

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

Radioiodtherapie und diagnostische ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen im Kindes- und Jugendalter

Stand: 7/2013 – AWMF-Registernummer: 031-043

Autoren

Franzius^{1,2}, Luster³, Frühwald^{4,5,6}, Dietlein⁷

¹ Zentrum für Nuklearmedizin und PET/CT; Zentrum für morphologische und molekulare Diagnostik (ZeMoDi), Bremen

² Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Münster

³ Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Ulm

⁴ I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg

⁵ für die GPOH-MET-Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

⁶ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster

⁷ Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln

Weitere Beteiligte

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

Schlüsselwörter

Verfahrensanweisung, differenziertes Schilddrüsenkarzinom, Radioiodtherapie, Kindesalter, Jugendalter, Pädiatrie

Zusammenfassung

Die Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) zur Radioiodtherapie (RIT) und zur ¹³¹I-Ganzkörper-Szintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom des Kindes- und Jugendalters reiht sich thematisch neben die entsprechenden Handlungsempfehlungen für erwachsene Patienten, und konkretisiert die interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft um nuklearmedizinische Aspekte. Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter sind eine wahrscheinlich höhere Aggressivität des papillären Schilddrüsenkarzinoms, die höhere Häufigkeit organüberschreitenden Tumorwachstums und einer disseminierten pulmonalen Metastasierung sowie die hohe lokale Rezidivrate. Die TNM-Klassifikation wird aufgrund des geringen Volumens der normalen Schilddrüse von Kindern der Risikostratifikation nicht gerecht. Grundsätzlich besteht auch bei Kindern die Empfehlung zur Radioiodtherapie, wobei die ¹³¹I-Aktivität i. d. R. gewichtsabhängig appliziert wird. Bei kleinen papillären Schilddrüsenkarzinomen (≤ 1 cm) ist die Indikation zu einer ablativen Radioiodtherapie eher großzügig zu stellen. Nach Hormonentzug wird die erforderliche TSH-Stimulation bereits nach ca. 2 Wochen (Kinder) bzw. 3 Wochen (Jugendliche) erreicht. Die Indikation zur Computertomographie (CT) des Thorax und zur (prätherapeutischen) Lungenfunktionsuntersuchung ist bei Metastasenverdacht gegeben. Auf die diagnostische ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie ca. 6 Monate nach ablativer Radioiodtherapie sollte, insbesondere wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung, nicht verzichtet werden. Nachsorgeintervalle sind eher kürzer zu wählen, um eine unzureichende Compliance frühzeitig zu erfassen und um die Hormondosis gewichtsbezogen anzupassen. Der höhere Referenzbereich für das fT3 für Kinder ist zu beachten. Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, ob und wann eine nicht-suppressive Einstellung der Schilddrüsenfunktion sinnvoll ist. Wir empfehlen daher nach wie vor eine TSH-Suppression anzustreben. Individuell zu überlegen ist, ob bei einer "low risk"-Konstellation und unauffälligem Verlauf über Jahre hinweg eine weniger strenge TSH-Suppression indiziert ist.

English title

Procedure guideline for radioiodine therapy and diagnostic ¹³¹Iodine whole-body scintigraphy in paediatric patients with differentiated thyroid cancer

Keywords

Procedure guidelines, Differentiated Thyroid Cancer, Radioiodine therapy, Paediatric patients, Children, Adolescents

Summary

The procedure guideline for radioiodine (¹³¹I) therapy and diagnostic ¹³¹I whole-body scintigraphy of differentiated thyroid cancer in children and adolescents is the counterpart of the procedure guidelines for adults and specifies the interdisciplinary guideline for thyroid cancer of the "Deutsche Krebsgesellschaft" concerning the nuclear medicine part. Characteristics of thyroid cancer in children are augmented aggressiveness of papillary thyroid cancer, higher incidence of extrathyroidal extension and of disseminated pulmonary metastases as well as an increased risk of local recurrences. Radioiodine therapy is generally recommended in children, the ¹³¹I activity depending on the child's body weight. Radioiodine ablation in children with small papillary carcinomas (≤ 1 cm) should be considered. TSH stimulation is reached within 2 (children) to 3 weeks (adolescents) following withdrawal of thyroid hormones. Anti-emetic drugs are highly recommended. CT of the chest and examination of pulmonary function are indicated if there is any suspicion of metastases. 3-6 months after ¹³¹I ablation, ¹³¹I whole-body scintigraphy is recommended as lymph node metastases are frequently detected in paediatric patients. Follow-up needs to follow closer intervals than in adults to test compliance to therapy and to adapt doses of thyroid hormones to the changing body weight. Reference values of fT3 are higher in children than in adults. Evidence is thus far insufficient to describe in which constellation the TSH may be kept within the low normal level. Therefore, TSH suppression is generally recommended. In low-risk patients who remain relapse free for years a less strict TSH suppression may be considered on an individual basis.

I. Zielsetzung

Diese Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) für Kinder und Jugendliche ergänzt die Handlungsempfehlung zur Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC) (8) und die Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin für die diagnostische ¹³¹Iod-Ganzkörperzintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (9) sowie die interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie für maligne Schilddrüsentumoren (7) um den speziellen Anforderungen und Besonderheiten in der Durchführung der nuklearmedizinischen Therapie, ¹³¹Iod-Ganzkörperzintigraphie und Nachsorge der differenzierten Schilddrüsenkarzinome im Kindes- und Jugendalter gerecht zu werden. Diese Handlungsempfehlung wurde in enger Anlehnung an das Protokoll der interdisziplinären multizentrischen Therapiestudie „Maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter – GPOH-MET der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und unter Kenntnis der Konsensus-Statements der European Thyroid Cancer Taskforce (35), der überarbeiteten American Thyroid Association Guidelines Taskforce (4) und der Leitlinie der European Association of Nuclear Medicine (27) verfasst. Sie beschränkt sich auf die differenzierten (papillären und follikulären) Schilddrüsenkarzinome.

