

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: Evolución clínica y factores pronósticos

Dres. V. Herzovich, E. Vaiani, V. Ayarzal, P. Zubizarreta, S. Tilitzky, L. Felipe, G. Dratler,
M. Maceiras, M. Rivarola*, A. Belgorosky**

RESUMEN

Si bien la forma de presentación del CDT es más agresiva en la edad pediátrica que en los adultos, la tasa de supervivencia es superior al 90%. Objetivo: analizar retrospectivamente las características clínico-patológicas, la evolución y los factores pronósticos en pacientes prepuberales (PP) y puberales (P) con diagnóstico de CDT controlados en nuestro servicio. Resultados se incluyeron 43 pacientes seguidos por un tiempo X (\pm DS) de 5.99 años(a) (3.57) a, rango 1 -14 a. El tratamiento consistió en tiroidectomía con vaciamiento ganglionar, Iodo131 y levotiroxina en dosis inhibitoria de TSH. Al diagnóstico: edad cronológica (EC) X (\pm DS) 10.9 (3.84) a, rango: 4.7 -17a, relación femenino /masculino 2.9. Diecinueve PP y 24 P. El 53.5% (n:23) presentó nódulos confinados a la glándula con o sin extensión ganglionar y el 46.5% (n:20) tenía un estadio tumoral más avanzado con invasión local y metástasis (MTS) pulmonar. Treinta y ocho pacientes (88.4%) tenían MTS ganglionar cervical y 16(37.2%) MTS pulmonar. El grupo PP comparado con el P tenía EC significativamente menor X (\pm DS) 7.25 (2.03) a vs 13.83a (p <0.001), estadio tumoral más avanzado 84.2 vs 16.8% (p <0.001) y mayor ocurrencia de MTS pulmonar 68.4 vs 12.5% (p <0.003). La supervivencia global fue de 92% y libre de enfermedad 78%. Las variables predictoras de persistencia de enfermedad más significativas fueron presencia de MTS pulmonar al diagnóstico y niveles séricos de tiroglobulina superiores a 8.5 ng/ml posterior al tratamiento inicial. Conclusión: el CDT pediátrico tiene una presentación agresiva especialmente en los pacientes prepuberales. El pediatra debería incorporar el examen clínico del cuello para realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

Palabras clave: carcinoma diferenciado de tiroides; niños; adolescencia; prepúber-púber; factores pronósticos.

Medicina Infantil 2010; XVII: 100 - 108.

Servicios de Endocrinología, Cirugía, Oncología e Imágenes.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

* Investigador Superior CONICET, ** Investigadora Principal CONICET.
Jefa del Servicio de Endocrinología.

Correspondencia: Dra. Elisa Vaiani - elisvaiani@hotmail.com

ABSTRACT

Children-DTC has been found to behave differently than in adults. At diagnosis, children present in a more aggressive way. However the overall survival rates is greater than 90%. The aim of this study was to perform a retrospective analysis of clinicopathological features at diagnosis, evolution and prognostic factors for DTC in pre-pubertal (PP) and pubertal (P) children treated at our centre. Results: 43 CDT patients were included. Mean follow up was X (\pm DS) 5.99 (3.57) years (y) range: 1 -14 y. Treatment consisted on total thyroidectomy with lymph node dissection, radioiodine therapy, and TSH suppressive therapy with L-thyroxine. At diagnosis: chronological age (CA) was (\pm DS) :10.9 (3.84) y, range: 4.7 -17y, sex: female/male ratio: 32/11, nineteen were PP and 24 P. Twentythree (53.5%) presented intrathyroidal nodes with or without lymph node MTS, Twenty patients (46.5%) had advanced disease, with adjacent tissue invasion and lung MTS. Thirty-eight patients (88.4%) had cervical lymph node MTS, 16 (37.2%) lung MTS. PP group had significant less CA X (\pm DS) 7.25 (2.03) y vs 13.83 (1.95)y (p <0.001), advanced tumor stage 84.2 vs 16.8% (p <0.001) and more lung MTS occurrence 68.4 vs 12.5% (p <0.003). Global survival rate was 92% and disease free survival rate was 78%. Lung metastases (MTS) and serum thyroglobuline levels greater than 8.5 ng/ml post initial treatment were the most significant prognostic factor related to persistent disease. Conclusion: CDT had a more aggressive presentation in children; especially in PP children. Pediatricians should be aware of this in order to realize a precocious diagnosis and treatment.

Key words: differentiated thyroid carcinoma; Children; pre-pubertal-pubertal; prognostic factors.

Medicina Infantil 2010; XVII: 100 - 108.

INTRODUCCION

El carcinoma diferenciado de tiroides es el tumor endócrino más común en niños y adolescentes e incluye las formas papilar y folicular.

Representa el 1% de los tumores pediátricos en niños prepuberales y se incrementa al 7% entre los 15 y 19 años de edad¹. La incidencia reportada en diferentes poblaciones en menores de 19 años oscila entre 0.19 - 5 / 1.000.000¹⁻². En la Argentina, se registra una tasa de 0.8 casos/1.000.000/año en menores de 19 años³.

La relación femenino / masculino (F/M) es 1.3:0.8 a la edad de 5 a 9 años, 1:1 entre los 10 a 14 años y 5:2 entre los 15 y 19 años⁴. Iorcansky et al, reporta una relación F/M de 1.2/1 en niños menores de 9 años, mientras que en menores de 5 años la relación se invierte siendo M/F2/1⁵.

El efecto del yodo en la dieta por exceso o deficiencia no ha sido analizado como un factor de prevalencia en la etiopatogenia del cáncer en niños, así como también es controvertida la posible interacción con la Tiroiditis linfocitaria crónica (TLC).

