

---

TEZĂ DE DOCTORAT (REZUMAT)

# Studii privind afecțiunile neoplazice tiroidiene la populația pediatrică

---

Doctorand **Andreea – Ioana Ștefan**

---

Conducător de doctorat **Prof. As. Dr. Doina Piciu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Introducere</b>	17
<b>2. Caracteristici epidemiologice, demografice, histologice și imunohistochimice</b>	19
<b>3. Tablou clinic</b>	25
<b>4. Stabilirea diagnosticului pozitiv de cancer tiroidian</b>	27
4.1. Cancerul tiroidian diferențiat	28
4.2. Cancerul tiroidian medular	28
4.3. Cancerul tiroidian anaplastic	28
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	31
<b>2. Metodologie generală</b>	33
<b>3. Studiu 1 – Studiul patologiei oncologice tiroidiene la copil la nivelul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță", Cluj Napoca, România</b>	37
3.1. Introducere	37
3.2. Obiective	37
3.3. Pacienți și metodă	37
3.4. Rezultate	38
3.4.1. Cancerul tiroidian diferențiat	39
3.4.2. Cancerul tiroidian medular	46
3.4.3. Cancerul tiroidian anaplastic	46
3.5. Discuții	47
3.6. Concluzii	50
<b>4. Studiu 2 – Studii și corelații imunologice, histologice și genetice ale patologiei oncologice tiroidiene la copil la nivel național cu focus asupra microcarcinomului tiroidian</b>	51
4.1. Introducere	51
4.2. Obiective	51

4.3. Pacienți și metodă	52
4.4. Rezultate	52
4.5. Discuții	55
4.6. Concluzii	57
<b>5. Studiu 3 – Studii și corelații epidemiologice, genetice și abordări terapeutice ale patologiei oncologice tiroidiene la copil pre- și post- Cernobîl</b>	59
5.1. Introducere	59
5.2. Obiective	60
5.3. Material și metodă	60
5.4. Rezultate	61
5.5. Discuții	63
5.6. Concluzii	70
<b>6. Studiu 4 – Abordarea diagnostică, terapeutică și monitorizarea copiilor cu noduli tiroidieni și cancer tiroidian diferențiat la nivel internațional. Recomandări pentru alcătuirea unui ghid național în România</b>	73
6.1. Introducere	73
6.2. Obiective	73
6.3. Material și metodă	74
6.4. Rezultate	75
6.5. Discuții	76
6.6. Concluzii	90
<b>7. Registrul pediatric de cancer tiroidian în România</b>	93
7.1. Introducere	93
7.2. Obiective	94
7.3. Metodă de lucru	95
7.4. Rezultate	103
7.6. Concluzii	103
<b>8. Concluzii generale</b>	105
<b>9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	107
<b>REFERINȚE</b>	109

**Cuvinte cheie:** cancer tiroidian la copii, microcarcinom tiroidian, tratament, factori de risc, ghid terapeutic, registru de cancer tiroidian la copii

# INTRODUCERE

Afecțiunile maligne tiroidiene devin tot mai frecvente în rândul copiilor și al adolescenților întâlnindu-se tot mai des copii cu această patologie în stadii diferite de cancer tiroidian (TC). Cel mai frecvent tip de cancer tiroidian este carcinomul tiroidian diferențiat ce cuprinde tipurile histologice papilar (PTC) și folicular (FTC). Se înregistrează cazuri și de carcinom medular (MTC) și anaplazic (ATC), însă cu o prevalență mult scăzută.

Ghidurile de diagnostic și tratament ale cazurilor pediatrice de cancer tiroidian sunt adaptate după cele ale adulților, nefiind protocoale clare în acest sens însă prin aceasta poate crește rata de apariție a comorbidităților scăzând astfel calitatea vieții. Pornind de la această necesitate ne-am propus să analizăm cazurile pediatrice diagnosticate și tratate în ultimii 20 de ani în Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj – Napoca (IOCN). Mai mult, am extins analiza la nivel național colectând și cazurile din Institutul Oncologic "Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu", București, această bază de date reflectând aproximativ 75% dintre cazurile de la nivel național având în vedere că acestea sunt 2 dintre cele 3 mari centre naționale ce tratează și urmăresc copii cu această patologie.

Analizând baza de date națională formată retrospectiv în intervalul 01.01.2000-31.12.2018, cu date din dosarele pacienților, s-a colectat un număr de 84 de cazuri de TC, subdivizate în 69 de cazuri (82,1%) PTC, 9 cazuri (10,7 %) FTC, 5 cazuri (5,9 %) MTC, 1 caz (1,1 %) ATC. Dintre cazurile de cancer tiroidian diferențiat (PTC și FTC) s-au identificat 15 cazuri microcarcinom tiroidian (mTC), o entitate aparte a afecțiunilor maligne tiroidiene, rar întâlnită și insuficient studiată. Dacă la adult strategia terapeutică pentru mTC este clară, pentru copii nu există un protocol pentru tratamentul cazurilor de mTC, urmându-se ghidul de diagnostic și tratament al DTC, acesta putând fi, uneori, mult mai agresiv decât o impune situația.

