Cáncer diferenciado de tiroides en niños

Differentiated thyroid cancer in children

RAÚL CALZADA-LEÓN^{1*}, MARÍA DE LA L. RUÍZ-REYES¹, ALEIDA DE J. RIVERA-HERNÁNDEZ²
Y ANA L. BAHENA-GARCÍA³

¹Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud; ²Servicio de Endocrinología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; ³Servicio de Endocrinología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Clínica 25, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

RESUMEN

El cáncer de tiroides es una patología rara en pediatría, y aunque es la neoplasia endocrina más frecuente, representa solo el 3% de las neoplasias malignas. Su incidencia ha aumentado desde el 2000, particularmente en supervivientes de neoplasias que recibieron radioterapia en el cuello. Aunque al diagnóstico el 70% tiene metástasis linfáticas en cuello y las metástasis a distancia son frecuentes, la supervivencia a 30 años es del 99%. El carcinoma papilar representa el 80-85%, el folicular el 14-15% y el medular el 1-5% de los casos. En niños los rearrreglos en los genes *RET/PTC-1* y *RET/PTC-2*, en particular el oncogén *RET/PTC-3*, se asocia a carcinoma papilar de tiroides (CaPT) en el 20-30%, pero si hubo exposición a radiación ionizante aumenta hasta el 74-87%, en tanto que en adultos el oncogén más relacionado con CaPT post radiación es *RET/PTC-1*, y las mutaciones en *BRAF* y *RAS* se asocian en el 40% a CaPT y en el 10% a cáncer folicular. Se debe buscar de manera intencionada signos o síntomas de cáncer de tiroides en niños con antecedentes de radiación a cabeza y cuello, supervivientes de neoplasias que recibieron radioterapia, exposición a radiaciones ambientales, patología tiroidea, antecedentes familiares de CaPT, y en portadores de algunos síndromes genéticos.

Palabras clave: Carcinoma. Niños. Papilar. Radiaciones. Tiroides.

ABSTRACT

Thyroid cancer is a rare pathology in pediatrics, and although it is the most frequent endocrine neoplasm, it represents only 3% of malignant neoplasms. Its incidence has increased since 2000, particularly in survivors of neoplasms who received neck radiotherapy. Although at diagnosis 70% have lymphatic metastases in the neck, and distant metastases are frequent, the 30-year survival is 99%. Papillary carcinoma (PCT) represents 80-85%, follicular carcinoma 14-15% and medullary carcinoma 1-5% of cases. In children, rearrangements in the *RET/PTC-1* and *RET/PTC-2* genes, in particular the *RET/PTC-3* oncogene, are associated with PCT in 20-30%, but when there is exposure to ionizing radiation it increases up to 74-87%, whereas in adults the oncogene most related to post-radiation PCT is *RET/PTC-1*, and mutations in *BRAF* and *RAS* are associated in 40% to PCT and in 10% to follicular cancer. We must intentionally look for signs or symptoms of thyroid cancer in children with a history of radiation to the head and neck, survivors of neoplasms who received radiotherapy, recipients of environmental radiation, thyroid disease, a family history of PCT, and carriers of some genetic syndrome.

Key words: Carcinoma. Children. Papillary. Radiation. Thyroid.

Correspondencia:

*Raúl Calzada-León
E-mail: raulcalzada@yahoo.com

Fecha de recepción: 10-04-2019
Fecha de aceptación: 09-12-2019
DOI: 10.24875/RME.19001922

Disponible en internet: 25-02-2020
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2020;7:37-42

2462-4144 / © 2019 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de tiroides (CT) es raro en niños, y aunque es la neoplasia endocrina más frecuente representa solo el 3% de las neoplasias malignas¹. En la pubertad la incidencia es 200-500 veces menor que en adultos², pero ha aumentado desde el 2000, de 0.001 a 0.02 en menores de 10 años, a 0.02 entre 10-14 años y a 0.054 de 15-19 años, en especial en supervivientes de neoplasias que recibieron radioterapia en cuello. Se estima que para el 2020 en este último grupo la incidencia será de 0.09 casos/100,000 habitantes/año³. En cuanto la relación mujer:hombre, en la infancia es similar, pero en la pubertad cambia 1:2-1:5 a favor de la mujer⁴.

