



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

***DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES TIROIDEAS  
EN SOBREVIVIENTES DE NEOPLASIAS  
POSTERIORES A LA RADIOTERAPIA EN CABEZA,  
CUELLO Y RADIACIÓN CORPORAL TOTAL  
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA DE ENERO 2010 A ABRIL DEL 2021.***

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
SUBESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DRA ELISA BARRIOS SANTOS**  
Residente de Endocrinología Pediátrica del  
Instituto Nacional de Pediatría. UNAM

**TUTOR:**

**DR. RAÚL CALZADA LEÓN**  
Jefe de Endocrinología Pediátrica  
Instituto Nacional de Pediatría



Ciudad de México 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**“DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES TIROIDEAS EN  
SOBREVIVIENTES DE NEOPLASIAS POSTERIORES A LA  
RADIOTERAPIA EN CABEZA, CUELLO Y RADIACIÓN CORPORAL  
TOTAL ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE  
ENERO 2010 A ABRIL DEL 2021”**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



**DR. RAÚL CALZADA LEÓN**  
Jefe de Endocrinología Pediátrica  
TUTOR DE TESIS

## ÍNDICE

Introducción .....	1-5
Planteamiento del problema.....	5-6
Justificación.....	6
Preguntas de investigación.....	6
Hipótesis.....	6
Objetivos generales y específicos.....	6-7
Diseño del estudio.....	7
Población.....	7-8
Criterios de selección.....	8
Variables.....	8-11
Recursos materiales y humanos.....	11
Metodología.....	11-12
Tamaño de la muestra.....	12
Plan de análisis estadístico.....	12-13
Consideraciones éticas.....	13
Cronograma de actividades.....	13
Resultados.....	13-20
Discusión de resultados.....	20-21
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	21-24

# **DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES TIROIDEAS EN SOBREVIVIENTES DE NEOPLASIAS POSTERIORES A LA RADIOTERAPIA EN CABEZA, CUELLO Y RADIACIÓN CORPORAL TOTAL ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2010 A ABRIL DEL 2021.**

## **INTRODUCCIÓN**

Una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adolescentes alrededor del mundo es el cáncer. Según las últimas estimaciones hechas por Globocan 2018, cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo de los cuales, más de 200,000 ocurren en niños y adolescentes. [1].

En México y de acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de incidencia (por millón) hasta el 2017 fueron: en promedio 89.6 a nivel nacional, derivado de una incidencia de 111.4 en niños (0 a 9 años) y 68.1 en adolescentes (10-19 años). Por grupo de edad, el grupo de 0 a 4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 135.8. [2].

Por sexo, 56% de los casos registrados corresponde al género masculino y 44% al femenino. La mayor tasa de mortalidad (6.79) ocurrió en adolescentes varones y la mayoría de los casos del RCNA fueron: leucemias (48%), linfomas (12%) y tumores del sistema nervioso central (9%) [2].

La sobrevida nacional en México en niños y adolescentes registrados en el RCNA es de 57%, en comparación con la de países con altos ingresos donde la probabilidad de sobrevida en la infancia y adolescencia es del 90% [2].

El tratamiento del cáncer infantil ha avanzado en las últimas décadas, la tasa de supervivencia de los pacientes a 5 años alcanza aproximadamente el 80% [3]. Sin embargo, tienen complicaciones tardías inducidas por la radioterapia. Las neoplasias malignas secundarias son los efectos tardíos más graves, que tienen un impacto significativo en el pronóstico del paciente y la calidad de la vida [4, 5].

El sistema endócrino es particularmente susceptible de sufrir secuelas a largo plazo después de haberse resuelto el cáncer. El 57% de los sobrevivientes presenta al menos un trastorno endocrinológico y el 23% presenta más de uno. Los pacientes de mayor riesgo son los que han recibido trasplante de células madre hematopoyéticas, debido a las altas dosis de radiación y quimioterapia a las que fueron sometidos [6].

Las alteraciones mejor descritas son las hipotálamo-hipofisarias, las tiroideas y las gonadales. Las afecciones a estas estructuras aunadas al daño multisistémico por el cáncer y su tratamiento, predisponen a problemas endocrinológicos; entre los que se encuentran la limitación del crecimiento, las alteraciones de la pubertad, la infertilidad, el hipotiroidismo y neoplasias tiroideas, el aumento de factores de riesgo cardiometabólicos y la disminución de la densidad mineral ósea. Por ello en estos pacientes es necesario vigilar y monitorizar el desarrollo de nuevas endocrinopatías, durante el resto de la vida, pero particularmente en los 10 a 15 años siguientes, después de terminado el tratamiento antineoplásico [7,8].

### ***Radioterapia***

La relación entre la exposición a la radiación y el cáncer de tiroides es bien conocida. Los sobrevivientes de cáncer infantil que recibieron radiación en la cabeza, el cuello y la parte superior del tórax corren un alto riesgo de padecer cáncer de tiroides [9]; debido a que la glándula tiroides es un órgano radiosensible. [4,10]

El impacto de la radioterapia depende del campo involucrado, de la dosis total, del esquema de administración y de la edad del paciente al recibirla. Como regla general, cualquier estructura dentro del campo radiado puede sufrir alteraciones en su función.

Además, existe una relación bien establecida entre la dosis de radioterapia craneal y el desarrollo de deficiencia de hormonas hipofisarias. El eje de hormona de crecimiento (GH) es el más sensible, llegando a lesionarse con dosis desde 18 Gy,

seguido por el eje de gonadotropinas, el de tirotropina y, por último, el de corticotropina [11, 12].

