



Universitat Autònoma de Barcelona

CARCINOMA DIFERENCIAT DE TIROIDES EN NENS I ADOLESCENTS:
PRESENTACIÓ CLÍNICA, SEGUIMENT I FACTORS PRONÒSTICS DE LA
MALALTIA

Tesi Doctoral presentada per:

Montserrat Negre Busó

Per obtenir el grau de Doctor

Director:

Dr. Joan Castell Conesa (Universitat Autònoma de Barcelona)

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, UAB

Barcelona, 2015

AGRAÏMENTS

Al meu director de tesi, el **Dr. Joan Castell Conesa**, que ja des de la residència em va incentivar i animar a desenvolupar aquest treball, tot i les dificultats. Moltes gràcies Joan!

Al **Dr. Castell**, el **Dr. Porta**, el **Dr. Agudé** i la **Dra. Roca**, per ensenyar-me i guiar-me pel camí de la Medicina Nuclear durant els 5 anys que vaig estar a la Vall d'Hebron, sempre sense perdre la paciència ni el bon humor.

A en **Toni**, pel suport que em va donar al llarg de la residència i també després, tot i la distància. Sé que sempre puc comptar amb tu!

A la **Maria** i la **Gemma**, per tot el què vam compartir durant la residència a la Vall d'Hebron.

Als meus companys i bons amics del **Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Dr. Josep Trueta de Girona** amb qui em sento afortunada de poder compartir les hores de treball, els maldecaps i sobretot també les alegries.

Al **Dr. Pere Galofré**, pels seus consells en la preparació d'aquest document, així com al **Dr. Marc Simó**, qui va iniciar la recollida de dades de l'estudi, juntament amb el **Dr. Galofré**.

A en **Manel** i la **Mònica**, que m'han ajudat en el dur camí de l'anàlisi estadístic.

Per en Narcís, la Irene i la Laura, sense ells res no tindria sentit.

Als meus pares, els meus avis i la Marta, que sempre han estat al meu costat.

ÍNDIX

INTRODUCCIÓ	9
1- Carcinoma de Tiroides.....	9
a. <i>Incidència del Carcinoma de Tiroides.....</i>	<i>9</i>
b. <i>Tipus histològics del Carcinoma de Tiroides.....</i>	<i>10</i>
c. <i>Diagnòstic i tractament del Carcinoma Diferenciat del Tiroides.....</i>	<i>10</i>
2- Carcinoma diferenciat de tiroides en nens	11
OBJECTIUS	13
MATERIAL I MÈTODES	15
RESULTATS	19
1- Edat i sexe.....	21
2- Clínica inicial.....	22
3- Grup histològic.....	24
4- Estadi inicial.....	26
5- Antecedents de irradiació prèvia	29
6- Complicacions post-quirúrgiques	30
7- Tractament amb radioiode	30
8- Resposta al tractament i seguiment	31
DISCUSSIÓ.....	43
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAFIA.....	51

INTRODUCCIÓ

1- Carcinoma de Tiroides

a. Incidència del Carcinoma de Tiroides

El carcinoma de tiroides és una malaltia poc comú entre totes les neoplàsies malignes (representant un 1-3% del total), tot i així, és el càncer endocrinològic més freqüent (1, 2). Existeixen variacions geogràfiques en la incidència del càncer de tiroides. D'una forma no infreqüent l'epidemiologia pot diferir entre els diferents països, reflectint les diverses pràctiques clíniques o factors patogènics/ambientals, els quals poden canviar la forma de presentació i el maneig del pacient. En xifres, hi ha aproximadament 100 casos de càncer de tiroides per cada milió d'habitants en edat adulta, que es tradueix en 14.000 a 17.000 nous casos per any als Estats Units. A Espanya, aquesta taxa d'incidència és d'uns 2/100.000 en homes i d'uns 5/100.000 en dones per any (3, 4). La mortalitat pel càncer de tiroides és baixa, tot i que no menyspreable. Als Estats Units se situa al voltant del 1%, cosa que significa que uns 1200 pacients moren pel càncer de tiroides cada any (2, 5). A Espanya la taxa de mortalitat és del 0,41 en homes i del 0,58 en dones per cada 100.000 habitants per any (6).

Una dada a tenir en compte és que la incidència del càncer de tiroides en adults és una de les que s'està incrementant de forma més ràpida cada any, si analitzem les últimes tres dècades. Aquest augment s'està notant a tot el món, excepte l'Àfrica on possiblement la detecció és insuficient, i a Noruega i a Suècia on la incidència està disminuint. Segons dades recents, el càncer de tiroides és el 5è càncer més freqüent en les dones. A Espanya, aquesta incidència s'ha incrementat en un 9,4% en les dones i en un 2,6% en homes, en el període des del 1978 fins el 2001 (7 i 8). Als Estats Units, des del 2004 aquesta incidència s'ha incrementat en un 5.5% per any en els homes i un 6.6% per any en les dones (9). Les raons per les quals està incrementant la seva incidència no són clares i probablement multifactorials. Conforme s'apunta a l'article publicat per Pellegriti G et al, una d'aquestes causes és l'augment del diagnòstic precoç dels microcarcinomes. No obstant, no sembla l'única, donat que també s'ha incrementat la incidència dels tumors en fases més

avançades. L'increment de l'exposició a radiacions ionitzants sembla el factor que més ha influït, tot i que segurament existeixen altres factors carcinògens ambientals que poden contribuir també a aquest augment de la incidència (7 i 8).

b. Tipus histològics del Carcinoma de Tiroides

El càncer de tiroides es divideix bàsicament en cinc tipus histològics diferents segons la classificació proposada per la World Health Organization (WHO):

- El papil·lar
- El fol·licular
- El pobrament diferenciat
- El medul·lar
- L'anaplàsic

El càncer de tiroides papil·lar i el fol·licular són comunament referits com a Carcinomes Diferenciats del Tiroides (CDT), donat que deriven de les cèl·lules fol·liculars del tiroides. Els CDT seran l'objectiu d'anàlisi d'aquest treball.

c. Diagnòstic i tractament del Carcinoma Diferenciat del Tiroides

Al llarg dels últims anys han aparegut diverses guies internacionals que pretenen homogeneïtzar els protocols de diagnòstic, tractament i seguiment del carcinoma de tiroides. Les més importants i recents disponibles són les guies de la American Thyroid Association (ATA) del 2009 (10) i la guia britànica del 2014 (11). També podem trobar la guia de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM) del 2014 (4). Segons aquestes guies, cal realitzar un estudi ecogràfic de la regió cervical a tots els pacients en els quals se sospita un CDT, a fi de realitzar una correcta valoració pre-quirúrgica de l'extensió extra-tiroïdal del tumor i de l'afectació ganglionar laterocervical. En alguns casos, i si se sospita extensió de la malaltia, caldria també realitzar una Tomografia Computaritzada cervicotoràcica (preferentment sense contrast) o una Resonància Magnètica. Caldrà realitzar PAAF d'aquells ganglis sospitosos per ecografia. La cirurgia d'elecció per tumors superiors a 1 cm és la tiroïdectomia total o subtotal. En els casos on el tumor és del tipus papil·lar, inferior a 1 cm, de baix risc, unifocal, intra-tiroïdal i sense

evidència d'afectació ganglionar metastàsica, es pot plantejar la realització únicament de lobectomia. Cal realitzar també una resecció profilàctica ganglionar del compartiment central (nivell VI) si no es demostra afectació ganglionar i terapèutica del compartiment central i compartiment lateral (nivells II-V) quan hi ha evidència d'afectació ganglionar a aquests nivells. Posteriorment a la cirurgia caldrà realitzar un tractament ablatiu de les restes tiroïdals amb una dosi de ^{131}I ode (^{131}I), excepte en els microcarcinomes (<1cm). El tractament substitutiu amb Tiroxina (LT₄) a dosis supressores de la TSH està en debat. Les guies de la ATA del 2009, aconsellen únicament dosis supressores en casos de CDT d'alt risc o risc intermedi. Les Guidelines for the management of Thyroid Cancer, guies britàniques del 2014 (11), recomanen les dosis supressores a tots els pacients fins a l'avaluació de resposta al tractament als 9-12 mesos i segons el criteri de l'estadificació dinàmica del risc descrita per Tuttle (12), recomanant les dosis supressores a aquells pacients amb resposta incompleta o indeterminada.

2- Carcinoma diferenciat de tiroides en nens

Tot i que la majoria dels pacients amb càncer de tiroides són adults, un nombre no menyspreable d'ells són nens, representant el tercer tumor sòlid més freqüent en aquest grup d'edat (13). La incidència en aquest grup d'edat també s'està incrementant i tampoc sembla que l'únic factor responsable sigui l'increment en el diagnòstic precoç dels microcarcinomes. Altres factors ambientals, dietètics i genètics poden estar involucrats en aquest augment (14).

El comportament del càncer de tiroides és diferent entre la població adulta i els nens. La majoria dels càncer de tiroides en nens són CDT, del tipus histològic papil·lar o fol·licular. De forma més freqüent que en els adults, es presenta en un estadi avançat de la malaltia ja en el moment del diagnòstic. Segons la bibliografia, un 30-80% dels pacients presenten afectació loco regional ganglionar i un 10-20% presenten metàstasis pulmonars ja en el moment del diagnòstic (2, 15, 16). A més, tenen un risc elevat de recurrència loco regional. Estan descrites taxes del 40% en llargs períodes de seguiment, que poden arribar a ser de 3 o 4 dècades després del primer tractament (17). Malgrat tot això, el pronòstic dels pacients és bo a llarg

terme i menys d'un 10% dels pacients moren als 10 anys, existint una supervivència global del 95% als 20 anys (1).

En general, el maneig del CDT en nens és similar al dels adults. No obstant, i donades les particularitats del seu comportament en nens, existeixen algunes variacions. Les Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer publicades per la American Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer el 2015 (18) aconsellen la realització de tiroïdectomia total com a abordatge quirúrgic inicial i reservar la tiroïdectomia subtotal en aquells pacients amb tumors petits únics i unilaterals. Aquesta tendència a realitzar una cirurgia més complerta es basa en els estudis realitzats, que mostren una major incidència d'afectació bilateral i multifocal (30% i 65% respectivament), així com a la major taxa de recurrència. Donada la major probabilitat d'afectació ganglionar, està indicada de forma profilàctica la resecció del compartiment ganglionar central en els Carcinomes Papil·lars de Tiroides (CPT) amb evidència de invasió extra-tiroïdal i signes d'afectació ganglionar als estudis pre-quirúrgics. En els pacients sense evidència d'invasió extra-tiroïdal ni afectació ganglionar, cal considerar la resecció del compartiment ganglionar central en base a la multifocalitat del tumor i l'experiència del cirurgià. No està indicat de forma profilàctica la resecció del compartiment ganglionar lateral, únicament quan hi ha confirmació histològica d'afectació del mateix. És conegut que la taxa de complicacions post-quirúrgiques és major en els nens, pel què s'aconsella que la cirurgia cal realitzar-se en un centre especialitzat. El tractament amb ¹³¹I també està indicat a l'edat pediàtrica, a fi d'eliminar les restes tiroïdals, incrementar la sensibilitat de la Tiroglobulina (Tg) en el seguiment i disminuir el risc de recurrència. La realització sistemàtica del tractament substitutiu amb Tiroxina (LT₄) en dosis supressores en els nens no queda tan clar. Es recomana en pacients amb risc intermedi i alt. S'han reportat recurrències a 40 anys de CDT en nens, per la qual cosa el seguiment de la malaltia cal que es realitzi al llarg de tota la vida.

OBJECTIUS

Degut a les característiques del CDT (baixa incidència, llarg temps d'evolució de la malaltia amb una baixa taxa de mortalitat i baixa taxa de recurrència a curt termini) és molt difícil realitzar estudis prospectius per avaluar els factors pronòstics de la malaltia en la població infantil. Per aquesta raó, la majoria dels estudis que s'han realitzat fins ara per avaluar aquests factors són revisions retrospectives de nens i adults joves. Els resultats d'aquests estudis segueixen sent molt valuosos per garantir un correcte maneig de la malaltia que, tot i presentar una molt baixa mortalitat, requereix d'una òptima cura en el seu llarg temps de seguiment dels pacients.

Per a tal fi, els objectius del nostre estudi, realitzat en nens i adolescents amb CDT atesos al Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona, entre 1979 i 2008, varen ser:

- Descriure les característiques clíniques del CDT en nens i adolescents en el moment del diagnòstic.
- Descriure la resposta al tractament, el seguiment, així com els factors pronòstics dels nens i adolescents amb CDT tractats.
- Comparar l'efectivitat terapèutica de dos protocols de tractament amb ¹³¹I aplicats al nostre centre al llarg dels anys.

MATERIAL I MÈTODES

Es va realitzar un anàlisi retrospectiu de 80 pacients consecutius, 28 d'ells homes i 52 dones, tractats i seguits al Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron entre l'any 1979 i 2008.

Els pacients procedien tan del nostre centre com dels hospitals de la seva àrea d'influència.

Tots ells varen ser inicialment tractats quirúrgicament al nostre hospital o al seu hospital de procedència amb tiroïdectomia total o subtotal i amb mostreig del compartiment central i laterocervical.

Es varen incloure si:

- Presentaven un diagnòstic anatomopatològic de CDT del tipus histològic papil·lar o fol·licular. Aquest anàlisi anatomopatològic de les mostres postoperatòries procedien del nostre hospital i també dels hospitals de la nostra àrea d'influència. Donada la possible heterogeneïtat en l'anàlisi de les mostres, vam classificar els pacients en dos tipus histològics: el carcinoma papil·lar de tiroides (CPT), incloent-hi la variant clàssica (CPTc) i la variant fol·licular (CPTf); i el carcinoma fol·licular de tiroides (CFT).
- Presentaven una edat igual o menor als 18 anys en el moment del diagnòstic.