Existen asociaciones de cáncer de tiroides con síndromes de hipercrecimiento como la poliposis familiar o síndrome de Gardner (polipos intestinales, osteomas, ca de tiroides y de tejidos blandos), síndrome de Cowden (hamartomas, tumores benignos y malignos del endometrio, la glándula tiroidea y mamaria), y complejo de Carney (anomalías pigmentarias de la piel, mixomas, tumores endócrinos y schwannomas). Además se han descrito formas familiares aisladas de carcinoma papilífero de tiroides⁶.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de tiroides es la exposición a radiaciones ionizantes, por lo tanto, todo niño con historia de exposición a radiación terapéutica (por haber padecido una patología maligna en la infancia) o accidental (como explosiones nucleares) debe ser controlado rigurosamente ante la probable aparición de una alteración en la función o morfología tiroidea⁶.

El CDT tiene formas de presentación más agresivas en los niños que en los adultos, con mayor invasión ganglionar local y metástasis pulmonares al momento del diagnóstico. De la misma forma, presenta mayor incidencia de recurrencia o enfermedad persistente luego del tratamiento inicial⁶.

El estudio de Hung y Sarlis⁷ sugiere que los niños de menor edad tienen un comportamiento biológico diferente en relación a la recurrencia y las tasas de mortalidad. Sin embargo, y pese a estas características de mayor agresividad, la literatura señala que la sobrevida en el CDT infantil es excelente⁸⁻⁹⁻¹⁰.

Por tratarse de una patología poco frecuente, existe escasa información a cerca de los tratamientos y evolución en series pediátricas, siendo en general los trabajos publicados retrospectivos. No hay en la literatura protocolos pros-

pectivos randomizados ni controlados. Existen controversias acerca del manejo óptimo del CDT en pediatría, sobre todo en los niños prepuberales, grupo considerado de mayor riesgo.

Históricamente, el manejo del CDT en centros infantiles ha sido extrapolar los consensos de adultos adaptándolos cuidadosamente a los niños¹¹. El tratamiento consiste en tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar, dosis ablativas de yodo 131, e inhibición de la tirotrófina sérica con levotiroxina.

La realización de la tiroidectomía total posibilita el seguimiento de estos pacientes con dosajes de tiroglobulina sérica. La tiroglobulina sérica es el marcador más sensible y específico de CDT, permite detectar persistencia y/o recurrencia de enfermedad siempre que los Anticuerpos antitiroglobulina sean negativos.

En este trabajo se analizan en forma retrospectiva, las características clínicas, factores pronósticos y respuesta al tratamiento del CDT en niños y adolescentes seguidos en el Hospital Garrahan.

MATERIAL Y METODOS

En este estudio retrospectivo se incluyeron 43 pacientes pediátricos con diagnóstico de carcinoma papilar diferenciado de tiroides (CDT) seguidos en el servicio de endocrinología de nuestro hospital en el período comprendido entre los años 1995-2009.

En todos los pacientes se evaluó al diagnóstico edad cronológica, sexo, estadio de desarrollo puberal, antecedente de patología autoinmune u otras patologías asociadas a la presencia de CDT, presentación clínica del tumor y características histológicas de uni o multicentricidad, presencia de MTS locales o a distancia.

En la clasificación anatomo patológica se tuvo en cuenta la variedad de células predominantes.

Clínicamente los tumores se clasificaron según De Groot y col 1990¹² en estadio I confinados a la glándula, estadio II si se extendían a los ganglios cervicales regionales, estadio III extensión directa a tejidos u órganos locales o resección quirúrgica insuficiente y estadio IV cuando presentaban metástasis a distancia ósea o pulmonar. Esta clasificación se realiza con toda la información obtenida de los estudios realizados dentro de los primeros 6 meses del diagnóstico de CDT. Los estadios I y II se consideran de bajo riesgo y los estadios III y IV de alto riesgo o avanzado de acuerdo a lo reportado¹².

El protocolo de tratamiento fue uniforme en todos los casos y consistió en tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar radical modificado del cuello. A continuación, luego de 3 o 4 semanas

cuando las concentraciones séricas de TSH superaban los 50 uUI/mL todos recibían dosis terapéutica o ablativa (ab) de I131.

Mientras el paciente era preparado para recibir la dosis ab, (permaneciendo en estado hipotiroideo y recibiendo dieta pobre en yodo), se completó la estadificación del tumor con la realización de una TAC de cuello y torax con alta resolución sin contraste. Las dosis empíricas de Iodo131 utilizadas en cada niño se calcularon extrapolando las dosis que se indican en pacientes adultos, según la superficie corporal y extensión de la enfermedad, luego de la misma se realizó rastreo corporal total (RCT). Todos los pacientes comenzaron tratamiento hormonal sustitutivo con dosis suficientes para mantener inhibido los niveles séricos de TSH (0.01 a 0.02 uUI/mL) 24 hs post dosis ab. Cada 6 meses luego de la dosis ab y durante 5 años y luego anualmente según evolución, todos los pacientes se reevaluaron clínicamente, con dosajes de tiroglobulina estimulada por TSH (TSH sérica > a 50uU/ml, ya sea endógena, por suspensión de T4 o exógena por uso de TSH recombinante), anticuerpos ultrasensibles antitiroglobulina (ATGUS), ecografía de cuello y RCT diagnóstico o terapéutico con I131, según estadificación.

Además, se analizaron los niveles de tiroglobulina sérica 6m a 1a post dosis ab como factor predictor de estado libre de enfermedad.

Se consideró estado libre de enfermedad cuando el paciente presentaba tiroglobulina sérica indetectable en presencia de niveles séricos de TSH mayores a 50 uUI/mL y acATG negativos; ecografía de cuello sin evidencia de lesión tumoral y RCT negativo. Los pacientes que nunca lograron negativizar los estudios por un período mayor de 6 meses se consideraron que tenían enfermedad persistente.

