

CÁNCER DE TIROIDES EN PEDIATRÍA

Pediatric Thyroid Cancer

Pablo PRIETO-MATOS¹; Diana MARTÍN-HERNÁNDEZ²; Montserrat MARTÍN-ALONSO¹, Ana Fe BAJO-DELGADO¹; Susana RIESCO-RIESCO³, Carlos PRIETO-MATOS⁴

Hospital Universitario de Salamanca (1Unidad de Endocrinología Pediátrica, 2Unidad de Radiología, 3Unidad de Oncohematología Pediátrica); 4Clínica Universitaria de Navarra. Departamento de Otorrinolaringología. Pamplona. España

Correspondencia: pprieto@saludcastillayleon.es

Fecha de recepción: 7 de noviembre de 2020

Fecha de aceptación: 4 de diciembre de 2020

Fecha de publicación: 8 de diciembre de 2020

Fecha de publicación del fascículo: 1 de diciembre de 2021

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: El cáncer de tiroides es una enfermedad rara en la edad pediátrica que está aumentando en los últimos años, principalmente en mujeres adolescentes. Aunque guarda similitudes con el cáncer tiroideo del adulto tiene una serie de peculiaridades que lo diferencian. Nuestro objetivo es mostrar estas diferencias, resaltando las particularidades de esta enfermedad en la edad pediátrica frente a la del adulto. Los avances en las técnicas diagnósticas de genética molecular han permitido nuevos descubrimientos acerca de la génesis de tumores tiroideos en edades tempranas. También han supuesto un incremento de los diagnósticos de síndromes de predisposición genética, principalmente MEN2A, que ha producido un aumento significativo de tiroidectomías profilácticas. Los tipos histológicos más frecuentes son los cánceres diferenciados, principalmente el papilar. Al diagnóstico en edad pediátrica, suelen presentar un mayor tamaño, extensión, y probabilidades de multifocalidad y metástasis que en el adulto. A corto plazo el pronóstico es excelente; sin embargo, a largo plazo existe un número importante de recaídas y de aparición de segundos tumores. Para su tratamiento y seguimiento son necesarias unidades de alta especialización pediátrica que incluyan cirujanos expertos en tiroides. Se debe tender a la medicina personalizada estableciendo protocolos

diagnósticos que caractericen correctamente el tumor y estratifiquen el pronóstico, adaptando la cirugía, la administración de yodo-131 y los nuevos tratamientos farmacológicos para buscar la máxima efectividad y supervivencia y minimicen los efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: cáncer de tiroides; cáncer tiroideo pediátrico; cáncer diferenciado de tiroides; test genéticos; niños

SUMMARY; Thyroid cancer is a rare disease in paediatric age; however, it is increasing in the last few years, mainly in adolescent women. Although children and adult thyroid cancer are similar, they have some differences. The aim of this report is to analyse those differences, emphasizing the particularities of thyroid cancer in paediatric age. The development of molecular genetic testing has allowed a deeper understanding of genetic predisposition syndromes, such as MEN2A, which has led to a significant increase in prophylactic thyroidectomies. The most frequent histological group is differentiated cancer, specifically papillary type. At the time of diagnosis in children thyroid cancer presents a greater size and extension, and more probabilities of multifocality and metastasis than in adults. The short-term prognosis is excellent; however, in the long-term there are a significant number of recurrences and second tumours. It is important to carry out a personalized medicine, and to create diagnostic protocols. A Deep tumour characterization and the prognosis stratification will be essential to choose the correct treatment for each case, also to achieve maximum effectiveness, survival and to minimize side effects.

KEYWORDS: thyroid cancer; paediatric thyroid cancer; differentiated thyroid cancer; genetic testing; children

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides en la edad pediátrica es considerado una enfermedad rara debido a su baja prevalencia, ya que comprende menos del 1% de los tumores en esta edad [1, 2]. Su incidencia en edades comprendidas entre 0 y 19 años es baja y ronda los 5 casos por millón [3]. A pesar de esto, es el tumor endocrinológico más frecuente en la infancia y su incidencia está aumentando de forma significativa en las últimas décadas [4], sobre todo en niñas y adolescentes [2]. Considerando que es un tumor cuya prevalencia aumenta con la edad y que es la neoplasia más frecuente en los supervivientes de cáncer [5], es de esperar que muchos de los niños que han padecido un cáncer acaben padeciendo un tumor de tiroides en la edad adulta, sobre todo si han recibido radioterapia [6].

