



# Carcinoma papilar de tiroides en niños y adolescentes: relación de las características patológicas con la recurrencia

ÁLVARO SANABRIA, MD, MSc\*; SERGIO ZÚÑIGA, MD\*\*

*Palabras clave:* cáncer de tiroides, patología quirúrgica, recurrencia, niño

## Resumen

**Introducción.** El carcinoma papilar en jóvenes tiene un mejor pronóstico que en adultos, a pesar de que se presenta en etapas más avanzadas, tiene un mayor número de recurrencias regionales y su tratamiento puede llevar a un mayor número de complicaciones. Se ha demostrado que el tamaño, la variedad histológica, la presencia de invasión capsular, peritiroidea y vascular, la multifocalidad y la presencia de ganglios comprometidos en el momento del diagnóstico, son factores pronósticos. Se analiza la relación de los factores de riesgo patológicos clásicos con la presencia de metástasis ganglionares cervicales en el momento del diagnóstico y la recurrencia local, regional y sistémica.

**Materiales y métodos.** Se diagnosticaron y trataron 35 niños y adolescentes menores de 21 años con carcinoma papilar de tiroides entre febrero de 1985 y diciembre de 2004, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Se hizo un análisis

univariado y multivariado de las variables histopatológicas clásicas, la recurrencia y la supervivencia global.

**Resultados.** La distribución por estadios clínicos fue: 23 pacientes en I (65,8%), 6 pacientes en II (17,1%) y 6 pacientes en III (17,1%). Se encontró compromiso ganglionar en 22 (62,9%). En 5 (14,3%) pacientes hubo compromiso multifocal del tumor, 11 (31,4%) tuvieron invasión a la cápsula, 2 (5,71%) tuvieron invasión vascular y 9 (25,7%) presentaron compromiso peritiroideo microscópico. En 10 sujetos (28,6%) se presentó recurrencia durante el seguimiento. El único factor que mostró relación estadísticamente significativa con la recurrencia fue la invasión vascular.

**Discusión.** La invasión vascular demostró ser un factor pronóstico importante en el análisis univariado y multivariado respecto a la recurrencia.

## Introducción

La incidencia de nódulos tiroideos en niños y adolescentes es baja, en comparación con los adultos<sup>(1-3)</sup>.<sup>1-3</sup> Sin embargo, cuando se presentan, se relacionan estrechamente con malignidad. De dichos nódulos, la mayoría corresponden a carcinoma papilar y, otros pocos casos, a folicular y medular relacionados con neoplasia endocrina múltiple. Se reconoce que el carcinoma papilar en jóvenes tiene un mejor pronóstico que en adultos, se presen-

\* Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C.

\*\* Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Fecha de recibo: Diciembre de 2006

Fecha de aprobación: Septiembre de 2007

ta en etapas más avanzadas, tiene un mayor número de recurrencias regionales y su tratamiento puede llevar a un mayor número de complicaciones <sup>(4-6)</sup>.

El tratamiento aceptado en el momento es la tiroidectomía total, la terapia con <sup>131</sup>I posoperatoria y la supresión con hormona tiroidea <sup>(7)</sup>.

Se ha demostrado que el tamaño, la variedad histológica, la presencia de invasión capsular, peritiroidea y vascular, la multifocalidad y la presencia de ganglios comprometidos en el momento del diagnóstico, son factores pronósticos para la recurrencia y la supervivencia <sup>(8-14)</sup>. Es común encontrar estudios que identifiquen factores de riesgo para desarrollar metástasis ganglionares y recurrencia en poblaciones adultas, pero dichos datos son escasos para el caso de los niños y adolescentes. Más aún, en los estudios que evalúan niños y adolescentes, se suelen combinar todos los tumores diferenciados de la tiroides, lo cual puede sesgar los resultados finales, dado el comportamiento biológico diferente del carcinoma papilar y el folicular <sup>(15)</sup>. El conocimiento de dichos factores de riesgo puede modificar la conducta terapéutica al identificar aquellos pacientes que requieren un tratamiento inicial mucho más agresivo.

