Rev Esp Endocrinol Pediatr 2026; Volumen 17 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2026.May.1090

AVANCES EN TIROIDES

Actualización de la Guía Clínica para el manejo del carcinoma tiroideo diferenciado pediátrico

Update of the Clinical Guidelines for the Management of Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma

Paula Casano Sancho

Especialista en Endocrinología Pediátrica. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; Profesora asociada de Pediatría. Universitat de Barcelona

Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en la edad pediátrica (CDTP), en menores de 18 años, presenta una prevalencia muy inferior a la del adulto. Su supervivencia es muy alta, superior al 98-99% a los 5 años, lo que lo diferencia del CDT en el adulto. Sin embargo, se asocia con un mayor riesgo de afectación ganglionar (entre un 50 y un 70% de los casos), y de metástasis pulmonares (hasta en un 30% de los pacientes). En la última década se avanzado mucho en el conocimiento sobre la biología del CDT en esta etapa, gracias a nuevos datos que tenemos a través de la genética molecular. Se está describiendo cómo las alteraciones somáticas observadas en los niños en el CDT difieren del CDT en adulto; como ejemplo, la mutación en *BRAF-V600,* que es la alteración más frecuente el adulto, solo se encuentra en un 30% de las series pediátricas, y las fusiones/reordenamientos en *RET/NKTS* son las alteraciones predominantes; también se han descrito con más frecuencia que en el adulto alteraciones somáticas y germinales en *DICER* o *PTEN* en las series pediátricas.

Probablemente, en el CDTP, no podemos hacer recomendaciones por edad simplemente, dado que hay CDT en adolescentes que se comportan con una biología propia del CDT pediátrico y otros casos que se comportan de forma similar al CDT del adulto.

En cuanto a las guías internacionales para el tratamiento del CDT, actualmente disponemos de recomendaciones específicas en pediatria, a diferencia de las primeras guías publicadas en 2006-2009 por la American Thyroid Association (ATA), en las que únicamente se hacía una breve recomendación para la edad pediátrica, considerando a todos los pacientes menores de 15 años como pacientes de alto riesgo para la actitud terapéutica. El aumento del conocimiento en el CDTP llevó a publicar por primera vez unas guías centradas en los menores de 18 años por la ATA en 2015. Posteriormente se han publicado sucesivas guías nacionales e internacionales, como la de la European Thyroid Association (ETA) en 2022, las de la British Thyroid Association en 2022 y las *Netherlands recommendations* en 2020. En dichas guías, los mismos autores puntualizan que muchas de las recomendaciones que se realizan son opiniones de expertos, dado que no pueden estar basadas en datos científicos con alta evidencia, debido a la limitación de que las cohortes publicadas en el paciente pediátrico son escasas y con un número de pacientes reducido por su baja prevalencia. Es importante también remarcar que encontramos entre las diferentes guías publicadas muy recientemente discrepancias en algunas recomendaciones, y probablemente ello se debe a que dichas recomendaciones están basadas en opiniones de expertos y no siempre basándose en datos científicos probados. Por ello, precisaremos trabajos prospectivos y colaborativos internacionales que nos

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

permitan tener datos de un mayor número de pacientes a largo plazo.

Actualización en pruebas de imagen en el cáncer diferenciado de tiroides pediátrico

La ecografía sigue siendo el mejor método diagnóstico para describir las características de un nódulo tiroideo, así como las adenopatías sospechosas. En los últimos años se ha propuesto para el CDT del adulto, por el American College of Radiology, una estratificación que nos permite categorizar el riesgo de estar ante un nódulo maligno o de alto riesgo y recomendar la realización de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Este algoritmo tiene cinco categorías en el *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TIRADS); según la puntuación obtenida se asocia a mayor riesgo de malignidad y se aconseja realizar una PAAF. Esta clasificación permite en adultos disminuir el número de PAAF innecesarias, pero también se pierde sensibilidad. Hay que mencionar que este sistema no se ha establecido de forma firme que sea igual de sensible y específico si lo aplicamos en población pediátrica. Posteriormente ha surgido otras propuestas, como EURO-TIRADS (European Thyroid Association), cuya diferencia es que priorizan las características del nódulo sobre el tamaño, por lo que en nódulos con características de riesgo, como bordes irregulares, microcalcificaciones sospechosas, aumento vascularización, etc., se puntúa como alto riesgo y se indicaría una PAAF en tamaños de nódulos inferiores. En los niños hemos de considerar las características sobre el tamaño, dado que el tamaño de la tiroides cambia con la edad. Este último modelo se asemeja más a una propuesta que se ha hecho posteriormente específicamente pediátrica, aunque precisamos más estudios para confirmar la sensibilidad y especificidad de estos en población infanto-juvenil (Tabla 1).

