

**UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE**



**NACIONAL
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“MANEJO QUIRÚRGICO EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE
TIROIDES EN LA EDAD PEDIÁTRICA”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE CIRUJANO PEDIATRA**

**PRESENTA:
ELIZABETH MAGALY TORRES DE ANDA.**

DIRECTOR DE TESIS

D. en C. GABRIELA AMBRIZ GONZÁLEZ.
Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica de UMAE Hospital de
Pediatria del Centro Médico Nacional de Occidente.

Guadalajara; Jalisco Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ALUMNO

Elizabeth Magaly Torres de Anda.
Residente de Cirugía Pediátrica Hospital de Pediatría CMNO, IMSS
Matricula 991422589
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.
Av. Belisario Domínguez 735 Colonia Independencia CP 44340
e-mail: magtorresa@gmail.com
Telefono 3333596844.

DIRECTOR DE TESIS

D. en C. GABRIELA AMBRIZ GONZÁLEZ.
DIRECTOR DE TESIS

Matricula 10152504
Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica de UMAE Hospital de Pediatría del
Centro Médico Nacional de Occidente.
Av. Belisario Domínguez 735 Colonia Independencia CP 44340
e-mail: gabriela.ambriz@imss.gob.mx
Teléfono 3339053703.

ASESOR CLÍNICO:

Dra. Carmen Leticia Santana Cárdenas.
Cirujano Pediatra adscrito a la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico
Nacional de Occidente.
Av. Belisario Domínguez 735 Colonia Independencia CP 44340
e-mail: santana_lety@hotmail.com
Teléfono 3331006764

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Jorge Alberto Mujica Guevara.
Maestro en Ciencias en Investigación Clínica.
Cirujano Pediatra Adscrito al Hospital General de Zona N° 1.
Nicolás Zapata 203 Colonia Centro San Luis Potosí
e-mail: jorgemuj@gmail.com
Teléfono 4448485080

INDICE GENERAL

I.	TÍTULO	1
II.	AUTOR Y ASESORES	2
III.	RESUMEN	5
IV.	MARCO TEORICO	
	Introducción.....	7
	Epidemiología de los Tumores Tiroideos.....	8
	Generalidades de la Neoplasia Tiroidea.....	8
	Genética.....	10
	Patogénesis del Cáncer de Tiroides.....	11
	Evolución Clínica.....	13
	Carcinoma Papilar.....	14
	Carcinoma Folicular.....	15
	Carcinoma Insular.....	15
	Carcinoma Anaplásico.....	15
	Carcinoma Medular de Tiroides.....	16
	Otros cánceres.....	16
	Guías de Diagnóstico.....	17
	Tratamiento.....	19
	Seguimiento posterior a la Cirugía.....	27
V.	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
	Planteamiento del problema.....	28
	Pregunta de investigación.....	28
	Justificación.....	28
	Magnitud.....	29
	Trascendencia.....	29
	Factibilidad.....	29
	Vulnerabilidad.....	30

Objetivo General.....	30
Objetivos específicos.....	30
Hipótesis.....	30

VI. MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio.....	30
Temporalidad.....	30
Universo de Trabajo.....	31
Cálculo del tamaño de la muestra.....	31
Criterios de selección	31
Variables.....	31
Operacionalización de Variables.....	31
Análisis estadístico.....	35
Consideraciones éticas.....	35
Desarrollo del estudio	36
Recursos humanos, materiales, financieros.....	37

VII. RESULTADOS.....38

VIII. DISCUSIÓN.....41

IX. CONCLUSIONES.....43

X. GRAFICAS.....44

XI. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	52
Calendario de actividades.....	54

XII. BIBLIOGRAFIA

Referencias bibliográficas.....	55
---------------------------------	----

RESUMEN

TÍTULO: “MANEJO QUIRÚRGICO EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN LA EDAD PEDIÁTRICA”

ANTECEDENTES: El cáncer de tiroides es una patología infrecuente en las primeras dos décadas de la vida, es la neoplasia endócrina más común en este grupo etario. El cáncer diferenciado de tiroides es la forma más común de cáncer tiroideo, suele tener un comportamiento benévolo, pero también puede manifestarse como una neoplasia consistentemente letal. El pilar del tratamiento es la cirugía, aunque de acuerdo a su extensión el tratamiento quirúrgico inicial es motivo de controversia; ésta surge de la ausencia de estudios controlados, que son difíciles de realizar debido a la necesidad de reclutar grandes números de pacientes y seguirlos durante décadas. Por lo que las recomendaciones de tratamiento se fundamentan en la identificación de los factores de riesgo, pronósticos y el conocimiento de su impacto en la supervivencia, en el control local de la neoplasia, en el tratamiento posterior a la cirugía, y también teniendo en consideración la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico y médico.

Los objetivos del presente estudio fueron conocer la experiencia quirúrgica en la población pediátrica con cáncer diferenciado de tiroides en nuestro hospital así como determinar las variables sociodemográfica, estimar su frecuencia, identificar factores asociados a la recidiva y observar la sobrevida a corto plazo en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, donde se revisaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de tiroides del 01 de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2015 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente. El análisis fue realizado con el programa R (3.2.3). Se evaluaron datos faltantes, eliminando las variables que presentaban estos mismos mayor al 5 %, los datos faltantes inferiores a esta proporción fueron completados por imputación múltiple con el paquete MICE. Se analizaron las variables numéricas continuas con gráficas de comparación de cuantiles para evaluar distribución normal de las mismas; obteniéndose medias y desviación estándar para aquellas con distribución normal y para aquellas que mostraron una distribución diferente de la normal se expresaron en medianas y rangos. Las variables categóricas son representadas en proporciones, medianas y rangos. La supervivencia se realizó con gráfica de Kaplan Meier con un IC del 95%.

RESULTADOS: Se recabaron datos de expediente físico y electrónico de 17 pacientes de la UMAE Centro Médico Nacional de Occidente Hospital de Pediatría, 13 pacientes del sexo femenino y 4 del sexo masculino, edad promedio de 13.3

años, 6 pacientes en estado prepuberal y 11 (64.7%) postpuberal. El tamaño de los nódulos tiroideos tuvo una media de 36 mm, en la valoración ultrasonográfica, la ecogenicidad del nódulo fue heterogénea en 14 (82.4%). 9 pacientes (53%) presentaban enfermedad tiroidea previa siendo el Bocio multinodular la más frecuente en un 44%. Se realizó BAAF en 14 pacientes (82.3%), de las cuales solo 3 (21.4%) tuvieron sospecha de malignidad.

Los valores de la TSH postquirúrgica con una media de 77.20 mUI/L, T4 Libre postquirúrgica media de 1.46 mcg/dl. La Tiroglobulina postquirúrgica con una media de 4.16 mcg/dl. Anticuerpos antitiroglobulina media postquirúrgica de 25.66 UI/ml. El tipo de cirugía inicial realizada fue hemitiroidectomía en 6 pacientes (35%), tiroidectomía total en 9 casos (53%) y tiroidectomía total con exploración lateral de cuello inicial en 2 casos (12%). 12 pacientes fueron reintervenidos (70%); en la primera reintervención a 5 se les realizó hemitiroidectomía del lóbulo restante (42%), tiroidectomía total de tejido residual a 1 paciente (8%), y a 6 pacientes tiroidectomía total de tejido tiroideo residual más exploración lateral de cuello para vaciamiento ganglionar (50%). 1 paciente requirió de Toracotomía para resección de metástasis pulmonares. El tipo histológico más frecuente fue papilar en 9 casos (53%), papilar variante folicular en 5 (29%), folicular 2 pacientes (12%) y medular en un paciente (6%). El gammagrama tiroideo prequirúrgico se realizó a 9 pacientes (53%), el 100% reportó un nódulo hipocaptante o "frío". El gammagrama postoperatorio fue negativo en 9 pacientes (53%) y positivo en 8 pacientes (47%). Los ciclos de ablación con ¹³¹I se administraron 9 pacientes recibieron 2 ciclos (53%), 6 pacientes un solo ciclo (35.3%) y 1 paciente 3 ciclos (11.7%) con dosis acumulada promedio de 225 mCi. En total 8 (47%) pacientes presentaron recidiva detectada mediante gammagrama con ¹³¹I positivo y niveles bioquímicos de marcadores tumorales; 9 estuvieron libres de ella en el seguimiento (53%); el tiempo en el que se diagnosticó la recidiva fue en promedio de 12 meses.

En el análisis estadístico no se encontró la relación significativa entre la recidiva y el estadio de la enfermedad según la clasificación TNM, ni el tipo de cirugía inicial realizada o incluso el tipo histológico del tumor. La supervivencia fue del 100% a 8 años; libres de enfermedad el 100% los primeros 9 meses y se estimó un riesgo relativo de recidiva del 35% en los primeros 15 meses.

CONCLUSIONES: El cáncer de tiroides en niños y adolescentes es una entidad poco frecuente, con bajo riesgo de mortalidad pero alto índice de recidiva local. La Tiroidectomía total es el tratamiento quirúrgico de elección para el cáncer de tiroides en niños; se debe realizar escisión de ganglios sospechosos seguida de terapia con ¹³¹I lo que mejora el pronóstico y disminuye el riesgo de recidiva.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la glándula tiroides y paratiroides en la edad pediátrica son raras e infrecuentes. La incidencia de nódulos tiroideos se estima en 20 por cada 1000 niños. A pesar de su baja incidencia implica una amplia variedad de patologías tanto benignas como malignas en las que el cirujano pediatra tiene que estar familiarizado.¹

La cirugía juega un rol esencial en el manejo de pacientes con este tipo de patologías como son: nódulos tiroideos, adenomas paratiroides y ocasionalmente bocios e hipertiroidismo.¹

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común en pediatría, dentro de estos el cáncer diferenciado de tiroides es el que se presenta más frecuentemente e incluye el carcinoma papilar, papilar variante folicular y el carcinoma folicular.¹

En el 2002 la Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud, Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas en México reportaron 1937 casos de cáncer tiroideo de 108,064 neoplasias malignas; la relación entre mujeres y hombres afectados fue de 4.4:1. En el mismo año ocurrieron 460 muertes por cáncer tiroideo, con una tasa de mortalidad 0.4 por 100,000 habitantes.²

Granados-García y cols., en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México reportan un promedio de 64 casos nuevos de cáncer de tiroides por año, la máxima frecuencia ocurre entre los 41 y 50 años y el 60% de los casos ocurren entre los 31 y 60 años.²

Quintero y cols., en el 2015 reportan en la Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica 34 pacientes con edad promedio de 12.3 años, con predominio femenino 2.4:1, diagnosticados con cáncer de Tiroides con un índice de reintervención del 44%, más no se menciona si fue secundario a enfermedad persistente o recidiva.³

Rivera-Hernández y cols., en el 2010 realizaron un estudio descriptivo en un hospital pediátrico de referencia en un periodo de 10 años. Se incluyeron 10 mujeres y 6 varones, con edad promedio de 11.5 años y nódulo tiroideo al momento del diagnóstico en el 68.75%, con adenopatías regionales en el 90% de los casos, con un índice de reoperación del 60% para remoción de adenopatías.⁴

Cammarata-Scalisi y cols., en un estudio retrospectivo en Latinoamérica durante un periodo de 21 años, reportaron 11 pacientes menores de 20 años diagnosticados con carcinoma de tiroides, con una sobrevivida del 70% a 4,6 años.⁵

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES TIROIDEOS.

Los desórdenes de tiroides afectan al 3.7% de los niños en los Estados Unidos de Norte América entre 11 y 18 años; la incidencia de los nódulos tiroideos va de 0.46% a 1.5%. En estudios post mortem la evaluación por ultrasonografía de la glándula tiroides demuestra una incidencia de nódulos tiroideos en más del 50% de los adultos. Lo que hace pensar que probablemente la incidencia en niños sea mayor que la que se reporta en los estudios clínicos.⁶

Los nódulos solitarios en la edad pediátrica tienen una prevalencia de malignidad desde un 9 hasta un 50%. El riesgo de malignidad en niños es 4 veces mayor que en adultos. El adenoma folicular es el diagnóstico más frecuente no maligno en los niños con nódulos tiroideos.^{3, 6, 7}

Un nódulo tiroideo puede ser detectado en el examen físico de rutina como un hallazgo incidental, la mayoría (75%) son masas asintomáticas en el cuello.^{7, 8} Frecuentemente una glándula multinodular es considerada con menor riesgo de malignizar. Los factores de riesgo predisponentes para desarrollar nódulos tiroideos malignos son: sexo femenino, edad puberal, historia familiar de enfermedad tiroidea, enfermedad tiroidea coexistente, historia de condición médica dependiente de enfermedad endócrina con tratamiento de esteroides y exposición de radiación previa.⁶

GENERALIDADES DE LA NEOPLASIA TIROIDEA.

El Cáncer de Tiroides representa el 0.5% de todos los cánceres en todas las edades y del 1 al 1.5% de todos los cánceres en la edad pediátrica. El Cáncer Papilar se ha encontrado en autopsias en individuos con otras causas de muerte. La prevalencia varía de un 2% en Guatemala a un 35.6% en Finlandia.⁶ De acuerdo a estadísticas en los Estados Unidos en el 2005 se estima hubo alrededor de 25,690 casos nuevos de cáncer de tiroides en adultos (6500 en hombres y 19190 en mujeres) y con una incidencia de 1490 muertes cada año. Mientras que la incidencia en niños se estima de 0.2 a 3 casos por millón por año.⁷

El Carcinoma de tiroides es el tumor endócrino pediátrico más común y constituye el 0.5 a 3% de todas las neoplasias infantiles. La tiroides es uno de los sitios más frecuentes para segundas neoplasias en niños que recibieron terapia de radiación por cáncer en la infancia temprana.^{6, 9, 10, 11, 12}

Una neoplasia tiroidea debe de sospecharse en un niño ante la presencia de una masa solitaria y de consistencia que difiere con la del resto de la tiroides. Un nódulo solitario durante las 2 primeras décadas de la vida tiene más oportunidad de ser maligno que en grupos de mayor edad. La prevalencia de cáncer en la edad pediátrica con nódulos tiroideos ha ido decreciendo en norte América presumiblemente debido a la reducción de la exposición a la radiación. La prevalencia de cáncer en niños se aproxima a un 20% de todos los nódulos tiroideos. El rango entre niñas y niños de cáncer tiroideo varía de 1:6 para edades de 5 a 9 años, de 5:2 para edades de 15:19. Un Crecimiento nodular en niños tiende a ser más cancerígeno que en las niñas.¹³

Según las bases del SEER (Stat software age-standardized rates del National Cancer Institute, Bethesda, Maryland) que se trata del grupo más grande de pacientes analizado con cáncer de tiroides (1753 niños) el 93% tuvieron diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, con unas tasas de supervivencia postquirúrgica del 90% a 5, 15 y 30 años.¹²

Factores Predisponentes.

Medio Ambiente: De los factores de riesgo el que más impacto tiene para padecer cáncer de tiroides es la exposición a la radiación. Durante la 1ª mitad del siglo XX el uso de terapia con radiación en el tratamiento de padecimientos benignos como el crecimiento del timo, infecciones adenoideas y de amígdalas y tiña capitis; etc; observándose que el 36% de los pacientes desarrollaron cáncer de tiroides en etapas tempranas de la vida. Al erradicar este tipo de tratamientos con radiación la incidencia del cáncer tiroideo fue disminuyendo, sin embargo la incidencia de nódulos tiroideos no ha mostrado cambio.⁶

En una cohorte de 14,054 niños sobrevivientes de diferentes tipos de cáncer entre los que se incluyen: leucemia (33%), linfoma (21%), neuroblastoma (7%), tumores del Sistema Nervioso Central (13%), tumores óseos (8%), tumores renales (9%), y sarcomas de tejidos blandos (9%) se hizo un seguimiento por alrededor de 13 años, demostrándose el riesgo importante de presentar segundas neoplasias como el cáncer de mama y de tiroides.¹⁴ Este riesgo se debe tanto por su susceptibilidad genética en virtud de su primer cáncer como por el tratamiento recibido de quimioterapia y radioterapia que altera el ADN y predispone a nuevas mutaciones.