En adultos el 5-10% de los nódulos tiroideos son malignos, pero en niños el 10-25% y en púberes el 10-20% lo son^{5,6}.

Aunque al diagnóstico hasta el 90% tienen metástasis linfáticas en cuello, extensión extracapsular con invasión de tráquea (20-60%) y/o afectación del nervio laríngeo recurrente (30%), y que las metástasis a distancia son frecuentes (10-28% a pulmón, huesos y cerebro)², la supervivencia a 30 años es del 99% en niños con carcinoma papilar de tiroides (CaPT).

El CaPT es la variedad histológica más frecuente (80-85%), seguido del folicular (CaFT) (14-15%) y el medular (1-5%)⁷.

ONCOGÉNESIS EN NIÑOS Y ADULTOS

El accidente nuclear en Chernóbil evidenció diferencias importantes entre el tejido tiroideo de niños y adultos⁸. En la población pediátrica expuesta a radiación ionizante (RI), el CaPT presentó un incremento dramático en su incidencia, de 0.03-0.05 a 4 casos por 100,000 niños/año⁹, en particular en menores de 5 años al momento de la exposición, en tanto que no aumentó en los de 18 o más años¹⁰. Esto podría explicarse por dos hechos: los niños presentan folículos tiroideos < 100 µm, con mayor actividad metabólica y funcional, y con mayor tasa de replicación

Tabla 1. Diferencias (%) entre mutaciones de cáncer de tiroides (CT) en adultos vs. niños

	Adultos CE	Niños RI	Niños CE
<i>RET/PTC total</i>	5-30	50-90	
en CaPT		<i>RET/PTC 1</i>	< 20
		<i>RET/PTC 3</i>	80
<i>BRAF</i> en CaPT	< 10	0 - 12	Raro
<i>RAS</i> en CaPT	35-60	< 10	Raro
<i>TRK</i> en CaPT	< 10	< 10	Se ignora
<i>PAX 8 y PPARγ</i> en CaFT	50	Raro	Raro

CaFT: carcinoma folicular; CaPT: carcinoma papilar de tiroides; CE: CaPT esporádico; RI: radiación ionizante.

celular en comparación con los adultos¹¹, y segundo, existe un mayor número de tiroblastos, que aparecen desde la semana 10 de gestación y se pierden por completo a los 5 años por un proceso de diferenciación de tiroblastos a tirocitos¹². En los niños la presencia de rearrreglos en los genes *RET/PTC-1* y *RET/PTC-2*, en particular el oncogén *RET/PTC-3* se asocia a CaPT en el 20-30% de los casos, pero si existe RI la incidencia aumenta hasta el 74-87%, en tanto que en adultos el oncogén más relacionado con CaPT post radiación es el *RET/PTC-1*^{9,13,14}, y las mutaciones en los genes *BRAF* y *RAS* se asocian en el 40% a CaPT y 10% a CaFT (Tabla 1).

Por otra parte, en la infancia estas mutaciones se asocian más a adenoma folicular (considerada como lesión preneoplásica). Los rearrreglos en los protooncogenes *TRK* y *PAX8/PPARγ* son más frecuentes cuando el cáncer se desarrolla antes de los 20 años, y si uno o más de estos marcadores está presente, la posibilidad de que un niño desarrolle CaPT es del 90%, aunque si hay un nódulo tiroideo es del 100%¹⁵.

EN QUÉ NIÑOS SE DEBE BUSCAR CÁNCER DE TIROIDES DE MANERA OBLIGADA

– Radiación a cabeza y cuello para tratamiento de *tiña capitis*, acné e hiperplasia de timo. Dosis tan bajas como 1 Gy (100 rads) ya se asocian con

CaPT, con un riesgo 7.7 veces mayor que la población general y la incidencia es proporcional a la dosis recibida, hasta incluso 1,500 Gy. A partir de 1,500 Gy la incidencia disminuye, por lisis de células tiroideas causada por la radiación. La incidencia de CaPT es mayor cuando la radiación se aplicó durante la infancia (particularmente en niños de 5 años o menores), con tiempo de latencia de 5 años y pico máximo a los 20 años¹⁶.