Propunem, prin analiza literaturii de specialitate publicată în ultimii 5 ani, o îmbunătățire a managementului diagnostic și terapeutic al cazurilor de cancer tiroidian pediatric cu scopul de a îmbunăți calitatea vieții pacienților prin scăderea ratei de apariție a comorbidităților înregistrate.

Susținem colectarea datelor în registre de pacienți putând dedica un registru special pacenților pediatrice cu cancer tiroidian având în vedere raritatea acestei patologii.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Patologia tumorală a glandei tiroide îmbracă un întreg panel de afecțiuni atât benigne cât și maligne. Din sfera afecțiunilor maligne tiroidiene fac parte carcinoamele tiroidiene (tumori epiteliale) ce se subîmpart în cancer papilar, folicular, medular sau anaplastic. Limfomul cu localizare tiroidiană este extrem de rar întâlnit la copii, la fel și alte tumori nonepiteliale.

La nivel global incidența cancerului tiroidian a crescut însă mortalitatea a scăzut. La copii, spre deosebire de adulți, se întâlnesc tot mai multe cazuri de cancer tiroidian. Numărul nou de cazuri s-a înregistrat prin creșterea incidenței cancerului tiroidian diferențiat (în special a tipurilor papilare) și a cazurilor de microcarcinom tiroidian, pentru restul subcategoriilor histopatologice (medular, anaplastic) numărul cazurilor înregistrate fiind extrem de mic.

Cancerul tiroidian diferențiat poate apărea în cadrul sindroamelor genetice familiale, ce predispun apariția TC: sindromul Cowden (mutația genei PTEN, leziuni cutaneomucoase, cancer mamar, macrocefalie, tumori endometriale), complexul Carney (mutația genei PPKAR1A, mixoame cardiace, mixoame cutanate, pigmentare, punctate ale pielii, tumori endocrine și nonendocrine), polipoza adenomatoasă, sindromul DICER-1, sindromul Warner (îmbătrânire accelerată – progerie). Alte sindroame nefamiliale ce au un risc crescut de apariție al TC sunt sindromul ataxie-teleangiectazie, sindromul McCune Albright, sindromul Peutz-Jeghers, sindromul Li-Fraumeni, sindromul Beckwith-Wiedemann.

Cu toate acestea, cel mai frecvent se întâlnesc cazurile de cancer tiroidian papilar 80-90%, urmat de cazurile de cancer tiroidian folicular 10%. Restul tipurilor histologice au o incidență scăzută și anume 3-5% pentru cancerul medular tiroidian și cazuri rare de cancer tiroidian anaplastic sau de cancer tiroidian slab diferențiat (PDTC).

Singurul ghid de diagnostic, tratament și monitorizare al cazurilor pediatrice de cancer tiroidian diferențiat este cel publicat în 2015 de către ATA, recomandările fiind adaptate după ghidul pacienților adulți cu această patologie.

În literatură sunt prezente numeroase studii din ultimii ani care încearcă să ajusteze aceste recomandări cu scopul de a reduce rata de apariție a comorbidităților înregistrate.

Vom analiza, în cadrul acestei teze managementul terapeutic și evoluția cazurilor de cancer tiroidian din România la nivel regional și național. Se va studia

literatura de specialitate cu scopul alcătuirii unui ghid național de diagnostic, tratament și monitorizare al pacienților pediatrici cu noduli tiroidieni și carcinom tiroidian diferențiat.

În cazul copiilor diagnosticați cu cancer tiroidian medular tiroidectomia totală este indicația de elecție, uneori chiar cu titlu profilactic atunci când mutațiile genetice sunt dovedite; asocierea cu alte terapii sistemice este strict individualizată, radioiodul nefiind indicat.

Cancerul tiroidian anaplazic este extrem de rar la copii și foarte agresiv. Terapiile indicate sunt tiroidectomie, radioterapie, chimioradioterapie. Se iau în considerare noi protocoale de tratament ce includ medicina personalizată – terapie țintită, imunoterapie însă acestea sunt la nivel de trialuri clinice. Prognosticul rămâne rezervat.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **Studiu 1. Studiul patologiei oncologice tiroidiene la copil la nivelul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță", Cluj-Napoca, România**

#### **1. Introducere și obiective**

Cancerul tiroidian la copii face parte din categoria bolilor rare. Incidența acestei patologii este în creștere, conform studiilor internaționale însă această afecțiune este insuficient studiată. Scopul acestui studiu este a descrie particularitățile clinice, histologice și tratamentul aplicat acestor copiilor diagnosticați cu cancer tiroidian în perioada 01.01.2000 – 31.12.2018 în cadrul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca (IOCN) cât și complicațiile și evoluția înregistrată.