Setanta-cinc d'ells varen rebre una dosi ablativa de Iode-131 (^{131}I), administrant una activitat de radioiode determinada de forma empírica segons el pes, la talla i l'edat al moment del diagnòstic, prèvia realització de rastreig corporal total amb ^{131}I o ^{123}I .

Al llarg de tota la sèrie revisada varen utilitzar-se dos tipus de protocols de tractament:

- **Protocol de dosis fraccionada** (fins aproximadament l'any 1990), consistent en l'administració d'una dosi de radioiode a la setmana durant tres setmanes, realitzant un rastreig corporal total al 4rt dia posterior a cada dosi terapèutica. La dosi mitja administrada segons aquest protocol en el primer tractament va ser de $8,5 \pm 2,6$ GBq (mitjana de 8,3GBq).
- **Protocol de dosis única** (a partir de l'any 1990) i que consistia en l'administració d'una sola dosi de radioiode i la realització d'un rastreig corporal total al 7è dia posterior a la dosi terapèutica. La dosi mitja administrada segons aquest protocol en el primer tractament va ser de $3,6 \pm 0,7$ GBq (mitjana de 3,7 GBq).

Posteriorment al tractament i al llarg del seguiment, tots ells varen rebre tractament substitutiu amb Tiroxina (LT₄) a dosis supressores/substitutives.

Amb el resultat anatomopatològic i el resultat del rastreig corporal total posterior a la dosi ablativa, s'estadificava el pacient per a planificar el seu posterior seguiment. El protocol d'estadificació dissenyat en el nostre centre durant el període entre el 1979 i el 2008, es basava en els criteris descrits per De Groot (19), que classificava els pacients en 4 grups segons l'extensió de la malaltia:

- Estadi 1: malaltia intra-tiroïdal
- Estadi 2: presència d'adenopaties laterocervicals metastàsiques
- Estadi 3: extensió extra-tiroïdal de la malaltia
- Estadi 4: presència de metàstasis a distància

No obstant, el protocol utilitzat al nostre centre en el moment de la revisió era el recomanat a la Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (10), publicada el 2009 i acceptada internacionalment com a guia de referència pel diagnòstic, tractament i seguiment del CDT. A fi d'homogeneïtzar les dades, vam aplicar un sistema comú per al TNM, basant-nos amb la classificació de la American Joint

Committee on Cancer (AJCC), que és la recomanada per la American Thyroid Association (ATA).

Cal tenir present, però, que la classificació recomanada per l'ATA en menors de 45 anys estadia els pacients en dos grups:

- Estadi I: qualsevol T, qualsevol N, M0
- Estadi II: qualsevol T, qualsevol N, M1

Per aquest motiu, vam considerar que la classificació basada en els criteris de De Groot (que utilitza 4 estadis) aportava una informació més completa per al seu posterior anàlisi estadístic en el nostre grup d'edat, en poder diferenciar els pacients amb i sense afectació ganglionar. Aquestes quatre categories varen ser les utilitzades per a l'anàlisi estadístic, agrupant en algun d'aquests anàlisis els estadis 1, 2 i 3 de De Groot (que correspondrien a l'estadi I de l'ATA) i realitzant les comparacions amb l'estadi 4 de De Groot (que correspondria a l'estadi II de l'ATA).

Tots els pacients varen ser controlats periòdicament (mitjana de seguiment de 10 anys, rang: 2-24), realitzant un primer control d'eficàcia terapèutica als 6 mesos posteriors a la dosi de radioiode i controls anuals successius. Els controls consistien en la realització d'un rastreig corporal total (RCT), amb una dosi de 2-5 mCi de ¹³¹I (segons edat i pes) i un control analític, amb mesura dels valors hormonals: T3, T4, T4 lliure, TSH, Tiroglobulina sèrica (Tg) i anticossos antiTg (AcTg) en situació d'hipotiroïdisme. Es considerava que el pacient estava lliure de malaltia quan la Tg era negativa i el RCT no mostrava focus hipercaptants valorables.

El valor en el qual consideràvem com a negatiu un valor de Tg va variar segons la tècnica de determinació utilitzada:

- Durant el període entre el 1980 i el 1994 s'utilitzà la tècnica de radioimmunoanàlisi (RIA), considerant com a negatiu un valor inferior a 4 ng/ml

- Durant el període entre el 1995 i el 2008 s'utilitzà l'anàlisi immunomètric (IMA), considerant com a negatiu un valor inferior a 2 ng/ml

Si hi havia la sospita de persistència de malaltia o de recurrència, definida com a persistència o aparició de captacions patològiques al RCT i/o valors de Tg positius, es valorava la necessitat d'administrar una nova dosi de radioiode. La mitjana de tractaments administrats fou de $1,6 \pm 1,1$ (rang: 1 a 7). La dosi mitja acumulada en el total del seguiment fou de $10,19 \pm 8,28$ GBq (mitjana de 8,7 GBq).

Es varen excloure aquells pacients amb un seguiment inferior a 2 anys.

De cada pacient es va recollir informació sobre l'edat al diagnòstic, el sexe, la presentació clínica inicial, els resultats de l'anàlisi anatomopatològic de les mostres postoperatòries, l'estadificació inicial, els antecedents d'irradiació prèvia, les complicacions post-quirúrgiques, el tipus de protocol de tractament amb radioiode, la resposta al tractament i el seguiment del pacient.

Les dades estudiades es varen extreure del curs clínic del Servei de Medicina Nuclear i també de les històries clíniques de l'hospital, creant una base de dades pròpia en excel. Totes les dades varen ser completament anonimitzades per al seu posterior anàlisi.

L'anàlisi estadístic es va realitzar amb el programa SPSS 16 per Windows. Les dades es varen descriure mitjançant les mitjanes, desviacions estàndards, rangs per variables contínues, freqüències absolutes, freqüències relatives per variables categòriques. La comparació entre grups es va examinar utilitzant diverses proves (U de Mann-Whitney, Kruskal Wallis test, LogRank test) i establint el nivell de significació estadística amb un p-valor $\leq 0,05$. Es va realitzar anàlisi de supervivència lliure de malaltia mitjançant corbes Kaplan Meier en funció de l'edat, el sexe, l'estadificació inicial, el tipus histològic i el tipus de protocol de tractament amb radioiode administrat. Per comprovar quines eren independents, es va realitzar una regressió logística múltiple de les variables que a l'anàlisi univariant varen resultar predictores significatives.

RESULTATS

Dels 80 pacients inicialment estudiats, es varen excloure 10 pacients donat que no tenien un seguiment major de 2 anys. En un pacient dels 70 restants (pacient número 22) no es disposava d'una correcta estadificació de l'extensió local del tumor, per la qual cosa no es va tenir en compte en els anàlisis pronòstics.

A la Taula 1 es mostren amb detall les característiques demogràfiques, histològiques i d'estadificació de tots els pacients.

Taula 1. Dades clíniques dels participants

Pacient	Sexe ^a	Edat	Histologia ^b	TNM ^c	EstadiatgeAJCC ^c	Estadiatge "De Groot" ^d
1	M	16	FTC	T3N0M0	1	3
2	F	16	PTCc	T2N1M0	1	2
3	F	17	PTCc	T1N1M0	1	2
4	M	10	PTCc	T4N1M0	1	3
5	F	13	FTC	T4N0M0	1	3
6	M	14	PTCc	T2N1M0	1	2
7	F	9	PTCc	T4N0M0	1	3
8	F	18	PTCc	T1N0M0	1	1
9	F	16	PTCc	T1N0M0	1	1
10	F	16	PTCc	T3N1M0	1	3
11	F	14	PTCc	T1N1M0	1	2
12	F	13	PTCc	T3N1M1	2	4
13	F	17	PTCc	T3N0M0	1	3
14	M	6	PTCc	T4N1M1	2	4
15	M	18	PTCc	T2N1M0	1	2
16	M	18	PTCc	T1N1M0	1	2
17	F	17	FTC	T1N0M0	1	1
18	F	7	PTCc	T3N1M1	2	4
19	F	17	PTCc	T3N1M1	2	4
20	F	14	PTCf	T1N1M0	1	2
21	M	15	FTC	T3N0M0	1	3
22	F	6	PTCc	TxN0M0	1	X
23	F	13	PTCc	T2N1M1	2	4
24	M	11	PTCf	T3N1M1	2	4
25	F	17	FTC	T3N0M0	1	3
26	F	14	FTC	T3N1M0	1	3
27	F	17	PTCc	T3N1M1	2	4
28	F	11	PTCc	T2N1M0	1	2
29	F	17	PTCc	T1N1M0	1	2
30	M	9	PTCc	T1N1M0	1	2

31	M	6	PTCc	T4N1M0	1	3
32	M	6	PTCc	T3N1M0	1	3
33	F	16	PTCc	T3N0M0	1	3
34	F	16	PTCf	T3N0M0	1	3
35	M	7	PTCf	T1N1M0	1	2
36	F	12	PTCc	T4N1M0	1	3
37	F	11	PTCf	T3N1M1	2	4
38	F	16	PTCc	T2N1M0	1	2
39	F	15	PTCc	T3N1M0	1	3
40	F	12	PTCc	T3N1M0	1	3
41	M	9	PTCf	T4N1M1	2	4
42	F	10	PTCc	T3N1M1	2	4
43	M	14	PTCf	T4N1M1	2	4
44	M	15	PTCc	T1N1M0	1	2
45	M	16	PTCf	T1N0M0	1	1
46	M	12	PTCf	T3N1M0	1	3
47	F	10	PTCf	T1N1M0	1	2
48	F	17	PTCc	T1N1M0	1	2
49	F	14	PTCf	T1N0M0	1	1
50	F	6	PTCc	T4N1M1	2	4
51	F	14	PTCc	T1N1M0	1	2
52	F	14	CPTf	T1N0M0	1	1
53	F	17	PTCc	T1N0M0	1	1
54	F	14	PTCc	T1N0M0	1	1
55	F	14	PTCc	T3N1M0	1	3
56	F	17	PTCc	T4N1M0	1	3
57	F	17	PTCc	T1N0M0	1	1
58	F	16	PTCc	T3N0M0	1	3
59	F	17	PTCc	T1N0M0	1	1
60	F	7	PTCc	T3N1M0	1	3
61	M	16	PTCc	T3N1M1	2	4
62	M	17	PTCc	T1N0M0	1	1
63	F	17	PTCc	T1N0M0	1	1
64	M	3	PTCc	T4N1M1	2	4
65	F	8	FTC	T1N0M0	1	1
66	M	15	CPTc	T4N1M1	2	4
67	F	14	PTCc	T2N1M0	1	2
68	F	12	FTC	T2N0M1	2	4
69	M	14	PTCc	T3N1M0	1	3
70	M	15	PTCc	T3N1M0	1	3

^a F: Dona; M: Home.

^b PTCc: Carcinoma Papil·lar de Tiroides variant clàssica; PTCf: Carcinoma Papil·lar de Tiroides variant fol·licular FCT: Carcinoma Fol·licular de Tiroides.

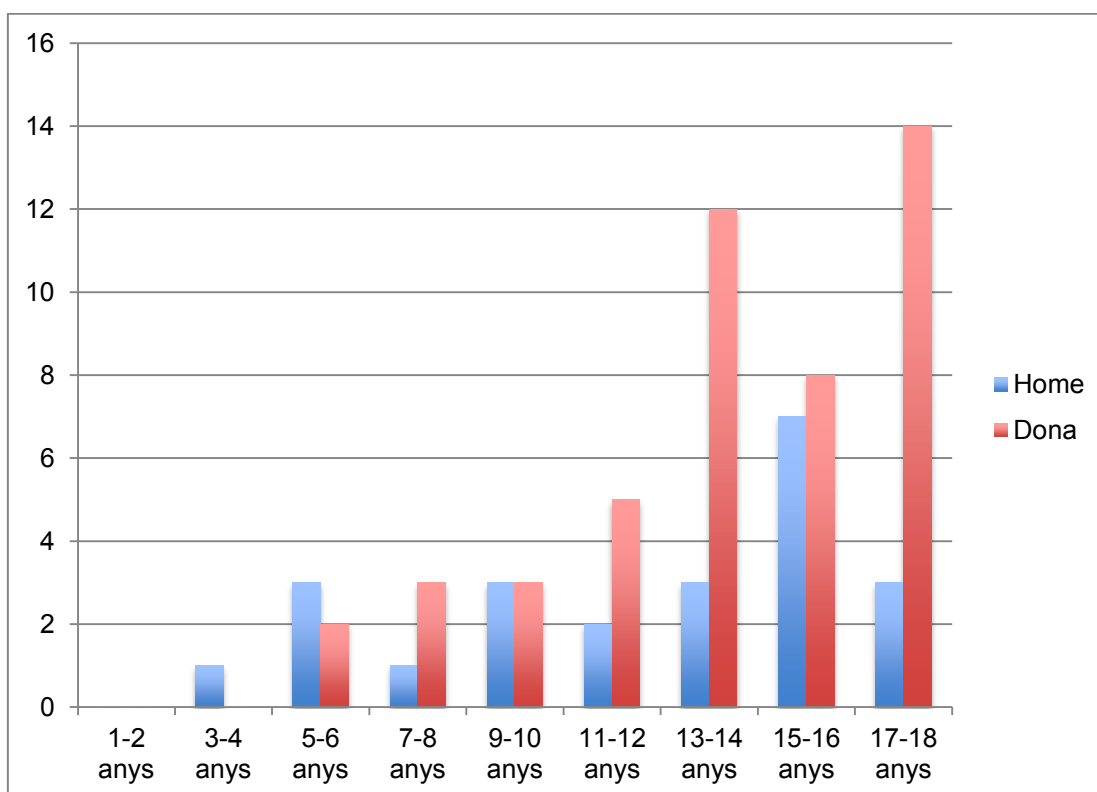
^c TNM i estadiatge: s'ha aplicat a tots els pacients la classificació de l'AJCC posterior al rastreig al setè dia després del primer tractament ablatiu amb ¹³¹I.

