activation of mammalian target of rapamycin pathway in papillary thyroid carcinomas with nuclear translocation of MTOR in aggressive histological variants. *Mod Pathol.* 2011;24(12):1553–9.

216. Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol*. 2010;41(1):20–5.
217. Ruter A, Dreifus J, Jones M, Nishiyama R, Lennquist S, Hay ID, et al. Overexpression of p53 in tall cell variants of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1996;120(6):1046–50.
218. Zantut-Wittmann DE, Barreto IS, Laus AC, Moreno DA, Moma CA, Maia FFR, et al. PD-L1 and MCL-1 markers and the relationship with prognostic characteristics of differentiated thyroid carcinoma. *Mol Cell Endocrinol*. 2023;570:111931.
219. Chowdhury S, Veyhl J, Jessa F, Polyakova O, Alenzi A, MacMillan C, et al. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants. *Oncotarget*. 2016;7(22):32318–28.
220. Siraj AK, Parvathareddy SK, Pratheeshkumar P, Divya SP, Al-sobhi SS, Al-dayel F, et al. Pd-11 is an independent prognostic marker in middle eastern PTC and its expression is upregulated by BRAFV600E mutation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):1–15.
221. Boruah M, Gaddam P, Agarwal S, Mir RA, Gupta R, Sharma MC, et al. PD-L1 expression in rare and aggressive thyroid cancers: A preliminary investigation for a role of immunotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2023;19(2):312–20.
222. Uddin S, Bavi P, Siraj AK, Ahmed M, Al-Rasheed M, Hussain AR, et al. Leptin-R and its association with PI3K/AKT signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):191–202.
223. Wei S, Gao M, Zhao C, Pan Y, Li H, Li J, et al. Low expression of sodium iodide symporter expression in aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(5):800–4.
224. Lee A, LiVolsi VA, Baloch ZW. Expression of DNA topoisomerase IIalpha in thyroid neoplasia. *Mod Pathol*. 2000;13(4):396–400.

225. Turan Z, Erkılıç S. TROP2: a potential marker in diagnosis of thyroid neoplasms. *Ir J Med Sci* . 2023;192(1):99–103.
226. Bychkov A, Sampatanukul P, Shuangshoti S, Keelawat S. TROP-2 immunohistochemistry: a highly accurate method in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Pathology*. 2016;48(5):425–33.
227. Kılınç E, Gunes P, Doganer A. TROP2 is a Good Indicator for Infiltrative Nature of Carcinoma Rather than Diagnosing Malignancy in Thyroid. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74:2560–8.
228. Chu QD, Hurd TC, Harvey S, Martinick M, Markus G, Tan D, et al. Overexpression of urinary plasminogen activator (uPA) protein and mRNA in thyroid carcinogenesis. *Diagnostic Mol Pathol*. 2004;13(4):241–6.
229. Hussain AR, Bu R, Ahmed M, Jehan Z, Beg S, Al-Sobhi S, et al. Role of X-linked inhibitor of apoptosis as a prognostic marker and therapeutic target in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):e974–85.
230. Park KS, Kim SH, Oh JH, Kim SY. Highly accurate diagnosis of papillary thyroid carcinomas based on personalized pathways coupled with machine learning. *Brief Bioinform*. 2021;22(4):1–12.
231. Stenman S, Linder N, Lundin M, Haglund C, Arola J, Lundin J. A deep learning-based algorithm for tall cell detection in papillary thyroid carcinoma. *PLoS One*. 2022;17:1–14.
232. Stenman S, Bétrisey S, Vainio P, Huvila J, Lundin M, Linder N, et al. External validation of a deep learning-based algorithm for detection of tall cells in papillary thyroid carcinoma: A multicenter study. *J Pathol Inform*. 2024;15:100366.
233. Hu S, Liu D, Tufano RP, Carson KA, Rosenbaum E, Cohen Y, et al. Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2006;119(10):2322–9.

234. Marczyk VR, Recamonde-Mendoza M, Maia AL, Goemann IM. Classification of Thyroid Tumors Based on DNA Methylation Patterns. *Thyroid*®. 2023;33(9):1–10.

10. ANNEX

El projecte de l'estudi immunohistoquímic, publicat en el segon article del compendi, es va presentar a la convocatòria de Beques Taulí 2022, rebent una de les beques, amb una aportació econòmica de 5500€ (referència CIR2022026).