Recurrencia fue definida como la aparición de enfermedad por RCT positivo, aumento de tiroglobulina sérica, y/ o confirmación anatómo patológica de un tejido sospechoso de MTS, luego de un período libre de enfermedad \geq a 6 meses.

El tiempo de seguimiento para cada paciente se definió como el lapso de tiempo entre la terapia inicial hasta el último registro constatado en la historia clínica o por información reportada por entrevista telefónica.

Para una mejor comprensión de la forma de presentación y evolución de estos pacientes se analizaron en forma global y en dos subgrupos según el estadio de Tanner de desarrollo puberal: Prepúber (PP) Tanner 1 n: 19 y Púber (P), Tanner \geq 2 n: 24.

Análisis estadístico

Los datos se expresan en media (sd), mediana (rango) y porcentaje.

Para comparar datos categóricos entre grupos prepúber y púber se utilizó Test exacto de Fisher y *Chi cuadrado* y para datos nominales Wilcoxon rank sum test.

Para estimar la sobrevida global y la fracción persistencia de enfermedad se utilizó el método de Kaplan Meier y el test logrank para comparar grupo prepúber y púber.

Se realizó análisis de regresión logística univariado y multivariado para evaluar factores pronósticos de persistencia de enfermedad. Los Odds ratios se presentan con el 95% de IC.

Para determinar un límite de corte predictor de estado libre de enfermedad para la tiroglobulina sérica post dosis ab se utilizó una curva roc.

RESULTADOS

A. Características clínicas al diagnóstico de CDT

En la Tabla 1 se describen las principales características clínicas al diagnóstico de CDT en 43 pacientes consecutivos seguidos en nuestro servicio por un período de tiempo medio de 5.99 (DS 3.57) a y un rango de 1 a 14a.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS CLINICAS AL DIAGNOSTICO DE CDT VARIEDAD PAPILIFERA DE 43 PACIENTES PEDIATRICOS.

	n	%
Total	43	100
Sexo F/M	32/11	74.4 / 25.6
Estadio puberal PP/P	19/24	44.2 / 55.8
Estadio tumoral III-IV	20	46.5
MTS gangionar	38	88.4
MTS pulmonar	16	37.2
Multicéntricos	31	72
Patología tiroidea autoinmune	11	26

PP: prepúber, **P:** púber, **MTS:** metástasis

La edad cronológica media fue de 10.9 (DS 3.84)a con un rango de 4.7 -17a. La distribución por sexo mostró predominio femenino 32 mujeres (74.4%) y 11 varones (25.6%).La relación F/M 2.9. Diecinueve de 43 pacientes (44.2%) eran prepúberales y 24 puberales (55.8%).

Veintitrés pacientes (53.5%) presentaron nódulos confinados a la glándula con o sin extensión a los ganglios vecinos (estadios I n:5 y II n:18 de De Groot) Veinte pacientes (46.6%) presentaban

al diagnóstico estadio tumoral avanzado (estadio III n:3 y estadio IV n:17 de DeGroot), es decir tumores cervicales que se extendían más allá de la glándula.

Con respecto a las metástasis a distancia 38/43 pacientes presentaron MTS ganglionar cervical (88.4%), 16 pacientes MTS pulmonar (37.2%) y dentro de estos últimos 1 paciente presentó además MTS ósea.

El análisis anatómo patológico evidenció variedad papilífera en el 100% de los casos y multicentricidad en 31 tumores primitivos (72%).

Como antecedentes presentaron:

- Enfermedad tiroidea autoinmune once pacientes (26%) Diez pacientes presentaban tiroiditis linfocitaria crónica y uno enfermedad de Graves.
- Radioterapia en cuello en 3 pacientes secundaria a tratamiento de meduloblastoma de fosa posterior, ganglioneuroma temporal e histiocitosis localizada en primera vertebra cervical, a los 8, 8.5 y 6 a previos, respectivamente.
- Síndrome genético: un paciente presentaba enfermedad de Cowden.

El análisis de los pacientes según su estadio puberal al momento del diagnóstico se muestra en la Tabla 2. El grupo de pacientes prepúberes comparado con el grupo de pacientes puberales tenía edad cronológica significativamente menor X (DS), 7.25 (2.03) vs 13.83 (1.95) a ($p < 0.001$), estadios tumorales más avanzados (estadio III y IV) 84.2% vs 16.8% ($p < 0.001$) y mayor proporción de ocurrencia de metástasis pulmonares 68.4% vs 12.5%. ($p < 0.003$) respectivamente. No hubo diferencias significativas en las características histológicas de multicentricidad y antecedentes de enfermedad autoinmune, ni en la distribución por sexo.

TABLA 2: COMPARACION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS ENTRE LOS GRUPOS PREPUBER Y PUBER.

	prepuberal	puberal	P <
n (%)	19 (44.8)	24 (55.8)	
Edad cronológica media (DS) años	7.25 (2.03)	13.88 (1.95)	0.001
Sexo n (F/M)	12/7 (1.7)	21/3 (5)	ns
Estadio III/IV n (%)	16 (84.2)	4 (16.8)	0.001
MTS ganglionar n (%)	19 (100)	19 (79.2)	0.05
MTS pulmonar n (%)	13 (68.4)	3 (12.5)	0.003
multicéntricos n (%)	14 (32.5)	16 (37.2)	ns
Patología tiroidea autoinmune n (%)	6 (31.6)	6 (25)	ns

B. Evolución y pronóstico de sobrevida

La sobrevida global estimada de de la población fue de 92% (IC 95% 69-98) en el tiempo de seguimiento de 14a Figura 1.

