



Pediatric Age Group in Differentiated Thyroid Carcinoma / Differences in Diagnosis, Therapy and Follow-up

Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age Group/ Differences in Diagnosis, Therapy and Follow-up

© Pınar Özgen Kıratlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Diferansiye tiroid kanseri çocukluk yaş grubunda nadir olarak izlenmektedir. Kliniği daha agresif olup, erişkinlere göre daha fazla lenf nodu ve akciğer metastazı yaptığı bilinmekle birlikte, mortalite açısından düşük sonuçlar izlenmektedir. Bu derleme, çocukluk ile genç erişkin döneminde izlenen diferansiye tiroid kanserinin genel klinik tablo, tedavi ve takip açısından erişkin yaş dönemine göre farklılıklarını vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pediatri, iyi diferansiye tiroid kanseri, tedavi

Abstract

Differentiated thyroid cancer in childhood is rare. Although its clinical course is quite aggressive with higher rates of lymph node and pulmonary metastases as compared to adults, the final outcome tends to be favorable. This is a review of the clinical picture, response to treatment and follow-up of differentiated thyroid cancer in children and young adolescents with main differences than adult differentiated thyroid cancer.

Keywords: Pediatrics, well differentiated thyroid cancer, therapy

Epidemiyoloji

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) 20 yaş altında, çocukluk çağının en sık izlenen endokrin sistem malignitesi olup, insidansı %1,8'dir (1). Erişkin yaş grubunda 40 yaş civarında en sık izlenirken, çocukluk çağında erişkin yaş grubunda artış olmaktadır (2). DTK, 0-4 yaş arasında 0,04/milyon olarak izlenirken, 5-9 yaş arası 0,43/milyon, 10-14 yaş arası 3,5/milyon ve 15-19 yaş arası 15,6/milyon sıklıkta izlenmektedir (3). DTK, kızlarda erkeklere göre 5:1 oranında görülmekte olup, 15-19 yaş arasında kızlarda Hodgkin lenfomadan sonra en sık izlenen kanserdir (4). Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (*Surveillance Epidemiology and End Results*) kayıtlarına göre tiroid kanseri insidansı geçtiğimiz 10 yıl içerisinde her yıl %3,8 oranında artış göstermektedir (3). İzlenen artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel radyasyon maruziyetinin

artması, genetik yatkınlık ve gelişen görüntüleme yöntemleri ile tanısal testlerde olan gelişmeler bu durumu kısmen açıklamaktadır.

Risk Faktörleri, Genetik

DTK hücreleri normal tiroid hücre yapısında olup, yavaş büyür ve diğer tümörlere göre daha az agresiftirler. Pediatrik tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu (%80) papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturmaktadır (3). Bunu (%10-12) folliküler tiroid kanseri (FTK) ve (%8) medüller tiroid kanseri (MTK) izlemektedir. Yaş ilerledikçe, erişkinlere doğru, PTK artmakta, MTK azalmaktadır.

DTK için belirlenmiş histolojik kriterler erişkin ve çocukluk yaş grubu için aynıdır. PTK, tiroid folliküler hücrelerinden gelişir ve kapsülsüzdür. Çocuklarda multifokal olup, hastalarda tanı anında genellikle lokal metastaz yapmış olarak izlenir. Erişkinlerin aksine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Pınar Özgen Kıratlı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: pkiratli@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5181-2311

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

çocuklarda %25 oranında akciğer metastazı izlenmektedir (3). PTK histolojik varyantları arasında klasik, folliküler ve diffüz sklerozan alt tipleri bulunmaktadır.

FTK, PTK aksine, genellikle unifokal izlenmekte olup, hematojen metastaz yapmaktadır. FTK, minimal invaziv FTK ve yaygın invaziv FTK olarak sınıflandırılmaktadır (5). Minimal invaziv FTK'de kapsül invazyonu izlenmez veya mikroskobik düzeydedir, vasküler invazyon ise 4 veya daha az damardadır. Yaygın invaziv FTK ise kapsüller ve vasküler invazyon göstermekte olup, tümöral olarak çevre dokulara yayılım gösterme eğilimindedir. Dört veya daha fazla damara olan invazyon, uzak metastaz ve kötü prognoz için göstergedir (6). FTK alt tipleri içerisinde onkositik (Hurtle hücreli) ve clear cell bulunmaktadır. Genellikle pediatrik FTK, PTK'den daha az agresif olup, uzak metastaz ve rekürrens oranı daha düşüktür.

DTK, genellikle sporadik olup, somatik onkojenik değişiklikler sonrası gelişmektedir. Literatürde tiroid nodülleri ve tiroid kanseri için belirtilen risk faktörleri arasında radyasyona maruziyet, tiroid hastalıkları (örneğin; otoimmün tiroid hastalığı) ve nutrisyonel faktörler (örneğin; iyot eksikliği) bulunmaktadır.

Pediatrik yaş grubunda Hashimoto tiroiditi ile malignite birlikteliği %3 sıklıkla izlenmektedir. Burada olası mekanizma tiroid uyarıcı hormonun (TSH) fazla salgılanması veya kronik enflamasyonun anjiyogenez proliferasyonu ve apoptoziste inhibisyona neden olmasıdır (7).

Radyasyona bağlı DTK insidansı, 16 yaş altı çocuklarda, maruziyet zamanına göre, 5-70 kat fazladır (8). Özellikle boyun bölgesine, baş boyun tümörleri veya Hodgkin lenfoma tedavisi için, uygulanan radyoterapi sonrası risk 10 kat artmaktadır. Benzer şekilde nöroblastom hastalarında iyot-131 (I-131) meta-iyodobenzilguanidin tedavisi sonrası tiroid kanseri için risk 10 kat artmaktadır (9). Radyasyon tedavisi, özellikle 10 yaş altı çocuklarda sonradan ortaya çıkan PTK'nin gelişmesinde en sık belirlenen nedendir (10). Çocukluk yaş döneminde tiroidin hücrel aktivite proliferasyonunun erişkinlere göre yüksek olması bunun en önemli sebebidir (11). Radyasyona bağlı tiroid kanseri gelişme riski 30Gy üzeri dozlarda, radyasyonun yüksek dozlarda hücre öldürme etkisi nedeniyle azalma göstermektedir (12).

