

## PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER DE TIROIDES TRATADOS CON <sup>131</sup>I DURANTE EL PERÍODO 1998-2015

ELIZABETH SÁNCHEZ, ANDRÉS CALLES, AISA MANZO

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, UNIDAD DE MEDICINA NUCLEAR

### RESUMEN

El cáncer de tiroides es infrecuente en niños y adolescentes, constituyendo 0 % - 3 % de las neoplasias pediátricas. **MÉTODO:** Revisamos 26 casos con diagnóstico de carcinoma de tiroides desde 1998-2015. Variables estudiadas: epidemiológicas, laboratorios tiroideos, histología, clasificación TNM, tratamiento, factores asociados al riesgo de recidiva, supervivencia posterior al tratamiento, datos analizados mediante Chi-<sup>2</sup> y curvas de Kaplan Meier, considerándose significativo una P<0,01. **RESULTADOS:** Edad media fue 14 años, prevaleció sexo femenino 80,77 %. Lugar de procedencia más incidente: Distrito Capital (15,38 %). Valores de laboratorio estudiados: tiroglobulina (31 ± 58,8), TSH (56,6 ± 41,4) anti-tiroglobulina negativa en todos los pacientes. Tipo histológico predominante papilar variedad folicular (42 %). Clasificación TNM T predominante fue T3 (42,31 %). Prevaleció N1B (42,31 %) M0 (76,92 %). Estadio predominante estadio I (76,92%). Se encontró en pacientes riesgo alto de recurrencia (46,15 %). El tratamiento quirúrgico mayormente realizado fue tiroidectomía total (96 %), con disección cervical en 62 % de los casos. El tratamiento con <sup>131</sup>I se administró a 25 pacientes (96,16 %). La supervivencia libre de enfermedad a los 3, 5 y 10 años fue 84,6 %, 81,8 % y 78,57 %. La supervivencia global fue 100 %. **CONCLUSIONES:** Expectativa de vida para niños y adolescentes con cáncer diferenciado de tiroides es excelente. Nuestro estudio demostró tasas de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad considerablemente elevada, sin embargo, también se demostró alto riesgo de recidiva, es fundamental el seguimiento en estos pacientes. **PALABRAS CLAVE:** Cáncer, tiroides, pediatría, papilar, yodo.

### SUMMARY

Uncommon thyroid is cancer in children and adolescents, accounting for 0 % - 3 % of all pediatric malignancies. **METHOD:** We review 26 cases with a diagnosis of thyroid carcinoma from 1998-2015. Variables studied was: Epidemiological, thyroid laboratory, histology, TNM classification, treatment and the factors associated with the risk of recurrence, the survival after treatment, data analyzed by Chi-<sup>2</sup> and Kaplan-Meier curves, considering significant P < 0.01. **RESULTS:** The mean age was 14 years, prevailed female sex 80.77 %. Place of origin more incident: Distrito Capital (15.38 %). Studied laboratory values: thyroglobulin (31 ± 58.8), TSH (56.6 ± 41.4) anti-thyroglobulin negative in all the patients. The histological type predominantly was the papillary, follicular variant (42 %). The predominantly T TNM classification was T3 (42.31 %). Prevailed N1B (42.31 %) M0 in (76.92 %). Stage I (76.92 %) predominantly stadium. High risk of recurrence found in patients 46.15 %. The mostly performed surgical treatment was total thyroidectomy (96 %), with 62 % of the cases with neck dissection. Treatment with <sup>131</sup>I was given to 25 patients (96.16 %). Survival free of disease at age 3, 5 and 10 was 84.6 %, 81.8 % and 78.57 %. The overall survival was 100 %. **CONCLUSIONS:** Life expectancy for children and adolescents with differentiated thyroid cancer is excellent. Our study showed rates of overall survival, considerably elevated, however, disease-free survival also showed high risk of recurrence, the follow-up in these patients is essential.

**KEY WORDS:** Cancer, thyroid, paediatrics, papillary, iodine.

Recibido: 16/01/2019 Revisado: 18/02/2019

Aceptado para publicación: 10/03/2019

Correspondencia: Dra. Elizabeth Sánchez. Hospital Universitario de Caracas. Parroquia El Recreo,

Municipio Libertador. Distrito Capital. Tel: 4249045948.

