

USO DE SORAFENIB EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES METASTÁSICO A PULMÓN EN EDAD PEDIÁTRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Ana Carolina Hidalgo Valera¹, Ayrton Braca¹, Frances Ursula Stock Leyton², Aiza Manzo Porras³, Jueida Azkoul Askul¹.

¹Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ³Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Caracas, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 98-105. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2024.22.2.06>

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso de niño de 9 años con cáncer papilar de tiroides (CPT) metastásico, tratado con Sorafenib, con buena respuesta.

Caso clínico: Escolar que inicia con fiebre, cefalea y adenopatía cervical derecha, posteriormente disnea a pequeños esfuerzos y desaturación. Ingresa al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, y fue tratado por neumonía, sin mejoría. En ecografía de cuello por adenopatía palpable, se evidencia un nódulo con características sospechosas (TIRADS 5) en lóbulo derecho de tiroides e istmo; se realiza PAAF y biopsia de adenopatía, reportando probable malignidad y metástasis ganglionar por CPT, respectivamente. Se realiza tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar, y en el postoperatorio presenta franco deterioro del patrón respiratorio con hipoxemia y parada cardiorrespiratoria, que ameritó ventilación mecánica. Por los hallazgos histopatológicos se clasifica en T3N1bM1 y alto riesgo de recidiva. Ante sus condiciones delicadas de salud y la dificultad para recibir a corto plazo la terapia ablativa de yodo radioactivo (RAI), se inicia Sorafenib 100 mg vía sonda nasogástrica cada 12 horas, lográndose a los pocos días una significativa mejoría clínica y radiológica con posterior extubación del paciente. Egresa con Levotiroxina y Sorafenib. A los 2 meses recibe RAI, 50 mCi. Actualmente en seguimiento por consulta, en espera de segunda dosis de RAI.

Conclusión: Las terapias dirigidas contra las alteraciones de la tirosina quinasa pueden ser una alternativa para aquellos pacientes pediátricos en los que la terapia con RAI no puede ser administrada de forma inmediata evidenciando buena respuesta clínica.

Palabras clave: Cáncer papilar de tiroides; pediátrico; sorafenib; inhibidores de tirosina quinasa.

USE OF SORAFENIB IN PAPILLARY THYROID CANCER METASTATIC TO THE LUNG IN PEDIATRIC AGE. ABOUT A CASE.

ABSTRACT

Objective: To present the case of a 9-year old boy with metastatic papillary thyroid cancer (PTC), treated with Sorafenib, with a good response.

Clinical case: School child who begins with fever, headache and right cervical lymphadenopathy, later dyspnea with minor exertion and desaturation. He was admitted to IAHULA and was treated for pneumonia, without improvement. In neck ultrasound due to palpable lymphadenopathy, a nodule with suspicious characteristics was evident in the right lobe of the thyroid and isthmus (TIRADS 5). FNAC and adenopathy biopsy were performed,

Artículo recibido en: abril 2024. Aceptado para publicación en: junio 2024.

Dirigir correspondencia a: Ana Carolina Hidalgo Valera. Email: carohidalgo86@gmail.com

reporting probable malignancy and lymph node metastasis by CPT, respectively. A total thyroidectomy plus lymph node dissection was performed. In the postoperative period there was a marked deterioration in the respiratory pattern with hypoxemia and cardiorespiratory arrest, which required mechanical ventilation. Based on histopathological findings, it is classified as T3N1bM1 and high risk of recurrence. Given his delicate health conditions and the difficulty in receiving short-term ablative radioactive iodine (RAI) therapy, Sorafenib 100 mg was started via nasogastric tube every 12 hours, achieving significant clinical and radiological improvement with subsequent extubation within a few days. He was discharged with Levothyroxine and Sorafenib. After 2 months he received RAI, 50 mCi. Currently being followed up by consultation, waiting for the second dose of RAI.

Conclusion: Therapies directed against tyrosine kinase alterations can be an alternative for those pediatric patients in whom RAI therapy cannot be administered immediately, showing good clinical response.

Key words: Papillary thyroid cancer; pediatric; sorafenib; tyrosine kinase inhibitors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) a nivel pediátrico es una neoplasia relativamente rara cuya incidencia está en aumento, y comprende varios subtipos histológicos de los cuales el cáncer papilar de tiroides (CPT) representa la mayoría de los casos. Es una entidad clínica que a diferencia de los adultos tiene un comportamiento más agresivo y al momento del diagnóstico tienen enfermedad avanzada, con metástasis a nivel de ganglios, a distancia y enfermedad multifocal. En un 25% de los casos la metástasis es pulmonar. A pesar de este comportamiento, tiene un pronóstico excelente con una tasa de supervivencia a los 10 años del 98%^{1,2}.