DTK gelişmesine yönelik diğer faktör ise genetik yatkınlık olarak belirlenmiştir. Bu da genel olarak 2 ana kategoride incelenebilir.

1. Sendrom eşlik etmeyen ailesel tiroid kanseri, belirgin bir klinik fenotip ilişkisi olmayan ve eşlik eden tiroid dışı kanserlerin gelişme riski bulunmayan tiptir.

Ailesel medüller olmayan tiroid kanseri, iki veya daha fazla birinci dereceden akrabasının PTK veya FTK olması ve otozomal dominant yolla geçiş göstermesi ile ortaya çıkar. Sporadik olarak izlenen DTK'ye göre daha erken yaşta ve daha invaziv olarak izlenmektedir (13). Bu grupta henüz güvenilir bir *germline locus* bulunamamıştır.

2. Sendromik form, pek çok gende mutasyonun olduğu ve neticesinde tiroid kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu gruptur. Otozomal dominant olarak geçiş göstermektedir. Örneğin; ailesel adenomatosis polipozis kolide 30 yaş altında kadınlarda erkeklere nazaran 10 kat daha sık PTK (kribriform morular varyantı) gelişmektedir (14). PTEN Hamartom sendromunda, 20 yaş altındaki hastaların %35'inde multinodüler guatr zemininde DTK gelişmektedir (15). DICER1 sendromunda ise DTK görülmesi 16 kat yüksektir (16).

Diğer hastalarda ise DTK sporadik olarak belirli bir risk faktörü olmaksızın izlenmektedir. Bu hastalarda tiroid tümörögenesi ve progresyonu, BRAF, RAS, DICER1 ve PTEN'de somatik nokta mutasyonlar ile birlikte olmaktadır (17). Aynı zamanda RET, NTRK ve ALK'de gen füzyonları olup, MAPK ve PI3K ve AKT sinyal yollarında aktivasyon gelişmektedir (17). Bu değişiklikler sonucu RET/PTC, NTRK rearanjmanı ve BRAF nokta mutasyonu PTK'de sık izlenir. Öte yandan DICER1 mutasyonu ile PAX8-PPAR μ rearanjmanı FTK'de siktir. RAS, DICER1 ve PTEN mutasyonları tiroid tümörlerinde geniş bir spektrumda izlenmektedir (18). Pediatrik hastalarda RET/PTC ve NTRK füzyon genleri invaziv hastalık için artmış risk içermektedir. Ancak bu değişiklikler ile hastalığa bağlı artan mortalite arasında veri bulunmamaktadır (17). Yine benzer şekilde çocuklarda, erişkinlerin aksine, BRAF mutasyonu ile radyoaktif I-131 (RAI) tedavisinde dirençli hastalık ilişkisi bulunmamaktadır.

Klinik

Hastalar boyunda kitle, nodül, nefes alma güçlüğü veya hipertiroidi ile klinisyene başvururlardır. Tiroid nodülleri erişkinlerde sıklıkla (%19-68) izlenmekle birlikte nadiren malignite gösterirler, oysa çocukluk yaş grubunda nodül insidansı düşük olmakla birlikte (%4-7), soliter tiroid nodülü olan çocukların %26'sında malignite çıkmaktadır (2). Tiroid nodülü eşlik eden servikal lenfadenopati varlığında (özellikle sert, immobil ve seviye III, IV'te lokalize ise) malignite için önemli bir belirteçtir.

Tiroid nodülünün benign veya malign karakterde olması laboratuvar testleri ile kesin olarak belirlenemez. Genellikle hastaların tiroid fonksiyon testleri normaldir,

ancak yine de boyunda kitle ile başvuran çocuk hastalarda, serum TSH ve T4 seviyelerine bakılmalıdır. Suprese TSH seviyesi otonom fonksiyon gösteren nodül varlığını öngörebilir. Bu durum, erişkinlerde olduğu gibi çocuk hastalarda da malignite için düşük risk taşımaktadır (19).

Risk Sınıflaması

2015 yılında yayınlanan Amerikan Tiroid Derneği Kılavuzu (*American Thyroid Association - ATA*), pediatrik olgular için düzenlemeler getirmiş ve hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak (Tablo 1) gruplandırmıştır (20).

Düşük Risk Grubundaki Hastalar: Bu grupta hastalık tiroid bezine lokalize, servikal lenf nodlarına bilinen veya bilinmeyen yayılım göstermemiş (N0 veya Nx) veya insidental olarak santral kompartmanda (N1a) 5 veya daha az lenf nodunda metastaz göstermektedir. Primer tümörün invazyon potansiyelinin olmaması (minimal invaziv FTK) veya düşük olması (enkapsüle folliküler varyant PTK) veya düşük invazyon özelliğine sahip olması ve somatik onkogeni olan DTK (RAS, DICER1, PTEN) bu grup içerisinde yer almaktadır. Bu hastalar uzak metastaz için düşük riskli olmakla birlikte, cerrahi sırasında santral lenf nodu diseksiyonu yapılmamışsa rezidüel servikal hastalık riski vardır.

Orta Risk Grubundaki Hastalar: Mikroskobik veya belirgin ekstratiroidal hastalığı olan, unilateral veya bilateral boyun lenf nodu metastazı olan (N1b) veya yaygın (6-10 adet) (N1a) nodal tutulum olan hastalardır. Bu hastalar uzak metastaz için düşük riskli olmakla birlikte ekstratiroidal uzanım varken yetersiz lenf nodu

rezeksiyonu yapılmışsa, persistan servikal hastalık için risk taşımaktadırlar (21).