Diese spezielle Leitlinie für Kinder und Jugendliche ist erforderlich, da sich das biologische Verhalten und damit der Verlauf der Erkrankung der differenzierten Schilddrüsentumore im Kindesalter teilweise von denen im Erwachsenenalter unterscheiden (12, 38): So ist ein junges Alter bei Kindern ein Risikofaktor. Die papillären Schilddrüsenkarzinome sind im Kindes- und Jugendalter deutlich häufiger und aggressiver als die follikulären, die Stadienverteilung muss ein häufigeres Vorkommen eines organüberschreitenden Wachstums, einer lokoregionären Metastasierung und einer Fernmetastasierung als bei Erwachsenen berücksichtigen (46). Fernmetastasierungen manifestieren sich häufiger als pulmonale Filialisierung und diese wiederum häufiger in disseminierter Form im Vergleich zu Erwachsenen. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome zeigen im Kindesalter eine im Vergleich höhere Rezidivrate; dennoch ist das Gesamtüberleben bei betroffenen Kindern und Jugendlichen exzellent. Darüber hinaus weist der kindliche Organismus/Metabolismus weitere Besonderheiten auf, z. B. wird der für eine Radioiodtherapie/-diagnostik erforderliche TSH-Wert > 30 mU/l nach Hormonkarenz wesentlich schneller erreicht als im Erwachsenenalter (23) und die Strahlensensibilität des Körpers und einzelner Organe unterscheidet sich von Erwachsenen.

Auf Grund des jungen Alters und der zu erwartenden Lebensdauer sollte die Therapieplanung bei Kindern und Jugendlichen wann immer möglich einen kurativen Ansatz haben, evtl. Risiken bzw. potentielle Spätfolgen sind gegen den möglichen Behandlungserfolg abzuwägen.

II. Definition

Bei der Radioiodtherapie (RIT) und -diagnostik wird ¹³¹Iod als Natriumiodid zur selektiven Bestrahlung bzw. szintigraphischen Darstellung von Iodspeicherndem Schilddrüsen- und Schilddrüsenkarzinomgewebe systemisch appliziert. Die ablative RIT wird adjuvant zur vollständigen Elimination von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe durchgeführt. Die RIT von nicht vollständig operativ entfernbaren Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen erfolgt sowohl in kurativer als auch in palliativer Zielsetzung. Die Radioioddiagnostik besitzt einen hohen klinischen Stellenwert, da das Iodspeicherverhalten von Tumorgewebe die Indikation zur RIT wesentlich bestimmt.

III. Indikationen

A. RIT

- Ablation von postoperativ verbliebenem Restschilddrüsen- und Schilddrüsenkarzinomgewebe nach totaler oder subtotaler Thyreoidektomie. Wie im Erwachsenenalter ist die ablative RIT beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom eine Standardprozedur bei histologisch gesichertem differenzierten Schilddrüsenkarzinom > 1 cm mit/ohne Metastasen und ≤ 1 cm multifokal, onkozytär, strahleninduziert, familiär (beim papillären Schilddrüsenkarzinom) und/oder mit Metastasen. Unklar ist nach derzeitigem Kenntnisstand, wie im Kindesalter mit den solitären DTC (papilläre und follikuläre TC) ≤ 1 cm (im Erwachsenenalter Mikrokarzinome genannt) ohne Hinweis auf Metastasen und ohne vorangegangene externe Radiatio umgegangen werden sollte (10, 14, 29, 35, 37), s. XVII. offene Fragen). Es wird zunächst empfohlen, bei Kindern mit papillärem

Schilddrüsenkarzinom ≤ 1 cm aufgrund des geringen Volumens der Schilddrüse im Kindesalter und dem Auftreten der typischen Mikrokarzinome erst ab der Pubertät die Indikation zur ablativen Radioiodtherapie (ggf. nach Restthyreoidektomie, ggf. nach Lymphknotendissektion) unter Nutzen-Risiko-Bewertung eher großzügig zu stellen. Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom ≤ 1 cm sollte die ablativ Radioiodtherapie (ggf. nach Restthyreoidektomie, ggf. nach Lymphknotendissektion) durchgeführt werden.

- Bei Lokalrezidiven, Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen, nicht vollständig operativ entfernbaren Tumoren, wenn eine Radioiodspeicherung bewiesen ist oder mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist. Da die Ergebnisse der RIT umso besser sind, je kleiner die Tumormasse ist, wird wie im Erwachsenenalter als primäre Therapieoption immer zunächst das operative Vorgehen geprüft.
- Radioiodtherapie bei ansteigender Thyreoglobulin-Konzentration (z. B. $> 2-10$ ng/ml unter TSH-Stimulation (41)) ohne szintigraphisch nachweisbare Radioiodspeicherung (mit diagnostischer Aktivität) sowie ohne Korrelat in der übrigen funktionellen und morphologischen Bildgebung (z. B. Sonographie des Halses, FDG-PET/CT, Thorax-CT, Magnetresonanztomographie (MRT) der Halsweichteile und des Mediastinums, Skelettszintigraphie) (2). Wenn das ^{131}I -Ganzkörperszintigramm mit höherer Aktivität negativ ist, sind wiederholte Radioiodtherapien nicht zielführend.