¹⁴

Se ha asociado a una incidencia mayor en aquellos que recibieron quimioterapia con agentes alquilantes y radioterapia para Linfoma de Hodgkin, Leucemia Linfoblástica Aguda, Mieloblástica Aguda, Sarcoma de Ewin, Tumor de Wilms y

otros tumores malignos de cabeza y cuello.¹⁵ La incidencia incrementa en dosis de radiación mayores de 20 Gy y a dosis >30 Gy (con rangos de 1000 a 4200 cGy) se ha observado un efecto directo sobre el ciclo de reparación celular.^{16, 17}

La exposición a la radiación tomográfica en la población pediátrica está creciendo de forma exponencial, ya hay evidencia epidemiológica directa del incremento en el riesgo de cáncer por las dosis de radiación emitidas por la tomografía computarizada, sobre todo en el desarrollo de cáncer papilar de tiroides.¹⁸

La latencia puede ser hasta de 6 a 30 años, de ahí en énfasis de seguimiento en estos pacientes, siendo el riesgo de padecer cáncer de tiroides del 18.3 mayor que en la población en general.^{6, 9, 11, 19, 20}

Durante el accidente de Chernobyl en 1986 una gran parte de la población de Ucrania, Bielorrusia y otros países vecinos estuvo expuesta a iodo radioactivo. En los siguientes 4 años se observó incremento notorio de cáncer de tiroides en niños. Además de presentarse en edades pediátricas y sin diferencia de género observándose una mayor agresividad del tumor.^{7, 9}

Otros factores claramente asociados son menstruación irregular, abortos, número de embarazos llegados a término. Y una relación inversa entre el tabaquismo y el cáncer de tiroides por efecto antiestrogénico de éste y el decremento en los niveles de TSH.¹⁸

En áreas con adecuada ingesta de iodo, el cáncer de tiroides es usualmente papilar, mientras que los tumores en áreas deficientes de iodo tienden a ser foliculares o anaplásicos. Otro factor ambiental predisponente es el residir en un área volcánica. Hawaii e Islandia tienen mayor incidencia de cáncer de tiroides.^{7, 9}

El carcinoma de tiroides puede coexistir en el contexto de enfermedad autoinmune (38%); la tiroiditis de Hashimoto puede tener un factor predisponente para la progresión de cáncer papilar. La tasa de cáncer de tiroides en la enfermedad de Graves se estima entre 1 a 9%.⁶

Genéticos: Aproximadamente el 41% de los niños con nódulos tiroideos tiene una historia familiar de desórdenes de Tiroides.⁷ Los carcinomas no medulares son menos frecuentes de ser heredados. Solo el 5% de los cánceres no medulares son hereditarios. El clásico cáncer papilar de tiroides debe considerarse heredable en ausencia de otras anomalías en asociación con bocio multinodular no tóxico. Cerca del 25% del cáncer de células con origen parafolicular son heredables.⁷

Se ha asociado el cáncer de tiroides con otros tipos de cáncer como el de colon, mama, ovario y riñón. También se ha asociado con otros síndromes hereditarios como la Poliposis Adenomatosa Familiar. Existe múltiples enfermedades hereditarias con mayor incidencia de cáncer de Tiroides que la población normal como son: La enfermedad de Cowden con una incidencia de cáncer de tiroides de un 7%, predominando principalmente los tipos papilar o de células de Hürthle, y ocasionalmente son foliculares.^{6, 21} El síndrome de Bannayan-Ruvalcalba-Riley en el que se encuentra una mutación en el gen PTEN, se caracteriza por presencia desde la etapa neonatal de macrocefalia, retraso mental, Tiroiditis de Hashimoto, lipomatosis, hemangiomas, pólipos hamartomatosos y máculas pigmentadas en el glande, y el riesgo de tumores malignos de mama y tiroides.²² El complejo de Carney.²² Pacientes con Ataxia-telangiectasia cursan con riesgo mayor para el desarrollo de carcinomas primarios incluyendo de tiroides (más frecuentes papilar y folicular) y de paratiroides.^{11, 23.}

La gran mayoría de cánceres medulares de tiroides son detectados en la infancia y tienen componentes genéticos como en la Neoplasia Endócrina Múltiple (NEM) Tipo 2. El carcinoma medular de tiroides comprende el 5% de los carcinomas de tiroides en la infancia. La NEM Tipo 2A incluye carcinoma bilateral o multicéntrico medular de tiroides, feocromocitoma uni o bilateral e hiperparatiroidismo debido a hiperplasia o adenoma paratiroideo. La NEM Tipo 2B incluye cáncer medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos en el tracto alimentario y áreas subconjuntivales, anomalías esqueléticas, habito marfanoide, pectus excavatum, deslizamiento capital de la epífisis femoral. El cáncer medular de tiroides asociado a la NEM 2B es más agresivo que el asociado al tipo 2A.⁶

Patogénesis del Cáncer de Tiroides.

Algunos cánceres de tiroides surgen del epitelio folicular-papilar, folicular e insular. Este epitelio produce tiroglobulina, tiroxina y triyodotironina. El carcinoma insular de tiroides es menos diferenciado que el folicular y papilar. Los cánceres medulares surgen de las células C que se derivan de los cuerpos branquiales. Estas células están localizadas entre la lámina basal y células epiteliales foliculares. A diferencia de las células epiteliales foliculares, las células C no se extienden hacia el lumen folicular. Las células C son las responsables de producir la calcitonina así como otros péptidos como la somatostatina, pero no producen hormonas tiroideas o tiroglobulina.²²

Muchos estudios han examinado la relevancia de la activación de oncogenes en neoplasias tanto malignas como benignas. La activación de RAS, Gs alpha, TRK y p53 se han detectado en un pequeño porcentaje de nódulos tiroideos. Ninguno de éstos aparenta estar asociado con resultados clínicos significativos. Más recientemente se ha identificado el oncogen de tirosin-cinasa conocido como RET (RE - arreglo durante transfección) / PTC que se ha demostrado estar presente en una alta porción de carcinomas papilares jugando un rol en la patogenia de la neoplasia. Reportes anteriores mencionan que varias formas de RET/PTC prevalecen en los cánceres de tiroides inducidos por radiación, comparando con cánceres esporádicos. Aunque recientemente estos hallazgos se han cuestionado.²²

El Mitogen activador de protein cinasa (MAPK) está ampliamente expresado en la cinasa de Serin-Treonina. Los miembros de varios grupos MAPK contribuyen a la generación de diferentes respuestas celulares como la transcripción de genes, inducción de muerte celular, mantenimiento de la supervivencia celular, transformación maligna y regulación de la progresión del ciclo celular. Las mutaciones causantes de la activación constitutiva de efectores a lo largo de la vía de señalización MAPK juegan un rol crítico en la formación de los cánceres papilares de tiroides. Una vez activadas las señales en la interacción con péptidos receptores de tirosin-cinasa transmembrana activan la vía de la proteína monomérica G RAS, vía de autofosforilación. Este en turno enlaza a BRAF, una cinasa de serin-treonina la cual induce la respuesta de una serie de fosfoproteínas que inducen MEK y ERK. La inducción de MEK y ERK resulta en una sobre regulación en la transcripción de genes blanco y promueven la progresión en la división celular. En los pacientes con carcinoma papilar de tiroides, se han descrito mutaciones de seis diferentes genes que codifican señalización en la vía antes descrita. La translocación intra cromosómica de los genes RET y NTRK conduce a la activación de estas cinasas. El gen RET está localizado en el cromosoma 10q11 y no está normalmente expresado en las células foliculares tiroideas. Se encuentra expresado en tejido derivado de la cresta neural. RET expresa a una tirosincinasa transmembrana, que es extracelular y ésta porción estimulada por proteínas como de las células de la glía, células derivadas de factor neurotrófico, ligandos como neurotulin, artemin y persefin, miembros de la familia de factor de crecimiento transformante β . Estos ligandos interaccionan con receptores específicos (GFR α -1, 2 y 3) estos ligandos interactúan y activan el gen RET. La expresión del RET en las células foliculares depende de rearrreglos cromosómicos.²⁴

Evolución Clínica.

Casi todos los pacientes con cáncer de tiroides se presentan con una masa asintomática en el cuello. Aproximadamente un 50% a 90% de los pacientes pediátricos y adolescentes tienen nódulos linfáticos cervicales al momento del diagnóstico. Estos nódulos crecen muy lentamente e inicialmente no levantan sospecha clínica. Los tumores primarios de tiroides pueden estar localizados en cualquier lugar de la glándula pero la localización en el istmo es infrecuente. Las masas bilaterales cervicales son poco frecuentes, la presentación es unilateral es la habitual. Una tos crónica no productiva, puede ser evidencia de invasión traqueal o del nervio recurrente. Ronquera y disfagia pueden presentarse en caso de tumores invasivos. La presentación con obstrucción de la vía aérea y síntomas respiratorios son una forma inusual de presentación en la edad pediátrica. Compresiones extrínsecas o intraluminales por tumor tiroideo son atípicas y se pueden confundir con “asma” refractaria. El 10 a 25% de los pacientes pediátricos cáncer diferenciado de tiroides presentan evidencia de metástasis (principalmente pulmonares) al diagnóstico, es poco común que los síntomas se deban a estas metástasis.²²

Clasificación de la OMS.

Las neoplasias tiroideas en niños deben de sospecharse ante el hallazgo de una masa solitaria en la tiroides con una consistencia diferente del resto de la glándula. La prevalencia de cáncer en niños con nódulos tiroideos ha decrecido en los Estados Unidos, presumiblemente a la reducción de la exposición a la radiación. La prevalencia es ahora aproximadamente del 20% de los nódulos en niños. El rango entre niñas y niños varía de 1:6 para 5 a 9 años, 5:2 de 15 a 19 años. El crecimiento nodular en varones tiene mayor riesgo de ser cancerígeno que en niñas. Según el epitelio que den origen a la lesión pueden clasificarse en tumores del epitelio Folicular y Tumores de origen no Folicular.

Tumores del epitelio folicular: Adenoma folicular, Carcinoma folicular, Carcinoma papilar, Carcinoma anaplásico.

Tumores de origen no folicular: Carcinoma medular, Tumores metastásicos, Teratoma, Linfoma, Otros.

CLASIFICACIÓN TNM DE TUMORES MALIGNOS DE GLÁNDULA TIROIDES.

T: Tumor primario.

TX Tumor que no puede ser establecido.

T0 No evidencia clínica del tumor.

T1 Tumor < 1 cm

T2 Tumor >1 cm y < 4 cm

T3 Tumor > 4 cm

- T4 Tumor que se extiende más allá de la cápsula tiroidea.
- N: Nódulos
- N0 No palpables.
- N1 Metástasis regionales.
- N1a nódulos ipsilaterales.
- N1b nódulos contralaterales, bilaterales ó mediastinales.
- M: Metástasis a distancia
- MX No se pueden establecer metástasis.
- M0 No evidencia de metástasis.
- M1 Presencia de metástasis.

Carcinoma Papilar / Folicular.

El carcinoma papilar incluyen las variantes histológicas: clásica, sólida, folicular y difusa esclerosante. Las variantes del carcinoma folicular son: de células de Hürthle (oncocítico), células claras, carcinoma insular (pobremente diferenciado).²⁵

La mayoría de los niños con carcinoma papilar-folicular se presenta como una masa en la línea media del cuello o lateral y un 60-80% tienen una o más adenopatías cervicales palpables que contienen células tiroideas metastásicas en el examen histológico. La extensión extracapsular se observa en un 30%-50% de los pacientes, y el 10% presenta metástasis a distancia (usualmente pulmonar).²⁴

Estos tumores generalmente se encuentran encapsulados, contienen centro papilar con una capa única fibrovascular y de células epiteliales. Frecuentemente este patrón forma solo una pequeña parte de la porción del tumor. Las células epiteliales contienen un núcleo grande e irregular que se encuentra rodeado por inclusiones intracitoplasmáticas. Debido a que la heterocromatina nuclear se encuentra cerca de la membrana nuclear, la porción central tiene apariencia de vidrio pálido. Esta apariencia es también conocida con el nombre de “núcleo como ojos de la huérfana Annie” es bien identificado en tejido fresco, no así en sección congelada. El núcleo en las células epiteliales es irregular, grande y está rodeado por inclusiones e invaginaciones intracitoplasmáticas. El crecimiento de nódulos linfáticos son una fuerte señal de metástasis.²⁴

El patrón predominante de este tipo de cáncer es sólido más que puramente papilar o mixto folicular-papilar. Otra variante de carcinoma tiroideo que ocurre más comúnmente en pacientes jóvenes es del tipo esclerosante difuso. El tumor que involucra nódulos linfáticos, uno o dos lóbulos de la glándula y que está asociado a tiroiditis linfocítica y fibrosis intersticial tiene un curso más agresivo con mayor índice de metástasis linfática y pulmonar. Otros patrones que se encuentran en el cáncer

papilar incluyen el folicular, trabecular y cribiforme. En la variante “folicular”, la variante más común, las células neoplásicas tienen la misma estructura y características histológicas, sin embargo las estructuras se encuentran interpuestas a lo largo de las estructuras papilares. El cáncer papilar de tiroides es frecuentemente multifocal y bilateral en más del 80% de los casos. Presentan metástasis en nódulos cervicales en más del 90% y afección pulmonar en aproximadamente el 7% de los casos. En raras ocasiones invade vasos sanguíneos u órganos diferentes del pulmón.²⁴

Carcinoma Folicular de Tiroides.

Este representa el 18% de los cánceres de tiroides en niños. Se encuentra con mayor prevalencia en áreas con deficiencia de yodo. Esta puede ser una de las razones por las que es menos común en Estados Unidos. Es usualmente unifocal y unilateral. En su mayoría, el tumor presenta focos hemorrágicos, fibrosis o calcificaciones. Estos tumores se encuentran bien circunscritos y son difíciles de diferenciar de los adenomas. El diagnóstico se realiza al observar invasión de la cápsula o de estructuras más allá como las paredes de vasos sanguíneos. Histológicamente presenta un patrón de crecimiento sólido, compuesto de células uniformes conformando pequeños folículos que contienen coloide. Puede ser una conformación muy similar a la apariencia de una tiroides normal. A diferencia del cáncer papilar el folicular se disemina por vía hematológica a pulmón, hígado, hueso y cerebro. Una importante variante del cáncer folicular de tiroides es el de células oncocíticas (también llamado oxifítico ó de células de Hürthle). El citoplasma es granular y eosinofílico debido a la presencia de un gran número de mitocondrias. Este tumor exhibe extensión intratiroidal, nódulos linfáticos y metástasis a distancia más que otros carcinomas foliculares.²⁴

Carcinoma Insular de Tiroides.

Este es pobremente diferenciado y es muy raro en niños. La mayoría de los pacientes tienen alrededor de 50 años. El paciente más joven descrito es un caso de una niña de 10 años.²⁴

Carcinoma Anaplásico.

