



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA EN LA GLÁNDULA DEL  
CARCINOMA TIROIDEO. ¿ESTÁ JUSTIFICADA LA  
TIROIDECTOMÍA TOTAL EN LA EDAD PEDIÁTRICA?**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRÍA**

P R E S E N T A

**Dr. Armando Flores Barrera.**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

TUTOR DE TESIS  
DR PABLO LEZAMA DEL VALLE  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MÉXICO, D. F

Febrero 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

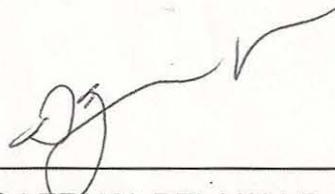


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

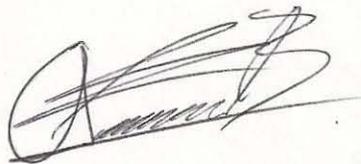


---

DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE

Tutor de Tesis

Jefe del Departamento de Cirugía Oncológica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



---

DR. ARMANDO FLORES BARRERA

Residente de Tercer año de Pediatría Médica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera agradecerle a mi madre, por darme su amor, guiarme por la vida y estar junto a mí en todo momento, sin ella ningún logro hubiera sido posible.

A mi padre, quien entregó su vida para que esto fuera posible y siempre vivirá en mi recuerdo.

Igualmente a mi hermana, fuente de inspiración.

A Paulina, mi compañera, mi persona favorita en el mundo, mi esposa, quien sin duda alguna es parte de éste trabajo y de todo cuanto logre en mi vida, por caminar a mi lado y llenarme de amor y felicidad.

A Dios, por haberme otorgado todas estas oportunidades.

## **AGRADECIMIENTOS ESPECIALES**

Al Dr. Pablo Lezama Del Valle, a quien admiro y es un ejemplo a seguir en mi vida profesional. Gracias por brindarme las herramientas necesarias y asesorarme en todo momento para que fuera posible éste trabajo tan importante en mi carrera.

## **ÍNDICE**

<b>SECCIÓN</b>	<b>PÁGINA</b>
I. MARCO TEÓRICO	6
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
III. JUSTIFICACIÓN	18
IV. OBJETIVOS	19
V. VARIABLES	20
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	21
VII. RESULTADOS	22
VIII. DISCUSIÓN	28
IX. CONCLUSIONES	30
X. REFERENCIAS	31

## **I. MARCO TEÓRICO**

### **INTRODUCCIÓN.**

Alrededor del 2 por ciento de los niños desarrollan nódulos solitarios de tiroides. La mayoría de estos son benignos, incluyendo lesiones inflamatorias o adenomas foliculares, pero algunas son cáncer de tiroides maligno o carcinoma medular de tiroides.

La glándula tiroides en los niños es particularmente susceptible a la irradiación y la carcinogénesis. Como resultado, los niños con cáncer de tiroides tienden a debutar con la enfermedad avanzada. En comparación con los adultos, los niños con cáncer de tiroides muestran una mayor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico y mayores tasas de recurrencia durante la primera década después del diagnóstico. A pesar de estas características, los niños con cáncer de tiroides por lo general tienen un buen pronóstico.

El abordaje quirúrgico en niños sigue siendo controversial debido al equilibrio entre los avances en la erradicación de la enfermedad y el posible incremento en los riesgos secundarios a tiroidectomía total, en contraste con el incremento en el riesgo de enfermedad residual o recurrente con la hemitiroidectomía.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer tiroideo en niños y adolescentes representa el 2% de todos los cánceres tiroideos con una incidencia anual de 2.4 por cada 100 000 [1]. El cáncer tiroideo esporádico diferenciado (papilar y mixto papilar-folicular) son las neoplasias endocrinológicas más comunes en pediatría, con predominancia en las mujeres en la etapa pos púber [2]. El carcinoma puro folicular es menos común y las formas anaplásica e indiferenciada son extremadamente raras. El carcinoma tiroideo medular (MTC), debe ser considerado en los niños con neoplasia endócrina múltiple (MEN) tipo IIA y IIB. La exposición a radiación ha sido identificada como un factor de riesgo para el cáncer tiroideo en la infancia, como se ha observado en el seguimiento del accidente nuclear de Chernobyl [3]. El riesgo se incrementa también después del tratamiento de leucemia y

linfoma, particularmente en los niños tratados antes de los 10 años de edad y en quienes reciben radiación en dosis mayores a los 30Gy [4]. Trabajos recientes sugieren que la deficiencia de iodo podría incrementar la incidencia, reducir la latencia y la influencia de la agresividad del tumor de carcinogénesis tiroidea inducida por radiación.

En un estudio realizado en el suroeste de Estados Unidos, los nódulos tiroideos se presentan en el 1,8 por ciento de los niños en edad escolar entre las edades de 11 y 18 años [5]. La mayoría de los nódulos tiroideos son benignos en los niños. Las estimaciones de la tasa de malignidad varían ampliamente, pero son probablemente menos del uno por ciento.

Los siguientes cálculos sugieren que la proporción de los nódulos tiroideos que son malignos en los niños es menor del 1 por ciento: en un informe del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) desde 1973 hasta 2004, hubo un total de 1.753 pacientes pediátricos con cáncer de tiroides, con una incidencia anual de 0,54 casos por 100.000 habitantes [6]. Una incidencia anual de 0,54 por cada 100.000 que equivale a una prevalencia de 10 por cada 100.000 niños de 1 a 18 años. Si 1,8 por cada 100 niños tienen nódulos solitarios, pero sólo 10 por cada 100.000 niños desarrollan cáncer, aproximadamente sólo 1 de cada 180 nódulos solitarios representa el cáncer de tiroides (0,5 por ciento). Estudios previos habían sugerido sustancialmente mayores tasas de tumores malignos en los niños con nódulos de la tiroides, que van desde 2 a 40 por ciento [7,8]. Los porcentajes más altos probablemente representan "sesgo de referencia" de los niños con factores de riesgo de cáncer de tiroides.

El registro SEER reportó un aumento en la incidencia de cáncer de tiroides en los niños, el aumento de un 1,1 por ciento por año durante el mismo período del año 31 [6].

## **PATOGENIA**

Radiación - Varias líneas de evidencia sugieren que la glándula tiroides en niños es más susceptible a los efectos cancerígenos de la radiación. Los niños expuestos a la irradiación externa para una variedad de condiciones y los niños con linfoma de Hodgkin u otros tumores de cabeza y cuello tratados con radioterapia tienen una mayor incidencia de nódulos tiroideos y / o cáncer en la edad adulta [9,10]. El riesgo se incrementa

particularmente en los niños tratados antes de los 10 años de edad y en quienes reciben radiación en dosis mayores a los 30Gy [4]. Trabajos recientes sugieren que la deficiencia de iodo podría incrementar la incidencia, reducir la latencia y la influencia de la agresividad del tumor de carcinogénesis tiroidea inducida por radiación [5].