Dado que el cáncer de tiroides es mucho más frecuente en adultos es habitual que una parte importante del conocimiento y del manejo de

esta patología en pediatría se adapte desde los adultos. Sin embargo, es necesario conocer que el cáncer de tiroides pediátrico difiere del adulto en la presentación clínica, fisiopatología, tratamiento y resultados a largo plazo [5, 7]. La importancia de estas diferencias es tal, que actualmente se recomienda estratificar los cánceres tiroideos según el momento de aparición, en prepuberal, puberal y pospuberal [5]. El objetivo de este trabajo es resaltar las diferencias que presenta el tumor de tiroides en la edad pediátrica respecto a los pacientes adultos, en lo referente a la epidemiología, factores de riesgo, presentación clínica, evaluación diagnóstica, tratamiento y pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

A pesar de la rareza del tumor de tiroides en la edad pediátrica, su incidencia aumenta con la edad, siendo más habitual en la segunda década de la vida, y más frecuente en niñas. Por lo tanto, el

grupo más afectado son las adolescentes [2, 8]. Es extremadamente infrecuente diagnosticar cáncer de tiroides por debajo de los 10 años, a pesar de que la incidencia y prevalencia se están incrementando en los últimos años [2].

La distribución por tipos histológicos es similar a los adultos, las cifras de cánceres diferenciados de tiroides son claramente superiores a los indiferenciados. Dentro de los tumores diferenciados el papilar es el más frecuente (cerca del 90%), seguido por el folicular que apenas alcanza un 10% [9]. Otros tipos de cánceres de tiroides en pediatría se pueden considerar excepcionales. De forma general, el tumor folicular es menos agresivo que el papilar debido a que, en el momento del diagnóstico normalmente está menos avanzado, suele ser unifocal, con menos posibilidades de metástasis y de recurrencias en el seguimiento [9].

El cáncer medular es extremadamente raro en pediatría. Sin embargo, después del papilar, la tiroidectomía en el cáncer medular de tiroides o en aquellos con alto riesgo de padecerlo es una de las causas más frecuentes de tiroidectomía en niños, especialmente entre 0-4 años [3], encontrando series españolas en que esta cirugía supera a la del papilar [10–12]. Este aumento se debe al incremento al acceso a las pruebas de genética molecular, que ha llevado a la realización de tiroidectomías profilácticas en niños con variantes patogénicas en el gen *RET* [13], descritas dentro de la cascada familiar por un progenitor afecto de MEN2A o en el estudio por padecer una enfermedad de Hirschprung.

Los adelantos en las técnicas genéticas están demostrando la utilidad de la genética molecular en la caracterización de los tumores y en su tratamiento [14]. Por norma general, el paciente pediátrico es un organismo sano, que ha recibido poca radiación y que suele tener pocas comorbilidades. La aparición de cánceres tiroideos de forma precoz hace sospechar un factor desencadenante subyacente, sobre todo cuando aparece antes de los 10 años e incluso antes de los 5. Se ha demostrado que, en ocasiones, este factor predisponente es la genética.

Se ha encontrado relación entre el cáncer papilar de tiroides y múltiples variantes en genes [14]. Esta influencia de la genética en el cáncer tiroideo se ha descrito con más frecuencia en el niño que en el adulto [14]. Las alteraciones genéticas reseñadas son, sobre todo, variaciones del número de copias y en menor medida variaciones de un solo nucleótido [5]. El gen más frecuentemente alterado en el carcinoma de tiroides con fenotipo no sindrómico es *BRAF* [15]. Cada vez es más habitual diagnosticar en pediatría síndromes genéticos de causa monogénica que se acompañan de riesgo tumoral. Destacan el complejo Carney, el síndrome Werner o variantes en *APC*, *PTEN*, *RET*, *DICER1*. Dada la infrecuencia de estos síndromes y el largo tiempo de latencia hasta la aparición de los tumores, es poco habitual que sean diagnosticados durante la edad pediátrica. Sin embargo, hace necesario programar un seguimiento o, en algunos casos, una tiroidectomía profiláctica antes del primer año de vida [16].