- Supervivientes de leucemia, linfoma y tumores del sistema nervioso central que recibieron dosis mayores a 20-29 Gy en cabeza y cuello presentan un mayor riesgo, que aumenta de manera proporcional al incremento en la dosis. A menor edad es mayor el riesgo de CaPT. El tiempo de latencia es de 2 años y aumenta 2% por cada año, y el pico máximo es a los 15 años tras la radioterapia¹⁷⁻¹⁹.
- Radiación ambiental, como se demostró en la epidemia de CaPT observada en promedio 6.5 años después, tanto en las islas Marshall (pruebas de bombas atómicas), como en Bielorrusia y Ucrania (accidente del reactor nuclear de Chernóbil). En estas catástrofes se reportaron más casos en niños y adolescentes que en adultos (sobre todo en niños de 5 años o menores). La dosis terapéutica de I¹³¹ no conlleva un mayor riesgo de CT hasta la pubertad^{20,21}.
- Patología previa de tiroides:
 - Bocio por déficit de yodo: en zonas con yodopenia aumenta la incidencia de nódulos tiroideos (10-20% en pacientes y 50-65% en autopsias), y de CaPT²².
 - Elevación crónica de Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH), por hipotiroidismo congénito por dishormonogénesis, déficit de transportadores de yodo y hemiagenesia tiroidea²³.
 - Quiste tirogloso: el 1% de los quistes resecaados tiene micro-CaPT²⁴.
 - Tiroiditis autoinmune: algunos no encuentran correlación (1.9% en tiroiditis vs. 2.4% sin tiroiditis), otros señalan que cuando los anticuerpos antitiroideos son positivos la prevalencia de cáncer es del 8.6-13.7% (particularmente con bocio multinodular) vs. 3.7-8.4% si los

anticuerpos son negativos, en tanto que el carcinoma en glándulas extirpadas quirúrgicamente se encuentra en el 10-28% cuando existe tiroiditis vs. 10-20% en bocios multinodulares no autoinmunes, por lo que el riesgo relativo de presentar cáncer es 0.69 si se analizan biopsias y 1.59 si se estudia la glándula tiroides completa^{25,26}.

- Enfermedad de Graves: cuando coexiste con nódulos fríos, el riesgo de CT aumenta al doble, sin que la agresividad del tumor se modifique^{27,28}.
- Predisposición familiar asociada a alteraciones moleculares. CaPT familiar: corresponde al 3-10% de los casos de CaPT y se sospecha si hay más de 3 familiares afectados. Es obligatoria la vigilancia a partir de los 8 años, ya que en cada generación disminuye la edad de inicio, hay mayor frecuencia de tiroiditis autoinmune y es multicéntrico y bilateral. A menor edad de presentación es menos frecuente que haya bocio uninodular o multinodular. Excepcionalmente se han identificado mutaciones germinales en *HABP-2*, que codifica para la proteína transportadora 2 de la hialuronidasa de un gen supresor del desarrollo de tumores, así como telómeros más cortos y mayor actividad de la telomerasa²⁹.
- Síndromes genéticos asociados con cáncer tiroideo:
 - Mutaciones de *APC* (5q21-q22): los síndromes de Gardner, Turcot tipo 2 y poliposis adenomatosa familiar en tracto gastrointestinal se heredan como autosómicos dominantes y cursan con CaPT, pero en el síndrome de Gardner hay además osteomas de mandíbula. El síndrome de Turcot tipo 2 presenta poliposis intestinal adenomatosa con potencial de malignización y gliomas^{30,31}.
 - Mutaciones germinales de *PTEN* (10q23), un supresor de oncogénesis, que se asocia a tumores y hamartomas (síndromes de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Proteus relacionado con *PTEN* y tipo Proteus) con CT a partir de los 6 años. Todos se heredan como autosómicos dominantes y cursan con hamartomas de piel y otros tejidos, bocio multinodular y aumento en