E-mail: acalles@fmed.luz.edu.ve

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de tiroides es un diagnóstico infrecuente en pediatría, correspondiendo del 0 % al 3 % de las neoplasias en este grupo. Sin embargo, es el tumor endocrino de cabeza y cuello más frecuente. La incidencia anual global en población pediátrica se ha estimado en 5,4 por 1 000 000, y en las últimas décadas ha aumentado sostenidamente en 3 % 4 % anual <sup>(1)</sup>.

El carcinoma primario de tiroides se describió por vez primera en 1811 y es el causante de más muertes cuando se compara a todas las demás neoplasias endocrinas juntas <sup>(2)</sup>. A nivel mundial los tumores malignos en edad pediátrica son relativamente infrecuentes. Actualmente en EE.UU, representa la segunda causa de muerte en niños de 1 a 14 años, con una tasa de mortalidad anual entre 1 500 a 1 600/100 000, en menores de 15 años; son diagnosticados cada año más de 40 000 pacientes nuevos <sup>(3)</sup>.

El cáncer diferenciado de tiroides comprende del 90 % al 95 % de todos los cánceres de tiroides infantiles. El cáncer de tiroides medular se diagnostica en 5 % al 8 %; sin embargo, con un examen más exhaustivo, se han registrado incidencias más altas. Los tumores indiferenciados, es decir, el cáncer insular y anaplásico, son extremadamente raros <sup>(4,5)</sup>.

En el Anuario de Epidemiología y Estadística Vital de Venezuela del año 1992, el carcinoma de tiroides aparece en décimo tercer lugar entre las quince primeras localizaciones anatómicas por incidencia de cáncer en las mujeres, sin figurar entre los hombres, observándose una cifra similar de mortalidad por esta causa entre 1992 y 1999. Para el año 2010 se observa un incremento en la incidencia de esta patología que se mantiene hasta el último reporte de 2012. En este último reporte de mortalidad, el cáncer de tiroides fue responsable de la muerte de 43 hombres y 83

mujeres, manteniéndose como la entidad maligna endocrina más frecuente <sup>(2)</sup>.

En un estudio realizado en Venezuela por Estada <sup>(6)</sup> se evaluaron 247 casos de cáncer de tiroides pediátrico donde este tuvo una frecuencia de 0,92 %, la cual fue la más baja dentro de los tumores estudiados.

El enfoque de tratamiento para los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides presentó un cambio radical en los últimos años, con una tendencia mundial hacia el tratamiento individualizado de acuerdo al riesgo de recurrencia (RR) de la enfermedad, y el grupo etario pediátrico no es la excepción <sup>(7)</sup>.

El manejo de estos pacientes ha sido motivo de controversias. Esta discusión es más intensa cuando alude a niños donde la preocupación por el riesgo de daño del nervio laríngeo recurrente y del hipoparatiroidismo es mayor. Algunos autores propician realizar cirugía radical como forma de lograr un adecuado control local de la enfermedad y por ende, minimizar las recidivas <sup>(8)</sup>.

La combinación de terapia con yodo radioactivo <sup>131</sup>I y cirugía es curativa con una tasa total de supervivencia alta. Aunque los resultados de tratamiento son buenos, en conjunto, siguen existiendo controversias referentes a estrategias del mismo <sup>(9)</sup>.

La administración terapéutica de <sup>131</sup>I se basa comúnmente en dosificación empírica. No existen actividades estandarizadas de <sup>131</sup>I para niños y, hasta donde sabemos, no existen datos que comparen la eficacia, la seguridad o los resultados a largo plazo de la administración de <sup>131</sup>I en niños. La dosificación empírica ofrece la ventaja de la simplicidad. Sin embargo, otros autores ajustan la actividad de <sup>131</sup>I según el peso o el área de superficie corporal y dan una en función de la actividad típica que a un adulto se le administra. Otros sugieren que las dosis deben basarse en el peso corporal solo (1,0-1,5 mCi / kg; 37-56 MBq / kg) <sup>(10)</sup>. El objetivo de este estudio fue valorar la evolución del tratamiento

y sobrevida a lo largo del período revisado.