#### **2. Pacienți și metodă**

Studiul este unul retrospectiv, de cohortă, ce colectează datele medicale din dosarele pacienților pediatrici (vârsta 0-18 ani și 6 luni în momentul diagnosticului) aflați în evidența IOCN din 01.01.2000 – 31.12.2018 diagnosticați cu diferite forme de cancer tiroidian. S-au obținut în prealabil avizele comisiilor de etică necesare inițierii acestui studiu.

#### **3. Rezultate**

Se identifică copii diagnosticați cu diferite forme de cancer tiroidian, cu preponderența cancerului tiroidian diferențiat. Se identifică și cazuri de cancer

tiroidian medular și anaplastic. Terapia urmată a fost heterogenă în ceea ce privește abordul chirurgical. Radioidoterapia s-a efectuat cu activități mici de I-131. Evoluția cazurilor a fost bună, cu supraviețuire de 100% pentru cancerul tiroidian diferențiat. Efectele adverse postterapeutice au fost subraportate.

#### **4. Concluzii**

Cancerul tiroidian la copii este o patologie rară, incomplet studiată. Ghidurile de diagnostic și tratament sunt adaptate după ghidurile adresate adulților astfel că unele recomandări terapeutice pot crește rata de apariție a efectelor secundare. În acest studiu abordarea terapeutică a fost heterogenă iar rata de apariție a comorbidităților a fost subraportată. Sunt necesare studii viitoare pentru o abordare eficientă a cazurilor pediatrice de cancer tiroidian.

## **Studiu 2. Studii și corelații imunologice, histologice și genetice ale patologiei oncologice tiroidiene la copil la nivel național cu focus asupra microcarcinomului tiroidian**

### **1. Introducere**

Cancerul tiroidian pediatric este incomplet studiat. Raportarea cazurilor de microcarcinom tiroidian la copii la nivel internațional este mică. Acest studiu colectează majoritatea cazurilor de cancer tiroidian de la nivel național (cazurile aflate în evidența Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca - IOCN și a Institutului Oncologic "Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu" București - IOB). Se identifică un număr semnificativ de cazuri de microcarcinom tiroidian (mTC) astfel analiza cazurilor se concentrează asupra acestora din urmă.

### **2. Pacienți și metodă**

Studiul este unul retrospectiv, de cohortă, ce colectează datele medicale din dosarele pacienților pediatrici (vârsta 0-18 ani și 6 luni în momentul diagnosticului) aflați în evidența IOCN și IOB din 01.01.2000 – 31.12.2018 diagnosticați cu diferite forme de cancer tiroidian. S-au obținut în prealabil avizele comisiilor de etică necesare inițierii acestui studiu.

### **3. Rezultate**

Din totalul de 77 de cazurilor de DTC s-au identificat 15 cazuri (19,4%) de mTC; toate au avut aspect histopatologic de microcarcinom tiroidian papilar dintre care 2

cazuri au fost de mTC agresiv. Tiroidectomia totală s-a efectuat în 73.3% din cazuri. Evoluția cazurilor este favorabilă însă rata de apariție a comorbidităților este subraportată.

#### **4. Concluzii**

Cancerul tiroidian la copii rămâne o patologie rară, la nivel național identificându-se sub 100 de cazuri în ultimii 20 de ani. Abordarea terapeutică este destul de heterogenă. Proporția subtipurilor de cancer tiroidian este comparabilă cu datele descrise în literatură, predominând cancerul tiroidian diferențiat (papilar și folicular). Este greu de apreciat rata apariției comorbidităților având în vedere detaliile incomplete din dosarele medicale. Evoluția cazurilor este una favorabilă, cu supraviețuire de 100% pentru DTC, niciun copil diagnosticat cu mTC nu a înregistrat boală persistentă structural la ultima evaluare.

### **Studiu 3. Studii și corelații epidemiologice, genetice și abordări terapeutice ale patologiei oncologice tiroidiene la copil pre- și post-Cernobîl**

#### **1. Introducere și obiective**

Accidentul de la Cernobîl a afectat întreaga Europă. Incidența cazurilor de cancer tiroidian a crescut în rândul țărilor direct afectate de acest dezastru. România este una dintre ele. Impactul acestui eveniment se propagă în timp, chiar și la distanță de peste 30 de ani. Scopul acestei analize este acela de a identifica modul prin care radiațiile au afectat dinamica acestei patologii la copii în Europa.

#### **2. Material și metodă**

Se analizează literatura de specialitate publicată în ultimii 30 de ani și se selectează articolele relevante pe această temă. Se identifică factorii de risc, tabloul clinic, mijloacele diagnostice, terapeutice, variațiile histologie și genetice înregistrate în acest interval de timp.