Yüksek Riskli Hastalar: Bilateral lenf nodu (N1b) tutulumu veya lokal invaziv hastalığı (T4 tümör) olan, uzak metastazı olan veya olmayan hastalardır. Bu gruptaki hastalara yeterli rezeksiyon uygulanmamışsa, persistan hastalık ve uzak metastaz için en yüksek riske sahip olan gruptur.

Görüntüleme

Tiroid ve boyun ultrasonografisi (US), tiroid morfolojisini ve lenf nodlarının durumunu en iyi değerlendiren radyolojik görüntüleme yöntemidir. Hem ATA, hem de Tiroid Görüntü Raporlama ve Veri Sistemi (*Thyroid Imaging Reporting and Data Systems - TI-RADS*) kriterleri (Tablo 2) kullanılarak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi daha ileri değerlendirme yapılacak nodüller tespit edilmektedir (22).

Hastalarda tespit edilen büyük, sert fikse nodüller malignite düşündürmelidir. US olarak malignite için şüpheli bulgular; 1 cm'den büyük nodüller, nodül sınırlarının irregüler olması, hipoekojenite, artmış vaskülerite, mikrokalsifikasyon ve eşlik eden patolojik adenopatidir. Solid nodüller kistik olanlara kıyasla daha fazla malignite riski taşımaktadırlar. Tiroid nodülü olan hastalarda mutlaka US ile boyun laterali de anormal lenf nodu varlığı açısından değerlendirilmelidir.

İİAB'ye gidecek nodüllerin seçiminde erişkinler için kullanılan kriterlerin çoğu pediatrik hastalar için geçerlidir. Ancak çocuklarda TI-RADS kriterleri kullanılarak yapılan iki retrospektif çalışmada, bu yöntemin pozitif öngörü değeri (%71) ve negatif öngörü değeri (%80)

Tablo 1. Risk seviyesine göre cerrahi sonrası hasta tedavi ve takibi (20)

Risk seviyesi	Tanımı	Cerrahi sonrası sınıflama	TSH seviyesi (amaçlanan)	Hasta takibi
Düşük	Hastalık tiroid bezine lokalize N0/Nx veya N1a (santral boyun lenf nodlarına 5'ten az, mikroskobik metastaz)	Tg seviyesi	0,5-1,0 mIU/L	US, post-op 6. ayda, sonra 5 yıl boyunca her yıl, Tg ölçümü, ilk 2 yıl boyunca 3-6 ay aralıkla sonra yıllık takip
Orta	Yaygın N1a veya minimal N1b hastalık	TSH-stimüle Tg seviyesi ve tanısal I-123 görüntüleme	0,1-0,5 mIU/L	US, post-op 6. ayda, sonra 5 yıl boyunca 6-12 ay aralarla Tg ölçümü, 3 yıl boyunca 3-6 ay aralarla, sonra yıllık takip RAİ tedavisi alan hastalarda TSH stimüle Tg ölçümü ve I-123 1-2 yıl içinde
Yüksek	Yaygın N1b veya lokal invaziv hastalık (T4 tümör), uzak metastazdan bağımsız olarak	TSH-stimüle Tg ve tanısal I-123 görüntüleme	<0,1 mIU/L	US, post-op 6. ayda, sonra 5 yıl boyunca 6-12 ay aralarla Tg ölçümü, 3 yıl boyunca 3-6 ay aralarla, sonra yıllık takip RAİ tedavisi alan hastalarda TSH stimüle Tg ölçümü ve I-123 1-2 yıl içinde

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, US: Ultrasonografi, RAİ: Radyoaktif I-131

ile değerlendirme şartlarının hastaların tamamına uygulanmasının yeterli olmadığı gösterilmiştir (23,24). Örneğin; lenf nodunun boyutu pediatrik hastaların İİAB seçimi için uygun değildir. O nedenle ATA'nın pediatrik kılavuzunda boyuttan ziyade vaskülarite, kalsifikasyon, solidite, perikapsüler nodül ve klinik ile değerlendirilmesi gerektiği ve bu şekilde hastaların İİAB kararının verilmesi gerektiği bildirilmiştir (25). Ayrıca, PTK'nin invaziv formu olan diffüz sklerozan alt tipinde tümörün, nodül oluşturmaksızın, diffüz mikrokalsifikasyon göstermesi ve boyun lenf nodlarına makroskopik metastaz yaptığı da akılda bulundurulmalıdır.

Tiroid fonksiyon testleri çocuk hastalarda genellikle normal izlenmekle birlikte, TSH supresyonu izlenen pediatrik olgularda hiperaktif nodüllerin varlığında malignite çıkması (%15-30) ve erişkin yaş grubuna göre daha fazla olması nedeniyle pediatrik hastalar tiroid sintigrafisi ile de değerlendirilmelidir (26).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İİAB sonuçları, sitopatolojik olarak Bethesda Sistemi ile değerlendirilmekte olup (27), şu tanısal kategorileri kullanmaktadır:

- I. Non-diagnostik
- II. Benign
- III. Önemi bilinmeyen atipi (ÖBA)
- IV. Folliküler neoplazi
- V. Malignite şüphesi
- VI. Malign

Pediatrik yaş grubunda ÖBA olarak değerlendirilenlerin %20'si, malignite için şüpheli olan olguların %58'i malign çıkmıştır. Yani Bethesda III ve IV olarak değerlendirilen pediatrik olguların malign çıkma olasılığı erişkinlere göre fazladır (28).

Non-diagnostik olarak sınıflandırılan biyopsilerin tekrarı en az 3 ay sonra, İİAB sonrası reaktif hücresel atipi etkisini bertaraf etmek için, yapılmalıdır.