## MÉTODO

Se revisaron historias clínicas desde 1998 a 2015 con el diagnóstico histológico de carcinoma de tiroides, provenientes de la consulta de tiroides del servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Caracas, identificando 26 casos. Las variables estudiadas fueron: 1. Epidemiológicas (edad, sexo, procedencia) 2. Laboratorios tiroideos (tiroglobulina, antitiroglobulina y TSH) 3. Histología (tipo) 4. Clasificación TNM 5. Tratamiento (cirugía y radioiodoablación) 6. Factores asociados al riesgo de recurrencia de enfermedad 7. Supervivencia posterior al tratamiento, valorando a los pacientes libres o sin evidencia de enfermedad, con persistencia de enfermedad y recurrencia de la misma.

Todos los valores descriptivos fueron presentados en forma de porcentaje y números absolutos. Posteriormente, fueron estudiados con el test Chi-<sup>2</sup> y para el estudio de sobrevida empleamos curvas Kaplan Meier, utilizando el programa estadístico SPSS Ver.22. Consideramos como significativo una P<0,01.

## RESULTADOS

### Datos epidemiológicos

En cuanto a la distribución por edades, el grupo etario predominante fue el adolescente con un 84,66 %, escolar 15 % la edad media al momento del diagnóstico fue de 14 años, el sexo que prevaleció fue el femenino con un 80,77 % para un relación hombre: mujer de 1/4,2. De la población total el lugar de procedencia más incidente fue el Distrito Capital (15,38 %) (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Distribución por procedencia

Estados	%
Anzoátegui	3,85
Apure	7,69
Barinas	11,54
Bolívar	11,54
Carabobo	3,85
Distrito Capital	15,38
Guárico	3,85
Miranda	11,54
Monagas	3,85
Nueva Esparta	7,69
Táchira	7,69
Vargas	11,54
Total	100,00

### Valores de laboratorio

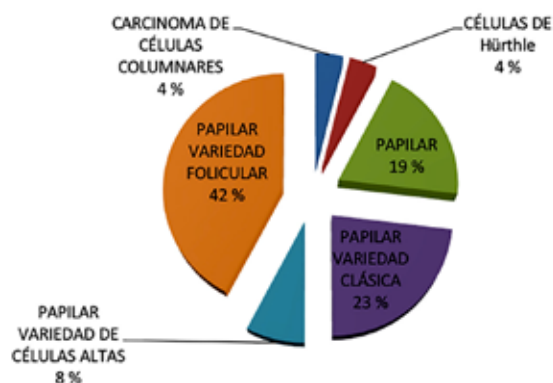
Para los valores de laboratorio fue estudiada la tiroglobulina ( $31 \pm 58,8$ ), la TSH ( $56,6 \pm 41,4$ ) y la anti-tiroglobulina la cual se encontró negativa en todos los pacientes.

### Histología

El grupo histológico predominante fue el papilar variedad folicular (42 %), seguido de la variante clásica (23 %), se presentó un caso de células columnares y uno de células de Hürthle, correspondiendo al 4 % en ambos casos (Figura 1).

### Clasificación TNM

De acuerdo a la clasificación TNM se obtuvo que la T predominante fue T3 (42,31 %) la cual presentó una asociación estadística ( $P < 0,001$ ) con respecto a la sobrevida libre de enfermedad; seguido por la T2 correspondiendo al 23,08 % de los casos. Por su parte en cuanto a la N prevaleció N1B (42,31 %) y en la clasificación M, el mayor porcentaje se ubicó en la M0 (76,92 %), esta última también con una asociación estadística con



**Figura 1.** Histologías.

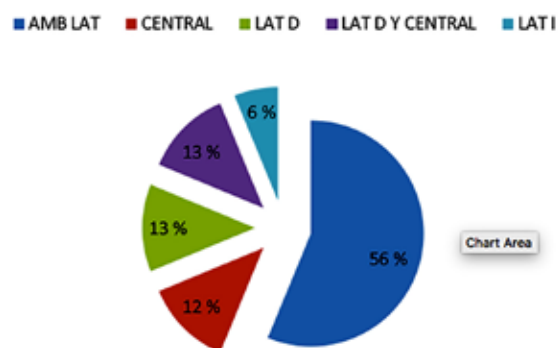
la sobrevida libre de enfermedad. En relación con la clasificación por estadios el predominante fue el estadio I (76,92 %), y el II 23,08 % donde de igual manera se consiguió asociación estadística con respecto a la sobrevida libre de enfermedad (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Estratificación TNM