la predisposición a CaFT, y a carcinoma de mama, colon y pulmón. El síndrome de Cowden tiene macrocefalia (100%), autismo o retraso en desarrollo psicomotor (82%), pecas o efélides en pene u otras lesiones cutáneas benignas (60%), malformaciones arteriovenosas o hemangiomas (29%) y pólipos intestinales (14%). El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba se presenta desde neonatos, con macrocefalia, estruma de Hashimoto, lipomatosis, malformaciones vasculares y lentiginosis moteada del pene o la vulva, con riesgo alto para tumores malignos de tracto digestivo, mamas y útero. En un subgrupo de pacientes se produce retraso del desarrollo y poliposis hamartomatosa gastrointestinal^{25,32-36}.

- Complejo de Carney tipo 1: hiperplasia adreno-cortical nodular pigmentada primaria, CaPT o CaFT, mixomas cardíacos (pero también en piel y pecho), adenomas mamarios, pecas y nevos azules. Se debe a una mutación de *PPRKAR1a*, que regula la síntesis de la subunidad reguladora tipo 1α de la proteína cinasa A (17q24.2) y/o a mutaciones de *CNC2* (2p16)^{25,37-39}.
- Síndrome de Werner: causado por mutaciones de *WRN* (8p12), presenta progeria y mayor riesgo de osteosarcoma, sarcomas de tejidos blandos y CaPT o CaFT^{25,40}.
- Síndrome de Peutz-Jeghers, autosómico dominante por mutaciones de *STK11*. Hay mayor incidencia de CaPT, hamartomas gastrointestinales y pecas o lesiones pigmentadas en labios y cara^{25,41}.
- Síndrome DICER-1 por mutaciones de *DICER-1* (14q32.13). Trastorno raro causado por la falta de expresión de una de las dos copias del gen *DICER-1*, con tendencia a desarrollar blastoma pleuropulmonar antes de los 6 años, tumores de células de Sertoli-Leydig, CaPT, nefroma quístico, pineoblastoma y blastoma hipofisario, meduloeptelioma del cuerpo ciliar del ojo, rabdomiosarcoma botroides y hamartoma nasal condromesenquimal^{25,42,43}.
- También se han reportado en los síndromes de Beckwith-Wiedemann, Li-Fraumeni y McCune-Albright y en paraganglioma familiar^{25,44-47}.

CUÁNDO SE DEBE SOSPECHAR DE CÁNCER DE TIROIDES EN NIÑOS

En presencia de uno o más nódulos tiroideos, con o sin adenopatías cervicales (se encuentran solo en el 20%) o antecedente de radioterapia a cabeza y cuello, ya que la incidencia es del 9.2-55% en pacientes con nódulo tiroideo único y del 24% en bocio multinodular.

Las características ultrasonográficas que sugieren una lesión maligna son: nódulo hipoeoico, microcalcificaciones, vascularidad central, márgenes irregulares, halo incompleto y ganglios más altos que anchos o con aumento progresivo de tamaño^{8,48-50}.

El gammagrama no es necesario, excepto cuando hay bocio tóxico difuso y nódulo tiroideo palpable, pues si el nódulo es hipocaptante, el riesgo de malignidad es mayor.

El diagnóstico se debe confirmar mediante una biopsia con aguja fina guiada por ultrasonido, y si esta no fuera concluyente, mediante biopsia transquirúrgica.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN NIÑOS

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides tiene tres etapas⁵¹:

- 1) Tiroidectomía radical (eliminación total de la glándula y de todas las cadenas ganglionares del cuello, aunque algunos autores sugieren que es suficiente con eliminar los ganglios del compartimiento central o VI), debido a que es frecuente que sea multicéntrico y presente diseminación locorregional^{52,53}.
- 2) Se recomienda I¹³¹ en tumores productores de T4 con captación limitada al cuello; con tejido residual, niveles elevados de tiroglobulina y captación ávida de I¹³¹; captación ávida del radiofármaco en tejidos extraganglionares de cuello o en metástasis a distancia; persistencia de captación en ganglios cervicales imposibles de resear, y en tumores productores de T3^{13,51,54}.