Malignite tanısı alan veya malignite riski yüksek olan hastaların cerrahiye gitmeden önce, mutlaka boyun lenf nodlarının değerlendirilmesi yapılmalıdır. Genellikle bu amaç için boyun bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmakla beraber, kontrastlı yapılan tetkiklerde kullanılan iyot içerikli kontrastın daha sonra tedavi yönetiminde sıkıntı yaratma ihtimali nedeni ile boyun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirme önerilmektedir.

Ayrıca bazal serum Tiroglobulin (Tg) ve Tg antikor seviyesinin bakılması da önem taşımaktadır. Tg, normal tiroid hücresi ile tiroid kanser hücrelerinden salınmaktadır.

Son zamanlarda pediatrik hastalarda onkogen panelleri ve gen ekspresyon testleri de sıklıkla cerrahi öncesi kullanılmaktadır. Onkogen panelleri malignite riskini 19 yaş altındaki hastalarda yüksek doğrulukta göstermektedir. Endetermine İİAB materyalinde tiroid onkogen mutasyonu veya füzyonu (BRAF, RET/PTC, NTRK füzyonu) PTK için %100'e yakın doğrulukla sonuç vermektedir (29).

Cerrahi Yaklaşım

Pediatrik yaş grubunda tiroid cerrahisi yapan cerrahın olası komplikasyonları minimize etmek için deneyimli olması gerekmektedir. Deneyim olarak öngörülen ise yılda en az 30 pediatrik tiroid cerrahisi uygulamış olmasıdır. Her ne kadar yılda yapılan cerrahi sayısı cerrahın kalitesinin birebir göstergesi olmamakla birlikte, en azından cerrahın çocuk hastalarda nasıl bir klinik tablo ile karşılaşacağını ve hastalık ile ilgili yaşa göre nasıl yaklaşım yapacağını öngörmesi açısından önemlidir.

Tablo 2. TI-RADS değerlendirme kriterleri

	Sonografik patern	US özellikleri
TI-RADS 1	Normal	Nodül yok
TI-RADS 2	Benign	Saf kist Tamamen süngerimsi nodül
TI-RADS 3	Düşük risk	Oval, düzgün sınırlı izoekoik veya hiperekoik
TI-RADS 4	Orta risk	Oval düzgün sınırlı, hipoekoik, TI-RADS 5'te belirtilen diğer şüpheli bulguların hiçbirinin olmaması
TI-RADS 5	Yüksek risk	En az aşağıdakilerden birisi: -oval olmayan şekil -düzensiz sınır -mikrokalsifikasyon Belirgin hipoekojenite (ve solid)

TI-RADS: Tiroid görüntü raporlama ve veri sistemi, US: Ultrasonografi

Amaç kalıcı olabilecek cerrahi komplikasyonların sayısını minimize etmek ve %1-3'ü geçmemesini sağlamaktır (30,31). Operasyon öncesi yapılan tam ve doğru radyolojik görüntüleme ile her servikal seviyede en az 1 anormal lenf noduna ait doğru İİAB, cerrahi planlamada ve yetersiz diseksiyon sonrası reoperasyon gereksinimini önlemek için çok önemlidir. PTK, lenf nodu metastazı tipik olarak önce seviye 6, sonra seviye 2, 3, 4 ve nadiren seviye 5'e yaptığı bilinmektedir. Genellikle cerrahi öncesi US ile boyun değerlendirmesi yeterli olmaktadır. İyi değerlendirilemeyen alanların BT veya MRG ile görüntülenmesi önerilmektedir (31).

Cerrahi sırasında paratiroid hormon seviyesine bakılması hipoparatiroidinin önceden anlaşılmasını sağlayarak, erken dönemde kalsiyum ve kalsitrol başlanmasına olanak tanır. Böylece hastaların semptomatik olarak hipokalsemik hale gelmeleri engelleneceği gibi, hastanede kalış süreleri de kısalmaktadır.

ATA pediatrik kılavuzuna göre, PTK hastalarına total veya totale yakın tiroidektomi önerilmektedir (20). Bu önerinin nedeni hastalığın sıklıkla bilateral ve multifokal izlenmesindedir. Baumgarten ve ark.'nın (32) yaptığı bir çalışmada 172 kişilik pediatrik hasta grubunda hastaların %40'ında hastalığın bilateral olduğu ve cerrahi öncesi yapılan US'de %23 hastada bu durumun tespit edilmediği bildirilmiştir. Lobektomi yapılan hastalarda rekürrens %30 iken, total tiroidektomi olan hastalarda bu oran %6'dır (33). Lobektomi ile cerrahi remisyon, sadece non-invaziv veya mikroskopik invaziv hastalarda düşünülmelidir. Profilaktik boyun santral lenf nodu diseksiyonu, sitolojik olarak şüpheli pozitif veya Bethesda sınıflamasına göre IV veya V. kategoride olan hastalarda yapılması önerilmektedir (20). Tedaviye yönelik santral boyun diseksiyonu ise, cerrahi öncesi değerlendirmede santral veya boyun lateral lenf nodu metastazı saptanan hastalara yapılmalıdır. Lateral boyun diseksiyonu, sadece İİAB ile metastatik lenf nodu olduğu gösterilen hastalara yapılmalıdır, bu hastalarda diseksiyon yaparken tüm kompartmanın diseke edilmesi önerilmektedir (20). Yetersiz cerrahi, rekürrens riskini 10 kat artırmaktadır.

FTK'ye cerrahi yaklaşımda; minimal invaziv FTK için lobektomi cerrahi remisyon için yeterlidir, ancak yaygın invaziv FTK için total tiroidektomi ve mutlaka RAİ tedavisi önerilmektedir. Tıpkı erişkinlerdeki gibi, FTK tanısı alan çocukluk yaş grubunda sitoloji sıklıkla Bethesda III veya IV olmaktadır. O nedenle hastalara öncelikle tanısız lobektomi yapılmalıdır. Frozen değerlendirme bu grupta çok anlamlı olmamaktadır. Zira nodül kapsülünün

değerlendirilmesi, vasküler veya kapsüler invazyon varlığı açısından önem taşımaktadır (34).