Actualización en anatomía patológica

En el año 2022 se publicó la nueva guía de la Organización Mundial de la Salud para tumores endocrinos (5.ª edición). Como nuevo concepto, la estirpe celular y la biología molecular guían la clasificación de cánceres de tiroides y cuello. En esta nueva guía se categoriza a los tumores de tiroides que se consideran derivados de células foliculares, dividiéndolos en tres categorías: benignos, de bajo riesgo y malignos; y se introduce el concepto de alto grado. Asimismo, se incorpora la genética molecular en dichas clasificaciones y se sustituye el término variante por subtipo para diferenciarlo de las variantes genéticas.

En las formas benignas, el conocido como bocio multinodular, hiperplasia nodular o nódulo coloide como ejemplos, se sustituye por enfermedad folicular nodular benigna, con fenotipo *RAS like.* La neoplasia no invasiva folicular con cambios nucleares papilares se considera una neoplasia de bajo riesgo junto con los tumores con potencial de malignidad incierto tipo *RAS like,* al igual que tumores tiroides de potencial de malignidad incierto y tumor trabecular hializante. El microcarcinoma papilar deja de ser un subtipo de CDT.

Las formas malignas se dividen en: carcinoma folicular *(RAS-like),* carcinoma papilar *(BRAF-v 600-like),* tumor folicular invasivo variante papilar y tumor oncocítico; y las formas malignas de alto grado en: carcinoma folicular de alto grado, carcinoma diferenciado de alto grado, carcinoma tiroideo pobremente diferenciado y

Tabla 1. Sistemas de clasificación ecográfica para nódulos tiroideos (adultos-niños).

Sistema	Categorías de riesgo	Criterios ecográficos principales	Umbral para PAAF en pediatría	Sensibilidad/ especificidad	Ventajas	Limitaciones
ACR-TIRADS	TR1-TR5 (benigno a altamente sospechoso)	Valoración Cuantitativa Puntuación (0-7) Composición, ecogenicidad, forma, márgenes, calcificaciones	TR3 ≥ 1,5 cm, TR4 ≥ 1 cm, TR5 cualquier tamaño (ajustado en pediatría)	Sensibilidad: 76-84%; especificidad: 50-64%	Reduce biopsias innecesarias, buena reproducibilidad	Puede omitir malignidades pequeñas si no se ajusta el tamaño Falta validación en pediatría
EU-TIRADS	EU-TIRADS1-5 (benigno a alto riesgo)	Valoración cualitativa Ecogenicidad, forma, márgenes, microcalcificaciones	EU-TIRADS4 ≥ 1 cm, EU-TIRADS5 cualquier tamaño (ajustado en pediatría)	Sensibilidad: 73-100%; especificidad: 25-57%	Alta sensibilidad, útil en combinación con factores clínicos	Baja especificidad, tendencia a indicar PAAF en nódulos benignos Falta validación en pediatría
TIRADS pediátrico	TR1-TR5 (adaptado)	Igual a ACR-TIRADS, pero con umbrales de tamaño ajustados y factores clínicos	TR3 ≥ 1,5 cm, TR4 ≥ 1 cm, TR5 cualquier tamaño, considerar factores de riesgo clínico	Sensibilidad y especificidad mejoradas respecto a sistemas adultos	Disminuye biopsias innecesarias, mantiene alta sensibilidad	Requiere validación multicéntrica, aún en desarrollo Falta validación en pediatría

carcinoma derivado de células foliculares de alto grado (necrosis y/o mitosis mayor de 5 mm^2).