B. Diagnostische ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie (dGKS)

- Staging nach Thyreoidektomie (die ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie ist die sensitivste Methode zum Nachweis der nicht seltenen disseminierten pulmonalen Metastasierung).
- Kontrolle nach RIT, in der Regel 6 Monate post-RIT. Wegen der häufigen lymphogenen Metastasierung wird diese Kontrolle bei Kindern ausdrücklich empfohlen.
- Nachsorge nach Radioiodablation. Über geeignete Intervalle für die Nachsorge mit der (dGKS) bei unterschiedlichen Risikokonstellationen liegen für Kinder keine evidenzbasierten Daten vor.
- Bei Rezidivverdacht, z. B. nachweisbarer oder ansteigender Thyreoglobulin-Konzentration (z. B. $> 2-10$ ng/ml unter TSH-Stimulation) oder pathologischen Befunden in der Bildgebung (z. B. Sonographie).

IV. Kontraindikationen / absolute Kontraindikationen

A. Absolute Kontraindikationen (RIT und diagnostische ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie), analog zu Erwachsenen

- Schwangerschaft
- Stillzeit

B. Relative Kontraindikationen (nur für RIT), analog zu Erwachsenen

- Höhergradige Knochenmarkdepression
- Erhebliche Einschränkung der Lungenfunktion, falls eine relevante pulmonale Speicherung zu erwarten ist.
- Symptomatische spinale oder zerebrale Metastasen, bei denen die Gefahr einer progredienten Kompression unter RIT besteht.
- Nachgewiesene Funktionseinschränkung der Speicheldrüsen

V. Patientenvorbereitung

- Wie im Erwachsenenalter sind die Wirksamkeit der RIT und die Sensitivität der ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie abhängig von der TSH-Konzentration im Serum. Angestrebt wird ein basaler TSH-Wert > 30 mU/l. Dieser TSH-Wert wird im Kindesalter deutlich schneller nach Absetzen einer Levothyroxin-Medikation (LT4) erreicht als bei Erwachsenen. In der Regel reicht eine 2- (Kinder) bis 3- (Jugendliche) wöchige Hormonkarenz (23). Ist postoperativ relevantes Schilddrüsenrestgewebe verblieben und eine Nachresektion nicht möglich / nicht gewünscht,

so ist bei der ersten ablativen RIT ein basaler TSH-Wert < 30 mU/l akzeptabel, sofern nicht die Möglichkeit einer rhTSH Gabe besteht. Die Gleichwertigkeit der exogenen Stimulation mit rekombinantem humanem TSH (rhTSH) mit der endogenen TSH-Stimulation ist im Kindesalter nach veröffentlichten Erfahrungen wahrscheinlich, aber für keine der genannten Indikationen in kontrollierten Studien wissenschaftlich belegt (siehe XVII. offene Fragen, (19)). Die rhTSH Applikation kann bei Kindern auf die gleiche Weise wie bei Erwachsenen durchgeführt werden, eine abweichende Dosierung wird nicht zwingend empfohlen (28). Es handelt sich bei fehlender Zulassung um einen „off label-use“.

- Keine iodhaltigen Medikamente (z. B. iodhaltige Kontrastmittel, iodhaltige Desinfektion vor OP) oder Nahrungsmittel (z.B. Multivitaminkombinationen, Algenextrakt) 4-6 Wochen vor RIT oder ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie. Eine iodarme Diät über 2 Wochen vor einer Radioiodgabe wird empfohlen, der Nutzen ist (im Iodmangelgebiet) nicht bewiesen. Vor Radioiodtherapie/-diagnostik sollte ggf. eine Messung der Iodkonzentration im Urin erfolgen.
- Ausschluss einer Schwangerschaft (großzügig bereits ab 10 Jahren) und Stillperiode.
- Bei männlichen Jugendlichen (ab ca. 14 Jahren) Empfehlung der Kryokonservierung von Spermien, falls hohe kumulative Therapieaktivitäten zu erwarten sind. Da dies zum Zeitpunkt der ersten ablativen RIT nicht immer bekannt ist, sollte dies großzügig mit entsprechender altersgerechter Aufklärung unter Hinweis auf die zu erwartenden Kosten empfohlen werden.
- Bei cerebraler oder spinaler Metastasierung mit Kompressionsgefahr wird grundsätzlich die Gabe von Glukocorticoiden unter Beachtung der absoluten und relativen Kontraindikationen empfohlen, Applikation und Dosierung ggf. mit Kinder- und Jugendärzten absprechen.
- Die Patienten sollten möglichst 4 Stunden (Kleinkinder 2-3 Stunden) vor sowie 1 Stunde nach oraler Radioiod-Applikation nüchtern bleiben.
- Anregung des Speichelflusses (z.B. Zitronensaft, saure Drops, Kaugummi), um die Strahlenexposition der Speicheldrüse zu vermindern. Der Nutzen ist nicht sicher bewiesen, und der optimale Zeitpunkt des Beginns umstritten (31).
- Vor Durchführung der Ganzkörperszintigraphie kann ein mildes Abführmittel verabreicht werden, die Harnblase sollte entleert werden und neue Kleidung zur Vermeidung von Artefakten durch Kontaminationen angezogen werden. Ein Abführmittel und das häufige Entleeren der Harnblase können auch zur Verminderung der Strahlenexposition hilfreich sein.
- Vor der Ganzkörperszintigraphie wird Trinken zur Vermeidung von Ösophagusaktivität empfohlen.