**Tabla 2** Riesgo de efectos endocrinológicos tardíos por la localización del tumor y los diferentes tratamientos administrados a niños con cáncer

	Def. GH	HipoT	HiperT	Nódulos/ cáncer tiroideo	Insuf. suprarrenal central	Pubertad precoz	Hipo- gonadismo	Infertilidad	DMO baja	Obesidad/ hiperlip	SM	HiperP
Radiación craneal <sup>a</sup>	+	+		+	+	+	+	+		+		+
Radiación corporal total	+	+		+	+			+	+			
Radiación órganos		+	+	+			+	+				
Tiroides <sup>b</sup>												
Gonadas <sup>c</sup>												
Alquilantes							+	+				
Metales pesados							+	+		+		
Antimetabolitos									+			
Corticoesteroides									+			
Enzimas, antraciclinas, alcaloides, epipodofilotoxinas, antibióticos									+			
Trasplante de células madre hematopoyéticas									+			

Def GH: deficiencia de hormona de crecimiento; HipoT: hipotiroidismo; HiperT: hipertiroidismo; DMO: densidad mineral ósea; hiperlip: hiperlipidemia; SM: síndrome metabólico; HiperP: hiperprolactinemia.  
Modificado de referencia 11.  
<sup>a</sup>Radioterapia craneal incluye cráneo, órbita, oído, nasofaringe.  
<sup>b</sup>Radioterapia de tiroides incluye tiroides, cuello, columna cervical, otofaríngeo, supralavicular y en capelina.  
<sup>c</sup>Radiación gonadal incluye columna lumbosacra, abdomen, pelvis y testículos.

Tabla 2. Castilla M. Secuelas endocrinológicas en sobrevivientes de cáncer en la edad pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2014;71(3):180-187.

### **La tiroides en sobrevivientes de cáncer**

La radiación al cuello con más de 10 Gy puede inducir hipotiroidismo o, muy raramente, hipertiroidismo. Dosis mayores de 25 Gy predisponen al desarrollo de nódulos tiroideos. El riesgo de cáncer aumenta progresivamente hasta la dosis de 30 Gy, a partir de la cual disminuye con dosis más altas [13, 14].

#### **Hipotiroidismo**

Se estima que el 24% de los sobrevivientes de cáncer presentan alteraciones tiroideas asociadas principalmente con radiación, ya sea de cuello o cráneo. Los pacientes sometidos a radiación corporal total tienen una prevalencia de hipotiroidismo de cualquier tipo de hasta el 34% [15, 16].

#### **Hipotiroidismo primario**

El hipotiroidismo primario por daño directo a la tiroides es frecuente después de recibir radioterapia para un linfoma de Hodgkin o un carcinoma nasofaríngeo [12, 17, 18]. La tiroides suele ser pequeña y aumentada de consistencia, con niveles elevados de hormona estimulante de tiroides (TSH) y bajos de tiroxina libre (T4L) [19].

El antecedente de radioterapia en cuello aumenta 17 veces el riesgo de hipotiroidismo primario respecto de la población general [20]. La prevalencia aumenta con el tiempo, por lo que es necesario revisar periódicamente las pruebas de función tiroidea en los sobrevivientes que han recibido radioterapia de cuello, aunque hayan pasado muchos años desde este evento [21].

El hipotiroidismo primario subclínico se define con niveles de T4L normales y TSH levemente elevada. Si bien el manejo de esta condición es controversial, se ha observado que los pacientes con este perfil que han recibido radioterapia de cuello y tienen limitación del crecimiento, mejoran la velocidad de éste, así como el perfil de lípidos si reciben tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea para llevar las concentraciones de TSH a 1-2 mU/l [10, 22,23, 24, 25].

#### *Hipotiroidismo secundario.*

El hipotiroidismo secundario, o por daño a los tirotrópos hipofisarios, puede ocurrir después de recibir radiación craneal. Puesto que en esta forma de hipotiroidismo no ocurre elevación de los niveles de TSH, el diagnóstico bioquímico se hace hasta que la T4L se encuentra por debajo de los valores de referencia, sin una elevación concomitante de TSH. Sin embargo, los pacientes con deficiencia parcial de TSH pueden cursar con niveles de T4L en el tercio inferior del rango de referencia, lo que puede retrasar el diagnóstico de hipotiroidismo secundario. Este retardo en el diagnóstico puede ser trivial para un adulto, pero para un niño puede significar pérdida de oportunidad de crecimiento y, potencialmente, implicaciones funcionales. La deficiencia leve de TSH puede preceder a la aparición de otras deficiencias hipotálamo-hipofisarias y se puede detectar con una prueba de estimulación con hormona liberadora de tirotrófica (TRH) antes de que haya evidencia manifiesta clínica o bioquímica de otro tipo [10,12,17].

#### *Hipotiroidismo terciario.*

El hipotiroidismo terciario ocurre por lesión hipotalámica. Es difícil diferenciarlo de un hipotiroidismo secundario, y frecuentemente coexisten. Bioquímicamente puede

presentarse con el mismo perfil tiroideo que el hipotiroidismo secundario, o bien puede observarse una concentración de TSH ligeramente elevada que posee bioactividad disminuida por patrones alterados de glucosilación [10].

Es posible que un paciente que ha recibido radioterapia tanto de cabeza como de cuello presente un hipotiroidismo mixto, primario y central. Para diagnosticar hipotiroidismo de manera oportuna se recomienda vigilar el crecimiento y las concentraciones de la TSH y la T4L anualmente [10,12,26].

El diagnóstico se basa en una concentración de T4L persistentemente baja, o en el tercio inferior de los rangos de referencia, además de signos y síntomas compatibles. El tratamiento es con levotiroxina una vez que se ha descartado insuficiencia adrenal ya que, de lo contrario, la administración de hormonas tiroideas puede precipitar una crisis suprarrenal en un paciente deficiente de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) [12].

#### *Nódulos y cáncer tiroideo.*

Los pacientes que recibieron radioterapia de cuello presentan mayor riesgo de desarrollar nódulos y cáncer tiroideo. Hasta el 27% de los pacientes que recibieron radioterapia de cuello desarrollan nódulos tiroideos en un seguimiento a 20 años; de estos, hasta el 38% pueden ser malignos [24,27,28, 29,30]. De los pacientes que desarrollan cáncer de tiroides, el carcinoma papilar de tiroides es la variante histopatológica más frecuente [10, 31].