Genética - Tres importantes síndromes genéticos se asocian con el cáncer de tiroides:

- El síndrome de Gardner, que se caracteriza por pólipos familiar adenomatosa del colon y el cáncer papilar de tiroides, es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en el gen APC (poliposis adenomatosa coli).
  - El síndrome de Cowden, que se caracteriza por hamartomas de la piel y otros tejidos y el cáncer papilar de tiroides, también es un trastorno autosómico dominante, es causado por una mutación en el gen PTEN (proteína tirosina fosfatasa y tensina).
  - El cáncer medular de la tiroides se asocia con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), que se transmite de forma autosómica dominante. Tres subtipos distintos de MEN2 están asociados con MTC: MEN2A; MEN2B y familiar de cáncer medular de tiroides (FMTC). Estos trastornos son causados por mutaciones en el proto-oncogen RET.
- Otros - El cáncer de tiroides se ha encontrado en los niños con quistes del conducto tirogloso, y también ha sido reportada en niños con bocio congénito [11]. En estas situaciones, parece que la estimulación crónica de TSH puede jugar un papel patogénico.

## **HISTOPATOLOGÍA**

Como en los adultos, las causas de los nódulos tiroideos solitarios en los niños son las lesiones inflamatorias, adenomas tiroideos benignos (adenomas foliculares por lo general), los quistes de tiroides, y los carcinomas de tiroides. Adenomas foliculares son los tumores más comunes (tabla 1).

Causas de nódulos tiroideos:

<b>Benignos</b>	<b>Malignos</b>
Bocio (esporádico) multinodular (“adenoma coloide”)	Carcinoma Papilar
Tiroiditis de Hashimoto (linfocítica crónica)	Carcinoma Folicular <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mínima o ampliamente invasiva</li> <li>• Tipo oxifílica (células de Hürthle)</li> </ul>
Quistes: coloide, simple o hemorrágico	Carcinoma Medular
Adenoma Folicular: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoma macrofolicular</li> <li>• Adenoma microfolicular o celular</li> </ul>	Carcinoma Anaplásico
Adenoma de células Hürthle (células oxifílicas) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrones micro y macrofoliculares</li> </ul>	Linfoma Tiroideo primario
	Carcinoma metastásico (mama, células renales, otros).

Tabla 1. Causas de nódulos tiroideos

Entre los 1.753 cánceres de tiroides infantil reportados por el registro SEER, el 83 por ciento tenía cáncer papilar de tiroides (60 por ciento papilar, 23 por ciento de la variante folicular de carcinoma papilar), 10 por ciento tenía cáncer folicular de tiroides, el 5 por ciento tenía un carcinoma medular de tiroides, y 2 por ciento " otros "[6].

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Tanto el cáncer diferenciado de tiroides como el carcinoma medular de tiroides (CMT) en los niños, suelen presentarse como nódulos solitarios asintomáticos. La gran mayoría de los niños con nódulos tienen una función tiroidea normal. Los adenomas tóxicos son relativamente raros en los niños, cuando están presentes, estos están asociados con las características clínicas y de laboratorio de hipertiroidismo.

• El cáncer diferenciado de tiroides – El cáncer diferenciado de tiroides incluye carcinomas de tiroides papilar y folicular. Los factores que aumentan la probabilidad de cáncer diferenciado son el sexo masculino, antecedentes de radiación externa a la cabeza y el

cuello o la exposición a radioactividad, historia de crecimiento rápido, una masa de consistencia firme y fija, ronquera o disfagia, y adenopatía cervical.

Niños prepúberes con cáncer de tiroides tienden a tener una enfermedad más avanzada en la presentación, en comparación con los adolescentes y los adultos [12,13]. Esto fue demostrado en un estudio de 540 niños de nueve centros de gran tamaño que encontró que en el 71 al 90 por ciento de los niños se había extendido a ganglios linfáticos regionales, del 20 al 60 por ciento tenían extensión extracapsular, con invasión de la tráquea, y el 30 por ciento involucraba al nervio laríngeo recurrente [13]. Las metástasis a distancia con más frecuencia van a los pulmones (10 a 28 por ciento), seguido de los huesos y el cerebro.

- El carcinoma medular de tiroides (MTC) - Los niños con MTC típicamente se presentan con un nódulo solitario, o se descubre por casualidad cuando un miembro de la familia ha sido diagnosticado con MTC, por lo general como parte de tipo 2A de neoplasia endocrina múltiple (MEN2A) o MEN2B. Los niños con MEN2B pueden tener un fenotipo Marfanoide, neuromas mucosos de la lengua y la conjuntiva, y nervios corneales medulados (engrosados).

## **EVALUACIÓN**

El cáncer tiroideo debe sospecharse cuando se identifique un nódulo tiroideo solitario en niños y adolescentes pues se estima que representan un 20% de neoplasia maligna en comparación con un 5% en adultos [27]

Pruebas de función tiroidea – Son útiles para evaluar inicialmente la función tiroidea en niños que presentan nódulo (s) tiroideo (s). Si la TSH se encuentra suprimida, esto probablemente representa un nódulo hiperfuncional ("caliente"). Cuando se encuentra éste hallazgo en una captación tiroidea (generalmente por medio de I-123), confirma una mayor captación en el nódulo y la ausencia o reducción de la absorción en el resto de la glándula. La mayoría de los casos, sin embargo, son eutiroideos.

Ecografía del cuello - El siguiente paso es generalmente una ecografía del cuello. Esto ayudará a determinar si hay uno o varios nódulos y su tamaño. Ciertas características de un nódulo en la ecografía, como hipoecogenicidad, bordes irregulares, con la falta de una cápsula, microcalcificaciones, y aumento de la vascularización, se asocian con un mayor riesgo de cáncer [14].

Aspiración con aguja fina – La aspiración con aguja fina (PAAF) es la prueba más útil en la separación de las lesiones benignas y cáncer. La aspiración con aguja fina, se ha utilizado durante mucho tiempo para evaluar los nódulos en los adultos, y muestra la misma precisión de diagnóstico en pediatría. En los niños pequeños hay mayor riesgo de malignidad (menores de 10 años de edad, exposición previa a radiación, antecedentes familiares de cáncer tiroideo), por lo que es conveniente el tratamiento quirúrgico y no es necesario PAAF. [15-17].

Pruebas genéticas – Los niños en riesgo de MTC, por lo general basado en el descubrimiento de un miembro de la familia con MTC, deben someterse a un análisis de identificación para el proto-oncogen RET [18].

