

Cáncer diferenciado de tiroides: actualización en la edad pediátrica

Differentiated thyroid cancer: update for pediatric ages

Paula Casano-Sancho¹, María Chueca Guindulain², Gema Grau Bolado³, Ariadna Campos Martorell⁴. En representación del Grupo de Tiroides de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica: Susana Ares⁵, María Alija⁶, Marina Mora⁷, Constanza Navarro⁸, José Ignacio Perales⁹, Marta Vara¹⁰

¹ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (España)

² Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona (España)

³ Sección de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia (España)

⁴ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (España)

⁵ Servicio de Neonatología. Hospital La Paz, Madrid (España)

⁶ Servicio de Pediatría. CUME, Madrid (España)

⁷ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón, Madrid (España)

⁸ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla (España)

⁹ Pediatría. EAP Calatayud Norte, Zaragoza (España)

¹⁰ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Miquel Servet, Zaragoza (España)

Palabras clave: *cáncer de tiroides pediátrico, cáncer diferenciado de tiroides, carcinoma papilar, carcinoma folicular.*

Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en la edad pediátrica es una enfermedad de baja prevalencia que se considera una patología con entidad propia, dado que su comportamiento, y probablemente su etiopatogenia, son diferentes a las del adulto.

Su incidencia ha aumentado de forma exponencial en las últimas décadas, y ha pasado de 0,59 casos (intervalo de confianza al 95%: 0,5-0,7)/100.000 habitantes/año en 2000 a 1,27 (intervalo de confianza al 95%: 1,13-1,42) en 2018⁽¹⁾. Este aumento de incidencia parece en parte debido a la utilización de más pruebas de imagen de alta resolución, aunque este hecho no lo explica totalmente. Asimismo, el tratamiento específico de CDT en la edad pediátri-

ca se ha ido definiendo en los últimos años gracias a los nuevos conocimientos en la población pediátrica. Con anterioridad a la publicación de la guía de la American Thyroid Association (ATA) de 2015, no disponíamos de guías específicas en la edad pediátrica, y únicamente se hacía una breve reseña para los menores de 15 años dentro de las guías de la ATA en el CDT del adulto, asumiendo a todos los pacientes por debajo de esa edad como pacientes de alto riesgo.

En la actualidad disponemos de guías específicas para el manejo del CDT pediátrico, tanto internacionales –guías de la ATA de 2015⁽²⁾ y de la European Thyroid Association (ETA) de 2022⁽³⁾–, como las nacionales del Reino Unido⁽⁴⁾ y los Países Bajos⁽⁵⁾. Estas guías nos han permitido definir las diferencias con el CDT del adulto y describir la evidencia científica específica sobre el tratamiento específico en el niño y adolescente. Sin embargo, debemos conocer que entre el 76 y el 84% de las recomendaciones son opiniones de expertos o evidencia de grado 4, por lo que en su mayoría emergen de la experiencia propia de expertos. En un futuro próximo será relevante disponer de cohortes colaborativas, así como promover el tratamiento y el control por unidades especializadas; la descripción de datos prospectivos probablemente ayude a responder muchas incógnitas y aportará evidencia de alta calidad.

Correspondencia:

Paula Casano-Sancho
Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España
E-mail: Paula.casano@sjd.es

Epidemiología actual. Forma de presentación. Síndromes relacionados

Aproximadamente el 2% de los niños presentará un nódulo tiroideo y, aunque la mayoría serán benignos, entre un 25 y un 67% pueden albergar malignidad. Esta probabilidad es mayor que la descrita en el adulto⁽⁴⁾.

El CDT es la tercera neoplasia sólida más frecuente en la infancia y la adolescencia, con una incidencia anual de 1,75 casos/100.000 habitantes, y constituye el 0,5-3% de todas las neoplasias en la infancia. La incidencia de CDT es similar por sexos en menores de 11 años, y por encima de dicha edad es más frecuente en mujeres. En la edad pediátrica, el carcinoma papilar es el más frecuente (el 90% de los casos), al igual que en el adulto, y el carcinoma folicular representa menos del 10% de los casos^(2,6). El CDT folicular tiene una baja incidencia anual (0,5 casos por millón de habitantes), por lo que las cohortes pediátricas con CDT folicular son escasas y, por tanto, los datos de que disponemos son limitados.

Entre los principales factores de riesgo asociado al CDT están el haber recibido radioterapia en el cuello, sobre todo antes de los 5 años, así como otras radioterapias y/o irradiación corporal total; tener antecedente de linfoma de Hodgkin, leucemia y tumor del sistema nervioso central; y se ha descrito relación con la existencia de una patología tiroidea previa o déficit de yodo⁽²⁾.

La glándula tiroides de un niño es más susceptible a la irradiación y a la carcinogénesis que la glándula de un adulto, lo que puede explicar por qué los niños con cáncer de tiroides tienden a presentar una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico. En comparación con los adultos, los niños con cáncer de tiroides muestran una mayor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos y a distancia en el momento del diagnóstico y mayores tasas de recurrencia. A pesar de estas características, los niños con CDT generalmente tendrán un buen pronóstico. La mortalidad del CDT es cercana a 0 en la edad pediátrica-juvenil, y el pronóstico es incluso mejor que en el adulto a pesar de presentar un mayor riesgo de recaídas locoregionales⁽⁷⁾.

La forma más frecuente de presentación del CDT es la de un nódulo tiroideo, y en ocasiones pueden ser múltiples nódulos, seguido de la detección de adenopatías laterocervicales o supraclaviculares. Hasta el 70% de los casos de CDT papilar presenta infiltración ganglionar en el diagnóstico⁽²⁾.

Raramente, en menos del 5% de los casos, el CDT puede ir asociado a síndromes genéticos de predisposición a cáncer, como el síndrome de hamartomas múltiples asociado a mutación de PTEN (síndromes

de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba), la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Werner, el complejo de Carney y el síndrome DICER1^(2,3).

Estudios genéticos en el cáncer diferenciado de tiroides

El uso de marcadores moleculares en muestras obtenidas por punción-aspiración por aguja fina (PAAF) puede ser útil para definir el riesgo de malignidad, aunque su utilidad en la práctica clínica en pediatría está en investigación y una de las limitaciones es su coste. Se ha descrito que hasta un 17% de las PAAF en niños podrían ser positivas para una mutación o reordenamiento con alta correlación con malignidad en un 100% de los casos, aunque se precisan más estudios a largo plazo.

Se recomienda la valoración por un genetista en casos de CDT con rasgos sindrómicos, historia familiar de CDT o familia con rasgos sindrómicos asociados a CDT. En los casos de carcinoma folicular, algunas guías recomiendan específicamente que se asocie a estudios genéticos (PTEN principalmente).