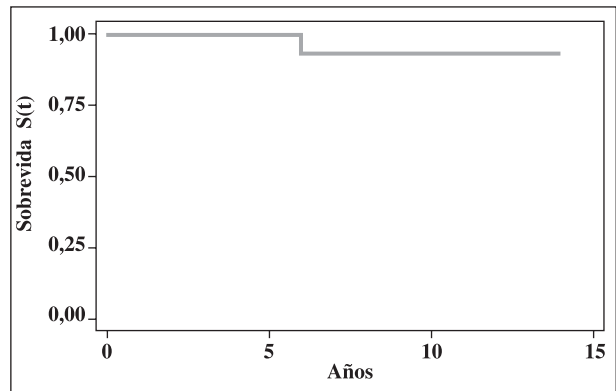


Figura 1: Sobrevida a los 14 años de seguimiento en 43 pacientes con CDT. Análisis de Kaplan Meier.

Sólo un paciente del grupo prepuberal falleció luego de 6 años de seguimiento como consecuencia de progresión de la enfermedad e insuficiencia respiratoria.

En la Figura 2a se encuentra graficada la probabilidad actuarial de tener enfermedad persistente en los 14 a de seguimiento de los 43 pacientes.

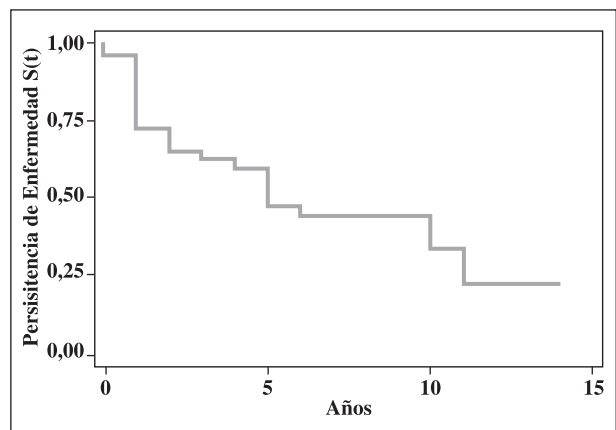


Figura 2 a: Análisis de Kaplan Meier. Persistencia de enfermedad a los 14 años de seguimiento en 43 pacientes con CDT.

La sobrevida libre de enfermedad, a los 14 años fue de 78% (IC 95%: 0.52-0.92). El 50% alcanza el estado libre de enfermedad en una mediana de tiempo de 5 años post diagnóstico de CDT.

En la Figura 2b se comparan las curvas de probabilidad actuarial de tener persistencia de enfermedad en el tiempo de seguimiento, de los grupos prepúber y púber, mostrando en el grupo prepúber una mayor tendencia a tener enfermedad

persistente, aunque esta no fue estadísticamente significativa (logrank test p: 0.09).

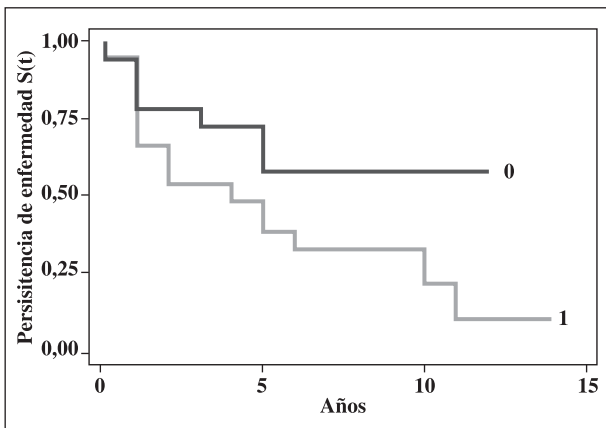


Figura 2 b: Análisis de Kaplan Meier. Curva de persistencia de enfermedad según sean prepúber (0) o púber (1) al diagnóstico de CDT. Logrank test: p:0.09.

No se observó recurrencia de la enfermedad en ningún paciente.

Nueve pacientes (20.9%) presentaron efectos adversos a largo plazo posterior a la cirugía: 5 (11.6%) tuvieron hipoparatiroidismo definitivo y 4 (9%) presentaron además de hipoparatiroidismo, parálisis recurrencial.

Las dosis media acumulativa de I131 recibida en el grupo que se encuentra libre de enfermedad fue de 200 mci (rango 100-770) y en el grupo que presenta persistencia de enfermedad 635 mci (rango 210-1000).

En cuanto a los efectos adversos transitorios post radioyodo en 16 (36%) pacientes se observaron náuseas y vómitos y en 4(9%) depresión medular. Tres pacientes (6%) presentaron en forma crónica sialoadenitis, 1(2.3%) xerostomía y 1 (2.3%) fibrosis pulmonar.

C. Factores predictores para la persistencia de enfermedad

Variables clínicas al momento del diagnóstico

En la Tabla 3 se resumen los resultados del análisis de regresión logística univariado en el grupo total y según sean prepúberes y púberes al diagnóstico de CDT.

En el grupo total, las variables que estuvieron significativamente asociadas a persistencia de enfermedad fueron: estadio de desarrollo prepúberal (OR 4.16 95% IC1.16-15), estadio clínico avanzado (III y IV) (OR 5.26; 95% IC 1.42-19.44), presencia de MTS pulmonar (OR: 15.17 95% IC 3.22; 71.33).

No fueron significativos la presencia de MTS ganglionar, la edad cronológica al diagnóstico y el sexo.