Se caracteriza por ser un tumor extremadamente agresivo, comprende el 2.6% de todos los cánceres de tiroides en niños.²⁴

Carcinoma Medular de Tiroides.

Comprende el 2% de todos los tumores de tiroides en niños. Estos tumores son más frecuentes en la unión del tercio superior con los dos tercios inferiores de la tiroides, justo el sitio donde la población de células C es más abundante. Estas células estarán rodeadas de capas de estroma fibroso espiculado. Puede tener patrones foliculares o papilares. Entre las células habrá amiloide, calcificaciones y cuerpos de psamomas. 60-80% contienen amiloide. Las células C que confirman el carcinoma medular producen calcitonina y expresan antígeno carcinoembrionario. Los tumores medulares son positivos en la inmunohistoquímica para calcitonina. Al menos el 10% de los tumores se tiñen para calcitonina y si se detecta necrosis de forma prominente la supervivencia a 10 años se reduce significativamente.²⁴

Otros cánceres.

Otros cánceres de glándula tiroidea incluyen linfomas que previenen de linfocitos intratiroides, teratomas que se encuentran más frecuentemente en el recién nacido. Los grandes teratomas pueden estar asociados a polihidramnios ya que interfieren con la deglución de líquido amniótico.²⁴

El pronóstico en niños con carcinoma papilar-folicular es mucho mejor que la mayoría de los cánceres de la edad pediátrica. El curso es usualmente indolente, con largos periodos sin progresión. Sin embargo la recurrencia local o a distancia es alta, y puede ser >35% en pacientes sobrevivientes. Debido a que la propagación a los nódulos linfáticos ocurre casi siempre antes de la cirugía en algunos pacientes, existe excelente pronóstico en relación a la naturaleza biológica del cáncer y la remoción total de todas las células cancerígenas en la operación inicial.²⁴

La supresión de hormona tiroidea no debe ser sobre enfatizada y deben de administrarse adecuadas dosis para suprimir la TSH sérica pero evitando la toxicidad.²⁵

La mortalidad del carcinoma de tiroides durante la infancia y adolescencia está primeramente definida por la presencia relativamente poco común del carcinoma medular y del carcinoma indiferenciado. En estas lesiones se requiere de una cirugía radical agresiva combinada con radioterapia o quimioterapia ampliamente justificada.^{9, 24}

Abordaje Diagnóstico.

Una vez que se palpa una masa cervical clínicamente se debe de iniciar un protocolo de abordaje. Los diagnósticos diferenciales son lesiones benignas de

tiroides como la degeneración quística benigna de la glándula, quistes del conducto tirogloso, quistes paratiroideos, hendiduras del arco branquial, adenomas foliculares, tiroiditis linfocítica crónica, bocio multinodular.²⁶

Se debe iniciar con pruebas de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos, que si resultaran positivos sugieren enfermedad de Hashimoto.^{22, 26, 27}

Niveles de Tiroglobulina (Tg) son esenciales ante la sospecha de malignidad ya que es un marcador bioquímico útil en el seguimiento postquirúrgico y de pronóstico. Las concentraciones de Tg pueden estar elevadas en patologías tiroideas benignas, pero la presencia de niveles >80 ng/ml tienen más riesgo de malignidad. Las neoplasias que presentan más altas concentraciones de Tg son el carcinoma de células de Hürtle, el papilar clásico y el papilar variante folicular y están directamente relacionadas con el tamaño de la tumoración y el volumen glandular total que se obtiene con la siguiente fórmula: diámetro máximo de alto x ancho x profundidad. La medición de tiroglobulina se ha utilizado de igual manera como seguimiento en pacientes que han recibido radiación de cuello para detección oportuna de cáncer de tiroides como segunda neoplasia. Los niveles >70 mcg/L pueden ser sugestivos de padecer una segunda neoplasia tiroidea.²⁸

No hay un nivel probado en plasma de tiroglobulina, por lo que si está elevado es sugerente de enfermedad tiroidea benigna o maligna y se debe investigar.^{22, 29}

El ultrasonido es una herramienta fundamental y debe realizarse para determinar la naturaleza de la lesión, excluyendo así la posibilidad de lesiones puramente quísticas o malformaciones congénitas como hemiagénesis de la glándula tiroidea.³⁰ La examinación con Doppler color para la evaluación de los nódulos tiroideos puede identificar lesiones sugerentes de ser malignas, es altamente sensible pero poco específico; los patrones de flujo son un parámetro útil pero operador dependiente. Se ha reconocido que las tumoraciones con una vascularización central predominante son sugestivas de ser malignas, mientras que los nódulos benignos tienden a tener vascularidad periférica.^{30, 31}

Mientras que varios investigadores recomiendan realizar escaneos con radionucleótidos (como tecnecio o ¹³¹I) en individuos con un nódulo tiroideo, la mayoría aparecen como nódulos fríos en la cintigrafía, quedando como opción última la histopatología. Como en el escaneo con radioisótopo no se tiene algún resultado útil en una vasta mayoría de los individuos con nódulos solitarios no se emplea éste estudio de rutina. La respuesta del nódulo tiroideo a la supresión exógena de TSH con hormona tiroidea no ha mostrado significativamente diferenciar lesiones malignas de benignas. Sin embargo niveles de Tirotropina

(TSH) >2.5 mIU/L se presentan como un predictor independiente en el cáncer diferenciado de tiroides.³⁰

Se debe de realizar una biopsia por aspiración con aguja fina para que sea analizada por un citopatólogo experimentado. La biopsia por aspiración debe de ser omitida si existen criterios de malignidad, estos incluyen: historia de radiación a la cabeza o cuello, rápido crecimiento del nódulo, consistencia firme, nódulos linfáticos satélites, ronquera o disfgia, evidencia de metástasis pulmonares.²⁴

La biopsia por aspiración con aguja fina (FNAB) es la piedra angular para el diagnóstico y manejo de un nódulo tiroideo. Si se realiza por personal con experiencia este procedimiento tiene una alta Sensibilidad (65-98%) y Especificidad (72-100%) con muy bajos falsos negativos (5%). Las limitaciones incluyen un pequeño número de especímenes que no se distinguen entre neoplasias foliculares benignas de malignas. El uso de FNAB ha disminuido dramáticamente el número de cirugías abiertas innecesarias. Históricamente algunos grupos han disminuido la FANB en la evaluación inicial de nódulos tiroideos optando por realizar cirugía en estas lesiones, aunque solo del 15 al 20% de todos los nódulos solitarios en niños y adolescentes se comprobará su malignidad. Las Aguja de 25-27 Gauge son utilizadas para aspiración de muestras, se recomienda de 5 a 6 aspirados por separado y así se reducen los errores en el muestreo. Si resulta negativa la muestra para malignidad y la lesión no involuciona o incrementa su tamaño en 6 a 12 meses se recomienda repetir la FNAB.^{7, 22, 31, 32}

De acuerdo a los resultados de la biopsia por aspiración con aguja fina se utiliza la clasificación de Bethesda aceptada en el 2007 por el NCI (National Cancer Institute).²⁷

Clasificación de Bethesda.²⁷

Bethesda I. No diagnóstico.

B II. Benigno.

B III. AUS/FLUS (Atipia / Lesión folicular de significancia indeterminada).

B IV. Neoplasia Folicular.

B V. Sospecha de malignidad.

B VI. Malignidad.

Cada una de las cuales conlleva un grado diferente de malignidad; las lesiones sospechosas de malignidad representan del 3-9% de todos los resultados de las

FNAB, del 60-77% de los casos se confirma malignidad. Las neoplasias foliculares pueden ser del tipo de adenoma folicular, carcinoma folicular de tiroides, variante folicular de un carcinoma papilar de tiroides. La presencia de atipia en las lesiones indeterminadas representa otra categoría con un potencial de riesgo de malignización del 5-10%. La recomendación según se mencionan en las guías sugieren repetir las FNAB para obtener una fracción mayor. Para mejorar el diagnóstico hay ciertos biomarcadores de malignidad identificando por ejemplo en el carcinoma anaplásico pobremente diferenciado se expresa BRAF V600E, las mutaciones RAS, NRAS, HRAS, KRAS (las cuales pueden ser detectadas utilizando PCR en tiempos real) y son positivas en 10-20% de los tumores papilares de tiroides. La traslocación PAX8/PPAR γ está presente en el 30-40% de los carcinomas clásicos foliculares de tiroides. Esto se detecta por inmunohistoquímica y es orientador en el plan preoperatorio ya que de acuerdo a la presencia de genes asociados a mayor agresividad del tumor el tratamiento quirúrgico será más radical.^{32, 33}

La evaluación con gammagrafía solo sirve para diferenciar si un nódulo es funcional de uno no funcional, o también llamados nódulos fríos o calientes dependiendo de la captación del radioisótopo. Históricamente se catalogaba a los nódulos fríos con mayor riesgo de malignidad, lo cual va en contra de lo reportado en la literatura en que solo el 17% son malignos. Un nódulo caliente puede representar un adenoma folicular, bocio hiperplásico adenomatoso, tiroiditis linfocítica crónica o rara vez un carcinoma; existe un término que dictamina un nódulo caliente no clásico, y es aquel que presenta captación del radio nucleótido en el nódulo además de un área extranodular. Finalmente la principal utilidad de la gammagrafía es en pacientes con síntomas tirotóxicos con nódulos tiroideos y para la detección de tejido tiroideo ectópico en niños, por lo que no se debe utilizar de rutina en el abordaje diagnóstico del nódulo tiroideo en niños.^{7, 22}

El uso del scan óseo ó PET/CT ¹⁸FDG (Tomografía por emisión de positrones fluorodeoxiglucosa) es otra opción en la detección de cáncer tiroideo y de metástasis loco-regionales y a distancia.²²

TRATAMIENTO.

Nódulos Tiroideos.

La mayoría de las guías de práctica están derivadas de estudios en población adultos. En la práctica la evaluación de un nódulo solitario casi siempre requiere de una biopsia por aspiración de aguja fina guiada por ultrasonido. Los nódulos tiroideos en los que se encuentra en el aspirado datos de ser benignos se vigilan mediante exploración física repetida y ultrasonidos anuales.²⁴ Algún crecimiento que presente el nódulo se repetirá la biopsia por aspiración a los 6 meses. Si después de varios citopatológicos indeterminados con nódulos persistentes e infiltrado difuso se debe considerar una lobectomía más istmosectomía.^{24, 25}

Por muchos años se ha utilizado la terapia con tiroxina tratando de suprimir el tamaño de los nódulos. Este abordaje trató de diferenciar nódulos benignos de los malignos. Se ha visto que solo el 10-20% de los nódulos tiroideos responden a la terapia supresora con tiroxina, disminuyendo al menos el 50% de su tamaño. Y la reducción de tamaño en el cáncer va del 13-15% esto es debido a que las células malignas tienen respuesta a TSH.²⁴

En los nódulos tiroideos que no reciben tratamiento, aproximadamente el 50% van a tener disminución de tamaño o van a desaparecer, 30% permanecen igual y el 20% incrementa de tamaño. Aquellos que disminuyen de tamaño son más frecuentemente lesiones quísticas y la mayoría que aumentan de tamaño tienden a ser lesiones malignas. Se usa Tiroxina para suprimir la TSH a niveles normales a bajos, esto en pacientes con biopsia por aspiración con aguja fina con citología benigna y TSH elevada. Este tratamiento atrae consecuencias especialmente al sistema esquelético, ya que se desencadena un hipertiroidismo subclínico exógeno.²⁴

Las hormonas tiroideas se han utilizado incluso en pacientes pediátricos con nódulos tiroideos inducidos por radiación y se ha observado una reducción en la formación consecuente de éstos nódulos.²⁵

Existe controversia en el mejor manejo quirúrgico en niños con cáncer de tiroides; en el caso de cáncer diferenciado de tiroides las recomendaciones quirúrgicas incluyen la tiroidectomía total o subtotal. No hay diferencia en la morbilidad o mortalidad entre ambas. Los rangos de mortalidad van de 0-17% a los 28 años después del tratamiento.⁸

Grigsby y cols, señala en una serie de 56 pacientes adolescentes que la hemitiroidectomía unilateral está asociada a mayor incidencia de recurrencia del tumor local; esto se debe a la alta tendencia de los carcinomas papilares de ser multifocales y a factores histopatológicos como son: invasión de la cápsula tiroidea, invasión a tejidos blandos, márgenes positivos en la muestra son factores asociados a recurrencias de la enfermedad. Además la hemitiroidectomía unilateral se asocia

a una mayor mortalidad solo en pacientes de alto riesgo (edad avanzada, tamaño grande del tumor, invasión local y/o metástasis); concluyendo que la tiroidectomía total ha demostrado un descenso significativo en las tasas de recurrencia en todas las edades.²⁵

Palme y cols, reportan en un estudio de regresión multivariada de 1963 al 2000 según la base de datos del Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Monte Sinaí en Toronto; un total de 574 pacientes (115 masculinos, 459 femeninos) con rangos de edad de 9 a 92 años, con un índice de recurrencia de en el que se encontraron ciertos factores predictores de múltiples recurrencias como fueron el género masculino, etapa avanzada de la enfermedad al momento del diagnóstico, invasión extratiroidea y tiroidectomía total tratándose de tumores multifocales.³³

Fletcher y colaboradores en el capítulo de Desórdenes de Tiroides en niños y Adolescentes de la edición 2008 de Endocrinología Pediátrica reportan que no hay diferencia entre hemitiroidectomía vs tiroidectomía total; y por el contrario se reporta una alta frecuencia de hipoparatiroidismo permanente en la tiroidectomía total. No hay diferencia estadística en la tasa de recurrencia del carcinoma folicular de tiroides si se realiza hemitiroidectomía unilateral vs tiroidectomía total.^{8, 23.}

La cirugía erradica la enfermedad en casos seleccionados de cáncer tiroideo; su extensión guarda relación con el pronóstico de la enfermedad, pero también se debe considerar la morbilidad que existe cuando se decide este manejo del tratamiento.³⁴

La hemitiroidectomía con resección del istmo se sugiere es adecuada para cánceres micro papilares (menores a 1 cm de diámetro) con un lóbulo contralateral normal según menciona Carachi y cols en el capítulo de Tumores de cabeza y cuello del texto Cirugía de Tumores de la Infancia. Se menciona también la hemitiroidectomía en carcinomas foliculares menores de 2 cm de diámetro con mínima invasión capsular; exponiendo que la tiroidectomía subtotal (hemitiroidectomía con resección del istmo) está contraindicada en presencia de historial de exposición a radiación.^{8, 23}

Debido a la controversia que existe en el tipo de cirugía a realizar se ha propuesto un sistema pronóstico diseñado para evaluar supervivencia conocido como "Sistema de Cady". Este sistema se divide en tres grupos de riesgo en el caso del carcinoma papilar que es el más frecuente. En este se resumen los factores de riesgo conocidos, y valida su relación con la supervivencia y el control locoregional quirúrgico. El primer grupo se asocia a un excelente pronóstico de supervivencia y bajo riesgo de recaída. El segundo grupo conserva un buen pronóstico de supervivencia, pero presenta un riesgo intermedio de recaída local o regional y el tercer grupo está asociado a mal pronóstico y alto riesgo de recaída a distancia y de mortalidad. Los primeros dos grupos estarían contenidos en el grupo de buen pronóstico del sistema de Cady. En el paciente con buen pronóstico, la

supervivencia no depende de la extensión de la resección quirúrgica, siempre y cuando se elimine la enfermedad macroscópica. En cambio, el paciente de mal pronóstico resulta beneficiado en términos de supervivencia, con una resección tiroidea total, o de forma más precisa con la resección de la totalidad del tejido tiroideo normal o neoplásico.³⁵

Los grupos se conforman de la siguiente manera para adultos: ³⁵

- Bajo riesgo: Incluye a pacientes con carcinoma papilar convencional, menores de 45 años, con tumores menores de 1-2 cm, sin extensión extratiroidea ni metástasis demostrables. Estos individuos tienen un excelente pronóstico de supervivencia y un bajo riesgo de recaída. El objetivo del tratamiento es lograr el control local con mínima morbilidad. Si el tumor está confinado a un lóbulo, la hemitiroidectomía está indicada, pero se requiere una tiroidectomía total si se ha documentado enfermedad multicéntrica.
- Riesgo intermedio. Los pacientes jóvenes con ruptura capsular limitada, metástasis ganglionares o tumor de 2-5 cm presentan riesgo de recaída local y regional, pero conservan un excelente pronóstico de supervivencia. Requieren una tiroidectomía total con resección de todo el tejido tiroideo normal además del neoplásico, incluyendo los ganglios regionales involucrados. El objetivo es obtener el control locorregional y optimizar el efecto del yodo radiactivo, para disminuir el riesgo de recaída.
- Riesgo alto. Los pacientes mayores de 45 años con algún factor pronóstico adverso, como carcinoma papilar de variedad agresiva, ruptura capsular o tamaño tumoral mayor de 5 cm, y todos los pacientes con metástasis a distancia tienen un pronóstico de supervivencia menos favorable.

