

# 4

## CARCINOMA TIROIDEO BIEN DIFERENCIADO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

### Revisión del tema

\*Jean Pierre Vergnaud, \*Carlos Lopera, \*Simón Penagos.

#### **RESUMEN**

---

---

El carcinoma bien diferenciado de tiroides en niños y adolescentes es una entidad poco común. Los pacientes menores de 16 años representan entre el 5% al 10% del total de pacientes con cánceres en el tiroides. Del 80% al 90% es de tipo papilar. Frecuentemente se presenta con metástasis ganglionares y es usual que sea la manifestación inicial. Es también más frecuente que presenten metástasis a pulmón. El tratamiento y la vigilancia postoperatoria sigue los mismos parámetros que en el adulto, sin embargo los niños presentan más complicaciones postoperatorias y posteriores a la terapia con iodo radioactivo. El pronóstico es muy favorable, con una tasa de supervivencia a largo plazo mayor que en la edad adulta.

**Palabras clave:** Cáncer bien diferenciado de tiroides, niños y adolescentes, metástasis ganglionares y pulmonares.

\* *Residente de Cirugía General, C.E.S. Departamento de Cirugía General, Instituto de Ciencias de la Salud, C.E.S. Separatas: e-mail: jverg@epm.net.co*

## **ABSTRACT**

---

---

Thyroid carcinoma on children and teenagers it is a very unusual condition. Patients younger than 16 years old are a percentage between 5% and 10% from the total of the patients whose suffer thyroid carcinoma. The percentage between 80% and 90% suffer papillary thyroid carcinoma. Very often, these kind of patients develop, at the beginning of the disease, lymphatic metastasis and lung metastasis as well. Treatment and post-surgery surveillance follow exactly the same parameters followed on the treatment with adults. However children have more risk to have post-surgery and radioactive therapy complications. Positive prognosis for children and teenagers has a long term survival rate much better than prognosis for adults.

**Key words:** diferenciated thyroid carcinoma, children and adolescence, lymphatic and lung metastasis.

## Introducción

El carcinoma bien diferenciado de tiroides en los niños y los adolescentes es una entidad poco común, que frecuentemente se presenta con metástasis ganglionares y de pronóstico muy favorable (1). Entre los años 1935 a 1955, se aumentó drásticamente la descripción de reportes de carcinoma tiroideo en niños, relacionado con el uso terapéutico de bajas dosis de radiación a la cabeza y el cuello para enfermedades benignas y malignas (1). Pero el aumento más importante en el mundo de esta entidad en esta edad temprana ocurrió en Bielorrusia y Ucrania, después del accidente nuclear de Chernobyl en 1986 (2,3). En occidente, en países como Suecia, Inglaterra, Gales y Colombia, también se ha reportado un aumento de la incidencia de carcinoma tiroideo en este grupo de pacientes en años recientes.

## Incidencia

En Estados Unidos, el carcinoma de tiroides representa el 3% del total de cánceres en la niñez. La tasa de incidencia es de 3 a 5 casos por millón por año (1). La población menor de 16 años representa entre el 5% al 10% del total de los pacientes con cánceres en esta glándula (4,5). Alrededor de un 5% de éstos, tienen un antecedente familiar de carcinoma tiroideo (4,6); es así como factores genéticos pueden estar asociados a la aparición de estas neoplasias en un pequeño subgrupo de pacientes jóvenes.

## Factores de riesgo

La radiación es el factor de riesgo más importante en la génesis de los cánceres de tiroides en los menores de 18 años. La glán-

dula tiroides en los niños es más susceptible al efecto carcinogénico de la radiación (1). Algunos reportes desde 1970 en adelante sobre carcinoma tiroideo en niños y adolescentes, describen que la asociación entre la aparición del tumor maligno y la exposición a la radiación varía entre un 3% a un 57% (media de 21%) y cercano al 100% en las áreas de la catástrofe de Chernobyl (1). Clásicamente, el tiempo de latencia entre la exposición a la radiación y el diagnóstico de esta malignidad varía entre 8 y 11 años. Sin embargo, períodos tan cortos como de 3 años, han sido reportados en las series del Hospital Michael Reese y posteriores al accidente de Chernobyl (7,8).