Además de los factores genéticos, otros factores de riesgo de cáncer tiroideo pediátrico son los clásicos: la tiroiditis autoinmune, el déficit de yodo o la irradiación del tiroides. Mientras que, de forma general en niños el riesgo de cáncer tiroideo es del 0,02%, en los afectos de hipotiroidismo llega al 3% [14]. La exposición del tiroides a la radiación es un factor de riesgo bien estudiado, sobre todo en los niños, que son especialmente sensibles a los efectos carcinogénicos de la misma. Estos niños deben ser controlados mediante ecografías periódicas. Dado que la aparición de nódulos ocurre 15 años post exposición, suelen ser los endocrinólogos de adultos los que diagnostican el tumor de tiroides a estos supervivientes pediátricos [17].

PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La forma de presentación suele ser el estudio ecográfico de un nódulo tiroideo. Suele ser descubierto de forma incidental en la consulta del niño sano o en las ecografías de control que se realizan

a los niños afectos de tiroiditis. El nódulo tiroideo en pediatría no es frecuente y se ha descrito que alrededor de un 20% de los nódulos tiroideos en edad infantil son malignos [18]. Una vez descubierto, debe iniciarse el protocolo diagnóstico que consta de función tiroidea, ecografía, gammagrafía y punción aspiración con aguja fina (PAAF) [5]. La función tiroidea, TSH y T4 libre es habitualmente normal. La ecografía tiroidea juega un papel incluso más importante que en adultos, hasta el punto que la impresión del radiólogo sobre los nódulos es más específica de cáncer que en la edad adulta [19]. De todos modos, los criterios de malignidad de la ecografía son los mismos que en los adultos [20]. Estos criterios se detallan en la clasificación TI-RADS donde toman en consideración la composición, ecogenicidad, forma, márgenes y focos ecogénicos [21]. La gammagrafía nos informa de si estamos ante un nódulo frío, sospechoso de malignidad que precisará PAAF, o ante un nódulo caliente. Mientras que en adultos los nódulos calientes no tienen indicación de PAAF, en niños entre un 8 y un 29% de los casos de estos nódulos calientes ocultan un cáncer tiroideo [22, 23] y por tanto obligan a la realización de PAAF. Ante la sospecha de cáncer tiroideo se realizará una PAAF, y mediante los hallazgos anatomopatológicos basados en el Sistema Bethesda del adulto estadificará el riesgo de malignidad [9, 24]. A pesar de presentar una sensibilidad y especificidad muy elevadas, la PAAF en niños tiene limitaciones. Resultados indeterminados de forma reiterada se relacionan con un mayor riesgo de malignidad (28-58%) que en adultos (6-40%) [25]. Ante una PAAF benigna es necesario el seguimiento ecográfico del nódulo, y si crece o aparecen signos sugerentes de malignidad debe repetirse la PAAF. En caso de un nuevo resultado indeterminado, Bethesda III o IV, debe plantearse cirugía mediante hemitiroidectomía o tiroidectomía considerando la alta probabilidad de que sea un verdadero cáncer tiroideo [26].

Debe realizarse un estudio de extensión previo a la cirugía ante la posibilidad de diseminación

locorregional (ganglios o nervio laríngeo) o de metástasis a distancia, fundamentalmente a nivel pulmonar. La afectación locorregional puede valorarse mediante una ecografía de todas las áreas cervicales, realizada por un radiólogo experimentado. Para la valoración de las metástasis puede que la radiografía de tórax sea insuficiente siendo necesario incluir otras técnicas de imagen con mayor sensibilidad [27]. Si está previsto tratamiento complementario con yodo radiactivo, no debemos olvidar que el TAC con contrastes yodados está contraindicado. La posibilidad de mayor diseminación estará determinada por una menor edad, sexo varón, múltiples focos y tamaño superior a 2 centímetros [28].

El objetivo de esta evaluación es estratificar el tumor en función de la clínica, tamaño, evidencia de invasión regional y metástasis [5]. Se clasificará en bajo riesgo (limitado a tiroides o con enfermedad microscópica en ganglios), intermedio o alto riesgo (con metástasis o infiltración locorregional importante o metástasis a distancia) [5].

Comparando con los adultos es frecuente que en el momento del diagnóstico existan tumores más grandes, con múltiples focos, con extensión locorregional hasta en un 30-80%, y entre un 5-25% metástasis [29, 30]. Éstas se identifican sobre todo a nivel pulmonar (10-25%), y menos frecuentemente, a nivel óseo (<5%) [5, 31, 32]. Además, los niños comparado con los adultos, presentan nódulos tiroideos con menor frecuencia pero el riesgo de que sean malignos es mayor; siendo entre el 5-10% en adultos frente al 22-26% en niños [5, 7, 9, 33]. Además, existe una mayor tendencia a presentar cánceres agresivos y con mayores tasas de recidivas conforme la edad es menor [14, 34].