## **TRATAMIENTO**

Los nódulos benignos de tiroides pueden ser monitoreados mediante la palpación periódica del cuello y los exámenes de ultrasonido. Un aumento significativo en el tamaño puede llevar a la consideración de repetir la aspiración con aguja fina o la extirpación quirúrgica (generalmente lobectomía), debido a que un pequeño porcentaje de esos "nódulos benignos" puede tratarse de cáncer.

Cuando la citología es indeterminada o inadecuada, las opciones incluyen la repetición guiada por ecografía PAAF en 3-6 meses, o realizar cirugía, después de discutir la relación riesgo-beneficio. En los niños pequeños hay mayor riesgo de malignidad (menores de 10 años de edad, exposición previa a radiación, antecedentes familiares de

cáncer tiroideo), por lo que es conveniente el tratamiento quirúrgico y no es necesario PAAF.

Cáncer diferenciado de tiroides - Debido a la percepción de que muchos nódulos de la tiroides en los niños son carcinomas, la mayoría de los nódulos son extirpados quirúrgicamente. Sin embargo, la experiencia con la biopsia por aspiración con aguja fina crece cada vez más, logrando el diagnóstico de una manera similar a los adultos [19].

El cáncer papilar de tiroides en los niños tiende a ser multifocal. Por lo tanto, la tiroidectomía total o casi total es el tratamiento más común [20]. Un análisis reciente de 1.199 pacientes encontró que las complicaciones quirúrgicas fueron mayores en niños que en adultos [21]. Este estudio informó que la lesión del nervio laríngeo recurrente se produjo en un 3,8 por ciento de los niños de 0 a 6 años, un 1,1 por ciento en niños de 7 a 12 años, y del 0,6 por ciento en niños de 13 a 17 años [21]. La disección radical del cuello no está indicada.

Después de la tiroidectomía, la mayoría de los niños se les da yodo radiactivo para la ablación de tejido tiroideo residual o persistencia de la enfermedad, ya que el uso de yodo radiactivo se ha asociado con una menor tasa de recidiva [22,23]. Sin embargo, en ausencia de un beneficio demostrado en la supervivencia de la enfermedad, no se suele recomendar la ablación con yodo radioactivo para los pacientes con cáncer unifocal <1 cm, sin otras características de alto riesgo (metástasis a distancia, invasión vascular, extensión extratiroidea grave, subtipos histológicos preocupantes, tales como células altas, células columnares, insular, o histologías poco diferenciado), o para los pacientes con cáncer multifocal, cuando todos los focos son <1 cm y no hay otras características de alto riesgo [19].

Si el yodo radiactivo se indica, ya sea para el seguimiento de los estudios de diagnóstico o para la ablación de tiroides remanente, la preparación de tiotropina recombinante en niños ha demostrado ser tan eficaz como el descenso de la hormona tiroidea hasta obtener los niveles deseados de TSH [24].

Los niños deben ser tratados con T4 para mantener la concentración de TSH sérica en el límite inferior de lo normal. Determinaciones de suero de tiroglobulina son útiles en el control de la recidiva [25].

Carcinoma medular de tiroides - La tiroidectomía total es el tratamiento de elección para los niños con MTC [18]. Para los pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar MTC debido a mutaciones en el gen RET, la tiroidectomía total "profiláctica" se recomienda durante la infancia o niñez temprana [18]. La edad recomendada de tiroidectomía "profiláctica" en un niño asintomático pero con gen RET positivo, es la niñez o la infancia, basado en el nivel de riesgo, que se correlaciona con la mutación RET. En los pacientes con mutaciones de alto riesgo (MEN2B), la tiroidectomía se recomienda durante el primer año de vida. En los pacientes con mutaciones de menor riesgo, que suelen tener familiares o MEN2A MTC, la tiroidectomía se realiza generalmente durante la niñez temprana (tabla 2).

<b>Correlación genotipo-fenotipo, basado en la mutación del codón RET: Edad recomendada para la tiroidectomía profiláctica</b>		
Nivel *	Genotipo RET (mutación en codón)	Edad recomendada para tiroidectomía
D	883, 918, 804 •	Antes del 1er año de vida
C	634	De los 2 a 4 años
B	609, 611, 618, 620, 630, 804 Δ	Antes de los 6 años
A	533, 649, 666, 768, 790, 791, 804 ◇, 891, 912	Antes de los 10 años o después de la prueba de estimulación anormal

Tabla 2. Riesgo de desarrollar MTC en MEN2 dependiente del codon RET mutado.

\* Nivel de malignidad (riesgo) de mayor a menor (D → A).

• Mutación Tándem (804-805, 804-806, 804-904).

Δ Mutación Tándem (804-778).

◇ Mutación única.

[33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41].

El abordaje quirúrgico en niños sigue siendo controversial debido al equilibrio entre los avances en la erradicación de la enfermedad y el posible incremento en los riesgos secundarios a tiroidectomía total, en contraste con el incremento en el riesgo de enfermedad residual o recurrente con la hemitiroidectomía. Nuevas técnicas para la tiroidectomía como la disección microbipolar, minimizan los potenciales riesgos de lesión al nervio laríngeo recurrente e hipocalcemia. Además, al menos el 40% de cáncer diferenciado de tiroides en niños es multifocal, y la tiroidectomía total permite en el postoperatorio la administración de yodo radiactivo y la medición seriada de tiroglobulina para la vigilancia. Por lo tanto, un enfoque razonable sería hemitiroidectomía ante la

sospecha de malignidad, con tiroidectomía total (Inicial o complementaria) en presencia de diagnóstico definitivo de cáncer. La disección de los nódulos linfáticos en el compartimiento central se recomienda cuando éstos son palpables o se identifican por ultrasonografía durante la tiroidectomía total o en tiroidectomía complementaria.

En niños con MEN tipo IIA y IIB y mutación del protooncogen RET, el MTC es la causa más común de muerte, ya que se propaga tempranamente y es relativamente resistente a la quimioterapia y radioterapia. El manejo más efectivo es la tiroidectomía profiláctica, antes de la presentación del MTC, pero el momento en que se debe realizar la cirugía es controversial. El MTC ocurre a diferentes edades influenciado por el genotipo, y ha sido reportado a tan temprana edad como los 17 meses en un portador de mutación germinal [27-28].

Un abordaje pragmático podría ser la programación de la tiroidectomía profiláctica de manera individualizada de acuerdo al genotipo específico. La misma se realizaría antes de la menor edad reportada de diagnóstico de MTC para el codón específico de la mutación RET [29,30]. De manera alternativa la tiroidectomía total temprana puede ser justificada para reducir la ansiedad y el riesgo de presentación temprana.