VI. Notwendige Informationen

- Anamnese, insbesondere vorausgegangene Strahlentherapie oder Strahlenexposition, Familienanamnese.
- Klinische Untersuchung mit Erfassung von aktuellem Gewicht und Größe des Kindes.
- Schilddrüsenhormonkarenz (falls keine exogene Stimulation durch rhTSH erfolgt).
- Möglicher Iodexzess.
- Operationsbericht (Vollständigkeit der Schilddrüsenresektion, Lokalisation entfernter Lymphknoten, möglichst mit Nennung der Kompartimente), Dokumentation postoperativer Komplikationen (z. B. Rekurrensparese, Hypoparathyreoidismus), Beurteilung der Wundheilung.
- Histopathologie (Tumorentität, Tumorstadium, Tumordurchmesser – im Kindesalter wegen des geringen Volumens der Schilddrüse und der sich daraus ergebenden nicht adäquaten Abbildung im TNM-System unbedingt dokumentieren (14) – Kapselinfiltration, Lymphknoteninfiltration mit Anzahl und Lokalisation, Differenzierungsgrad, TNM-Stadium gemäß aktueller UICC-Klassifikation (z. Zt. Stand 2009).
- Labor (basale TSH-Konzentration, Thyreoglobulin mit Wiederfindung und Anti-Thyreoglobulin-Antikörper, möglichst Messung der Iodkonzentration im Urin, insbesondere bei fraglichem Iod-

exzess, Calcium, ggf. Phosphat, Parathormon, auf jeden Fall zur ersten ablativen Radioiodtherapie, Blutbild vor Radioiodtherapie, Calcitonin vor erster ablativer Radioiodtherapie).

- Postoperative Dokumentation der Rekurrensfunktion.
- Befunde der Sonographie und anderer bildgebender Verfahren, Befunde vorausgegangener ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphien.
- Kürzlich applizierte Radiopharmaka.

VII. Weitere Diagnostik

- Sonographie des Halses
- Ggf. Thorax-CT (vor Radioioddiagnostik/RIT ohne iodhaltiges Kontrastmittel): Aufgrund der häufiger vorkommenden (disseminierten) Lungenmetastasierung ist die Indikation bei der ersten ablativen Radioiodtherapie und ggf. im Verlauf großzügig zu stellen. Ggf. MRT bei der Frage nach Lokalrezidiv, cerebralen/spinalen Metastasen und/oder mediastinalen Lymphknotenmetastasen, MRT-Kontrastmittel ist nicht jodhaltig, daher keine Einschränkung vor eventuell geplanter Radioiodtherapie oder -diagnostik.
- Lungenfunktionsuntersuchung – aufgrund der im Kindesalter häufigeren (disseminierten) pulmonalen Metastasierung und der hiermit verbundenen potentiellen Lungenfunktions-einschränkung als Nebenwirkung der hochdosierten Radioiodtherapie sollte diese Untersuchung vor erster ablativer Radioiodtherapie und ggf. großzügig im Verlauf durchgeführt werden.
- Skelettszintigraphie (ggf. auch als ¹⁸F-¹⁸Fluorid-PET/CT oder -/MRT), Projektionsradiographie, MRT bei Verdacht auf eine ossäre Metastasierung bzw. im Verlauf bei bekannter ossärer Metastasierung (hier nur, wenn sich die Metastasierung mit dem gewählten Verfahren darstellen lässt).
- ¹⁸F-FDG-PET (FDG-PET) oder FDG-PET/CT mit Niedrigdosis-CT oder FDG-PET/MRT bei Verdacht auf nicht-iodspeicherndes Tumorgewebe (ggf. mit diagnostischer Thorax-CT, siehe 2.). Da die Sensitivität der FDG-PET unter TSH-Stimulation tendenziell höher ist (47), sollte die Untersuchung möglichst in TSH-Stimulation durchgeführt werden. In jedem Fall Dokumentation des TSH-Wertes zur Zeit der Untersuchung, um eine Vergleichbarkeit von Untersuchungen im Verlauf zu ermöglichen.

VIII. Inhalte der Aufklärung

Aufklärung der/des Sorgeberechtigten und altersgerechte Aufklärung der Patienten über

- Klinische Gesamtsituation und das Behandlungskonzept,
- Nebenwirkungen und Risiken,
- Notwendigkeit der stationären Aufnahme, ggf. zusätzliche Aufnahme einer Begleitperson bei kleineren Kindern (z. B. unter 12 Jahren),
- strahlenhygienische Maßnahmen während des stationären Aufenthaltes und nach Entlassung,
- bei gebärfähigen, sexuell aktiven Patientinnen Notwendigkeit einer Kontrazeption über sechs bis zwölf Monate und bei sexuell aktiven Patienten Notwendigkeit einer Kontrazeption über vier Monate,
- Notwendigkeit einer lebenslangen risikoadaptierten Nachsorge,
- bei Metastasen oder Thyreoglobulinanstieg ohne Korrelat in der Radioioddiagnostik Aufklärung über weitere Diagnostik und eventuelle Behandlungsstrategien unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko,
- schriftliche Dokumentation der Aufklärung und des Einverständnisses der Sorgeberechtigten und jugendlichen Patienten > 14 Jahre.

IX. Aktivitäten

Bei Kindern und Jugendlichen sollten die Radioiodaktivitäten gewichtsabhängig appliziert werden (s. Tabelle 1) oder eine individuelle dosimetrische Berechnung der Therapieaktivität unter Berücksichtigung der Iod-Kinetik, des Metastasenvolumens und der Risikoorgane erfolgen.

Tabelle 1

Gewichtsabhängige Applikation von Radioiodaktivitäten

Indikation	Kinder	Erwachsene
Radioiodtest	0.15 MBq/kg KG	1-10 MBq
¹³¹ Iod-Ganzkörperszintigraphie	5 MBq/kg KG	100 bis 400 MBq
Restgewebsablation	25 bis 50 MBq/kg KG; 15 MBq bei v.a. größeres Restgewebe	1 bis 3,7 GBq
Therapie von Fernmetastasen	100 (bis 150) MBq/kg KG	4 bis 11 GBq und bei individueller Dosimetrie ggf. höhere Aktivitäten

Bei einem Verdacht auf größeres Schilddrüsenrestgewebe, z. B. ¹³¹Iod-Uptake 24 Stunden nach Applikation > 20 % sollte die Frage einer erneuten Operation in Abhängigkeit des Allgemeinzustands, der Resektabilität und der Funktion der Nn. recurrentes diskutiert werden. Erneute Eingriffe sollten in einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung in endokriner Kinderchirurgie erfolgen.