Las anomalías citogenéticas han sido menos estudiadas que en los tumores del adulto. Para carcinomas papilares y foliculares, en reportes esporádicos, se han descrito duplicaciones (20p) o translocaciones no balanceadas (5:16) en este grupo de pacientes (9,10).

## Patología

En niños y adolescentes, el carcinoma papilar es el más frecuente, al igual que en los adultos. Estos comprenden alrededor del 80% al 90% del total (4,11,12). La variante folicular del carcinoma papilar es el subtipo más importante, por su alta frecuencia en los niños. Algunos autores sugieren que esta variedad tiene una mayor probabilidad de invasión vascular y de metástasis distantes (13,14). En series recientes, esta variedad constituye el 21% al 25% del total de los carcinomas tiroideos pediátricos (15,16).

La variante de esclerosis difusa del carcinoma papilar se presenta generalmen-

te con un bocio que afecta ambos lóbulos, firme y calcificado. Este tumor tiende a afectar a niños, adolescentes y a adultos jóvenes. Carcangiu y cols. reportaron una incidencia del 100% de compromiso ganglionar y del 25% de metástasis pulmonares en pacientes con esta variante, posteriores al diagnóstico, sugiriendo un comportamiento más agresivo que la variante usual (17).

El carcinoma papilar tiende a invadir los espacios linfáticos, dando lugar a lesiones multifocales entre el 30% al 50% en el lóbulo contralateral (18). La invasión linfática también da cuenta de la alta incidencia de metástasis a ganglios regionales, que varía entre un 58% a un 86% (11,12,19).

El carcinoma folicular comprende el 2.7% al 27% del total de casos. Los pacientes con carcinoma folicular hacen menos frecuentemente metástasis ganglionares, hasta en un 25% de los pacientes, menos frecuentemente metástasis distantes, hasta en un 8% de los casos y son menos agresivos localmente.

Los carcinomas bien diferenciados en los niños tienen una alta incidencia de compromiso ganglionar, de compromiso extracapsular y de metástasis distantes, especialmente a los pulmones, comparándolo con la enfermedad del adulto (4,20-23). A pesar de este comportamiento biológico más agresivo, la mortalidad en estos pacientes es mucho menor que la del adulto (24).

Los carcinomas anaplásicos y el cáncer de células de Hürthle son extremadamente raros en estos pacientes. El carcinoma medular en la mayoría de los reportes da cuenta de aproximadamente el 5% del total.

## Presentación clínica

El carcinoma tiroideo en los menores de 18 años se presenta más frecuentemente en el sexo femenino. La relación por sexos es alrededor de 2.5:1 (4,11,12), similar a la relación que se presenta en los adultos. La incidencia en el sexo femenino en la pubertad es 14 veces mayor que en el sexo masculino. En la serie de Farahati y cols, la mayor incidencia en este sexo durante la pubertad sólo lo presentaron las pacientes con carcinoma papilar. Este autor sugiere que las hormonas sexuales pueden relacionarse con la patogénesis en este tipo de tumor. (11)

Un nódulo tiroideo palpable en un niño o un adolescente, especialmente en el sexo masculino, es un carcinoma tiroideo hasta que no se demuestre lo contrario. Entre un 40% a un 50% de estos nódulos son malignos en la niñez (25,26). La incidencia de nódulos malignos es 2 a 4 veces lo informado en adultos. Una linfadenopatía persistente debe hacer pensar en malignidad, ya que es un hallazgo frecuente en los pacientes jóvenes con carcinoma tiroideo (20), y puede ser la primera manifestación en este grupo.

La mayoría de los niños con carcinomas tiroideos son asintomáticos. Una masa solitaria no dolorosa en el cuello es el signo más común. Esta masa está localizada en la glándula tiroides en un 40% de los casos y en el 60% restante, como una metástasis ganglionar (19). Signos de compromiso local avanzado no son frecuentes. En el estudio de Frankenthaler y cols, la ronquera al igual que la disfagia la presentaron un 4% de los pacientes. El 2% de los casos tenía parálisis de las cuerdas vocales al momento del diagnóstico (19).