TRATAMIENTO

Según la ATA el tratamiento debe realizarse en hospitales con subespecialidades pediátricas, siendo fundamental un cirujano experto en tiroides [5, 9, 35]. Deben incluir oncología, endocrinología,

medicina nuclear, radiología, UCI, anestesia y es recomendable contar con una unidad de genética [35].

La actitud quirúrgica depende de la evaluación preoperatoria que diferencia tumores riesgo bajo, medio y alto. Ante el número de recurrencias en cirugías parciales, por norma, se realizará tiroidectomía total incluso cuando no se sospeche enfermedad bilateral (30%), multifocal (30-65%) o metastásica (16%) [5, 29, 36, 37]. Las ventajas de la tiroidectomía total son la reducción de recurrencias [29], la simplificación en el seguimiento (tiroglobulina) y posibilidad de una futura la evaluación con yodo radioactivo.

Está descrito un mayor riesgo de recaídas loco-regionales que en el adulto, existiendo controversia sobre el vaciamiento ganglionar del compartimento central en todos los niños independientemente de la extensión del tumor. Por norma, se recomienda vaciamiento terapéutico en caso de sospecha de metástasis en el compartimento central o en las regiones postero-laterales del cuello [38]. El vaciamiento ganglionar del compartimento central profiláctico se puede considerar en todos los casos, sin olvidar que en niños está relacionado con un mayor índice de complicaciones por la cirugía (parálisis recurrencial, hipoparatiroidismo) [5]. Como la supervivencia los primeros años es del 100% actualmente se tiende a ser conservador y solo reseca el compartimento central en tumores grandes (más de 4 cm) o con evidencia de afectación extratiroidea. Se reserva el vaciamiento lateral o posterolateral en niños con enfermedad metastásica diagnosticada previamente a la cirugía, pero nunca de manera rutinaria [5].

Los riesgos de la tiroidectomía en niños son los descritos en adultos: hematoma, infección, hipoparatiroidismo y lesión transitoria o definitiva del nervio recurrente. Aunque no existen diferencias en lo referente a la lesión del nervio recurrente, su monitorización es una importante recomendación [5, 39]. Dado que el campo quirúrgico en los niños es más pequeño y la enfermedad suele estar más

extendida las complicaciones quirúrgicas aparecen con mayor frecuencia [40]. Existe riesgo de lesión transitoria del nervio recurrente hasta en un 3,8% de los niños más pequeños. Las posibilidades de hipocalcemia transitoria son superiores al 50%, aunque se controla generalmente con el aporte temprano de calcio. El riesgo de hipoparatiroidismo a largo plazo es raro (<2%) pero aumenta conforme las cirugías son más agresivas [32]. Se recomienda realizar una determinación de PTH en el postoperatorio inmediato para aportar calcio y calcitriol, en caso de disminución de sus niveles [5].

Una vez tengamos la información histológica y molecular del tumor, es preciso realizar una evaluación postquirúrgica estratificando el riesgo en bajo, medio y alto. El objetivo es evaluar la existencia de persistencia de enfermedad locorreccional y debe realizarse en los primeros 2-3 meses postoperatorios. Se realiza la determinación de tiroglobulina en todos los pacientes y la búsqueda de restos tiroideos mediante yodo-123 en los de medio y alto riesgo. Tiroglobulina inferior a 0,5 ng/ml informa de ausencia de tejido tiroideo y de restos tumorales. En tumores pequeños, sin extensión extratiroidea y con niveles adecuados de tiroglobulina, es posible prescindir del rastreo con yodo-123. Niveles superiores a 2 ng/ml indican enfermedad residual [41]. En pacientes con tiroglobulina elevada se buscarán restos de tejido tiroideo con una gammagrafía de cuerpo entero y/u otras pruebas de imagen (ecografía, TAC, resonancia magnética o SPECT) para valorar la necesidad de una segunda cirugía complementaria al yodo-131.