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha reportado que los sobrevivientes de neoplasias con radiación a cabeza, cuello y radiación corporal total pueden presentar alteraciones en la función o histología de la glándula tiroidea, sin embargo, son pocos los estudios que describen la incidencia de estas alteraciones en la población pediátrica. Actualmente no hay estudios que reporten datos epidemiológicos, acerca de la incidencia y prevalencia

de las alteraciones tiroideas secundarias a radiación en cabeza y cuello en pacientes pediátricos sobrevivientes de neoplasias en nuestro país.

### ***JUSTIFICACIÓN***

Debido al avance en las terapias médicas para la atención de procesos neoplásicos en pediatría y con ello el incremento en la sobrevivencia de estos pacientes, ha incrementado la incidencia de patologías endocrinológicas asociadas al tratamiento, incluyendo las alteraciones tiroideas. Hay pocos estudios nacionales que reportan la incidencia de alteraciones tiroideas en la población pediátrica en los sobrevivientes de neoplasias que recibieron radioterapia en cabeza, cuello y radiación corporal total. En el Instituto Nacional de Pediatría se atiende a un número considerable de pacientes con neoplasias que requieren este tipo de tratamiento por lo que es posible contar con una cantidad de casos que nos permita describir la incidencia de alteraciones tiroideas y nos facilite establecer protocolos de estudio y seguimiento para estos casos.

### ***PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN***

¿Qué alteraciones tiroideas presentan los sobrevivientes de neoplasias posterior a recibir radioterapia en cuello?

### ***HIPOTÉISIS***

Los sobrevivientes de neoplasias que recibieron radioterapia en cabeza, cuello y radiación corporal total, presentan alteraciones en la función y características histológicas de la tiroides.

### ***OBJETIVOS***

#### *Objetivo general*

Describir las alteraciones tiroideas presentes en sobrevivientes de neoplasias posterior a recibir radioterapia en cabeza, cuello y radiación corporal total en población atendida en el periodo de enero del 2010 a abril del 2021 en el Instituto Nacional de Pediatría.

### *Objetivos específicos*

1. Describir el tiempo post radioterapia al que se presentan las alteraciones tiroideas en sobrevivientes de neoplasias con antecedente de radioterapia a cabeza, cuello y radiación corporal total.
2. Describir las características clínicas y el tiempo post radioterapia y de los pacientes sobrevivientes de neoplasias con antecedente de radioterapia a cabeza, cuello y radiación corporal total que desarrollaron patología tiroidea.
3. Describir el tiempo post radioterapia y la frecuencia de cáncer de tiroides, de tiroiditis por radiación y por tiroiditis de Hashimoto.
4. Describir la variante histopatológica de cáncer de tiroides que presentan.
5. Describir la presencia de metástasis al diagnóstico de cáncer de tiroides.

### ***DISEÑO DEL ESTUDIO: TRANSVERSAL***

1. *Por intervención:* observacional
2. *Por temporalidad:* retrospectivo
3. *Por seguimiento:* transversal
4. *Por fuente de datos:* retrolectivo
5. *Tipo de análisis:* descriptivo.
6. *Por tipo de muestra:* heterodémica
7. *Muestreo:* No probabilístico
8. *Asignación:* no aplica
9. *Tipo de comparación:* concurrente
10. *Medición:* abierta

### ***POBLACIÓN***

#### *Población objetivo*

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años sobreviviente de neoplasia que hayan recibido radioterapia en cabeza, cuello y radiación corporal total.

### *Población elegible*

Pacientes pediátricos de 0 a 18 sobreviviente de neoplasia que hayan recibido radioterapia en cabeza, cuello y radiación corporal total atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero del 2010 a abril del 2021

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### *Criterios de inclusión:*

- Pacientes varones y mujeres entre 0 y 18 años sobrevivientes de neoplasia que hayan recibido radioterapia a nivel de cabeza, cuello y radiación corporal total en el periodo de enero del 2010 a abril del 2021 atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes valorados por el Servicio de Endocrinología que cuenten con controles bioquímicos de función y ultrasonido tiroideos, y de haber sido necesario, con biopsia de nódulo tiroideo con reporte histopatológico de la lesión, así como en los que requirieron tratamiento quirúrgico y cuenten con reporte histopatológico definitivo.

#### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con intervención quirúrgica y reporte histopatológico fuera del Instituto Nacional de Pediatría.

### **VARIABLES**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>CATEGORÍA</b>	<b>ESCALA</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos en masculino y femenino.	Cualitativa (nominal) dicotómica	Exploración física	1. Masculino 2. Femenino
Edad al diagnóstico.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta el momento del diagnóstico de patología de base.	Cuantitativa (continua)	Calendario	Años, meses
Edad al momento de radioterapia.	Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta el inicio de tratamiento con radioterapia.	Cuantitativa (continua)	Calendario.	Años, meses
Edad al momento de diagnóstico de patología tiroidea.	Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta la confirmación de diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Calendario.	Años, meses