#### **3. Rezultate**

Studiile publicate în literatură sunt tot mai frecvente în ultima perioadă. Patologia neoplazică tiroidiană pediatrică a fost intens studiată în Belars, Ucraina, Rusia, țări direct afectate de accidentul de la Cernobîl. Se identifică noi mutații genice ce pot fi incriminate în apariția cancerului tiroidian indus de radiații. Creșterea incidenței cazurilor de cancer tiroidian la copii în țările afectate este strans legată de influența accidentului nuclear. Ghidurile terapeutice au trecut prin adaptări continue de-a lungul anilor.



## **4. Concluzii**

Această patologie este incomplet studiată, cancerul tiroidian fiind o patologie rară. Accientul de la Cernobîl a influențat evoluția acestei patologii. În România studiile genice asupra probelor citologice/histopatologice sunt ne semnificative. Supraviețuirea pacienților este excelentă însă rata de apariție a comorbidităților este mare.

## **Studiu 4. Abordarea diagnostică, terapeutică și monitorizarea copiilor cu noduli tiroidieni și cancer tiroidian diferențiat la nivel internațional. Recomandări pentru alcătuirea unui ghid național în România.**

### **1. Introducere și obiective**

În prezent ghidurile de diagnostic și tratament al cazurilor de cancer tiroidian pediatric sunt adaptate după cele ale adulților. Singurul ghid internațional pentru această afecțiune este cel publicat în anul 2015 de către American Thyroid Association însă acesta propune terapii agresive chirurgicale în toate cazurile, iar modalitatea de prevenție a complicațiilor postterapeutice este incomplet stabilită ceea ce crește rata de apariție a comorbidităților și în consecință scade calitatea vieții. Dorim să contribuim prin această analiză la alcătuirea primului ghid național de diagnostic și tratament al cancerului tiroidian la copii.

### **2. Material și metodă**

Se analizează literatura de specialitate publicată în ultimii 5 ani ce abordează modalitatea de diagnostic și tratament al cancerului tiroidian la copii.

### **3. Rezultate**

Se analizează în final un număr de 20 de articole (ghiduri, studii retrospective sau review al literaturii), se identifică rolul geneticii în abordarea terapeutică precum și importanța evaluării și abordării preventive prechirurgicale cat și în timpul intervenției operatorii pentru scăderea ratei de apariție a complicațiilor postterapeutice. Unele cazuri pot avea o abordare terapeutică mai puțin radicală.

## **4. Concluzii**

Prin optimizarea ghidurilor de diagnostic și tratament al cancerului tiroidian pediatric dorim să reducem rata de apariție a complicațiilor postterapeutice și să îmbunătățim astfel calitatea vieții pacienților. Ne dorim ca acest studiu să vină în

ajutorul alcătuirii ghidului național de diagnostic și tratament al cancerului tiroidian la copii în România.

## **Registrul pediatric de cancer tiroidian în România**

În prezent, în România, registrele de pacienți sunt extrem de puține. Pentru cazurile de cancer la copii există încă din 2009, Registrul Național al Cancerului la Copii în România (RNCCR) dezvoltat și coordonat de către Societatea Română de Onco-Hematologie Pediatrică ce funcționează exclusiv cu fonduri nonguvernamentale. Din 2018 această finanțare este oferită de către Asociația Dăruiește Aripi cu ajutorul cărora au reușit modernizarea platformei și completarea retrospectivă a cazurilor din 2010 până în 2017. Acesta funcționează cu suportul tehnic al personalului instruit de European Network Cancer Registry al Registrului Regional de Cancer Nord Vest, cu sediul la Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" din Cluj - Napoca <https://www.srohp.ro/resurse/registrul-national-al-cancerului-la-copil-in-romania-rnccr/>.

Cancerul tiroidian la copii face parte din categoria bolilor rare astfel că aceste cazuri merită o atenție deosebită pentru colectarea datelor. Propunem astfel optimizarea acestui registru prin colectarea mai detaliată a informațiilor medicale ce poate ajuta, în viitor, în optimizarea ghidurilor de diagnostic și tratament.

## **Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

Acestă lucrare și-a propus studierea cancerului tiroidian la copii în România atât prin studii regionale cât și naționale. Patologia tiroidiană oncologică este tot mai frecvent întâlnită în cadrul grupei mici de vârstă (copii și adolescenți), astfel de studii fiind necesare pentru o mai bună înțelegere a acestei patologii cât și pentru a ajuta lumea medicală în elaborarea ghidurilor de diagnostic și tratament special întocmite pentru copii.

Cancerul tiroidian la copil face parte din grupul de boli rare, fapt confirmat și de numărul mic înregistrat în ultimii 20 de ani în România, acestea fiind sub 100 de cazuri. Cu toate acestea, incidența cazurilor este în creștere, cauzele posibile fiind legate de deficitul de iod într-o țară direct afectată de accidentul de la Cernobil însă sunt necesare studii viitoare pentru a putea identifica și alți factori de risc în apariția cancerului tiroidian la copii.