Como ya se ha referido, la extensión del cáncer de tiroides en pediatría suele ser mayor que en los adultos. A pesar de ello, el pronóstico es muy bueno. No ocurre lo mismo a largo plazo, demostrando un incremento de la mortalidad por segundos tumores [29]. Es imprescindible seleccionar los pacientes a los que se les va a administrar yodo-131. Los pacientes pediátricos conforman un grupo de población especialmente vulnerable a los efectos de la radiación. Son un organismo en crecimiento,

con gónadas inmaduras, y con muchos años de vida por delante. Deben realizarse protocolos específicos para niños, estratificando el riesgo postquirúrgico y reservando los tratamientos más agresivos para aquellos que lo precisen [5]. Por tanto, aunque el tratamiento más importante después de la cirugía es la administración de yodo-131, debe decidirse su administración de forma individualizada. En los tumores de bajo riesgo no es preciso administrar yodo-131 [5], pero en los pacientes con tumores papilares de riesgo medio o alto sí debe administrarse. Además la administración de yodo-131 estará indicada sin discusión en los pacientes con restos tumorales, afectación ganglionar o presencia de metástasis a distancia [5]. La administración de yodo-131 precisa niveles elevados de TSH, siendo suficiente retirar el tratamiento con tiroxina 14 días antes de la administración [42], o mediante la administración de Thyrogen®, algo que no suele hacerse por solo estar aceptado en ficha técnica en circunstancias excepcionales.

Existen tratamientos farmacológicos que se pueden plantear. El Sorafenib, un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio y de plaquetas, ya ha sido utilizado en adultos, y está actualmente en ensayos clínicos en niños con buenos resultados [43-45], aunque a día de hoy no está indicado en niños. Otro fármaco en estudio es el vemurafenib, inhibidor del gen *BRAF*, y en adultos puede emplearse en carcinoma papilar resistente al yodo-131, metastásico o irreseccable. En lo referente al cáncer medular está indicado el vandetanib, inhibidor de tirosina cinasa de *RET*, que podría emplearse por encima de los 5 años con enfermedad irreseccable o metastásica [46,47]. Dada la importancia de la genética en el cáncer de tiroides en pediatría y los avances en la genética molecular y en farmacogenética, se plantea un futuro esperanzador en el tratamiento farmacológico de estos pacientes, con nuevos tratamientos en función del tipo de cáncer y sus alteraciones moleculares [14].

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y PRONÓSTICO

El diagnóstico del cáncer tiroideo pediátrico ocurre en estadios más avanzados, con una mayor tasa de afectación ganglionar y de metástasis pulmonares que en el adulto. Sin embargo, excluyendo los tumores más agresivos que aparecen puntualmente, el pronóstico es excelente [9, 48, 49]. En cualquier caso, es importante el diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado para disminuir o incluso evitar las comorbilidades de los tratamientos y las recurrencias [9].

Con posterioridad a la cirugía, y con una interrupción de al menos dos semanas [42] antes de la administración de yodo-131, se iniciará el tratamiento sustitutivo con levotiroxina. En caso de no requerir yodo-131, el tratamiento con levotiroxina se iniciará inmediatamente. El tratamiento se ajustará en función del riesgo de recurrencia. En niños de bajo riesgo se procurarán unos niveles de TSH en límites inferiores (0,5-1 μ UI/ml), unos niveles menores en niños de riesgo intermedio (0,1-0,5 μ UI/ml), e indetectables si el riesgo es elevado [5]. La función del endocrinólogo infantil será ajustar la medicación a los niveles de TSH deseados, evitando sintomatología de hipertiroidismo mediante el control del crecimiento, edad ósea, frecuencia cardíaca y rendimiento escolar. Una vez ajustada la dosis de Levotiroxina, se realizará una ecografía cada 6 meses inicialmente, y posteriormente, en función del riesgo individual, puede irse espaciando en el tiempo [5].

El riesgo de recaída a corto plazo es muy bajo. Sin embargo, aumenta a largo plazo hasta el 15-40% a los 30 años [50]. Por esta razón el seguimiento debe prolongarse en el tiempo. Las posibilidades de recaída serán mayores en pacientes con tumores de aparición a una edad más temprana, en aquellos que hayan precisado una cirugía más agresiva y en los que no se controlen de forma correcta los niveles de TSH.

En el seguimiento a largo plazo, la palpación, la medición de tiroglobulina (acompañada de los anticuerpos antitiroglobulina para una correcta interpretación) y el control ecográfico [5, 51] han demostrado su utilidad en el diagnóstico de recidivas. Además, debe incluirse un rastreo con yodo-123 en los pacientes con tumores con mayor riesgo de recaída, sobre todo si han recibido terapia isotópica, para confirmar la negativización o establecer la indicación de una nueva dosis.