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Diagnóstico de base.	Diagnóstico de enfermedad en el paciente que requirió de radioterapia para su tratamiento.	Cualitativa (nominal) politómica	Expediente clínico	1. Leucemia con invasión a sistema nervioso central. 2. Leucemia que requirió trasplante de progenitores hematopoyéticos. 3. Linfoma de Hodgkin. 4. Meduloblastoma 5. Cáncer nasofaríngeo
Tiempo post-radioterapia.	Tiempo transcurrido entre tratamiento con radioterapia y diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Calendario	Años, meses
Antecedente familiar de patología tiroidea	Historia de enfermedad tiroidea en familiares de 1° y 2° grado del paciente.	Cualitativa (nominal) politómica	Expediente clínico	1. Tiroiditis autoinmune 2. Cáncer de tiroides 3. Nódulo tiroideo benigno 4. Sin antecedente de patología tiroidea.
Antecedente de patología tiroidea	Diagnóstico de patología tiroidea previa al tratamiento con radioterapia	Cualitativa (nominal) politómica	Expediente clínico	1. Tiroiditis de Hashimoto 2. Cáncer de tiroides 3. Nódulo tiroideo benigno 4. Hipotiroidismo congénito. 5. Otros. 6. Sin patología tiroidea
Patología tiroidea.	Diagnóstico de cáncer de tiroides o tiroiditis de Hashimoto.	Cualitativa (nominal) dicotómica	Expediente clínico	1. Tiroiditis autoinmune 2. Cáncer de tiroides 3. Nódulo tiroideo benigno 4. Tiroiditis postradiación
Cáncer de tiroides	Tumor maligno originado en la glándula tiroides.	Cualitativa (nominal) dicotómica	Resultado de estudio histopatológico	1. Ausente. 2. Presente
Cáncer papilar de tiroides.	Tumor maligno epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular tiroidea, típicamente con estructuras papilares y foliculares, así como cambios nucleares característicos (aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, tamaño grande, contorno irregular, hendiduras profundas, nucleolo pequeño y pseudoinclusiones).	Cualitativa (nominal) dicotómica.	Resultado de estudio histopatológico	1.- Ausente. 2.- Presente.
Carcinoma folicular de tiroides.	Tumor tiroideo maligno de células foliculares en el que faltan las características nucleares del carcinoma papilar de tiroides.	Cualitativa (nominal) dicotómica.	Resultado de estudio histopatológico	1. Ausente. 2. Presente.
Características de la neoplasia tiroidea	Escala para determinar el grado de propagación del cáncer de tiroides	Cualitativa (ordinal)	Estadios del TMN del cáncer de tiroides diferenciado	1: Tx (Tumor primario no ha sido evaluado) 2: N0 (no evidencia de tumor primario) 3: T1 (Tamaño tumoral menor o igual 2cm limitado a glándula) 4: T2 (tamaño tumoral mayor a 2cm y menor 4cm limitado a la glándula)

					5: T3 (tamaño tumoral mayor 4cm limitado a glándula o con mínima extensión extra tiroidea: musculo esternocleidomastoideo o tejidos peri-tiroideos 6: Tumor con moderada o muy avanzada extensión extratiroidea.
Presencia de metástasis a ganglios linfáticos	Evidencia de propagación de carcinoma tiroideo a ganglios linfáticos.	Cualitativa (ordinal.)	Estadios del TMN del cáncer de tiroides diferenciado		1: NX(no evaluaron ganglios linfáticos) 2: N0 (No metástasis a ganglio linfáticos regionales) 3: N1 (metástasis en ganglios linfáticos regionales)
Presencia de metástasis a distancia	Evidencia de propagación de carcinoma tiroideo a otros órganos	Cualitativa (ordinal)	Estadios del TMN del cáncer de tiroides diferenciado		1: Mx (metástasis no evaluadas) 2: No metástasis a distancia 3: Metástasis a distancia
Metástasis a distancia	Órganos afectados por diseminación del carcinoma tiroideo	Cualitativa (nominal) politómica.	Expediente clínico		1.Pulmón 2.Óseas. 3. Otro sitio.
Tiroiditis Hashimoto.	Proceso inflamatorio crónico de la glándula tiroidea de origen autoinmune.	Cualitativa (nominal) dicotómica.	Pruebas de función tiroidea y anticuerpos anti tiroideos		1.- Ausente. 2.- Presente.
Nódulo tiroideo benigno	Crecimiento focal en la glándula tiroidea que no presenta degeneración maligna.	Cualitativa (nominal) dicotómica.	Resultado de estudio histopatológico		1.- Ausente. 2.- Presente.
Número de sesiones de radioterapia	Representa el total de sesiones de radioterapia que requirió el paciente para completar el tratamiento para patología de base.	Cuantitativa (discreta)	Nota de radioterapia		Números enteros
Cantidad de radiación recibida.	Dosis total acumulada de radiación.	Cuantitativa (discreta)	Reporte de radioterapia		Greys (Gy)
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	Concentración sérica de TSH determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio		mUI/L.
Tiroglobulina (Tg)	Concentración sérica de Tg determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio		ng/dl
Tiroxina total (T4T)	Concentración sérica de T4T determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa continua.	Determinada por laboratorio		mcg/dl.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Tiroxina libre (T4L)	Concentración sérica de T4L determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	ng/dl.
Triyodotironina total (T3T)	Concentración sérica de T3T determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	ng/dl.
Triyodotironina libre (T3L)	Concentración sérica de T3TL determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	pg/ml.
Anticuerpos Anti Peroxidasa. (AcTPO)	Concentración sérica de (AcTPO) determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	UI/ml
Anticuerpos Anti Tiroglobulina (AcTPO)	Concentración sérica de (AcTGO) determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	UI/ml

## **RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS**

### *Recursos humanos*

- Un médico adscrito al Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría
- Un médico residente de endocrinología pediátrica.

### *Recursos materiales*

- Computadora
- Expedientes clínicos de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con criterios de selección.
- Tiempo necesario para la recolección y captura de datos, así como para el análisis y discusión de los hallazgos; el cual será otorgado por el médico residente y médico adscrito responsables del mismo.

## **METODOLOGÍA**

1. Se identificarán los expedientes de los pacientes sobrevivientes de neoplasias de 0 a 18 años que hayan recibido radioterapia en cabeza, cuello y radiación

corporal total atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero del 2010 a abril del 2021 y que hayan tenido seguimiento por el Servicio de Endocrinología, con ayuda del servicio de Archivo Clínico (incluyendo el electrónico).

2. Se hará revisión de los expedientes y se recabarán los siguientes datos: sexo, edad al diagnóstico de la patología de base, antecedentes familiares de patología tiroidea, patología tiroidea previa al inicio de la radioterapia, edad al momento de la radioterapia, cantidad de Gy recibidos durante el tratamiento con radioterapia, número de sesiones, edad al momento del diagnóstico de la patología tiroidea, diagnóstico de base, tiempo post radioterapia en el que se presentó la alteración tiroidea, patología tiroidea y en el caso de cáncer de tiroides, variante histopatológica, la presencia de metástasis y sitios a donde se haya diseminado.
3. Las variables bioquímicas y el reporte de las variantes histopatológicas del cáncer de tiroides se obtendrán de sistema electrónico Winlab.
4. Toda la información será registrada en un formato especial de recolección de datos en Excel; la cual se exportará al programa SPSS v.22. para realizar el análisis estadístico y poder presentar y discutir los resultados.