Studiile efectuate au fost studii retrospective ce au identificat patru mari subtipuri histologice de cancer tiroidian (papilar, folicular, anaplazic și medular). Subliniem faptul că în perioada studiată s-a identificat un caz de cancer tiroidian

anaplazic, cu evoluție fulminantă, nefavorabilă, în literatură raportându-se puține cazuri de acest tip de cancer la copii.

De asemenea, analizând buletinele histopatologice s-au identificat cazuri de microcarcinom tiroidian, toate cazurile fiind microcarcinom tiroidian papilar, două dintre acestea încadrându-se în categoria de microcarcinom tiroidian agresiv, având în vedere invazia ganglionară și marginală.

Studiile asupra microcarcinomului tiroidian la copii sunt extrem de puține, aceasta fiind prima relatare în literatura de specialitate despre existența acestuia la cazurile pediatrice din România.

Nu s-au efectuat studii genetice asupra cancerului tiroidian diferențiat la copii. Analizele genetice asupra acestei patologii sunt în creștere la nivel internațional, așa cum am evidențiat în al treilea studiu, prin care am oferit o oglindă a cancerului tiroidian la nivel european, evoluție influențată de accidentul nuclear de la Cernobil. Comunitatea medicală recunoaște necesitatea testării genetice în stadiul de diagnostic pentru a putea oferi tratament personalizat, putând fi adaptat tipul de intervenție chirurgicală în funcție de modificările genice întâlnite. În acest context, considerăm oportun efectuarea testării genetice a tuturor probelor histologice ce susțin diagnosticul de cancer tiroidian.

Propunem alcătuirea ghidului național de diagnostic, tratament și urmărire al copiilor cu noduli tiroidieni, respectiv cancer tiroidian. Am colectat cele mai relevante date din literatură privind acest subiect subliniind necesitatea optimizării ghidului terapeutic existent – cel publicat de ATA în 2015 pentru a reduce rata de apariție a comorbidităților asociate terapiei și pentru a crește calitatea vieții pacienților diagnosticați cu DTC.

Dorim să ajutăm comunitatea științifică în elaborarea ghidurilor de diagnostic și tratament al cancerului tiroidian la copii. Propunem astfel optimizarea platformei deja existente prin acordarea unei atenții deosebite copiilor cu cancer tiroidian având în vedere raritatea acestei patologii prin strângerea datelor medicale într-un registru special dedicat copiilor cu TC. Această platformă va facilita folosirea acestor informații în viitor în vederea alcătuirii ghidurilor de diagnostic și tratament al cancerului tiroidian la copii.

Dorim să venim și în sprijinul pacienților și al familiilor acestora oferindu-le, prin intermediul acestei platforme, informații medicale relevante în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul cancerului tiroidian.

---

ABSTRACT OF THE PhD THESIS

# STUDIES ON NEOPLASTIC THYROID DISEASE IN THE PEDIATRIC POPULATION

---

PhD student **Andreea – Ioana Ștefan**

---

PhD supervisor **Prof. As. Doina Piciu MD, PhD**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## Table of contents

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Introduction</b>	17
<b>2. Caracteristici epidemiologice, demografice, histologice și imunohistochimice</b>	19
<b>3. Clinical presentation</b>	25
<b>4. Establish a positive diagnosis of thyroid cancer</b>	27
4.1. Differentiated thyroid cancer	28
4.2. Medullary thyroid cancer	28
4.3. Anaplastic thyroid cancer	28
<b>PERSONAL CONTRIBUTIONS</b>	
<b>1. Working hypothesis / objectives</b>	31
<b>2. General methodology</b>	33
<b>3. Study 1 – The study of thyroid oncological pathology in children from the Oncological Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță”, Cluj Napoca, Romania</b>	37
3.1. Introduction	37
3.2. Objectives	37
3.3. Patients and methods	37
3.4. Results	38
3.4.1. Differentiated thyroid cancer	39
3.4.2. Medullary thyroid cancer	46
3.4.3. Anaplastic thyroid cancer	46
3.5. Discussions	47
3.6. Conclusions	50
<b>4. Study 2 – Immunological, histological and genetic studies and correlations of thyroid oncological pathology in children at national level with a focus on thyroid microcarcinoma.</b>	51
4.1. Introduction	51
4.2. Objectives	51
4.3. Patients and methods	52
4.4. Results	52
4.5. Discussions	55

4.6. Conclusions	57
<b>5. Study 3 – Epidemiological, genetic studies and correlations and therapeutic approaches of thyroid oncological pathology in pre- and post-Chernobyl children</b>	59
5.1. Introduction	59
5.2. Objectives	60
5.3. Material and methodes	60
5.4. Results	61
5.5. Discutions	63
5.6. Conclusions	70
<b>6. Study 4 – Diagnostic, therapeutic approach and monitoring of children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer internationally. Recommendations for compiling a national guide in Romania</b>	73
6.1. Introduction	73
6.2. Objectives	73
6.3. Material and methodes	74
6.4. Results	75
6.5. Discutions	76
6.6. Conclusions	90
<b>7. Pediatric thyroid cancer registry in Romania</b>	93
7.1. Introduction	93
7.2. Objectives	94
7.3. Working method	95
7.4. Results	103
7.6. Conclusions	103
<b>8. General conclusions</b>	105
<b>9. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	107
<b>REFERENCE</b>	109