Novedades en la aplicación de estudios genéticos en la práctica clínica

La introducción de la genética en la valoración del CDTP nos ayudará probablemente a entender la biología del CDT en los niños y es de indudable interés. En las series publicadas recientemente, se ha demostrado cómo las mutaciones puntuales en *BRAF* y *RAS* son mucho menos frecuentes que en el adulto, y las fusiones/reordenamientos en *RET/RAS* son mucho más frecuentes en los niños, lo que podría explicar su comportamiento diferente. Aunque es de gran interés en el ámbito de la investigación, las últimas guías ATA 2015 y ETA 2022 no recomiendan la realización de test moleculares en la práctica clínica de rutina, dado que, a diferencia de en los adultos, en los nódulos con citologías indeterminadas, el riesgo de malignidad se sitúa en más del 30% en el CDTP. Existe, sin embargo, otro punto de interés para su aplicación en la práctica clínica, que será su implicación en las terapias dirigidas, que recientemente se han aprobado en niños > 12 años y son de gran interés para pacientes con enfermedad extensa y resistentes al yodo.

Actualización en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides en la edad pediátrica

Las diferentes guías publicadas desde la de la ATA 2015 tienen en común que proponen estratificar a los pacientes según el grado de afectación (tumor, invasión y afectación ganglionar) en varias categorías, lo que nos permite individualizar el tratamiento y seguimiento. Las guía de la ATA ya puntualizan que en el CDTP, cuando hablamos de 'riesgo', se refiere al riesgo de recaída del paciente, más que a la mortalidad, dado que esta es casi inexistente en la edad pediátrica. Sin embargo, el riesgo de recaída es alto a lo largo de la vida del paciente pediátrico, y probablemente estos pacientes son los que deberíamos poder identificar para realizar tratamientos dirigidos y personalizados.

Cirugía: en todas las guías pediátricas por ahora se propone la tiroidectomía total como la mejor opción para el CDTP, principalmente en el CDT papilar, dado que tiene una mayor proporción de multifocalidad y bilateralidad, así como de afectación ganglionar. La tiroidectomía nos permite hacer un seguimiento con el marcador de la tiroglobulina sérica, así como realizar tratamiento ablativo con I^{131}. Aunque en las guías más recientes publicadas para el adulto (ATA 2025) se ha introducido la opción de hemitiroidectomía para los casos de bajo riesgo, por ahora, esta opción no está incorporada en las guías pediátricas actuales, aunque se apunta como una posibilidad para algunos tumores pequeños de bajo riesgo en la guía de la ETA 2022, no está establecido de forma firme. En el caso del CDT folicular, las propias guías puntualizan que, debido a su baja prevalencia, no se puede hacer una propuesta firme con evidencia científica por los datos limitados que poseemos en población pediátrica. En el CDT folicular se debe valorar caso por caso; si el paciente presenta un tumor mayor de 4 cm, angioinvasión (> 3 vasos) o invasión local, se propondría hacer una tiroidectomía y asociar I^{131}, mientras que, en los casos menos agresivos, una hemitiroidectomía podría ser válida, dado que el CDT folicular es menos agresivo que la forma papilar.

Vaciamiento ganglionar profiláctico: existe debate sobre si esta medida mejora el riesgo de recaídas, pero, por el momento, el vaciamiento central al menos del lado afecto del tumor es por ahora la actitud recomendada, principalmente en tumores grandes, con invasión de cápsula o agresivos, siendo individualizado en los tumores menos agresivos. Se ha de equilibrar el riesgo/beneficio de recaída frente a una mayor morbilidad asociada a la cirugía más extensa.

Vaciamiento ganglionar terapéutico: se recomienda un vaciamiento reglado si existe alta sospecha prequirúrgica por ecografía y/o PAAF, tanto de afectación del compartimento central como del laterocervical. El vaciamiento laterocervical se recomienda si es posible tras confirmación precirugía con PAAF previa.