^d Estadiatge segons "De Groot" (9).

1- Edat i sexe

La mostra al final del seguiment estava composta per 47 dones i 23 homes. La mitjana d'edat de tots els pacients al moment del diagnòstic va ser de 14 anys (mitjana de 13,34; desviació estàndard (DE): 3,77; rang: 3-18). No es varen trobar diferències estadísticament significatives entre les mitjanes d'edat segons el sexe (homes de 12,26; DE: 4,41 i dones de 13,43; DE: 3,40). La distribució per edats i sexe del CDT en els 70 pacients reflecteix una clara dominància en la incidència del CDT en el sexe femení en comparació al sexe masculí, amb una relació de 2 a 1. Es varen observar pocs casos en edats inferiors als 5 anys i es va evidenciar un increment progressiu de la incidència amb l'edat, amb un pic a la pubertat (Figura 1). No es varen observar diferències estadísticament significatives en relació a l'estadificació ni al grup histològic entre els dos sexes.

Figura 1. Distribució segons l'edat i el sexe dels pacients al moment del diagnòstic



Edat en anys (eix de les y) i nombre de pacients (eix de les x).

S'observen pocs casos en edats inferiors als 5 anys, evidenciant un increment progressiu de la incidència amb l'edat, amb un pic a la pubertat. S'observa també una clara superioritat en la incidència del CDT en el sexe femení.

2- Clínica inicial

Seixanta un pacients (87,1%) varen presentar un augment del diàmetre cervical com a primer símptoma del CDT. En 45 pacients (64,3%) aquest augment del diàmetre cervical corresponia a la presència d'un nòdul tiroïdal. En 16 pacients (22,8%) corresponia a una adenopatia palpable. Els nou pacients restants (12,9%) varen debutar amb clínica de distrés respiratori com a primer símptoma del CDT (Figura 2).

Al valorar la clínica inicial en relació a l'edat, s'observa que l'adenopatia palpable es va presentar en el 43,8% (7 pacients sobre 16) del grup de pacients amb edats inferiors als 10 anys i només es va presentar en el 16,7% (9 pacients sobre 54) dels casos en el grup amb edats superiors als 10 anys. No obstant, no es va observar una relació estadísticament significativa ($p=0,06$).

En comparar la clínica inicial en relació amb el sexe, s'observa que el 72,3% de les dones debutava amb un nòdul tiroïdal com a primer símptoma de la malaltia, mentre que en els homes es va presentar en el 47,8% dels pacients. En canvi, la presència d'una adenopatia palpable es va presentar en el 42,9% dels homes, mentre que només en el 12,8% de les dones (Figura 3, Figura 4). La relació entre clínica inicial i sexe va ser estadísticament significativa ($p=0,02$).

Figura 2. Presentació clínica inicial del CDT

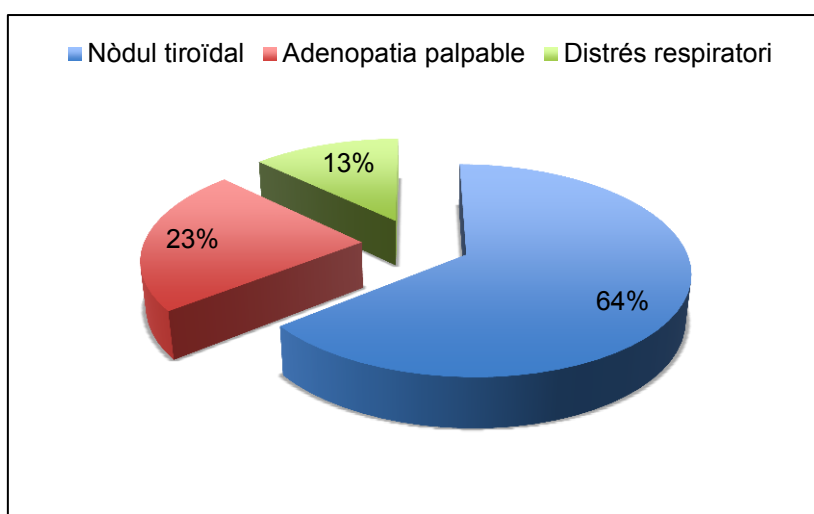


Figura 3. Presentació clínica inicial del CDT en el sexe masculí

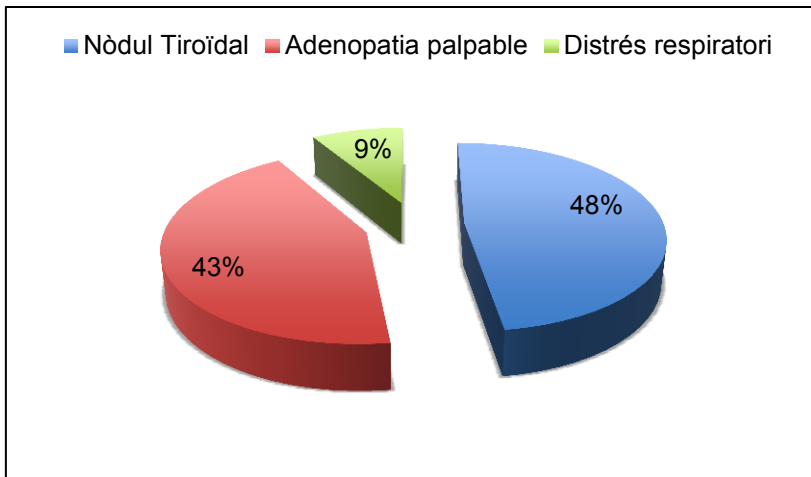
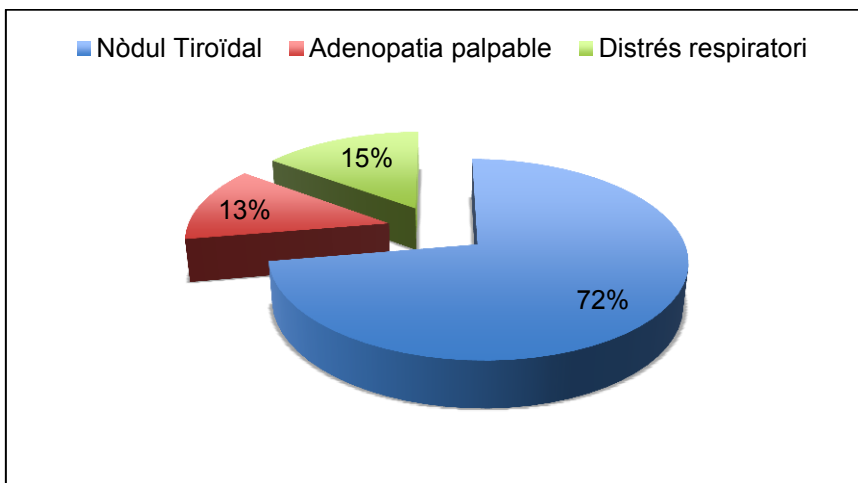


Figura 4. Presentació clínica inicial del CDT en el sexe femení

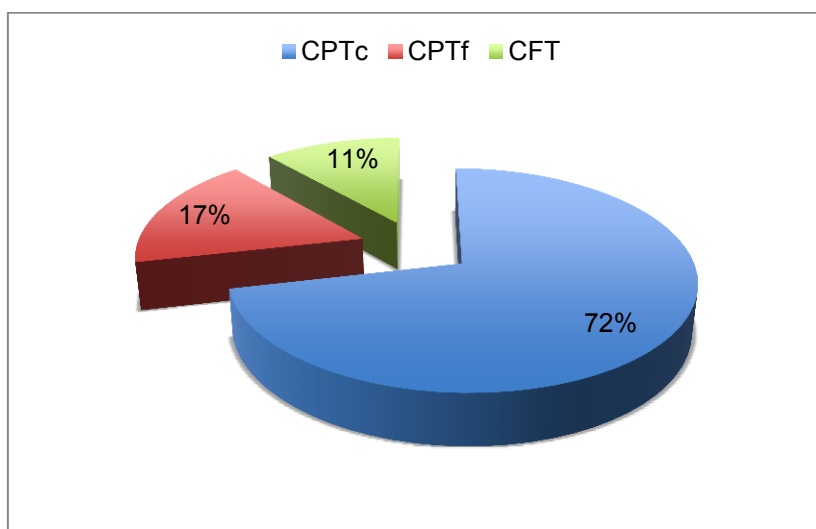


3- Grup histològic

Segons l'anàlisi anatomopatològic de les mostres postoperatòries, 62 pacients (88,6%) presentaven un CDT del tipus papil·lar i únicament 8 (11,4%) un tipus histològic fol·licular, amb una relació propera a 8/1. Tan sols es va detectar un sol cas del tipus fol·licular a l'edat inferior als 10 anys (Figura 5, Figura 6). Dels 62 pacients amb CPT, 50 presentaven la variant clàssica i 12 la variant fol·licular.

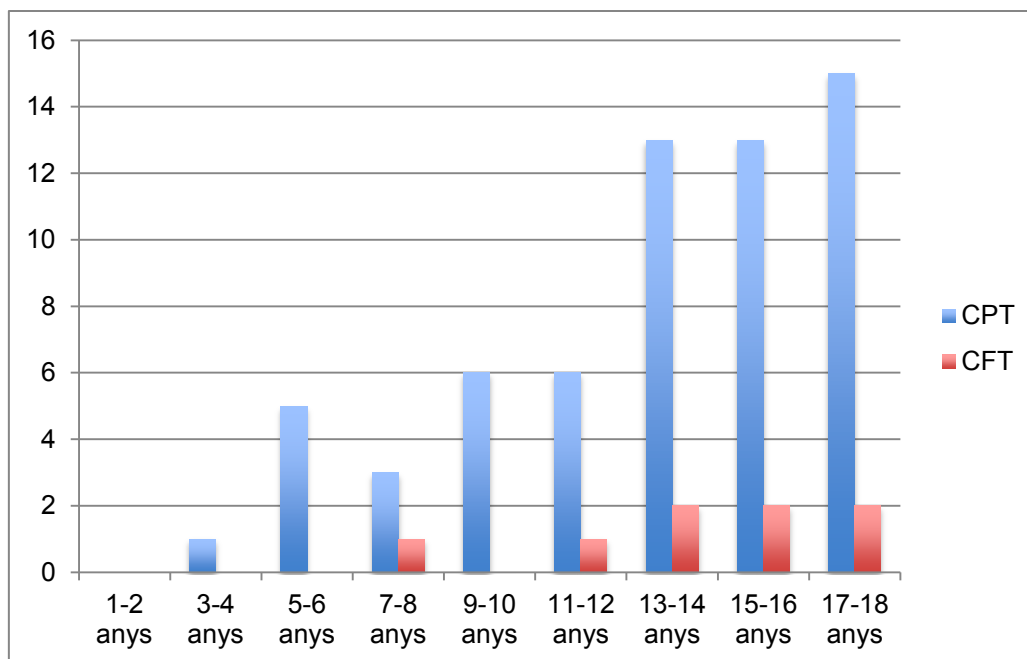
En analitzar per separat els dos tipus histològics, vam evidenciar que el tipus histològic fol·licular s'associava a una menor presència d'adenopaties i metàstasis en el moment del diagnòstic, debutant el 100% dels pacients amb un nòdul tiroïdal com a clínica inicial (Taula 2). Un únic pacient amb CFT va presentar infiltració ganglionar cervical i un altre pacient amb CFT tenia metàstasis pulmonars a distància en el moment del diagnòstic.

Figura 5. Distribució segons tipus histològic al moment del diagnòstic



CPTc: Carcinoma papil·lar de tiroides variant clàssica.
CPTf: Carcinoma papil·lar de tiroides variant fol·licular.
CFT: Carcinoma fol·licular de tiroides.

Figura 6. Distribució segons l'edat i el tipus histològic al moment del diagnòstic



CPT: Carcinoma papil·lar de tiroides; CFT: Carcinoma fol·licular de tiroides.
 Clar predomini del tipus histològic papil·lar (relació 8/1), existint un únic cas de CFT per sota els 10 anys.