**Keywords:** thyroid cancer in children, thyroid microcarcinoma, treatment, risk factors, therapeutic guide, thyroid cancer registry in children

## INTRODUCTION

Thyroid malignancies are becoming more common among children and adolescents, with children in different stages of thyroid cancer (TC). The most common type of thyroid cancer is differentiated thyroid carcinoma, which includes papillary (PTC) and follicular (FTC) histological types. There are also cases of medullary carcinoma (TCM) and anaplastic carcinoma (ATC), but with a very low prevalence.

Guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric cases of thyroid cancer are adapted to those of adults, there are no clear protocols in this regard. This fact can increase the rate of comorbidities thus decreasing the quality of life. Starting from this need, we set out to analyze the pediatric cases diagnosed and treated in the last 20 years in the Oncological Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj - Napoca (IOCN). Moreover, we extended the analysis at national level by collecting the cases from the Oncological Institute “Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, Bucharest, this database reflecting approximately 75% of the cases at national level considering that these are 2 of the 3 big national centers that treat and follow children with this pathology

Analyzing the national database formed retrospectively between 01.01.2000-31.12.2018, with data from patients' files, a number of 84 cases of TC were collected, subdivided into 69 cases (82.1%) PTC, 9 cases (10.7%) FTC, 5 cases (5.9%) MTC, 1 case (1.1%) ATC. Among the cases of differentiated thyroid cancer (PTC and FTC), 15 cases of thyroid microcarcinoma (mTC) were identified, a special entity of thyroid malignancies, rarely encountered and insufficiently studied. If in adults the therapeutic strategy for mTC is clear, for children there is no protocol for the treatment of mTC cases, following the diagnostic and treatment guide of DTC, which can sometimes be much more aggressive than the situation requires.

We propose, through the analysis of the specialized literature published in the last 5 years, an improvement of the diagnostic and therapeutic management of pediatric thyroid cancer cases in order to improve the quality of life of patients by reducing the incidence of comorbidities.

We support the collection of data in patient registers and we suggest to dedicate a special register to pediatric patients with thyroid cancer given the rarity of this pathology.

## **CURRENT STATE OF KNOWLEDGE**

The tumoral pathology of the thyroid gland covers a whole panel of both benign and malignant diseases. Thyroid carcinomas (epithelial tumors) that are subdivided into papillary, follicular, medullary or anaplastic cancer are part of the sphere of thyroid malignancies. Thyroid lymphoma is extremely rare in children, as are other nonepithelial tumors.

Globally, the incidence of thyroid cancer has increased but mortality has decreased. In children, unlike adults, there are more and more cases of thyroid cancer. The new number of cases was registered by increasing the incidence of differentiated thyroid cancer (especially papillary types) and cases of thyroid microcarcinoma, for the rest of the histopathological subcategories (medullary, anaplastic) the number of cases was extremely small.

Differentiated thyroid cancer can occur in familial genetic syndromes, which predispose to TC: Cowden syndrome (PTEN gene mutation, mucosal lesions, breast cancer, macrocephaly, endometrial tumors), Carney complex (PPKAR1A gene mutation, heart mites, heart mice, punctate skin, endocrine and nonendocrine tumors), adenomatous polyposis, DICER-1 syndrome, Warner syndrome (accelerated aging - progeria). Other nonfamily syndromes that have an increased risk of developing TC are ataxia-telangiectasia syndrome, McCune Albright syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, Li-Fraumeni syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome.

However, 80-90% papillary thyroid cancer is the most common, followed by 10% follicular thyroid cancer. The rest of the histological types have a low incidence of 3-5% for medullary thyroid cancer and rare cases of anaplastic thyroid cancer or poorly differentiated thyroid cancer (PDTC).

The only guide for diagnosis, treatment and monitoring of pediatric cases of differentiated thyroid cancer is the one published in 2015 by the ATA, the recommendations being adapted from the guide of adult patients with this pathology.

There are many studies in the literature in recent years that try to adjust these recommendations in order to reduce the rate of comorbidities.

In this thesis we will analyze the therapeutic management and the evolution of thyroid cancer cases in Romania at a regional and a national level. The literature will be studied in order to help in creating a national guide for diagnosis, treatment and



monitoring of pediatric patients with thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma.

In the case of children diagnosed with medullary thyroid cancer, total thyroidectomy is the indication of choice, sometimes even prophylactically when genetic mutations are proven; the association with other systemic therapies is strictly individualized, the radioiod not being indicated.