Actualización en tratamiento con I131: el tratamiento ablativo con I^{131} es un tratamiento muy eficaz para el CDTP. Los pacientes pediátricos son más sensibles a este tratamiento, lo cual puede explicar su mejor pronóstico sobre los adultos que presentan con mayor frecuencia resistencia al yodo. Por ello se recomienda en casos con enfermedad locorregional, metástasis a distancia que capten yodo o afectación extensa. Sin embargo, entre las novedades en el tratamiento del CDTP está seleccionar a los pacientes que realmente se van a beneficiar de él y obviarlo en pacientes de bajo riesgo. En el escenario ya de la medicina de precisión, gracias a la biología molecular probablemente podremos identificar los casos que serán radiosensibles, evitando el tratamiento en los que no será beneficioso. Los últimos años se ha incorporado la estimulación previa a la ablación con análogos como Thyrogen®; a pesar de ser adaptada de la práctica del adulto, datos preliminares parecen mostrar que es una estimulación segura y eficaz, junto con la dieta baja en yodo previa al tratamiento.

Actualización en el seguimiento

En las guías se reconoce que ningún sistema de clasificación pronóstica se ha validado en niños, y que se extrapola de la clasificación del adulto. Tras la cirugía en las recomendaciones de la ATA 2009, se clasificaba a los pacientes con CDT según la American Joint

Committee on Cancer TNM Classification System for Differentiated Thyroid Carcinoma, pero ello sólo permitía hacer dos grandes grupos de pacientes (con o sin metástasis a distancia)

Las guía para CDTP ATA 2015 recomendó por primera vez estratificar a los pacientes pediátricos en grupos de riesgo para establecer el tipo de seguimiento que se debe realizar.

Así, se clasifican en tres grupos: bajo riesgo (tiroides/N0 o microscópico), riesgo medio (N1a: afectación ganglionar extensa o mínima N1b), alto riesgo (N1b afectación ganglionar extensa, extratiroideo o metástasis a distancia). En función del grupo, recomienda una supresión mayor con tratamiento supresor con L-tiroxina y un seguimiento más intensivo.

La valoración posquirúrgica en las primeras 12 semanas se hará en función de la categoría de riesgo con tiroglobulina estimulada ± rastreo con I^{123}; con los datos recogidos se puede indicar el tratamiento a seguir poscirugía: se marca la necesidad de tratamiento con I^{131} o nueva cirugía. En cuanto al seguimiento, el riesgo de recaídas es elevado, hasta el 30-38% de los casos, y puede acontecer a muy a largo término, de modo que se requiere un seguimiento durante toda la vida. En cuanto a la periodicidad de estas pruebas, en las guías difieren discretamente (cada 6 meses durante los primeros 3 años según la ATA y anualmente los primeros 5 años según la ETA) (Tabla 2, Fig. 1).

Novedades: terapias dirigidas

Los nuevos inhibidores de la tirosincinasa que bloquean múltiples receptores tirosincinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogenia, como VEGFR, PDGFR, RET o c-MET, algunos de ellos dirigidos selectivamente contra las alteraciones de *RET* o *NTRK,* ya han obtenido la aprobación de la Food and Drug Administration y de la Agencia Europea de Medicamentos para pacientes adultos. Algunos de estos fármacos también se han aprobado en mayores de 2 años muy recientemente. El grupo de expertos que elaboraron la guía pediátrica ETA 2022 para el tratamiento del CDTP consideran que estos fármacos podrían usarse en niños en ciertos casos: refractariedad al I^{131}, y en tumores de gran volumen, con progresión significativa y que no fueran abordables quirúrgicamente. Existe todavía una experiencia limitada en su uso en el CDTP, pero los resultados preliminares son esperanzadores.

Futuro

En los próximos años tenemos el reto de promover estudios internacionales que nos permitan evaluar a cohortes de mayor número de pacientes. Es fundamental, dada la baja prevalencia del CDTP, y con ello podremos tener una mayor evidencia científica. En esta nueva etapa, en la que vamos a implementar un seguimiento y un tratamiento personalizados, debemos valorar si esta estrategia podrá mantener la baja

Tabla 2. Seguimiento según la estratificación de riesgo (ATA 2015).