TABLA 3 A: ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA UNIVARIADO PARA LAS VARIABLES PREDICTORAS DE PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD EN 43 PACIENTES CON CDT.

	p	OR (95% IC)
Edad cronológica	ns	
Sexo F/M	ns	
Estadio prepúberal de desarrollo	0.02	4.16(1.16-15)
Estadio tumoral III/IV	0.01	5.26 (1.42-19.44)
MTS pulmonar	<0.01	15 (3.22; 71.33)
MTS ganglionar	ns	

El análisis univariado de los grupos prepúber y púber mostró que la presencia de MTS pulmonar fue el único factor pronóstico significativamente asociado a persistencia de enfermedad en el grupo prepúber, esto no se observó en el grupo puberal. Tabla 3b

TABLA 3B: ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA UNIVARIADO PARA LAS VARIABLES PREDICTORAS DE PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD EN EL GRUPO PRE PUBERAL Y PUBERAL AL DIAGNOSTICO DE CDT.

	Prepuberal p <	Puberal p <
Estadio Tumoral III/IV	ns	ns
MTS pulmonar	0.013 (OR:27.5)	ns
MTS ganglionar	ns	ns
Sexo F/M	ns	ns

F: femenino; M: masculino; MTS: metástasis.

En el análisis multivariado se incluyeron las variables asociadas a persistencia de enfermedad más significativas obtenidas en el análisis univariado (MTS pulmonar y estadio de desarrollo prepúber). La presencia de MTS pulmonar fue la única variable independiente significativa predictora de persistencia de enfermedad.

La variable estadio clínico avanzado no se incluyó en el análisis multivariado porque está muy asociada a la variable MTS pulmonar.

Niveles de tiroglobulina sérica post dosis ablativa con I131

Los niveles de TG entre los 6 meses y 1 año posteriores a la dosis ablativa en 32 pacientes fueron significativamente menores en el grupo que evolucionó hacia el estado libre de enfermedad comparado con el grupo que presentó persistencia de enfermedad (p<0.001) Figura 3a.

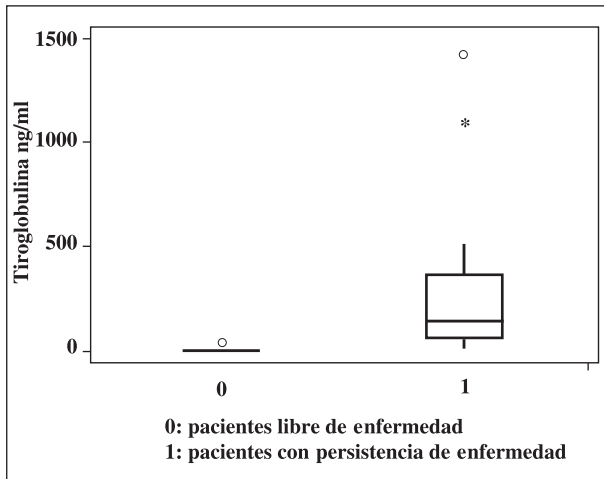


Figura 3a: Niveles séricos de Tiroglobulina(Tg s) (mediana y rango) 6m a 1 año posterior a la dosis ablativas en pacientes libres de enfermedad y con persistencia de enfermedad n: 32.

El análisis en una curva roc permitió establecer un límite de corte de Tg sérica post dosis ablativa < 8.5 ng/ml con una sensibilidad de 94.7 y una especificidad de 100% para predecir estado libre de enfermedad. Figura 3b.

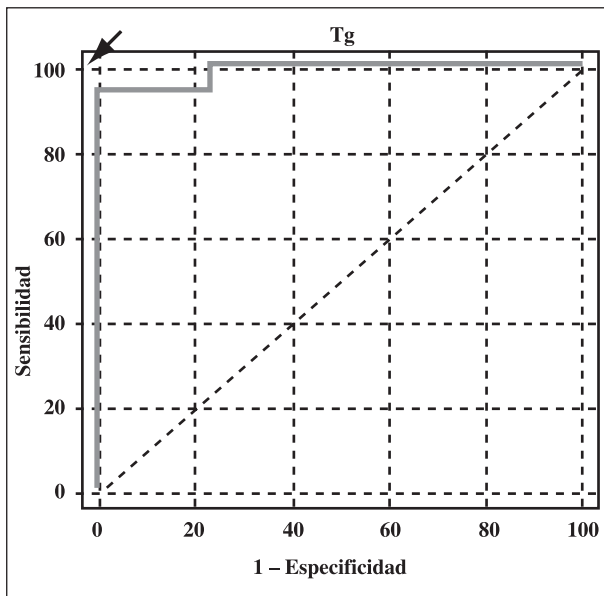


Figura 3 b: Análisis de regresión logística (Curva Roc) para los niveles de Tg s posterior a las dosis ablativas. Límite de corte Tg < 8.5 ng/ml predice estado Libre de Enfermedad Especificidad 100% Sensibilidad 94.7%.

DISCUSION

La forma de presentación y evolución clínico-patológica del CDT es diferente en la edad pediátrica y en la edad adulta a pesar de tener ambos similar histopatología.

En la edad pediátrica, sobre todo en los más pequeños, el CDT se presenta frecuentemente como una enfermedad avanzada que sobrepasa los límites de la glándula tiroidea, con MTS en la cadena ganglionar cervical y en pulmón, y una tasa alta de recurrencia. A pesar de estas características el pronóstico de sobrevida a largo plazo en los niños es superior al de los pacientes adultos llegando en algunas series a ser del 99-100%¹⁰⁻¹¹⁻¹³.

En este estudio se incluyeron 43 pacientes con diagnóstico de CDT. Todos presentaron la variedad histológica papilífera, que es la forma más frecuentemente reportada en el CDT tanto en niños como en adultos. El 72% de estos tumores eran multicéntricos. La incidencia de multicentricidad es alta comparada con la comúnmente reportada que es de 20 a 42% (14-15-16). Sin embargo, en un estudio reciente ella fue de 82-100%¹⁷.

Al momento del diagnóstico el 46.6% de los pacientes tenían un estadio tumoral avanzado.