Está en discusión la indicación de hacer estudios genéticos moleculares en todos los CDT. En población pediátrica, parece que los reordenamientos en *RET/PTC* y las mutaciones en *RAS* son las alteraciones más frecuentes sobre las mutaciones de *BRAF*, descritas como las más prevalentes en el adulto^(6,8). En la bibliografía sí parece haber un consenso en la recomendación de realizarlas en los casos pediátricos agresivos, dado que pueden facilitar la utilización de terapias dirigidas en relación con la detección de alteraciones somáticas de oncogenes⁽²⁾.

Clasificación de los tumores tiroideos

En 2022, la Organización Mundial de la Salud publicó la quinta edición de la clasificación de tumores endocrinos y neuroendocrinos⁽⁹⁾. En relación con los tumores de la tiroides, se reconocen nuevos tipos y subtipos de tumores, y su clasificación se basa, sobre todo, en la histopatología y en la patología molecular⁽¹⁰⁾ (Tabla 1).

Respecto a los cambios en la terminología, ya no se habla de variantes, sino de subtipos histológicos, para evitar la confusión con las variantes genéticas⁽¹¹⁻¹³⁾.

Los microcarcinomas papilares (carcinomas papilares < 1 cm) ya no se consideran un subtipo tumoral, y deben subtipificarse igual que los de mayor tamaño; algunos microcarcinomas pueden mostrar un componente agresivo si se asocian a subtipos histológicos agresivos, invasión venosa u otros.

Tabla 1. Grupos diagnósticos de la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2022 de tumores derivados de las células foliculares.

Lesiones benignas	Neoplasia de bajo riesgo	Neoplasias tiroideas malignas
Enfermedad nodular folicular tiroidea	Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares	Carcinoma folicular tiroideo (MI, EAI, WI)
Adenoma folicular tiroideo	Tumor folicular tiroideo de potencial maligno incierto	Variante folicular invasiva encapsulada del carcinoma papilar de tiroides (MI, EAI, WI)
Adenoma folicular tiroideo con arquitectura papilar	Tumor tiroideo bien diferenciado de potencial maligno incierto	Carcinoma oncocítico de tiroides (MI, EAI, WI)
Adenoma oncocítico	Tumor tiroideo hialinizante trabecular	Carcinoma papilar de tiroides <ul style="list-style-type: none"> • Clásico • Folicular infiltrativo • Células altas • Células columnares • Células en clavo (<i>hobnail</i>) • Sólido • Esclerosante difuso • Warthin-like • Oncocítico
		Carcinoma tiroideo diferenciado de alto grado <ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento papilar, folicular o sólido • Características invasivas • Cualquier citología nuclear • Al menos uno de: necrosis o índice mitótico $\geq 5/2 \text{ mm}^2$
		Carcinoma tiroideo pobremente diferenciado <ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento sólido, trabecular o insular • Invasivo • Sin características nucleares de CTP • Al menos 1 de: necrosis, índice mitótico $\geq 3/2 \text{ mm}^2$ o núcleo complejo
		Carcinoma tiroideo anaplásico <ul style="list-style-type: none"> • Anaplásico • Indiferenciado

CTP: cáncer de tiroides papilar; EAI: angioinvasivos encapsulados; MI: mínimamente invasivo; WI: ampliamente invasivo.

El tamaño del tumor se debe comunicar en milímetros y no en centímetros, y para contar las mitosis, el área tumoral se mide ahora en milímetros cuadrados para su estandarización y refleja la adopción de herramientas de patología digital.

En el cáncer derivado de las células foliculares diferenciadas (carcinoma papilar, folicular y oncocítico tiroideo) y en el carcinoma medular de tiroides, las características histológicas de alto grado incluyen un aumento en la actividad mitótica (por 2 mm^2 , en lugar de por 10 campos de alto aumento), la necrosis tumoral y/o el índice Ki67.

Para designar los genes fusión, ahora se utiliza el signo doble (::), que sustituye a los signos / o -; así, por ejemplo, *PAX8-PPARG* ahora será *PAX8::PPARG*, de acuerdo con las recomendaciones de la nomenclatura de genes HUGO.

Por último, el término células de Hürthle ha sido reemplazado por el de células oncocíticas.

Nuevas entidades y reclasificación

La nueva clasificación engloba ocho categorías según las células de origen, las características patológicas (citopatológicas e histológicas), el análisis molecular y su comportamiento biológico⁽⁹⁻¹³⁾.

- *Categoría de anomalías del desarrollo:* engloba el quiste del conducto tirogloso y otras anomalías congénitas, como las disgenesias tiroideas (agenesia, hemigenesia, hipoplasia y ectopia tiroidea).
- *Tumores derivados de las células foliculares:* son los más frecuentes y se dividen en benignos, de bajo grado y tumores malignos (Tabla 1).

En los tumores benignos se incluye la nueva 'enfermedad nodular folicular tiroidea', que sustituye al bocio multinodular, y se refiere tanto a nódulos hiperplásicos como a los adenomas (serían sinónimos: nódulo adenomatoso, hiper-

plasia adenomatosa, hiperplasia nodular y bocio multinodular).

El adenoma folicular tiroideo con arquitectura papilar, previamente conocido como nódulo papilar adenomatoso/hiperplásico, se refiere a nódulos autónomos hiperfuncionantes, con un patrón de crecimiento papilar intrafolicular. Se diferencia del adenoma folicular convencional por sus mutaciones genéticas específicas, en *EZH1*, *TSHR* o *GNAS*. Debemos diferenciarlo del carcinoma papilar tiroideo, ya que las papilas vistas en el adenoma folicular son amplios núcleos edematosos y carecen de núcleos tipo carcinoma papilar de tiroides.

El adenoma oncocítico, actualmente entidad independiente, requiere que más del 75% de las células tengan características oncocíticas; se producen por alteraciones específicas en los genes mitocondriales.

De acuerdo con la nueva clasificación histopatológica, las neoplasias de bajo riesgo incluyen la neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares, el tumor folicular tiroideo de potencial maligno incierto, el tumor tiroideo bien diferenciado de potencial maligno incierto y el tumor tiroideo hialinizante trabecular. La neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares mantiene los criterios de la edición previa de la Organización Mundial de la Salud, incluyendo específicamente la ausencia de características citoarquitecturales de subtipos de carcinoma papilar tiroideo (CPT) distintas de la variante folicular (por ejemplo, de células altas, de células columnares, variante sólida, etc.). Excepto para el tumor tiroideo hialinizante trabecular, las otras tres neoplasias tienen mutación dirigidas por *RAS* y la detección de cualquier mutación no dirigida por *RAS*, como en *BRAF p.V600E* o mutaciones de alto riesgo en *TERT*, requieren la reevaluación inmediata para descartar malignidad. Por tanto, la presencia de mutación en *BRAF p.V600E* es un criterio de exclusión en neoplasias tiroideas foliculares no invasivas con características nucleares papilares.