Für die Radioioddiagnostik/-therapie können in Analogie zu Erwachsenen folgende Strategien zur Anwendung kommen:

- Verwendung von o. g. Standardaktivitäten zur ablativen RIT / RIT von Metastasen, wenn aufgrund der Vorbefunde die Indikation zur RIT bereits gestellt ist,
- Radioiodtests zur Szintigraphie der Halsregion vor ablativer RIT und zur Bestimmung des 24(48)-h-Uptakes / der Jod-Kinetik oder zur Ganzkörperszintigraphie vor ablativer RIT und RIT von Metastasen. Niedrige Aktivitäten vor RIT haben den Vorzug, dass ein mögliches Stunning im Vergleich zu höheren Aktivitäten weniger relevant ist.
- ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie mit o. g. Aktivitäten (5 MBq/kg KG) mit dem Vorteil einer höheren Sensitivität für iod-speichernde Metastasen. Die Latenz hat ebenfalls Einfluss auf ein mögliches Stunning (16).
- Ggf. ¹²³Iod zum Radioiodtest, zur Szintigraphie der Halsregion oder zur Ganzkörperszintigraphie mit Aktivitäten, die an das Körpergewicht angepasst sind (25). Ein Stunning ist durch die Anwendung dieses reinen Gammastrahlers kaum zu erwarten. Nachteilig ist die niedrigere Sensitivität der ¹²³Iod- gegenüber der ¹³¹Iod-Szintigraphie.
- Ggf. ¹²⁴Iod-PET, Aktivitäten an das Körpergewicht anpassen. Die zusätzliche Strahlenexposition muss berücksichtigt werden.
- Bei der RIT von Metastasen sollte die Aktivität an die Ausbreitung und die Metastasenmasse angepasst werden. Bei einer disseminierten pulmonalen Metastasierung sind in der Regel 100 MBq/kg Körpergewicht ausreichend, bei ossärer, cerebraler oder spinaler Metastasierung, (multi)fokaler pulmonaler Metastasierung und einer Metastasierung an anderer Lokalisation sind ggf. höhere Aktivitäten (bis 150 MBq/kg Körpergewicht) sinnvoll.

X. Durchführung und Begleitmaßnahmen

- In der Regel orale Applikation als Kapsel.
- Messung der individuellen Kapselaktivität unmittelbar vor Applikation.
- Nahrungskarenz 4 Stunden (bei Kleinkindern 2-3 Stunden) vor und 1 Stunde nach Applikation.
- Bei RIT intratherapeutische Aktivitätsmessung des Patienten zur Dosimetrie (z. B. Mess-Sonde) mind. 1 x täglich.
- Begleitende Maßnahmen wie im Erwachsenenalter: ausreichende Flüssigkeitszufuhr (etwa 1 800-2 000 ml/m²/die über 3 Tage, in der Regel p. o., ggf. i. v.), ggf. Laxantiengabe vor Ganzkörperszintigraphie und zur Reduzierung der Strahlenexposition, Stimulation der Speicheldrüsen mit Säurereiz (keine gesicherte Evidenz), Magenschleimhautschutz, Antiphlogistika bei entzündlichen Reaktionen im Halsbereich, ggf. prophylaktische Glukocorticoidgabe über wenige Tage bei relativ großem Schilddrüsenrest und / oder bei cerebraler / spinaler Metastasierung, ggf. bei disseminierter pulmonaler Metastasierung. Da Kinder unter Radioiodtherapie häufiger über Übelkeit und Erbrechen klagen als Erwachsene, sollten großzügig Antiemetika verabreicht werden.

XI. Datenakquisition der Ganzkörperszintigraphie

Wie im Erwachsenenalter

- Nach RIT am Entlassungstag, wenn dies bereits nach 48 Stunden erfolgt, ggf. zusätzliches Spätaufnahme 72 Stunden bis 1 Woche nach Applikation
- ¹³¹Iod-Ganzkörperszintigraphie 48 Stunden (eher bei rhTSH), bzw. 72 Stunden (eher bei endogener TSH-Stimulation) nach Iodapplikation anfertigen. Spätere Aufnahmen mit niedrigerer Untergrundaktivität liefern oft eine bessere Erkennbarkeit von weniger speicherintensiven Herden.
- Die ¹²³Iod-Ganzkörperszintigraphie erfolgt in der Regel 4 und 24 Stunden nach Applikation.
- Akquisition mit einer Gammakamera mit Hochenergie-Kollimator (¹³¹Iod) bzw. Niederenergie-Kollimator (¹²³Iod), Abbildung des ganzen Körpers in ventraler und dorsaler Sicht, ggf. planare Einzelaufnahmen, ggf. SPECT bzw. SPECT/Niedrigdosis-CT.

XII. Datenauswertung, Befund und Dokumentation, Qualitätssicherung, Fehlerquellen

Keine Unterschiede im Kindesalter im Vergleich zum Erwachsenenalter.

XIII. Komplikationen der RIT

A. Frühfolgen

- lokale schmerzhafte Schwellung der Schilddrüse, des Tumors bzw. der Metastasen;
- passagere Gastritis;
- passagere Knochenmarkveränderungen mit Thrombo- und Leukopenie;
- radiogene Sialadenitis.