Se debe de tomar en cuenta que en niños aproximadamente el 20-50% de los pacientes presentan metástasis loco-regionales o a distancia al momento del diagnóstico. Las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico en el Cáncer Papilar son la tiroidectomía total. Pero se podría considerar en caso de tumor localizado, dejar de 1-2% de tejido tiroideo residual cerca del nervio laríngeo recurrente y la glándula paratiroidea. Si se deja al menos 2 gr de tejido tiroideo este se detecta al mes de la tiroidectomía total y esto se observa en el lecho de la tiroides cerca del ligamento de Berry por donde discurre el nervio laríngeo recurrente. ^{25, 36.}

En los adultos se recomienda la tiroidectomía total en tumores mayores de 1 cm si el tumor se extiende más allá de la cápsula de la tiroides, si hay presencia de metástasis, si hay sospecha de enfermedad multifocal o si el paciente tiene factores de riesgo para recurrencia (historia familiar, exposición a radiación), ésta recomendación está basada en un análisis de 50 000 pacientes donde se observó una mejora en la tasa de supervivencia. Esta tendencia ha sido cada día más utilizada en niños.¹³

Las complicaciones de la cirugía incluyen hipoparatiroidismo transitorio o permanente, hemorragia, lesión al nervio laríngeo recurrente, parálisis facial, compromiso a la vía aérea, síndrome de Horner. En niños pequeños menores de 4 años, la lesión al nervio laríngeo es mayor; para evitar esto se debe identificar la trayectoria del nervio laríngeo a lo largo de la laringe. Para mejorar la identificación del nervio laríngeo en niños se puede utilizar la estimulación intraoperatoria del nervio laríngeo. Esta se realiza colocando electrodos en la glotis, en cada una de las cuerdas vocales posterior a la intubación por laringoscopia directa y a lo largo del cartílago tiroides después de la disección de su superficie.³⁷

Es importante conservar las glándulas paratiroides por lo cual deben ser identificadas y se pueden reimplantar a nivel del músculo esternocleidomastoideo o en el brazo no dominante.^{9, 16, 24.}

Durante el procedimiento quirúrgico, los ganglios linfáticos traqueoesofágicos deben de ser palpados, los que se encuentran del lado del tumor deben de ser resecaados. Si estos nódulos son positivos, se debe abordar el cuello de forma radical. Adicionando resección de nódulos del área supraclavicular, retrofaríngea, parafaríngea y de mediastino superior si se palpan.^{24, 25}

En los pacientes con evidencia preoperatoria de invasión ganglionar central o lateral, se debe planear realizar la disección central o lateral de cuello; no hay evidencia clara de que grupo de pacientes tienen mayor riesgo para metástasis locoregionales, como en la población adulta se sabe que tumores >4cm se correlacionan con mayor riesgo de metástasis a nódulos linfáticos.³⁸

Diferente de lo que se observa en niños, ya que se ha encontrado que el 36% de los tumores <1 cm presentan nódulos linfáticos positivos; y estos tumores en los adultos se les ha nombrado como microcarcinomas.³⁸

En el carcinoma papilar de tiroides se ha identificado la presencia de cáncer intraglandular independiente del tumor primario en el 78% de los pacientes con lesiones primarias de 4 mm en un 60% en el lóbulo contralateral catalogándose como enfermedad bilateral.³⁹

Teniendo una distribución de tumor del 30% aproximadamente en cada región de la glándula (superior, media e inferior) además de un 80% con metástasis linfáticas. De estos hallazgos se ha concluido que una de las características biológicas más importantes en el carcinoma papilar de tiroides es su multicentricidad por lo que hay que hacer énfasis en el diagnóstico y tratamiento radical.³⁹

La disección central y lateral de cuello están recomendadas en invasión local o regional de nódulos, pero aún está debatida de forma profiláctica.¹³

Las indicaciones para disección lateral del cuello en pacientes pediátricos es: Tener la sospecha de invasión a nódulos linfáticos o un ultrasonido preoperatorio sugestivo de metástasis, con la presencia de nódulos con incremento de tamaño, forma redondeada, pérdida de hilio central del ganglio, apariencia quística, vascularidad periférica al Doppler color e imagen de microcalcificaciones. Esto se considera suficiente evidencia para efectuar una disección lateral de cuello, asociándose ésta a una reducción en la persistencia y recurrencia de la enfermedad. La exploración profiláctica de rutina no está recomendada.^{38, 40}

El tratamiento para el cáncer medular de tiroides en niños con síndrome MEN 2 se debe realizar tiroidectomía total profiláctica alrededor de los 5 años, antes de que el cáncer se disemine más allá de la glándula, esto debido a la agresividad del mismo, se han encontrado en las tiroidectomías profilácticas un 36% en el examen histológico presencia de carcinoma.^{9, 37}

En el tratamiento de metástasis locales o a distancia, a pesar del pobre pronóstico se enfoca en terapia agresiva con tiroidectomía, disección radical de cuello lateral o central, manejo con yodo radioactivo y radioterapia postquirúrgica. Las metástasis pulmonares son las más frecuentes y son asintomáticas en la mayoría de los casos, en ocasiones se manifiesta con hemoptisis tos seca, disnea de esfuerzo, palpitaciones, dolor precordial, acrocianosis. Siendo necesaria para su evaluación la toma de radiografía de tórax, TAC y/o RMN. En la radiografía simple de tórax se puede observar un infiltrado miliar micro y macronodular bilateral o una lesión única confinada a la periferia.^{41, 42} Los sitios de metástasis extrapulmonares más frecuentes son: hueso, mediastino, seno piriforme, piel, intracerebrales.⁴¹

Otro aspecto controversial es el tratamiento postoperatorio del carcinoma papilar de tiroides es la ablación con yodo radioactivo en el remanente de tiroides normal. Ya que cuando se decide realizar una hemitiroidectomía; el uso de ¹³¹I para el tratamiento de tumores menores de 1.5 cm no reduce la tasa de recurrencia en adultos.⁴¹ Se habla acerca de la ablación de rutina se debe iniciar de 4 a 6 semanas después de la tiroidectomía.⁷ Los resultados de múltiples estudios muestran que la tiroidectomía total o casi total reduce los beneficios de la ablación con ¹³¹I y se han reportado casos de cánceres poco frecuentes o raros en pacientes que fueron tratados con radiación seguida de terapia radioablativa.²⁴

La terapia de supresión con hormona tiroidea reduce el riesgo de crecimiento y/o proliferación de tumores inducidos por TSH. Los posibles efectos adversos de ésta incluyen la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular especialmente la hipertrofia de ventrículos izquierdo.³⁴

La medición de niveles de tiroglobulina es la piedra angular en la monitorización postoperatoria. Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer de tiroides tienen anticuerpos contra tiroglobulina. Estos anticuerpos pueden interferir en las mediciones de tiroglobulina, lo que resulta en la subestimación de niveles de tiroglobulina. La presencia de tiroglobulina es usualmente medida con ensayos de inmunohistoquímica o radioinmunoensayos. Se ha demostrado que la medición de tiroglobulina con radioinmunoensayos es más resistente a la interferencia de los anticuerpos antitiroglobulina. En adición a las mediciones de tiroglobulina, el Cáncer de tiroides debe de ser monitorizado empleando una cintigrafía de cuerpo completo con 0.5 a 2 mCi¹³¹I ó 300 a 400 mCi a ¹³¹I, usando altas dosis de ¹³¹I pueden resaltar demasiado la Tiroides.²⁴

Los índices de recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides en niños van del 7-35%. El tratamiento con Iodo radioactivo se ha utilizado por más de 60 años tanto en pacientes que no tienen signos de persistencia de la enfermedad como un tratamiento adjunto a la cirugía como en pacientes con enfermedad diseminada e inoperable.⁴⁴

Está demostrado que la terapia postoperatoria con Iodo radioactivo disminuye la recurrencia locoregional. Se ha confirmado recientemente que en niños con diagnóstico prepuberal frecuentemente padecen de enfermedad más avanzada (extensión extra tiroidea y metástasis linfática y a distancia) comparada con adolescentes o púberes y éstos se ven beneficiados con la aplicación de Iodo radioactivo posterior a la cirugía. La detección de las micro metástasis pulmonares pasa inadvertida en radiografías y tomografías de tórax, únicamente con la evidencia de un escaneo con ¹³¹I se detectan estas metástasis que permanecen silentes después de la tiroidectomía y ablación.^{10, 44} El tratamiento depende de la edad y peso del paciente con dosis medias de 100 mCi; la dosis acumulada puede llegar a ser hasta de 800 mCi. Este tratamiento tiene como objetivo eliminar la enfermedad residual del tejido tiroideo e incrementar la sensibilidad del mismo para detectar en suero el biomarcador Tg en la recurrencia de la enfermedad. El propósito de la terapia con Iodo radioactivo es finalmente incrementar la supervivencia.^{25, 45, 46}

El uso de Radiación fue propuesto como terapia en 1946, más sin embargo se observa una adecuada respuesta con el ¹³¹I para todos los cánceres de tiroides, evitando así segundas neoplasias y la fibrosis pulmonar ocasionada por la Radioterapia.²³ Estudios múltiples han concluido que la toxicidad a largo plazo del ¹³¹I carece de sustento sobre los beneficios que brinda al reducir la incidencia de recurrencias de la enfermedad, en realidad no se han reportado complicaciones graves asociadas al uso a largo plazo, los efectos adversos más frecuentemente reportados son náuseas, vómito, cefalea, rash, fatiga y dificultad respiratoria

ninguna con una incidencia mayor del 5%, efectos adversos transitorios son oligoespermia, incremento en los niveles de FSH.^{10, 25, 38}

El uso de ¹³¹I está propuesto de rutina por algunos expertos en pacientes con tumores T3 o extensa invasión regional (N1a o N1b), estudios publicados que muestran que pacientes con la presencia de metástasis pulmonares iodo-sensibles se ven beneficiados con el tratamiento de ¹³¹I, presentando completa remisión particularmente en lesiones microscópicas pulmonares.^{38, 49}

La preparación para la administración de ¹³¹I requiere previamente una TSH arriba de 30 mU/L para facilitar la asimilación. La mayoría de los niños alcanzarán éstos niveles posterior a 14 días de tratamiento con LT4.^{21, 47}

Complicaciones postoperatorias ocurren un 15% de los pacientes, éstas incluyen disfunción temporal de las cuerdas vocales (no parálisis), hipoparatiroidismo en ocasiones permanente, disfunción del nervio facial, hipotiroidismo, la necesidad de suplementos de hormonas tiroideas posterior a la tiroidectomía subtotal son determinados por los niveles postoperatorios de TSH y la presencia de anticuerpos microsomales. Las complicaciones por irradiación del cuello incluyen fibrosis, pérdida temporal del gusto.³⁸

Los objetivos del tratamiento del Cáncer diferenciado de Tiroides son.³⁸

1. Mantener la tasa de baja mortalidad de la cual gozan los niños actualmente con cáncer diferenciado de Tiroides.
2. Reducir las potenciales complicaciones del tratamiento, esto se refiere a identificar tempranamente a los niños que van a requerir de un tratamiento agresivo desde el inicio de la terapia de acuerdo a las manifestaciones clínicas y la respuesta a manejo inicial. Determinando estadio pre y post operatorio (utilizando la clasificación TNM) y seleccionando a los niños que requieren del uso de ¹³¹I.
3. Los pacientes de alto riesgo, aquellos con historia familiar de Cáncer diferenciado de Tiroides, exposición a radiación; deben de evaluarse apropiadamente, recibir tratamiento agresivo, tener seguimiento, estudio genético para determinar mutaciones de alto riesgo.

Se reportan tasas de recurrencia a 5 años hasta del 34% en carcinoma papilar y folicular. Y una tasa de supervivencia del 98-99% a 5 años.^{11, 24}

Los factores pronósticos dependen de la invasión capsular, invasión a tejidos blandos circundantes, márgenes de la pieza quirúrgica positivos, localización del tumor en el momento del diagnóstico, edad del diagnóstico, la presencia de metástasis pulmonares.^{25, 48, 49}

SEGUIMIENTO POSTERIOR A LA CIRUGÍA.

El seguimiento con tiroglobulina y escaneo con I¹³¹ tiene un alto índice de sensibilidad en la detección de recurrencias. Se considera de buen pronóstico cuando después 6 a 12 meses del tratamiento quirúrgico inicial el gammagrama con ¹³¹I presenta escaneo negativo, los niveles de tiroglobulina son indetectables, y los anticuerpos antitiroglobulina ausentes.⁴⁶ El examen clínico además del escaneo con Tomografía Computada tienen menor sensibilidad y especificidad en la detección de recurrencias de carcinoma diferenciado de tiroides. Los factores asociados con mayor índice de recurrencia son: sexo masculino, estadio del tumor III y IV, histopatología folicular, multifocalidad, invasión extratiroidea, no haber recibido tratamiento con I¹³¹. La sobrevivencia a 20 años con una sola recurrencia es del 58-89%.³⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Cáncer de tiroides en niños es un padecimiento extremadamente infrecuente y se ha reportado dentro del grupo de tumores raros en niños. Generalmente se reportan en conjunto con los cánceres tiroideos de adultos. Sin embargo en los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de estos tumores.

En Latinoamérica existen pocos reportes de Cáncer de Tiroides, evolución clínica, manejo quirúrgico, seguimiento y sobrevida en estos pacientes.

En México existen dos reportes de Cáncer de niños en Pediatría, uno enfocado al manejo médico y el último al manejo quirúrgico; mencionando la necesidad de

reintervención, las complicaciones más frecuentes y el pronóstico; acertando en que la piedra angular del tratamiento es la resección completa de la lesión asociada a la terapia con radioiodo.

Existe aún controversia acerca del manejo quirúrgico ideal inicial en la edad pediátrica, considerando resecciones parciales en determinados casos y resecciones totales y agresivas en otros; de acuerdo al tamaño de la lesión y extensión.