En las neoplasias malignas se han producido cambios importantes en la clasificación. En concreto, en los carcinomas encapsulados derivados de las células foliculares se establecen tres categorías diagnósticas: el carcinoma folicular tiroideo, el carcinoma papilar tiroideo variante folicular encapsulada invasiva y el carcinoma tiroideo oncocítico. El carcinoma papilar tiroideo variante folicular encapsulada invasiva se considera una entidad independiente y no un subtipo del carcinoma papilar de tiroides;

esta separación se debe a la asociación con mutaciones en genes *RAS* (*RAS-like*), que hacen del carcinoma papilar tiroideo variante folicular encapsulada invasiva una neoplasia más próxima al carcinoma folicular que al CPT, que tiene una cápsula fibrosa o bordes bien definidos, y asimismo presenta invasión más frecuente de los vasos sanguíneos que de los linfáticos. Los tres se dividen en tres subgrupos: a) mínimamente invasivo (invaden solo la cápsula); b) angioinvasivos encapsulados; y c) ampliamente invasivos. El carcinoma tiroideo folicular ampliamente invasivo es raro y requiere descartar un carcinoma tiroideo pobremente diferenciado o el carcinoma tiroideo diferenciado de alto grado. El carcinoma tiroideo oncocítico no se denomina ya de Hürthle y se restringe a las neoplasias invasivas de células foliculares compuestas por células oncocíticas (>75%); requiere diagnóstico de malignidad (invasión capsular y/o vascular) y ausencia de características de alto grado (necrosis tumoral y/o ≥ 3 mitosis/2 mm²).

La categoría de CPT se reserva para las neoplasias de tipo *BRAF* y su diagnóstico requiere un conjunto de características nucleares distintivas además de arquitectura papilar o sólida/trabecular o crecimiento infiltrativo en tumores con patrón folicular. Dentro del CPT se describen 13 subtipos histológicos basados en su patrón predominante o en otras características morfológicas; la definición del CPT de células altas es más estricta y exige que la altura de las células sea al menos tres veces su anchura (no dos o tres veces, como en la edición previa), con al menos un 30% de células altas.

Aparece un nuevo tipo de tumor, el carcinoma derivado de las células foliculares de alto grado, con dos subtipos histológicos: el tradicional carcinoma tiroideo pobremente diferenciado, dirigido por mutaciones en *RAS* y definido según el consenso de Turín; y el nuevo subtipo, que es el carcinoma tiroideo diferenciado de alto grado, dirigido por mutaciones en *BRAF*, que derivan del carcinoma papilar o folicular, o del adenoma oncocítico. La mayoría de los carcinomas tiroideos diferenciados de alto grado suele ser de células altas, de células en clavo (*hobnail*) o de células columnares. Los carcinomas tiroideos diferenciados de alto grado pueden corresponder a un CPT de alto grado, un carcinoma folicular de alto grado o un carcinoma oncocítico de alto grado y son los primeros, los CPT, los que suelen ser de células altas, de células en clavo (*hobnail*) o columnares.

Por último, el carcinoma tiroideo anaplásico altamente agresivo incluye en esta nueva edición

el carcinoma de células escamosas como un subtipo de dicho carcinoma (y no como un subtipo independiente), ya que tiene frecuentes mutaciones en *BRAF p.V600E* y una supervivencia global similar a la del carcinoma tiroideo anaplásico convencional.

- *Carcinoma derivado de las células C*: carcinoma medular de tiroides, en el que existe recomendación de evaluar el grado (actividad proliferativa y/o necrosis tumoral) por su relación con el pronóstico y con la respuesta al tratamiento. Se clasifica en tumor de alto grado si hay presencia de al menos una de las siguientes características: necrosis tumoral, mitosis $\geq 5/2$ mm² y/o índice Ki67 $\geq 5\%$. Teniendo en cuenta que la necrosis tumoral puede ser focal, es necesario realizar un muestreo tumoral extenso; además, el índice proliferativo debe contarse en las áreas de mayor actividad y, por ello, no deben graduarse las muestras de las biopsias.
- *Carcinoma mixto medular y folicular*: tiene dos subtipos, el carcinoma mixto medular-folicular, y el carcinoma mixto medular-papilar; en esta sección no se incluyen cambios significativos.
- *Carcinoma tiroideo de tipo glándula salivar*: con el carcinoma mucoepidermoide tiroideo y el carcinoma secretor de tipo glándula salival como subtipos. El carcinoma mucinoso tiroideo de la edición previa es ahora un subtipo del carcinoma mucoepidermoide tiroideo.
- *Tumores tiroideos de histogenia incierta*: se incluyen el carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia (normalmente negativo para tiroglobulina y PAX8) y el carcinoma tiroideo cribiforme morular, que ya no se considera un tipo de CPT. Presenta alteraciones genéticas involucradas en la vía Wnt/beta catenina, como mutaciones en *APC* y *CTNNB1*, y negatividad para la tiroglobulina y la calcitonina; y puede presentarse de manera esporádica o asociarse a la poliposis adenomatosa familiar.
- *Tumores tímicos dentro de la tiroides*: es una familia de los carcinomas tímicos intratiroides y el tumor epitelial fusiforme con elementos similares al timo, sin cambios significativos respecto a la edición anterior.
- *Neoplasias embrionarias tiroideas*: tienen un nuevo término diagnóstico, que es el tiroblastoma, que hace referencia al teratoma o carcinoma asociado con la mutación en *DICER1*.

Las secciones dedicadas a los síndromes tumorales genéticos endocrinos y neuroendocrinos se han am-

pliado considerablemente en esta nueva edición, incluyendo los tumores tiroideos de células foliculares familiares sindrómicos y los tumores tiroideos de células foliculares familiares no sindrómicos.

En definitiva, con esta nueva clasificación se pretende integrar a los patólogos en los equipos multidisciplinarios en la era de la medicina de precisión en la que estamos actualmente.

Tratamiento en el cáncer diferenciado de tiroides

Para definir el tratamiento en el CDT en la edad pediátrica hemos de considerar que tiene una mayor agresividad local; sin embargo, su supervivencia a largo plazo sigue siendo excelente, aunque con riesgo de enfermedad persistente y/o recaídas. Un punto clave en el futuro próximo será definir qué pacientes precisan un tratamiento más agresivo y en qué pacientes podemos ser más conservadores, para minimizar los efectos secundarios de los tratamientos realizados. Para definir el tratamiento que se va a realizar es básico estratificar a los pacientes según el riesgo asociado, y en este sentido se han posicionado las guías pediátricas, realizando recomendaciones por grupos de riesgo, tras una estadificación pre- y posquirúrgica.

Valoración prequirúrgica: estadificación precirugía

Los pacientes requieren una valoración para dirigir el abordaje quirúrgico y definir la estratificación como de bajo o alto riesgo según la afectación local, ganglionar y/o a distancia. Se debe incluir una valoración adecuada del nódulo tiroideo por ecografía y PAAF guiada por ecografía. En el CPT se ha descrito en la edad pediátrica con mayor frecuencia que en los adultos una afectación multifocal o bilateral (65-30%), y metástasis ganglionares (40-90%) y/o a distancia (20-30%)¹⁴. Asimismo, en el estudio prequirúrgico se recomienda la movilidad de las cuerdas vocales y revisar el metabolismo fosfocálcico.