Riesgo	Características de la enfermedad	Objetivo de tirotropina	Estudios de imagen	Seguimiento con tiroglobulina	Otros estudios
Bajo	Enfermedad macroscópicamente confinada a la tiroides con N0/Nx o pacientes con enfermedad N1a incidental (metástasis microscópica a un pequeño número de ganglios centrales del cuello)	0,5-1,0 mIU/L	Ecografía a los 6 meses postoperatorios y luego anual durante 5 años	Tiroglobulina en tratamiento con LT4 cada 3-6 meses durante 2 años y luego anual	—
Intermedio	N1a extenso o enfermedad N1b mínima	0,1-0,5 mIU/L	Ecografía a los 6 meses postoperatorios, luego cada 6-12 meses durante 5 años y después con menor frecuencia	Tiroglobulina en LT4 cada 3-6 meses durante 3 años y luego anual	Tiroglobulina estimulada con tirotropina alfa (análogo de TSH) y gammagrafía diagnóstica con ^{123}I en la mayoría de los pacientes. Considere en 1-2 años si fueron tratados con ^{131}I
Alto	Enfermedad regionalmente extensa (N1b extenso) o enfermedad localmente invasiva (tumores T4), con o sin metástasis a distancia	<0,1 mIU/L	Ecografía a los 6 meses postoperatorios, luego cada 6-12 meses durante 5 años y después con menor frecuencia	Tiroglobulina en LT4 cada 3-6 meses durante 3 años y luego anual	Tiroglobulina estimulada con tirotropina alfa y gammagrafía diagnóstica con ^{123}I en todos los pacientes. Considere en 1-2 años si fueron tratados con ^{131}I

Fuente: Francis et al. Thyroid 2015; 25: 716-59.