## Diagnóstico

Actualmente el primer método diagnóstico es la citología por aspirado con aguja fina (CAAF), ya sea en un nódulo tiroideo o en un ganglio cervical. Esta técnica es útil especialmente cuando es positiva para carcinoma de tipo papilar. Una CAAF negativa no descarta una neoplasia maligna. La experiencia del patólogo es crucial en la interpretación de este examen. La biopsia de una linfadenopatía muchas veces hace el diagnóstico inicial. Al igual que en el adulto, el diagnóstico de los carcinomas foliculares precisa de tejido, por lo tanto la CAAF no es útil en este caso.

Si lo anterior no aclara el diagnóstico, un nódulo palpable en la glándula tiroides debe researse realizando una lobectomía del lado comprometido. La enucleación del nódulo no se acepta como método diagnóstico. La gammagrafía del tiroides y la ecografía no aportan información sobre la histopatología del nódulo y algunos autores cuestionan su uso en el estudio de estos pacientes.

Después del diagnóstico del tumor primario, los pacientes requieren una radiografía de tórax, para determinar el compromiso metastásico pulmonar. Este examen tiene una alta tasa de falsos negativos y muchos pacientes con metástasis pulmonares se detectan por gammagrafía. Una radiografía anormal siempre muestra un patrón difuso de pequeños y múltiples nódulos, descrito previamente como patrón micronodular. La apariencia es similar a una tuberculosis miliar, pero esta asociación no se encuentra en Medline desde 1966.

## Tratamiento

Actualmente no hay una opinión unificada acerca del tratamiento quirúrgico óptimo para el tumor primario en niños con carcinoma tiroideo. La terapia ideal debe: 1. Eliminar la enfermedad primaria 2. Disminuir la recidiva local y distante 3. Facilitar el tratamiento de las metástasis 4. Obtener la morbilidad más baja posible y 5. lograr la tasa de curación más alta.

Los autores que defienden un tratamiento agresivo con tiroidectomía total lo hacen porque: 1. El carcinoma papilar es frecuentemente multifocal 2. Hay disminución de la incidencia de recidiva local y distante 3. Facilita la terapia con  $I^{131}$  4. Facilita el control postoperatorio con tiroglobulina sérica como marcador tumoral y 5. Una técnica quirúrgica depurada disminuye la alta tasa de complicaciones de la cirugía.

Aquellos autores que defienden un tratamiento no ablativo lo hacen porque esta técnica no altera la sobrevida y la tasa de complicaciones es significativamente menor.

Sacar conclusiones en lo que concierne a la extensión de la resección del tejido glandular es difícil por el pequeño número de pacientes. La mortalidad es un factor poco útil para determinar el tipo de resección quirúrgica, por su baja ocurrencia, de un 8%. Analizar la tasa de recidiva local y distante puede ser un mejor parámetro para basar la resección tiroidea, ya sea total o parcial.

Todos los ganglios linfáticos clínicamente comprometidos deben researse. Si están comprometidos los ganglios del compartimento central, una disección central completa del cuello debe incluir todos los ganglios desde el deltoideo (ganglio de la

escotadura tiroidea) hasta los ganglios del mediastino anterosuperior. Si los ganglios yugulares están comprometidos, la disección debe incluir todos los ganglios yugulares y los ganglios del nervio espinal accesorio.

La exploración bilateral está indicada si la extensión del tumor es amplia. La disección radical clásica del cuello virtualmente no está indicada en ningún paciente menor con carcinoma tiroideo bien diferenciado.

### Terapia con yodo radioactivo

En la actualidad, la experiencia con el manejo ablativo con  $I^{131}$  es limitada por el poco número de pacientes tratados, que es alrededor de 400 niños y adolescentes. Este grupo etáreo es hasta 3 veces más sensible a la radiación que el adulto y tiene un riesgo mayor para desarrollar una neoplasia maligna después del uso de  $I^{131}$ . Se han utilizado dosis tan altas como 650 mCi para el manejo de metástasis pulmonares en menores de 18 años, sin embargo en la mayoría de las series la dosis total promedio de  $I^{131}$  es de 200 mCi.

Después de la tiroidectomía, el rastreo corporal total con  $I^{131}$  con dosis bajas (1 a 5 mCi), es realizado a las 4 a 6 semanas de estado hipotiroideo, para elevar adecuadamente la hormona tiroideoestimulante (TSH por sus siglas en inglés) por encima de 35 U/ml. También es posible aumentar los niveles plasmáticos de esta hormona con TSH humano recombinante. Si el rastreo es positivo se administran dosis ablativas entre 30 a 100 mCi. Otros centros utilizan dosis ablativas a todos los pacientes con tiroidectomía total y subtotal, con dosis entre 0.5 a 1 mCi por peso del paciente (kilos).