Este estudio presenta una serie de pacientes menores de 21 años con carcinoma papilar de tiroides, con diagnóstico y tratamiento en una institución colombiana especializada en cáncer, y analiza la relación de los factores de riesgo patológicos clásicos con la presencia de metástasis ganglionares cervicales en el momento del diagnóstico y la recurrencia local, regional y sistémica.

### Pacientes y métodos

Se diagnosticaron y trataron por carcinoma papilar de tiroides 35 pacientes, niños y adolescentes menores de 21 años, entre febrero de 1985 y diciembre de 2004 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Al ingreso, la edad promedio fue de  $16,2 \pm 3,3$  años (rango 9 a 20) y 16 pacientes eran menores de 16 años. Treinta (85,7%) eran mujeres. Ninguno tenía antecedentes de radioterapia cervical.

Los pacientes se valoraron clínicamente y aquellos con sospecha de compromiso ganglionar fueron llevados a ecografía cervical con biopsia aspirativa para con-

firmación histológica de metástasis ganglionares. En caso de compromiso ganglionar, además de la tiroidectomía, se practicó vaciamiento cervical modificado.

### Cirugía

El tipo de cirugía practicada se distribuyó así: 22 (62,9%) casos de tiroidectomía total y 13 (37,1%) de tiroidectomía subtotal. A 26 (74,3%) pacientes se les practicó disección ganglionar cervical.

### Estudios anatomopatológicos

La evaluación anatomopatológica se llevó a cabo en el Departamento de Patología por especialistas en patología oncológica. Se utilizó la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud y se valoraron el tamaño del tumor, la presencia de multifocalidad, la invasión capsular, vascular y microscópica peritiroidea, y la variedad histológica del tumor.

### Seguimiento

Después de la cirugía inicial, 20 (57,1%) pacientes recibieron tratamiento complementario con yodo, con un esquema de 30 a 150 mCi. Después, se les hizo seguimiento cada tres meses el primer año, cada cuatro meses el segundo año y anualmente a partir del tercer año, con radiografía de tórax y tiroglobulina sérica. En el momento del análisis, el tiempo promedio de seguimiento era de  $6,4 \pm 3,8$  años (rango, 0,7 a 15; mediana, 3 años), en 15 pacientes más de 5 años y en 6 más de 10 años. El estado de la recurrencia, confirmada por estudios anatomopatológicos, se determinó al momento del último registro escrito en la historia clínica, punto que se usó para censar las observaciones. La recurrencia se clasificó de acuerdo con el sitio, fuera local regional (confinado al lecho tiroideo y el cuello) o sistémica.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como promedios, desviación estándar y medianas cuando no seguían una distribución normal. Las variables discretas se presentan como porcentajes. El tiempo libre de enfermedad se

calculó utilizando el método de Kaplan-Meier; el tiempo 0 fue el momento de la cirugía. Se hizo un análisis univariado entre los factores histológicos y la presencia de ganglios en el momento del diagnóstico utilizando una tabla de 2x2 y se informó el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza de 95%. Para el caso de la relación entre los factores histológicos y el tiempo libre de enfermedad, el análisis univariado utilizó el *hazard ratio* con un intervalo de confianza de 95% con el método de Mantel-Cox. Para este último caso, también se utilizó un análisis multivariado con el método de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo todas las variables.

## Resultados

La distribución por estadios clínicos de los 35 pacientes identificados fue: I en 23 pacientes (65,8%), II en 6 pacientes (17,1%) y III en 6 pacientes (17,1%).

Se encontró compromiso ganglionar en 22 (62,9%) pacientes, en 40,9% de forma bilateral. Cinco (14,3%) pacientes tuvieron tumores de hasta 1 cm, 9 (25,7%) de 1 a 3 cm, 9 (25,7%) de 3 a 5 cm y 12 (34,3%) mayores de 5 cm.

