



# Diagnosics and treatment of differentiated thyroid carcinoma in children — Guidelines of Polish National Societies

Polskie rekomendacje diagnostyki i leczenia zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci

**Marek Niedziela<sup>1\*</sup>, Daria Handkiewicz-Junak<sup>2\*</sup>, Ewa Małeczka-Tendera<sup>3</sup>, Agnieszka Czarniecka<sup>4</sup>, Marek Dedecjus<sup>5</sup>, Dariusz Lange<sup>6</sup>, Anna Kucharska<sup>7</sup>, Aneta Gawlik<sup>3</sup>, Lech Pomorski<sup>8</sup>, Jan Włoch<sup>9</sup>, Maciej Baglaj<sup>10</sup>, Dorota Słowińska-Klencka<sup>11</sup>, Stanisław Sporny<sup>12</sup>, Paweł Kurzawa<sup>13</sup>, Aleksandra Kropińska<sup>2</sup>, Jolanta Krajewska<sup>2</sup>, Rafał Czepczyński<sup>14</sup>, Marek Ruchala<sup>14</sup>, Andrzej Lewiński<sup>15</sup>, Barbara Jarząb<sup>2</sup>**

\*These authors have made equal contributions to the work

<sup>1</sup>Department of Paediatric Endocrinology and Rheumatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland.

<sup>3</sup>Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>4</sup>Department of Oncological and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>5</sup>Department of Oncological Endocrinology and Nuclear Medicine, Centre of Oncology – Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Warsaw, Poland

<sup>6</sup>Department of Tumour Pathology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>7</sup>Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University, Warsaw, Poland

<sup>8</sup>Department of General and Oncological Surgery, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<sup>9</sup>Private practice, Katowice, Poland

<sup>10</sup>Department of Paediatric Surgery and Urology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

<sup>11</sup>Department of Morphometry of Endocrine Glands, Chair of Endocrinology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<sup>12</sup>Department of Dental Pathology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<sup>13</sup>Department of Tumour Pathology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>14</sup>Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>15</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital-Research Institute, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

## Declaration

These recommendations, concerning the diagnostics and treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) in children and adolescents, are the first such Polish guidelines created by the group of delegates of National Societies that declare their willingness to participate in their preparation. The signal that gathered specialists involved in the medical care of children with thyroid carcinoma was the publication of the guidelines of the

American Thyroid Association. The members of the expert group decided that adaptation of the American guidelines to the Polish epidemiological data, Polish experiences in treating childhood thyroid cancer, as well as to the rules of Polish National Health System was necessary. Therefore, these recommendations constitute an expert consensus document, based on the ATA guidelines and other data, which was discussed during the meeting of the Polish Group for Endocrine Tumours, held in Warsaw on 29<sup>th</sup> April 2016.



Prof. Marek Niedziela M.D., Ph.D., Department of Paediatric Endocrinology and Rheumatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, e-mail: mniedzie@ump.edu.pl

## Introduction

1. Thyroid neoplasms in children show differences in pathophysiology, clinical manifestation, and prognosis compared to adults.
2. According to the data of the Polish National Cancer Registry from 2003 to 2013 new cases of thyroid cancer in patients below 19 years of age:
  - 2.1. Constitute 2.3% of all thyroid cancers diagnosed (535 of 22,817 cases);
  - 2.2. Constitute every second solid neoplasm in girls (following tumours of the central nervous system) and every eighth solid neoplasm in boys;
  - 2.3. In teenagers below 15 years of age thyroid cancer is diagnosed 13 times more frequently than in children below 10 years of age.
3. Papillary thyroid carcinoma (PTC) accounts for 90% or more of all childhood DTC cases. Follicular thyroid carcinoma (FTC) is not common, medullary thyroid carcinoma (MTC) is rare, whereas poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinoma occur incidentally.
4. The aim of DTC treatment in children is a permanent cure, with the lowest simultaneous percentage of acute and chronic complications.
5. Published data, related to the efficacy of DTC treatment in children and adolescents, come from retrospective cohort studies. There are no randomised clinical studies.
6. The present guidelines refer to the diagnostics and treatment of DTC in children and adolescents below 18 years of age and between 18 and 21 years of age.
  - 3.3. Autoimmune thyroid diseases.
  4. Screening procedures in children and adolescents with a higher DTC risk:
    - 4.1. Physical examination once a year in children at high risk of thyroid neoplasia is recommended;
    - 4.2. Neck ultrasound (US) always in case of palpable thyroid nodules, thyroid asymmetry, and/or abnormal cervical lymphadenopathy found on examination;
    - 4.3. US allows detection of thyroid lesion prior to a palpable nodule on examination; therefore, neck US should be performed at least every 12 months in children:
      - 4.3.1. With autoimmune thyroid disease,
      - 4.3.2. After radiation therapy;
    - 4.4. Patients at high risk of thyroid neoplasia in the course of inherited syndromes (3.2) should be referred to reference centres for appropriate evaluation, follow-up and genetic counselling.
  5. Diagnostics of thyroid nodules in children should be carried out in a similar way to adults (Endokrynol Pol 2016; 67: 74–145) with the following exceptions:
    - 5.1. US of thyroid and cervical lymph nodes is required in all children suspicious for thyroid lesion;
    - 5.2. Nodule/lesion diameter as a major criterion qualifying for fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is controversial in children because the thyroid volume changes with age, and the size of the nodule/lesion alone does not predict its malignant phenotype. Therefore, the decision of how to identify a nodule/lesion warranting FNAB should be based on US characteristics and clinical data. Due to the reasons mentioned above, US characteristics and clinical contexts should be used more preferentially than its size alone;
    - 5.3. The use of elastography may be helpful to evaluate malignancy risk in thyroid lesions in experienced and equipped centres;
    - 5.4. Due to the higher DTC risk in children than in adults with hyperfunctioning thyroid nodules, one should not to resign from FNAB in this group;
    - 5.5. PTC diffusely infiltrating constitutes a special category in children. It results in the enlargement of a lobe or the entire gland, usually

## Part I

### *Diagnostics of DTC*

1. The most frequent clinical DTC manifestation in children is a thyroid nodule. However, PTC may occur as cervical lymphadenopathy with/without palpable thyroid tumour or as an incidental thyroid lesion (*incidentaloma*) revealed by neck imaging studies or surgical procedure not related to thyroid.
2. The risk of thyroid cancer in children operated due to nodular goitre is significantly higher than in adults ~ 25% (one-fourth of children operated).
3. DTC risk factors in children and adolescent involve:
  - 3.1. Radiation exposure (internal and external); a peak incidence 15-25 years after exposure; the younger the age at radiation exposure and the higher the radiation activity, the greater the risk of PTC in the future;
  - 3.2. Inherited syndromes (familial adenomatous polyposis [FAP], Carney complex, *DICER1*

- accompanied by palpable cervical lymph nodes. This PTC variant is usually associated with microcalcifications and requires FNAB;
- 5.6. Among cytopathological findings categorised according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (Bethesda) as Bethesda III and IV in children, thyroid cancer is diagnosed postoperatively more often than in adults. Surgery (lobectomy with isthmectomy) should be recommended in these groups instead of repeated FNAB;
  - 5.7. Due to a very low MTC risk in children not harbouring germline *RET* proto-oncogene mutation a routine calcitonin measurement in diagnostics of nodular goitre is not necessary.
- 3.2. In the case of neoplastic infiltration of adjacent tissues (trachea, oesophagus, blood vessels), if total tumour resection is possible (R0 resection), an extensive (multi-organ) surgery should be considered.
4. Evaluation of surgical radicalness in the context of indications for secondary total thyroidectomy.
    - 4.1. Secondary total thyroidectomy should be treated as non-optimal approach.
    - 4.2. Secondary total thyroidectomy should be considered by a multidisciplinary team if the primary surgery has lesser extent.
    - 4.3. If the extent of surgery is not unequivocal, the evaluation of its radicalness is based on combined interpretation of postoperative histopathological examination, US, cervical scintigraphy, and serum thyroglobulin (Tg) level. These examinations should be carried out not earlier than 1-2 months after surgery; for neck scintigraphy and serum Tg assessment TSH stimulation is necessary. However, it should be emphasised that, contrary to the adult population, no unequivocal criteria for the evaluation of the radicalness of thyroid surgery exist.