La cirugía agresiva es recomendada específicamente en niños debido a la alta tasa de propagación, multifocalidad desconocida y alta tasa de metástasis [31]. La incidencia de metástasis a distancia se estima en un 25% en los niños, con afectación de ganglios linfáticos que van desde 40% a 80% en diversos estudios. Otras opciones de cirugía menos agresiva incluyen tiroidectomía subtotal o lobectomía, que se eligen en función del tipo de malignidad, tamaño del nódulo y distribución de lesiones.

Algunos estudios estiman un 16% de riesgo de complicaciones quirúrgicas con tiroidectomía total, mientras que la lobectomía tiene menor riesgo. La complicación que ocurre con tiroidectomía total que no se observa con la lobectomía tiroidea es el hipoparatiroidismo transitorio o permanente, la cual es manifestada por hipocalcemia clínica o biológica. El hipoparatiroidismo permanente se estima que ocurre en menos del 2% de los pacientes en manos de un cirujano con experiencia. El hipoparatiroidismo temporal es fácil de manejar y no se considera como una complicación mayor. La parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente ocurre en alrededor del 1% de los pacientes resultando en síntomas tales como ronquera.

En complemento, se ha demostrado en diversos estudios que la tiroidectomía total reduce el riesgo de recurrencia de cáncer, para el cual los niños presentan un alto riesgo de recurrencia (30%). Esto confirmado en otros estudios con una presentación de recurrencia del 21%, requiriendo dichos pacientes una reintervención quirúrgica. La recurrencia de cáncer en los adultos es de un 12%. En éste cohorte se demuestra que el hecho de realizar procedimientos quirúrgicos menores a una tiroidectomía total, incrementa la necesidad de repetir la cirugía. Por otro lado aunque diversos grupos de investigadores coinciden en preferir la tiroidectomía total como tratamiento de elección en neoplasias tiroideas independientemente del tamaño del tumor, difieren en la disección de los ganglios linfáticos, prefiriendo unos de manera rutinaria la disección central ipsilateral y otros prefieren la disección de ganglios linfáticos centrales selectivamente. Sin embargo todos ellos coinciden con la evaluación preoperatoria con ultrasonido de los ganglios linfáticos con disección del compartimiento del cuello para los ganglios sospechosos.

Los investigadores continúan debatiendo sobre el número de paratiroides funcionales necesarias para mantener la actividad paratiroidea adecuada, que van desde 1 a 3. Algunos estudios han recomendado recientemente que al menos una paratiroides sea autotrasplantada en una bolsa del músculo esternocleidomastoideo, ya que esto podría reducir la tasa de hipoparatiroidismo permanente. Por otra parte, otros indican que no existe ninguna relación entre autotrasplante y la disminución de hipoparatiroidismo permanente.

La eliminación accidental de paratiroides es bastante común durante la tiroidectomía, ocurriendo en hasta 21% de los casos. Muchos estudios muestran que la tiroidectomía total o subtotal se asocian con un aumento de las complicaciones quirúrgicas y morbilidad, sin embargo estudios que investigan específicamente los efectos sobre la glándula paratiroidea, muestran que los procedimientos total/subtotal no tienen correlación significativa al aumento de la eliminación accidental paratiroidea o hipocalcemia permanente. Nuestro estudio apoya esta conclusión, y que el tipo de procedimiento quirúrgico no afectó la incidencia de hipoparatiroidismo [32].

## **PRONÓSTICO**

A pesar de ser más amplio el estudio en adultos, la tasa de supervivencia de niños con cáncer de tiroides parece ser mejor, incluso con enfermedad recurrente. Esto se demuestra en los siguientes estudios:

- En la revisión multicéntrico antes citada, las tasas de recurrencia fueron de 10 a 35 por ciento con involucro del lecho tiroideo, ganglios regionales o sitios a distancia [13]. Sin embargo, sólo el 2,5 por ciento murió de la enfermedad durante períodos de entre 12 y 33 años. La presencia de diseminación a ganglios linfáticos regionales no afectó a la supervivencia.
- Una revisión retrospectiva de 36 niños con cáncer papilar de tiroides de un solo centro reportó una tasa de recurrencia del 47 por ciento [26]. Los pacientes fueron tratados inicialmente con tiroidectomía subtotal (18 pacientes) o total (18 pacientes), y 23 también recibieron yodo radioactivo postoperatorio. La recurrencia fue más frecuente en pacientes con afectación ganglionar y aquellos con múltiples nódulos. La recurrencia ocurrió en 5 pacientes con tiroidectomía subtotal y en 12 pacientes con tiroidectomía total, desarrollándolo en una mediana de 7 meses (rango de 1 a 43 meses) después de la primera operación. Dos recurrieron en el lecho tiroideo, y los otros fueron localizadas en los ganglios linfáticos. Catorce de los 17 pacientes con enfermedad recurrente fueron tratados con resección quirúrgica seguida de ablación selectiva de yodo radiactivo con éxito. No hubo muertes en ninguno de los pacientes con enfermedad recurrente durante una media de seguimiento de 65 meses (rango de 15 a 144 meses).
- En el informe del registro SEER de 1753 niños con cáncer de tiroides seguido a más de 31 años, las tasas de supervivencia a 5 -, 15 - y 30 años para los pacientes con cáncer papilar de tiroides fueron del 98, 87 y 91 por ciento, respectivamente. Las tasas de supervivencia fueron similares en pacientes con cáncer folicular de tiroides (96, 95 y 92 por ciento, respectivamente), pero fueron inferiores en pacientes con cáncer medular de tiroides (95, 86 y 15 por ciento, respectivamente).

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer tiroideo en edad pediátrica se puede presentar de manera agresiva y puede cursar con extensión a ganglios linfáticos al momento del diagnóstico. El manejo quirúrgico oportuno puede conllevar a un pronóstico favorable, pero es motivo de controversia la técnica quirúrgica empleada.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

Aunque en la literatura internacional hay controversias sobre la extensión de la cirugía en el cáncer tiroideo en adultos, existe una tendencia al consenso de realizar cirugía más radical en niños y adolescentes. No existe evidencia médica en población mexicana, que sustente la técnica quirúrgica correcta para el manejo de cáncer tiroideo en edad pediátrica.

## IV. OBJETIVOS

### ▶ GENERAL:

- Analizar la distribución anatómica del cáncer de tiroides en una cohorte de pacientes tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez comprendida del año 2000 al 2010.

### ▶ ESPECÍFICOS:

- Establecer la relación que existe entre la técnica quirúrgica empleada con:
  - Presencia de multifocalidad
  - Las complicaciones quirúrgicas
- Conocer el tipo histopatológico predominante en la población estudiada
- Establecer la relación entre el diagnóstico de cáncer tiroideo y la edad de presentación, género, antecedente genético y antecedente de radiación a cuello.