Hubo compromiso multifocal del tumor en 5 (14,3%), invasión a la cápsula en 11 (31,4%), invasión vascular en 2 (5,71%) y compromiso peritiroideo microscópico en 9 (25,7%) pacientes. La distribución según la variante histológica del tumor se aprecia en la tabla 1.

TABLA 1

*Distribución de los tipos histológicos de cáncer papilar de tiroides en niños y adolescentes*

Variante histológica	Número (%)
Clásico	21 (60)
Folicular	10 (28,6)
Células altas	3 (8,6)
Esclerosante	1 (2,9)

La tabla 2 muestra el resultado del análisis univariado de cada factor histopatológico con la presencia de compromiso ganglionar. Ninguna variable presentó una relación estadísticamente significativa.

TABLA 2

*Análisis univariado de los factores histológicos y su relación con el compromiso ganglionar al momento del diagnóstico*

Variable	Ganglios negativos	Ganglios positivos	RR (IC 95%)
Tamaño			
≤5 cm	7	16	0,72 (0,38 - 1,34)
>5 cm	6	6	
Multifocalidad			
Negativa	2	3	0,95 (0,44 - 2,03)
Positiva	11	19	
Invasión capsular			
Negativa	7	4	0,48 (0,21 - 1,09)
Positiva	6	18	
Invasión vascular			
Negativa	1	1	0,78 (0,19 - 3,21)
Positiva	12	21	
Invasión peritiroidea			
Negativa	3	6	1,08 (0,62 - 1,88)
Positiva	10	16	
Histología			
Clásico	5	9	1,03 (0,62 - 1,73)
Otras variantes	8	13	

Durante el seguimiento, 10 sujetos (28,6%) tuvieron recurrencia: local o regional en 8 (2,0±2,78 años, mediana 1,16 años (0,3 a 8,7)) y sistémica a pulmón y hueso en 2 pacientes (2,56±0,6 años, mediana 2,56 años: 2,1 a 2,9), con un tiempo promedio global libre de enfermedad de 4,74 años (figura 1). El porcentaje de sujetos libres de enfermedad a los 5 años fue de 72,4%. Sólo un paciente murió por la enfermedad (2%).

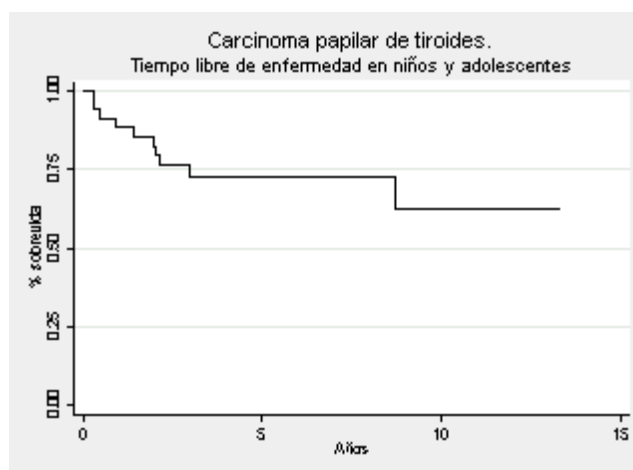


FIGURA 1. Tiempo libre de enfermedad para niños y adolescentes con carcinoma papilar de tiroides.

La tabla 3 muestra el resultado del análisis univariado de la presencia de ganglios y cada característica anatomopatológica con el tiempo libre de enfermedad. El único factor que mostró relación estadísticamente significativa con la recurrencia fue la invasión vascular (figura 2). Sin embargo, las gráficas de Kaplan-Meier muestran tendencia de la multifocalidad y los ganglios positivos hacia mayor recurrencia (figuras 3 y 4). Al realizar el análisis multivariado de Cox, la invasión vascular fue el único factor que mantuvo relación estadísticamente significativa con la recurrencia (HR=30,3) (IC95%: 2,17-421,5).