## Part II

### *Treatment and follow-up of differentiated thyroid carcinoma in children*

#### 1. Diagnostics before surgical treatment.

The examinations crucial to prepare a patient for surgery in the case of diagnosis or suspicion of thyroid cancer:

- 1.1. Medical history and physical examination;
- 1.2. US of thyroid and cervical lymph nodes;
- 1.3. US-guided FNAB of thyroid lesions and suspicious lymph nodes;
- 1.4. The assessment of TSH, fT4, and fT3 to exclude functional thyroid disturbances;
- 1.5. The assessment of serum total calcium concentration;
- 1.6. Chest X-ray taken in two projections;
- 1.7. Laryngological assessment of vocal cords function.

#### 2. In patients with diffuse or fixed thyroid nodules or lymph nodes anatomical imaging (contrast enhanced CT or MRI) should be considered to plan the optimal surgical approach.

**Please note**, in the case of DTC CT without contrast administration is recommended, if radioiodine (RAI) whole body scan (WBS) or RAI treatment is carried out within six weeks. The evaluation of distant metastases using other imaging studies should be done only if indicated.

#### 3. Surgical treatment of thyroid cancer.

3.1. Each patient with preoperative diagnosis of thyroid cancer should be directed to total thyroidectomy. Currently, there is a lack of evidence that lobectomy in children and adolescents constitutes a sufficient approach in a case of unifocal PTC, staged T1a.

#### 5. There are some obligatory rules that should be followed during thyroid surgery.

- 5.1. Recurrent laryngeal nerve visualisation during surgery is recommended. One should also aim to preserve the external branch of the superior laryngeal nerve on preparation of tissues localised near the upper part of the thyroid lobes.
  - 5.2. Intraoperative nerve stimulation (with/without neuromonitoring) may be used to make its identification easier and to evaluate its function.
  - 5.3. One should aim to preserve normal parathyroid vascularisation during surgery.
- #### 6. Neck lymph node surgery in primary thyroid cancer.
- 6.1. Compartment-oriented lymph node resection is recommended. The "berry picking" method and attempts to use palpation to determine whether lymph nodes are metastatic are not recommended.
  - 6.2. Central neck dissection (CND).
    - 6.1. CND due to thyroid cancer should involve group VI level: prelaryngeal, pretracheal, paratracheal, and perithyroidal lymph nodes.
    - 6.2. CND constitutes a therapeutic procedure in patients with gross extrathyroidal invasion and/or locoregional

- lymph metastases on preoperative staging or intraoperative findings.
- 6.3. If there is no evidence of central or lateral neck metastasis CND is a prophylactic procedure.
  - 6.4. Considering the high risk of lymph node metastases in DTC children the authors of these recommendations suggest CND in every patient.
  - 6.5. In patients with unifocal cancer < 1 cm ipsilateral CND with intraoperative evaluation and possible contralateral CND may be considered.
  - 6.6. CND is not necessary in minimally invasive follicular thyroid carcinoma if the diagnosis is staged preoperatively and intraoperative evaluation does not suggest lymph node involvement.
- 6.3. Lateral neck dissection (LND).
    - 6.3.1. Ipsi- or bilateral LND as a modified lateral neck dissection (without the resection of the internal jugular vein, sternocleidomastoid muscle, and spinal accessory nerve) is indicated when lymph node metastases are confirmed (by preoperative FNAB or intraoperative biopsy).
    - 6.3.2. Bilateral intraoperative biopsy of lateral neck lymph nodes is indicated to exclude lymph node metastases. If it is negative, it justifies the diagnosis of N0 stage. If it is positive, it constitutes an indication for modified neck dissection. Such lymphadenectomy is a therapeutic procedure (so-called "selective" – this term does not mean selective resection of involved lymph nodes, which is not recommended in these patients).
7. Complications of surgery due to thyroid cancer.
    - 7.1. Surgical treatment of the thyroid gland in children should be carried out in a multispecialty hospital, including endocrinology, radiology (US and anatomical imaging), nuclear medicine, and very importantly a surgeon experienced in performing total/near total thyroidectomy.
    - 7.2. Surgical treatment of the thyroid gland in children, particularly when compartment-oriented lymphadenectomy is indicated, should be performed by a surgeon who carries out at least 30 such procedures a year.
    - 7.3. The most common complications of thyroid surgery are laryngeal recurrent nerve palsy and hypoparathyroidism. Both may be transient or permanent. The frequency of permanent complications constitutes an important indicator of centre experience; however, it is also related to disease stage, often advanced in children.
      - 7.4. Early calcium and vitamin D (calcitriol) supplementation in patients with high risk of postoperative hypocalcaemia may decrease the risk of symptomatic hypocalcaemia.
      - 7.5. Postoperative serum intact parathyroid hormone (iPTH) evaluation may predict who would benefit from more intensive monitoring and treatment.
  8. Postoperative evaluation should involve.
    - 8.1. Disease staging according to the AJCC TNM classification system (Table I) and the assessment of the risk of cancer recurrence (Table II).
    - 8.2. Physical examination, US of thyroid bed and cervical and supraclavicular lymph nodes, serum Tg measurement and its antibodies (TgAb), serum ionised (or corrected) calcium concentration, and iPTH.
    - 8.3. Diagnostic WBS (DxWBS) with the assessment of stimulated Tg. The preferable method of TSH stimulation is recombinant human TSH (rhTSH) administration.
  9. RAI treatment.
    - 9.1. Conditions related to RAI therapy in children.
      - 9.1.1. Due to the necessity of long-term isolation in a protected hospital ward during RAI treatment appropriate preparation of both the child and his/her parents is very important.
      - 9.1.2. A child who undergoes isotope therapy should have suitable mental comfort provided. The best way to do this is continuous contact with a parent or legal guardian. The room in which a child stays should be adequately protected and prepared according to the patient's age.
      - 9.1.3. A patient/legal guardian should be fully informed about the treatment aim and its course (including radiological protection rules).
    - 9.2. The goals of RAI treatment.
      - To destroy thyroid remnants left after surgery (ablation of thyroid remnant),
      - To sterilise cancer microfoci in the thyroid bed and lymph nodes (adjuvant treatment),
      - To sterilise distant micrometastases (adjuvant treatment).