- *Afectación ganglionar*: se aconseja realizar una ecografía con valoración exhaustiva de las cadenas ganglionares (describir idealmente por compartimentos I-V) que nos permita definir la posible afectación de ganglios del compartimiento central y/o laterales. Si hay sospecha de afectación laterocervical, idealmente se debería confirmar la infiltración tumoral por PAAF y realizar una determinación de tiroglobulina en la muestra⁽²⁻⁵⁾.
- *Afectación invasiva local*: si hay sospecha de enfermedad extratiroidea o enfermedad localmente agresiva y/o infiltrativa, para dirigir la ci-

rugía se aconseja realizar una resonancia magnética o una tomografía axial computarizada sin contraste para evitar su interferencia en el rastreo-ablación con I¹³¹(2,3).

- *Metástasis pulmonares*: la incidencia en pediatría es mayor que en el adulto (12-30%). No hay evidencia para recomendar de forma sistemática una prueba de imagen para visualizar metástasis pulmonares precirugía, dado que éstas podrán visualizarse en el rastreo. Si existe alta sospecha, puede hacerse una resonancia magnética o una tomografía axial computarizada en bajas dosis sin contraste⁽¹⁵⁾.
- *Valoración de las cuerdas vocales*: es deseable la valoración precirugía de las cuerdas vocales. Actualmente se aboga, además, por la utilización de la monitorización intraquirúrgica para añadir seguridad al paciente y minimizar las complicaciones posquirúrgicas⁽¹⁶⁾.
- *Monitorización del calcio*: es deseable realizar una valoración de los niveles de calcio y vitamina D precirugía para iniciar el tratamiento idealmente antes de la cirugía. Se recomienda además la monitorización postcirugía, dado el riesgo de hipoparatiroidismo transitorio y/o permanente. La medición adicional de la parathormona puede ser de utilidad para monitorizar el riesgo de hipoparatiroidismo postcirugía.

Tratamiento quirúrgico en el cáncer diferenciado de tiroides

En las últimas guías se debate si la tiroidectomía total es la indicación adecuada en el CDT pediátrico frente a la hemitiroidectomía. En dichas guías se hace la recomendación de hacer una tiroidectomía, dado que se relaciona con una menor tasa de recurrencia y más tiempo libre de enfermedad; sin embargo, no se ha podido demostrar que esta actitud mejore la supervivencia, dada la baja mortalidad descrita en el CDT pediátrico^(17,18).

Cáncer diferenciado de tiroides mínimamente invasivo

En estos casos hacer una tiroidectomía total frente a una hemitiroidectomía está discutido. Por el momento, no hay estudios específicos en el CDT pediátrico que apoyen una u otra actitud. Los estudios actuales no han demostrado diferencias en la supervivencia y tiempo libre de enfermedad entre un CDT mínimamente invasivo y un CDT con tumores mayores de 1 cm, por lo que se precisan más estudios a largo plazo^(2,3).

Vaciamiento ganglionar central profiláctico

En las últimas guías de la ETA de 2022 se discute la evidencia sobre la realización de un vaciamiento ganglionar en el compartimento central de forma profiláctica cuando no hay evidencia previa de afectación ganglionar. Hemos de considerar que el vaciamiento está asociado a un mayor riesgo de hipoparatiroidismo y/o afectación del nervio laríngeo recurrente. Los trabajos al respecto son controvertidos, y hay autores que demuestran una mejoría en pronóstico respecto a las recaídas, pero otros no encuentran diferencias entre los grupos^(2,3). En la bibliografía, a pesar de considerar que no tenemos datos concluyentes, se aboga por su realización por un cirujano experto en los casos de enfermedad localmente invasiva y se propone un vaciamiento unilateral en los casos sin enfermedad localmente agresiva. En todo caso, no se recomienda un vaciamiento profiláctico laterocervical si no hay evidencia de enfermedad.

Vaciamiento ganglionar reglado

En los casos con evidencia prequirúrgica de enfermedad ganglionar y/o afectación extracapsular se recomienda un vaciamiento del compartimento central y lateral si hubiera evidencia de enfermedad previa laterocervical. Dicho procedimiento ha demostrado disminuir la tasa de recaída locorregional y aumenta la eficacia del I¹³¹ en casos con metástasis ganglionares^(2,3,19).

Manejo del cáncer diferenciado de tiroides folicular

En el caso del CDT folicular se contempla un tratamiento más conservador, al tratarse de un tumor a priori menos agresivo que el papilar. Su diagnóstico, a diferencia del del CDT papilar, no puede hacerse tras realizar una PAAF, porque por definición este diagnóstico se basa en nódulos que presentan proliferación folicular e invasión de la cápsula y/o vascular; por ello, será sólo tras la cirugía cuando tengamos el diagnóstico definitivo tras la evaluación completa del nódulo por el anatomopatólogo.

Éste es en general un tumor menos agresivo, con menores tasas de afectación ganglionar y de recurrencia, así como de metástasis a distancia, y tiene un excelente pronóstico. Se subdivide según la afectación capsular y vascular en: mínimamente invasivo o ampliamente invasivo (afectación de más de tres vasos o tumores > 4 cm o evidencia de metástasis). El CDT folicular mínimamente invasivo puede tratarse de forma conservadora con hemitiroidectomía, aunque hay que individualizar cada caso. En el CDT folicular invasivo se recomienda

completar una tiroidectomía total y valorar la necesidad de complementar con ablación con I¹³¹(2,3,20,21).

Manejo postquirúrgico y complicaciones

Tratamiento supresor con levotiroxina

Tras la cirugía, se recomienda iniciar el tratamiento sustitutivo con levotiroxina en dosis supresoras. Las guías de consenso reconocen no tener evidencia sobre una recomendación específica para el objetivo de tirotropina (TSH). En general, se recomienda un nivel de TSH entre 0,3 y 1 mU/L; en los casos agresivos, la guía de la ATA especifica una recomendación con valores más estrictos de 0,5-0,1 para el riesgo moderado y <0,1 para el alto riesgo(2,3).

Complicaciones postcirugía

Las complicaciones parecen ser mayores en las cohortes pediátricas, quizás en relación con una mayor agresividad de los casos diagnosticados. Su prevalencia es menor dependiendo de la experiencia específica del cirujano en cirugía de tiroides.

Las complicaciones principales son el hipoparatiroidismo transitorio (4,5-35%) o permanente (0-32%), que es inferior al 2,5% en centros con gran experiencia; la afectación del laríngeo recurrente; y el síndrome de Horner (1-6%)(22,23).

Estadificación postcirugía

Para la estadificación se recomienda utilizar la clasificación de la American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (TNM), a pesar de que tiene la limitación de englobar a todos los pacientes pediátricos (<45 años) y disponer de dos categorías: I sin metástasis y II con metástasis(24).