## V. VARIABLES

- Edad
- Género
- Antecedente heredofamiliar de cáncer tiroideo
- Antecedente de radiación a cuello
- Tipo histopatológico de cáncer tiroideo
- Multifocalidad
- Técnica quirúrgica empleada para tratamiento
- Recurrencia

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 27 casos de pacientes con diagnóstico de cáncer tiroideo atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido del 2000-2010, se incluyeron en la serie únicamente aquellos en los que se realizó la cirugía: hemi o tiroidectomía en nuestra Institución; se construyó una base de datos y se realizó el análisis descriptivo en SPSS Statistics versión 19, se presentan los resultados en tablas.

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN
  - Pacientes con diagnóstico de cáncer tiroideo en el periodo referido
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
  - Pacientes con tratamiento quirúrgico en un hospital diferente al Hospital Infantil de México Federico Gómez
- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN
  - Pacientes con expediente incompleto.

## VII. RESULTADOS

Del total de casos evaluados se observó un predominio de pacientes del sexo femenino 15 y 5 masculinos, con una proporción 3:1, representando el 75% de los casos. El grupo etario incluyó pacientes desde los 6 a los 16 años, con una edad promedio de 12.25 años (DE 2.69), Tabla 1; únicamente un caso contaba con antecedente familiar de cáncer tiroideo.

Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje (%)
6	1	5,0
7	1	5,0
9	1	5,0
10	1	5,0
11	3	15,0
12	2	10,0
13	3	15,0
14	4	20,0
15	3	15,0
16	1	5,0
Total	20	100,0

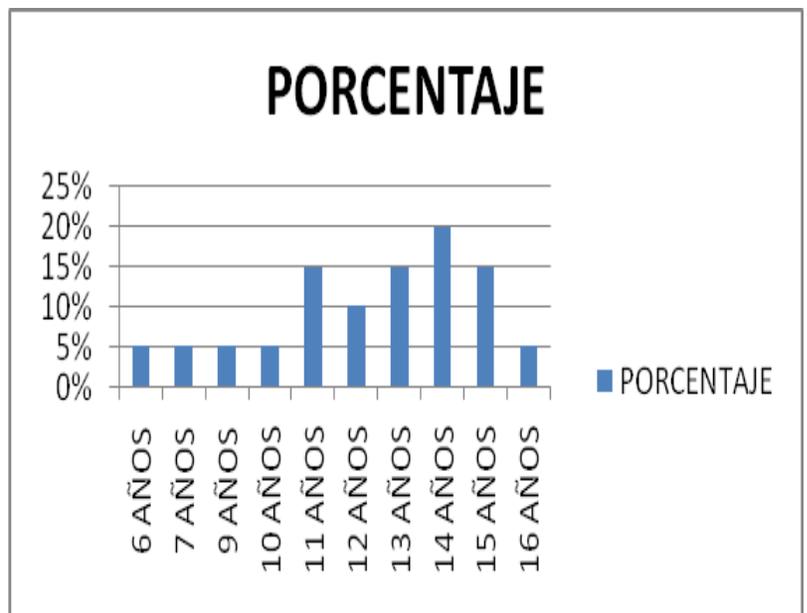


Tabla 1. Edades al momento del diagnóstico de cáncer tiroideo.

Contaban con el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin 2 pacientes, representando el 10% de la muestra, ambos recibieron radioterapia a cuello con un total de 12 y 30 sesiones, con exposición a 20 y 30 Gy respectivamente previo al diagnóstico.

El motivo de consulta principal fue nódulo palpable en el 50% de los casos, seguido de bocio con 25%, el resto se presenta en la Tabla 2.

En uno de los 20 casos, el paciente presentó adenomegalia única tres años y seis meses después de tiroidectomía total, por lo que se realizó biopsia ganglionar. Se le diagnosticó Linfoma de Hodgkin clásico variedad esclerosis nodular, sin recurrencia de cáncer tiroideo.

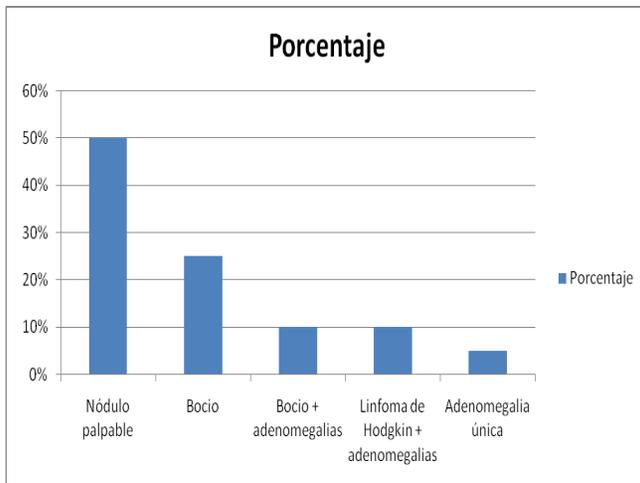


Figura 2. Presentación clínica

Presentación clínica	Frecuencia	(%)
Nódulo palpable	10	50,0
Bocio	5	25,0
Bocio + adenomegalias	2	10,0
Linfoma de Hodgkin + adenomegalias	2	10,0
Adenomegalia única	1	5,0
Total	20	100,0

Tabla 2. Motivo de consulta. Presentación clínica

De las 20 intervenciones quirúrgicas realizadas, 19 fueron tiroidectomías totales (95%) y una fue hemitiroidectomía derecha con diagnóstico de carcinoma papilar (5%). Tabla 3.

De las 19 tiroidectomías radicales realizadas, tres de ellas iniciaron con hemitiroidectomía (dos izquierdas y una derecha) siguiendo con tiroidectomía complementaria, con los diagnósticos histopatológicos de cáncer papilar con patrón folicular, cáncer papilar y cáncer folicular respectivamente, sin documentarse enfermedad recurrente en ninguno de los 3 casos.

Se presentaron dos casos con enfermedad recurrente, ambos tratados inicialmente con tiroidectomía radical, debutando clínicamente con adenomegalias cervicales por lo que se realizó disección modificada de cuello en ambas. La primera lo presentó un año con un mes posterior a la tiroidectomía total con diagnóstico histopatológico inicial de cáncer folicular y metastásico en la segunda intervención. El segundo caso se reintervino a los tres años seis meses con diagnóstico de cáncer medular metastásico.

Tipo de primera cirugía	Frecuencia	Porcentaje (%)
Hemitiroidectomía	1	95,0
Tiroidectomía total	19	5,0
Total	20	100,0

Tabla 3. Tipo de intervención quirúrgica.