Taula 2. Relació entre el nòdul tiroïdal com a clínica inicial i el tipus histològic

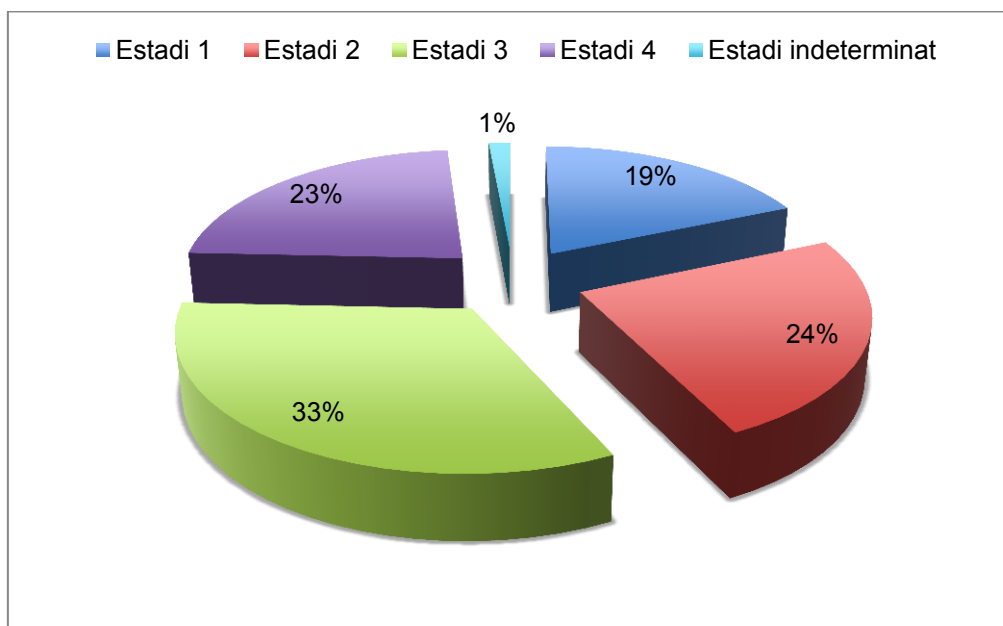
	Grup inicial	clínica	Nòdul tiroïdal	Recompte	Tipus histològic		Total
					Fol·licular	Papil·lar	
				8	37	45	
			% de grup clínica inicial	17,8%	82,2%	100%	
			% de tipus histològic	100,0%	59,7%	64,3%	
			% del total	11,4%	52,9%	64,3%	
		Altres	Recompte	0	25	25	
			% de grup clínica inicial	,0%	100%	100%	
			% de tipus histològic	,0%	40,3%	35,7%	
			% del total	,0%	35,7%	35,7%	
	Total		Recompte	8	62%	70	
			% de grup clínica inicial	11,4%	88,6%	100%	
			% de tipus histològic	100%	100%	100%	
			% del total	11,4%	88,6%	100%	

p=0,04

4- Estadi inicial

Més de la meitat dels pacients (39 pacients; 55,7%) varen debutar amb un estadi 3 i 4 de De Groot ja en el moment del diagnòstic. Quaranta sis pacients (65,7%) mostraven afectació limfadenopàtica loco regional, de predomini en el tipus histològic papil·lar (45 dels 46 pacients).

Figura 7. Distribució segons els diferents estadis al moment del diagnòstic



Setze pacients (22,8%) en total presentaven metàstasis al moment del diagnòstic, totes elles de localització pulmonar (veure Taula 3 i Figura 8) i també amb un clar predomini del tipus histològic papil·lar (15 dels 16 pacients).

En un dels pacients, tal i com ja es comenta a l'apartat de Material i Mètodes, va ser impossible retrospectivament determinar de forma precisa el seu estadi, per la qual cosa no es va tenir en compte a l'hora de fer els anàlisis estadístics d'aquesta variable.

Taula 3. Dades clíniques dels pacients amb metàstasis pulmonars en el moment del diagnòstic

Pacient	Edat	Sexe ^a	Irradiació prèvia	Presentació clínica ^b	Histologia ^c	TNM ^d
12	13	F	No	ADP	CPTc	T3N1M1
14	6	M	Si	ADP	CPTc	T4N1M1
18	7	F	No	NT	CPTc	T3N1M1
19	17	F	No	NT	CPTc	T3N1M1
23	13	F	No	NT	CPTc	T2N1M1
24	11	M	Si	ADP	CPTf	T3N1M1
27	17	F	No	SDR	CPTc	T3N1M1
37	11	F	No	NT	CPTf	T3N1M1
41	9	M	No	ADP	CPTf	T4N1M1
42	10	F	No	ADP	CPTc	T3N1M1
43	14	M	No	NT	CPTf	T4N1M1
50	6	F	No	SDR	CPTc	T4N1M1
61	16	M	No	ADP	CPTc	T3N1M1
64	3	M	No	ADP	CPTc	T4N1M1
66	15	M	No	NT	CPTc	T4N1M1
68	12	F	No	NT	CFT	T2N0M1

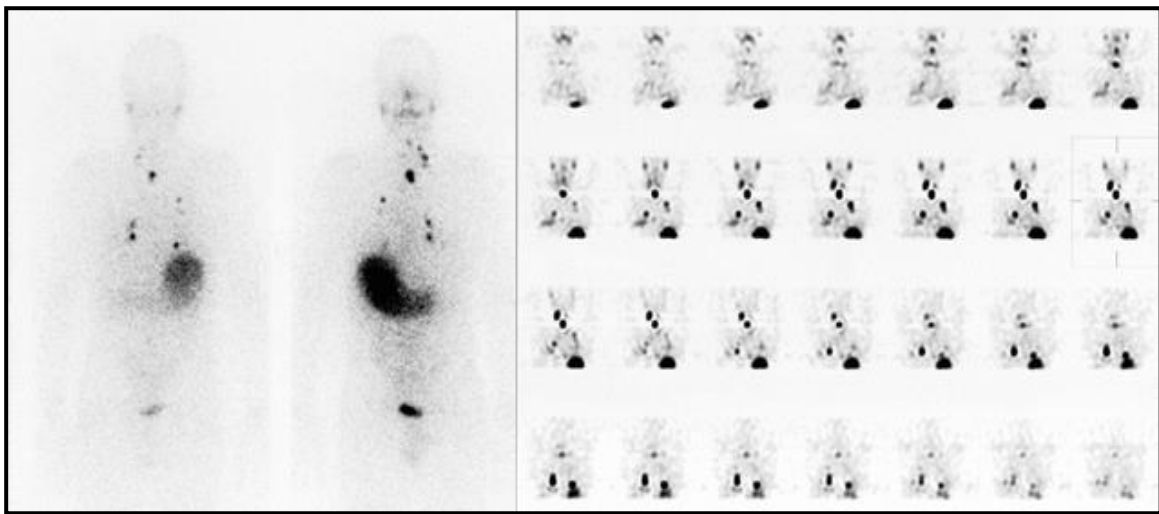
^a F: Dona; M: Home.

^b ADP: Adenopatia palpable; NT: Nodul tiroïdal; SDR: Síndrome de distrés respiratori.

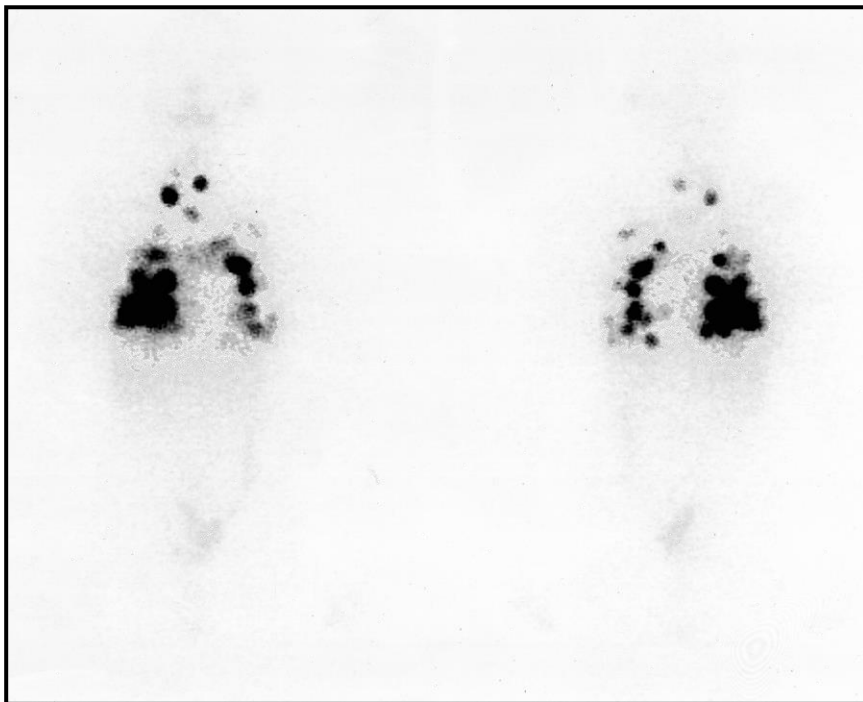
^c CPTc: Carcinoma papil·lar de tiroides variant clàssica; CPTf: Carcinoma papil·lar de tiroides variant fol·licular; CFT: Carcinoma fol·licular de tiroides.

^d TNM: S'ha aplicat a tots els pacients la classificació de l'AJCC posterior al rastreig al setè dia després del primer tractament ablatiu amb ¹³¹I.

Figura 8. Imatges d'un pacient home de 15 anys diagnosticat i tractat amb tiroïdectomia total d'un CPT



A. Rastreig de cos sencer i SPECT amb ^{123}I realitzats prèviament al tractament ablatiu on s'observen múltiples hipercaptacions afectant la regió cervical anterior, laterocervical esquerra, mediastí superior i ambdós pulmons.



B. Imatges obtingudes al setè dia posterior al tractament ablatiu amb 150 mCi de ^{131}I , on es confirma l'extensió de la malaltia a nivell loco regional i pulmonar bilateral.

Analitzant els diferents estadis de De Groot amb les altres variables estudiades, vàrem observar una clara relació amb l'edat al diagnòstic, constatant una associació inversa estadísticament significativa entre l'edat i l'estadi en el moment del diagnòstic ($p=0,01$; veure Taula 4). Els estadis més avançats es presentaven en pacients de menor edat.

Taula 4. Relació entre edat i estadiatge

	N ^a	%	Mitjana	DE ^b	SE ^c
Estadi 1	13	18,9	15,54	2,634	0,730
Estadi 2	17	24,6	14,18	3,226	0,782
Estadi 3	23	33,3	13,26	3,493	0,728
Estadi 4	16	23,2	11,25	4,203	1,051

Prova de Kruskal-Wallis: $p=0,010$

^aN: Nombre; ^bDE: Desviació estàndard; ^cEE: Error estàndard.

A l'analitzar les altres variables estudiades, no es va demostrar cap relació significativa en relació al sexe ni amb els antecedents d'irradiació prèvia. Tot i que la majoria dels pacients amb afectació adenopàtica i metàstasis pulmonars pertanyien al grup histològic papil·lar, no vam poder demostrar una diferència estadísticament significativa ($p=0,14$) entre els dos grups histològics en relació a l'estadi.

5- Antecedents de irradiació prèvia

Vuit pacients (11,4%) tenien antecedents d'irradiació prèvia, la majoria en relació amb els processos benignes com ara angiomes, atrèsia esofàgica i amigdalitis de repetició, i altres també per processos neoplàsics, com ara Tumor de Wilms, Medul·loblastoma i Limfoma no-Hodgkin gastrointestinal. Com a dada destacable, la meitat d'aquests pacients (50%) tenien edats inferiors als 10 anys, sent la seva mitjana d'edat significativament inferior (3,6 punts; $p=0,008$) a la mitja d'edat dels pacients sense antecedents d'irradiació (veure Taula 5). Sis pacients (el 75%) estaven en un estat avançat de la malaltia ja en el moment del diagnòstic (Estadis 3 i 4), existint també un clar predomini del tipus histològic papil·lar (6 dels 8 pacients; 75%).

Taula 5. Mitjana d'edat al moment del diagnòstic dels pacients amb i sense antecedents de irradiació prèvia

	Antecedents irradiació	N	Mitjana ^a	DE ^b	EE ^c
Edat al diagnòstic	No	62	13,76	3,61	0,459
	Si	8	10,13	3,64	1,288

Test de Mann-Whitney: $p=0,008$; ^aN: Nombre; ^bDE: Desviació estàndard; ^cEE: Error estàndard.

6- Complicacions post-quirúrgiques

En tots els pacients es va realitzar tiroïdectomia total o subtotal i mostreig del compartiment central i laterocervical. Es varen presentar complicacions secundàries a la cirurgia en 24 pacients (34,3%), amb una mitjana d'edat de 12,46; DE: 3,8 anys. Les complicacions més freqüents varen ser la presència de hipocalcèmia en el postoperatori (17 pacients; 24,3%) i la lesió del nervi recurrent (14 pacients; 20%). En dos dels pacients amb lesió del nervi recurrent, aquesta va ser bilateral, per la qual cosa va ser necessària la realització d'una traqueotomia. Vam observar una associació entre la presència de complicacions post-quirúrgiques i l'estadi inicial avançat ($p=0,013$), destacant que els dos pacients que varen requerir de traqueotomia tenien afectació adenopàtica i metàstasis pulmonars. No vam observar una associació estadísticament significativa ni amb l'edat, ni amb el sexe ni amb el tipus histològic, no obstant 23 dels 24 pacients (95,8%) eren del tipus histològic papil·lar.

7- Tractament amb radioiode

Com ja s'ha comentat, en tots els pacients es va realitzar tiroïdectomia total o subtotal. En dos dels 70 pacients no es va administrar una dosi de radioiode, un d'ells perquè era un microcarcinoma papil·lar de 0,2 cm (pacient número 9) i en l'altre no se'n sap la causa (pacient número 48, diagnosticat i intervingut l'any 1979).

Trenta pacients varen ser tractats amb el protocol de dosis fraccionades, i varen rebre una dosi mitja acumulada de $15,35 \pm 10,43$ GBq de ¹³¹I. Trenta-vuit pacients

varen ser tractats amb el protocol de dosis única, i se'ls hi va administrar una dosis mitjana acumulada de $16,3 \pm 0,6$ GBq de ^{131}I .

No vàrem observar diferències estadísticament significatives entre les dues poblacions estudiades en relació al sexe, la histologia i l'estadi inicial. Si es varen observar diferències significatives en relació a la dosis mitjana administrada, sent clarament superior en el protocol de dosis fraccionada (veure Taula 6)

Taula 6. Comparatiu de les variables edat, sexe, histologia, estadiatge i dosis acumulada de les dues poblacions segons el protocol de tractament amb radioiode administrat

Protocol	Edat ^a	Sexe		Histologia		Estadi III-IV	Dosis acumulada ^b
		Dona (%)	Home (%)	CPT (%)	CFT (%)		
Dosis fraccionades	12,23 (3.8)	60%	40%	96,7%	3,3%	58,6%	15,35 (10,43)
Dosi única	14.05 (3.6)	71,1%	28,9%	81,6%	18,4%	57,9%	16,3 (0,6)
p	0,03	0,44		0,07			<0,001

^aMitjana d'edat al diagnòstic dels pacients (desviació estàndard).