En función de esta clasificación y de otros factores condicionantes de riesgo –tamaño tumoral (triyodotironina/tiroxina), multifocalidad, infiltración de la cápsula, variante esclerosante difusa, invasión vascular o ganglionar–, tanto la ATA como la ETA establecen una clasificación de riesgo posquirúrgico que determinará el seguimiento inicial. Posteriormente a esta estadificación del riesgo inicial se recomienda realizar una estadificación dinámica del riesgo, ya que se considera que ésta se relaciona mejor con el pronóstico a largo plazo de los pacientes con CDT y es una mejor referencia para personalizar los tratamientos de las enfermedad persistente y de las recaídas.

La clasificación inicial de la ATA considera:

- *CDT de bajo riesgo* (ATA Pediatric Low-Risk): tumor en la tiroides sin afectación ganglionar (N0) o bien NX con afectación sólo microscópica en un pequeño número de ganglios del compartimento central. Este grupo es de bajo riesgo para metástasis a distancia, pero aún está en riesgo de enfermedad residual cervical.
- *CDT de riesgo intermedio* (ATA Pediatric Intermediate-Risk): enfermedad ganglionar extensa (N1a/mínimo N1b). Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de enfermedad persistente cervical.
- *CDT de alto riesgo* (ATA Pediatric High-Risk): enfermedad ganglionar extensa (N1b) o localmente invasiva (TNM T4). Este grupo es el de mayor riesgo de enfermedad persistente y metástasis a distancia.

En función de este riesgo se plantea el tratamiento postcirugía con I¹³¹, como veremos posteriormente.

Seguimiento a largo plazo

- Exploraciones complementarias necesarias

Se recomienda el seguimiento con la medición de la tiroglobulina (Tg), ya que se ha descrito como una prueba con una alta sensibilidad y especificidad. Es importante conocer que debe realizarse siempre en el mismo laboratorio para poder valorar sus variaciones durante el seguimiento, y que es preciso medir a su vez los anticuerpos anti-Tg y hacerlo con ensayos de alta sensibilidad que permiten detectar niveles mínimos. Son de gran importancia los cambios longitudinales significativos en la Tg para detectar recaídas. Está en discusión si utilizar la Tg basal +/- la Tg estimulada y cuál es su valor de corte con respecto al riesgo de recaídas tanto en adultos como en niños. Se recomienda combinar el control con ecografía, realizada por ecografistas experimentados en tiroides. En cuanto a la periodicidad de estas pruebas, en las guías se difiere discretamente (cada seis meses durante los primeros tres años según la ATA/anualmente los primeros cinco años según la ETA)(2,3). En los pacientes de muy bajo riesgo podría ser suficiente la evolución de la Tg. Sobre la recomendación de usar otras pruebas de imagen como rastreo con I¹²³ o en los casos que no captan yodo utilizar tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con fluorodesoxiglucosa los expertos no pueden concretar su uso en pediatría por falta de datos prospectivos; parece razonable que en casos con ecografía negativa y Tg en ascenso se utilicen para determinar una enfermedad persistente(2-5) (Tabla 2).

Tabla 2. Pruebas complementarias en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides.

Pruebas complementarias
<ul style="list-style-type: none"> • Tg basal, anticuerpos anti-Tg, • TSH; T₄ libre • Calcio iónico, vitamina D, +/- PTH (si hay riesgo de hipoparatiroidismo postcirugía) • Ecografía cervical: realizada por ecografista con experiencia en la patología tiroidea • SPECT I¹²³ + Tg estimulada (con TSH recombinante/retirando levotiroxina)

PTH: parathormona; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; T₄: tiroxina; Tg: tiroglobulina; TSH: tirotropina.

Seguimiento y actitud diagnóstico-terapéutica

- Estratificación del riesgo tras cirugía +/- ablación con I¹³¹

Tras el tratamiento con cirugía +/- I¹³¹ hemos de valorar la situación del paciente. El valor de la Tg, junto con la ecografía, nos permite orientar la actitud terapéutica para la valoración del riesgo de enfermedad persistente y/o recaída durante el seguimiento en el CDT. En función de los resultados de estas dos pruebas, los pacientes se reestadificarán (estadificación dinámica de riesgo) en tres grupos: excelente respuesta (no hay evidencia de enferme-

dad), respuesta incompleta (evidencia de enfermedad bioquímica y estructural) y respuesta indeterminada (evidencia de enfermedad bioquímica, sin poder evidenciar una enfermedad estructural)⁽²⁻⁴⁾. En combinación con el riesgo descrito previamente según las guías, se recomienda una actitud diagnóstica y terapéutica (Figura 1).

Tratamiento de recaídas

Ante la presencia de recaída de la enfermedad se puede decidir tratamiento con cirugía y/o I¹³¹ en función de algunas características, como el tamaño de la lesión, la carga del tumor, la progresión o la sensibilidad al yodo. Los expertos reconocen que no tenemos estudios disponibles que comparen diferentes estrategias para dar una opinión basada en evidencia científica. En casos de enfermedad persistente con tratamientos previos recibidos, está en debate si ante pequeños ganglios afectados deberían tratarse precozmente o podríamos esperar la evolución; en esta situación debería discutirse el caso individualmente⁽²⁾.

Enfermedad cervical persistente/recurrente

En los casos en los que durante el seguimiento se detecta una elevación constante de Tg (respuesta