### ***TAMAÑO DE LA MUESTRA***

Se incluirán de manera consecutiva todos los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de selección en el periodo comprendido del estudio.

### ***PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO***

Se realizará análisis con estadística descriptiva de variables demográficas, clínicas, bioquímicas e histopatológicas en el caso del cáncer de tiroides.

Las variables asociadas con patología tiroidea se determinarán con Test Exacto Fisher Y Chi Cuadrado. Nivel de significancia (alfa) 5% =0.05. y se establecerán correlaciones entre edad, radioterapia, tiempo de evolución y tipo de patología tiroidea, mediante análisis de conglomerados.

Se realizarán curvas de Kaplan Meier para cada patología tiroidea (disfunción, tiroiditis, nódulos, cáncer)

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Durante este protocolo de investigación solamente llevaremos a cabo revisión de expedientes, por lo cual los pacientes no estarán expuestos a intervención por parte del investigador. No obstante, nos comprometemos a mantener la confidencialidad de cada uno de los pacientes cuyo expediente sea revisado.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>Marzo 2021</b>	<b>Abril 2021</b>	<b>Mayo 2021</b>	<b>Junio 2021</b>	<b>Julio 2021</b>
Elaboración del protocolo de investigación		X			
Aprobación por el comité de investigación			X		
Revisión de expedientes y recolección de datos			X	X	
Análisis de resultados				X	
Reporte de resultados				X	
Elaboración de documento final					X
Última revisión por el tutor					X
Entrega de tesis					X

\*Todas las fechas de este protocolo serán modificables dependiendo de la fecha de autorización del mismo

### **RESULTADOS**

Se identificaron 233 pacientes con diagnósticos previamente comentados quienes recibieron radioterapia. Se excluyeron 35 pacientes que no tuvieron seguimiento por defunción o alta por mayoría de edad. De los 198 pacientes restantes, 51 pacientes presentaron alteraciones tiroideas, 20 mujeres y 31 hombres (Tabla 1), reportándose una tasa de incidencia de patología tiroidea de 25.7% (Tabla 2), con una relación hombre: mujer de 1.55:1.

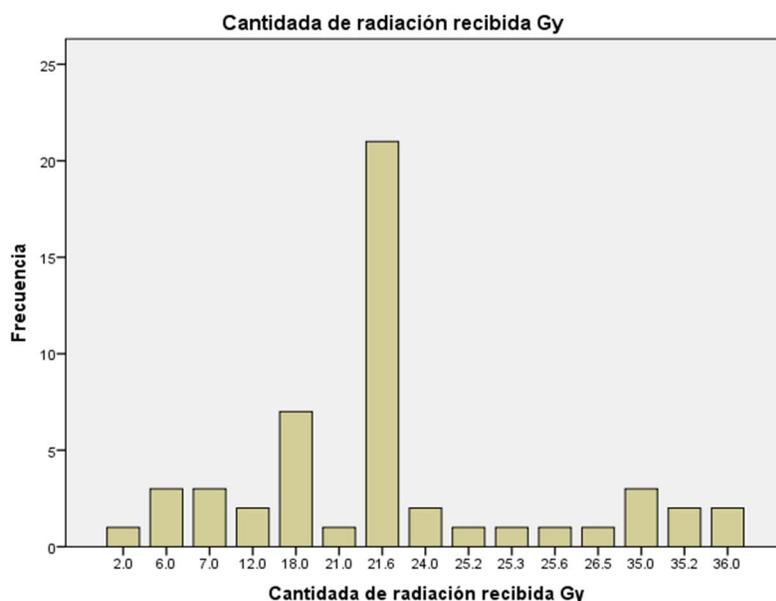
**Tabla 1. Distribución de sexo en la población estudiada que desarrollo alteraciones tiroideas**

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Masculino	31	60.8
Femenino	20	39.2
Total	51	100.0

**Tabla 2. Incidencia de cada una de las patologías tiroideas presentes en la población de estudio**

	Sin patología tiroidea.		Con patología tiroidea.		Total
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Linfoma de Hodgkin	43	60.5%	28	39.5%	71
Leucemia con invasión a SNC	34	77.3%	10	22.7%	44
Meduloblastoma	25	75.7%	8	24.3%	33
Leucemia que requirió TCPH	33	94.3%	2	5.7%	35
Leucemia más recaída SNC + TCPH	9	75%	3	25%	12
Carcinoma nasofaríngeo	3	100%	0	0%	3
<b>Total</b>	<b>147</b>	<b>74.2%</b>	<b>51</b>	<b>25.7%</b>	<b>198</b>

La edad al diagnóstico de  $8.04 \pm 4.3$  años para la patología de base y de  $12.43 \pm 3.7$  años para la patología tiroidea. Recibiendo radioterapia a una edad de  $9.2 \pm 3.9$  años, con presentación de la patología tiroidea posterior a la administración de la radiación  $39.98 \pm 25.7$  meses. Los pacientes recibieron una cantidad de radiación de  $20.8 \pm 8.24$  Gy (Gráfica 1).



**Gráfica 1. Cantidad de Gy que recibió la población que desarrollo alteraciones**

De los 51 pacientes que presentaron alteración tiroidea, solo 4 (7.8%) tuvieron antecedente familiar de patología tiroidea, de los cuales 3 fueron tiroiditis de Hashimoto y uno de ellos cáncer de tiroides. Ninguno de los pacientes presentó antecedente personal de patología tiroidea previo al tratamiento con radioterapia.