TABLA 3

Análisis univariado de los factores histológicos y su relación con el tiempo libre de enfermedad

Variable	HR (IC 95%)
Ganglios positivos	2,60 (0,55 - 12,40)
Tamaño >5 cm	0,08 (0,004 - 1,47)
Multifocalidad positiva	1,88 (0,40 - 8,9)
Invasión capsular positiva	0,61 (0,14 - 2,76)
Invasión vascular positiva	31,9 (3,56 - 287,2)
Invasión peritiroidea (+)	1,24 (0,32 - 4,86)
Histología otras variantes	0,57 (0,14-2,38)

HR: hazard ratio

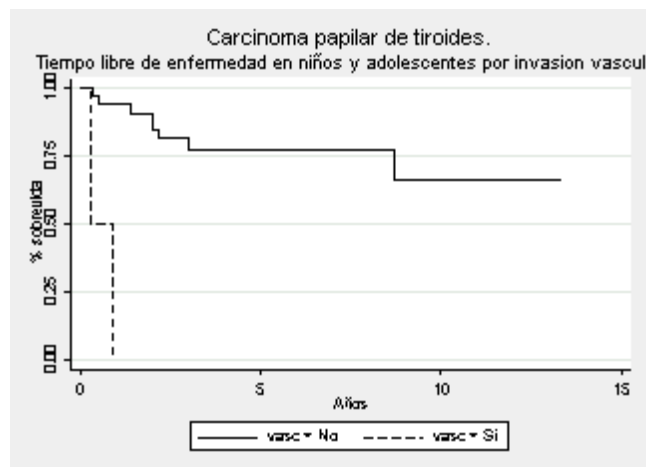


FIGURA 2. Relación de la invasión vascular con el tiempo de recurrencia.

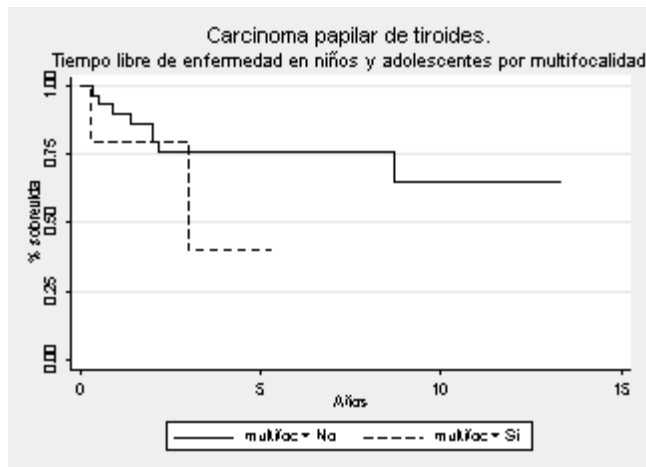


FIGURA 3. Relación de la multifocalidad con el tiempo de recurrencia.

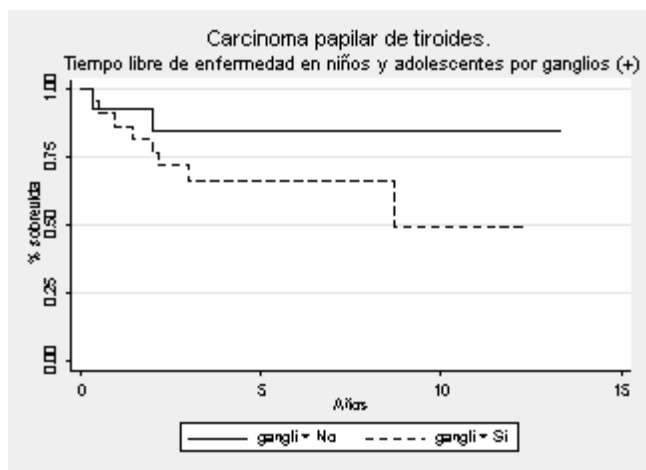


FIGURA 4. Relación del compromiso ganglionar con el tiempo de recurrencia.