- 3) La dosificación empírica de I^{131} es 100 a 200 mCi, dependiendo de la edad, y si hay metástasis a distancia en particular a pulmón^{51,54,55}.
- 4) Supresión de TSH con levotiroxina, que mejora la supervivencia y prolonga el tiempo de recurrencias, vigilando crecimiento longitudinal, comportamiento, capacidad de aprendizaje y densidad mineral ósea.

La recurrencia en niños es del 33% a 5 años, el 30% de 6-15 años y el 15% después de 15 años^{25,54}.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kiratli PÖ, Volkan-Salanci B, Günay EC, Varan A, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Thyroid cancer in pediatric age group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(2):93-7.
2. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr*. 2014;164:1481-6.
3. Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, et al. Clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(7):1252-9.
4. Holmes Jr L, Hossain J, Opara F. Pediatric thyroid carcinoma incidence and temporal trends in the USA (1973-2007): Race or shifting diagnostic paradigm? *ISRN Oncol*. 2012;2012:906197.
5. Baez JC, Zurakowski D, Vargas SO, Lee EY. Incidental thyroid nodules detected on thoracic contrast-enhanced CT in the pediatric population: Prevalence and outcomes. *Am J Roentgenol*. 2015;205:W360-4.
6. Jatana KR, Zimmerman D. Pediatric thyroid nodules and malignancy. *Otolaryngologic Clin North Am*. 2015;48(1):47-58.
7. Alzahrani AS, Alkhafaji D, Tuli M, Al-Hindi H, Sadiq BB. Comparison of differentiated thyroid cancer in children and adolescents (≤ 20 years) with young adults. *Clin Endocrinol*. 2016;84(4):571-7.
8. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children *Endocrine Related Cancer*. 2006;13:427-53.
9. Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles M, Montero-Conde C, Voza F, Knauf JA, et al. Identification of kinase function oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2013;123:4935-44.
10. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:897-903.
11. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocrine Related Cancer*. 2005;12:773-803.
12. Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: a modified theory based on recent evidence. *Endocr J*. 2014;61(4):311-20.
13. Dinauer C, Breuer C, Rivkees S. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:59-65.
14. Hieber L, Huber R, Bauer V, Shafner Q, Braselmann H, Thomas G, et al. Chromosomal rearrangements in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: evaluation by spectral karyotyping and automated interphase FISH. *J Biomed Biotech*. 2011;2011:693691.
15. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the thyroid in children - A review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997;10:561-6.
16. Lazar L, Leibel Y, Steinmetz A. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between prepubertal children and adolescents. *J Pediatr*. 2009;154:708-14.
17. Davies SM. Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:727-33.
18. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2009;125:2400-9.
19. Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, Mertens AC, Liu Y, et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. *Radiation Res*. 2006;166:618-28.
20. Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Casagrande L. Thyroid cancers in children, adolescents, and young adults with and without a history of childhood exposure to therapeutic radiation for other cancers. *Thyroid*. 2013;23:805-12.
21. Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E. Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007-2011). *JAMA Intern Med*. 2015;175:228-32.
22. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr*. 2014;164:1481-6.
23. Gara SK, Jia L, Merino MJ. Germline HAP2 mutation causing familial nonmedullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:448-51.
24. Pellegrini G, Lumera G, Malandrino P. Thyroid cancer in thyroglossal duct cysts requires a specific approach due to its unpredictable extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:458-62.
25. Corrias A, Cassio A, Weber G. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:526-33.
26. Gupta A, Ly S, Castroneves LA. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3238-45.
27. Berker D, Isik S, Ozuguz U. Prevalence of incidental thyroid cancer and its ultrasonographic features in subcentimeter thyroid nodules of patients with hyperthyroidism. *Endocrine*. 2011;39:13-6.
28. Kovatch KJ, Bauer AJ, Isaacoff EJ, Prickett KK, Adzick NS, Kazahaya K, et al. Pediatric thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: The role of ultrasound in selecting patients for definitive therapy. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(6):408-13.