B. Spätfolgen

- Xerostomie, Geschmacksveränderungen, Sicca-Syndrom bei hohen kumulativen Therapieaktivitäten;
- permanente Knochenmarkdepression bei hohen kumulativen Therapieaktivitäten;
- Einschränkung der Lungenfunktion, Lungenfibrose bei hohen kumulativen Therapieaktivitäten und pulmonaler Metastasierung; im Kindesalter aufgrund der häufigeren disseminierten pulmonalen Metastasierung möglicherweise häufiger als im Erwachsenenalter;
- Leukämie und Sekundärmalignome bei hohen kumulativen Therapieaktivitäten;

- bei hohen kumulativen Therapieaktivitäten vorübergehende oder sehr selten permanente Verringerung der Spermienzahl und/oder -qualität bis hin zur Azoospermie und Infertilität;
- Vorübergehende Zyklusstörungen treten sehr selten als Folge der Hypothyreose auf. Bei hohen kumulativen Therapieaktivitäten kann sehr selten die Menopause früher einsetzen und es zur Infertilität kommen.

XIV. Schilddrüsenhormontherapie

- TSH-suppressive Schilddrüsenhormontherapie mit Levothyroxin. Ziel ist ein TSH < 0,1 mU/l. Beginn zwei bis drei Tage nach Applikation der Therapieaktivität.
- Initiale Dosierung (38): Tabelle 2.

Tabelle 2

Initiale Levothyroxin-Dosierung

Alter	Dosierung
0 bis 3 Monate	10 bis 15 µg/kg KG/d
4 bis 24 Monate	8 bis 10 µg/kg KG/d
2 bis 10 Jahre	4 bis 6 µg/kg KG/d
10 bis 16 Jahre	3 bis 4 µg/kg KG/d
> 16 Jahre	2 bis 3 µg/kg KG/d

Kontrolle der Schilddrüsenhormonparameter sechs bis acht Wochen nach Beginn der TSH-Suppressionstherapie: Ziel TSH_{basal} < 0,1 mU/l, fT3 im Referenzbereich, cave: anderer Referenzbereich bei Kindern < 15 Jahren mit einem ca. 20 % höheren oberen Referenzbereich für fT3, fT4 kann einnahmebedingt erhöht sein. Individuell zu überlegen ist, ob bei einer "low risk"-Konstellation und unauffälligem Verlauf nach Jahren eine weniger strenge TSH-Suppression erfolgen kann, insbesondere in Hinblick auf die noch lebenslange Substitution (z. B. < 0,5 mU/l – s. XVII. Offene Fragen).

XV. Nachsorge

Wie im Erwachsenenalter erfolgt die Nachsorge lebenslang und risikoadaptiert. Aufgrund der höheren Rezidivrate beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter empfehlen sich kürzere Nachsorgeintervalle:

- Stationäre Nachsorge mit organbezogener klinischer Untersuchung, Sonographie des Halses, Radioioddiagnostik und Tumormarker Thyreoglobulin unter TSH-Stimulation, bei pulmonaler Metastasierung ggf. Thorax CT (Kontrastmittel nur, wenn keine Radioiodapplikation geplant ist oder nach Radioiodapplikation), ggf. MRT (Hals/Mediastinum), bei ossärer Metastasierung ggf. Skelettszintigraphie (ggf. auch als ¹⁸F-Fluorid-PET/CT oder -/MRT), Projektionsradiographie, MRT, bei nur mäßiger oder schlechter Differenzierung ggf. ¹⁸F-FDG-PET/CT oder -/MRT). Über geeignete Nachsorgeintervalle bei unterschiedlichen Risikokonstellationen liegen für Kinder keine evidenzbasierte Daten vor. Die diagnostische I-131-Ganzkörperszintigraphie wird innerhalb des ersten Jahres nach Ablation ausdrücklich empfohlen, z. B. nach ca. 6 Monaten.

Nach einer ersten unauffälligen I-131-Ganzkörperdiagnostik sollten weitere diagnostische I-131-Ganzkörperszintigraphien und die o. g. Zusatzuntersuchungen risikoadaptiert durchgeführt werden. Dabei ist Folgendes zu berücksichtigen: Ergebnis der körperlichen Untersuchung, Sonographie des Halses, Verlauf des Tumormarker Thyreoglobulin, eine gestörte Wiederfindung, das Vorhandensein von Thyreoglobulin-Antikörpern, das Vorhandensein initialer Lymphknotenmetastasen oder einer Fernmetastasierung und deren I-131-Speicherverhalten, der Ablationserfolg und das Ergebnis vorausgegangener Radioioddiagnostik. Wenn auf weitere I-131-Ganzkörperszintigraphien mit festen Zeitvorgaben verzichtet wird, setzt dies die Verwendung sensitiver Tg-Assays (funktionelle Assay-Sensitivität um

0,2 ng/ml) bei ungestörter Tg-Wiederfindung und fehlender Erhöhung der Tg-Antikörper voraus. In der Laborkonstellation mit Tg-Werten unter Levothyroxin oberhalb der funktionellen Assay-Sensitivität, aber unterhalb von etwa 2 ng/ml, ist die zusätzliche Messung von Thyreoglobulin unter TSH-Stimulation (in der Regel nach rhTSH) indiziert. Die Gleichwertigkeit der exogenen Stimulation mit rekombinantem humanem TSH (rhTSH) mit der endogenen TSH-Stimulation ist im Kindesalter nach veröffentlichten Erfahrungen wahrscheinlich, aber nicht in kontrollierten Studien wissenschaftlich belegt. Alternative: nach 2(-3) wöchiger Hormonkarenz) ein Entscheidungskriterium über eine weitere, individualisierte diagnostische oder therapeutische I-131-Applikationen. Wenn bei einer vorangegangenen I-131-Ganzkörperszintigraphie unter TSH-Stimulation Tg-Werte oberhalb der funktionellen Assay-Sensitivität ohne Korrelat in der Bildgebung gemessen wurden, so ist in der Behandlungsabfolge die zusätzliche Messung von Thyreoglobulin unter TSH-Stimulation (in der Regel nach rhTSH) ein Entscheidungskriterium über eine erneute I-131-Applikation in diagnostischer und/oder therapeutischer Zielsetzung.