T	%
T1	7,69
T1A	7,69
T1B	11,54
T2	23,08
T3	42,31
T4A	3,85
T4B	3,85
<b>Total</b>	<b>100,00</b>
<b>N</b>	
N0	34,62
N1A	23,08
N1B	42,31
Total	100,00
<b>M</b>	
M0	76,92
M1	23,08
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

## Tratamiento

Con respecto al tratamiento quirúrgico a solo un paciente se le realizó lobectomía (4 %) y todos los demás fueron sometidos a tiroidectomía total (96 %), de igual forma a la mayoría se le realizó disección cervical (62 %), donde la disección predominante fue la laterocervical bilateral (56,25 %), seguida de disección del compartimiento central y unilateral selectivo con 12,5 % en ambos casos (Figura 2).

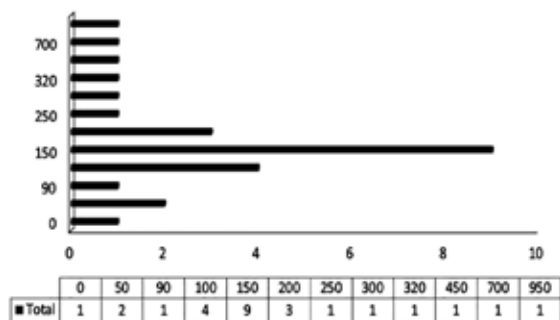


**Figura 2.** Disecciones.

Posterior al tratamiento quirúrgico se realizó el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , 25 pacientes (96,16 %) fueron tratados con  $^{131}\text{I}$  con una actividad media acumulada de 211 mCi (DE: 201 mCi), el rango de dosis administrada para pacientes sin metástasis pulmonar fue de 50 mCi a 450 mCi, y para pacientes con metástasis pulmonar al momento del diagnóstico fue de 150 mCi a 950 mCi (de 1 a 5 ocasiones) (Figura 3).

Factores asociados al riesgo de recurrencia

En relación con la distribución de riesgos, el que más se encontró en los pacientes fue el riesgo alto de recurrencia (46,15 %), seguido de los



**Figura 3.** Dosis acumuladas de  $^{131}\text{I}$ .

riesgos intermedio y bajo presentándose 7 casos en cada uno lo que corresponde a un 26,92 % para ambos grupos de riesgo; para su estratificación los factores estudiados fueron: tumor con resección macroscópicamente incompleta (30,77 %), tumor con resección microscópicamente incompleta (11,54 %), presencia de histologías agresivas (15,38 %), invasión angiolímfática (69,23 %), evidencia de metástasis en el rastreo corporal total (RCT) con  $^{131}\text{I}$  (23,08 %), invasión a estructuras adyacentes tiroides (23,08 %) y ganglios patológicos mayores a 3 cm (30,77 %). Donde los factores estadísticamente significativos para la supervivencia libre de enfermedad fueron recciones macroscópicamente incompletas ( $P < 0,009$ ) y la presencia de metástasis en el RCT con  $^{131}\text{I}$  ( $P < 0,001$ ) (Cuadro 3).

**Cuadro 3.** Factores asociados al riesgo de recidiva

Presencia	N casos	Tumor con resección incompleta microscópica	%
No	18		69,23
Si	8		30,77
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Tumor con resección incompleta macroscópica	
No	23		88,46
Si	3		11,54
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Histologías agresivas	
No	22		84,62
Si	4		15,38
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Invasión angiolímfática	
No	8		30,77
Si	18		69,23
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Metástasis en RCT $^{131}\text{I}$	
No	20		76,92
Si	6		23,08
Total	26		100,00

*Continúa en la pág. 99...*

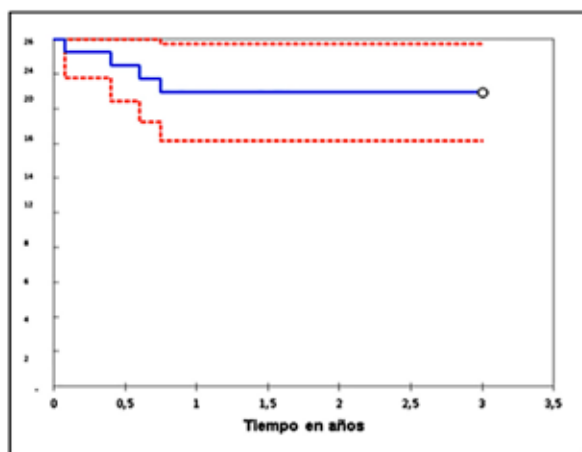
...continuación del Cuadro 3.