## Discusión

La realización de estudios de carcinoma de tiroides en niños y adolescentes es difícil, dada la baja frecuencia de la enfermedad (16, 17). Si se pretende discriminar entre los diferentes tipos histológicos, la situación se torna aún más compleja. Sólo aquellos centros de referencia con protocolos de tratamiento previamente diseñados y con periodos de seguimiento prolongados, ofrecen información de alta calidad que permita sacar conclusiones sólidas. Los datos del presente estudio fueron obtenidos del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, centro especializado en tratamiento del cáncer, que mantiene un registro institucional de historias clínicas de más de 30 años, y se logró tener un seguimiento promedio de 6,4 años.

Los resultados del presente estudio, respecto a la edad y el sexo de los sujetos de investigación, fueron similares a los reportados en otros estudios, al igual que la magnitud de la cirugía, la realización de linfadenectomía cervical y de tratamiento complementario con <sup>131</sup>I. Estos hallazgos sugieren que las conclusiones pueden ser fácilmente extrapoladas a otras poblaciones similares.

Es claro que el comportamiento biológico del carcinoma papilar en niños es diferente al de los adultos <sup>(4-7, 18-25)</sup>. A pesar de una supervivencia larga, la frecuencia de recurrencia local y regional es mayor y la presentación inicial con compromiso ganglionar es mayor, datos confirmados en este estudio.

Sin embargo, el énfasis de este estudio fue puesto en la determinación de la importancia pronóstica de las características patológicas del tumor. Aproximadamente, 30% de los tumores tenían un tamaño mayor de 5 cm. Sin embargo, el tamaño no fue un factor relacionado con la presencia de metástasis ganglionares al inicio, ni con un menor tiempo libre de enfermedad. Ortiz <sup>(26)</sup> encontró en 200 pacientes que el tamaño tenía relación con la recurrencia en el análisis univariado, pero dicho efecto desapareció al controlar por otras variables.

La presencia de multifocalidad, invasión a la cápsula, invasión vascular, invasión perivascular y variante histológica, fue similar a lo reportado en otras series y no fue posible encontrar factores patológicos pronósticos para la presentación inicial con ganglios cervicales comprometidos. Mirallie <sup>(27)</sup>, en 158 pacientes adultos con carcinoma papilar, logró identificar que la invasión peritiroidea y de la cápsula fueron factores pronósticos del compromiso ganglionar en un estudio multivariado. Sin embargo, no existe información de la relación de estos hallazgos en niños y adolescentes. Es probable que esto se deba a los tamaños de muestra tan pequeños; no obstante, también debe investigarse el efecto de algunos factores de carácter celular o molecular del tumor o genéticos del huésped, diferentes a los clásicamente mencionados, como el contenido no diploide de ADN en los tumores de los niños <sup>(28)</sup> o la mejor diferenciación de estos tumores con mayor respuesta a la terapia supresiva con hormona tiroidea <sup>(5, 29)</sup>, que deben explicar este comportamiento inicial tan agresivo.

Respecto a la invasión capsular, multifocalidad, invasión peritiroidea, variedad histológica y compromiso

ganglionar, tampoco pudo demostrarse relación con la recurrencia. Sin embargo, sí pudo observarse una asociación de la multifocalidad y el compromiso ganglionar con una mayor recurrencia, aunque sin significancia estadística. Esto puede deberse al número reducido de sujetos incluidos en el estudio. Anteriormente, en un estudio con 100 pacientes, La Quaglia <sup>(4)</sup> había informado la variante histológica de patrón folicular como factor de riesgo para recurrencia, en comparación con la variante clásica; y Grigsby <sup>(21)</sup>, en 56 pacientes, encontró que la invasión capsular y la peritiroidea se relacionaron con una mayor recurrencia. Borson <sup>(19)</sup>, en 74 pacientes, identificó los ganglios como factor pronóstico para la recurrencia. Aún existe controversia respecto al valor pronóstico del compromiso ganglionar en el cáncer diferenciado de la tiroides. Sin embargo, en los últimos años han aparecido más estudios que relacionan la positividad de los ganglios con una mayor frecuencia de recurrencia local, regional y sistémica <sup>(26, 30-33)</sup>. Aún no existe confirmación de estos hallazgos, pero dicho compromiso debe considerarse, al menos, un factor de mayor agresividad del tumor.