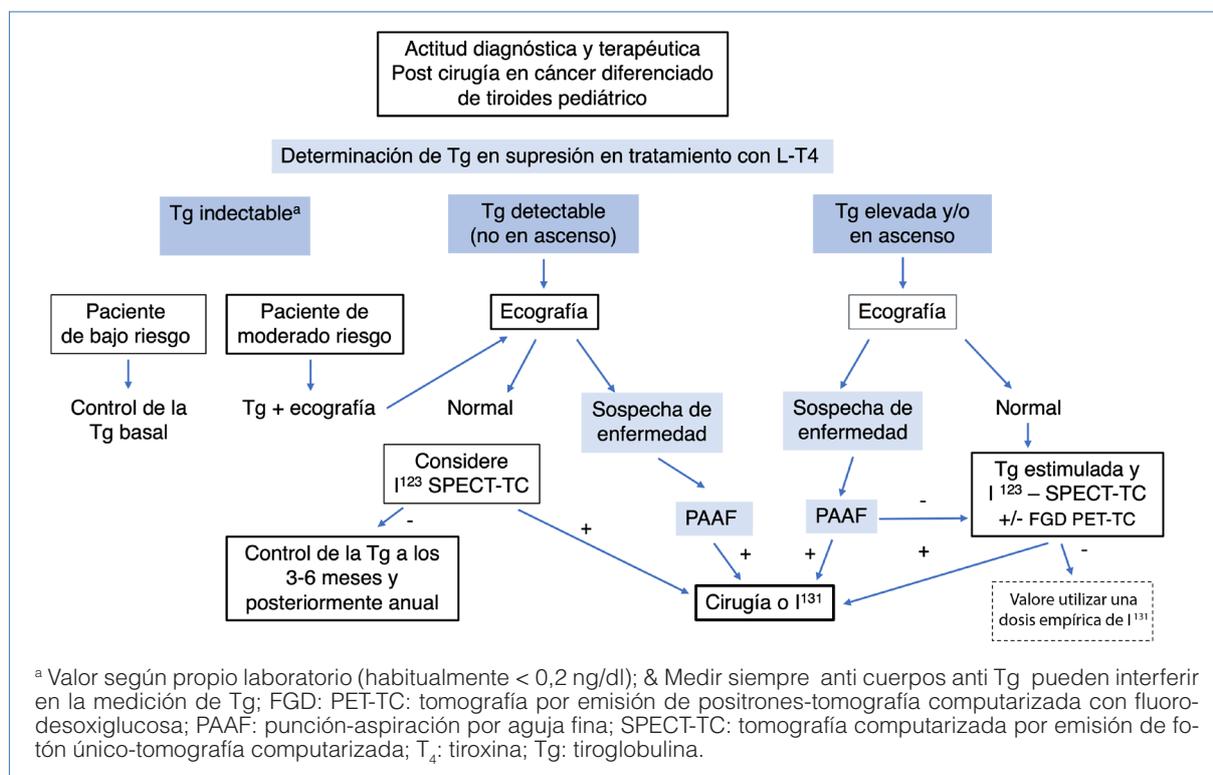


Figura 1. Actitud diagnóstica y terapéutica en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides pediátrico. Adaptado por P. Casano de Lebbink et al (2022).

bioquímica incompleta), se recomienda la realización de una ecografía de cuello, valorando asociarla a la realización de una exploración SPECT con I^{123} y/o tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa. De constatar persistencia o recurrencia de enfermedad cervical (respuesta estructural incompleta), la indicación sería la cirugía o la terapia con I^{131} según el tamaño, la carga y el grado de progresión tumoral.

Ante una Tg detectable, pero no en ascenso, está en debate si realizar un tratamiento empírico con I^{131} tiene un mayor beneficio que mantener una conducta expectante, por el momento no disponemos de datos que corroboren a largo plazo qué actitud adoptar⁽²⁻⁵⁾.

Metástasis pulmonares

Se recomienda que el I^{131} sea la terapia de primera línea para pacientes con metástasis pulmonares. La realización de una prueba de función pulmonar sería deseable antes del tratamiento repetido con I^{131} y se recomienda una especial precaución si existe el antecedente personal de tratamiento con fármacos causantes de toxicidad pulmonar, de cara a evitar la fibrosis pulmonar⁽²⁾.

Tratamiento con I^{131} en el cáncer diferenciado de tiroides pediátrico

El tratamiento con I^{131} se ha utilizado con éxito en la enfermedad tiroidea benigna y maligna en las últimas décadas, y concretamente en el CDT ha contribuido a mejorar la enfermedad y/o evitar recaídas tanto en pacientes adultos como pediátricos. En pediatría, el tratamiento con I^{131} en el CDT ha demostrado su utilidad incluso en los casos con metástasis pulmonares ampliamente diseminadas. Sin embargo, determinar un adecuado esquema de tratamiento con I^{131} en el CDT pediátrico es un tema muy complejo que debe ser discutido en los comités interdisciplinarios de tumores tiroideos de centros expertos, y es fundamental en estos grupos la experiencia de los equipos de medicina nuclear.

A la hora de plantear la administración de I^{131} en el paciente con CDT hemos de diferenciar cuál va a ser el objetivo de dicho tratamiento⁽²⁵⁾:

- *Terapia ablativa:* su finalidad es diagnóstica y terapéutica, al realizarse un rastreo corporal total y la ablación de posibles restos tiroideos, lo que a su vez facilitará la estadificación inicial mediante la determinación de niveles de Tg y la futura detección de recidivas.

- *Terapia adyuvante:* su objetivo es mejorar la supervivencia libre de enfermedad destruyendo enfermedad residual sospechada, pero no confirmada.
- *Tratamiento:* su intención es mejorar la supervivencia al tratar la enfermedad persistente en pacientes de alto riesgo.

Indicación

La recomendación de utilizar I^{131} en todos los pacientes pediátricos poscirugía ha sido una recomendación general hasta ahora; sin embargo, en las últimas guías se plantea la posibilidad de que en algunos pacientes seleccionados de bajo riesgo se podría evitar, basado en estudios recientes⁽²⁻⁵⁾.

El objetivo de este abordaje es tratar la enfermedad locorregional persistente, las posibles células tiroideas remanentes o los ganglios locales irresecales, así como las metástasis a distancia.

La terapia adyuvante postoperatoria con I^{131} en el paciente adulto es actualmente tema de debate, y recientemente se han planteado las indicaciones del I^{131} en función de las características de los pacientes y de los objetivos de la terapia⁽²⁶⁾. En pediatría, a pesar de no existir certeza sobre la mejora de la supervivencia o de la reducción de las tasas de recurrencia con el uso de I^{131} en los tumores sin diseminación ganglionar o a distancia, no existe evidencia de que el tamaño o los criterios histopatológicos del tumor puedan determinar un abordaje inicial diferente en el CDT localizado⁽³⁾.

En relación con el tratamiento con I^{131} en pacientes con enfermedad persistente, las nuevas guías de manejo pediátricas⁽³⁾ recomiendan individualizar su uso en función de la respuesta previa al I^{131} y plantear períodos ventana entre tratamientos de al menos 12 meses, ya que los tiempos de respuesta al I^{131} pueden ser hasta de 15-18 meses⁽²⁷⁾.

El pronóstico es bueno en la mayoría de los niños con CDT, por lo que es necesario considerar cuidadosamente los posibles efectos adversos del I^{131} en pacientes con una esperanza de vida larga.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios referidos pueden ser transitorios o permanentes. La xerostomía es una de las complicaciones agudas más frecuentes y en algunas ocasiones la disfunción de las glándulas salivales también puede ser permanente y se ha visto que existe un mayor riesgo de malignidad a este nivel tras el tratamiento (riesgo multiplicado por cin-

co, referido hasta 10 años después del diagnóstico del CDT).

Una dosis única de I^{131} parece no tener efecto sobre la fertilidad en hombres o mujeres. Las dosis repetidas podrían afectar a la fertilidad, sobre todo en el varón, por lo que, ante dosis repetidas en el varón pospúber, se recomienda ofrecer preservación de esperma; en el caso de las mujeres no hay datos concluyentes⁽²⁸⁾. Los efectos secundarios a largo plazo incluyen caries dental, fibrosis pulmonar y trastornos hematológicos. El tratamiento con I^{131} también se ha relacionado en algunos estudios con un mayor riesgo de segundas neoplasias malignas⁽²⁹⁾, aunque los datos al respecto son controvertidos^(30,31). Por lo tanto, a la hora de indicar y dosificar el tratamiento con I^{131} se deben tener en cuenta las características especiales de esta población: susceptibilidad genética de cáncer y diferencias en el comportamiento biológico del I^{131} relacionadas con un menor peso corporal y con metabolismo distinto en la infancia.