Operasyon Sonrası Evreleme

Cerrahi sonucunda elde edilen veriler eşliğinde hastalar persistan hastalık ve rekürrens riski açısından gruplandırılmaktadırlar. ATA kriterlerine göre cerrahi sonrası düşük riskli hastalar TSH suprese iken ölçülen serum Tg değeri (Tg antikoru negatif halde iken) ile takip edilebilirler ve serum Tg'de izlenen artışlarda olası rekürrens açısından boyun US, toraks BT ve/veya tüm vücut iyot tarama (TVT) ile değerlendirilmelidirler. Tg antikoru pozitif olan olgularda Tg'de izlenen değişim daha az güvenilirdir. Bu değer yanında Tg antikoruındaki değişikliklerin takibi de önerilmekle birlikte daha az duyarlı bir yöntem olduğu akılda tutulmalıdır.

İntermediate veya yüksek riskli hastalarda TSH stimüle Tg ve gerekli durumlarda TVT ile RAİ tedavisi gerekliliği belirlenmelidir.

Radyoaktif İyot Tedavisi

RAİ tedavisi, cerrahi sonrası persistan hastalığı olan DTK hastalarda etkinliği yüksek, hedef odaklı bir tedavi yöntemidir. Son 50 yılda sıklıkla kullanılmıştır. Günümüzde RAİ tedavisi tüm cerrahi sonrası iyi diferansiye tiroid kanserli hastalara uygulanmayıp, rekürrens riski olan veya persistan hastalığı olanlara, yani orta ve yüksek riskli hastalara uygulanmaktadır.

Düşük riskli hastalarda postoperatif dönemde, TSH suprese durumdayken bakılan Tg değerleri ile boyun US'leri kontrol için yeterli olacaktır. Ancak US ve diğer anatomik görüntüleme yöntemlerinde belirgin bir anomali izlenmeksizin, serum Tg seviyesinde beklenmeyen bir artış olması durumunda stimüle Tg ile TVT yapılması önerilmektedir (35,36). Düşük riskli hastaların takibinde serum TSH seviyesi 0,5-1,0 mIU/L olarak sağlanmalıdır. Hastalık olmaması durumunda takipte postoperative dönemde önce 6. ayda, sonra 5 yıl boyunca yılda bir defa US yapılmalı, Tg seviyesi T4 replasmanı altında iken 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir bakılmalı, daha sonra yılda bir takip edilmelidir (Tablo 1).

İntermediate veya yüksek riskli hastalarda ise; TSH stimüle Tg seviyesi ve tüm vücut I-123 tarama sintigrafisi, rezidü veya metastatik hastalık tespiti için önerilmektedir. RAİ tedavi kararı bu tetkiklerin sonucuna göre verilmelidir. Stimüle TSH sırasında ölçülen Tg seviyesinin <2 ng/mL olması postoperatif hastalık olmadığını %95 doğrulukla öngörmektedir (37). Tg seviyesinin 2-10 ng/mL olması durumunda, yapılan I-123 testinde hastaların

tiroid lojunda aktivite olması, tümörün invaziv histolojiye sahip olması (diffüz sklerozan varyant PTK, solid varyant PTK, ileri invaziv FTK), ektranodal veya ekstratiroidal uzanım olması, lokal ileri hastalık olması gibi durumlarda RAİ tedavisi düşünülmelidir. Eğer Tg >10 ng/mL ise RAİ tedavisi endikasyonu bulunmaktadır (Tablo 1).

Hastalarda eğer makroskopik rezidü hastalık veya 1 cm'den büyük lenf nodu varsa hastaların RAİ tedavisi öncesi reoperasyona gitmesi sağlanmalıdır.

RAİ tedavisi pulmoner metastazı olan veya rezeke edilemeyen küçük hacimli rezidüel servikal hastalıklarda kullanılmaktadır (38). Kimi merkezlerde yaygın lokal hastalığı olan hastalara (N1a ve N1b) ek tedavi verilmemektedir (39). Uzak metastazı olan çocuk hastaların 1/3'de RAİ tedavisi sonrası persistan ama stabil hastalık varlığında progresyonsuz sürvi olduğu bildirilmiştir (40).

Hastalık olmaması durumunda orta riskli hastaların takiplerinde hasta TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L olması sağlanmalı, postoperative dönemde ilki 6. ayda olmak üzere, 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir boyun US, sonrasında daha az sıklıkla takip edilmelidir. Serum T4 replasmanı alırken 3 yıl boyunca her 3-6 ayda bir Tg bakılmalıdır. Daha sonra bu sıklık yılda bire indirilmelidir. RAİ tedavisi alan hastalarda TSH stimüle Tg ile tanısıl I-123 tüm vücut görüntülemesi 1-2 yıl yapılmalıdır.

Yüksek riskli hastalarda, hasta TSH düzeyinin 0,1 mIU/L altında olması sağlanmalı, postoperative dönemde ilki 6. ayda olmak üzere, 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir boyun US, sonrasında ise daha az sıklıkla takip edilmelidir. Serum T4 replasmanı alırken 3 yıl boyunca her 3-6 ayda bir Tg bakılmalıdır. Daha sonra bu sıklık yılda bire indirilmelidir. RAİ tedavisi alan hastalarda TSH stimüle Tg ile tanısıl I-123 tüm vücut görüntüleme 1-2 yıl yapılmalıdır (Tablo 1).

RAİ tedavisi hasta hipotiroid iken verilmektedir. İki hafta düşük iyotlu rejim sonrası serum TSH seviyesi >30 µIU/mL iken tedavi uygulanmalıdır.