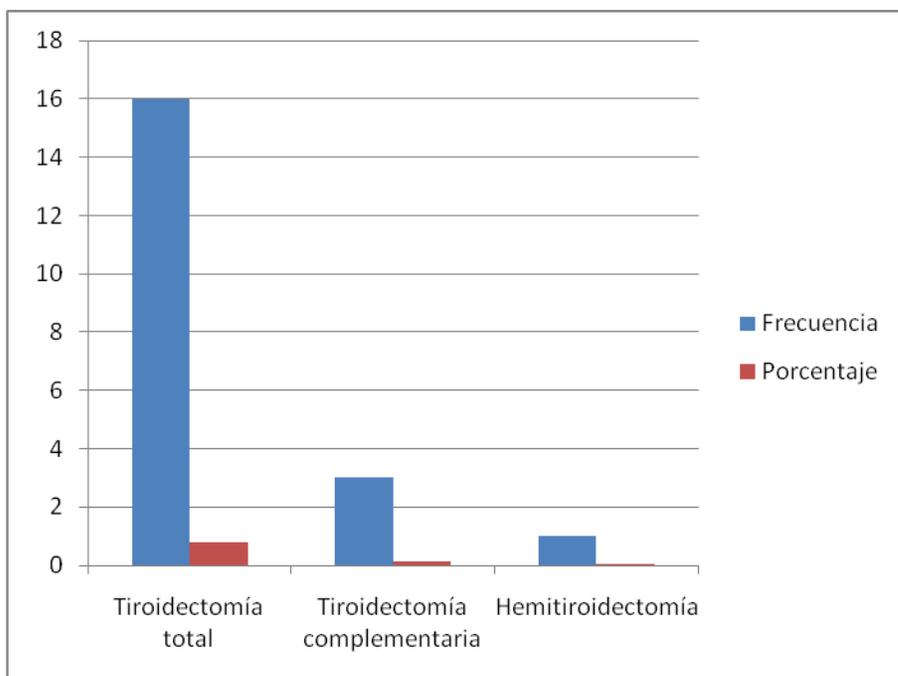


Figura 3. Tipo de intervención quirúrgica.

Del total de casos revisados la localización inicial del tumor fue en el lóbulo derecho en el 55% (12 casos), en el lóbulo izquierdo 30% (6 casos). El resto se muestra en la Tabla 4.

Lóbulo afectado	Frecuencia	Porcentaje (%)
Derecho	11	55,0
Izquierdo	6	30,0
Itsmo	1	5,0
Derecho + Itsmo	1	5,0
Derecho + Izquierdo + Itsmo	1	5,0
Total	20	100,0

Tabla 4. Localización de la lesión según lóbulo tiroideo afectado.

El tipo histológico predominante fue carcinoma papilar de tiroides en 13 casos (65%), seguido de carcinoma papilar con patrón folicular (20%); seguido de un solo caso de carcinoma folicular, medular y carcinoma papilar con áreas de insular, representando el 5% en cada uno.

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Carcinoma papilar	13	65,0
Carcinoma papilar con patrón folicular	4	5,0
Carcinoma papilar con áreas de insular	1	5,0
Carcinoma folicular	1	20,0
Carcinoma medular	1	5,0
Total	20	100,0

Tabla 5. Patrones histopatológicos reportados.

En el estudio histopatológico se reportó multifocalidad en 10 casos (50%); el lóbulo con mayor índice de multifocalidad fue el lóbulo izquierdo con 5 casos (50%) Tabla 6.

Lóbulo de multifocalidad	Frecuencia	Porcentaje (%)
Derecho	3	30,0
Izquierdo	5	50,0
Derecho e ltismo	2	20,0
Total	10	100,0

Tabla 6. Lóbulo con multifocalidad.

En los casos de multifocalidad, 4 fue el número máximo de nódulos reportados, el tamaño mínimo de la lesión fue de 1mm, siendo la mayor de 60 mm, con media de 18.66 mm. En siete casos no se realizó disección ganglionar durante la primera intervención quirúrgica, del 65% restante se disecaron un máximo de 18 ganglios, con una media de 5.67mm, 15 ganglios positivos a cáncer fue el valor más alto reportado.

Al estudio microscópico se observó invasión a la cápsula del tumor en 12 casos (60%), ruptura de la cápsula del tumor 6(30%), invasión a la cápsula tiroidea 8(40%), invasión a tejidos blandos 5(25%), permeación vascular 12(60%), permeación linfática 6 (30%), se encontraban los bordes libres en 16 casos (80%), y bordes positivos en 4 casos (20%).  
Figura 4.