PECULIARIDADES DE OTROS TIPOS DE TUMORES NO PAPILARES

El diagnóstico del tumor folicular suele hacerse después de la cirugía, que en muchos casos se realiza tras dos PAAF indeterminadas. En la estadificación tumoral es extremadamente raro que este tipo de tumores presente extensión locorregional o metástasis al diagnóstico en la edad pediátrica, pero, en estos casos, precisarán tiroidectomía total si no se hizo previamente. La evolución a largo plazo es buena, como ocurre en el cáncer papilar.

Del cáncer medular destaca su baja frecuencia en pediatría. Los diagnósticos aparecen en el contexto de MEN2A, al encontrar hiperplasia de células C, que es una condición premaligna establecida, en el análisis de la glándula posterior a una tiroidectomía profiláctica [52]. Estos tumores no tienen respuesta al yodo-131. Sin embargo, la cirugía es muy efectiva cuando no hay enfermedad metastásica a distancia. El tipo de variante descrita en el gen RET establecerá el momento de realización de la tiroidectomía total, que podrá ser incluso antes del año de vida [13, 53], siendo esta tiroidectomía, en el contexto de MEN2A, una de las causas más frecuentes de cirugía de tiroides en pediatría [10–12]. De igual manera que en rangos de edad adulta, el tratamiento con vandetanib podría aplicarse en tumores no resecables en niños por encima de los 5 años de edad [46].

CONCLUSIONES

El cáncer de tiroides en pediatría presenta peculiaridades que le hacen distinto del que se presenta adultos. Tiene una mayor influencia de la genética, una mayor probabilidad de extensión locorregional y metástasis al diagnóstico, pero por el contrario el pronóstico es bueno de forma habitual. Se debe tender a la medicina personalizada estableciendo protocolos diagnósticos que caractericen correctamente el tumor y estratifiquen el pronóstico con la finalidad de que los tratamientos con cirugía, yodo-131 y los nuevos tratamientos farmacológicos busquen la máxima efectividad y minimicen los efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bucsky P, Parlowsky T. Epidemiology and therapy of thyroid cancer in childhood and adolescence. *Exp Clin Endocrinol diabetes*. 1997;105:70-3.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A YM et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016.
3. Dermody S, Walls A, Harley EH. Pediatric thyroid cancer: An update from the SEER database 2007-2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Octubre de 2016;89:121-6.
4. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009;115(16):3801-7.
5. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59.
6. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*. Marzo de 1995;141(3):259-77.
7. Karapanou O, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kanaka-Gantenbein C. Differentiated thyroid cancer in childhood: a literature update. *Horm*. 2017;16(4):381-7.

8. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res.* 2009;156(1):167-72.
9. Chan CM, Young J, Prager J, Travers S. Pediatric Thyroid Cancer. *Adv Pediatr.* 2017;64(1):171-90.
10. Leon Cariñena S, De Mingo Alemany C. M, Macian F KS. Carcinoma papilar de tiroides en la edad pediátrica y adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5:204-5.
11. Salamanca Fresno L, Fernández Menéndez A E, Kadaoui Calvo M, Saiz Rodríguez I RRI, Casado GI. Cáncer de tiroides: experiencia en nuestro centro en los últimos 10 años. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2016;7:80-1.
12. Martín Tejedor BM, Gutierrez Schiaffino G G, Molina E, Leiva Gea I M-AOM, J.P. L-S. ¿Existe el nódulo tiroideo en pediatría? ¿Cuándo y cómo buscarlo? *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2016;7:160-1.
13. Starenki D, Park J-I. Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma. *J Pediatr Oncol.* 3(2):29-37.
14. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes (Basel).* 2019;10(9):723.
15. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* Octubre de 2014;159(3):676-90.
16. Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease-a consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg.* 2014;399(2):185-97.
17. Schneider AB, Bekerman C, Leland J, Rosengarten J, Hyun H, Collins B, et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4020-7.
18. Dinauer C, Francis GL. Thyroid cancer in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* septiembre de 2007;36(3):779-806, VII.
19. Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittock ST. Ultrasonography and the American Thyroid Association Ultrasound-Based Risk Stratification Tool: Utility in Pediatric and Adolescent Thyroid Nodules. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(2):93-101.
20. Mussa A, De Andrea M, Motta M, Mormile A, Palestini N, Corrias A. Predictors of Malignancy in Children with Thyroid Nodules. *J Pediatr.* 2015;167(4):886-92.
21. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587-95.
22. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab.* Septiembre de 2020;105(9).
23. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot Nodules in Children and Adolescents in Western Poland from 1996 to 2000: Clinical Analysis of 31 Patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(6):823-30.
24. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-6.
25. Wang H, Mehrad M, Ely KA, Liang J, Solórzano CC, Neblett WW, et al. Incidence and malignancy rates of indeterminate pediatric thyroid nodules. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(4):231-9.
26. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Monaco SE. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta Cytol.* 2013;57(4):341-8.
27. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, et al. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer.* 1993;71(4):1348-52.
28. Balachandar S, La Quaglia M, Tuttle RM, Heller G, Ghossein RA, Sklar CA. Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin: Prognostic Significance of Histologic Subtypes. *Thyroid.* 2016;26(2):219-26.
29. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg.* 2010;34(6):1192-202.