Tedavi amacıyla verilen RAİ dozu ampirik olarak veya kemik iliği için doz sınırlayıcı dozimetri yapılarak verilebilir. Ampirik olarak tedavi verileceği zaman 2 seçenek vardır;

1. Erişkin vücut ağırlığına orantı yapılması sonrası hastalığın yaygınlığına göre belirlenen erişkin dozu ile çarpılması.

2. Lokal veya uzak hastalık olmasına göre mCi/kg olacak şekilde hesaplanır (1,0-3,0 mCi/kg).

Dozimetri uygulamasının, 10 yaş altındaki çocuklarda, diffüz akciğer metastaz varlığında ve daha önce

başka maligniteler nedeniyle radyoterapi almış olan hastalarda yapılması önerilir (41). RAİ tedavi sonrası 5.-7. günde yapılan tüm vücut taramanın, tanısıl tüm vücut görüntülemeye nazaran hastalığı görüntülemek için daha duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Bazı klinik durumlarda hastaların TSH seviyelerini stimüle etmek için süre uygun olmamaktadır. Bu durumlarda hastalarda rekombinan TSH (rTSH) kullanılmaktadır. Hastalara 24 saat arayla 2 defa 0,9 mg rTSH i.m olarak uygulanmakta, 3. günde p.o RAİ sonrası 5. günde TVT yapılmaktadır. Maksimum Tg seviyesi ikinci enjeksiyondan 48-72 saat sonra izlenmektedir. rTSH yan etkileri arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, ateş sayılabilir.

Çocukluk çağı kullanımında farklı bir dozaj uygulanmamakta olup, yeterli güvenlikle kullanıldığı gösterilmiştir (42).

RAİ Tedavisinin Yan Etkileri

Yaklaşık 5 dekattır kullanılan RAİ tedavisinin akut ve kronik yan etkileri bulunmaktadır. Her tedavi planlamasında olduğu gibi hastalar ve aileleri bu tedavinin yararları ve riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. Akut dönem yan etkileri; bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkilerin yanı sıra, sialoadenit, kserostomi, göz kuruluğu, nazolakrimal kanal tıkanıklığıdır. Yan etkileri azaltabilmek için, yeterli hidrasyon ile I-131 klirensinin artırılması önemlidir. Şeker ve limon stimülasyonunun tedavi sonrası 24. saatten itibaren yapılması önemlidir. Literatürde rTSH kullanımının yan etkileri azalttığına yönelik bir veri bulunmamaktadır. Hastaların beyaz küre (%57) ve trombosit (%44) sayılarında azalma tedaviden 1 ay sonra izlenmektedir, daha az olmakla birlikte eritrosit (%10) sayısında azalma 2. ayda olmaktadır. Genellikle ek bir tedavi verilmesine gerek kalmadan 3. ayda düzelmektedir. Uzun dönem kemik iliği depresyonu toksik dozlara çıkılmadığı sürece oldukça nadirdir (43).

RAİ-131 tedavisi alan ve her yaştaki hastaların bir arada olduğu bazı çalışmalarda tedavi sonrası ikincil malignite gelişme riskinin özellikle çocukluk çağında yüksek olabileceği bildirilmiştir. Hay ve ark. (33) radyasyon tedavisi (radyoterapi, radyum implantı ve RAİ) alan çocukluk çağındaki hastalarda genel popülasyona göre daha fazla ikincil kanserlerin (lösemi, mide, mesane, kolon, meme, tükürük bezi) geliştiğini göstermişlerdir. Rubino ve ark. (44) ikincil kanser gelişmesi için hastaların kümülatif 200 mCi (7,4 MBq), Rivkees ve ark. (43) ise

300 mCi (11,1 MBq) doz alması gerektiğini söyledikleri çalışmalar bulunmaktadır.

Pulmoner fibrozis gelişme riski ise nadir bir yan etkidir, diffüz pulmoner lezyonları olan hastalarda dahi düşük olup, 80 mCi retansiyon gösteren hastalarda bile %1'in altındadır.

RAİ tedavi sonrası gonadal hasarın hem kadınlarda hem de erkeklerde olduğu belirtilmiştir. Kırk yaş altı kadınlarda %17 oranında menstürel irregüleriteden bahsedilmekle birlikte uzun dönem fertilitate bozukluğu bildirilmemiştir (45). Erkeklerde testisler postpubertal dönemde iyonizan radyasyona prepubertal döneme göre daha hassastırlar. Hastalarda doza bağlı geçici oligospermi ve yüksek folikül uyarıcı hormon seviyeleri izlenmektedir (46). Yan etkiler geçici olmakla birlikte, 400 mCi üzeri kümülatif doz alacak hastaların sperm bankasına başvurmaları önerilmektedir. Hem kadınlarda hem de erkeklerde radyasyona maruziyet iyi hidrasyon, sık idrara çıkma ve konstipasyonun önlenmesi ile azaltılabilir.

Radyoaktif İyot Tedavisi Regülasyonları

RAİ tedavisi ile ilgili olarak hasta ve hasta yakınlarını bilgilendirirken, hastaların bu tedaviyi hastanede yatarak alacakları ve üzerlerindeki aktivitenin 30 μ Sv/saat (600 MBq) altına inince taburcu olabilecekleri belirtilmelidir. Hasta yakınlarının 5mSv (500 mRem) ve toplum üyelerinin 1 mSv (100 mRem) radyasyon maruziyeti olabileceği bildirilmiştir. Son çalışmalarda yeterli bilgilendirme ve kurallara uyum ile hastaların 75-150 mCi (2800-5600 MBq) tedavi alırken radyasyon maruziyetinin çok az olduğu gösterilmiştir.