**Tabla 3. Antecedentes familiares de patología tiroidea**

	Frecuencia	Porcentaje (%)		
Tiroiditis de Hashimoto	3	5.9		
Cáncer de tiroides	1	2.0		
Sin antecedente de patología tiroidea	47	92.2		
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100.0</b>		

La patología tiroidea que se observó con mayor frecuencia en nuestra población de estudio fue hipertirotropinemia en 44/51 pacientes (86.3%) (Tabla 4), con una media de TSH de 10.95 $\mu$ UI/mL; seguida de nódulo tiroideo benigno y cáncer de tiroides con 3/51 cada uno (5.9%) y 1/51 (1.9%) tiroiditis de Hashimoto (Tabla 4).

**Tabla 4. Distribución de las patologías tiroideas presentes en la población de estudio**

Patología tiroidea.	Frecuencia	Porcentaje(%)
<b>Tiroiditis de Hashimoto</b>	1	2.0
<b>Cáncer de tiroides</b>	3	5.9
<b>Nódulo tiroideo benigno</b>	3	5.9
<b>Hipertirotropinemia</b>	44	86.3
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100.0</b>

Todos los casos de cáncer de tiroides correspondieron a la variedad papilar, de los cuales 2 se clasificaron como T1 y 1 como T3; en 1 caso se presentó metástasis a ganglios linfáticos regionales, y ningún caso presentó metástasis a distancia.

De los 44 pacientes que presentaron diagnóstico de leucemia con invasión a SNC, 10 presentaron patología tiroidea, con una incidencia de patología tiroidea en sobrevivientes de leucemia con invasión a SNC de 22.7% (Tabla 2). De la población total que presentó alteración tiroidea representaron 10/51 (19.6%); de los cuales

8/10 (80%) presento hipertirotropinemia, 1/10 (10%) cáncer de tiroides y 1/10 (10%) tiroiditis de Hashimoto.

De los 35 pacientes que presentaron diagnóstico de leucemia que requirió TCPH, solo 2 presentaron alteración tiroidea, con una tasa de incidencia del 5.7% (Tabla 2). De los pacientes que desarrollaron alteración tiroidea 2/51(3.9%), uno 1/2 (50%) presentó hipertirotropinemia y el otro 1/2 (50%) un nódulo tiroideo benigno.

De los 71 pacientes que presentaron linfoma de Hodgkin, 28 desarrollaron patología tiroidea, siendo la incidencia de alteración tiroidea de 39.5% (Tabla 2). De los 28/51 (54.9%) que presentaron alteración tiroidea, 25/28 (89.2%) presentaron hipertirotropinemia, 2/28 (7.14%) nódulo tiroideo benigno y 1/28 (3.57%) cáncer de tiroides.

Con diagnóstico de meduloblastoma fueron 33 pacientes, de los cuales 8 presentaron alteración tiroidea, con una incidencia de patología tiroidea del 24.3% (Tabla 2). De los pacientes que presentaron alteración tiroidea 8/51 (15.6%), el 100% presentó hipertirotropinemia.

Pacientes con leucemia con invasión a SNC que requirieron TCPH fueron 12 de los cuales 3 presentaron alteración tiroidea, con una incidencia de patología tiroidea del 25% (Tabla 2); de los 3/51 (5.9%) con alteración tiroidea; 1/3 (33.33%) presento hipertirotropinemia y 2/3 (66.66%) cáncer de tiroides.

Se estudiaron durante el periodo de estudio 3 pacientes con carcinoma nasofaríngeo, sin embargo, ninguno presento alteración tiroidea.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo post radioterapia y el desarrollo de alteración tiroidea ( $p = 0.007$ ). (Kruskal Wallis  $p=0.027$ ). (Tabla 5).

**Tabla 5. Estadísticos de prueba<sup>a,b</sup>**

	<b>Tiempo post radioterapia (meses)</b>
<b>Chi-cuadrado</b>	9.182
<b>gl</b>	3
<b>Sig. asintótica</b>	0.027

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación:

Patología tiroidea

Tiroiditis de Hashimoto se presentó solo en un caso, el tiempo post radioterapia fue de 34 meses (Tabla 6).

En los casos correspondientes a cáncer de tiroides, todas las variantes histológicas fueron papilar de tiroides. Para el primer caso, el tiempo que transcurrió posterior a recibir radioterapia fue de 69 meses y se clasificó como T1, localizado en polo inferior de lóbulo tiroideo derecho con 1.5cm en su diámetro mayor; en el segundo caso transcurrieron 31 meses y se clasificó como T1, se encontró comprometiendo ambos lóbulos tiroideos, multifocal con lesiones mayores a 3mm; en el tercer caso se reportó a los 97 meses y se clasificó como T3, presentando un nódulo en el polo superior de lóbulo tiroideo derecho, éste fue el único que presentó metástasis a ganglios linfáticos regionales 3/5 ganglios linfáticos de compartimiento central, 1/7 ganglio de cadena carótida derecha y 1/13 de cadena carotidea izquierda.

Para desarrollar cáncer de tiroides el tiempo post radioterapia fue de  $65 \pm 33$  meses (Tabla 6).

**Tabla 6. Tiempo post radioterapia (meses)**

<b>Patología tiroidea</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Desviación estándar</b>
Tiroiditis de Hashimoto	34	34	34	34	.
Cáncer de tiroides	65	69	96	31	33
Nódulo tiroideo benigno	84	96	96	60	21
Hipertirotoxinemia	35	30	119	5	22

Los nódulos tiroideos benignos se presentaron en 3 casos, en dos de ellos el tiempo post radioterapia fue de 96 meses, de los cuales uno presentó un nódulo tiroideo izquierdo y el otro caso dos nódulos tiroideos derechos; en un caso el tiempo posterior a radioterapia fue de 59 meses, presentando un nódulo tiroideo derecho. El tiempo posterior al tratamiento con radioterapia para desarrollar nódulos tiroideos fue de  $84 \pm 21$  meses (Tabla 6).