Presencia	N casos	Tumor con resección incompleta microscópica	%
Presencia	N casos	Abundante tejido yodo captante en región cervical	
No	18		69,23
Si	8		30,77
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Invasión a estructuras adyacentes	
No	20		76,92
Si	6		23,08
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Ganglios patológicos mayores a 3 cm	
No	18		69,23
Si	8		30,77
Total	26		100,00

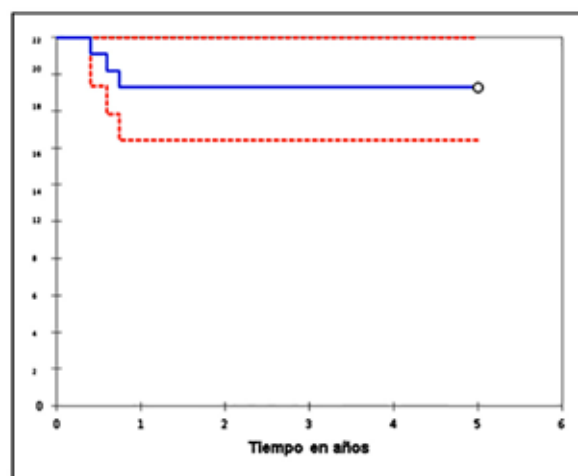
### Sobrevida

En lo que concierne a la sobrevida libre de enfermedad a los 3 años posterior al tratamiento para todos los pacientes en el estudio fue del 84,6 %, asimismo, la sobrevida libre de

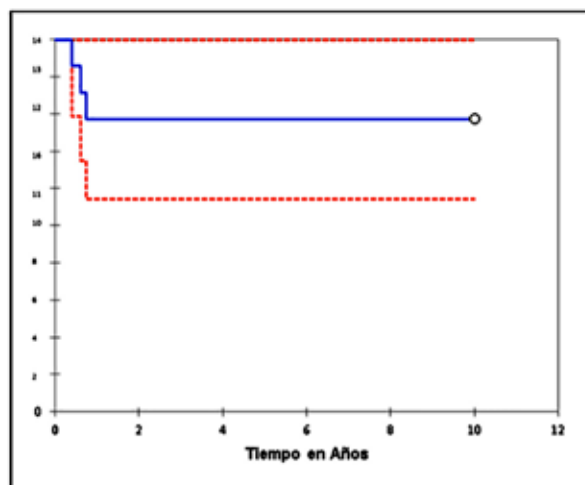
enfermedad a los 5 años fue de 81,8 %, y a los 10 años fue de 78,57 %. De igual manera es de acotar que todos los pacientes están vivos por lo cual la sobrevida global fue del 100 % (Figura 4, 5 y 6).



**Figura 4.** Sobrevida libre de enfermedad en 3 años de 84,6 %.



**Figura 5.** Sobrevida libre de enfermedad a los 5 años del 81,8 %.



**Figura 6.** Supervivencia libre de enfermedad a los 10 años del 78,57 %.

## DISCUSIÓN

Se ha establecido que la mayoría de los casos de carcinoma de tiroides se presentan en la edad adulta, sin embargo, se pueden encontrar en la edad pediátrica. El curso clínico del carcinoma de tiroides en niños y adolescentes es diferente al de los adultos. Apesar de que los niños presentan mayor tamaño tumoral, afectación ganglionar y mayor incidencia de metástasis pulmonares al momento del diagnóstico; cuentan con un mejor pronóstico que los adultos<sup>(11)</sup>.

Los resultados epidemiológicos arrojados en nuestro estudio evidencian una mayor frecuencia del cáncer de tiroides en el sexo femenino (80,77 %), con un pico de incidencia en adolescentes (media de 14 años de edad), estos resultados concuerdan con los datos epidemiológicos reportados por la NCCN<sup>(12)</sup>, al igual que los de Cáceres y col.<sup>(13)</sup>.