Levotiroksin (TSH Supresyon) Tedavisi

DTK'nin TSH stimülasyonu sırasında Tg salınımı yapması ve büyüme göstererek yanıt vermesi tam tersi şekilde TSH supresyonu ile cerrahi sonrası hastalık kontrolünün sağlanabileceğini düşündürmüştü ve bu hastaların takibinde kullanılması gerekliliğini getirmiştir. ATA Kılavuzu'na göre hastaların risk gruplarına göre (Tablo 1) TSH seviyeleri levotiroksin ile sağlanmalıdır. Buna göre TSH seviyeleri, düşük risk grubundaki hastalar için 0,5 to 1,0 mIU/L, orta risk grubunda 0,1 to 0,5 mIU/L, yüksek risk grubunda 0,1 mIU/L olmalıdır. Takip boyunca hastalık tekrarı izlenmemesi durumunda serum TSH seviyesi normal sınırlara çekilebilir.

Pediyatrik hastaları uzun süre TSH supresyonunda tutulması halinde bazı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bunlar, büyümede hızlanma, ileri kemik yaşı, azalan

kemik mineral içeriği yanı sıra akademik performansta azalma, taşikardi ve hipertiroididir.

Çocukluk Yaş Grubunda Mikropapiller Tiroid Kanseri

Erişkinlerde tespit edilen subsantimetrik tiroid nodüllerinde US olarak da düşük risk olması durumunda DTK için oldukça düşük risk içermektedirler ve insidental olarak tespit edilen bu nodüller için genellikle İİAB gerekmemektedir. Ancak risk papiller mikrokarsinomları (PMK) kaçırılmaktadır. Tanım olarak PMK \leq 1 cm tümörlerdir. Erişkinlerde %3,5'i büyür ancak 40 yaş altında bu oran %8,9'dur. Lenf nodu metastazı ise PMK'de 19 yaş altında çok fazladır (%72) (47). Bu nedenle subsantimetrik tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi çocukluk yaş grubunda önemlidir.

Persistan ve Tekrarlayan Hastalık

RAİ tedavisi verilen hastalar genellikle tedaviye iyi yanıt vermekle birlikte, çocukluk yaş grubunda sıklıkla hastalığın nüksü veya persistan olduğu bildirilmiştir. Servikal lenf nodları tekrarlayan ve persistan hastalık için en sık lokasyondur. Eğer makroskopik hastalık tespit edildiye cerrahi önceliklidir. Çocuklarda iyot duyarlı, küçük hacimli servikal hastalık varlığında hasta bazında RAİ tedavisi önerilebilir (48). Alternatif olarak lokasyon ve lenf nodu boyutuna göre US eşliğinde perkütan etanol veya radyofrekans ablasyon da boyun metastazı tedavisinde önerilebilir (48). Bu yöntemlerin başarısının %70-98 olduğu gösterilmiştir (48,49).

Akciğerler hem uzak metastaz varlığında, hem de persistan ve tekrarlayan hastalık söz konusu olduğunda en sık etkilenen organlardır (40,49,50). İyot duyarlı akciğer metastazlarında, daha önce tedaviye yanıt veren, ancak persistan hastalık gösteren çocuklarda, yeniden RAİ tedavisi planlanacaksa bunun son RAİ tedavisi üzerinden en az 12 ay sonra yapılması önerilmektedir (40). Ayrıca bu hastalarda yeniden tedavi uygulanacaksa serum Tg seviyesinde azalma izlenmiş olmalıdır. Akciğer metastazı olan çocuk hastaların 1/3 de RAİ tedavisine yanıt vermeyen persistan veya progresif hastalık izlenmektedir (50).

İyot Tedavisine Dirençli Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarda Sistemik Tedavi

Pediyatrik hastaların küçük bir kısmında RAİ tedavisine direnç izlenmektedir. RAİ tedavisine refraksiyon geliştiğini söylemek için; metastazlarda RAİ tedavisi sırasında veya

sonrasında tutulum olmaması, metastazların bir kısmında tutulum olurken bir kısmında olmaması, metastazlarda RAİ tutulumu olmasına rağmen progresyon olması gerekmektedir.

Erişkinlerde sistemik tedavi başlatmak için gereken kriterler şunlardır; tümörün 1-2 cm olması ve tümör yükünün fazla olması, RECIST kriterlerine göre 12 ay içerisinde progresyon olması ile semptomatik hastalık ve lokal komplikasyon riski olmasıdır (51,52).

Pediyatrik hasta grubunda sistemik tedaviyi başlatmak için yaşa özel kriterler bulunmamaktadır. Erişkinlerde kabul edilen kriterler bu yaş grubu için de geçerlidir.

Sistemik tedavide kullanılan ajanlar, tirozin kinaz reseptörlerini veya MAPK ve PI3K sinyal yolağındaki protein kinazları hedef almaktadırlar. Tirozin kinaz inhibitörleri vasküler endotelial growth faktör reseptörü, epitelyal growth faktör reseptörü, fibroblast growth faktör reseptörü, trombosit growth faktör reseptörü ve RETi hedef alırlar. Hali hazırda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından DTK tedavisi için kabul edilen ilaçlar sorafenib ve lenvatinib'tir (53). Bu ilaçlar hastalık progresyonunu yavaşlatıp, tümör yükünü azaltmaktadırlar. Erişkinlerde etkileri geçici olup, pek çok yan etki göstermektedirler (52). Çocuklarda ise birkaç olgu takdimi dışında literatürde tedavinin ne zaman başlanacağı veya hangi tedavilerin verileceğine dair yeterli veri henüz bulunmamaktadır (54,55). Yeni onkogen spesifik hedef inhibitörleri daha az toksisite ve daha fazla etkinlik ile moleküler değişiklik yapma mekanizması ile kullanılmaya başlanmıştır. RET, NTRK ve ALK füzyon genleri ile BRAF mutasyonu içeren tümörlerde Larotrectinib selektif NTRK inhibitörü olup, pediyatrik hastalarda kullanımı başlamıştır.