El radiofármaco también puede ser usado para tratar la enfermedad microscópica residual local, como los ganglios comprometidos que clínicamente no son evidentes. De igual manera, este tratamiento es usualmente efectivo para erradicar las metástasis ganglionares macroscópicas y la recurrencia local (27).

### Complicaciones

Existe la impresión de que en los niños la tasa de complicaciones postoperatorias es mayor, lo cual ha sido atribuido a la mayor frecuencia de tumores más grandes y localmente avanzados. La tasa promedio de hipoparatiroidismo en 6 series en menores de edad, es de 15% y de 9% para parálisis del nervio laríngeo recurrente. Pero en otros centros, la tasa de morbilidad mayor es de 0% a 2% en pacientes tratados con tiroidectomía total.

La Quaglia y cols. demostraron que la probabilidad de presentar complicaciones mayores era inversamente proporcional a la edad del diagnóstico. Niños menores de 6 años tenían una probabilidad mayor del 60% de presentar una complicación clínicamente importante (12). Las complicaciones menores ocurren en un tercio de los pacientes, principalmente un sangrado menor, hematoma de la herida quirúrgica, hipocalcemia transitoria y menos frecuentemente parálisis pasajera del nervio laríngeo recurrente.

### VIGILANCIA POSTOPERATORIA

La vigilancia postoperatoria se basa en la detección temprana de la enfermedad residual, la recidiva local y las metástasis

distantes. La tiroglobulina es una glicoproteína producida por las células foliculares del tiroides. Los valores normales varían entre 0.0 a 60 ng/ml. A aquellos pacientes a quienes se les realiza una tiroidectomía total y no tienen enfermedad residual, el valor de tiroglobulina sérica debe ser menor de 5 ng/ml. Este marcador tumoral se debe valorar cada 6 meses y ante valores anormalmente altos se debe descartar la presencia de anticuerpos antitiroglobulina, hasta en un 15% de los pacientes, antes de embarcarse en la detección de enfermedad recurrente (28).

La utilidad de este marcador en niños se demostró en el estudio de Kirk y colaboradores de 1992 (29). Aun los pacientes sin evidencia gammagráfica de focos de captación del  $I^{131}$  y con valores anormalmente aumentados de tiroglobulina sérica, pueden ser candidatos para terapia ablativa con  $I^{131}$ .

La radiografía del tórax debe realizarse cada año para determinar la aparición de metástasis pulmonares. El rastreo con  $I^{131}$  no hace parte de la vigilancia postoperatoria, pero en el paciente que ha recibido terapia ablativa, a los 6 ó 12 meses, se le debe realizar una nueva ablación y repetir el rastreo gammagráfico; si es nuevamente positivo, en 6 a 12 meses se debe repetir la terapia.

Los niveles séricos de TSH deben medirse cada 3 meses en el primer año y posteriormente cada 6 meses. Se sugiere que el pronóstico de los niños y adolescentes se debe a la mejor respuesta a la supresión de la TSH por el tejido tiroideo. Debe mantenerse por debajo de 0.1 U/ml, lo cual puede suprimir las células tumorales residuales.

## METÁSTASIS PULMONARES

El pulmón es el sitio casi que exclusivo de metástasis en los pacientes de edad pediátrica con carcinoma tiroideo. La ocurrencia de estas metástasis en pacientes jóvenes es tan alta como en un 41% en el estudio colombiano, sin embargo es alrededor de 25% en el momento del diagnóstico para la mayoría de los autores (30,31). Estos pacientes tienen una sobrevida excelente sin importar la extensión de la enfermedad al diagnóstico y a pesar de la tasa alta de recurrencia (4,19,20,32). A diferencia de los adultos, quienes presentan una frecuencia menor de metástasis pulmonares ( 5% a 9% ) y los convierte en un factor de pronóstico adverso.

En el reporte de Vassilopoulou-Sallin y cols. se demostró que las metástasis pulmonares eran más comunes en los pacientes menores de 16 años y encontraron una frecuencia mayor de anomalías radiográficas y gammagráficas en los niños prepúberes (30).