La afectación ganglionar es común en niños y adolescentes. McHenry y col.<sup>(14)</sup>, reportan

un 62 % de afectación ganglionar en su serie estudiada, mientras que Zimmerman y col.<sup>(11)</sup> reportan casi un 90 % de incidencia. En nuestro estudio se encontró un 65,39 % de afectación ganglionar. De igual forma la incidencia de metástasis pulmonar está reportada entre el 6 % al 33 %<sup>(11,14)</sup>. En nuestra población la incidencia de metástasis pulmonar fue de 23,08 %.

Diversos trabajos manifiestan que la tiroidectomía total más disección selectiva ganglionar es el tratamiento quirúrgico a seguir en los pacientes con carcinoma de tiroides, sin embargo, la realización de la disección ganglionar aun continua generando controversias. Skinner y col.<sup>(15)</sup> reportaron que en los casos donde hay ausencia de invasión ganglionar macroscópica se recomienda disección central, porque el 75 % de los pacientes presenta metástasis en esta zona. La mayoría de nuestros pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total (96 % de los casos) como tratamiento primario, con disección ganglionar cervical en el 62 % de los casos. En 2 pacientes (12,5 %) se realizó disección del compartimiento central (nivel VI) y 9 pacientes (56,25 %) fueron sometidos a disección ganglionar cervical bilateral; similares datos fueron publicados por Hesselink y col.<sup>(16)</sup>, donde se realizó tiroidectomía total a la totalidad de su población, al 61,9 % se le realizó tiroidectomía en un solo procedimiento, mientras que al 38,1 %, se realizó hemitiroidectomía al momento del diagnóstico y posteriormente fue completada la tiroidectomía total en un segundo tiempo. La disección ganglionar se usó como parte inicial del tratamiento al 43,8 %, de los cuales al 9,5 % se les realizó disección del compartimiento central y el 34,4 % se sometieron a disección cervical unilateral o bilateral.

La terapia ablativa con <sup>131</sup>I, históricamente, se administró usando dosis empíricas a finales de los años 1950 y principios de 1960, dosis de 100 mCi fueron usadas como tratamiento para tejido residual en cuello, 150 mCi para

metástasis pulmonares y 200 mCi para metástasis óseas u otras metástasis <sup>(17,18)</sup>. En la actualidad, la recomendación de <sup>131</sup>I es para el tratamiento de la enfermedad ganglionar u otra enfermedad locorregional que no es susceptible de cirugía, así como a las metástasis a distancia que son ávidas de yodo; además, la terapia ablativa con <sup>131</sup>I también se puede considerar en niños con T3 o afectación ganglionar extensa <sup>(10)</sup>.

En nuestro estudio al 96,16 % de los pacientes se le administró <sup>131</sup>I posterior a la intervención quirúrgica, teniendo como actividad media acumulada 211 mCi, con un rango de dosis administrada para pacientes sin metástasis pulmonar de 50 mCi a 450 mCi, y para pacientes con metástasis pulmonar al momento del diagnóstico fue de 150 mCi a 950 mCi, en el trabajo publicado por Park y col. <sup>(19)</sup>, se administraron dosis un poco más elevadas a las reportadas en nuestro estudio al administrar dosis en el rango de 30 mCi a 750 mCi a los pacientes sin metástasis pulmonar, y de 150 mCi a 1050 mCi a aquellos que presentaron metástasis pulmonar al momento del diagnóstico.

No existen muchas series donde se relacione la clasificación TNM con la sobrevida libre de enfermedad, sin embargo, Hesselink y col. <sup>(16)</sup>, en su estudio encontraron una asociación entre lo que fue el estadio T3-T4, afectación ganglionar y presencia de metástasis a distancia con persistencia de la enfermedad (P: 0,04, P: 0,01 y P: 0,02 respectivamente), adicionalmente a esto reportaron que no fue estadísticamente significativa la asociación que realizaron entre el estadio inicial TNM y la recidiva. En contraste a estos resultados, la asociación realizada entre el estadio T3 y la sobrevida libre de enfermedad en nuestro estudio reportó una P estadísticamente significativa (P<0,001), al igual que la asociación entre la M0 y la sobrevida libre de enfermedad.