En nuestro país se ha realizado un solo estudio relacionado con la patología en pacientes en edad pediátrica con orientación quirúrgica, por lo que es ineludible analizar nuestra población, la evolución clínica, tratamiento quirúrgico brindado y evolución posterior, así como seguimiento, factores de riesgo para recidiva y sobrevida del cáncer diferenciado de tiroides. Surgiendo la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la experiencia en el manejo quirúrgico para el cáncer diferenciado de tiroides en nuestra institución?

JUSTIFICACIÓN:

El cáncer diferenciado de tiroides en niños tiene un comportamiento biológico diferente que en el adulto, con una incidencia estimada en niños de 0.2 a 3 casos por millón y debido a que hay pocos reportes en el país de esta patología en niños se decide realizar una revisión de la casuística en el hospital para conocer la evolución clínica pre y postquirúrgica, el tratamiento quirúrgico inicial, la recidiva y necesidad de reintervención quirúrgica de los pacientes tratados en la institución.

MAGNITUD:

Se ha reconocido que el cáncer diferenciado de tiroides en niños recibiendo el tratamiento adecuado y oportuno tiene una sobrevida reportada de más del 90% a 5 años en las series de países desarrollados y de un 70% en Latinoamérica, reportándose en México un índice de reoperación del 60% en pacientes pediátricos atribuyendo este problema al diagnóstico tardío de la enfermedad y a la falta de

experiencia quirúrgica en el manejo por tratarse de una patología rara; por lo que es importante diagnosticar tempranamente y brindar un manejo inicial adecuado ante la sospecha de un nódulo tiroideo con potencial maligno.

IMPACTO:

Debido a que se cuenta con un solo reporte a nivel nacional de esta patología en este grupo etario con enfoque quirúrgico, es necesario reportar nuestra experiencia quirúrgica en el manejo de cáncer de tiroides en pacientes pediátricos.

TRASCENDENCIA:

Se cuenta con información primordialmente reportada en adultos acerca del manejo del cáncer diferenciado de tiroides existiendo controversias en el tratamiento quirúrgico radical en niños por lo que analizar nuestra experiencia quirúrgica y el índice de recidiva nos ayudará a esclarecer factores asociados.

FACTIBILIDAD:

Éste estudio es factible de ser realizado ya que en el hospital se cuenta con servicios como el de Endocrinología Pediátrica y la Clínica de Oncología quirúrgica pediátrica, métodos adecuados de imagen y bioquímicos para el diagnóstico y con lo necesario para el tratamiento médico/quirúrgico de los pacientes pediátricos con patología tiroidea con sospecha y confirmación de malignidad, así como el seguimiento de la evolución posterior a la administración de Iodo radioactivo.

VULNERABILIDAD:

Debido a que es una patología rara, el estudio se realizará de forma retrospectiva.

OBJETIVO GENERAL:

- Conocer la experiencia quirúrgica en la población pediátrica con cáncer diferenciado de tiroides en la UMAE, Hospital de pediatría CMNO.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar las variables sociodemográficas de la población de pacientes de cáncer de Tiroides.
- Estimar la frecuencia de cáncer diferenciado de tiroides en la población pediátrica en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.
- Identificar factores asociados en la recidiva de los pacientes diagnosticados con cáncer diferenciado de tiroides.
- Observar la sobrevida de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides a corto plazo en esta población.

HIPÓTESIS:

Este trabajo es descriptivo por lo que no requiere hipótesis.

MATERIAL Y MÉTODOS:

▪ DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo y retrospectivo.

▪ TEMPORALIDAD

01 de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2015

▪ UNIVERSO DE TRABAJO

El Expediente clínico del paciente con diagnóstico histopatológico de Cáncer diferenciado de tiroides que ingresó a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente de la ciudad de Guadalajara, Jalisco en el periodo de tiempo establecido.

▪ CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se requiere un cálculo de muestra ya que se incluirán el total de pacientes que

cumplan con los criterios de inclusión, el tipo de muestra será no probabilístico por conveniencia de casos consecutivos.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

- ✦ **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Expedientes de Pacientes con Diagnóstico histopatológico de cáncer diferenciado de Tiroides que hayan sido sometidos a intervención quirúrgica en el Hospital de Pediatría del 1 de Enero 2008 al 31 de Diciembre 2015.

- ✦ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

1. Expedientes de Pacientes intervenidos quirúrgicamente en otros hospitales.
2. Pacientes con expediente clínico incompleto.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

- **VARIABLES INDEPENDIENTES**

- Estadio del Cáncer de Tiroides según la clasificación TNM.
- Recidiva.

- **VARIABLES DEPENDIENTES**

- Tiroglobulina prequirúrgica.
- Tiroglobulina postquirúrgica.
- Anticuerpos Antitiroglobulina prequirúrgica.
- Anticuerpos Antitiroglobulina postquirúrgica para identificar recidiva.
- BAAF prequirúrgica.

- **VARIABLES INTERVINIENTE**

- Edad.
- Sexo.
- Antecedente Familiar.
- Tipo Histológico: Cáncer papilar de tiroides, Cáncer papilar variante folicular, Cáncer folicular.

- Tipo de Cirugía: Hemitiroidectomía, Tiroidectomía subtotal, Tiroidectomía Total.
- Ciclos de ablación con I^{131}
- Gammagrama con yodo radiactivo postquirúrgico.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala de medición	Unidades de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre la mujer en los seres humanos.	Femenino Masculino	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino -- 0 Masculino - 1
Edad	Tiempo que ha vivido un ser desde su nacimiento.	Tiempo en años que transcurre desde el nacimiento al diagnóstico.	Independiente	Cuantitativa Continua.	1 a 16 años.
Historia Familiar de Ca de de Tiroides.	Antecedente de cáncer de tiroides en familiares de 1er grado.	Presente o ausente.	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si -- 1 No -- 0
Tiroglobulina Prequirúrgica.	Proteína yodada sintetizada en la tiroides en respuesta a la TSH, precursora de T3 y T4.	Marcador tumoral que se eleva en el Cáncer de tiroides.	Independiente	Cuantitativa Continua.	0.1..... ω
Tiroglobulina postquirúrgica.	Proteína yodada sintetizada en la tiroides en respuesta a la TSH, precursora de T3 y T4.	Marcador tumoral que se eleva en el Cáncer de tiroides en este caso. Útil en la detección de recidiva.	Independiente	Cuantitativa Continua.	0.1..... ω
Anticuerpos Antitiroglobulina Prequirúrgica.	Anticuerpo contra la Tiroglobulina detectados en las tiroiditis autoinmunes.	Marcador tumoral útil en la detección de cáncer diferenciado de tiroides antes de la cirugía.	Independiente.	Cuantitativa Continua.	0.1..... ω
Anticuerpos Antitiroglobulina Prostquirúrgicos	Anticuerpo contra la Tiroglobulina detectados en las tiroiditis autoinmunes.	Marcador tumoral útil en la detección de recidiva del cáncer de tiroides.	Independiente	Cuantitativa Continua.	0.1..... ω

BAAF prequirúrgica.	Extracción de tejido con una aguja fina para su análisis.	Biopsia por aspiración con aguja fina del nódulo tiroideo antes de la cirugía.	Independiente	Cualitativa Nominal Tricotómica.	- Positiva a malignidad. - Negativa a Malignidad. - No concluyente.
Tipo de Cirugía realizada.	Es la práctica que implica manipulación de estructuras anatómicas con un fin médico; bien sea diagnóstico ó terapéutico.	Cirugía realizada para tratamiento de la neoplasia tiroidea.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	Hemi tiroidectomía. Tiroidectomía total (TT). TT + Exploración lateral de cuello. TT + Exploración radical de cuello.
Tipo histopatológico de Cáncer Diferenciado de Tiroides.	Tumor maligno originado por el desarrollo anormal e incontrolado de ciertas células que invaden y destruyen la glándula tiroides.	Es la forma más común del cáncer tiroideo e incluyen el carcinoma papilar, papilar variante folicular y el carcinoma folicular.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	- Carcinoma Papilar. - Carcinoma Papilar variante folicular. - Carcinoma Folicular.
Estatificación TNM	Sistema internacional de estadificación del cáncer que se basa en la el Tumor primario, diseminación a nódulos linfáticos y presencia de metástasis.	Estadificar a los pacientes con carcinoma tiroideo de acuerdo al sistema TNM	Independiente	Cualitativa Ordinal	T: Tumor primario. N: Nódulos M: Metástasis a distancia
Gammagrama postquirúrgico.	Estudio de imagen en el cual se suministran dosis bajas de radioisótopo intravenoso para ver su distribución en algún órgano en específico.	Gammagrama tiroideo postquirúrgico en búsqueda de tejido tiroideo residual y metástasis.	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Normal. Sospechoso de recidiva.
Ciclos de ablación con ¹³¹ I	Isótopo radioactivo del yodo, producto principal de la fisión nuclear del uranio y plutonio,	Método diagnóstico y tratamiento para el cáncer de tiroides, se administra de forma oral y su concentración en	Independiente	Cuantitativa Continua.	1 2 3

	elemento que emite radiación cuyo principal uso es el médico.	la tiroides es alta ocasionando destrucción de células tiroideas (incluidas las carcinoides)			
Recidiva	Reaparición o retorno de la enfermedad después de haberse curado.	Detección de cáncer de tiroides posterior a la ausencia de actividad tumoral por gammagrama con ¹³¹ I	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si. No.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- El análisis fue realizado con el programa R (3.2.3). Se evaluaron datos faltantes, eliminando las variables que presentaban estos mayor de 5% (siendo las eliminadas tiroglobulina prequirúrgica y Anticuerpos antitiroglobulina prequirúrgicas), los datos faltantes inferiores a esta proporción fueron completados por imputación múltiple con el paquete MICE.

- Se analizaron las variables numéricas continuas con gráficas de comparación de cuantiles (qqPlot) para evaluar distribución normal de las mismas. Las variables numéricas continuas que mostraron distribución normal son reportadas en medias y desviación estándar.
- Aquellas que muestran una distribución diferente de la normal son expresadas en medianas y rangos.
- Las variables categóricas son representadas en proporciones, medianas y rangos.
- Se realizó prueba exacta de Fisher para los datos categóricos de clasificación de TNM y la presencia de recidiva, utilizando R versión 3.2.3, y R commander 2.3-0.
- La gráfica de supervivencia se realizó con gráfica de Kaplan Meier, IC 95%.
- La recopilación de datos se realizó en Excel versión 2010.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

- La presente investigación se considera sin riesgo ya que solo se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados.
- Se considera lo establecido en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y se da cumplimiento a los artículos 13 y 14, del título segundo y de acuerdo al artículo 17 de la misma ley.
- Se respetará la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes. Los resultados únicamente serán con fines de investigación.
- En este estudio se respetan los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en Helsinki; Finlandia, junio 1964 con sus actualizaciones correspondientes en las Asambleas de: Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, Washington 2002, Seúl 2008, Fortaleza 2013, sobre los principios éticos para

la investigación médica en seres humanos.

- El protocolo fue sometido a revisión del Comité Local de Investigación y Ética en investigación en salud (CLIEIS) de la UMAE Centro Médico Nacional Hospital del Bajío con número de folio: **2016-1002-37**

DESARROLLO DEL ESTUDIO:

- Previo al inicio del estudio, se solicitó autorización del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud (CLIEIS) de la UMAE Centro Médico Nacional Hospital del Bajío.
- Revisión de expedientes tanto físicos como electrónicos de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que cumplieron con los criterios de inclusión.
- Recolección de los datos en un instrumento diseñado para la recabar la información sobre las variables de interés (anexo 1).
- Una vez recolectada la información se vaciará en una base de datos Excel v. 2010 para su análisis.
- Finalmente se obtuvieron las conclusiones del trabajo de acuerdo a los resultados del análisis estadístico.
- **Recursos materiales:**
 - Archivo y expediente clínico.
 - Hoja de recolección de datos, computadora para capturar datos, impresora y material de escritorio.
- **Recursos humanos:**
 - Con la participación del director de tesis: Dra. Gabriela Ambriz González.

- Asesor clínico: Dra. Carmen Leticia Santana Cárdenas.
- Asesor metodológico: Dr. Jorge Alberto Mujica Guevara.
- **Recursos financieros:**
 - Los propios del investigador.
 - No fue necesario apoyo financiero extra para la realización de este protocolo.

RESULTADOS.

Se recabaron datos de expediente físico y electrónico de 17 pacientes, de la UMAE Centro Médico Nacional de Occidente Hospital de Pediatría que cumplieron con los criterios de inclusión.

De los cuales 13 pacientes correspondieron al sexo femenino y 4 al sexo masculino, como podemos ver en la Figura 1. con una distribución por genero de 76.4% del sexo femenino y 23.6% masculino, con rangos de edad de 5 a 15 años, con una

mediana de 14 años, en cuanto a rangos de edad por género Femenino de 13 a 15 años y Masculinos de 5 a 15 años (Fig. 3).

En cuanto a antecedentes familiares 2 pacientes (12%) presentaron historia familiar de cáncer de tiroides y 15 (88.2%) sin historia familiar. Se encontraron 6 (35.3%) pacientes en la etapa prepuberal y 11 (64.7%) pacientes en la etapa postpuberal (Fig. 2). En 8 pacientes (47%) no se encontraron antecedentes de enfermedad tiroidea previa y en 9 pacientes (53%) contaron con enfermedad tiroidea previa.

A la exploración física se detectó un nódulo tiroideo 3.6 cm de diámetro promedio y adenopatías con una mediana de 2 ganglios con un tamaño promedio de 1.07 cm; los bordes de las adenopatías fueron regulares en 15 (88.2%) e irregulares en 2 (11.8%), la consistencia de las adenopatías fue blanda en 2 casos (11.8%), firme en 3 (17.6%) y pétreas en 12 (70.6%).

La valoración ultrasonográfica prequirúrgica reportó un rango de nódulos tiroideos de 1-3 por paciente, con una mediana de 1. La media del diámetro de los nódulos fue de 36.17 mm (Fig. 4). La ecogenicidad del nódulo fue homogénea en 3 casos (17.6%) y heterogénea en 14 (82.4%). Se realizó BAAF en 14 pacientes (82.3%), de las cuales solo en 3 (21.4%) con sospecha de malignidad, 6 (42.8%) indeterminadas y 5 negativas para malignidad (29.4%).

La cirugía inicial seleccionada fue Hemitiroidectomía en 6 pacientes (35.3%), tiroidectomía total en 9 casos (53%) y tiroidectomía total con exploración lateral de cuello en 2 casos (11.7%). (Fig. 5).

En 12 pacientes se requirió reintervención quirúrgica (70%) de los cuales a 5 se les realizó hemitiroidectomía contralateral (41%), a 6 pacientes tiroidectomía total de tejido residual con exploración lateral de cuello (50%) y a un paciente se le realizó tiroidectomía total de tejido residual de lecho quirúrgico (al que se le había realizado previamente tiroidectomía total). (Fig. 6).

El tipo histológico más frecuentemente reportado en las piezas de patología enviadas posterior a la cirugía fue Papilar en 9 casos (53%), Papilar variante Folicular en 5 casos (29.4%), Folicular 2 pacientes (11.8%) y Medular en un paciente (5.8%). (Figura 7).

En cuanto a la evaluación del gammagrama tiroideo prequirúrgico se realizó solo a 9 pacientes (52.9%), de los cuales el 100% reportó un nódulo tiroideo hipocaptante o "frío". En el gammagrama tiroideo postoperatorio en el seguimiento fue negativo en 9 pacientes (53%) y positivo en 8 pacientes (47%); catalogándose éstos como recidiva aunada a marcadores bioquímicos. De éstos pacientes con recidiva a 6 se

les había realizado una Tiroidectomía total, a 2 hemitiroidectomía que requirieron hemitiroidectomía contralateral.