**Table I.** DTC stage on the basis of histopathological examination (pTNM)

<b>Primary tumour (T)</b>	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour is found
T1	Tumour size $\leq 2$ cm in greatest dimension and is limited to the thyroid
T1a	Tumour $\leq 1$ cm, limited to the thyroid
T1b	Tumour $> 1$ cm but $\leq 2$ cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T2	Tumour size $> 2$ cm but $\leq 4$ cm, limited to the thyroid.
T3	Tumour size $> 4$ cm, limited to the thyroid or any tumour with minimal extrathyroidal extension (e.g. extension to sternothyroid muscle   or perithyroid soft tissues)
T4a	Tumour of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, oesophagus, or recurrent laryngeal nerve
T4b	Tumour invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels
<b>Regional lymph nodes (N)</b>	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
N1a	Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII)
<b>Distant Metastasis (M)</b>	
Mx	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis is present

**Table II.** Pediatric thyroid cancer risk groups

Low-risk cancer*	pT1aN0
Intermediate-risk cancer	pT1b -pT3N0
High-risk cancer	pT3 (with gross extrathyroidal extension), pT4, N1 independent of the advanced primary tumour

\*patients with unfavourable histopathological subtypes of differentiated thyroid carcinoma should be excluded

- 9.3. The type of RAI treatment
  - Adjuvant treatment (including also thyroid ablation),
  - Radical treatment,
  - Palliative treatment.
- 9.4. RAI treatment in children is usually an adjuvant treatment or radical treatment of distant metastases. In isolated cases of very advanced DTC stages or when RAI uptake in metastases is low the treatment may have a palliative character. In each case the decision about isotope therapy should be preceded by a benefit/risk analysis, carried out together with parents.

- 9.5. Adjuvant RAI treatment.
  - 9.5.1. A beneficial effect of adjuvant RAI treatment on the risk of DTC recurrence has been demonstrated. However, there is a lack of data about the DTC stage in which this effect is best. Therefore, the authors of these recommendations believe that RAI adjuvant treatment should be considered in all DTC children.
  - 9.5.2. In the lowest DTC stage pT1aN0 withdrawal from isotope therapy may be considered.
- 9.6. Radical RAI treatment.
 

Radical RAI treatment is indicated in the case of iodine-avid, inoperable locoregional cancer foci as well as in the treatment of distant metastases. The decision about consecutive RAI treatment should be made individually on the basis of the effects of earlier treatment (biochemical and imaging examinations).
- 9.7. Qualification for RAI treatment.
  - 9.7.1. The following examinations, qualifying the patient for this treatment, should be carried out, and the goals

- should be determined before RAI treatment.
- One should be done in each case:
- Medical history and physical examination,
  - Neck US,
  - Serum Tg and TgAb assessment,
  - Complete blood count, serum ionised or total calcium concentration, creatinine.
- 9.7.2. In the case of the suspicion of distant metastases CT or MRI should be considered. However, one should remember that distant metastases in children are usually micrometastases and they are visualised only in WBS after RAI administration.
- 9.7.3. <sup>18</sup>FDG-PET cannot be recommended due to the lack of published data regarding its sensitivity and specificity in DTC children.
- 9.7.4. The optimal time period to carry out RAI treatment is between 4 and 12 weeks after surgery, when the scar is healed up, postoperative oedema is retreated, and immediate and transient surgical complications recovered.
- 9.8. Preparation for RAI treatment.
- 9.8.1. To make RAI uptake possible within thyroid cancer remnants serum TSH concentration should exceed 30 mIU/L via L-thyroxine (LT<sub>4</sub>) withdrawal for about four weeks.
- 9.8.2. In patients in whom a suitable endogenous TSH increase is not possible (TSH deficiency, huge tumour burden secreting thyroid hormones), or who do not tolerate the symptoms of overt hypothyroidism, or in whom there is an increased risk of side effects of thyroid hormone withdrawal, rhTSH administration should be considered. The proposed scheme of rhTSH administration is similar to the one used in adults — 0.9 mg rhTSH intramuscularly on two consecutive days. RAI activity is administered on the third day.
- 9.8.3. The latest published data indicate similar efficacy of RAI treatment preceded by rhTSH administration in children to adult population. Thus it may also be considered in children who do not fulfil the criteria given in point 9.8.2.
- 9.8.4. RAI treatment should be carried out in experienced centres with the possibility of patient monitoring.
- 9.9. RAI activity used in DTC treatment.
- 9.9.1. Due to the lack of data comparing the empiric dosing and dosimetry-guided RAI treatment, none of these methods should be recommended.
- 9.9.2. Using high RAI activities in the treatment of metastases one should aim at dosimetric evaluation to reduce the risk of radiotoxicity — the absorbed blood dose of ionising radiation should not exceed 2 Gy, whereas whole body RAI retention 48 hours after isotope administration should not exceed 4.44 GBq (120 mCi), or in the case of diffuse lung metastases — 2.96 GBq (80 mCi).
- 9.10. Post-therapeutic WBS.
- RAI treatment should be finalised with WBS (so-called post-therapeutic scintigraphy) to determinate RAI-avid lesion in the patient's body.
- 9.10.1. Post-therapeutic WBS is recommended in all children within the period of 3–7 days following RAI administration.
- 9.10.2. In case of metastases suspicion additional single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) may allow for anatomical localisation of RAI-avid lesion in the patient's body.
10. Adjuvant teloradiotherapy and systemic treatment in childhood DTC are not used.
11. Suppressive LT<sub>4</sub> therapy.
- 11.1. There is the lack of published data evaluating the impact of the level of TSH suppression on DTC prognosis in children.
- 11.2. Full TSH suppression (TSH < 0.1 mIU/L) is indicated in patients with the presence of locoregional disease or distant metastases.
- 11.3. In children without clinical or biochemical symptoms of persistent DTC five years after primary oncological treatment serum TSH should be kept within the low values of normal range (TSH 0.4–1.0 mIU/L).
- 11.4. In other cases one should aim at incomplete TSH suppression (TSH range 0.1–0.4 mIU/L).
12. Follow-up after completion of primary treatment.
- 12.1. Biochemical follow-up by the use of serum Tg measurements.
- 12.1.1. Tg concentration is a sensitive marker in the evaluation of treatment out-

- comes and periodic DTC follow-up in children and adolescents.
- 12.1.2. Together with Tg evaluation the concentration of TgAb should be measured because the presence of TgAb makes interpretation of the Tg result difficult.
  - 12.1.3. Tg concentration below 2 ng/mL (without accompanying TgAb) under TSH stimulation identifies patients with complete remission and a very high probability of being disease-free during the further follow-up, in whom intensive oncological monitoring is not necessary and the level of TSH suppression may be reduced.
  - 12.1.4. The tendency in serial Tg and/or TgAb measurements is rather more helpful/informative regarding disease status than single assessment of these parameters.
  - 12.1.5. Increasing or significantly increased Tg level (> 10 ng/mL) under TSH stimulation requires further examinations to localise cancer foci, which are the source of elevated Tg concentration.
  - 12.1.6. Detection of a slight increased Tg level (2–10 ng/mL) under TSH stimulation in a patient who has undergone surgery and RAI treatment may indicate a persistent disease; however, these values may decrease over time without any additional treatment.
- 12.2. Imaging follow-up.
    - 12.2.1. Neck US is recommended in DTC monitoring in children and adolescents
    - 12.2.2. Neck US should be carried out within approximately six months after the first surgery and next within 6–12-month intervals in moderate- and high-risk patients and once a year in low-risk patients (Table II).
    - 12.2.3. Further monitoring after five years should be individualised with reference to recurrence risk. One should remember that the risk of DTC recurrence persists for a long time (even after decades).
  - 12.3. DTC monitoring with the use of WBS
    - 12.3.1. During the follow-up of DTC children/adolescents, with the possibility of persistent disease, DxWBS may be used to make a decision about RAI treatment and to determine RAI activity.
      - 12.3.2. DxWBS may be considered to confirm the lack of RAI-avid cancer foci in children pretreated with RAI, in whom there is no evidence of disease 1–2 years after isotope therapy.
      - 12.3.3. If DxWBS gives a negative result and the stimulated Tg level is < 2 ng/mL, no additional benefits will result from further diagnostic DxWBS series unless the patient is still disease free.
13. Follow-up of children with elevated Tg levels without persistent disease in neck US and WBS.
    - 13.1. In children with detectable Tg level under TSH suppression but normal neck US and DxWBS, contrast enhanced neck and chest CT scan should be considered if iodine excess is not the cause of a false negative DxWBS result.
    - 13.2. The utility of <sup>18</sup>FDG-PET is poorly documented in children, and <sup>18</sup>FDG-PET cannot be routinely recommended.
    - 13.3. The role of empiric dosing and post-therapeutic DxWBS are poorly studied and therefore they cannot be recommended to localise disease in DTC children with a negative result of DxWBS. However, RAI treatment may be considered in cases of incomplete biochemical response (i.e. increasing Tg level).
  14. Treatment of persistent/recurrent disease.
    - 14.1. Cervical recurrent/persistent disease.
      - 14.1.1. Surgical treatment should be preferred in case of disease localised in the neck/mediastinum, if such surgery is possible.
      - 14.1.2. RAI-avid neck disease (seen on DxWBS) may be amendable to RAI treatment when the risk of postoperative complications is high. In each case the decision making should be individualised.
      - 14.1.3. Every time, after surgery, the indications for RAI treatment should be considered.
    - 14.2. Treatment of distant metastases.
      - 14.2.1. Most distant metastases (mainly to the lungs) in the course of DTC demonstrate RAI uptake. In such cases RAI is the treatment of choice.
      - 14.2.2. Subsequent RAI treatment of RAI-avid lung metastases should be individualised considering the unique DTC course in a child, risk of side effects, treatment tolerability, and cumulated RAI dose/activity.