En concordancia con otras series publicadas en las que se describe compromiso ganglionar al diagnóstico hasta en un 90% de los casos⁶⁻¹³⁻¹⁹ nosotros encontramos MTS ganglionar en un 88.4%. La presencia de MTS pulmonar en el 37.2% fue levemente más elevada que la reportada en la literatura que es de un 20-30%¹³⁻¹⁷⁻²⁰⁻²¹⁻²².

Esto último, sumado al estadio tumoral más avanzado y a la alta frecuencia de enfermedad multicéntrica sugieren además de un comportamiento agresivo, un tiempo prolongado de evolución, sugiriendo un diagnóstico tardío en nuestra población.

Los factores subyacentes que condicionan la mayor agresividad en la edad pediátrica no son aún bien conocidos. Al respecto, se ha sugerido: tamaño pequeño de la glándula fácilmente reemplazable por tejido tumoral, retardo en el diagnóstico, características metabólicas y genéticas diferentes¹⁷. Con respecto a las características metabólicas se ha descrito que las células tiroideas proliferan activamente en la niñez temprana, mientras que en la edad adulta esta capacidad desaparece¹³. A su vez Faggiano A y col²³ demostraron que el folículo tiroideo en pacientes menores de 12 años es metabólicamente más activo y que tiene una alta expresión de la bomba transportadora de I (NIS). Esta característica provocaría una diseminación más rápida del tumor.

En relación a las características genéticas, varios estudios han demostrado que los eventos moleculares iniciales que llevan a la transformación maligna de las células tiroideas difieren en niños y adultos. Entre el 47-60% de los CDT pediátrico presentan rearrreglos cromosómicos que dan origen a oncogenes del tipo RET/PTC²⁴, en menor proporción presentan mutaciones puntuales BRAF

y en el 40% restante no es posible encontrar mutaciones conocidas. En pacientes adultos predominan las mutaciones puntuales BRAF y Ras¹³.

Ambas alteraciones moleculares (RET/PTC y BRAF) activan la vía de señalización mitogénica MAPK (mitogen activated protein kinase)¹⁸, crucial en la regulación del crecimiento intracelular, diferenciación y supervivencia celular en respuesta a factores de crecimiento, hormonas y citoquinas. Este podría ser el paso inicial en la carcinogénesis tiroidea, sin embargo los mecanismos moleculares involucrados posteriormente son aun pobremente conocidos.

Los factores hormonales como los estrógenos, probablemente tengan un rol importante en la carcinogénesis tiroidea, tanto en adultos como en los niños. Esto se ve reflejado en el predominio de la incidencia en el sexo femenino²⁵. En nuestra población en coincidencia con las series publicadas²⁷⁻¹³ observamos predominio del sexo femenino, que se ve acentuado en el grupo de pacientes en edad puberal. Al respecto, Chen GG y col²⁶ mostraron en un estudio experimental que los estrógenos pueden influenciar el crecimiento tumoral de las células tiroideas y este efecto estaría mediado principalmente a través del receptor de estrógeno. Este efecto de los estrógenos en la carcinogénesis tiroidea que condiciona una mayor incidencia de CDT en el sexo femenino no parece estar relacionado con el pronóstico.

En relación a la presencia de enfermedad tiroidea previa, algunos autores han postulado una asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune y riesgo de desarrollar CDT²⁸. Sin embargo no hay información al respecto en la población pediátrica. En nuestra población 26% tenían patología tiroidea autoinmune.

Hung Sarlis⁷ ha sugerido que los menores de 10 años tendrían un comportamiento más agresivo. Los resultados de este estudio no permitieron establecer un límite de corte claro con respecto a la edad pero sí con respecto a la presencia o no de pubertad al diagnóstico. En concordancia con otras publicaciones¹⁷⁻³⁵, nuestros datos muestran que el grupo de pacientes prepúberes que tenían EC significativamente menor, presentaban al diagnóstico formas clínicas más avanzadas con una significativa mayor frecuencia de MTS pulmonar comparado con el grupo de pacientes puberales. Nuevamente factores hormonales en relación a la gonadarquia o adrenarca podrían estar jugando un rol en la forma de presentación.

La tasa de supervivencia global fue de 92% en un período de seguimiento de 14 años, comparable a la de otras series publicadas¹⁰⁻¹¹⁻²¹.

Entre los factores que condicionarían una mejor evolución en la edad pediátrica se ha sugerido

una respuesta inmunológica diferente en pacientes jóvenes²⁹⁻³⁰.

Además, como se describió previamente la alta expresión del NIS (transportador de I) en los pacientes pediátricos sugiere una mayor diferenciación y una mejor respuesta a la terapéutica con I131¹³.

En este estudio la supervivencia libre de enfermedad a los 14 años fue de 78%, similar a lo reportado por otros autores²¹⁻³¹⁻³⁸.

Cuando analizamos la probabilidad actuarial de tener persistencia de enfermedad en los grupos prepúber y púber, ésta mostro una tendencia, si bien no significativa, a ser mayor en el grupo prepuberal. En el grupo puberal se observo remisión de la enfermedad a lo largo del tiempo de seguimiento, mientras que en el grupo prepuberal no se observaron remisiones luego de los 5 años de seguimiento. Sin embargo, en una publicación reciente la evolución en el grupo prepuberal fue similar a la del grupo puberal¹⁷.

En la literatura se han reportado diferentes factores vinculados con un peor pronóstico (persistencia y recurrencia de enfermedad) como: el mayor tamaño del tumor al diagnóstico³²⁻³⁴, tipo histológico menos diferenciado²⁰⁻³³, multicentricidad³⁴, edad cronológica menor a 10 años²²⁻⁷, sexo masculino³³, presencia de metástasis a distancia¹⁵⁻²⁰⁻³³⁻³⁴, características del tratamiento inicial (tiroidectomía subtotal³⁵ y ausencia de dosis ablativas de I131¹²⁻¹⁵⁻³⁵).