29. Gara SK, Jia L, Merino MJ. Germline HABP2 mutation causing familial nonmedullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:448-51.
30. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, 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;25(7):716-59.
31. Feng X, Milas M, O'Malley M. Characteristics of benign and malignant thyroid disease in familial adenomatous polyposis patients and recommendations for disease surveillance. *Thyroid*. 2015;25:325-9.
32. Tan MH, Mester J, Peterson C. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet*. 2011;88:42-6.
33. Ngeow J, Mester J, Rybicki LA, Ni Y, Milas M, Eng C. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-Like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations. *J Clin Endocr Metab*. 2011;96:E2063-2071.
34. Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Plato Hansen T, Bomme Ousager L. Hamartomatous polyposis syndromes: A review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:101-15.
35. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:1607-16.
36. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet*. 2011;48:505-12.
37. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370:1019-28.
38. Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, et al. PRKACB and Carney complex. *N Engl J Med*. 2014;370:1065-7.
39. Salpea P, Horvath A, London E, Faucz FR, Vetro A, Levy I, et al. Deletions of the PRKAR1A locus at 17q24.2-q24.3 in Carney complex: genotype-phenotype correlations and implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E183-8.
40. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e59709.
41. Triggiani V, Guastamacchia E, Renzulli G, Giagulli VA, Tafaro E, Licchelli B, et al. Papillary thyroid carcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. *Thyroid*. 2011;21:1273-7.
42. Slade I, Bacchelli C, Davies H, Murray A, Abbaszadeh F, Hanks S, et al. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet*. 2011;48(4):273-8.
43. de Kock L, Sabbaghian N, Soglio DB, Guillermin RP, Park BK, Chami R, et al. Exploring the association Between DICER1 mutations and differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1072-7.
44. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet*. 2005;137C:53-71.
45. Papathomas TG, Gaal J, Corssmit EP, Oudijk L, Korpershoek E, Heimdahl K, et al. Nonpheochromocytoma (PCC)/paraganglioma (PGL) tumors in patients with succinate dehydrogenase-related PCC-PGL syndromes: a clinic-pathological and molecular analysis. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:1-12.
46. Masciari S, van den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Schneider K, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA*. 2008;299:1315-9.
47. Collins MT, Sarlis NJ, Merino MJ, Monroe J, Crawford SE, Krakoff JA, et al. Thyroid carcinoma in the McCune-Albright syndrome: contributory role of activating Gs alpha mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4413-7.
48. Papendieck P, Gruñeiro-Papendieck L, Venara M, Acha O, Maglio S, Bergadá I, et al. Differentiated thyroid carcinoma: presentation and follow-up in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(9-10):743-8.
49. Mussa A, De Andrea M, Motta M. Predictors of malignancy in children with thyroid nodules. *J Pediatr*. 2015;167:886-91.
50. Horvath E, Majlis S, Rossi R. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1748-52.
51. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents - Systematic review of the literature. *J Thyroid Search*. 2011;11:1-7.
52. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Vergurg FA, Reiners C, Luster M, Breuer CK, et al. Treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev*. 2011;32:798-826.
53. Wada N, Sugino K, Mimura T, Nagahama M, Kitagawa M. Pediatric differentiated thyroid carcinoma in stage1 risk factor analysis for disease free survival. *BMC Cancer*. 2009;9:306-11.
54. Geng J, Tai J, Wei B, Guo Y, Xin Ni. The etiology, diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *Am J Biomed Sci*. 2014;6(4):254-64.
55. Sisson JC. Applying the radioactive eraser: I-131 to ablate normal thyroid tissue in patients from whom thyroid cancer has been resected. *J Nucl Med*. 1983;24:743-5.