- 14.2.3. In each case RAI treatment should be carried out by experienced specialists in the evaluation of disease course and distant metastases imaging in children.
15. Teleradiotherapy and systemic treatment in advanced, RAI-refractory DTC in children and adolescents.
- 15.1. The treatment should be considered only in children with progressive or symptomatic disease.
- 15.2. There is a lack of published data related to the efficacy of radiotherapy in DTC children/adolescents. The indications for radiotherapy are rare and may concern only symptomatic therapy (pain-relief radiotherapy).
- 15.3. Similarly to teleradiotherapy, there is a lack of data related to systemic treatment in children/adolescents. Such treatment should be carried out under randomised clinical trials.

## Polish version

### Deklaracja

Niniejsze rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, *differentiated thyroid cancer*) u dzieci i młodzieży są pierwszym tego typu polskim opracowaniem. Rekomendacje przygotowane zostały przez zespół składający się z delegatów poszczególnych Towarzystw Naukowych, które zgłosiły gotowość do udziału w pracach nad powstaniem rekomendacji w powyższym zakresie. Impulsem, który zgromadził specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad dziećmi chorymi na raka tarczycy, były rekomendacje wydane przez Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne (ATA). Członkowie zespołu uznali, że konieczne jest dostosowanie tych rekomendacji do specyficznej sytuacji epidemiologicznej w Polsce, polskich doświadczeń w leczeniu DTC u dzieci i do zasad funkcjonowania polskiej służby zdrowia. Dlatego niniejsze rekomendacje mają charakter konsensusu ekspertów przygotowanego na podstawie informacji ATA oraz innych dostępnych danych, który przedyskutowany został w czasie zebrania Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych w Warszawie w dniu 29.04.2016 roku.

### Wstęp

1. Nowotwory tarczycy u dzieci prezentują różnice w patofizjologii, obrazie klinicznym oraz w rokowaniu w stosunku do dorosłych.
2. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 2003 do 2013 nowe zachorowania na raka tarczycy w Polsce u osób poniżej 19. roku życia:
  - 2.1. Stanowią 2,3% wszystkich raków tarczycy (535 vs. 22187);
  - 2.2. U dziewcząt rak tarczycy stanowi drugi, po nowotworach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a u chłopców ósmy z kolei najczęściej rozpoznawany nowotwór lity;

- 2.3. U nastolatków powyżej 15. roku życia rak tarczycy rozpoznawany jest ponad 13 razy częściej niż u dzieci poniżej 10. roku życia.
3. Rak brodawkowy tarczycy (PTC, *papillary thyroid carcinoma*) stanowi 90% lub więcej wszystkich przypadków zróżnicowanych raków tarczycy u dzieci. Rak pęcherzykowy tarczycy (FTC, *follicular thyroid carcinoma*) nie jest częsty, podczas gdy rak rdzeniasty tarczycy, nisko zróżnicowane nowotwory i rak niezróżnicowany należą do kazuistyki u młodocianych pacjentów.
4. Celem leczenia DTC u dzieci jest trwałe wyleczenie z choroby przy jak najmniejszym odsetku ostrych i przewlekłych objawów ubocznych leczenia.
5. Publikowane dane dotyczące skuteczności leczenia dzieci/młodzieży ze DTC pochodzą z retrospektywnych badań kohortowych. Nie ma dostępnych randomizowanych badań klinicznych.
6. Przedstawiane rekomendacje dotyczą diagnostyki i leczenia DTC rozpoznanego u dzieci/młodzieży do 18. roku oraz w okresie przejściowym pomiędzy 18. a 21. rokiem życia.

### Część I

#### Diagnostyka zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci

1. Najczęstszą manifestacją DTC u dzieci jest guz tarczycy. Jednakże PTC może występować w postaci limfadenopatii szyjnej z/lub bez palpacyjnego guza w tarczycy, lub jako ognisko incydentalne (*incidentaloma*) w tarczycy, uwidocznione przy okazji badania obrazowego szyi lub zabiegu chirurgicznego niezwiązanego pierwotnie z tarczycą.
2. Ryzyko raka tarczycy wśród dzieci operowanych z powodu wola guzkowego jest znacznie wyższe niż u dorosłych i wynosi około 25% (ok. 1/4 operowanych dzieci).
3. Czynniki wysokiego ryzyka rozwoju DTC u dzieci/młodzieży obejmują:



- 3.1. Ekspozycję na promieniowanie jonizujące (zewnętrzne i wewnętrzne); szczyt zachorowań około 15–25 lat po ekspozycji; im młodsze dziecko w chwili ekspozycji i wyższa dawka promieniowania jonizującego, tym wyższe ryzyko zachorowania w przyszłości na PTC;
- 3.2. Zespoły genetyczne (rodzinna polipowatość gruczolakowata, kompleks Carneya, zespół DICER1, choroba Cowdena, zespół Wernera, zespół Beckwitha-Wiedemanna, zespół rodzinnego występowania przyzwojaków, zespół Li-Fraumeni, zespół McCune-Albrigha, zespół Peutz-Jeghersa);
- 3.3. Choroby autoimmunizacyjne tarczycy.
4. Badania przesiewowe u dzieci/młodzieży ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na DTC:
  - 4.1. Raz w roku rekomendowane jest badanie fizykalne dzieci z wysokim ryzykiem nowotworu tarczycy;
  - 4.2. Badanie USG szyi wykonujemy zawsze w przypadku stwierdzenia w czasie badania fizykalnego palpacyjnych guzków, asymetrii tarczycy i/lub nieprawidłowej limfadenopatii szyjnej;
  - 4.3. USG pozwala wykryć zmiany ogniskowe w tarczycy, zanim będą one wykrywalne w badaniu palpacyjnym, dlatego przesiewowe badanie USG powinno być wykonywane co najmniej raz na 12 miesięcy u dzieci:
    - 4.3.1. Z chorobą autoimmunizacyjną tarczycy;
    - 4.3.2. Po ekspozycji na promieniowanie jonizujące;
  - 4.4. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem rozwoju DTC w przebiegu zespołów genetycznych (3.2) powinni być kierowani do ośrodków referencyjnych celem właściwej oceny, monitorowania i poradnictwa genetycznego.
5. Diagnostyka guzów tarczycy u dzieci powinna być prowadzona podobnie jak u dorosłych (Endokrynol Pol 2016; 67: 74–145) z wyłączeniem następujących sytuacji:
  - 5.1. U wszystkich dzieci z podejrzeniem zmiany ogniskowej wymagane jest badanie USG tarczycy i węzłów chłonnych szyjnych;
  - 5.2. Średnica guzka/ogniska jako decydującego kryterium kwalifikacji do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (FNAB, *fine needle aspiration biopsy*) jest kontrowersyjna u dzieci z uwagi na fakt, że objętość tarczycy zmienia się wraz z wiekiem i sama wielkość zmiany nie pozwala na prognozowanie złośliwego fenotypu. Charakterystyka ultrasonograficzna i dane kliniczne powinny mieć decydujące znaczenie w identyfikacji guzków/ognisk wymagających biopsji. Z wyżej wymienionych powodów charakterystyka ultrasonograficzna i kontekst kliniczny powinny mieć większe znaczenie, aniżeli sama wielkość guza/ogniska, tak aby wybrać zmiany wymagające FNAB;
- 5.3. W ośrodkach dysponujących sprzętem i doświadczeniem elastografia może być pomocna przy ocenie ryzyka złośliwości w zmianie ogniskowej w tarczycy;
- 5.4. Ze względu na wyższe ryzyko DTC u dzieci niż u dorosłych z guzami nadczynnymi nie należy rezygnować z badania FNAB w tej grupie chorych;
- 5.5. Specjalną kategorię stanowi PTC u dzieci z rozlanym naciekiem, gdyż powoduje on powiększenie zajętego płata lub całego gruczołu, zazwyczaj połączone z obecnością palpacyjnych węzłów chłonnych szyi. Taka postać PTC jest zwykle związana z obecnością mikrozwapnień i wymaga FNAB;
- 5.6. Wśród rozpoznań cytologicznych III i IV kategorii według Bethesda u dzieci znacznie częściej stwierdza się pooperacyjnie raka tarczycy niż u dorosłych (odpowiednio 28% vs. 5–15% w kategorii III oraz 58% vs. 15–30% w kategorii IV), stąd w tych grupach z nieokreślonym rozpoznaniem należy rekomendować leczenie chirurgiczne (lobektomia wraz z cieśnią) zamiast powtórnej FNAB;
- 5.7. Ze względu na bardzo niskie ryzyko raka rdzeniastego u dzieci, które nie są nosicielami mutacji genu *RET*, rutynowe oznaczanie kalcytoniny nie jest użyteczne w diagnostyce wola guzkowego.

## Część II

### Leczenie i monitorowanie zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci

1. Zakres diagnostyki przed leczeniem operacyjnym. Badania niezbędne dla przygotowania chorego do leczenia operacyjnego w przypadku rozpoznania lub podejrzenia nowotworu złośliwego tarczycy:
  - 1.1. Wywiad i badanie kliniczne;
  - 1.2. Badanie USG szyi:
    - tarczycy,
    - węzłów chłonnych szyjnych;
  - 1.3. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, prowadzona pod kontrolą USG:
    - zmian ogniskowych w tarczycy,
    - podejrzanych węzłów chłonnych.

- 1.4. Badanie TSH, fT4 i fT3 w celu wykluczenia zaburzeń czynnościowych tarczycy;
  - 1.5. Oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy;
  - 1.6. Badanie laryngologiczne w celu oceny funkcji strun głosowych.
2. U pacjentów z rozległymi lub nieprzesuwalnymi zmianami w tarczycy lub w węzłach chłonnych należy rozważyć obrazowanie anatomiczne tarczycy przy zastosowaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *resonance magnetic imaging*) lub tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) z kontrastem, tak aby optymalnie zaplanować leczenie chirurgiczne.
- Uwaga:** w przypadku raków zróżnicowanych wskazane jest badanie CT bez kontrastu, jeżeli scyntygrafia lub leczenie jodem  $^{131}\text{I}$  będzie prowadzone w ciągu najbliższych 6 tygodni. Ocena obecności przerzutów odległych w innych badaniach obrazowych powinna być wykonywana tylko w razie wskazań.
3. Leczenie operacyjne tarczycy.
- 3.1. Każdy pacjent z przedoperacyjnym rozpoznaniem raka tarczycy powinien być poddany całkowitej tyreoidektomii. Autorzy rekomendacji uważają, że aktualnie u dzieci/młodzieży brak jest dowodów, że w przypadku jednoogniskowego raka brodawkowatego w stadium T1a lobektomia jest zabiegiem wystarczającym. Niemniej pogląd ten nie jest podzielony przez wszystkich autorów. Konieczne jest przypomnienie, że autorzy rekomendacji ATA uważają lobektomię z cieśnią u dorosłych za wystarczający zakres operacji.
  - 3.2. W przypadku stwierdzenia nacieku sąsiednich narządów (tchawica, przełyk, naczynia krwionośne), jeżeli istnieje szansa całkowitego wycięcia guza (tzw. resekcja R0), należy rozważyć operację wielonarządową, mając jednak na względzie konieczność unikania powikłań pooperacyjnych.
4. Ocena radykalności przeprowadzanego leczenia operacyjnego w kontekście wskazań do wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy:
- 4.1. Wtórne całkowite wycięcie tarczycy należy traktować jako postępowanie nieoptymalne;
  - 4.2. Wtórne całkowite wycięcie tarczycy należy rozważyć konsyliarnie, jeżeli została przeprowadzona operacja o mniejszym zakresie;
  - 4.3. Jeżeli zakres operacji nie jest jednoznaczny, ocena radykalności zabiegu opiera się na łącznej interpretacji pooperacyjnego badania histopatologicznego, badania USG, poopera-

cyjnej scyntygrafii szyi oraz badania stężenia tyreoglobuliny (Tg). Badania u chorego powinny być wykonane nie wcześniej niż 1–2 miesiące po operacji. Dla scyntygrafii szyi i oceny stężenia Tg konieczna jest stymulacja TSH. Należy jednak podkreślić, że w przeciwieństwie do osób dorosłych, u dzieci nie zostały wypracowane jednoznaczne kryteria oceny radykalności leczenia operacyjnego tarczycy.