De los 9 pacientes en los que no se reportaron recidivas en el seguimiento, a 2 de ellos se les realizó en su primera cirugía tiroidectomía total más exploración lateral de cuello, 3 tiroidectomías totales y tampoco se encontró recidiva en 4 pacientes a los que se les realizó hemitiroidectomía. En 5 de ellos se detectó enfermedad residual requiriendo una segunda reintervención no relacionada con recidiva.

El tiempo postquirúrgico de recidiva tuvo un rango de 9 a 26 meses con una promedio de 12 meses. (Fig. 8) Presentando 4 pacientes (50%) captación en el lecho quirúrgico y cuello, 1 paciente con captación en adenopatía de cuello y axilar (12.5%), 1 paciente con captación supraclavicular parahiliar pulmonar (12.5%), otro paciente metástasis pulmonares (12.5%) y 1 paciente (12.5%) con captación a nivel óseo.

En 4 pacientes se realizó una segunda reintervención para resección de ganglios; en 3 de ellos exploración radical de cuello y en un paciente una exploración lateral de cuello. En 3 pacientes se reporta una tercera reintervención a uno de ellos se le realizó una toracotomía para resección de metástasis pulmonares, a 1 resección de adenopatía axilar y a otro vaciamiento ganglionar de cuello y supraclavicular.

En cuanto a los ciclos de ablación con ¹³¹I 16 pacientes recibieron dosis de 100 a 150 mCi, un único paciente con cáncer medular no recibió radioiodo. 9 pacientes recibieron 2 ciclos (53%) de 150 a 180 mCi, un paciente 3 ciclos (11.7%); con una Dosis Acumulada promedio de 225 mCi. Solo un paciente recibió quimioterapia por presencia de metástasis óseas.

Los valores de TSH prequirúrgica tuvieron una media de 2.16 mUI/L versus en el periodo postquirúrgico que la media fue de 77.20 mUI/L. (Fig. 9 y 10).

La T4 libre prequirúrgica tuvo una media de 1.84 mcg/dl vs 1.46 mcg/dl en el periodo postquirúrgico. (Fig. 11 y 12).

Los niveles de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina prequirúrgica se eliminaron por datos incompletos lo que no permite un análisis adecuado. Los niveles de tiroglobulina postquirúrgica tuvieron una media de 4.16 mcg/L. (Fig. 12) Y los anticuerpos antitiroglobulina postquirúrgicos tuvieron una media de 25.66 UI/ml. (Fig. 14)

El análisis no demostró relación estadística entre la recidiva y el estadio de la enfermedad según la clasificación TNM, tipo de cirugía inicial realizada o incluso tipo histológico del tumor.

En base a la clasificación TNM se encontraron 4 pacientes (23.5%) clasificados en T4 N1 M0; de los cuales 2 pacientes (50%) presentan recidiva. La extirpe histológica de 1 paciente fue tipo papilar y el otro de tipo papilar variante folicular.

En 6 pacientes (35.5%) se clasificaron en el grupo de T2 N1 M0; de los cuales 3 pacientes presentaron recidiva. De estos 3 pacientes la estirpe histológica reportada fue 1 papilar, 1 papilar variante folicular y 1 folicular.

3 casos (17.6%) se encontraron en estadio de T2 N0 M0; de los cuales 1 presentó recidiva que correspondió a un tumor folicular.

En estadio T1 N1 M0 hubo un solo caso (6%) y no presenta recidiva tratándose de un cáncer medular. Del estadio T1 N0 M0 hubieron 3 casos (17.6%) de los cuales 2 presentaron recidiva, uno con un tumor papilar y el otro papilar variante folicular. Únicamente destacando que de los 2 pacientes que se diagnosticaron con cáncer folicular de tiroides ambos recidivaron.

Concluyéndose no existe relación estadísticamente significativa entre el estadio tumoral según la clasificación TNM al diagnóstico y la recidiva; siendo la p mayor de 0.05, por lo que los resultados se deben al azar.

La sobrevida fue del 100% a 8 años; libres de enfermedad el 100% los primeros 9 meses y se estimó un riesgo de recidiva del 35% los primeros 15 meses. (Fig. 15).

DISCUSIÓN

Las enfermedades de la glándula tiroides son raras en la edad pediátrica; siendo las neoplasias aún más infrecuentes. El cáncer de tiroides es la neoplasia endócrina más común en éste grupo etario, Coran A y cols.¹ En nuestra población de estudio el sexo femenino fue el más frecuente así como la asociación con el estado puberal similar a lo reportado por Granados M y cols.²,

No se encontró relación en la historia familiar así como ningún paciente tenía el antecedente de exposición a radiación a diferencia de lo reportado por Lifshitz y cols.⁷

Se ha encontrado que los nódulos solitarios en la edad pediátrica tienen una prevalencia de malignidad hasta de un 50% 4 veces mayor que en el adulto, Guille y cols.⁸, manifestándose como un nódulo palpable en un examen físico de rutina y asintomático, datos que nos obligan a sospechar de una neoplasias tiroidea; en nuestra serie de pacientes el 100% se presenta con un nódulo tiroideo palpable a la exploración física sin síntomas asociados; así como adenopatías de consistencias firmes o pétreas como lo menciona Rivkees y cols.⁹ en su evaluación de nódulos tiroides en el 2015.

En la evaluación de los nódulos tiroideos se ha considerado el ultrasonido como una herramienta útil para sospechar malignidad teniendo en cuenta la ecogenicidad del nódulo, presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares con hipervascularidad intranodular; etc, pero con baja sensibilidad y especificidad aun así es de gran ayuda para la guía de biopsias por lo que representa una herramienta fundamental para el diagnóstico según se comenta por Carachi y cols.¹⁰ En nuestro estudio la ecogenicidad del nódulo fue sugestiva de malignidad pero las biopsias por aspiración con aguja fina no demostraron ser una herramienta útil en el diagnóstico, contrario a lo que se reporta por Carachi y Grosfeld¹⁰ en el diagnóstico oportuno de cáncer de tiroides ante la sospecha de un nódulo tiroideo con potencial maligno la BAAF es de gran utilidad.

Los valores de TSH y T4 Libre pre y postquirúrgicos obtenidos fueron útiles para identificar enfermedad tiroidea previa y durante el seguimiento post resección para evaluar los niveles de TSH para la administración exógena de hormona tiroidea corrigiendo el hipotiroidismo post resección que es una complicación irreversible de la tiroidectomía total, además de aseverar los títulos adecuados para la eficacia del tratamiento con ¹³¹I y en el seguimiento confirmar su supresión para disminuir el riesgo de recidiva tumoral según menciona Taylor y cols.¹¹

Los niveles de Tiroglobulina postquirúrgica así como los de anticuerpos antitiroglobulina son útiles para determinar recidiva de la enfermedad según Acharya y cols.¹⁷ estos marcadores bioquímicos fueron de gran utilidad en el estudio aunados al gammagrama para el diagnóstico de recidiva tumoral. Determinándose a los pacientes con recidiva tumoral a aquellos con gammagrama con captación locoregional o a distancia más marcadores bioquímicos positivos con (valores mayores de Tiroglobulina a 25 mcg/L y Anticuerpos antitiroglobulina > a 20 UI/ml) así como lo menciona Granados y cols.¹³ en el 2014, teniendo las recaídas locoregionales como las más frecuentes.

Entre el 10-25% de los pacientes se presentan con metástasis pulmonares al momento del diagnóstico según Radovick y cols.²⁸, pero en nuestros pacientes no se detectó ninguna metástasis al momento del diagnóstico. El tipo histológico más frecuente fue el papilar en nuestra serie en un 53% a diferencia de lo que reporta Geng y cols.²³ que en fue el cáncer papilar el 80% de los casos.

La intervención quirúrgica se realizó de acuerdo a la clasificación TNM que se enfoca en la el tamaño de la tumoración y la presencia de ganglios sospechosos de

malignidad según se refiere por Grigsby y cols.²⁵ al igual que Grigsby y cols. en nuestro pacientes sin adenopatias palpables se decidió realizar exploración ganglionar quirúrgica solo en aquellos pacientes en que se sospeche de recidiva de la enfermedad. Lo cual se apoya en que no se mejora la sobrevida si se realiza linfadenectomía de forma profiláctica como lo menciona Granados y cols.¹³

En cuanto a la evaluación del gammagrama tiroideo prequirúrgico se realizó solo a 9 pacientes (52.9%), de los cuales el 100% reportó un nódulo hipocaptante o “frío” como lo reporta Mussa y cols.²⁷ Y el gammagrama postquirúrgico fue herramienta determinante para diagnóstico de recidiva así como los marcadores séricos también tomados en cuenta por Lando y cols.²⁸

En nuestra serie 8 pacientes (47%) presentaron recidiva en los 8 años de seguimiento y 9 estuvieron libres de ella (53%), con una tasa promedio de recidiva del 50% según Gigsby y cols.²⁵ con un rango de tiempo de 8 meses hasta 14 años en su seguimiento de treinta años.

De nuestros pacientes, 4 presentaron captación en el lecho quirúrgico y cuello (62.5%) sitio más frecuente de las recidivas Granados y cols.¹³ que reportan un 80-86%. 3 pacientes se manifestaron con lesiones pulmonares (37.5%), reportándose en la serie de Girsby y cols.²⁵ del 29%. Un paciente con captación a nivel óseo (12%) metástasis rara que se debe de tratar con altas dosis de ¹³¹I según Enomotoy cols.⁴⁸

CONCLUSIONES

1. La experiencia quirúrgica se plasma en los resultados, encontrando no hay impacto en la sobrevida o riesgo de recidiva en los pacientes con resecciones amplias iniciales vs. hemitiroidectomias siempre auxiliándonos en la planeación prequirúrgica de herramientas de imagen para determinar la

extensión de la lesión con invasión loco-regional o no y así realizar la cirugía de acuerdo a ella.

2. El cáncer de tiroides en niños y adolescentes es una entidad poco frecuente, con bajo riesgo de mortalidad pero alto índice de recidiva local, por lo que se debe reintervenir y realizar escisión de ganglios sospechosos o de tejido residual con sospecha de recidiva locoregional seguida de terapia con ¹³¹I lo que mejora el pronóstico.
3. En cuanto a las variables sociodemográficas de los 17 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO del IMSS en su mayoría fueron del sexo femenino, postpúberes, sin antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.
4. No se identificaron tampoco factores de riesgos como haber recibido radioterapia por enfermedad neoplásica previa o enfermedad tiroidea previa relevante.
5. La incidencia de Cáncer de Tiroides en niños en nuestro Hospital es de 2.1 casos nuevos por año.
6. No se identificaron factores asociados para la recidiva, descartando el estadio TNM, tipo Histopatológico, tipo de cirugía inicial, edad de presentación o sexo. El tamaño de muestra es pequeño, por lo que se debe continuar con el reclutamiento de nuevos casos para encontrar significancia estadística.
7. La sobrevida a 8 años es del 100%.
8. Con un riesgo de recidiva del 35% los primeros 15 meses.

GRAFICAS

Figura 1. Sexo

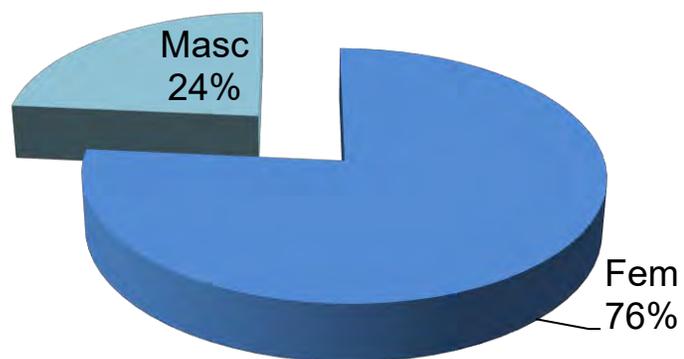


Figura 2. Estado Puberal

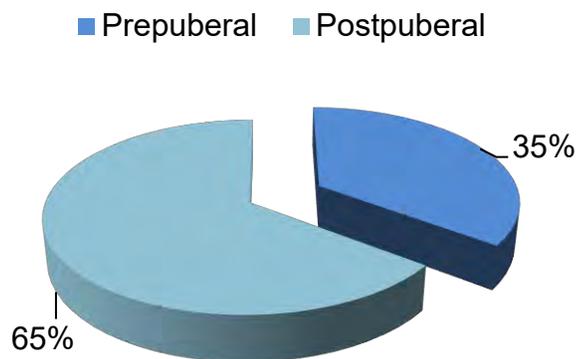


Figura 3.