Dosimetría

Un enfoque de actividad fija (administración de 50 MBq/kg de peso corporal para ablación de remanentes/terapia adyuvante y 100 MBq/kg para el tratamiento de metástasis conocidas) ha demostrado éxito⁽³²⁾. Otros grupos administran dosis fijas en función del estadio puberal⁽⁶⁾, pero este abordaje tampoco considera toda la individualidad del paciente. La introducción de estrategias dosimétricas donde se determina la biocinética del yodo de los pacientes para calcular su actividad máxima de forma segura ofrece nuevas opciones de tratamiento⁽³³⁾. Otros parámetros, como la avidéz del tejido tumoral por I^{131} , el tiempo de residencia del I^{131} , la vida media efectiva del I^{131} y el tamaño y la forma del tumor, también deberían considerarse a la hora de dosificar el tratamiento con I^{131} , y esto es especialmente importante en niños con una menor superficie corporal y con órganos más pequeños. Las mediciones con equipos mejorados (tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada) y el uso de trazadores más adecuados para la dosimetría de lesiones I^{123} apoyan la hipótesis de que la respuesta al tratamiento se correlaciona con la dosis absorbida administrada al tejido diana y, por lo tanto, la dosis de I^{131} debería calcularse de forma individualizada para alcanzar este objetivo⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Preparación

En lo referente a la preparación del paciente para el tratamiento con I^{131} , las guías de la ETA de 2022 recomiendan niveles de TSH > 30 mUI/L previos a la terapia para facilitar la captación del I^{131} . Se apoya

el uso de TSH recombinante humana (rhTSH) frente a la interrupción del tratamiento supresivo con levotiroxina en los centros en los que los recursos lo permitan y que tengan experiencia con su uso⁽⁹⁾. Todos los estudios refieren niveles de TSH tras la estimulación con rhTSH > 50 mUI/L sin efectos secundarios significativos. La experiencia con rhTSH en niños es limitada y, aunque este fármaco no tiene autorizado su uso en pediatría, existen tres estudios que avalan su eficacia y seguridad en niños⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Asimismo, sugieren que una dieta baja en yodo al menos 4 días antes de la terapia con I^{131} puede favorecer la captación del radionucleido en áreas yodo suficientes; la dieta baja en yodo se recomienda en la guía de la ETA durante un tiempo más corto que en las recomendaciones anteriores, que indicaban entre 10 y 14 días^(3,41).

Tratamiento en las recaídas en el cáncer diferenciado de tiroides

Ablación con I^{131}

El CDT pediátrico habitualmente se diagnostica como enfermedad avanzada (metástasis en ganglios linfáticos cervicales y/o metástasis pulmonares) y su pronóstico es bueno, probablemente debido a la alta respuesta de las lesiones metastásicas a la terapia con I^{131} . En muy raras ocasiones, los niños con cáncer de tiroides metastásico requieren terapias distintas al I^{131} . En los pocos casos en los que existe enfermedad refractaria al yodo radiactivo, ésta debe confirmarse claramente antes de considerar el uso de otros tratamientos, como la terapia sistémica dirigida (inhibidores de la tirosinasa). Actualmente no existe consenso sobre la definición absoluta de CDT refractario al I^{131} , pero se puede sospechar ante un carcinoma papilar pediátrico con más de una metástasis, de las cuales al menos una lesión es no captante de I^{131} ⁽³⁾.

Nuevas terapias dirigidas

Los nuevos inhibidores de la tirosinasa dirigidos contra las alteraciones de *RET* o *TRK* ya han obtenido la aprobación de la Food and Drug Administration y de la Agencia Europea de Medicamentos para pacientes adultos. El grupo de expertos que elaboraron la guía pediátrica de la ETA de 2022 para el manejo del CDT en edad pediátrica considera que estos fármacos sólo deberían usarse en niños ante la refractariedad al I^{131} en tumores de gran volumen, con progresión significativa y que no fueran abordables quirúrgicamente. Estos fármacos deben utilizarse en ensayos clínicos que permitan establecer sus posibles beneficios al permitir la reexpresión del canal de sodio/yoduro en células

tumorales y su seguridad en la población pediátrica, ya que es poca la evidencia científica hasta el momento actual^(3,29).

El sorafenib es un inhibidor oral de múltiples cinasas. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en fase 3, en adultos con CDT refractario, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10,8 meses en el grupo de sorafenib en comparación a los 5,8 meses en el grupo de placebo. La eficacia del sorafenib se ha demostrado en dos casos pediátricos: un caso con enfermedad refractaria progresiva y otro con imposibilidad de tratamiento inicial con I¹³¹^(42,43).

El lenvatinib es un inhibidor oral de la tirosinasa multidireccional de las redes de señalización VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR α , RET y KIT. En adultos con CDT progresivo y refractario al yodo radiactivo, el lenvatinib produjo una supervivencia libre de progresión de 18,3 meses en comparación con 3,6 meses en el grupo de placebo. Un estudio reciente informó de tres casos pediátricos con cáncer papilar metastásico no susceptibles o refractarios al I¹³¹ que lograron una respuesta al lenvatinib. Se encontró que un paciente tenía fusión de *NTRK* y se cambió a terapia dirigida⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

Otros agentes dirigidos con potenciales efectos terapéuticos en pacientes pediátricos con CDT son el selumetinib (inhibidor de la MAPK cinasa: MEK1 y 2), el larotrectinib, el entrectinib (inhibidores de TRK) y el selpercatinib (inhibidor de RET). El selumetinib ha demostrado restaurar la sensibilidad al I¹³¹ en pacientes refractarios al radioyodo⁽⁴⁸⁾. El larotrectinib se ha estudiado recientemente en niños con tumores sólidos avanzados, entre ellos cinco CDT que obtuvieron respuestas parciales o completas⁽⁴⁹⁾. También se han notificado respuestas con el entrectinib. La Food and Drug Administration ha aprobado el larotrectinib y el entrectinib para el tratamiento de adultos y niños (el entrectinib está limitado a los pacientes mayores de 12 años) con tumores sólidos que tengan todas las siguientes características: un gen de fusión de *NTRK* sin una variante de resistencia adquirida conocida; ser metastásicos o tumores para los que una resección quirúrgica probablemente dará lugar a morbilidad grave; y ausencia de tratamientos alternativos satisfactorios o progresión tras ellos. El selpercatinib es un inhibidor oral de *RET* que penetra en el sistema nervioso central, potente y altamente selectivo. Está aprobado para el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen *RET* positiva refractario al yodo radiactivo en pacientes adultos y adolescentes, y en tumores de pulmón u otros tumores sólidos en pacientes adultos.