5. W czasie operacji wykonywanej z powodu rozpoznania/podejrzenia raka tarczycy obowiązują następujące zasady.
  - 5.1. W trakcie operacji zalecana jest wizualizacja nerwu krtaniowego wstecznego. Należy także dążyć do zachowania gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego w trakcie preparowania tkanek w okolicy bieguna górnego tarczycy;
  - 5.2. Można korzystać ze śródoperacyjnej elektrostymulacji nerwu (z neuromonitoringiem lub bez) w celu ułatwienia identyfikacji nerwu i oceny jego czynności;
  - 5.3. Należy dążyć do zachowania prawidłowo unaczynionych przytarczyc w trakcie operacji.
6. Operacje na układzie chłonnym w DTC:
  - 6.1. Rekomendowana jest resekcja węzłów chłonnych szyi ukierunkowana na przedział (anatomiczny). Nie jest rekomendowana metoda „wybierania jagód” (*berry picking*) z próbą wykorzystania palpacji do oceny, czy węzły są przerzutowe;
  - 6.2. Operacja centralnych węzłów chłonnych szyi:
    - 6.2.1. Operacja węzłów centralnych szyi z powodu raka tarczycy powinna obejmować węzły grupy VI (przedział środkowy szyi obejmujący węzły przedkrtaniowe, przedtchawicze, okołotchawicze i okołotarczycowe);
    - 6.2.2. Centralna limfadenektomia ma charakter interwencji terapeutycznej u dzieci z rozległą pozatarczycową inwazją i/lub przerzutami do lokoregionalnych węzłów (zarówno centralnych, jak i bocznych) w ocenie przedoperacyjnej lub stwierdzonymi śródoperacyjnie;
    - 6.2.3. Jeżeli nie ma cech zajęcia tej grupy węzłowej lub węzłów bocznych szyi, operacja ma charakter operacji profilaktycznej;
    - 6.2.4. Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych

- u dzieci z DTC, autorzy niniejszych rekomendacji postulują, że u każdego chorego należy dążyć do przeprowadzenia centralnej limfadenektomii;
- 6.2.5. U pacjentów z jednoogniskowym PTC < 1 cm można rozważyć wykonanie limfadenektomii środkowej po stronie guza, ze sprawdzeniem i ewentualną limfadenektomią po przeciwnej stronie w oparciu o ocenę śródoperacyjną;
  - 6.2.6. Centralna limfadenektomia nie jest bezwzględnie konieczna w raku pęcherzykowym wysokozróżnicowanym.
- 6.3. Operacja bocznych węzłów chłonnych szyi:
    - 6.3.1. Jedno- lub obustronna operacja węzłów bocznych szyi jako zmodyfikowana limfadenektomia szyjna (bez wycięcia żyły szyjnej, mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego i nerwu XI) jest wskazana po potwierdzeniu obecności przerzutu (w przedoperacyjnej FNAB lub biopsji śródoperacyjnej);
    - 6.3.2. Śródoperacyjna obustronna biopsja chirurgiczna węzłów bocznych szyi jest wskazana dla wykluczenia przerzutów do węzłów bocznych szyjnych. Pozwala na rozpoznanie stadium N0 w przypadku braku przerzutów w badaniu histopatologicznym lub w przypadku ich rozpoznania stanowi wskazanie do modyfikowanej limfadenektomii bocznej po tej stronie. Taka limfadenektomia ma wówczas charakter operacji leczniczej (tzn. selektywnej — nazwa ta nie oznacza selektywnego wycięcia zajętych węzłów chłonnych, które nie jest polecane w tej sytuacji).
7. Powikłania po leczeniu operacyjnym raka tarczycy:
    - 7.1. Leczenie chirurgiczne gruczołu tarczowego u dzieci powinno być wykonywane w szpitalu, który ma pełny zakres specjalistycznej opieki medycznej, włączając endokrynologię, radiologię (USG i obrazowanie anatomiczne), medycynę nuklearną, anestezjologię, intensywną opiekę medyczną i — co bardzo ważne — chirurga doświadczonego w wykonywaniu całkowitej/prawie całkowitej tyreoidektomii;
    - 7.2. Idealnie byłoby, żeby leczenie chirurgiczne gruczołu tarczowego u dzieci, szczególnie jeśli wskazana jest przedziałowa resekcja węzłów chłonnych, było wykonane przez chirurga przeprowadzającego przynajmniej 30 zabiegów tego typu rocznie (kryterium ilościowe zaproponowane przez rekomendacje ATA).
    - 7.3. Do najczęstszych powikłań po leczeniu operacyjnym należą porażenie nerwu kraniowego wstecznego i niedoczynność przytarczyc. Oba powikłania mogą mieć charakter przemijający lub trwały. Częstość powikłań trwałych jest ważnym miernikiem doświadczenia ośrodka, niemniej jest też związana z zaawansowaniem choroby, które u dzieci często jest wysokie;
    - 7.4. Wczesna suplementacja wapnia i witaminy D (kalcytriolu) u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia hipokalcemii może obniżyć ryzyko wystąpienia jej objawów.
    - 7.5. Pooperacyjne oznaczenie kompletnej cząsteczki parathormonu (*intact PTH*) może być użyteczne przy przewidywaniu, którzy pacjenci mogą skorzystać z bardziej intensywnego monitorowania i leczenia.
  8. Ocena pooperacyjna powinna obejmować:
    - 8.1. Ocenę zaawansowania choroby według TNM (tab. I) oraz ocenę ryzyka nawrotu choroby (tab. II);
    - 8.2. Badanie fizykalne, ocenę USG łoża tarczycy oraz węzłów szyjnych i nadobojczykowych, stężenie Tg oraz przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (TgAb), stężenie wapnia zjonizowanego (lub skorygowanego) i PTH;
    - 8.3. Scyntyografię diagnostyczną całego ciała (DxWBS, *diagnostic whole body scintigraphy*) z oznaczeniem stymulowanej Tg. Preferowaną metodą stymulacji TSH u dzieci jest podawanie ludzkiej rekombinowanej tyreotropiny (rhTSH).
  9. Leczenie jodem promieniotwórczym (<sup>131</sup>I):
    - 9.1. Warunki leczenia jodem promieniotwórczym dzieci:
      - 9.1.1. Ze względu na długotrwałą izolację dziecka na oddziale zamkniętym podczas leczenia izotopowego bardzo istotne jest odpowiednie przygotowanie zarówno dziecka, jak i opiekunów do planowanej terapii;
      - 9.1.2. Dziecko poddawane terapii izotopowej powinno mieć zapewniony odpowiedni komfort psychiczny, najlepiej poprzez stały kontakt z rodzicem bądź opiekunem. Przestrzeń, w której dziecko przebywa, powinna być wła-

**Tabela I. Stopień zaawansowania choroby nowotworowej na podstawie oceny histopatologicznej. Ocena zaawansowania według pTNM**

<b>Ognisko pierwotne (T)</b>		
T1	T1a	Guz ≤ 1 cm
	T1b	Guz > 1 cm i ≤ 2 cm
T2		Guz > 2 cm i ≤ 4 cm
T3		Ognisko > 4 cm lub rak naciekający tkankę okołotarczycową
T4	T4a	Guz nacieka tkankę podskórną, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny
	T4b	Guz nacieka powięź przedkręgową, tętnicę szyjną lub naczynia śródpiersia
<b>Węzły chłonne (N)</b>		
Nx		Brak oceny regionalnych węzłów chłonnych
N1	N1a	Przerzuty do węzłów chłonnych centralnych (grupa VI — węzły przedtchawicze, okołotchawicze, okołokrtańowe)
	N1b	Przerzuty do węzłów chłonnych bocznych szyi (grupa I, II, III, IV i V), węzłów chłonnych zagardłowych lub górnego śródpiersia
<b>Przerzuty odległe (M)</b>		
Mx		Brak oceny
M0		Brak przerzutów odległych
M1		Przerzuty odległe

**Tabela II. Grupy ryzyka raka tarczycy u dzieci**

Rak niskiego ryzyka*	pT1aN0
Rak średniego ryzyka	pT1b -pT3N0
Rak wysokiego ryzyka	pT3 (z masywnym naciekiem poza torebkę tarczycy), pT4, N1 niezależnie od zaawansowania ogniska pierwotnego

\*Z grupy tej należy wykluczyć chorych z niekorzystnymi podtypami histopatologicznymi zróżnicowanego raka tarczycy

- ściwie zabezpieczona i zaaranżowana odpowiednio do wieku pacjentów;
- 9.1.3. Chory/opiekun prawny powinien otrzymać wyczerpującą informację o celu leczenia, jego przebiegu (w tym zasadach ochrony radiologicznej), możliwych konsekwencjach leczenia i przeciwwskazaniach do niego. Zgoda chorego i/lub opiekuna na to leczenie jest wymagana.
- 9.2. Cele leczenia jodem promieniotwórczym:
- zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym (ablacja resztkowej tarczycy);
  - sterylizacja pozostałych mikroognisk raka w łożu tarczycy i węzłach chłonnych (leczenie uzupełniające);
  - sterylizacja mikroprzerzutów odległych (leczenie uzupełniające).