De otro lado, la invasión vascular demostró ser un factor pronóstico importante en el análisis univariado y multivariado respecto a la recurrencia. El tiempo promedio de aparición de la recurrencia fue de 0,6 años en el grupo con compromiso vascular *versus* 5 años en el grupo sin compromiso. Varios autores <sup>(14, 34)</sup> ya habían identificado la invasión vascular como un factor pronóstico importante en adultos, pero ésta es la primera vez que aparece como factor pronóstico en niños. Sin embargo, Grigsby <sup>(21)</sup> no pudo encontrar ninguna relación en un estudio similar. Es importante mencionar que, dada la relación existente entre invasión vascular y recurrencia, éste debería ser un ítem de reporte obligatorio en los informes patológicos, junto con otros factores más comúnmente informados, como la invasión de la cápsula.

Finalmente, deben tenerse en cuenta las debilidades de los estudios retrospectivos como éstos, en los cuales pueden aparecer sesgos por falta de registro de información. Sin embargo, en esta enfermedad ésta parece ser la metodología más factible para obtener tamaños de muestra relevantes. De otro lado, también deben tenerse en cuenta los cambios que pueden ocurrir durante periodos de diagnóstico y tratamiento tan largos como los reportados. No obstante, en el caso del tratamiento

del cáncer papilar del tiroides, no han ocurrido cambios sustanciales durante los últimos 25 años que indiquen la presencia de este sesgo.

En conclusión, la invasión vascular es un factor pronóstico importante para la aparición de recurrencia en carcinoma papilar de tiroides en niños. En estos casos, es recomendable realizar un tratamiento quirúrgico y complementario más agresivo.

## **Thyroid papillary carcinoma in children and adolescents: relationship of pathological characteristics with recurrence**

### **Abstract**

**Introduction.** *Thyroid papillary carcinoma has a better prognosis in younger people than in adults, in spite that in the younger population it presents in more advanced stages, exhibits a greater rate of local recurrences, and treatment may lead to a greater number of complications. It has been demonstrated that tumor size, histological type, capsular, perithyroidal and vascular invasion, multifocality and metastatic lymph nodes are all prognostic factors. We have analyzed the relationship between the classical pathological risk factors with the presence of involved cervical nodes at the time of diagnosis and the local, regional and systemic recurrences.*

**Materials and methods.** *At the National Cancer Institute of Colombia (Bogotá, Colombia) 35 children and 21 adolescents (younger than 21 years) presented with the diagnosis of papillary carcinoma between February 1985 and December 2004. Univariate and multivariate analyses of the three classical histopathological variables, recurrence and overall survival were carried out.*

**Results.** *Distribution by clinical stage was as follows: 23 patients in stage I (65.8%), 6 patients in stage II (17.1%), and 6 patients in stage III (17.1%). Node involvement was found in 22 patients (62.9%), tumor multifocality in 5 (14.3%), capsular involvement in 11 (31.4%), vascular invasion in 2 (5.71%), and microscopic perithyroidal invasion in 9 (25.7%). Ten patients (28.6%) developed recurrence. The only factor that showed significant statistical relationship with recurrence was vascular invasion.*

**Discussion.** *In the univariate and multivariate analyses, vascular invasion appears to be an important prognostic factor in reference to recurrence.*

*Key words: thyroid neoplasms, surgical pathology, recurrence, child.*

### **Referencias**

1. HARACH HR, WILLIAMS ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. *Br J Cancer.* 1995;72:777-83.
2. HAY ID, MCCONAHEY WM, GOELLNER JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2002;113:241-60.
3. MAZZAFERRI EL, JIANG SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418-28.
4. LA QUAGLIA MP, CORBALLY MT, HELLER G, et al. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery.* 1988;104:1149-56.
5. ZIMMERMAN D, HAY ID, GOUGH IR, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1,039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery.* 1988;104:1157-66.
6. TUBIANA M, SCHLUMBERGER M, ROUGIER P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 1985;55:794-804.