^bDosis acumulada en GBq (desviació estàndard).

8- Resposta al tractament i seguiment

Analitzant la resposta al tractament, vàrem constatar que en el primer control als 6 mesos, el 36,2% dels pacients estava lliure de malaltia i el 63,8% dels pacients presentava persistència de la malaltia. Al final del seguiment 61 pacients (el 87,2%) estaven lliures de malaltia i únicament 9 pacients (el 12,9%) presentaven persistència de la malaltia. Les característiques clíniques dels 9 pacients amb persistència de malaltia al final del seguiment es mostren a la Taula 7.

En el total del seguiment, vàrem detectar 7 recurrències (10%), 6 d'elles de localització loco regional i una de localització pulmonar, totes elles comptabilitzades fins als 9 anys posteriors al primer tractament (veure Taula 8). La mitjana de temps observada des de l'estat de lliure de malaltia fins a la constatació de la recurrència va ser de 73,1 (DE: 20,1 mesos; rang 44-108). No es varen trobar diferències significatives en comparar l'edat, el sexe, els antecedents de irradiació, l'estadi ni el tipus histològic en relació amb la presència de recurrència. No obstant,

totes les recurrències observades corresponien al CPT i una de les recurrències loco regionals corresponia a un dels pacients que no va rebre una dosi inicial de ¹³¹I (temps fins a la recurrència de 60 mesos). Dels 7 pacients amb diagnòstic de recurrència, únicament un d'ells persistia amb malaltia al final del seguiment, tot i rebre noves dosis de radioiodo (dosi acumulada de 10,9 GBq).

Taula 7. Dades clíniques dels pacients amb persistència de malaltia al final del seguiment

Pacient	Edat	Sexe ^a	Irradiació prèvia	Histologia ^b	TNM ^c	EstadiatgeAJ CC ^d	Estadiatge "De Groot" ^e	Anys seguiment
24	11	M	Si	CPTf	T3N1M1	2	4	20
37	11	F	No	CPTf	T3N1M1	2	4	9
42	10	F	No	CPTc	T3N1M1	2	4	19
44	15	M	No	CPTc	T1N1M0	1	2	14
50	6	F	No	CPTc	T4N1M1	2	4	12
60	7	F	No	CPTf	T3N1M0	1	3	8
61	16	M	No	CPTc	T3N1M1	2	4	3
64	3	M	No	CPTf	T4N1M1	2	4	7
69	14	M	Si	CPTf	T3N1M0	1	3	2

^a F: Dona; M: Home.

^b CPTc: Carcinoma papil·lar de tiroides variant clàssica; CPTf: Carcinoma papil·lar de tiroides variant fol·licular; CFT: Carcinoma fol·licular de tiroides.

^c dTNM: S'ha aplicat a tots els pacients la classificació de l'AJCC posterior al rastreig al setè dia després del primer tractament ablatiu amb ¹³¹I.

^e Estadiatge segons "De Groot" (9).

No vàrem observar diferències significatives al comparar l'edat, el sexe o el tipus histològic en relació amb la persistència de malaltia al final del seguiment. Tot i això, quan es va analitzar el subgrup amb persistència de malaltia als 6 mesos, vàrem comprovar que l'edat mitjana dels pacients que persistien amb malaltia al final del seguiment era 3,64 anys menor que els pacients lliures de malaltia, sent aquesta dada estadísticament significativa en aquest subgrup ($p = 0,019$).

Si es va observar una associació estadísticament significativa a l'analitzar la relació dels estadis amb la situació de persistència o absència de malaltia. El 100% dels estadis 1 estaven lliures de malaltia al final del seguiment, mentre que 6 dels 16 pacients amb estadi 4 inicial (37,5%) presentaven persistència de malaltia, sent aquest valor estadísticament significatiu amb una p de 0,01 (veure Taula 9).

També vàrem demostrar que l'estadi 4 és un factor de risc respecte els estadis 1, 2 o 3, sent el risc relatiu (RR) calculat de 6,63 (interval de confiança (IC) al 95% 1,86-23,55).

Taula 8. Dades clíniques dels pacients amb recidiva durant el seguiment

Pacient	Edat	Sexe ^a	Histologia ^b	TNM ^c	Temps fins recidiva ^d	Localització	Estat final seguiment ^e
27	17	F	CPTc	T3N1M1	72	Loco regional	LM
31	6	M	CPTc	T4N1M0	72	Loco regional	LM
32	6	M	CPTc	T3N1M0	86	Loco regional	LM
38	16	F	CPTc	T2N1M0	70	Pulmonar	LM
42	10	F	CPTc	T3N1M1	108	Loco regional/ mediastínica	PM
45	16	M	CPTf	T1N0M0	44	Loco regional	LM
48	17	F	CPTc	T1N1M0	60	Loco regional	LM

^a F: Dona; M: Home.

^b CPTc: Carcinoma papil·lar de tiroides variant clàssica; CPTf: Carcinoma papil·lar de tiroides variant fol·licular; CFT: Carcinoma fol·licular de tiroides.

^c TNM: S'ha aplicat a tots els pacients la classificació de l'AJCC posterior al rastreig al setè dia després del primer tractament ablatiu amb ¹³¹I.

^d Temps fins recidiva en mesos.

^e LM: Lliure de malaltia; PM: Persistència de malaltia.

Taula 9. Estat dels pacients al final del seguiment segons el seu estadiatge inicial

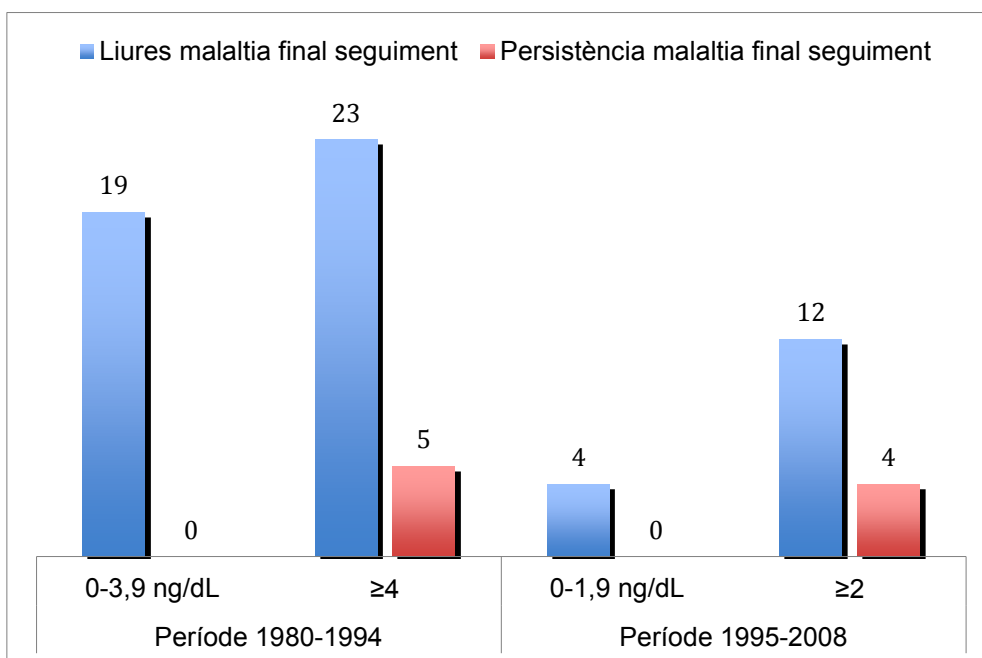
Estadi inicial	Estadi	N ^a	Fi del seguiment		Total
			Lliure de malaltia	Persistència de malaltia	
	Estadi 1	N ^a	13	0	13
		% ^b	100%	0%	100%
	Estadi 2	N	16	1	17
		%	94.1%	5.9%	100%
Estadi 3	N	21	2	23	
	%	91.3%	8.7%	100%	
Estadi 4	N	10	6	16	
	%	62.5%	37.5%	100%	
Total	N	60	9	69	
	%	87%	13%	100%	

p=0,01

^a N = nombre de pacients; ^b % dels estadis inicials

En tots els 70 casos teníem constància a la història clínica de la positivitat o negativitat de la Tg. No obstant no va ser possible descobrir-ne el seu valor exacte en tres pacients en el control als 6 mesos i en sis dels pacients en el control de l'any (veure Taula 10). Analitzant estadísticament les dades dels pacients restants, vàrem observar diferències estadísticament significatives en relacionar els valors de la Tg amb l'existència de malaltia. El 100% dels pacients amb Tg negatives als 6 mesos, estaven lliures de malaltia al final del seguiment ($p = 0,009$). Tot i així, cal destacar que el 14,3% d'aquests pacients varen presentar recidiva de la malaltia durant el seguiment, amb posterior curació de la mateixa (veure Figura 9). Avaluant el risc, vàrem constatar que els pacients amb Tg positiva als 6 mesos tenen una probabilitat 0,780 vegades inferior d'arribar a estar lliures de la malaltia que els pacients amb Tg negativa als 6 mesos. Cap pacient amb un valor de Tg negativa va presentar Anticossos Anti-Tiroglobulina (AcTg) positius. Els dos únics casos d'AcTg positius també presentaven valors de Tg positius.

Figura 9. Representació dels pacients amb Tg positiva o negativa als 6 mesos post-tractament en relació al seu estat al final del seguiment (segons el període i la tècnica de detecció de la Tg utilitzada)



Taula 10. Valors de Tiroglobulina (ng/dL) als 6 mesos i a l'any de seguiment, en relació a la persistència o no de malaltia al final del seguiment

Pacient	Tg 6 mesos	Tg 1 any	Estat final seguiment ^a
1	2	3	LM
2	92	135	LM
3	7	3,4	LM
4	24	30	LM
5	16	1	LM
6	6,5	17	LM
7	2	2,2	LM
8	2	1	LM
9	3	8	LM
10	15	36	LM
11	22	5	LM
12	50	17	LM
13	VD ^b	6,8	LM
14	25	9	LM
15	2	2	LM
16	2,5	10	LM
17	2	2	LM
18	43	8	LM
19	1	1	LM
20	2	2	LM
21	2	2	LM
22	2	2	LM
23	1	1	LM
24	100	80	PM
25	3	1	LM
26	2	2	LM
27	4	11	LM
28	25	17	LM
29	10	8	LM
30	26	14	LM
31	4	2	LM
32	2	VD	LM
33	2	2	LM
34	22	5	LM
35	2	1,3	LM
36	51	92,5	LM
37	56	13	PM
38	2	VD	LM
39	32	5,6	LM
40	2	2	LM
41	116	54	LM
42	VD	VD	PM
43	13	6,4	LM

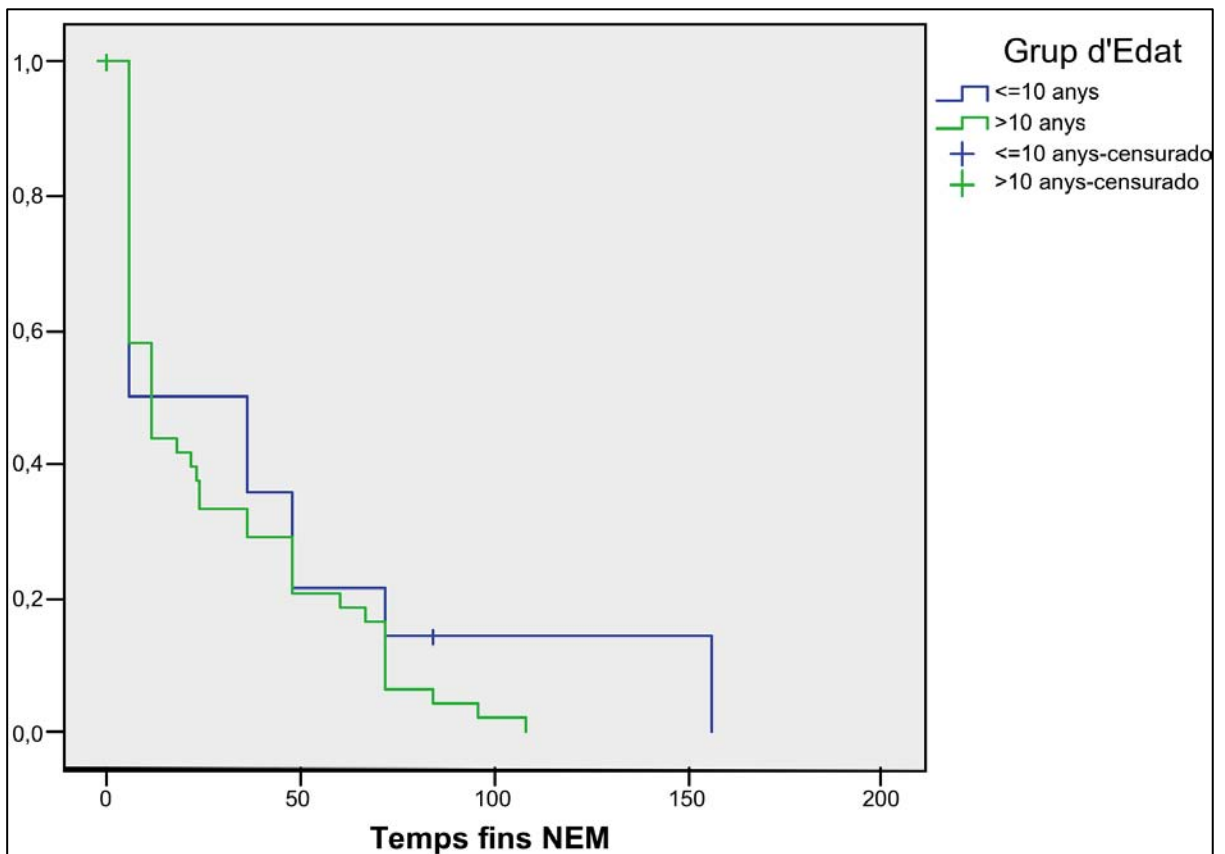
44	6,8	26	PM
45	4	4	LM
46	4	7,5	LM
47	2,5	8	LM
48	VD	VD	LM
49	4	5	LM
50	864	847	PM
51	40	2	LM
52	10	8	LM
53	7	VD	LM
54	6,6	3,4	LM
55	20	31	LM
56	4,5	2	LM
57	10	1	LM
58	0,8	0,4	LM
59	2	1	LM
60	222	116	PM
61	54	48	PM
62	3	2	LM
63	2	2	LM
64	700	600	PM
65	2	VD	LM
66	3	0,2	LM
67	0,4	0,7	LM
68	0,5	0,5	LM
69	2	2,4	PM
70	2,4	2	LM