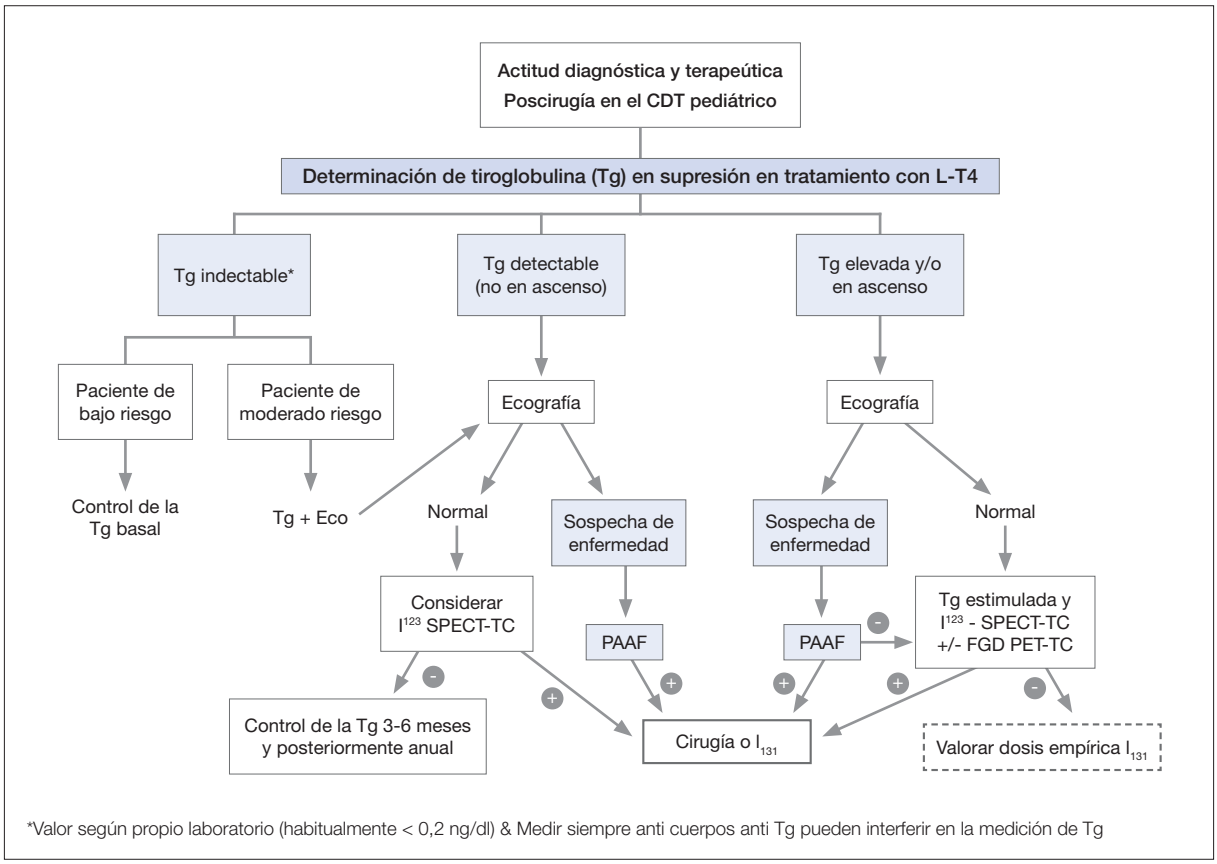


Figura 1. Seguimiento en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT). Actitud diagnóstico-terapéutica poscirugía en el CDT. Adaptado de P. Casano de Lebbink CA et al. Eur Thyroid J 2022.

mortalidad del CDTP, con una optimización en la elección de los tratamientos y, a su vez, una minimización de los efectos secundarios.

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 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, Friborg 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: 1128-33.

8. Nikiforov YE, Ohori 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. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. Curr Opin Oncol 2008; 20: 59-65.

12. Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, Cabanillas ME, et al. Distant metastases from childhood differentiated thyroid carcinoma: clinical course and mutational landscape. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: e1683-97.

13. Bal CS, Garg A, Chopra S, Ballal S, Soundararajan R. Prognostic factors in pediatric differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastases. J Pediatr Endocrinol Metab 2015; 28: 745-51.

14. 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.

15. 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.

16. Spinelli C, Rallo L, Morganti R, Mazzotti V, Inserra 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Jarzab B, Handkiewicz Junak D, Włoch J, Włoch J, Kalemba B, Roskosz J, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. Eur J Nucl Med 2000; 27: 833-41.

25. 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.

26. Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, et al. I-131 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. Verburg FA, Van Santen HM, Luster M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. Onco Targets Ther 2016; 10: 165-75.

31. 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: 6553-6555.

32. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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: 169-74.

37. 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.

38. 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.

39. 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; 705-14 [published correction appears in Lancet Oncol 2018; 19: e229].

40. Morgenstern DA, Casanova M, van Tilburg CM, Ziegler DS, Campbell M, Carens Watt T, et al. Safety and efficacy of selpercatinib in pediatric patients with RET-altered solid tumors: Updated results from LIBRETTO-121. J Clin Oncol 2024; 42: 10022.

41. Majeed AK, Satapathy S, Ballal S, Bal C. Dynamic risk stratification for predicting long-term outcomes in pediatric differentiated thyroid cancers. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108: e208-15.

42. Lee DH, Cho YJ, Won JK, Lee SB, Choi YH, Jung KC, et al. Pediatric thyroid nodules: K-Tirads/Acr TI-RADS Pediatric-specific biopsy cutoff incorporating clinical risk factors. Radiology 2025; 315: e241015.

43. Tuli G, Munarin J, Scollo M, Quaglino F, De Sanctis L. Evaluation of the efficacy of EU-TIRADS and ACR-TIRADS in risk stratification of pediatric patients with thyroid nodules. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 1041464-1041472.

44. Srivatsa S, Al-Hadidi A, Stanek J, Horvath K, Parsons L, Martinez-Rios C, et al. Assessing the diagnostic accuracy of TI-RADS in pediatric thyroid nodules: a multi-institutional review. J Pediatr Surg 2025; 60: 161924.

45. Tuli G, Munarin J, De Sanctis L. New radioactive iodine therapy in low-risk pediatric thyroid cancer: universal standard or selective indication? Endocrine 2025; 89: 781-785.

46. Nguyen NC, Anigati EM, Desai NB, Öz OK. Radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer: an update on dose recommendations and risk of secondary primary malignancies. Semin Nucl Med 2024; 54: 488-96.