- Ambulante Nachsorgen halbjährlich (nach 5 Jahren und N0, M0 ggf. nur jährlich) mit organbezogener klinischer Untersuchung, Sonographie des Halses, Tumormarker Thyreoglobulin unter Suppression und ggf. ausführlichere Diagnostik (siehe vorheriger Punkt), wenn nach erster unauffälliger I-131-Ganzkörperdiagnostik auf weitere stationäre I-131-Applikationen verzichtet wird.
- Im Rahmen der Nachsorge muss auch auf die möglichen Komplikationen der Radioiodtherapie geachtet werden (s. Spätfolgen), insbesondere die Lungenfunktionseinschränkung/-fibrose und die Leukämie/Sekundärmalignome.
- Aufgrund der erforderlichen Anpassung der LT₄-Medikation an das steigende Körpergewicht der Kinder und nicht selten auftretender Compliance-Probleme im Kindes- und Jugendalter sollten Kontrollen der Hormoneinstellung ggf. engmaschiger vorgenommen werden.
- Die katabolen Nebenwirkungen der Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie sollten beachtet werden und ggf. eine entsprechende Aufklärung erfolgen.
- Bei Hypoparathyreoidismus ist zusätzlich regelmäßig der Calciumstoffwechsel zu überprüfen und eine Medikation mit Calcium- und Vitamin-D-Präparaten (ggf. Rücksprache mit einem pädiatrischen Endokrinologen) zu veranlassen.
- Nach RIT zusätzlich Blutbildkontrollen und bei pulmonaler Metastasierung Kontrollen der Lungenfunktion.

XVI. Ergebnisse

Die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist bei Anwendung des standardisierten, interdisziplinären Therapieschemas (Thyreoidektomie, ablativ RIT, RIT von Metastasen, TSH-suppressive Hormontherapie, risikoadaptierte Nachsorge) exzellent. Negative Prognosefaktoren im Kindes- und Jugendalter sind ein junges Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und das Vorliegen einer Fernmetastasierung. Rezidive der Erkrankung treten im Kindesalter häufiger auf als im Erwachsenenalter. Bei konsequenter interdisziplinärer Therapie von Rezidiven mit kurativem Ansatz ist die Prognose dennoch gut (38). Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei nahezu 100 %.

Die disseminierte pulmonale Metastasierung spricht in einigen publizierten Serien nur in bis zu 2/3 der Patienten im Sinne einer kompletten Remission auf die Radioiodtherapie an. Dennoch ist ein niedrig nachweisbarer Tumormarker TG im Verlauf alleine unter TSH-suppressiver LT₄-Medikation häufig weiter rückläufig. Die Indikation zu wiederholten Radioiodtherapien sollte bei diesen Patienten kritisch geprüft werden (3, 38).

XVII. Offene Fragen

- Umgang mit solitären papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen < 1 cm ohne Hinweis auf eine Metastasierung und ohne vorausgegangene Strahlenexposition / Strahlentherapie. Ist das Kriterium < 1 cm bei papillären und eventuell auch follikulären Schilddrüsenkarzinomen im Kindesalter adäquat, um auf eine Komplettierungs-OP und adjuvante Radioiodtherapie zu verzichten (10, 14, 29, 37)?

- Sollte bei allen männlichen Jugendlichen wegen der sehr seltenen permanenten Azoospermie eine Spermakryokonservierung empfohlen werden, da vor Beginn der RIT der sichere Ausschluss einer Fernmetastasierung nicht möglich ist?
- Gibt es ein Maximum der kumulativen Aktivität, welches aufgrund der dann rasch ansteigenden Häufigkeit an Spätfolgen nicht überschritten werden sollte?
- Welche diagnostische ¹³¹Iod-Aktivität sollte zum sicheren Ausschluss einer Radioiodspeicherung, die therapeutisch genutzt werden kann, verwendet werden (2)?
- Stellenwert der RIT beim oxyphilen / gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom? Erfahrungen bei Erwachsenen zeigen, dass die RIT sinnvoll sein kann bzw. der Versuch gerechtfertigt ist.
- Stellenwert systemischer (nicht-radioiod) Therapien im Kindesalter (z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren)
- Stellenwert der (strengen) TSH-suppressiven Schilddrüsenhormonmedikation nach einer langjährig unauffälligen Tumornachsorge.
- Ansonsten gelten die gleichen offenen Fragen wie im Erwachsenenalter (s. 8, 9).

XVIII. Anmerkung zur TNM-Klassifikation

Es wird angemerkt, dass die TNM-Klassifikation in der 7. Auflage (UICC 2009), der 6. Auflage (UICC 2002), und in der 5. Auflage (UICC 1997) den Besonderheiten des Schilddrüsenkarzinoms im Kindesalter in Anbetracht der im Kindesalter kleinen Schilddrüsenvolumina nicht gerecht wird (14). Diesbezüglich wird interdisziplinär ein Ausschluss der kindlichen Schilddrüsenkarzinome aus der TNM-Klassifikation bzw. eine eigene TNM-Klassifikation mit speziellen Kriterien für das Kindesalter gefordert (33).