^a Estat final del seguiment: LM = lliure de malaltia; PM = persistència de malaltia

^bVD: Valor de Tg exacte desconegut

L'anàlisi de la supervivència lliure de malaltia (DFS, per les sigles en anglès de *disease free survival*) en funció de l'edat, el sexe i l'estadi inicial no va mostrar diferències entre aquests diferents grups (Figures 10, 11 i 12). Si que vàrem observar un major temps fins a la consecució de la remissió complerta dels CPT en relació als CFT. Vàrem observar que un elevat percentatge dels pacients amb el tipus histològic fol·licular estaven lliures de malaltia als 6 mesos (87.5%), mentre que tan sols el 29.5% dels pacients amb el tipus histològic papil·lar ho estaven (Figura 13). L'anàlisi multivariat realitzat sobre les variables significativament predictores no va mostrar relació entre elles, amb un R^2 ajustat de 0,042 (IC al 95% de 0,05-0,27), fet que va constatar que són variables independents.

Figura 10. Funció de supervivència lliure de malaltia segons grup d'edat.

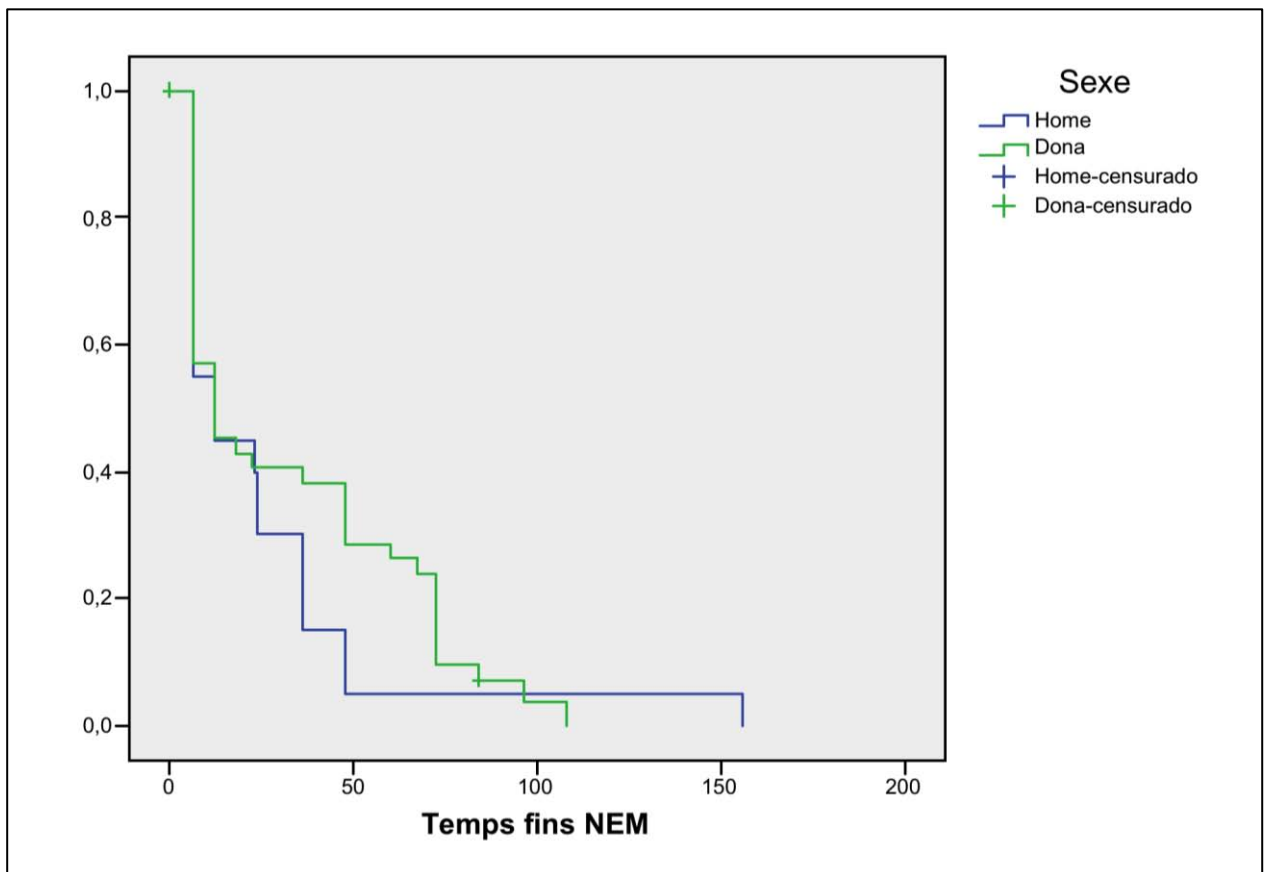


Es mostren les corbes fins a la consecució de la curació per als dos grups d'edat (edat igual o inferior als 10 anys i edat superior als 10 anys).

NEM: No evidència de malaltia

LogRank (Mantel-Cox): nivell de significació de 0,29

Figura 11. Funció de supervivència lliure de malaltia segons sexe.

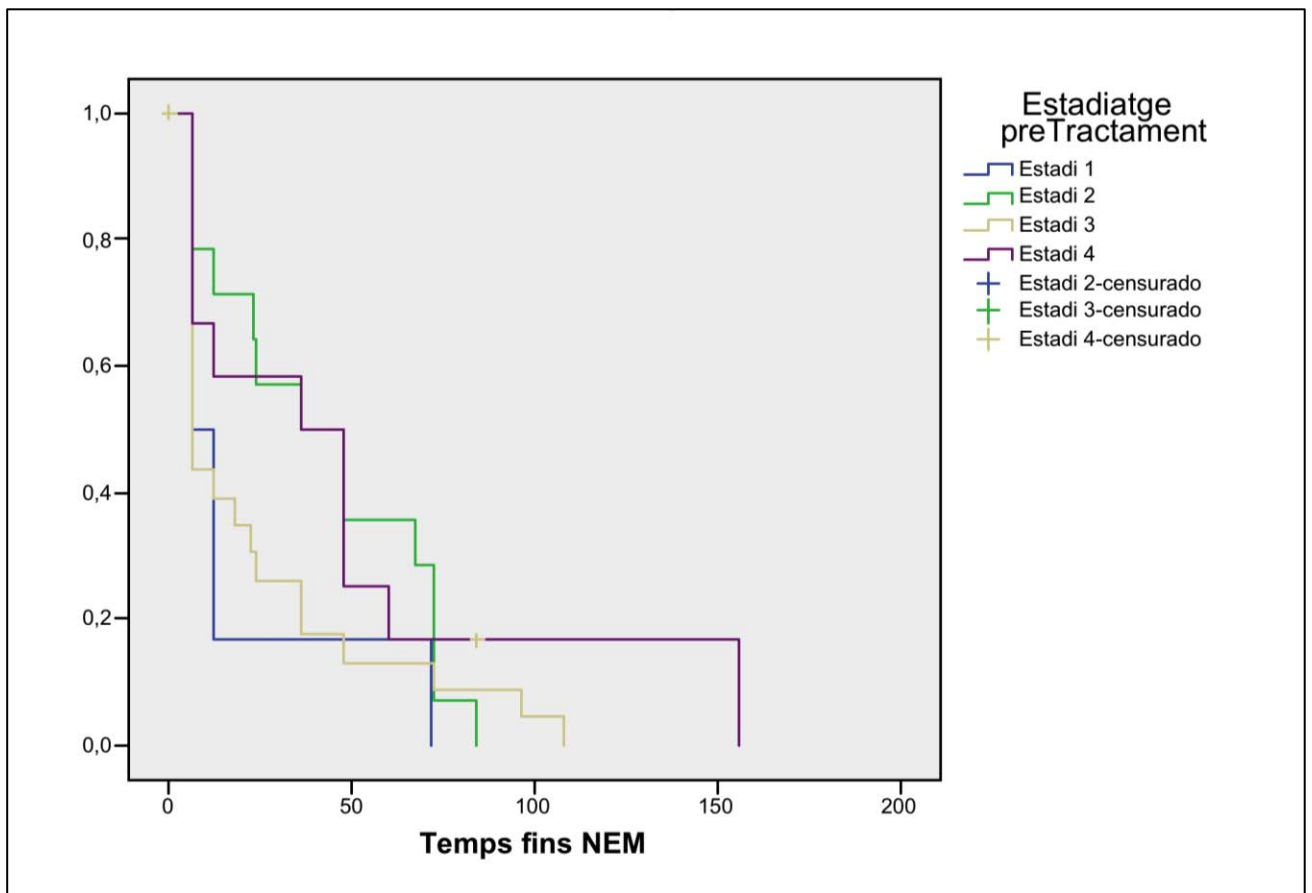


Es mostren les corbes fins a la consecució de curació segons el sexe.

NEM: No evidència de malaltia

LogRank (Mantel-Cox): nivell de significació de 0,34

Figura 12. Funció de supervivència lliure de malaltia segons estadiatge inicial.

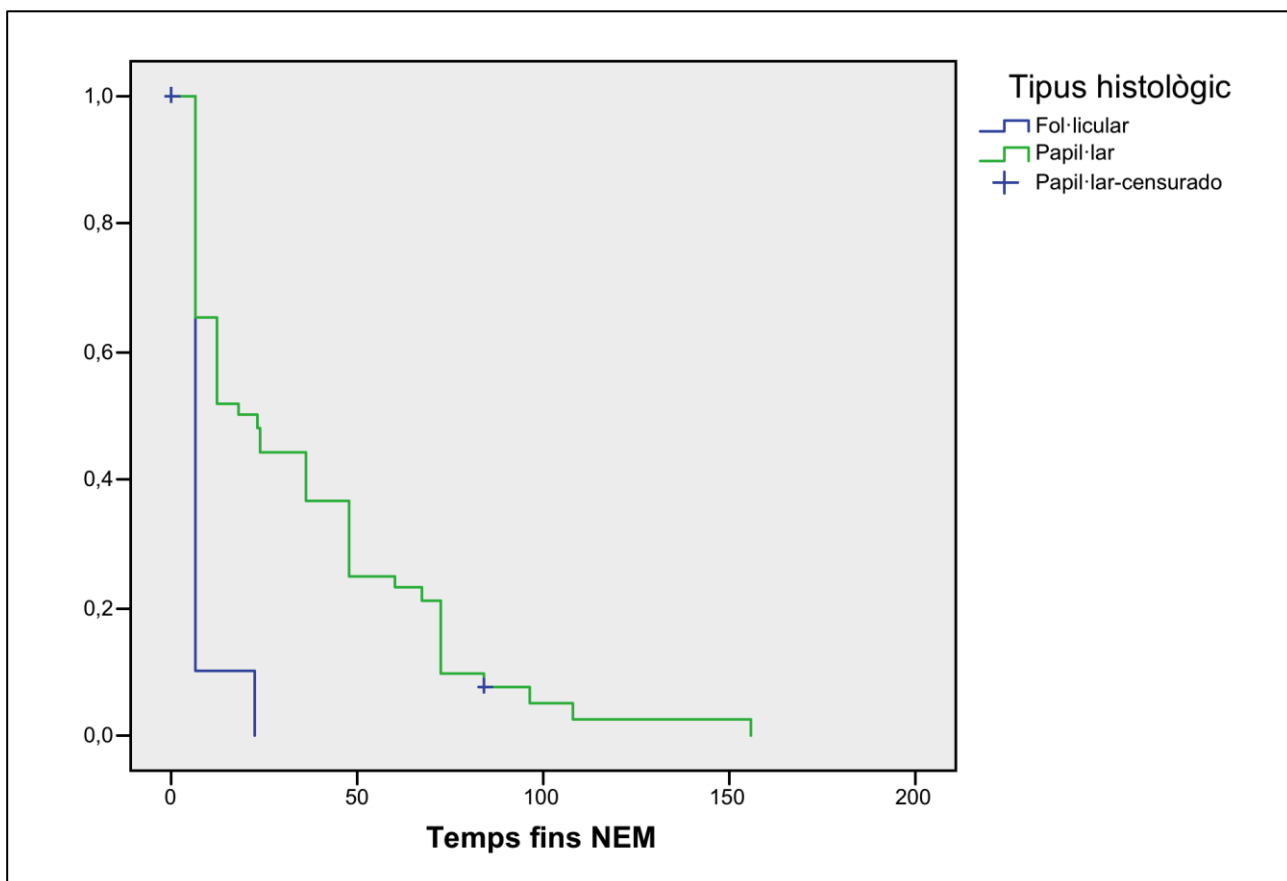


Es mostren les corbes fins a la consecució de curació segons l'estadiatge inicial.