Sonuç

Pediyatrik yaş grubunda DTK nadir izlenmektedir, ancak mortalitesi düşük olmakla birlikte uzun süre morbidite problemleri ile uğraşmak gerekmektedir. Bu nedenle hastalığın çocukluk yaş grubuna özel farklılıklarının bilinmesi hem tanıda hem de tedavide önemlidir.

Kaynaklar

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2014 Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014.
2. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines. *Semin Nucl Med* 2016;46:147-164.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (Eds.) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2019.
4. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009;156:167-172.
5. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:165-184.
6. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, et al. Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis. *Endocr J* 2013;60:637-642.
7. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's Disease and Thyroid Cancer in Children: Are They Associated? *Front. Endocrinol* 2018;9:565.
8. Ahn HS, Auvinen A, Bauer AJ, et al. Thyroid health monitoring after nuclear accidents. *Lyon France WHO*, 2018;1-129.
9. Clement SC, van Eck-Smit BL, van Trotsenburg AS, Kremer LC, Tytgat GA, van Santen HM. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with 131I-Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1833-1838.
10. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2356-2362.
11. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation a pooled analysis of 7 studies. *Radiat Res* 1995;141:259-277.
12. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat Res* 2012;178:365-376.
13. Capezone M, Marchisotta S, Cantara S, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1075-1081.
14. Martayan A, Sanchez-Mete L, Baldelli R, et al. Gene variants associated to malignant thyroid disease in familial adenomatous polyposis: a novel APC germline mutation. *J Endocrinol Invest* 2010;33:603-606.
15. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Life time cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:400-407.
16. Stewart DR, Best AF, Williams GM, et al. Neoplasm Risk Among Individuals with a Pathogenic Germline Variant in DICER1. *J Clin Oncol* 2019;37:668-676.
17. Bauer AJ. Molecular Genetics of Thyroid Cancer in Children and Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:389-403.
18. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel)* 2019;10:723.
19. Ly S, Frates MC, Benson CB, et al. Features and Outcome of Autonomous Thyroid Nodules in Children: 31 Consecutive

- Patients Seen at a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3856-3862.
20. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015;25:716-759.
 21. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017;27:751-756.
 22. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
 23. Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, van der Kaay DCM, Moineddin R, Wasserman JD. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol* 2018;48:74-84.
 24. Lim-Dunham JE, Toslak IE, Reiter MP, Martin B. Assessment of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System for Thyroid Nodule Malignancy Risk Stratification in a Pediatric Population. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212:188-194.
 25. Jatana KR, Zimmerman D. Pediatric thyroid nodules and malignancy. *Otolaryngol Clin North Am* 2015;48:47-58.
 26. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:823-830.
 27. Ali SZ, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions Criteria and Explanatory Notes. New York, Springer 2010.
 28. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2012;120:342-350.
 29. Buryk MA, Monaco SE, Witchel SF, et al. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1697-1700.
 30. Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS. Surgical management of pediatric thyroid disease: Complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume Pediatric Thyroid Center. *J Pediatr Surg* 2019;54:1969-1975.
 31. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2015;25:3-14.
 32. Baumgarten H, Jenks CM, Isaza A, et al. Bilateral papillary thyroid cancer in children: Risk factors and frequency of postoperative diagnosis. *J Pediatr Surg* 2020;55:1117-1122.
 33. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg* 2010;34:1192-1202.
 34. Lin JD, Chao TC, Chen ST, Huang YY, Liou MJ, Hsueh C. Operative strategy for follicular thyroid cancer in risk groups stratified by pTNM staging. *Surg Oncol* 2007;16:107-113.
 35. Lazar L, Lebenthal Y, Segal K, et al. Pediatric Thyroid Cancer: Postoperative Classifications and Response to Initial Therapy as Prognostic Factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1970-1979.
 36. Pires BP, Alves PA Jr, Bordallo MA, et al. Prognostic Factors for Early and Long-Term Remission in Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma: The Role of Sex, Age, Clinical Presentation, and the Newly Proposed American Thyroid Association Risk Stratification System. *Thyroid* 2016;26:1480-1487.
 37. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2013;153:828-835.
 38. Brink JS, van Heerden JA, McIver B, et al. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery* 2000;128:881-886.
 39. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:773-803.
 40. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on (131I) therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:651-655.
 41. Lassmann M, Hänscheid H, Verburg FA, Luster M. The use of dosimetry in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:107-115.
 42. Lau WF, Zacharin MR, Waters K, Wheeler G, Johnston V, Hicks RJ. Management of paediatric thyroid carcinoma: recent experience with recombinant human thyroid stimulating hormone in preparation for radioiodine therapy. *Intern Med J* 2006;36:564-570.
 43. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev* 2011;32:798-826.
 44. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-1644.
 45. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002;78:92-93.
 46. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer* 2011;117:2301-2310.

47. Pazaitou-Panayiotou K, Iliadou PK, Mandanas S, et al. Papillary thyroid carcinomas in patients under 21 years of age: clinical and histologic characteristics of tumors ≤ 10 mm. *J Pediatr* 2015;166:451-456.
48. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and ^{131}I therapy. *Surgery* 2013;154:1448-1454.
49. Kim SY, Kim SM, Chang H, et al. Long-term outcomes of ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:3497-3501.
50. Pawelczak M, David R, Franklin B, Kessler M, Lam L, Shah B. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following ^{131}I treatment: a systematic review. *Thyroid* 2010;20:1095-1101.
51. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:209-223.
52. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
53. Rao SN, Cabanillas ME. Navigating Systemic Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma: From Standard of Care to Personalized Therapy and Beyond. *J Endocr Soc* 2018;2:1109-1130.
54. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, et al. Response to Lenvatinib in Children with Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2018;28:1450-1454.
55. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:407-412.