Recientemente se han presentado los resultados actualizados de LIBRETTO-121, que es el primer

ensayo diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de un inhibidor selectivo de *RET* en pacientes pediátricos y adolescentes con tumores sólidos alterados en *RET*⁽⁵⁰⁾. Se recogen 19 CDT y en el 79% se refleja una respuesta objetiva (una respuesta completa y 14 respuestas parciales).

Conclusiones

El manejo del CDT pediátrico requiere una atención en unidades especializadas, dada su baja prevalencia en la edad pediátrica. Dichas unidades requieren la colaboración estrecha de los especialistas implicados en diferentes áreas y la toma de decisiones en comités multidisciplinares, con la implicación y el consenso de los especialistas pediátricos y de adultos. A pesar de ser una enfermedad con baja mortalidad en esta edad, presenta una alta tasa de afectación ganglionar y pulmonar, y complicaciones asociadas a los tratamientos recibidos. El CDT en el niño y el adolescente debe considerarse una entidad propia que requiere un abordaje específico.

El CDT requiere un seguimiento a largo plazo, que debe ser al menos de 10 años, dado el riesgo de recaídas tardías descritas. Por ello, es importante también organizar una transición entre unidad pediátrica y de adultos que asegure la continuidad del seguimiento del paciente, manteniendo el consenso entre especialistas de adultos y niños en los planes de tratamiento en la transición.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Li G, Tai JW, Moon PK, Megwalu UC. Update on pediatric thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States, 2000-2018. *Cancer Invest* 2024; 42: 357-60.
2. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.

3. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022; 11: e220146.
4. Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natu S, Newbold K, et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocr Relat Cancer* 2022; 29: G1-33.
5. Lebbink CA, Dekker BL, Bocca G, Braat AJAT, Derikx JPM, Dierselhuis MP, et al. New national recommendations for the treatment of pediatric differentiated thyroid carcinoma in the Netherlands. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: P11-8.
6. Casano Sancho, P. Manejo del nódulo tiroideo en la edad pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Supl 1): S52-7.
7. Schmidt Jensen J, Grønhøj C, Mirian C, Jensen DH, Friberg J, Hahn CH, et al. Incidence and survival of thyroid cancer in children, adolescents, and young adults in Denmark: a nationwide study from 1980 to 2014. *Thyroid*. 2018; 28: 1128-1133.
8. Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3390-7.
9. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022; 33: 27-63.
10. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer* 2022; 30: e220293.
11. Bychkov A, Jung CK. What's new in thyroid pathology 2024: updates from the new WHO classification and Bethesda system. *J Pathol Transl Med* 2024; 58: 98-101.
12. Cameselle-Teijeiro JM. Cambios y perspectivas de la nueva clasificación de la OMS-2022 de las neoplasias tiroideas. *Rev Esp Patol* 2022; 55: 145-8.
13. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: a standardized diagnostic approach. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022; 37: 703-18.
14. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 59-65.
15. Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, et al. Distant metastases from childhood differentiated thyroid carcinoma: clinical course and mutational landscape. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106: e1683-e1697.
16. Schneider R, Machens A, Sekulla C, Lorenz K, Dralle H. Recurrent laryngeal nerve preservation strategies in pediatric thyroid oncology: continuous vs. intermittent nerve monitoring. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 4333.
17. Bal CS, Garg A, Chopra S, Ballal S, Soundarajan R. Prognostic factors in pediatric differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 745-51.
18. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Uruno T, Matsuzu K, et al. Risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: is total thyroidectomy necessary for patients at any risk? *Thyroid*. 2020; 30: 548-56.
19. Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2007; 48: 879-88.
20. Spinelli C, Rallo L, Morganti R, Mazzotti V, Insevera A, Cecchetto G, et al. Surgical management of follicular thyroid carcinoma in children and adolescents: a study of 30 cases. *J Pediatr Surg*. 2019; 54: 521-6.
21. 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. *Endocr J* 2013; 60: 629-35.
22. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3058-65.

23. Kundel A, Thompson GB, Richards ML, Qiu LX, Cai Y, Schwenk FW, et al. Pediatric endocrine surgery: a 20-year experience at the Mayo Clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 399-406.
24. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 93-9.
25. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019; 29: 461-70.
26. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022; 11: e210046
27. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22: 778-83.
28. Landau D, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 2000; 36: 214-20.
29. Prasad PK, Mahajan P, Hawkins DS, Mostoufi-Moab S, Venkatramani R. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: an overview for the pediatric oncologist. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28141.
30. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW 3rd, Sklar C, 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.
31. Jarzab B, Handkiewicz Junak D, Włoch J, Kalamba B, Roskosz J, Kukulska A, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 833-41.
32. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, Hebestreit H, Kirinjuk S, Baranowski O, et al. Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3039-48.
33. Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, et al. I131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1268-71.
34. Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, et al. Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 53: 546-61.
35. Flux GD, Haq M, Chittenden SJ, Buckley S, Hindorf C, Newbold K, et al. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 270-5.
36. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 2003; 44: 451-6.
37. Verburg FA, Van Santen HM, Luster M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *Onco Targets Ther* 2016; 10: 165-75.
38. Iorcansky S, Herzovich V, Qualey RR, Tuttle RM. Serum thyrotropin (TSH) levels after recombinant human TSH injections in children and teenagers with papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6553-5.
39. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Cal-solari MR. Recombinant human TSH for thyroid remnant ablation with (131)I in children and adolescents with papillary carcinoma. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 59-62.
40. Hoe FM, Charron M, Moshang T Jr. Use of the recombinant human TSH stimulated thyroglobulin level and diagnostic whole body scan in children with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 25-30.
41. Dekker BL, Links MH, Muller Kobold AC, Swart-Busscher LG, Kars M, Bons JAP, et al. Low-Iodine diet of 4 days is sufficient preparation for ¹³¹I

- therapy in differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: e604-11.
42. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19: 407-12.
43. Iyer P, Mayer JL, Ewig JM. Response to sorafenib in a pediatric patient with papillary thyroid carcinoma with diffuse nodular pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Thyroid* 2014; 24: 169-174.
44. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5459-65.
45. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621-30.
46. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, Quintanilla NM, Lopez ME, Orth RC, et al. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2018; 28: 1450-4.
47. Banerji U, Camidge DR, Verheul HM, Agarwal R, Sarker D, Kaye SB, et al. The first-in-human study of the hydrogen sulfate (Hyd-sulfate) capsule of the MEK1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886): a phase I open-label multicenter trial in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1613-23.
48. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 623-32.
49. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 705-14.
50. Morgenstern DA, Casanova M, Martinus van Tilburg C, Simon Ziegler D, Campbell M, Carens Watt T, et al. Safety and efficacy of selpercatinib in pediatric patients with RET-altered solid tumors: updated results from LI-BRETTO-121. *J Clin Oncol* 2024; 42 (16 Suppl): 10022.