30. Al-Qurayshi Z, Hauch A, Srivastav S, Aslam R, Friedlander P, Kandil E. A National Perspective of the Risk, Presentation, and Outcomes of Pediatric Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(5):472-8.
31. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery.* 1988;104(6):1157-66.
32. Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C, Biko J, Mine M, Saenko VA, et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of {Belarus}. *Ann Surg.* 2006;243(4):525-32.
33. Stevens C, Lee JKP, Sadatsafavi M, Blair GK. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2009;44(11):2184-91.
34. Ye B, Shi J, Shen C, Wang L, Hu H, Ma Y, et al. Comparison of differentiated thyroid carcinoma recurrence and its clinical features in children of different ages. *Oncotarget.* Julio de 2017;8(29):48051-9.
35. Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas DC, Udelsman R, et al. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? *Surgery [Internet].* 2008 [citado 27 de marzo de 2014];144(6):869-77. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606008005515>
36. Rachmiel M, Charron M, Gupta A, Hamilton J, Wherrett D, Forte V, et al. Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(12):1377-93.
37. Wada N, Sugino K, Mimura T, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Treatment strategy of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical significance of the initial nodal manifestation. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):3442-9.
38. Kim J, Sun Z, Adam MA, Adibe OO, Rice HE, Roman SA, et al. Predictors of nodal metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg.* Enero de 2017;52(1):120-3.
39. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
40. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab [Internet].* 2008 [citado 27 de marzo de 2014];93(8):3058-65. Disponible en: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2008-0660>
41. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1433-41.
42. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, Zacharin M, Taïeb D, Cruz O, et al. Recombinant Thyrotropin Use in Children and Adolescents with Differentiated Thyroid Cancer: A Multi-center Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3948-53.
43. Kim A, Widemann BC, Krailo M, Jayaprakash N, Fox E, Weigel B, et al. Phase 2 trial of sorafenib in children and young adults with refractory solid tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(9):1562-6.
44. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009;19(4):407-12.
45. Moretti S, Menicali E, Nucci N, Guzzetti M, Morelli S, Puxeddu E. Therapy of endocrine disease: Immunotherapy of advanced thyroid cancer: from bench to bedside. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(2):R41-55.
46. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-41.

47. Fox E, Widemann BC, Chuk MK, Marcus L, Aikin A, Whitcomb PO, et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin cancer Res*. Agosto de 2013;19(15):4239-48.
48. Chen AY, Davies L. Children and thyroid cancer: Interpreting troubling trends. *Cancer*. 2019;125(14):2359-61.
49. Rossi ED, Mehrotra S, Kilic AI, Toslak IE, Lim-Dunham J, Martini M, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in the pediatric age group. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(1):27-35.
50. Kiratli PO, Volkan-Salanci B, Günay EC, Varan A, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Thyroid cancer in pediatric age group: an institutional experience and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(2):93-7.
51. Kirk JM, Mort C, Grant DB, Touzel RJ, Plowman N. The usefulness of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma in children. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(3):201-8.
52. Scognamiglio T. C Cell and Follicular Epithelial Cell Precursor Lesions of the Thyroid. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(12):1646-52.
53. Shepet K, Alhefdhi A, Lai N, Mazeh H, Sippel R, Chen H. Hereditary Medullary Thyroid Cancer: Age-Appropriate Thyroidectomy Improves Disease-Free Survival. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(5):1451-5.