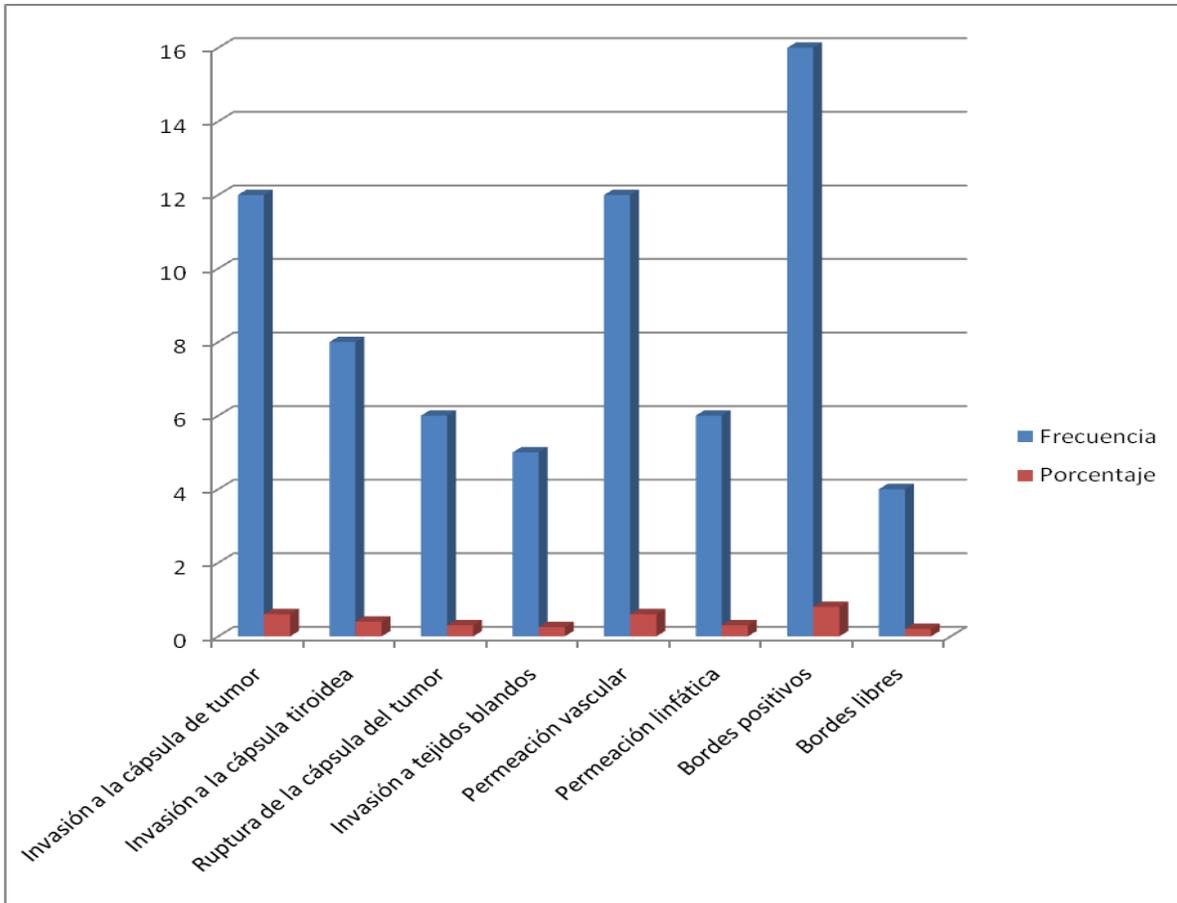


Figura 4. Características histopatológicas.

De los 2 casos que presentaron carcinoma recurrente, las características particulares de cada caso son las siguientes:

Caso 1: femenino con 12 años de edad al diagnóstico, se realiza tiroidectomía total más muestreo ganglionar (3 ganglios negativos), reporte histopatológico de carcinoma medular con multifocalidad; el tumor principal se ubicaba en el lóbulo derecho con un diámetro mayor de 42mm y un menor de 25mm, reportando invasión a tejido blando y permeación vascular. La paciente presenta adenomegalia cervical 3 años 6 meses después, por lo que se realiza disección modificada de cuello, obteniendo 8 ganglios de los cuales fueron positivos 5 a carcinoma medular metastásico. En ésta segunda cirugía se reportó permeabilidad vascular y linfática. La paciente recibió una sesión de I131 (150 mCu) sin documentar nueva recurrencia local. Más adelante progresó con metástasis pulmonares.

Caso 2: femenino de 16 años de edad al diagnóstico, se reporta tumor principal en lóbulo derecho con diámetro mayor de 18mm y diámetro menor de 6mm, con diagnóstico de carcinoma folicular, reportándose negativo para permeación vascular, linfática o invasión a tejidos blandos; un año y un mes posterior por presencia de adenomegalias cervicales se realizó la disección modificada de cuello, donde se obtuvieron 20 ganglios de los cuales los 20 resultaron positivos para cáncer folicular metastásico. La paciente recibió 2 sesiones de I131 (300mCu), sin documentarse nueva recurrencia al momento.

Recibieron 16 pacientes I131 (80%), se mantienen con hipoparatiroidismo 2 casos (10%), controlado y estable; con hipotiroidismo estable y controlado el 95% de los casos, (19), se presentó un fallecimiento por causa directa de metástasis del cáncer a pulmón (5%). En la tabla 7 se presentan los datos de tratamiento con I131.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Núm. de sesiones de I131	16	1	5	1,88	1,088
Cantidad de I131 en mCu	16	100	750	254,37	167,649

Tabla 7. Manejo con I 131.

Entre las complicaciones reportadas se encuentran hipocalcemia transitoria en 15% de los casos y se presentó lesión del nervio laríngeo recurrente en el 10% (2 casos) con neurorrafia inmediata, sin embargo en ninguno de los casos se presentó parálisis cordal permanente.

Primera cirugía	Lesión multifocal		Sin enfermedad recurrente		Enfermedad recurrente	
	Si	No	Con lesión multifocal	Sin lesión multifocal	Con lesión multifocal	Sin lesión multifocal
Hemitiroidectomía	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tiroidectomía	9 (45%)	10 (50%)	9 (45%)	8 (40%)	1 (5%)	1 (5%)
Total	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	8 (40%)	1 (5%)	1 (5%)

## VIII. DISCUSIÓN

Aunque los nódulos tiroideos en niños son poco frecuentes, se ha estimado que el riesgo de malignidad en estas lesiones es hasta 4 veces mayor que para los adultos [42, 43]. Con base en esta información, no es conveniente que los regímenes de tratamiento para niños y jóvenes con tumores malignos de tiroides sean los dictados para adultos. El tratamiento quirúrgico es controversial en pediatría debido al posible incremento en los riesgos secundarios a tiroidectomía total, en contraste con el incremento en el riesgo de enfermedad residual o recurrente con la hemitiroidectomía. Por lo tanto, un enfoque razonable sería hemitiroidectomía ante la sospecha de malignidad, con tiroidectomía total (Inicial o complementaria [*Completion Thyroidectomy*]) en presencia de diagnóstico definitivo de cáncer.

La disección ganglionar en el compartimiento central se recomienda cuando éstos son palpables o se identifican por ultrasonografía durante la tiroidectomía total o en tiroidectomía complementaria.

La alta incidencia de tumores malignos sugiere que cada niño con un nódulo tiroideo debe ser cuidadosamente evaluado. Aunque el examen clínico a menudo ha demostrado la presencia de una masa, las características clínicas de crecimiento en el tiempo, el dolor y la presencia de adenopatías debe ser indagada; de nuestros 20 casos, 10 (50%) presentaron nódulo tiroideo único, y 5 (25%) presentaron adenopatías cervicales únicas o aunadas a otro dato clínico; los resultados son por lo general concordantes con otras series publicadas, algunos autores sugieren que la presencia de adenopatías y nódulo que evoluciona con el tiempo sea indicativo de enfermedad maligna. [44].

El 75% de los casos se encontraban entre los 11-15 años de edad, contrario a algunos reportes que sugieren una mayor incidencia de cánceres en los niños más pequeños.

Un solo caso contaba con antecedente de cáncer tiroideo en la primera línea familiar, al igual que en otras series, no hay correlación entre los antecedentes heredofamiliares asociados con el desarrollo de tumores malignos de tiroides.

El antecedente de radiación a cuello se observó en 2 casos (10%), diagnosticados previamente con Linfoma de Hodgkin, con exposición a 20 y 30 Gy respectivamente, ambos con el desarrollo posterior de cáncer papilar de tiroides, por lo tanto, esta población

de pacientes requiere seguimiento dirigido en búsqueda de desarrollo de tumores malignos de tiroides secundarios, como ha sido bien documentado en los niños bielorrusos después del desastre de Chernobyl en 1986, [45]. Al igual que en otras series, los pacientes sometidos a radioterapia desarrollaron la variedad histopatológica de carcinoma papilar. El riesgo se incrementa en niños tratados antes de los 10 años de edad y en quienes reciben radiación en dosis mayores a los 30Gy [4].