Las metástasis pulmonares casi siempre concentran el  $I^{131}$  y típicamente éstas responden a la terapia ablativa con el radiofármaco. La terapia con  $I^{131}$  es efectiva en aclarar las anomalías radiográficas, pero no siempre erradican el foco de metástasis. En muchos pacientes persiste la captación del iodo radioactivo, pero generalmente no hay deterioro imaginológico a los 10 años de seguimiento (31).

La sobrevida en estos pacientes es alta. Una complicación del manejo de las metástasis pulmonares es la neumonitis actínica con fibrosis pulmonar, por lo cual se debe medir el riesgo-beneficio de la terapia a largo

plazo con I<sup>131</sup>. Los pacientes de sexo masculino tienden a presentar mayor compromiso metastásico que el sexo femenino (11). Del mismo modo, la edad está inversamente relacionada a la posibilidad de desarrollar compromiso pulmonar (35). El estado clínico del tumor es el factor que mejor se correlaciona con las metástasis pulmonares (11). Otros sitios menos frecuentes de compromiso metastásico distante es a huesos en un 3%, a sistema nervioso central en un 3% (12) y raramente a hígado y suprarrenales (20).

### RECURRENCIA

La tasa de recurrencia varía entre un 8.4% y un 42% (4,20,32,33). La mayoría de los pacientes hace evidente la recidiva en los primeros 7 años después del tratamiento, sin embargo, pueden ocurrir recurrencias después de 25 años de la terapia inicial.

El carcinoma folicular en el paciente joven se asocia a una tasa de recidiva menor que el carcinoma papilar (12,33,34), a diferencia del paciente adulto (35). La edad también es un factor predictivo de recurrencia, es así como a menor edad, mayor posibilidad de recidiva (12). Aún no está claro si el efecto de la edad es debido a factores del hospedero o del tumor.

Según el procedimiento, la recurrencia local varía entre un 5% y un 25% si se ha realizado una lobectomía y del 0% a un 2% si se ha realizado tiroidectomía subtotal (20). En el estudio de La Quaglia y cols, esta variable no se asoció significativamente con la tasa de recidiva y existió una tendencia a realizar procedimientos más radicales en pacientes de mayor edad, sugiriendo un

efecto independiente positivo y pudiendo disminuir indirectamente esta tasa en los pacientes mayores.

### PRONÓSTICO

El pronóstico de los niños con carcinoma tiroideo bien diferenciado ha sido descrito como excelente, a diferencia del adulto. El carcinoma folicular es menos agresivo a esta temprana edad. En el estudio de Farahati y cols, esta variedad presentó una menor frecuencia de infiltración extratiroidea, menor compromiso de ganglios linfáticos y un menor número de pacientes con metástasis distantes, comparado con el carcinoma papilar. Schlumberger y cols, en una serie con 72 pacientes menores de 16 años, reportaron una tasa de recidiva local menor para los pacientes con carcinoma folicular. Esta variedad histológica también se asocia a un período libre de enfermedad mayor (12). Sin embargo estas diferencias pueden estar relacionadas con la mayor frecuencia de carcinoma papilar en pacientes mayores con una enfermedad más avanzada, más que la histopatología del tumor (11).

La mortalidad a largo plazo varía entre un 0% y un 8%. En la serie de La Quaglia, no hubo mortalidad a 20 años en 93 pacientes. Tallroth y cols, describieron una mortalidad de 3% en 45 pacientes con un seguimiento de más de 10 años. En el estudio de Vassilopoulou-Sellin y cols, en 19 pacientes con metástasis pulmonares no hubo mortalidad en el seguimiento. Tubiana y cols, en 38 pacientes menores de 15 años, reportaron 5 muertes 22 a 35 años después del diagnóstico inicial, causada por recurrencia del tumor.



Las principales diferencias con la enfermedad del adulto son:

1. Mayor frecuencia de compromiso local extenso.
2. Mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias.
3. Mayor compromiso de ganglios linfáticos.
4. Mayor proporción de nódulos tiroideos malignos.
5. Mayor compromiso por metástasis pulmonares.