- 9.3. Rodzaje leczenia jodem promieniotwórczym:
- leczenie uzupełniające (w tej kategorii mieści się także leczenie ablacyjne);
  - leczenie radykalne;
  - leczenie paliatywne.
- 9.4. U dzieci leczenie jodem promieniotwórczym najczęściej ma charakter uzupełniający lub jest leczeniem radykalnym jodochwytnych przerzutów odległych. W sporadycznych przypadkach choroba jest tak bardzo zaawansowana albo jodochwytność w przerzutach tak niska, że leczenie ma charakter paliatywny. W każdym przypadku decyzję o leczeniu izotopowym powinna poprzedzić analiza korzyści i ryzyka przeprowadzona razem z opiekunami dziecka;
- 9.5. Uzupełniające leczenie jodem <sup>131</sup>I:
- 9.5.1. W leczeniu uzupełniającym <sup>131</sup>I dzieci i młodzieży z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy udowodniono wpływ leczenia na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Brak jest jednak danych, w jakim stopniu zaawansowania choroby efekt leczenia jest najlepszy, dlatego autorzy niniejszych rekomendacji stoją na stanowisku, że leczenie to powinno być rozważane u wszystkich dzieci;
- 9.5.2. Jedynie w najniższym stopniu zaawansowania pT1aN0 można rozważyć odstępianie od leczenia izotopowego;

- 9.6. Radykalne leczenie jodem 131.  
Radykalne leczenie <sup>131</sup>I wskazane jest w leczeniu jodochwytnych, nieoperacyjnych, lokoregionalnych ognisk choroby, jak również w leczeniu przerzutów odległych. Decyzja o kolejnym leczeniu powinna być indywidualizowana w oparciu o ocenę efektów wcześniejszego leczenia izotopowego (badania biochemiczne, obrazowe).
- 9.7. Kwalifikacja do leczenia jodem promieniotwórczym:
- 9.7.1. Przed podjęciem leczenia jodem promieniotwórczym raka tarczycy należy przeprowadzić badania kwalifikujące chorego do tego leczenia i określić jego cele.  
W każdym przypadku należy przeprowadzić:
- wywiad i badanie przedmiotowe;
  - badanie USG szyi;
  - oznaczenie stężenia Tg wraz z oceną autoprzeciwciał TgAb;
  - badanie morfologii krwi, stężenia wapnia zjonizowanego lub całkowitego i kreatyniny.
- 9.7.2. W przypadku podejrzenia przerzutów odległych należy rozważyć wykonanie badania CT lub MRI. Należy jednak pamiętać, że u dzieci przerzuty odległe często mają charakter mikroprzerzutów i widoczne są jedynie w scyntygrafii całego ciała po podaniu radioaktywnego jodu;
- 9.7.3. Badanie 18FDG-PET/CT nie może być rutynowo rekomendowane ze względu na brak danych literaturowych o jego czułości i swoistości u dzieci/młodzieży z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy;
- 9.7.4. Optymalny czas do przeprowadzenia leczenia <sup>131</sup>I to 4–12 tygodni po zakończonym leczeniu operacyjnym, gdy zagoiła się rana, ustąpił obrzęk pooperacyjny, obniżyło się stężenie Tg oraz ustąpiły bezpośrednie i przejściowe powikłania pooperacyjne.
- 9.8. Przygotowanie do terapii jodem 131:
- 9.8.1. Aby umożliwić wychwyty <sup>131</sup>I przez resztkową tkankę raka tarczycy, stężenie TSH powinno być > 30 mIU/l. Stan ten można osiągnąć u większości dzieci poprzez odstawienie LT4 na około 4 tygodnie (wg danych amerykańskich u części chorych już po 2 tygodniach);
- 9.8.2. U pacjentów, którzy nie mogą osiągnąć właściwego wzrostu endogennego TSH (niedobór endogennego TSH, duża masa guza produkującego hormony tarczycy) lub nie tolerują głębokiej hipotyreozy bądź u których istnieje zwiększone ryzyko objawów ubocznych wyżej opisanej sytuacji, należy rozważyć podanie rhTSH. Należy stosować taki schemat podawania rhTSH (Thyrogen®), jak u osób dorosłych — 0,9 mg rhTSH i.m. przez dwa kolejne dni, <sup>131</sup>I podawany w dniu trzecim;
- 9.8.3. Ostatnie doniesienie literatury wskazuje, że leczenie uzupełniające jodem 131 po stymulacji rhTSH jest u dzieci równie skuteczne, jak u osób dorosłych. Można więc leczenie takie rozważać również u dzieci niespełniających kryteria 9.8.2.
- 9.8.4. Leczenie <sup>131</sup>I powinno być prowadzone w ośrodkach dysponujących odpowiednim doświadczeniem i możliwościami monitorowania chorego.
- 9.9. Aktywności jodu promieniotwórczego stosowane w leczeniu DTC:
- 9.9.1. Ze względu na brak danych porównujących leczenie empiryczne i leczenie poprzedzone dozymetrią nie można rekomendować żadnego z tych sposobów leczenia jodem radioaktywnym;
- 9.9.2. Stosując wysokie aktywności jodu 131 w leczeniu przerzutów, należy dążyć do oceny dozymetrycznej, celem zmniejszenia ryzyka radiotoksyczności — pochłonięta dawka promieniowania jonizującego we krwi nie powinna przekraczać 2 Gy, a aktywność <sup>131</sup>I zdeponowana w ciele chorego po 48 godzinach od podania izotopu nie powinna przekraczać 4,44 GBq (120 mCi) lub w przypadku masywnych przerzutów do płuc — 2,96 GBq (80 mCi).
- 9.10. Scyntygrafia poterapeutyczna całego ciała: Przeprowadzone leczenie musi być zakończone wykonaniem scyntygrafii całego ciała (tzw. scyntygrafii poterapeutycznej) w celu oceny ognisk jodochwytnych w ciele chorego:
- 9.10.1. Poterapeutyczna scyntygrafia całego ciała rekomendowana jest u wszystkich dzieci w okresie 3–7 dni po leczeniu <sup>131</sup>I;
- 9.10.2. W przypadku podejrzenia przerzutów dodatkowo wykonanie badania SPECT/CT może pozwolić na anatomiczną lokalizację ogniska wychwyty.