Anaplastic thyroid cancer is extremely rare in children and very aggressive. The indicated therapies are thyroidectomy, radiotherapy, chemoradiotherapy. New treatment protocols are being considered that include personalized medicine - targeted therapy, immunotherapy but these are at the level of clinical trials. The prognosis remains reserved.

## **PERSONAL CONTRIBUTIONS**

### **Study 1. The study of thyroid oncological pathology in children from the Oncological Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță”, Cluj Napoca, Romania**

#### **1. Introduction and objectives**

Thyroid cancer in children is a rare disease. The incidence of this pathology is increasing, according to international studies, but this condition is insufficiently studied. The aim of this study is to describe the clinical, histological features and the treatment applied to these children diagnosed with thyroid cancer between 01.01.2000 - 31.12.2018 within the Oncological Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca (IOCN) as well as the complications and the evolution registered.

#### **2. Patients and methods**

The study is a retrospective, cohort study, which collects medical data from the files of pediatric patients (age 0-18 years and 6 months at the time of diagnosis) in the IOCN records from 01.01.2000 - 31.12.2018 diagnosed with various forms of thyroid cancer. The study was approved by the Ethics Committee necessary to initiate this study.

#### **3. Results**

Children diagnosed with various forms of thyroid cancer are identified, with a predominance of differentiated thyroid cancer. Cases of medullary and anaplastic thyroid cancer are also identified. The therapy followed was heterogeneous in terms of

the surgical approach. Radiotherapy was performed with low I-131 activity. The evolution of the cases was good, with 100% survival for differentiated thyroid cancer. Post-therapeutic side effects have been reported.

#### **4. Conclusions**

Thyroid cancer in children is a rare, incompletely studied pathology. Diagnostic and treatment guidelines are tailored to adult guidelines so that some therapeutic recommendations may increase the rate of side effects. In this study, the therapeutic approach was heterogeneous and the rate of comorbidities was reported. Future studies are needed to a better therapeutical approach.

## **Study 2. Immunological, histological and genetic studies and correlations of thyroid oncological pathology in children at national level with a focus on thyroid microcarcinoma.**

### **1. Introduction**

Pediatric thyroid cancer is incompletely studied. The international incidence of thyroid microcarcinoma in children is low. This study collects most cases of thyroid cancer at the national level (cases in the records of the Oncological Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca - IOCN and the Oncological Institute "Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu" Bucharest - IOB). A significant number of cases of thyroid microcarcinoma (TCM) are identified so the case analysis focuses on the latter.

### **2. Patients and methods**

The study is a retrospective, cohort study, which collects medical data from the files of pediatric patients (age 0-18 years and 6 months at the time of diagnosis) in the records of IOCN and IOB from 01.01.2000 - 31.12.2018 diagnosed with various forms of thyroid cancer. The ethics commissions approvals necessary to initiate this study were obtained in advance.

### **3. Results**

Out of the total of 77 cases of DTC, 15 cases (19.4%) of mTC were identified; all had a histopathological appearance of papillary thyroid microcarcinoma, of which 2 cases were aggressive mTC. Total thyroidectomy was performed in 73.3% of cases. The evolution of the cases is favorable but the rate of comorbidities is underreported.

## **4. Conclusions**

Thyroid cancer in children remains a rare pathology, with fewer than 100 cases identified nationwide in the last 20 years. The therapeutic approach is quite heterogeneous. The proportion of thyroid cancer subtypes is comparable to the data described in the literature, with a predominance of differentiated thyroid cancer (papillary and follicular). It is difficult to assess the rate of comorbidities given the incomplete details in the medical records. The evolution of the cases is a favorable one, with 100% survival for DTC, no child diagnosed with mTC registered a structurally persistent disease at the last evaluation.

## **Study 3. Epidemiological, genetic studies and correlations and therapeutic approaches of thyroid oncological pathology in pre- and post-Chernobyl children**

### **1. Introduction and objectives**

The Chernobyl accident affected the whole of Europe. The incidence of thyroid cancer has increased among the countries directly affected by this disaster. Romania is one of them. The impact of this event has spread over time, even over 30 years. The purpose of this analysis is to identify how radiation has affected the dynamics of this pathology in children in Europe.

### **2. Material and methods**

The literature published in the last 30 years is analyzed and the relevant articles on this topic are selected. The risk factors, the clinical picture, the diagnostic, therapeutic means, the histological and genetic variations registered in this time interval are identified.

### **3. Results**

Studies published in the literature are becoming more frequent lately. Pediatric thyroid neoplastic pathology has been extensively studied in Belars, Ukraine, Russia, countries directly affected by the Chernobyl accident. New gene mutations have been identified that may be implicated in radiation-induced thyroid cancer. The increase in the incidence of thyroid cancer in children in the affected countries is closely linked to the influence of the nuclear accident. Therapeutic guidelines have undergone continuous adaptations over the years.

## **4. Conclusions**

This pathology is incompletely studied, thyroid cancer being a rare pathology. The Chernobyl accident influenced the evolution of this pathologist. In Romania, gene studies on cytological/histopathological samples are insignificant. Patient survival is excellent but the rate of comorbidities is high.