NEM: No evidència de malaltia

LogRank (Mantel-Cox): nivell de significació de 0,19

Figura 13. Funció de supervivència lliure de malaltia segons tipus histològic.



Es mostren les corbes fins a la consecució de curació segons el tipus histològic.

NEM: No evidència de malaltia

LogRank (Mantel-Cox): nivell de significació de 0,000

Durant el seguiment i el període de revisió i anàlisi de les dades, no es va comptabilitzar cap mort degut a la malaltia. Tot i així, un dels pacients que presentava persistència de la malaltia al final del seguiment (estadi inicial T3N1M1 pulmonars) i al qual se li varen realitzar 7 tractaments durant un període de seguiment de 20 anys, va ser diagnosticat d'una fibrosi pulmonar amb patró restrictiu moderat i azoospermia durant el seguiment. Ja fora el període de seguiment, aquest pacient va presentar progressió de la seva malaltia l'any 2013 amb afectació adenopàtica laterocervical, supraclavicular, mediastínica i retroperitoneal, així com progressió pulmonar bilateral amb vessament pleural i aparició de metàstasis cerebrals. Tot i el tractament quimioteràpic el pacient va ser èxitus el 2014 (24 anys posteriors al diagnòstic de la malaltia). Des del període de finalització de recopilació de les dades no coneixem cap altre mort degut a la malaltia.

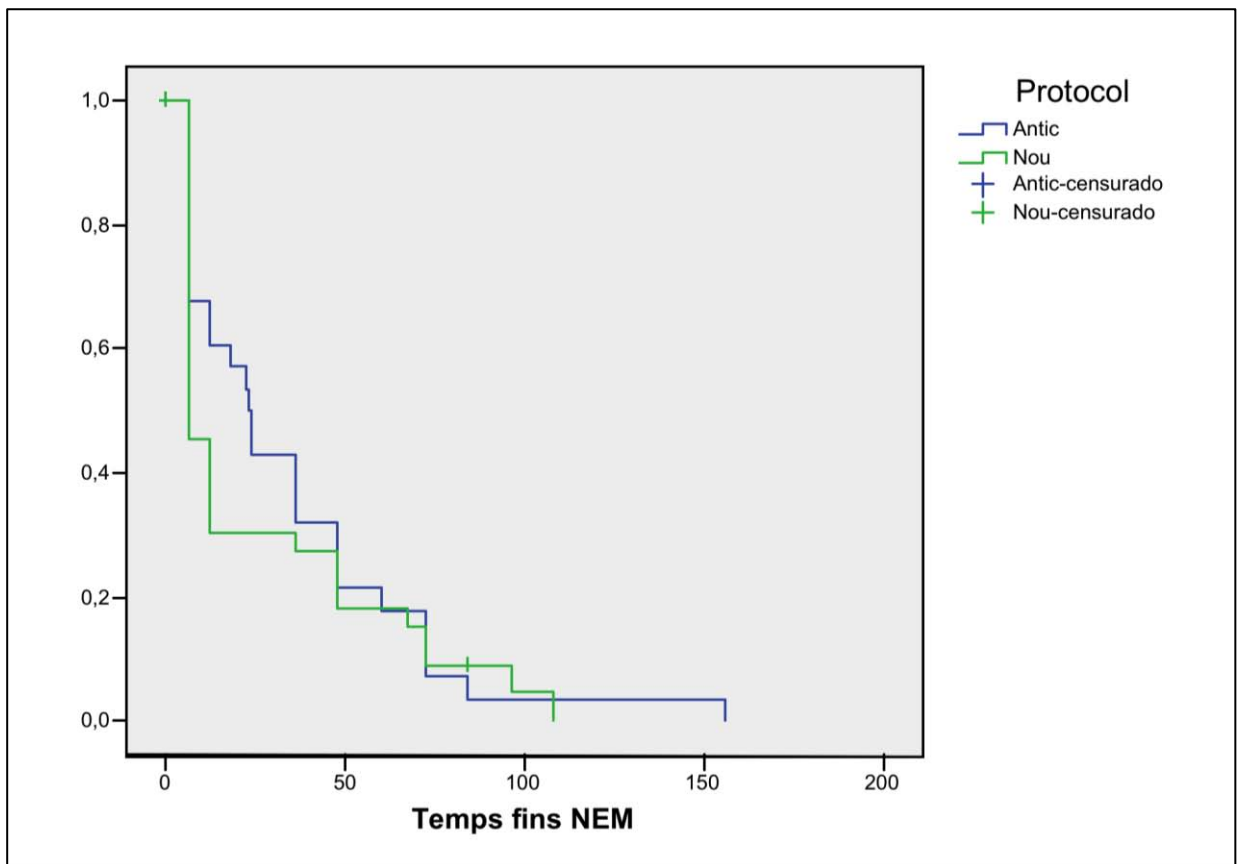
Quan analitzem la resposta al tractament en base al protocol de dosis administrada (dosis fraccionada versus dosis única), no observem diferències significatives en relació a la persistència de malaltia al final del seguiment entre els dos protocols (veure Taula 11 i Figura 13). Analitzant la presència de recurrència al llarg del seguiment, hem observat que cinc dels trenta pacients del protocol de dosis fraccionades varen recaure (16,7%) mentre que únicament un dels trenta-vuit pacients del protocol de dosi única va recaure (2,6%). No obstant aquesta variabilitat, no es va demostrar una relació estadísticament significativa ($p=0,08$).

Taula 11. Comparació dels dos tipus de protocol de tractament amb radioiode administrats i l'estat dels pacients al final del seguiment

			Estat final del seguiment		Total
			Lliure de malaltia	Persistència de malaltia	
Protocol	Dosis fraccionada	Recompte	28	2	30
		% de protocol	93,3%	6,7%	100%
		% de estat final	47,5%	22,2%	44,1%
		% del total	41,2%	2,9%	44,1%
	Dosis única	Recompte	31	25	38
		% de protocol	81,6%	18,4%	100%
% de estat final		52,5%	77,8%	55,9%	
	% del total	45,6%	10,3%	55,9%	
Total		Recompte	59	9	68
		% de protocol	86,8%	13,2%	100%
		% de estat final	100%	100%	100%
		% del total	86,8%	13,2%	100%

$p=0,280$

Figura 14. Funció de supervivència lliure de malaltia segons el tipus de protocol de tractament amb radioiode administrat.



Es mostren les corbes fins a la consecució de curació segons el tipus de protocol de tractament amb radioiode administrat.

NEM: No evidència de malaltia

LogRank (Mantel-Cox): nivell de significació de 0,49

DISCUSSIÓ

Degut a la baixa prevalença del CDT en nens, fins ara s'han realitzat pocs estudis amb seguiments a llarg termini amb una mostra significativa de pacients a Espanya. Tot i que una de les grans limitacions del nostre estudi és que es tracta d'una revisió retrospectiva, amb les corresponents pèrdues de seguiment i dificultats en la recopilació de tota la informació necessària, finalment hem pogut analitzar uns 70 dels 80 pacients inicials, tots ells seguits en el mateix centre i amb un període mínim de seguiment de 2 anys i una mitja de seguiment d'aproximadament 10 anys. Una altra de les limitacions és l'heterogeneïtat en la procedència dels pacients, no tan sols del nostre centre, sinó també de la seva àrea d'influència, cosa que ha condicionat algun dels resultats obtinguts.

En analitzar les dades epidemiològiques, de la mateixa manera que en altres sèries, s'ha observat una major prevalença de la incidència en el sexe femení respecte el masculí (10, 15, 20, 21, 22, 23, 24). En la nostra sèrie s'ha trobat una distribució del 67,2% en dones respecte el 32,8% en homes, menor que la que va trobar un altre estudi realitzat a l'estat espanyol, que era del 84% en dones i el 16% en homes (25).

En el nostre anàlisi, la majoria dels CDT en nens es presenta clínicament com una o més masses cervicals. De forma significativa, la presència d'un nòdul tiroïdal és més freqüent en les dones i la presència d'adenopaties palpables és més freqüent en els homes. Cal tenir present que els nòduls tiroïdals en nens són menys freqüents que a la població adulta, no obstant, és més probable que siguin malignes (22-26% en comparació a un 5% de la població adulta) per la qual cosa, sempre caldrà realitzar estudi del mateix amb ecografia i en molts casos PAAF diagnòstica (18, 26).

Sense diferir tampoc de la bibliografia revisada, la variant histològica papil·lar es presenta de forma més freqüent que la variant fol·licular. Tot i que en la població adulta també hi ha un predomini del tipus histològic papil·lar, la presència d'aquest en els nens és superior respecte als adults, sent molt poc freqüent el tipus histològic fol·licular (11%), sobretot en edats inferiors als 10 anys.

També hem constatat que es presenta amb major freqüència en estadis més avançats en el moment del diagnòstic, confirmant que el CDT tendeix a presentar-se de forma més agressiva en la població infantil en comparació a la població adulta. Un factor de risc per presentar malaltia avançada és la baixa edat en el moment del diagnòstic, que ja s'ha reportat a altres estudis i revisions (27, 28). També s'ha mostrat una relació entre la forma de presentació i el tipus histològic papil·lar, que mostra major extensió extra-tiroïdal de la malaltia.

S'ha debatut molt sobre quin és el millor tractament quirúrgic per el CDT en els nens, valorant si és millor la realització d'una cirurgia radical o una cirurgia més conservadora. Tal com ja s'ha comentat en la introducció, les guies de la ATA actuals recomanen un abordatge més radical per a disminuir el risc de recurrència. En la nostra sèrie, es va realitzar tiroïdectomia total o subtotal a tots els pacients, amb mostreig del compartiment central i laterocervical. La taxa de complicacions post-quirúrgiques és força alta (34,3%) i pot estar en relació amb la diversa procedència dels pacients, que eren intervinguts en centres no especialitzats i posteriorment derivats al nostre servei pel tractament ablatiu i posterior seguiment. L'estadi avançat del pacients, amb extensió extra-tiroïdal i afectació adenopàtica loco regional, mostra una clara relació amb la presència de complicacions post-quirúrgiques. Aquest fet confirma que els pacients pediàtrics amb CDT han de ser derivats a hospitals de tercer nivell amb cirurgians especialitzats.

És conegut que l'exposició prèvia a radiacions ionitzants és un factor etiopatogènic clar en el desenvolupament del CDT, sobretot en els nens. La nostra sèrie mostra que els pacients amb antecedents d'irradiació es presenten en edats més precoces, amb una alta proporció d'estadis avançats, així com amb un clar predomini del tipus histològic papil·lar. Diverses publicacions ja troben una clara associació entre el desenvolupament del CDT i els antecedents d'irradiació prèvia, descrita en els estudis realitzats en supervivents de les bombes atòmiques i en la població exposada a l'incident de Chernobyl (2, 10, 21). S'ha descrit que l'exposició a la radiació ionitzant està associada amb l'activació del gen RET (29, 30). Altres estudis també han observat clares diferències entre les incidències del CDT entre els diferents grups d'edat, sent més alta en els nens més petits, així com una

presentació inicial més agressiva. L'augment de la incidència es podria explicar per un augment de la sensibilitat del tiroides a la irradiació en edats més precoces (31, 32, 33).

Cal destacar que, tot i que més de la meitat dels pacients es trobava en estadis avançats de la malaltia en el moment del diagnòstic, únicament el 12,9% dels pacients presentava persistència de la malaltia al final del seguiment, corroborant així el bon pronòstic del CDT en els nens ja descrit. En altres estudis previs, amb un temps de seguiment similar al nostre (de 5 a 12 anys), no es varen observar morts deguts al CDT (17, 23, 34). Tot i així, Schlumberg et al (35) en una sèrie de 72 pacients, mostrava una supervivència global del 98% als 10 anys i del 78% als 25 anys. Sis dels 72 pacients morien entre els 12 i 33 anys després del tractament inicial, cosa que també hem observat a la nostra sèrie on hi ha hagut un únic mort als 24 anys posteriors al diagnòstic. També Newman et al (36), en una sèrie de 329 pacients va observar 2 morts pel CDT als 18 i 21 anys després del diagnòstic. Per aquest motiu i degut a que el CDT és un tumor de creixement molt lent, una de les limitacions del nostre estudi és que l'anàlisi de la supervivència lliure de malaltia està limitat pel curt temps de seguiment, amb una mitjana de seguiment d'uns 10 anys, per aquest tipus de tumor.

També cal tenir en compte que aquells pacients als quals existeix persistència de la malaltia són tractats amb diverses dosis de radioiode. El tractament amb ^{131}I és un tractament raonablement segur, tot i que no està exempt d'efectes secundaris, tan a curt com a llarg termini (10, 37). En la nostra sèrie, únicament hem comptabilitzat complicacions severes pulmonars i reproductives en el pacient que va ser èxitus, al qual s'havien administrat múltiples dosis terapèutiques.

En els últims anys hi ha un intent de tractar els pacients amb CDT amb les dosis de radioiode més baixes efectives, per evitar els sobretractaments i l'aparició dels possibles efectes secundaris, realitzant fins i tot protocols de baixes dosis en estadis de baix risc (38, 39). Assumint que el protocol de dosis fraccionades era un protocol de molt alta dosi, es va plantejar ja en el seu moment la necessitat d'administrar dosis tan elevades als pacients amb CDT. Ja a partir dels anys 90 es va decidir disminuir les dosis de radioiode a administrar, utilitzant el protocol de

dosis única que és el que s'ha utilitzat fins ara recentment al nostre servei. En comparar els dos protocols en relació a la persistència de malaltia o curació al final del seguiment, s'ha constatat que no existeixen diferències significatives entre ambdós, en unes poblacions completament comparables a nivell de variables d'edat, sexe, tipus histològic i estadificació. Podem deduir, doncs, que no pel fet d'administrar una dosi més alta de radioiode s'obtenen millors resultats. Fins i tot en el nostre cas s'han detectat més casos de recurrència en el grup de pacients tractats amb dosis fraccionades que no en el grup de dosis única.