10. Uzupełniająca (adjuwantowa) teleradioterapia i leczenie systemowe w zróżnicowanym raku tarczycy u dzieci i młodzieży nie mają zastosowania.
11. Supresyjne/substytucyjne leczenie L-tyroksyną:
  - 11.1. W planowaniu leczenia L-tyroksyną należy uwzględnić, że brak jest danych z literatury oceniających wpływ stopnia supresji TSH na rokowanie u dzieci z rozpoznaniem DTC;
  - 11.2. Wskazaniem do całkowitej supresji TSH (TSH < 0,1 uIU/ml) jest obecność choroby lokoregionalnej lub przerzutów odległych;
  - 11.3. U dzieci bez klinicznych i biochemicznych cech przetrwałej choroby nowotworowej, u których upłynęło 5 lat od zakończenia leczenia onkologicznego, stężenie TSH powinno pozostawać w dolnej granicy normy (TSH od 0,4–0,5 do 1 uIU/ml)
  - 11.4. W pozostałych przypadkach należy dążyć do względnej supresji z zakresem TSH pomiędzy 0,1 do 0,4–0,5 mIU/l.
12. Monitorowanie chorego po zakończonym leczeniu:
  - 12.1. Monitorowanie biochemiczne z pomocą oznaczeń Tg.  
Stężenie Tg jest czułym markerem w ocenie efektów leczenia i długookresowym monitorowaniu raka zróżnicowanego tarczycy u dzieci i młodzieży:
    - 12.1.1. Równocześnie z oznaczeniem stężenia Tg powinno być oznaczone stężenie przeciwciał TgAb, ponieważ obecność TgAb utrudnia interpretację wyniku Tg;
    - 12.1.2. Stężenie Tg poniżej 2 ng/ml (przy braku TgAb) w warunkach stymulacji TSH identyfikuje pacjentów w remisji, z bardzo wysokim prawdopodobieństwem pozostania całkowicie wolnym od choroby w okresie nadzoru i u których nie ma konieczności intensywnego nadzoru onkologicznego. W takiej sytuacji stopień supresji TSH może być złagodzony;
    - 12.1.3. Trend w seryjnych wynikach Tg i/lub TgAb jest dużo bardziej pomocny/informatywny w odniesieniu do określenia stanu choroby aniżeli pojedyncze oznaczenie tych parametrów;
    - 12.1.4. Wzrastające lub znacząco podwyższone stężenie Tg (> 10 ng/ml) w warunkach stymulacji TSH wymaga dalszych badań w celu lokalizacji ogniska nowotworowego, będącego źródłem podwyższonego stężenia Tg;
    - 12.1.5. Wykrycie nieznacznie podwyższonego stężenia Tg (2–10 ng/ml) w warunkach stymulacji TSH u pacjenta, który był operowany i otrzymał leczenie <sup>131</sup>I, może wskazywać na przetrwałą chorobę, jednak wartość ta może obniżyć się wraz z czasem, bez dodatkowego leczenia.
  - 12.2. Monitorowanie w badaniach obrazowych:
    - 12.2.1. USG szyi rekomendowane jest w monitorowaniu dzieci/młodzieży z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy;
    - 12.2.2. USG szyi powinno być wykonane w odstępach 6–12 miesięcy w przypadku pacjentów z grupy średniego i wysokiego ryzyka i raz w roku u pacjentów z grupy niskiego ryzyka (tab. II);
    - 12.2.3. Dalsze monitorowanie po upływie 5 lat powinno być indywidualizowane na podstawie ryzyka nawrotowości. Należy jednak pamiętać, że ryzyko wznowy DTC utrzymuje się przez znacznie dłuższy okres (nawet po kilkudziesięciu latach).
  - 12.3. Monitorowanie przy pomocy scyntygrafii diagnostycznej całego ciała po podaniu <sup>131</sup>I:
    - 12.3.1. Podczas monitorowania dzieci/młodzieży z DTC, u których istnieje podejrzenie obecności choroby resztkowej, może być zastosowana diagnostyczna scyntygrafia całego ciała, tak aby podjąć decyzję o leczeniu <sup>131</sup>I i określić aktywność izotopu;
    - 12.3.2. DxWBS można rozważyć, aby potwierdzić brak jodochwytnych ognisk/choroby u dzieci wcześniej leczonych <sup>131</sup>I, które nie mają wykładników choroby od roku do 2 lat po leczeniu izotopowym;
    - 12.3.3. Jeśli w DxWBS nie zobrazowano patologicznego gromadzenia <sup>131</sup>I, a stężenie stymulowanej Tg jest poniżej 2 ng/ml, wówczas nie należy spodziewać się korzyści z seryjnych dalszych badań DxWBS, dopóki chory będzie pozostawał bez klinicznych wykładników nawrotu choroby.
13. Monitorowanie dzieci z podwyższonym stężeniem Tg bez wykładników choroby w USG szyi lub w diagnostycznej scyntygrafii całego ciała:
  - 13.1. U dziecka z wykrywalnym stężeniem Tg w warunkach supresji TSH, ale z prawidłowym obrazem w USG szyi i DxWBS, obrazowanie CT szyi i klatki piersiowej z użyciem kontrastu powinno być rozważane po wykluczeniu

- czeniu, że nadmiar jodu nie był przyczyną fałszywie ujemnego wyniku DxWBS;
- 13.2. Przydatność badania 18FDG-PET/CT jest słabo poznana w DTC u dzieci i 18FDG-PET/CT nie może być rutynowo rekomendowana u dzieci;
  - 13.3. Miejsce terapii empirycznej  $^{131}\text{I}$  i poterapeutyczna scyntygrafia są słabo poznane i dlatego nie mogą być rekomendowane w celu lokalizacji choroby u dziecka ze DTC i brakiem gromadzenia  $^{131}\text{I}$  w DxWBS, jednak leczenie takie możemy rozważyć w przypadku narastającego stężenia Tg.
14. Leczenie chorego z nawrotową/przetrwałą chorobą nowotworową:
- 14.1. Przetrwała/nawrotowa choroba zlokalizowana na szyi:
    - 14.1.1. Leczenie chirurgiczne powinno być preferowane dla choroby zlokalizowanej w obrębie szyi/śródpiersia, o ile operacja ta jest możliwa do przeprowadzenia;
    - 14.1.2. Jodochwytne ognisko chorobowe w obrębie szyi (uwidocznione w DxWBS) może być leczone jodem  $^{131}\text{I}$  w wypadku dużego ryzyka powikłań pooperacyjnych. W każdym przypadku decyzja powinna być indywidualizowana;
    - 14.1.3. Po leczeniu operacyjnym każdorazowo należy rozważyć wskazania do uzupełniającego leczenia  $^{131}\text{I}$ .
  - 14.2. Leczenie przerzutów odległych:
    - 14.2.1. Większość przerzutów odległych (głównie do płuc) w przebiegu DTC u dzieci wykazuje jodochwytność. W tym przypadku leczeniem z wyboru jest terapia  $^{131}\text{I}$ ;
    - 14.2.2. Kolejne leczenie jodochwytnych przerzutów do płuc powinno być indywidualizowane z uwzględnieniem unikalnego przebiegu klinicznego u danego dziecka, profilu objawów ubocznych, ryzyka tolerancji i skumulowanej aktywności/dawki podanego  $^{131}\text{I}$ ;
    - 14.2.3. Leczenie  $^{131}\text{I}$  w każdym przypadku powinno być prowadzone przez specjalistów z doświadczeniem w ocenie przebiegu i obrazowaniu przerzutów odległych u dzieci.
15. Teleradioterapia i leczenie systemowe w zaawansowanym, nieoperacyjnym, niejodochwytym DTC u dzieci i młodzieży:
- 15.1. Leczenie powinno być rozważane jedynie u dzieci z progresywną lub objawową chorobą;
  - 15.2. W piśmiennictwie brak danych odnośnie skuteczności teleradioterapii u dzieci/młodzieży z rozpoznaniem DTC. Wskazania do radioterapii są niezwykle rzadkie i mogą dotyczyć jedynie leczenia objawowego, na przykład teleradioterapii przeciwbólowej;
  - 15.3. Podobnie jak w przypadku teleradioterapii brak jest danych o skuteczności leczenia systemowego. Leczenie takie powinno się odbywać w ramach badań klinicznych.