En nuestro estudio el análisis univariado mostro tres factores predictores al diagnóstico de CDT asociados significativamente a un mayor riesgo de persistencia de enfermedad: estadio de desarrollo prepuberal, enfermedad tumoral más avanzada (estadios III y IV de deGroot) y presencia de MTS pulmonar.

Tener edad cronológica menor a 9 años al diagnóstico reveló una tendencia a correlacionar positivamente con persistencia de enfermedad pero no alcanzó a tener significancia estadística (p 0.07). Tampoco el sexo mostro significancia. Al respecto algunos autores³⁶⁻³⁴ mostraron que los varones tenían una tendencia mayor a desarrollar MTS a distancia que las niñas y por lo tanto el sexo masculino sería un factor de mal pronóstico. Los varones adultos tienen una supervivencia global menor que las mujeres. Probablemente el número de varones en nuestro estudio sea muy bajo para poder realizar una estimación estadística.

Cuando analizamos por separado los grupos prepuberal y puberal sólo la presencia de MTS pulmonar retuvo significancia en el grupo prepuberal como factor predictor de persistencia de enfermedad. Nuevamente, esto podría deberse a que solamente 3 pacientes tuvieron MTS pulmonar en el grupo puberal.

En el análisis multivariado solo la presencia de MTS pulmonar fue un factor independiente predictor de persistencia de enfermedad.

El tratamiento inicial agresivo ha sido tema de debate sobre todo en pacientes pediátricos¹⁰⁻³⁷. Esto refleja la falta de estudios prospectivos randomizados que determinen el manejo óptimo (10)

Sin embargo, la cirugía radical con vaciamiento ganglionar y dosis ablativas de I131 han demostrado claramente estar asociadas a un aumento de la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años y una reducción del riesgo de recurrencia¹⁰⁻¹⁵⁻³¹⁻³⁸.

Nuestros pacientes constituyeron un grupo homogéneamente tratado. En todos se realizó tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar, dosis ablativa de I131 y tratamiento hormonal supresor de TSH posteriormente. En contraste con la mayoría de las publicaciones que reportan altas tasas de recurrencia³⁵⁻³⁹⁻⁴⁰ en este estudio ningún paciente presentó recurrencia de enfermedad en un tiempo mediano de seguimiento de 6 años (rango 1-14 a). No obstante, se debe considerar que la recurrencia de la enfermedad puede suceder más allá de los 20 años de seguimiento¹¹.

La tiroidectomía total permitió la administración de dosis ablativas de yodo y el seguimiento con dosajes de tiroglobulina sérica posteriormente en aquellos pacientes con ac ATGUS negativos.

Los niveles de tiroglobulina sérica entre los 6 meses y 1 año posteriores al tratamiento inicial, fueron significativamente más bajos en aquellos pacientes que evolucionaron al estado libre de enfermedad. El análisis en una curva roc nos permitió establecer un límite de corte de Tg sérica ≤ 8.5 ng/ml para predecir con una sensibilidad de 94.7% y especificidad de 100% la evolución hacia el estado libre de enfermedad.

En **conclusión**, este estudio muestra que el CDT se presenta de una manera más agresiva en la edad pediátrica, especialmente en los pacientes prepuberales comparado con los pacientes puberales. El pediatra debe incorporar en los controles periódicos de salud el examen clínico del cuello y de esta manera realizar precozmente el diagnóstico y tratamiento.

El hecho de que los pacientes prepuberales tengan formas de presentación más avanzadas sugiere un rol de las hormonas sexuales en la patogénesis tumoral.

La presencia de MTS pulmonar al diagnóstico y niveles séricos de tiroglobulina superiores a 8.5 ng/ml entre los seis meses y un año posterior a la dosis ablativa, fueron las variables predictoras de mal pronóstico más significativas.

Por último, la terapia agresiva como la realizada en estos pacientes puede no garantizar la eli-

minación de todas las células malignas, sin embargo, pospone las recurrencias y/o evita la progresión de la enfermedad, mejorando grandemente la calidad de vida en la edad pediátrica.

Agradecimiento

A la Dra Sonia Iorcansky por sus conocimientos brindados en la atención de estos pacientes y la formación de recursos humanos.