En nuestra serie el 50% de los casos presentó multifocalidad, de los cuales 9 casos (45%) se trató con tiroidectomía total y solo un caso se trató con hemitiroidectomía (5%). En el 50% restante no se observó multifocalidad, y fueron tratados con tiroidectomía total.

De las 4 cirugías unilaterales, 3 tuvieron tiroidectomía complementaria, de éstas solo una presentó cáncer en el lóbulo contralateral (33.3%); en un estudio multicéntrico canadiense se realizaron 20 cirugías unilaterales, 17 tuvieron *tiroidectomía complementaria* con 3 casos con cáncer contralateral (17.6%) [44].

Nuestros resultados demuestran recurrencia de la enfermedad en un 10%, a pesar de realizar tiroidectomía total.

En situaciones en que la impresión clínica no está clara, los pacientes pediátricos pueden beneficiarse de una hemitiroidectomía con el fin de obtener la confirmación definitiva patológica de una lesión benigna. Si la tiroidectomía complementaria posterior se requiere, entonces se puede programar en un par de semanas. Aunque esto requiere un segundo tiempo anestésico-quirúrgico, es preferible a la necesidad de reemplazo hormonal total obligatorio por tiroidectomía total de una lesión benigna, además de los riesgos asociados con las paratiroides.

## **IX. CONCLUSIONES**

Los resultados del presente estudio concuerdan con la literatura internacional en una serie de cuestiones importantes en el tratamiento de niños con nódulos tiroideos. En primer lugar, el riesgo de malignidad de estas lesiones es alto, los factores de riesgo para predecir la presencia de lesiones malignas han sido inconsistentes. Para mejorar los resultados de morbi-mortalidad es necesario consolidar una guía para el manejo perioperatorio de lesiones de tiroides en niños, con el objetivo de la creación de una guía de práctica clínica que sería aplicable a la mayoría de los pacientes pediátricos con nódulos tiroideos, que incluyera técnicas de diagnóstico por imagen, biopsias guiadas, más allá de biopsias por aspiración con aguja fina, aunque los argumentos en contra del uso rutinario de esta técnica en los niños han incluido la limitación anatómica y física del paciente, la necesidad de un citopatólogo con experiencia, la necesidad de sedación en los pacientes más jóvenes, y los errores en el muestreo, sin embargo, varios estudios han demostrado una alta sensibilidad para la detección de los nódulos malignos con ésta técnica, incluso del 95%. Todo lo anterior con el objetivo de realizar cirugías menos agresivas iniciales, justificándola en aquellos casos con alta sospecha, y continuar con lo recomendado en la literatura mundial: tiroidectomía total con disección ganglionar ante la sospecha de malignidad, y en casos en los que no se haya documentado malignidad por aspiración con aguja fina, pero existiera la posibilidad de malignidad puede realizarse hemitiroidectomía, seguida de tiroidectomía complementaria si así se requiriera.

## X. REFERENCIAS

1. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute; 2009.
2. Howe HL, Wu X, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006; 107:1711–1742.
3. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. *Br J Cancer* 2004; 90:2219–2224.
4. Maule M, Scelo G, Pastore G, et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:790–800.
5. Rallison ML, Dobyms BM, Meikle AW, et al. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91:363.
6. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009; 156:167.
7. Kirkland RT, Kirkland JL, Rosenberg HS, et al. Solitary thyroid nodules in 30 children and report of a child with a thyroid abscess. *Pediatrics* 1973; 51:85.
8. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. a 35-years experience. *Horm Res* 1999; 52:15.

9. Davies SM. Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) studies. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:727.
10. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 2009; 125:2400.
11. Alzahrani AS, Baitei EY, Zou M, Shi Y. Clinical case seminar: metastatic follicular thyroid carcinoma arising from congenital goiter as a result of a novel splice donor site mutation in the thyroglobulin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:740.
12. Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, et al. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. *J Pediatr* 2009; 154:708.
13. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the thyroid in children--a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10:561.
14. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1748.
15. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4644.
16. Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child* 2001; 85:313.

17. Izquierdo R, Shankar R, Kort K, Khurana K. Ultrasound-guided fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules in children and adolescents. *Thyroid* 2009; 19:703.
18. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19:565.
19. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167.
20. Rachmiel M, Charron M, Gupta A, et al. Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:1377.
21. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3058.
22. Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002; 12:683.
23. Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, 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.
24. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3948.

25. Kirk JM, Mort C, Grant DB, et al. The usefulness of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma in children. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:201.
26. Palmer BA, Zarroug AE, Poley RN, et al. Papillary thyroid carcinoma in children: risk factors and complications of disease recurrence. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1284.
27. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:59–65. A succinct review of the diagnosis, staging, and management options for pediatric differentiated thyroid cancer.
28. Sanso GE, Domene HM, Garcia R, et al. Very early detection of RET protooncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of Cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 2002; 94:323–330
29. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005; 257:50–59.
30. Moore SW, Apfelstaedt J, Zaahl MG. Familial medullary carcinoma prevention, risk evaluation, and RET in children of families with MEN2. *J Pediatr Surg* 2007; 42:326–332.
31. Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C, et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann Surg* 2006;243:525
32. Anna E. Bargren, B.S., Goswin Y. Meyer-Rochow, Outcomes of Surgically Managed Pediatric Thyroid Cancer. *Journal of Surgical Research* 156, 70–73 (2009).

33. Lips, C. Approach to therapy in multiple endocrine neoplasia type 2. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2010.
34. Brandi, ML, Gagel, RF, Angeli, A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658.
35. Machens, A, Ukkat, J, Brauckhoff, M, et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005; 257:50.
36. Skinner, MA, Moley, JA, Dilley, WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005; 353:1105.
37. Machens, A, Dralle, H. Genotype-Phenotype Based Surgical Concept of Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 2007; 31:957.
38. Clark, OH, Ajani, J, Benson AB, 3rd, et al. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4:102.
39. Kloos, RT, Eng, C, Evans, DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19:565.
40. Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD et al. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in MEN 2B without codon 918 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3902.
41. Smith DP, Houghton C, Ponder BA. Germline mutation of RET codon 883 in two cases of de novo MEN 2B. *Oncogene* 1997; 15:1213
42. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:427-53.

43. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:725-44.
44. Chris Stevens, Husain Al-Mahmeed and Geoff Blair. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule (CaPTN) Study Group The Canadian Pediatric. Thyroid Nodule Study: an evaluation of current management practices *Journal of Pediatric Surgery* (2008) 43, 826–830.
45. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:897-903.