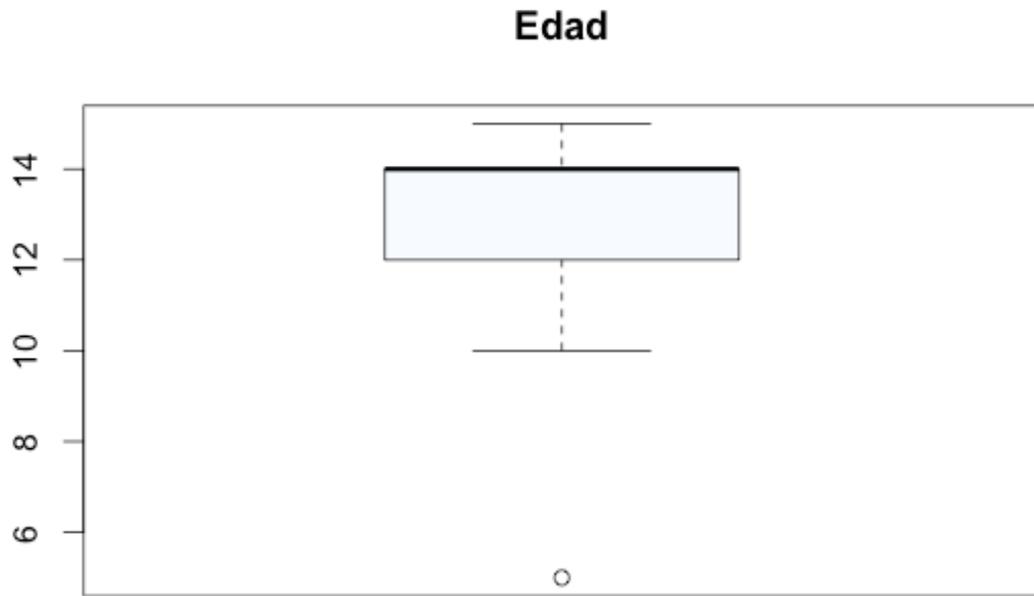


Figura 4. Nodulo tiroideo

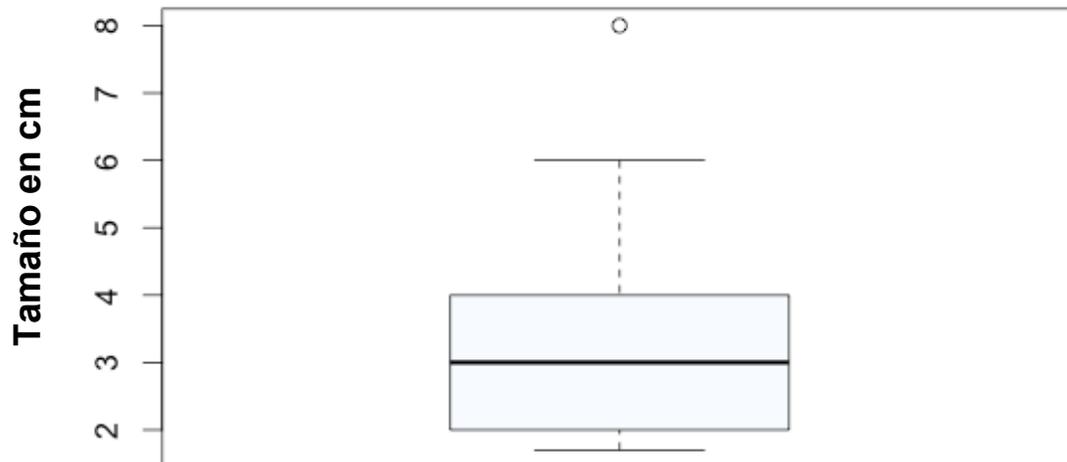


Figura 5. Tipo de Cirugía

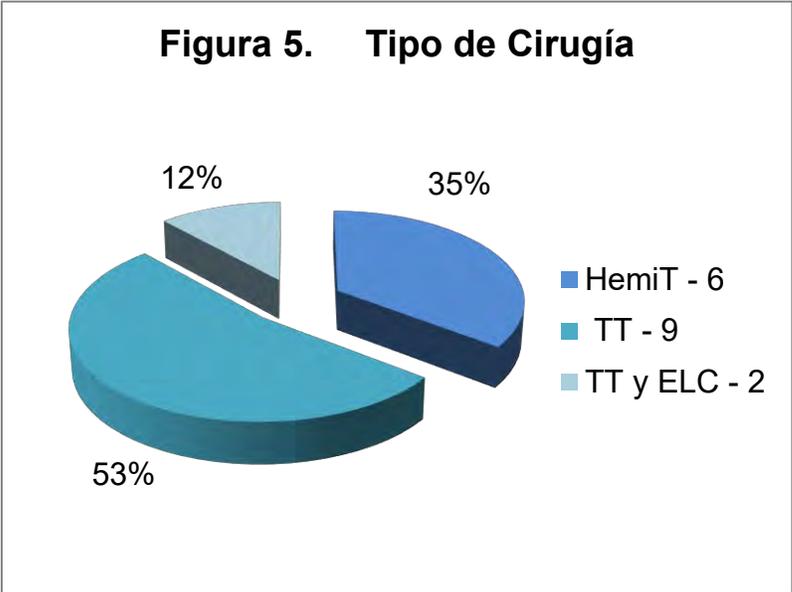


Figura 6.