El pronóstico del carcinoma de tiroides en general es bueno para la población pediátrica, con una tasa de sobrevida mayor del 90 %, resultados

publicados por Grigsby y col. <sup>(20)</sup>, ubican la sobrevida global en un 98 %, con una elevada tasa de sobrevida libre de enfermedad a los 10 y 20 años del 61 % y 46 % respectivamente; datos consistentes con nuestra serie donde se obtuvo un 100 % de sobrevida global al final del estudio, y una sobrevida libre de enfermedad a los 10 años del 78,57 %.

La expectativa de vida para niños y adolescentes con cáncer diferenciado de tiroides es excelente. Nuestro estudio demostró tasas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad considerablemente elevadas. En el manejo de estos pacientes posterior al diagnóstico se recomienda la realización de la tiroidectomía total más disección ganglionar cervical debido a la elevada incidencia de afectación ganglionar en estos pacientes (65,4 %), seguida de terapia ablativa con <sup>131</sup>I posoperatoria y terapia de supresión de hormona tiroidea, sin embargo, la indicación de dosis del <sup>131</sup>I debe ser considerada cuidadosamente a fin de prevenir efectos adversos tempranos o tardíos, la recomendación actual es realizar el cálculo de dosis por kg de peso. Es fundamental el seguimiento pos-tratamiento en estos pacientes, porque a pesar de que presentan una alta sobrevida, en la misma medida presentan un alto riesgo de recurrencia.

## REFERENCIAS

1. Orellana M, Fulle A, Carrillo D, Escobar L, Ebensperger A, Martínez R, et al. Papillary thyroid carcinoma in a child with congenital dysmaturational hypothyroidism. Case report. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(6):504-509.
2. Benítez I, Vielma M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez R, Rivera J, et al. Características clínicas, manejo y evolución del carcinoma de tiroides en el instituto autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela: Importancia de la clasificación de riesgo. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2017;15(1):48-59.
3. Sánchez L, Montané I, Hiriart B. Comportamiento



- epidemiológico del cáncer de tiroides en pacientes con supervivencia de 20 años y más. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014;61(3):175-184.
4. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(1):23-47.
  5. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: A qualitative review. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(4):773-803.
  6. Estrada SM. Incidencia y distribución de tumores sólidos malignos en niños de 0 - 15 años, según tipo histológico, edad y género. *Rev Vzlaná Sal Pub.* 2014;2:29-34.
  7. Abelleira E, Bueno F, Smulever A, Pitoia F. Riesgo dinámico en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides no ablacionados. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54(2):69-75.
  8. Pérez A, Zamorano M, Torres M, Fuentes A, Mancilla M. Cáncer de tiroides pediátrico: Serie de casos. *Rev Chil Cir.* 2009;61(1):21-26.
  9. Cammarata S, Petroschino P, Arenas A, Milano M, Stock F, Guerrero Y. Carcinoma de tiroides en niños y adolescentes. *Arch Pediatr Urug.* 2008;79(2):120-124.
  10. Francis L, Waguespack G, Bauer J, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(7):716-759.
  11. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: Long-term follow-up of 1 039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery.* 1988;104:1157-1166.
  12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology-v.2018. Thyroid Carcinoma. 2018. Disponible en: URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)
  13. Caceres F, Vancells M, Cruz O, Casano P, Laguna A, Perez N, et al. Thyroid carcinoma in pediatrics: A 30-year follow-up. *Cir Pediatr.* 2010;23:229-235.
  14. McHenry C, Smith M, Lawrence AM, Jarosz H, Paloyan E. Nodular thyroid disease in children and adolescents: A high incidence of carcinoma. *Ann Surg.* 1988;54:444-447.
  15. Skinner A, Moley A, Dilley G, Owzar K, Debenedetti K, Wells A. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005;11:1105-1113.
  16. Hesselink M, Nies M, Bocca G, Brouwers A, Burgerhof J, Van Dam E, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma in the Netherlands: A nationwide follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2031-2039.
  17. Handkiewicz D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2007;48:879-88.
  18. Welch A, Tuttle M, Robie K, McClellan DR, Svec RL, Adair C, et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:619-628.
  19. Park S, Jeong J, Ryu H, Lee C, Park J, Kang S, et al. Differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents: 27-year experience in the Yonsei University Health System. *J Korean Med Sci.* 2013;28:693-699.
  20. Grigsby P, Gal-or A, Michalski J, Doherty G. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer.* 2002;95(4):724-729.