7. SEGAL K, SHVERO J, STERN Y, et al. Surgery of thyroid cancer in children and adolescents. *Head Neck*. 1998;20:293-7.
8. MACHENS A, HOLZHAUSEN HJ, DRALLE H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 2005;103:2269-73.
9. HAIGH PI, URBACH DR, ROTSTEIN LE. AMES prognostic index and extent of thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2004;136:609-16.
10. RODRÍGUEZ-CUEVAS S, LABASTIDA-ALMENDARO S, CORTÉS-ARROYO H, et al. Multifactorial analysis of survival and recurrences in differentiated thyroid cancer. Comparative evaluation of usefulness of AGES, MACIS, and risk group scores in Mexican population. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002;21:79-86.
11. SHAH JP, LOREE TR, DHARKER D, et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg*. 1992;164:658-61.
12. MORENO-EGEA A, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ JM, SOLA-PÉREZ J, et al. Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 1995;82:1092-4.
13. STEINMULLER T, KLUPP J, RAYES N, et al. Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg*. 2000;166:29-33.
14. FALVO L, CATANIA A, D'ANDREA V, et al. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2005;241:640-6.
15. PASSLER C, SCHEUBA C, PRAGER G, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:131-9.
16. NEWMAN KD, BLACK T, HELLER G, et al. 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;227:533-41.
17. KOWALSKI LP, GONCALVES FJ, PINTO CA, et al. Long-term survival rates in young patients with thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:746-9.
18. HOD N, HAGAG P, BAUMER M, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med*. 2005;30:387-90.
19. BORSON-CHAZOT F, CAUSERET S, LIFANTE JC, et al. Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2004;28:1088-92.
20. POWERS PA, DINAUER CA, TUTTLE RM, et al. The MACIS score predicts the clinical course of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:339-43.
21. GRIGSBY PW, GAL-OR A, MICHALSKI JM, et al. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer*. 2002;95:724-9.
22. JARZAB B, HANDKIEWICZ JD, WLOCH J, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:833-41.
23. LANDAU D, VINI L, A'HERN R, et al. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer*. 2000;36:214-20.
24. FARAHATI J, PARLOWSKY T, MADER U, et al. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Langenbecks Arch Surg*. 1998;383:235-9.
25. FARAHATI J, BUCSKY P, PARLOWSKY T, et al. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and histology. *Cancer*. 1997;80:2156-62.
26. ORTIZ S, RODRÍGUEZ JM, PARRILLA P, et al. Recurrent papillary thyroid cancer: analysis of prognostic factors including the histological variant. *Eur J Surg*. 2001;167:406-12.
27. MIRALLIE E, SAGAN C, HAMY A, et al. Predictive factors for node involvement in papillary thyroid carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Eur J Cancer*. 1999;35:420-3.
28. AKSLEN LA, VARHAUG JE. Oncoproteins and tumor progression in papillary thyroid carcinoma: presence of epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 protein, estrogen receptor related protein, p21-ras protein, and proliferation indicators in relation to tumor recurrences and patient survival. *Cancer*. 1995;76:1643-54.
29. DE KEYSER LF, VAN HERLE AJ. Differentiated thyroid cancer in children. *Head Neck Surg*. 1985;8:100-14.
30. YAMASHITA H, NOGUCHI S, MURAKAMI N, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer*. 1997;80:2268-72.
31. WITTE J, GORETZKI PE, DIEKEN J, et al. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J Surg*. 2002;26:1017-22.
32. GEMSENJAGER E, HEITZ PU, SEIFERT B, et al. Differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of 264 patients from one institution for up to 25 years. *Swiss Med Wkly*. 2001;131:157-63.
33. COBURN MC, WANEBO HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg*. 1992;164:671-6.
34. FURLAN JC, BEDARD YC, ROSEN IB. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg*. 2004;198:341-8.

Correspondencia:  
 ÁLVARO SANABRIA, MD, MSC  
 Correo electrónico: alvarosanabria@gmail.com  
 Bogotá, D.C., Colombia