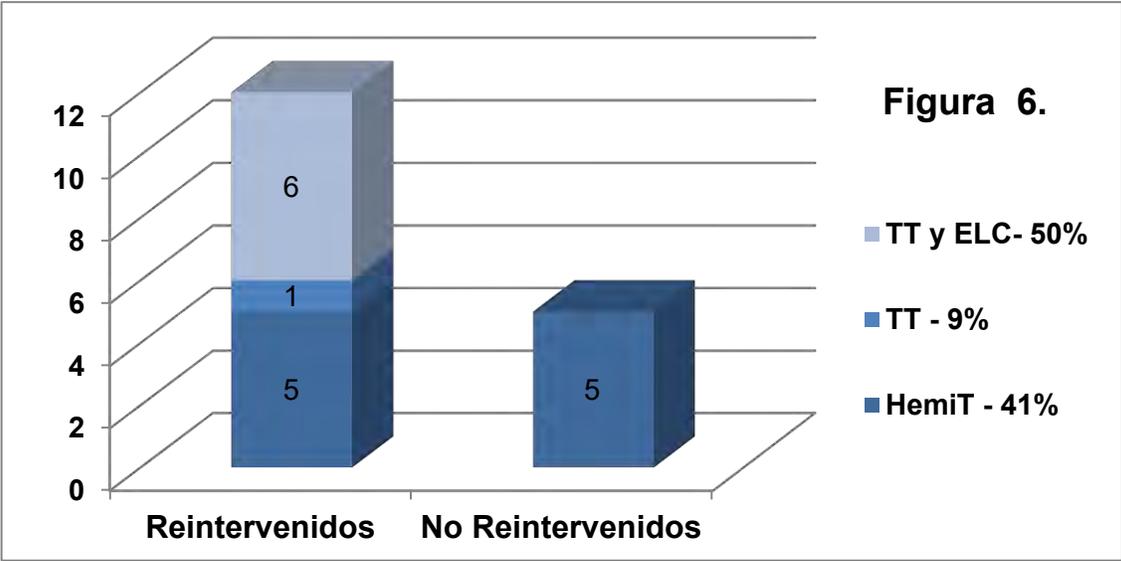


Figura 7. Tipo Histopatológico

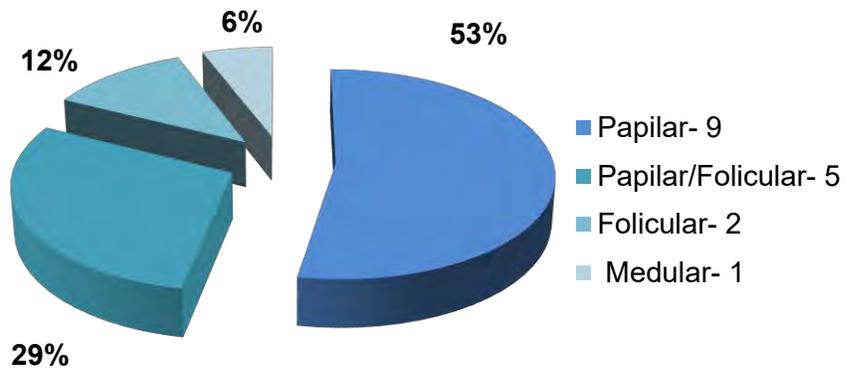


Figura 8. Tiempo de la recidiva

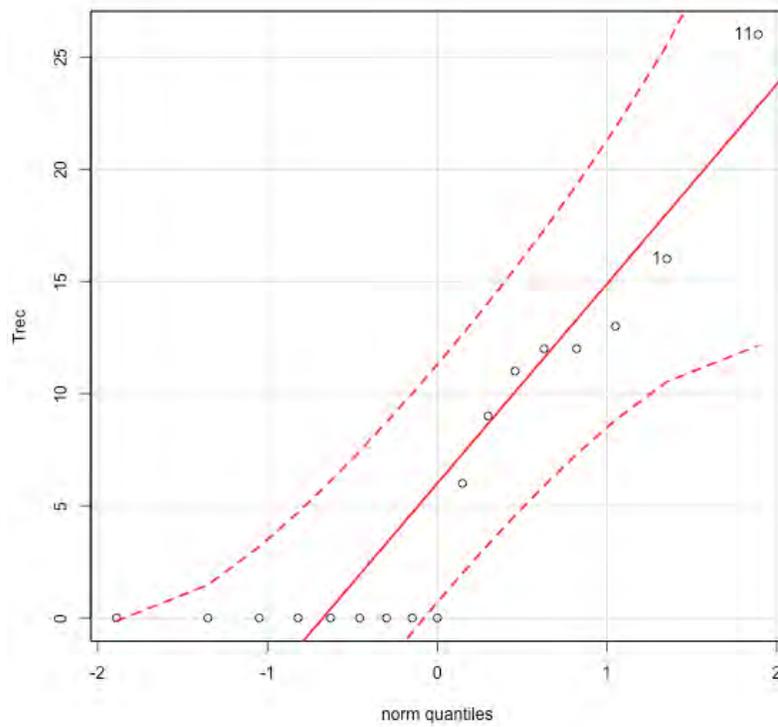


Figura 9. TSH prequirúrgica

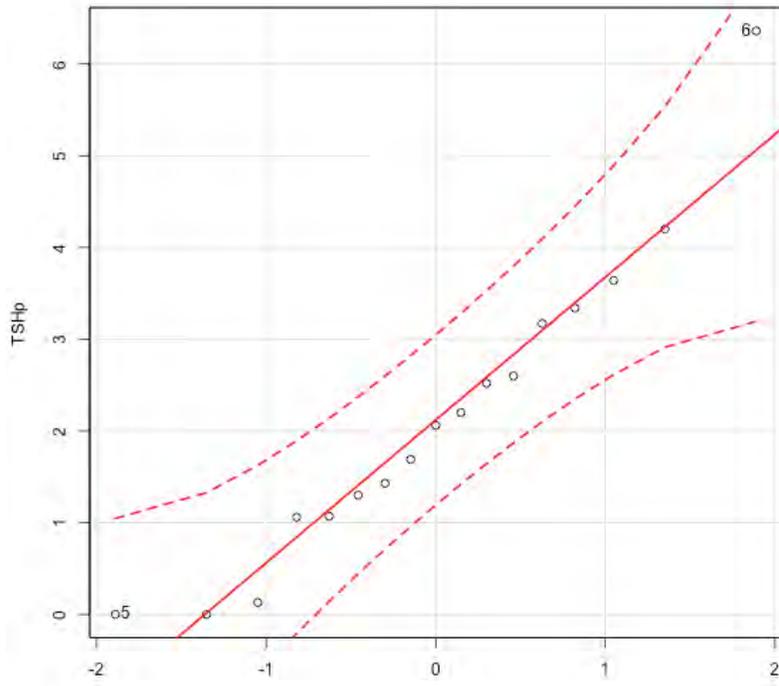


Figura 10. TSHt postquirúrgica

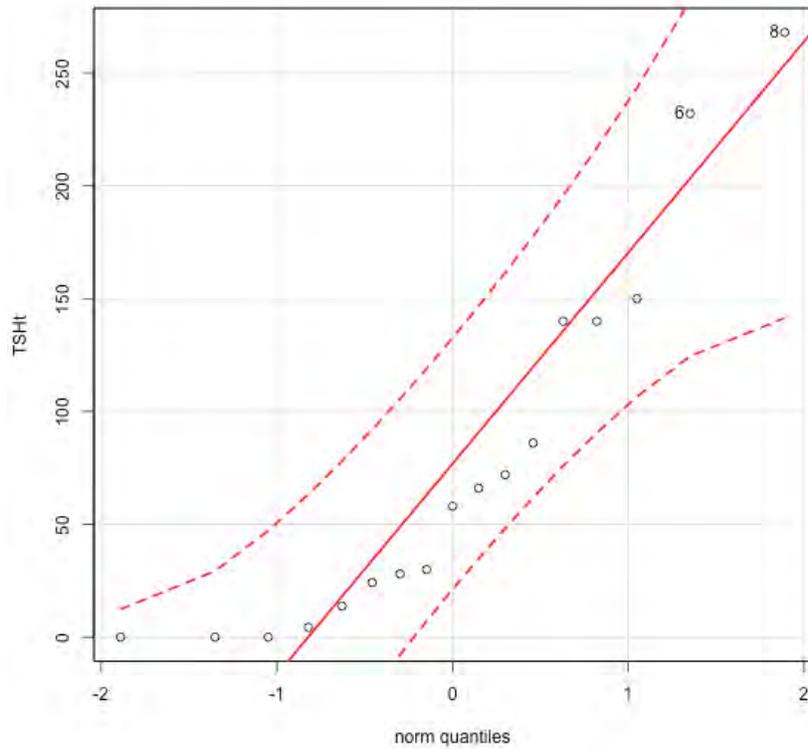


Figura 11. T4L Prequirúrgica

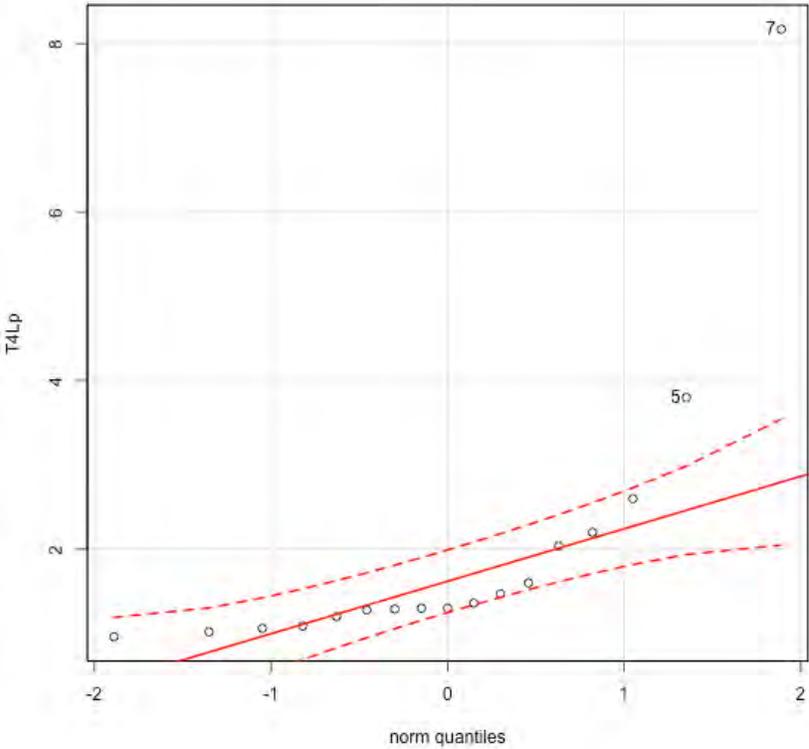


Figura 12. T4L Postquirúrgica

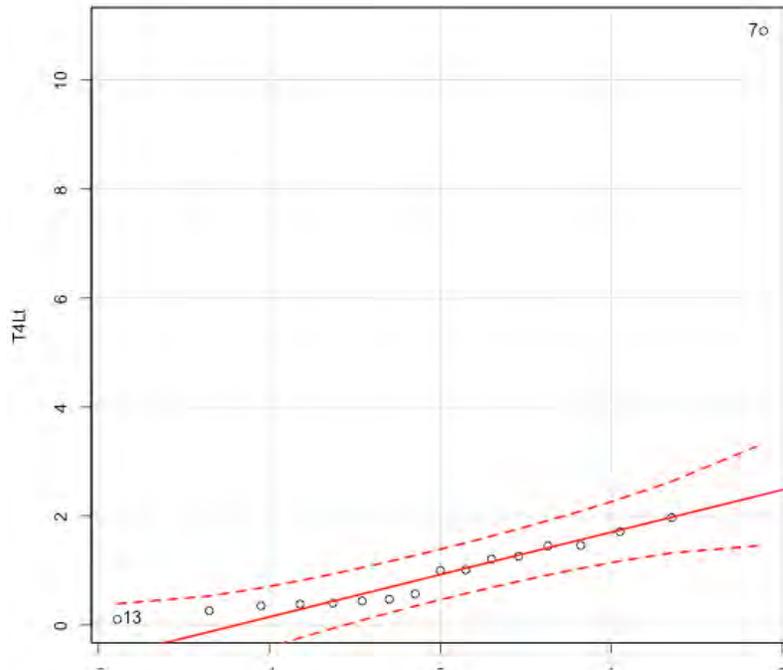


Figura 13. Tiroglobulina postquirúrgica

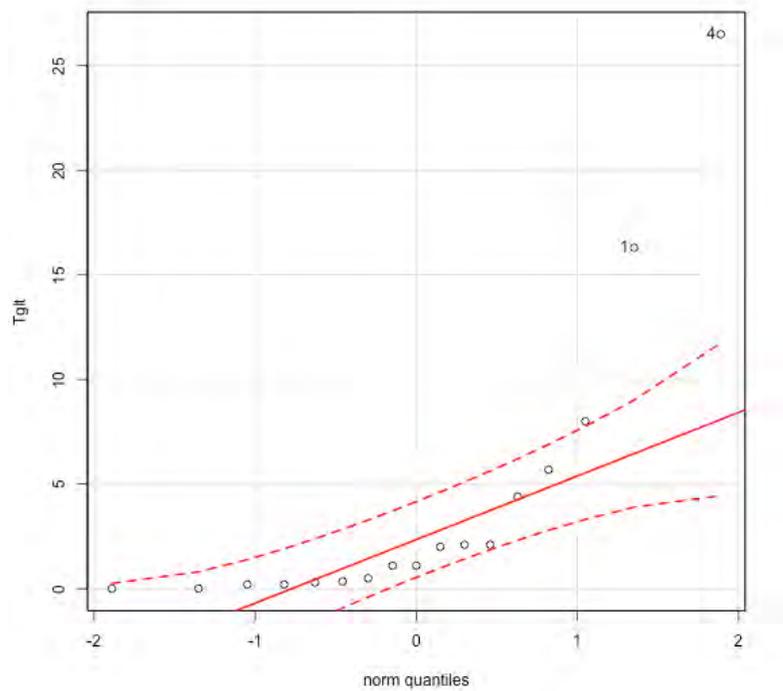


Figura 14. Ac. antitiroglobulina postquirúrgicos

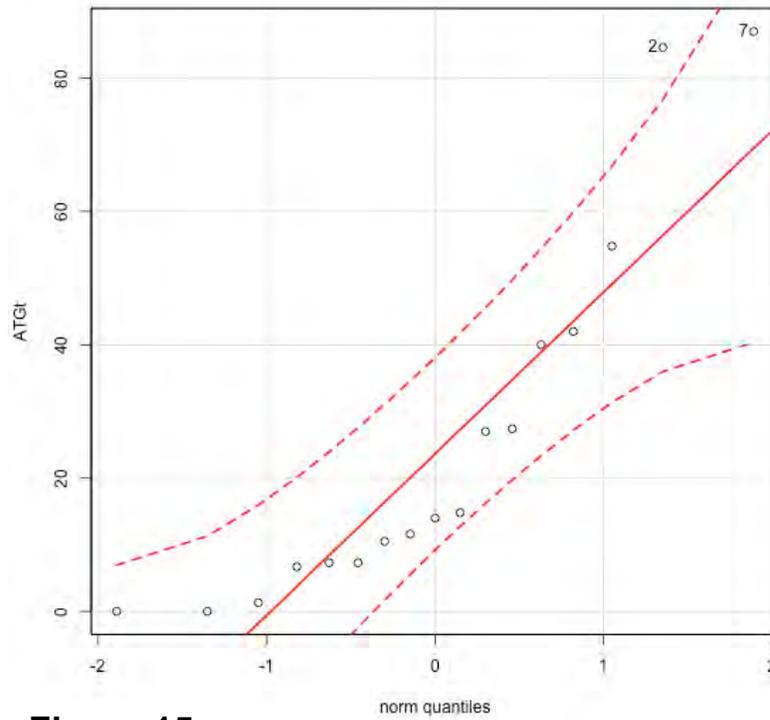
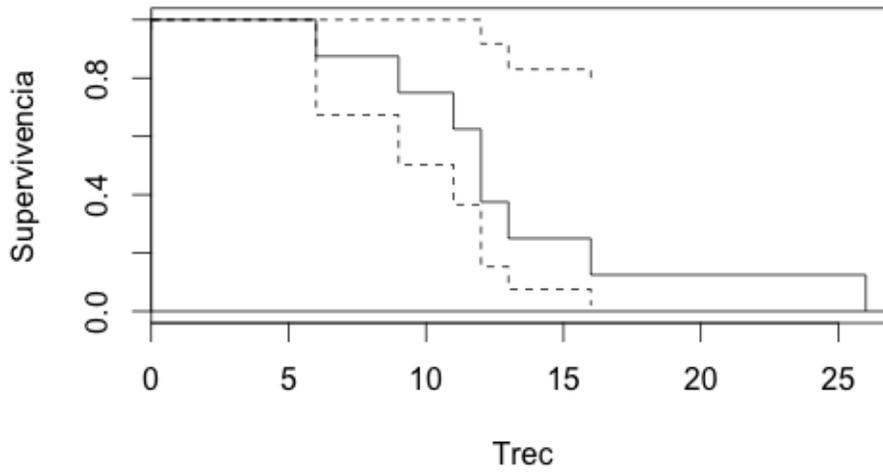


Figura 15.

Survival Curve



ANEXO I. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

MANEJO QUIRÚRGICO EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN LA EDAD PEDIÁTRICA”

Nombre _____ **Sexo** _____
Edad al Diagnóstico _____ **Estatus Puberal** _____

Factores de Riesgo: Familiares con Ca de Tiroides Sí___ No___ Exposición a Radiación Sí___ No___ Enfermedad Tiroidea previa Sí___ ¿Cuál? _____ o No___

Características clínicas del nódulo Tiroideo: Tamaño _____ cm Bordes Regulares___ Irregulares___ Consistencia Blanda___ Firme___ Pétrea___

Adenopatías cervicales: Múltiples_____ Localización Derecha _____
Izquierda_____ Tamaño_____cm Bordes Regulares___ Irregulares_____
Consistencia Blanda_____ Firme_____ Pétreas_____ Móvil_____

Función Tiroidea:TSH Preqx___Postqx___Tiroxina Preqx_____ Postqx_____

Marcadores Tumorales: Tiroglobulina Preqx_____ Postqx_____ Ac anti
tiroglobulina Preqx_____ Postqx_____

USG Nódulo Tiroideo: Número_____ Diámetro máx _____mm Ecogenicidad
Homogeneo_____ Heterogéneo_____

BAAF prequirúrgica: Positiva a malignidad Sí_____ No_____ No
concluyente_____

Tipo de Cirugía realizada: Hemitiroidectomía_____Tiroidectomía
subtotal_____ Tiroidectomía Total_____ TT + Exploración lateral de
cuello_____ TT + Exploración radical de cuello_____

Reintervención por recidiva: Tiroidectomía total_____
Exploración radical de cuello_____ Ambas_____

Tipo Histopatológico de Ca diferenciado de Tiroides: Carcinoma Papilar_____
Carcinoma Papilar variante folicular _____ Carcinoma Folicular_____

Estatificación TNM: T_____ N_____ M_____

Gammagrama postquirúrgico: Normal_____ Sospechosos de
Recidiva_____

Ciclos de ablación con ¹³¹I: Número_____

Radioterapia: Sí _____ No _____

Recidiva: Sí _____ Al cuanto tiempo _____
No _____

“MANEJO QUIRÚRGICO EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN LA EDAD PEDIÁTRICA”

CALENDARIO DE ACTIVIDADES	Mayo - Sept 2015	Oct 2015 Mayo 2016	Jun- Jul 2016	Ago- Sept 2016	Oct 2016	Nov 2016	Dic 2016
Recopilación Bibliográfica.	✓						
Elaboración del Protocolo.		✓					
Obtención de la Información.			✓				

Codificación de la Información.				✓			
Procesamiento de la Información.					✓		
Análisis.						✓	
Redacción de los resultados.							✓

BIBLIOGRAFIA.

1. Coran A., Adzick N., et. al. *Pediatric Surgery*. Chap 58. Childhood Disease of the Thyroid and Parathyroid Glands. Edit. Elsevier Saunders. 7th Ed. Philadelphia. 2012; 745-752.
2. Granados M., Estrada E., Apodaca A. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. *Cancerología*; 2009; 4: 65-71.
3. Quintero JL., Rojas EZ., Torres RJ., Valdez G. Cáncer tiroideo en niños en un hospital de 3er nivel. Una década de experiencia quirúrgica. *Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica*. 2015; 22 (4); 192-207.
4. Rivera-Hernández A., López-Beltrán AL., Nishimura-Meguro E., Garrido-Magaña E. Cáncer diferenciado de tiroides en población pediátrica: Experiencia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2010; 18(1); 30-33.
5. Cammarata-Scalisi F., Petrosino P., Arenas de Sotolongo A., et. al. Carcinoma de tiroides en niños y adolescentes. *Arch Pediatr Urug* 2008; 79(2).

6. Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology. Section III: Thyroid Disorders. Chap. 20. Thyroid Tumors in Children.* 5th Ed. Edit. Informa healthcare. New York, USA. 2007; 455-469.
7. Guille J. T., Opoku-Boateng A., et. al. Evaluation and Management of the Pediatric Thyroid Nodule. *The Oncologist* 2015;20:19–27.
8. Rivkees S. A. Evaluating the Rare and Predicting the Worst: Lessons for Thyroid Nodules. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS.* 2015; 167, 4:886.
9. Carachi R., Grosfeld J.L., Azmy A. *The Surgery of Childhood Tumors.* Chap. 17 Head and Neck Tumors. 17.6 Thyroid Tumors. 2nd Ed. Edit. Springer. Veralg Berlin. 2008; 353-376.
10. Handkiewicz D., Kropinska A. Efficacy and Safety of Radioiodine in the Treatment of Disseminated Differentiated Thyroid Cancer in Children. *European Oncology*, 2010;6(2):65–9.
11. Taylor A. J., Croft A. P., Palace A. M., et. al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: Results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int. J. Cancer*: 2009; 125, 2400–2405.
12. Bonachi L., Frazier A. L., Abrantes F., et. al. Increase in the Incidence of Differentiated Thyroid Carcinoma in Children, Adolescents, and Young Adults: A Population-Based Study. *J Pediatr* 2014;164:1481-5.
13. Granados M., León A., Guerrero F., et. al. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México.* 2014; 150:60-77.
14. Davies SM. Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) studies. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Jun 15;48(7):727-30.
15. Sklar C., Whitton J., Mertens A., Stovall M., et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3227.
16. Astl J., Chovanec M., Lukes P., et. al. Thyroid carcinoma surgery in children and adolescents – 15 years experience surgery of pediatric thyroid carcinoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2014; 78: 990–994.

17. Acharya S., Sarafoglou K., LaQuaglia M., Thyroid Neoplasms after therapeutic Radiation for Malignancies during Childhood or Adolescence. *Cancer* 2003; 97:2397–403.
18. Sinnott B., Schneider A., Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev.* 2010;31(5):756.
19. Krassas GE, Rivkees SA, Kiess W. Eds. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age. *Pediatr Adolesc Med.* 2007, vol 11, pp 210–224.
20. Fridman M., King-yin A., Krasko O., et. al. Morphological and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus: The influence of radiation exposure and the source of irradiation. *Experimental and Molecular Pathology* 2015; 98: 527–531.
21. Corrias A., Mussa A. Thyroid Nodules in Pediatrics: Which Ones Can Be Left Alone, Which Ones Must be Investigated, When and How. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(Suppl 1):57-69.
22. Radovick S., MacGillivray M. *Pediatric Endocrinology.* Part IV. Thyroid Disorders. Chap. 19. Thyroid Cancer in Children and Adolescent. Edit. Humana Press. New Jersey, USA. 2003; 327-342.
23. Geng J., Tai J., Wei B., et. al. The Etiology, Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. *Am J Biomed. Sci.* 2014; 6(4): 254-264.
24. Fletcher J., McGonial C. et. al. *Pediatric Endocrinology.* Chap. 7. Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence (Thyroid Neoplasia). 3th Ed. Edit. Elsevier Saunders. Philadelphia, USA. 2008; 245-250.
25. Grigsby P., Gal-or A., Michalki J. M., Doherty G M. Childhood and Adolescent Thyroid Carcinoma. *American Cancer Society* 2002; 05:724-9
26. Jatana K., Zimmerman D. Pediatric Thyroid Nodules and Malignancy. *Otolaryngol Clin N Am*, 2015; 48: 47–58.
27. Mussa A., De Andrea M., Motta M., et. al. Predictors of Malignancy in Children with Thyroid Nodules. *J Pediatr* 2015;167:886-92.
28. Lando A., Holm K., Krog A., et. al. Serum thyroflobulin as a marker of thyroid neoplasms after childhood cancer. *Acta Pediatr.* 2003; 92 (11):1284.

29. De Luca F., Aversa T., Alessi L., et. al. Thyroid nodules in childhood: indications for biopsy and surgery. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:48.
30. Papendieck P., Gruñeiro-Papendieck L., Venara M., et. al. Differentiated Thyroid Cancer in Children: Prevalence and Predictors in a Large Cohort with Thyroid Nodules Followed Prospectively. *J Pediatr* 2015; 167:199-201.
31. De Nicola H., Szejnfeld J., Logulo A. F., Flow Pattern and Vascular Resistive Index as Predictors of Malignancy Risk in Thyroid Follicular Neoplasms. *J Ultrasound Med* 2005; 24:897–904.
32. Mehta V., Nikiforov Y. E., Ferris R. L. Use of molecular biomarkers in FNA specimens to personalize treatment for thyroid surgery. Clinical Review. *Head Neck* 2013; 35: 1499–1506.
33. Buryk M., Monaco S. E., Witchel S. F., et al. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013, 77: 1697-1700.
34. Palme C., Wasseem Z., Eski S., et. al. Management and Outcome of Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130: 819-824
35. Granados M., Estrada E., Apodaca A. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. *Cancerología*; 2009; 4: 65-71.
36. Vaisman F., Corbo R., Vaisman M. Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents—Systematic Review of the Literature. Review Article. *Journal of Thyroid Research*. 2011, Article ID 845362, 7 pages.
37. Akkari M., Makeieff., Jeandel C., et. al. Thyroid surgery in children and adolescents: A series of 65 cases. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*; 2014; 131: 293–297.
38. Francis G. L., Waguespack S., Bauer A., et. al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer*. Thyroid. 2015 Jul; 25(7):716-59.
39. Katoh R., Sasaki J., Kurihara H., et. al. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70:1585-1590.

40. Dzepina D. Surgical and Pathological Characteristics of Papillary Thyroid Cancer in Children and Adolescents. *International Journal of Pediatrics*. Volume 2012, Article ID 125389, 6 pages.
41. Nixon I., Witcher M., Palmer F. L. et. al. The Impact of Distant metastases at Presentation on Prognosis in Patients with Differentiated carcinoma of the Thyroid Gland. *THYROID*. 2012; 22, (9) 884-889.
42. Federico K., Colmenares J., Paoli M. et. al. Metástasis Pulmonar Miliar como primera manifestación de Carcinoma de Tiroides bien diferenciado en niños. Caso Clínico. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2005; 3(1):35-39
43. Vaisman F., Corbo R., Vaisman M. Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents—Systematic Review of the Literature. Review Article. *Journal of Thyroid Research*. 2011, Article ID 845362, 7 pages.
44. Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V., et. al. Risk of Thyroid Cancer After Exposure to ¹³¹I in Childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 724 – 32.
45. Petric R., Besic H., Besic N., Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland. *World Journal of Surgical Oncology* 2014, 12:282
46. Kiernan C., Parikh A., Parks L., et al. Use of Radioiodine after Thyroid Lobectomy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does It Change Outcomes? *J Am Coll Surg* 2015; 220:617-625.
47. Lee D. Y., Seok J., Jeong W-J., et al. Prediction of thyroid hormone supplementation after thyroid lobectomy. *Journal of Surgical Research*, 2015; 193: 273-278.
48. Enomoto Y., Enomoto K., Uchino S. U., et. al. Clinical Features, Treatment, and Long-Term Outcome of Papillary Thyroid Cancer in Children and Adolescents Without Radiation Exposure. *World J Surg* 2012, 36:1241–1246.
49. Vaisman F., Alves D. Hosannah C., et. al. Prognostic factors of a good response to initial therapy in children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *Clinics* 2011;66(2):281-286