XIX. Studien

Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) führt u. a. in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nuklearmedizin der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin das interdisziplinäre multizentrische Therapierregister „Maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter GPOH-MET“. Das Register wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert. Alle Kinder und Jugendlichen mit einem malignen Schilddrüsentumor sollten über das Kinderkrebsregister an der Universität Mainz (www.kinderkrebsregister.de) erfasst und im Register GPOH-MET gemeldet werden.

Weitere Literatur (1, 5, 6, 11-13, 15, 17, 18, 20-22, 24, 26, 30, 32, 34, 36, 38-40, 42-46, 48, 49).

XX. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

XXI. Literaturverzeichnis

1. Alessandri A, KJ G, Blair G, et al. Age is the major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 41-46.
2. Biermann M, Schober O. Should high hTg levels in the absence of iodine uptake be treated. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 160-163.
3. Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993; 34: 1626-1631.
4. Cooper D, Doherty G, Haugen B, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214.
5. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4644-4648.
6. Demidchik Y, Demidchik E, Reiners C, et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann Surg* 2006; 243: 525-532.
7. Deutsche Krebsgesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Informationszentrum für Standards in der Onkologie – ISTO. Maligne Schilddrüsentumore, 3. Auflage 2002 (www.uni-duesseldorf.de/AWMF). 2002.
8. Dietlein M, Eschner W, Grünwald F, et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) "Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom". [Noch nicht veröffentlicht.]
9. Verburg FA, Grünwald F, Lassmann M, et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) "Iod-131 Ganzkörper-Szintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom". [Noch nicht veröffentlicht.]
10. Dietlein M, Schober O, Schicha H. Über- oder Untertherapie des papillären Mikrokarzinoms der Schilddrüse? Überlegungen zur ablativen Radioiodtherapie. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 107-114.
11. Dottorini M, Vignati A, Mazzucchelli L, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997; 38: 669-675.
12. Farahati J, Bucsky P, Parlowsky T, et al. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and histology. *Cancer* 1997; 80: 2156-2162.
13. Farahati J, Demidchik E, Biko J, et al. Inverse Association between age and the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer* 2000; 88: 1470-1476.
14. Farahati J, Reiners C, Demidchik E. Is the UICC/AJCC Classification of primary tumor in childhood thyroid carcinoma valid? *J Nucl Med* 1999; 40: 2125.
15. Fenton C, Lukes Y, Nicholson D, et al. The ret/PTC Mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1170-1175.
16. Hilditch T, Dempsey M, Bolster A, et al. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic I-131 and I-123. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 783-788.
17. Hung W, Sarlis N. Current Controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002; 12: 683-702.
18. Hyer S, Vini L, O'Connell M, et al. Testicular dose and fertility in men following I-131 therapy for thyroid cancer. *Clinical Endocrinol* 2002; 56: 755-758.

19. Iorcansky S, Herzovich V, Qualey R, et al. 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.
20. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 773-803.
21. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid cancer in children. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 833-841.
22. Krassas G, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 183-195.
23. Kuijt W, Huang S. Children with differentiated thyroid cancer achieve adequate hyperthyrotropinemia within 14 days of levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 90: 6123-6125.
24. LaQuaglia M, Black T, Holcomb GI, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. a report from the surgical discipline committee of the children's cancer group. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 955-960.
25. Lassmann M, Biassoni L, Monieus M, et al. The new EANM dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 796-798.
26. Lebouleux S, Baudin E, Hartl D, et al. Follicular-cell derived thyroid cancer in children. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1655-1659.
27. Luster M, Clarke S, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1941-1959.
28. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, et al. Pediatric rhTSH investigators group. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3948-3953.
29. Machans A, Holzhausen H, Dralle H. The prognostic value of primary size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2269-2273.
30. Musholt T, Musholt P, Petrich T, et al. Familiar papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg* 2000; 24: 1409-1417.
31. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005; 46: 261-266.
32. Newman K, Black T, Heller G, et al. Differentiated thyroid cancer: determination 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: 533-541.
33. Oommen P, Romahn A, Linden T, et al. UICC 2002 TNM classification is not suitable for differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1159-1162.
34. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994; 35: 1418-1422.
35. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrin* 2006; 154: 787-803.
36. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik E, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 82: 3563-3569.
37. Pelizzo M, Boschin I, Toniato A, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a noninstitutional 12-year experience. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 547-552.

38. Reiners C. Das kindliche Schilddrüsenkarzinom. In: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. Reiners C (ed.). 2. Auflage ed. Unimed-Verlag: Bremen 2006; 102-112.
39. Reiners C, Lassmann M, Hänscheid H. A perspective on post-Chernobyl radioablation in young females. *J Nucl Med* 2006; 47: 1563-1564.
40. Ringel M, Levine M. Current Therapy for childhood thyroid cancer: optimal surgery and the legacy of king pyrrhus. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 4-6.
41. Robbins R, Tuttle R, Sharaf R, et al. Preparation by recombinant human thyreotropin or horman withdrawel are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 619-625.
42. Samaan N, Schultz P, Hickey R, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714-720.
43. Samuel A, Rajashekharrao B, Shah D. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1531-1536.
44. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not prclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; 37: 612-615.
45. Thompson G, Hay I. Current Strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004; 28: 1187-1198.
46. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents - systematic review of literature. *J Thyroid* 2011; article ID 845362, 7 pages
47. van Tol K, Jager P, Piers D, et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid* 2002; 12: 381-387.
48. Verburg F, Dietlein M, Lassmann M, et al. Why rydioiodine remnant ablation is right for most patientes with differentiated thyroid carcinoma. *EUR J Nucle Med Mol Imaging* 2009; 36: 343-346.
49. Wichers M, Benz E, Palmedo H, et al. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 503-507.