Hipertirotropinemia se presentó en 44 casos, siendo el tiempo mínimo posterior a recibir radioterapia de 5 meses y máximo de 119 meses. El tiempo posterior a tratamiento con radioterapia para desarrollar hipertirotropinemia fue de  $35 \pm 22$  meses (Tabla 6). En estos pacientes no podemos descartar que la hipertirotropinemia sea secundaria a tiroiditis por la exposición a radiación, se requiere mayor tiempo de seguimiento para determinar esta condición.

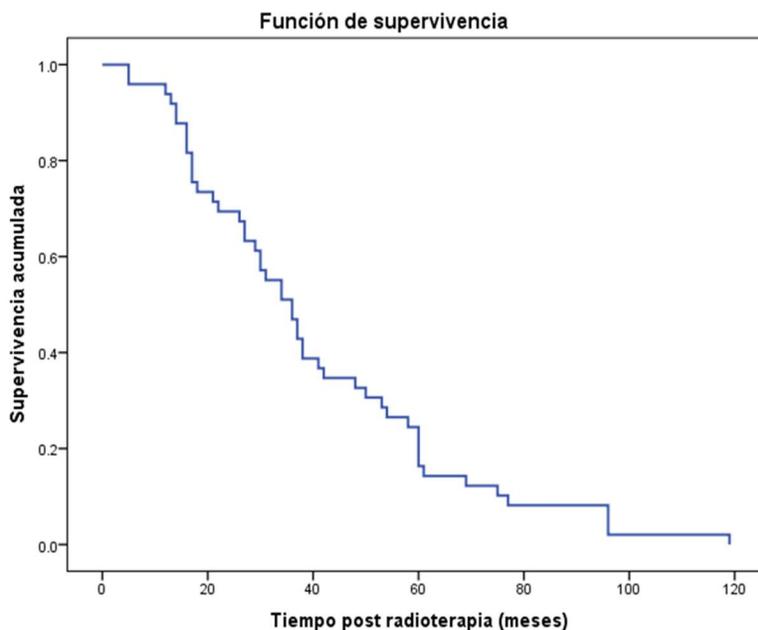
**Tabla 7. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

Patología tiroidea	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<i>Tiroiditis de Hashimoto</i>	34.000	0.000	34.000	34.000	34.000			
<i>Cáncer de tiroides</i>	65.333	18.853	28.381	102.286	69.000	31.027	8.187	129.813
<i>Nódulo tiroideo benigno</i>	84.000	12.000	60.480	107.520	96.000	0.000		
<i>Hipertirotropinemia</i>	35.857	3.522	28.954	42.760	30.000	4.861	20.473	39.527
<i>Global</i>	40.571	3.736	33.248	47.894	36.000	3.493	29.153	42.847

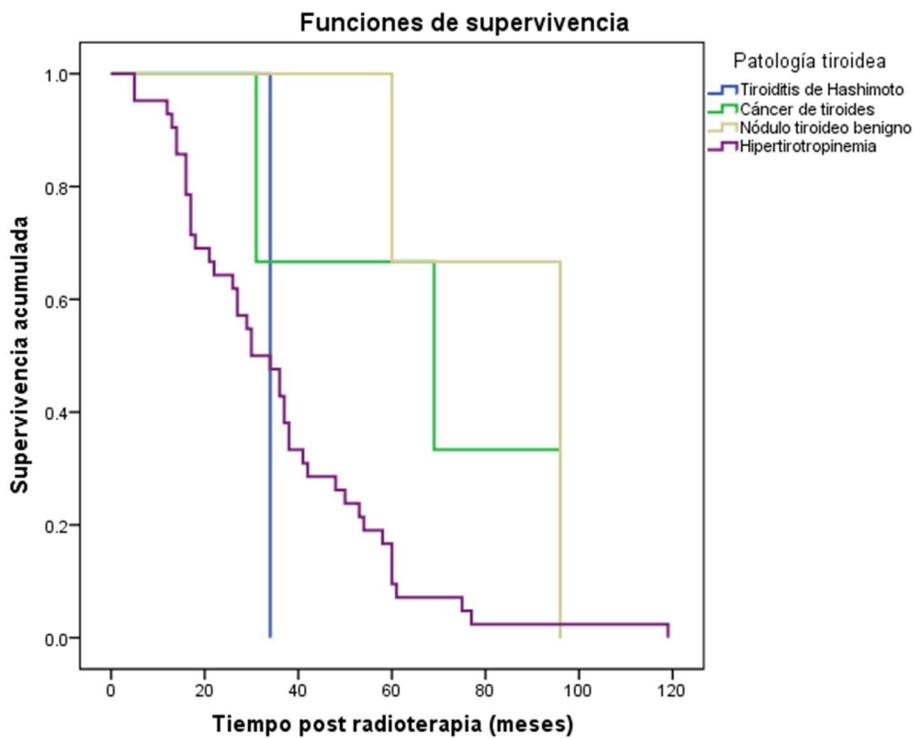
El tiempo medio de supervivencia libre de evento (de presentar cualquier patología tiroidea, fue de  $40.5 \pm 3.7$  meses. (Intervalo de confianza del 95% 33.2 -47.8 meses). (Tabla 7.)

El tiempo medio libre de patología tiroidea más corto fue para hipertirotropinemia con  $35.8 \pm 3.5$  meses, mientras que el tiempo medio libre de patología tiroidea más prolongado fue para el nódulo tiroideo benigno, el cual se presentó en promedio a los  $84 \pm 12$  meses, sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa

entre el momento de aparición de la patología tiroidea de acuerdo al diagnóstico específico ( $p= 0.053$ ) (Tabla 7.)