Al llarg del seguiment, hem detectat recurrències fins als 9 anys posteriors al primer tractament, amb una taxa lleugerament inferior a la trobada a la bibliografia. No obstant i com ja s'ha comentat, no disposem d'un seguiment suficientment llarg com per a valorar les possibles recidives tardanes ja descrites en diverses revisions (17, 34, 37, 41, 42). Un estudi recentment publicat per Mihailovic et al (43), va demostrar una correlació entre diversos factors com són l'edat al diagnòstic, la multifocalitat, una insuficient cirurgia o la no realització del tractament ablatiu amb radioiode, amb la presència de recurrència. Una revisió publicada el 2014 per Avram AM i Shulkin BL també constata aquestes troballes (44). A diferència d'aquest estudi, l'anàlisi estadístic de la nostra sèrie no ha demostrat relacions significatives entre recurrència i cap dels paràmetres estudiats, tot i que una de les recurrències sí que correspon a un pacient que no va rebre una dosi de radioiode. La taxa de recidives de la nostra mostra és del 10%, la meitat del que està descrit a l'estudi de Mihailovic et al, on la taxa de recidiva és del 22%. Una possible explicació a la menor taxa de recidiva detectada és que en la nostra sèrie tots els pacients varen ser tractats amb tiroïdectomia total i tots ells, excepte dos, varen rebre una dosi ablativa de ¹³¹I. Cal esmentar que tot i que totes les recurrències corresponien al CDT del tipus papil·lar, tampoc es va constatar una relació estadísticament significativa, probablement degut a la nostra baixa taxa (únicament 7 casos en aquest grup).

En analitzar els factors pronòstics per a predir la persistència de la malaltia al final del seguiment, no es varen trobar diferències significatives en relació al sexe o al tipus histològic. De la mateixa manera que altres autors, hem observat que el tipus histològic fol·licular es comporta de forma menys agressiva en la població infantil.

En el nostre estudi hem observat que els pacients amb CFT aconseguen la remissió de la malaltia abans que els pacients amb CPT. Així mateix, cap dels pacients amb CFT va presentar recidiva de la malaltia, sent ambdós resultats estadísticament no significatius, probablement degut a la petita mida de la mostra del tipus histològic fol·licular. La Quaglia et al i Welch-Dinauer et al també varen descriure una menor taxa de recurrències dels pacients amb carcinoma fol·licular. Un estudi realitzat per Enomoto et al descrivia que la taxa de recurrència en els CFT és significativament més alta en aquells tumors que presenten invasió vascular (45).

L'edat no és un factor pronòstic clar i significatiu en el nostre anàlisi, tot i així i no diferint d'altres autors, si que existeix una relació entre edats més precoces i una presentació més agressiva, així com una relació amb el pitjor pronòstic de la malaltia a llarg terme en el subgrup de pacients que persistien amb malaltia als 6 mesos (17, 35, 36, 37, 41, 46).

Si que hem confirmat que l'estadi 4 és un clar factor de mal pronòstic. Igualment que en altres sèries, la presència de metàstasis en el moment del diagnòstic, condiona un increment del risc de persistència de malaltia al final del seguiment, tan en els nens com en la població adulta, si es compara amb la resta d'estadis (17, 47, 48, 49). En altres estudis també s'ha demostrat que la presència de metàstasis ganglionars en el moment del diagnòstic és un factor de mal pronòstic, no sent aquesta relació estadísticament significativa en el nostre (37, 41). Donats aquests resultats, cal plantejar la realització d'un tractament més intensiu ja d'entrada en aquest subgrup de pacients.

Fa molts anys que la Tg s'ha situat com una de les eines més eficaces en el control i seguiment dels pacients amb CDT. Múltiples estudis realitzats en la població adulta han demostrat el gran valor de la Tg en la detecció precoç de les recurrències o de la persistència de la malaltia. Kloos i Mazafferri (50) mostraven una sensibilitat (S) del 89%, una especificitat (E) del 96%, un valor predictiu positiu (VPP) del 80% i un valor predictiu negatiu (VPN) del 98% en la detecció de tumor, quan es considera un valor de Tg sèrica superior als 2 ng/ml. També Aras G et al (51) va demostrar que el valor de la Tg als 6 mesos posteriors al tractament és un

fort indicador de progressió en pacients adults amb CDT. En el nostre estudi hem corroborat el gran VPN de la Tg sèrica mesurada als 6 mesos en els nens, per a predir una curació al final del seguiment. No obstant, un valor negatiu no descarta la possibilitat de recidiva, pel què segueix sent necessària la realització d'un estricte control evolutiu en aquests pacients. També hem constatat que un valor de Tg sèrica positiva en el control als 6 mesos és un factor pronòstic negatiu, amb una probabilitat de curació inferior al final del seguiment, respecte als pacients amb Tg negativa en el primer control.

CONCLUSIONS

- El CDT en nens s'associa freqüentment amb la presència d'adenopaties i metàstasis al moment del diagnòstic, sobretot en edats més precoces.
- Tot i tenir un comportament agressiu inicial, la mortalitat relativa és molt baixa i el pronòstic en general és força bo.
- En nens, el tipus histològic fol·licular tendeix a ser menys agressiu que el tipus histològic papil·lar.
- Els antecedents d'irradiació prèvia s'associen a edats més baixes al diagnòstic així com a presentacions inicials més agressives, amb clar predomini del tipus histològic papil·lar.
- Una de les possibles causes de l'alta taxa de complicacions post-quirúrgiques pot estar en relació a la diversa procedència dels pacients, per la qual cosa és altament recomanable que aquest tipus de cirurgia es realitzi en hospitals amb àmplia experiència.
- No s'observen diferències estadísticament significatives en el pronòstic dels pacients sotmesos a diferents protocols de tractament amb dosis fraccionades i dosis única. Amb dosis de radioiode més baixes aconseguim taxes similars de curació.
- S'ha demostrat que l'estadi 4 inicial (presència de metàstasis) és un factor de mal pronòstic.
- La negativitat del valor de la Tg mesurada post-tractament als 6 mesos és un factor de bon pronòstic, ja que s'associa a una alta taxa de remissió complerta al final del seguiment. No obstant és necessari un seguiment estricte pel risc de recidives.
- La positivitat del valor de la Tg mesurada post-tractament és un factor pronòstic negatiu, amb una probabilitat de curació inferior al final del seguiment, respecte als pacients amb Tg negativa en el primer control.

- En la nostra sèrie el CDT en nens s'associa a una baixa taxa de recaigudes, que pot estar en relació al tractament quirúrgic i amb radioiode administrat a quasi tots els pacients. Tot i així i donat que aquestes es poden presentar fins quasi als 10 anys posteriors al diagnòstic, és de vital importància realitzar un seguiment del pacient al llarg de tota la seva vida.

BIBLIOGRAFIA

1. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803
2. Parisi MT, Mankoff D. Differentiated Pediatric Thyroid Cancer: Correlates With Adult Disease, Controversies in Treatment. *Semin Nucl Med* 2007;37:340-56
3. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist. Sanit. Navar.* 2004;27(2):165-173
4. Trigo JM, Capdevila J, Grande E, et al. Thyroid cancer: SEOM clinical guidelines. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(12):1035-42
5. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1977. Bethesda, MD, National Cancer Institute. 2000.
6. Lope Carvajal V, Pollán Santamaria M. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(Supl 1):2-10
7. Davies L, Gilbert Welch H. Increasing incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-2167
8. Pellegritti G, Frasca F, Regalbuto C et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:965212
9. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2012. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2012>. Accés febrer del 2014.
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214
11. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *ClinEndocrinol.* 2014;Suppl1:1-122

12. Tuttle RM et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Association staging System. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9
13. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the Thyroid in Children – A Review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:561-68
14. Bonachi L, Lindsay A, Laurinavicius F et al. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and Young adults: a population-based study. *J Pediatr*. 2014;164(6):1481-5
15. Haveman JW, Van Tol KM, Rouwé CW, Piers DA, Plukker JT. Surgical experience in children with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:15-20.
16. Sykes AJ, Gattamaneni HR. Carcinoma of the Thyroid in Children: a 25 years experience. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:103-107
17. 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
18. Francis GL, Waguespack SG, Bauer A, Angelos P, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Apr 21
19. De Groot LJ, Kaplan EL, McCornick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(2):414-24
20. 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;80:2156-62
21. Danese D, Gardini A, Farsetti A, Sciacchitano S, Andreoli M, Pontecorvi A. Thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1997;156:190-194

22. Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T. Differentiated Thyroid Carcinoma in Children and Young Adults: Evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med* 2005;30:387-390
23. Massimino M, Gasparini M, Ballerini E, Del Bo R. Primary Thyroid Carcinoma in Children: A retrospective study of 20 patients. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:13-17
24. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, McConahey WM. 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.
25. Coronado M, Martin MLM, Marin MD, Couto RM, et al. Seguimiento de niños y jóvenes adultos con cáncerdiferenciado de tiroide tratados con radioyodo. *Rev Esp Med Nucl.* 2003;22:316-26
26. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *The journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98:3238-3245
27. Motazedian M, Shafiei B, Vatankhah P, Hoseinzadeh S, et al. Differentiated thyroid carcinoma: comparison of histopathologic characteristics, clinical course, and outcome between young children and adolescents. *Med Oncol.* 2013;30:506-510
28. Pawelczak M, David R, Franklin B, Kessler M, et al. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastasis following treatment: a systematic review. *Thyroid.* 2010;10:1095-101
29. Pacini F, Elisei R, Romei C, Pinchera A. RET proto-oncogene mutations in thyroid carcinomas: clinical relevance. *J Endocrinol Invest* 2000;23:328-338.
30. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, Basolo F, Demidchik EP, Miccoli P, Pinchera A, Pacini F. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: Studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3211-6

31. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstovoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A. Post-Chernobyl Thyroid Carcinoma in Belarus Children and Adolescents: Comparison with naturally occurring Thyroid Carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3563-3569
32. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Epstein OV, Oliynyk V, Kovalenko A, Likhtarev IA, Kairo I, Peters SB, LiVolsi VA. Thyroid Carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl Nuclear Accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 1999;86(1): 149-56
33. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:59-65
34. La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G, Exelby PR, Brennan MF. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery* 1988;104:1149-56.
35. 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;65:1088-94.
36. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia MP. Differentiated Thyroid Cancer: Determinants of disease progression in patients < 21 years of age at diagnosis. *Ann Surg* 1998;227(4):533-541
37. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, Reiners C, Luster M, Breuer CK, Dinauer CA, Udelsman R. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev.* 2011;32(6): 798-826
38. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012. 3;366(18):1674-85
39. Caglar M, Bozkurt FM, Akca CK, Vargol SE, et al. Comparison of 800 and 3700MBq iodine-131 for the postoperative ablation of thyroid

- remnant in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2012;33(3):268-74
40. Welch Dinauer CA, Tuttle M, 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;9(5):619-628
 41. Borzon-Chazot F, Causeret S, Lifante JC, Augros M, Berger N, Peix JL. Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with Differentiated Thyroid Cancer. *World J. Surg.* 2004;28:1088-92
 42. Markovina S, Grigsby PW, Schwarz JK, DeWees T, Moley JF, et al. Treatment approach, surveillance, and outcome of well-differentiated thyroid cancer in childhood and adolescence. *Thyroid.* 2014;24(/):1121-6
 43. Mihailovic J, Nikoletic K, Srbovan D. Recurrent disease in juvenile differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors, treatments, and outcomes. *J Nucl Med.* 2014;55:710-717.
 44. Avram AM, Shulkin BL. Thyroid cancer in children. *J Nucl Med.* 2014;55:705-707
 45. Enomoto K, Enomoto Y, Uchino S, Yamashita H, Noguchi S. Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. *Endocrine Journal* 2013;60(%):629-635
 46. Harach HR, Williams ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1995;72(3):777-783
 47. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan N, Frankenthaler RA, Goepfert H, Cangir A, Haynie P. Pulmonary metastasis in children and young adults with Differentiated Thyroid Cancer. *Cancer* 1993;71(4):1348-52
 48. Samuel AB, Rajashekharrao B, Shah H. Pulmonary metastasis in children and adolescents with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1531-1536
 49. Piciu D, Piciu A, Irimie A. Thyroid cancer in children: a 20 year study at Romanian oncology institute. *Endocrine Journal.* 2012;59:489-496

50. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin measurement predicts Differentiated Thyroid Carcinoma metastasis three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5047-5057
51. Aras G, SinanGültekin S, ÖzlemKüçük N, Genç Y. Is Thyroglobulin the stronger indicator for progressive disease than the other conventional factor in same age patient groups with Differentiated Thyroid Cancer? *Nucl Med Commun* 2007;28:907-913

Joan Castell Conesa, Doctor en Medicina i professor de la Universitat Autònoma de Barcelona.

CERTIFICA

Que **Montserrat Negre Busó**, llicenciada en Medicina, ha realitzat sota la seva direcció la present Tesi Doctoral titulada "*Carcinoma diferenciat de tiroides en nens i adolescents: Presentació clínica, seguiment i factors pronòstics de la malaltia*", i que aquesta reuneix les condicions necessàries per a la seva lectura i defensa pública.