REFERENCIAS

1. Harach R, Williams ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1995; 72: 777-783.
2. Ries LAG, et al. *seer cancer statistics Review, 1975-2004*. Bethesda: National Cancer Institute; 2007.
3. Ferrari P, Iorcansky S y colab., *anales de la Fund AJ Roemmers* 1997; VIII:203-223.
4. Bernstein L, Gurney JG 2001Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. *ICCC XI. Pediatric Monograph, NCI SEER*. Available at seer.cancer.gov/publications/Ped-Mono/carcinomas.pdf.
5. Iorcansky S, Herzovich V, Zantleifer D, et al. Cancer papilar de tiroides infante juvenile. Re-evaluación de factores pronósticos y nueva propuesta de estadificación. *Medicina Infantil*. 2000; VII: 173-79.
6. *Thyroid Cancer: A comprehensive Guide to Clinical Management*. Capitulo10 Merrily Poth Edicion 2006
7. Hung W, Sarlis NJ. Current Controversies in the Management of Pediatric Patients with Well-differentiated nonmedullary Thyroid Cancer: A Review. *Thyroid*, 2002; 8: 683-702.
8. Shapiro NL, Bhattacharyya N. Population-based Outcomes for Pediatric Thyroid carcinoma. *Laryngoscope*, 2005; 115: 337-40.
9. Miccoli P, Minuto M, Ugolini C, Panicucci E, Massi M, Berti P and Basolo F. Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *ORL Head and Neck Surgery*, 2008; 138: 200.
10. Dinauer C, Breuer C and Rivkees S. Differentiated Thyroid Cancer In Children: Diagnosis and Management, *Current Opinion In Oncology* 2008, 20:59-65.
11. *Thyroid Cancer: A comprehensive Guide to Clinical Management*. Capitulo 41 A Bauer and M Poth. Edicion 2006.
12. deGroot, E Kaplan, McCormick, F Straus. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71:414-424.
13. Barbara Jarzab, Daria Handkiewicz-Junak. Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease? *HORMONES* 2007, 6(3):200-209.
14. Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Francis GL. Extensive surgery improves recurrence-free survival for children and young patients with class I papillary thyroid carcinoma. *J Pediatr Surg*. 1999; 34(12):1799-804.
15. Sin-Ming Chow, FRCR, Stephen C.K. Law, FRCR, William M. Mendenhall, Siu-Kie Au, Stephen Yau, Oscar Mang, and Wai-Hon Lau, Differentiated Thyroid Carcinoma in Childhood and Adolescence—Clinical Course and Role of Radioiodine. *Pediatr Blood Cancer*, 2004;42:176-183.
16. D. Landau, L. Vinia, R. A'Hern, C. Harmer Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience *Eur J Cancer*, 2000; 36 214-220.
17. Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. *J Pediatr*. 2009;154 (5):708-14. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescent.
18. Santoro M, Melillo RM, Fusco A. RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: *European Journal of Endocrinology Prize Lecture*. *Eur J Endocrinol*, 2006;155: 645-653.
19. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, Tubiana M, - Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin -Endocrinol Metab*, 1987;65(6):1088-94.
20. T. Okada F., Sasaki, H. Takahashi, K. Taguchi, M. Takahashi, KWatanabe, T. Itoh, S. Ota, S. Todo. Management of Childhood and Adolescent Thyroid Carcinoma: Long-Term Follow-Up and Clinical Characteristics. *Eur J Pediatr Surg*, 2006; 16: 8-13.

21. Collini P, Massimino M, Leite SF, Mattavelli F, Seregini E, Zucchini N, Spreafico F, Ferrari A, Castellani MR, Cantù G, Fossati-Bellani F, Rosai Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *J;Pediatr Blood Cancer*. 2006 Mar;46(3):300-6
22. Ajay Kumar and C.S. Bal. Differentiated Thyroid Cancer. *Indian J Pediatr*, 2003; 70 (9) : 707-713.
23. Faggiano A, Coulot J, Bellon N, Talbot M, Caillou B, Ricard M, Bidart JM, Schlumberger M. Edad-dependient variación de tamaño de los folículos y de expresión de los transportadores de yodo en el tejido de la tiroides humana. *J Nucl Med*, 2004;45: 232-237.
24. Yamashita S, Saenko V. Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007; 3:422-429.
25. Imai Y, Yamakawa M, Matsuda M, Kasajima T. Endogenous sex hormone and estrogen binding activity in thyroid cancer. *Histol Histopathol*, 1989;4:39.
26. Chen GG, Vlantis AC. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(5):367-77.
27. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, Lacour B, Plesko I, Parkin DM. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*, 2006;42: 2150-2169.
28. Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol*, 2002;10(2):141-6.
29. Mardente S, Lenti L, Lococo E, Consorti F, Della Rocca C, Romeo S, Misasi R, Antonaci A. Phenotypic and functional characterization of lymphocytin autoimmune thyroiditis and in papillary carcinoma. *Anticancer Res*, 2005; 25: 2483-2488.
30. Costello A, Rey-Hipolito C, Patel A, Oakley K, Vasco V, Calabria C, Tuttle RM, Francis GL. Thyroid cancers express CD-40 and CD-40 ligand: cancers that express CD-40 ligand may have a greater risk of recurrence in young patients. *Thyroid*, 2005; 15: 105-113.
31. Francoise Borson-Chazot, Sylvain Causeret, Jean-Christophe Lifante, Marylin Augros, Nicole Berger, Jean-Louis Peix. Predictive Factors for Recurrence from a Series of 74 Children and Adolescents with Differentiated Thyroid Cancer *World J. Surg*. 2004; 28, 1088-1092,
32. Powers PA, Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Francis GL Tumor size and extent of disease at diagnosis predict the response to initial therapy for papillary thyroid carcinoma children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(5):693-702.
33. Anthony R. Hogan, Ying Zhuge, Eduardo A. Perez., Leonidas G. Koniaris, John I. Lew, and Juan E. Sola. Pediatric Thyroid Carcinoma: Incidence and Outcomes in 1753 Patients. *J Surg Research*, 2009;156, 167-172
34. Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, Francis GL. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol*. 1998;49(5):619-28.
35. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Kalemba B, Roskosz J, Kukulska A, Puch Z.. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med*, 2000 ; 27: 833-841.
36. Farahati J, Bucsky P, Parlowsky T, Mäder U, Reiners C. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and histology. *Cancer*. 1997 ;1;80(11):2156-62.
37. Catherine Dinauer, Gary L. Francis. Thyroid Cancer in Children. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007, 36 ;779-806
38. Daria Handkiewicz-Junak, Jan Wloch, Jozef Roskosz, Jolanta Krajewska, Aleksandra Kropinska, Lech Pomorski, Aleksandra Kukulska, Andrzej Prokurat, Zbigniew Wygoda, and Barbara Jarzab. Total Thyroidectomy and Adjuvant Radioiodine Treatment Independently Decrease Locoregional Recurrence Risk in Childhood and Adolescent Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med* 2007; 48:879-888.
39. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer*, 2005;12: 773-803.
40. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW 3rd, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia MP. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg*. 1998; 227: 533-541.