**Gráfica 2** Tiempo post radioterapia libre de patología



**Gráfica 3.** Tiempo post radioterapia libre de patología tiroidea de acuerdo a diagnóstico específico.

**Tabla 8. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

Tipo de patología tiroidea	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Patología tiroidea benigna.	38.957	3.726	31.653	46.260	34.000	3.391	27.353	40.647
Cáncer de tiroides.	65.333	18.853	28.381	102.286	69.000	31.027	8.187	129.813
Global	40.571	3.736	33.248	47.894	36.000	3.493	29.153	42.847

El tiempo medio libre de patología tiroidea fue más corto para el conjunto de todas las patologías tiroideas benignas, con  $38.9 \pm 3.7$  meses post radiación, mientras que el tiempo de diagnóstico de cáncer de tiroides fue de  $65.3 \pm 18.8$  meses post radiación, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. ( $p= 0.201$ )(Tabla 8)

### **DISCUSION DE RESULTADOS**

El objetivo de este estudio fue describir las alteraciones tiroideas presentes en sobrevivientes de neoplasias con radiación en cabeza, cuello y radiación corporal en los últimos 10 años dentro del Instituto Nacional de Pediatría. La incidencia de alteraciones tiroideas secundarias a la radiación en nuestra población fue del 25.7% lo cual es similar a lo reportado en la literatura (24%), con una dosis promedio de radiación en la población de estudio de 20.8Gys. Siendo la hipertirotrópinemia la más frecuentemente observada como también lo reporta la literatura; con una media de 30 meses. La media para desarrollar nódulos tiroideos fue de 84 meses, con una dosis medio de radiación de 13.2Gys, siendo menor a la dosis que reporta la literatura de 25Gys para predisponer al desarrollo de estos nódulos.

En cuanto al cáncer de tiroides 65 meses; la dosis media de radiación que recibieron estos pacientes fue de 15Gys, todos presentaron un carcinoma papilar de tiroides; de los cuales solo uno presento metástasis a ganglios linfáticos.

Respecto a la tiroiditis de Hashimoto solo un paciente la presento a los 34 meses de recibir radioterapia, recibiendo 18Gys.

Corroboramos que existe una correlación estadísticamente significativa entre el tiempo que transcurre posterior a recibir radioterapia y la presencia de alteración tiroidea, lo cual justifica la importancia del trabajo conjunto que existe entre el servicio de oncología y endocrinología, para poder identificar a estos pacientes y dar el seguimiento que permita diagnosticar las alteraciones tiroideas secundarias al tratamiento con radioterapia, lo cual mejorara la calidad de vida de estos y permitirá la detección y tratamiento oportuno de segundas neoplasias en la glándula tiroidea, incrementando con ello la sobrevida de estos pacientes.

### **CONCLUSIONES**

La monitorización de la función tiroidea es importante para diagnosticar alteraciones de manera oportuna en sobrevivientes de neoplasias que recibieron radioterapia a cabeza, cuello y radiación corporal total.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Lyon, France: IARC; 2018 Dec Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
2. Howard SC, Zaidi A, Cao X, et al. The My Child Matters programme: effect of public-private partnerships on paediatric cancer care in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):e252-e66.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A et al. Cancer Statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 2017;67:7–30.
4. Furui Y, Morita D, Okura E, Komori K, Saito S, Hirabayashi K, Tanaka M and Nakazawa Y. Thyroid tumor surveillance using ultrasound in childhood cancer survivors. *Pediatr Int* 2020 Mayo;62(5):562-8.
5. Patterson BC, Wasilewski-Masker K, Ryerson AB, Mertens A, Meacham L. Endocrine health problems detected in 519 patients evaluated in a pediatric cancer survivor program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:810-8.
6. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist* 2004;10:293-310.

7. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/ Oncology Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics*. 2009;123:906-15.
8. Rohrer TR, Beck JD, Grabenbauer GG, Fahlbusch R, Buchfelder M, Dörr HG. Late endocrine sequelae after radiotherapy of pediatric brain tumors are independent of tumor location. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:294-7.
9. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat. Res*. 2012;178:365–76.
10. Waguespack S. Thyroid sequelae of pediatric cancer therapy. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):104-117.
11. Fan C, Georgiou KR, King TJ, Xian CJ. Methotrexate toxicity in growing long bones of young rats: a model for studying cancer chemotherapy-induced bone growth defects in children. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:903097.
12. Castilla Peón María Fernanda. Secuelas endocrinológicas en sobrevivientes de cáncer en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(3):180-7.
13. Madanat LM, Lähteenmäki PM, Alin J, Salmi TT. The natural history of thyroid function abnormalities after treatment for childhood cancer. *Eur J Cancer*. 2007;43:1161-70.
14. Demirkaya M, Sevinir B, Salam H, Özkan H, Akac O. Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Res Ped Endo* 2011;3(2):89-94.
15. Madanat LM, Lähteenmäki PM, Hurme S, Dyba T, Salmi TT, Sankila R. Hypothyroidism among pediatric cancer patients: a nationwide, registry-based study. *Int J Cancer*. 2008;122:1868-72.
16. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3227-32.
17. Inskip PD, Veiga LH, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, et al. Hypothyroidism after radiation therapy for childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res*. 2018 Aug; 190(2):117–32.

18. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3227–32.
19. Khoo VS, Liew KH, Crennan EC, D'Costa IM, Quong G. Thyroid dysfunction after mantle irradiation of Hodgkin's disease patients. *Australas Radiol.* 1998;42:52-7.
20. Rose SR. Isolated central hypothyroidism in short stature. *Pediatr Res.* 1995;38:967-73.
21. Cetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S, Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int.* 2003;45:534-7.
22. Massimino M, Gandola L, Mattavelli F, Pizzi N, Seregni E, Pallotti F, et al. Radiation-induced thyroid changes: a retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer.* 2009;45:2546-51.
23. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:589-602.
24. Çağlar AA, Oğuz A, Pınarlı FG, Karadeniz C, Okur A, Bideci A, et al. Thyroid abnormalities in survivors of childhood cancer. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014 Sep;6(3):144–51.
25. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jul;53(3):543–7.
26. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Dec;4(12):683–94.
27. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, et al. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:854-8
28. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Chiabotto P, Corrias A, Fagioli F, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol.* 2013 Feb;168(3):465–72.

29. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res.* 2010 Dec;174(6):741–52.
30. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2016 Sep;34(27):3240–7.
31. Inskip PD, Veiga LH, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, et al. Hypothyroidism after radiation therapy for childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res.* 2018 Aug;190(2):117–32.