# **Study 4. Diagnostic, therapeutic approach and monitoring of children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer internationally. Recommendations for compiling a national guide in Romania.**

## **1. Introduction and objectives**

Currently, guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric thyroid cancer are adapted to those of adults. The only international guide for this condition is the one published in 2015 by the American Thyroid Association, but it proposes aggressive surgical therapies in all cases, and the way to prevent post-therapeutic complications is incompletely established, which increases the rate of comorbidities and consequently decreases the quality of life. Through this analysis, we want to contribute to the development of the first national guide for the diagnosis and treatment of thyroid cancer in children.

## **2. Material and methods**

It analyzes the specialized literature published in the last 5 years that addresses the way of diagnosis and treatment of thyroid cancer in children.

## **3. Results**

Finally, a number of 20 articles are analyzed (guides, retrospective studies or literature reviews), the role of genetics in the therapeutic approach is identified, as well as the importance of pre-surgical preventive evaluation and approach as well as during surgical intervention to reduce the rate of post-therapeutic complications. Some cases may have a less radical therapeutic approach.

## **4. Conclusions**

By optimizing the guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric thyroid cancer, we want to reduce the rate of post-therapeutic complications and thus improve the quality of life of patients. We want this study to help compile the national guide for the diagnosis and treatment of thyroid cancer in children in Romania.

## **Pediatric thyroid cancer registry in Romania**

Currently, in Romania, there are extremely few patient registries. For cases of childhood cancer, the National Register of Childhood Cancer in Romania (RNCCR) has been developed and coordinated since 2009 by the Romanian Society of Pediatric Onco-Hematology, which operates exclusively with non-governmental funds. Since 2018, this funding has been provided by the Wings Donation Association, which has helped modernize the platform and complete cases backwards from 2010 to 2017. It works with the technical support of staff trained by the European Network Cancer Registry of the North West Regional Cancer Registry on the Oncological Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuță" from Cluj-Napoca <https://www.srohp.ro/resurse/registru-national-al-cancerului-la-copil-in-România-rnccr/>.

Thyroid cancer in children falls into the category of rare diseases so these cases deserve special attention for data collection. We propose to optimize this registry by collecting more detailed medical information that can help, in the future, in optimizing diagnostic and treatment guidelines.

## **Originality and innovative contributions of the thesis**

This paper aims to study thyroid cancer in children in Romania through both regional and national studies. Oncological thyroid pathology is more and more common in the young age group (children and adolescents), such studies being necessary for a better understanding of this pathology and to help the medical world in developing guidelines for diagnosis and special treatment prepared for children.

Thyroid cancer in children is part of the group of rare diseases, a fact confirmed by the small number registered in the last 20 years in Romania, these being less than 100 cases. However, the incidence of cases is increasing, with possible causes related to iodine deficiency in a country directly affected by the Chernobyl accident, but future studies are needed to identify other risk factors for thyroid cancer in children.

The studies were retrospective studies that identified four major histological subtypes of thyroid cancer (papillary, follicular, anaplastic and medullary). We emphasize the fact that in the studied period one case of anaplastic thyroid cancer was identified, with a fulminant, unfavorable evolution, in the literature few cases of this type of cancer have been reported in children.

Also, analyzing the histopathological bulletins, cases of thyroid microcarcinoma were identified, all cases being papillary thyroid microcarcinoma, two of which are into the category of aggressive thyroid microcarcinoma, given the lymph node and marginal invasion.

Studies on thyroid microcarcinoma in children are extremely few, this being the first report in the literature about its existence in pediatric cases in Romania.

No genetic studies have been performed on differentiated thyroid cancer in children. Genetic tests on this pathology are on the rise internationally, as we pointed out in the third study, which provided a mirror of thyroid cancer at the European level, an evolution influenced by the Chernobyl nuclear accident. The medical community recognizes the need for genetic testing at the diagnostic stage in order to provide personalized treatment, and the type of surgery can be adapted to the genetic changes encountered. In this context, we consider it appropriate to perform genetic testing of all histological evidence supporting the diagnosis of thyroid cancer.

We propose the elaboration of the national guide for diagnosis, treatment and follow-up of children with thyroid nodules, respectively thyroid cancer. We collected the most relevant data from the literature on this topic emphasizing the need to optimize the existing therapeutic guide - the one published by ATA in 2015 to reduce the rate of comorbidities associated with therapy and increase the quality of life of patients diagnosed with DTC.

We want to help the scientific community in developing guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid cancer in children. We propose to optimize the existing platform by paying special attention to children with thyroid cancer given the rarity of this pathology by collecting medical data in a special register dedicated to children with TC. This platform will facilitate the use of this information in the future in order to compile guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid cancer in children.

We also want to support patients and their families by providing them, through this platform, with relevant medical information regarding the diagnosis and treatment of thyroid cancer.