6. Mayor sensibilidad a la terapia con  $I^{131}$ .

7. Mayor sobrevida a largo plazo.

8. Mejor pronóstico del carcinoma folicular.

Las principales similitudes son :

1. Mayor incidencia en el sexo femenino.

2. Proporción de sexo femenino/masculino.

3. Más frecuente el carcinoma papilar. ■

## REFERENCIAS

1. Harness JK. Childhood thyroid carcinoma. In Clark OH, Duh QY. Textbook of Endocrine Surgery, eds. W.B. Saunders Company. 1997:75-81.
2. Baberstock K, Egloff B, Pinchera, et al. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359:21-2.
3. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359:21.
4. Ceccarelli C, Pacini F, Lippo F, et al. Thyroid cancer in children and adolescents. *Surgery* 1988;104:1143-8.
5. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at Mayo Clinic, 1946 through 1970 : initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986;61:978-96.
6. Phade VR, Lawrence WR, Max MH. Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 1981;116:836-7.
7. Oleinic VA, Cheban AK. Thyroid cancer in children of Ukraine from 1981 to 1992. En : Robbins J (de). Treatment of thyroid cancer in childhood. Bethesda, MD : National Institutes of Health 1994:45-9.
8. Astakhova LN, Vorontsova TV, Arozd VM. Thyroid nodule pathology in children of the Republic of Belarus following the Chernobyl accident. En : Robbins J (de). Treatment of thyroid cancer in childhood. Bethesda, MD : National Institutes of Health 1994:35-9.
9. Hemmann MA, Hay ID, Bartelt DH, et al. Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers. *J Clin Invest* 1991;88:1596
10. Clark P, Jones KL, Freidenberg GR. Duplication (20p) in association with thyroid carcinoma. *Am J Med Genet* 1993;45:14. Abstract Medline.
11. Farahati J, Bucsky P, Parlowsky T, et al. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and histology. *Cancer* 1997;80:2156-62.
12. La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G, et al. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery* 1988;104:1149-56.
13. Russel WO, Ibanez M, Clark R, et al. Thyroid carcinoma : classification, intraglandular dissemination and clinico-pathological study based upon whole gland sections of 80 thyroid glands. *Cancer* 1963;16:1425.
14. Rosai J, Zampi G, Carcangiu M. Papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1983;7:809-17.
15. Sierk AE, Askin FB, Reddick RL. Pediatric thyroid cancer. *Pediatric Pathol* 1990;10:887. Abstract Medline.
16. Furmanchuk AW, Averkin JL, Egloff B, et al. Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus : a study of 86 cases occurring between 1986 (post-Chernobyl) and 1991. *Histopathology* 1992;21:401-8.
17. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma : clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:1041-9.
18. Newman KD. The current management of thyroid tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg* 1993;1:69-74.
19. Frankenthaler RA, Vassilopoulou R, Cangir A, et al. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990;160:341-3.
20. Samuel AM, Sharma SM. Differentiated thyroid carcinomas in children and adolescents. *Cancer* 1991;67:2186-90.
21. Buckwalter JA, Gurl NJ, Thomas CG Jr. Cancer of the thyroid in youth. *World J Surg* 1981;5:15-25.
22. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545-76.
23. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, 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;104:1157-66.
24. Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J Surg* 1992;16:547-53.
  25. McHenry C, Smith M, Lawrence AM, et al. Nodular thyroid disease in children and adolescents : a high incidence of carcinoma. *Am Surg* 1988;54:444-7.
  26. Hung W, August GP, Randolph JG, et al. Solitary thyroid nodules in children and adolescents. *J Ped Surg* 1982;17:225-9.
  27. McHenry C, Tarosz H, Lawrence AM, et al. Improving postoperative recurrence rates for carcinoma of thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:429-34.
  28. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New Eng J Med.* 1997;338:297-306.
  29. Kirk JMW, Mort C, Grant DB, et al. The usefulness of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma in children. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:201. Abstract Medline.
  30. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, et al. Pulmonary metastasis in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993;71:1348-52.
  31. Tallroth E, Backdahl M, Einhorn J, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 1986;58:2329-32.
  32. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
  33. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long-term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1088-94.
  34. Buckwalter JA, Thomas CG, Freeman JB. Is childhood thyroid cancer a lethal disease? *Ann Surg* 1975;181:632-8.
  35. Rossi RL, Cady B, Silverman ML, et al. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1986;10:612-22.