Los factores de riesgo del cáncer de tiroides infantil son la exposición a radiación, nódulos tiroideos, tiroiditis autoinmune, alteraciones genéticas (mutación del protooncogén RET relacionado al cáncer medular de tiroides), las neoplasias endocrinas, antecedentes familiares en el contexto de síndromes de cáncer bien definidos, como poliposis adenomatosa asociada a Coli, Complejo de Carney, Síndrome de tumores hamartomatosos relacionados con *PTEN*, Síndrome de Werner y Síndrome de *DICER1*³.

Los nódulos tiroideos son menos frecuentes en edades pediátricas, representan del 1 al 3%, pero su malignidad es mayor, llegando a ser más del 20%. La Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda que la evaluación y tratamiento de

un nódulo tiroideo en niños siga los mismos parámetros que en adultos².

El tratamiento del cáncer papilar de tiroides se basa en cirugía de la tiroides con o sin vaciamiento ganglionar, más terapia ablativa con iodo 131 (131-I). Actualmente, la llegada de terapias dirigidas a la sobreexpresión de las quinasas intracelulares y de la superficie celular, ha cambiado el tratamiento del cáncer de tiroides, y múltiples agentes diferentes se muestran prometedores en el tratamiento de esta enfermedad^{2,3}.

La mayor parte del conocimiento sobre el uso de los inhibidores selectivos contra las tirosinas quinasas (TRK) y su eficacia proviene de pequeños ensayos clínicos y casos reportados en la literatura de población adulta que se extrapolan a la población pediátrica. Han sido aprobados varios inhibidores de la tirosina quinasa, algunos de los cuales no son específicos para el tratamiento del CDT, como Lenvatinib y Sorafenib, independientemente del estado mutacional. Además, se propone el uso de la combinación de Dabrafenib/Trametinib para el carcinoma anaplásico de tiroides y para las mutaciones del codón 600 del gen BRAF (BRAFFV600E), Larotrectinib para las fusiones del gen NTRK en cualquier tipo de tumor, incluida la tiroides. En la actualidad, se están realizando estudios que evalúan la eficacia de opciones de tratamiento adicionales, incluidos inhibidores de las alteraciones de RET y fusiones de ALK, tanto en pacientes adultos como pediátricos con cáncer de tiroides⁴.

En la población pediátrica, se ha observado una respuesta al Sorafenib tanto en CPT refractario a RAI, como en aquellos con CPT con enfermedad metastásica difusa no susceptible de RAI inicial, y como terapia de intervalo en un paciente que no puede recibir RAI de manera oportuna. Inhibidores de la tirosina quinasa se han usado en este grupo etario, evidenciándose enfermedad estable en tres pacientes pediátricos con enfermedad pulmonar metastásica bilateral extensa, tratados con Lenvatinib y Sorafenib⁴.

A continuación, se presenta el caso clínico de un niño de 9 años con cáncer papilar de tiroides metastásico, tratado con un inhibidor de la tirosina quinasa previo a la administración de RAI, presentando buena evolución clínica.

CASO CLÍNICO

Escolar masculino de 9 años procedente de la localidad con dificultad para la ganancia de peso desde los 6 años. Inicia enfermedad actual en el mes de abril del 2022 con cefalea intensa, y vómitos; consulta al Instituto Venezolano de Seguro Social donde fue tratado con hidratación, analgésicos y antieméticos. De manera esporádica presentaba ganchos febriles asilados, sudoraciones nocturnas y en mayo aparece una adenopatía cervical derecha dolorosa, tratada con Amoxicilina/Ácido Clavulánico por 8 días, sin remisión. Posteriormente continúa con cuadros de cefalea tipo migraña y vómitos, que ameritó en algunos momentos hospitalización. En el mes de octubre 2022 la madre nota disnea a pequeños esfuerzos, y para el mes de diciembre fue referido al IAHULA por síntomas respiratorios y bajas saturaciones de oxígeno, ingresando con el diagnóstico de neumonía. Realizan Rx de tórax, la cual muestra patrón radiológico tipo moteado (Figura 1). Indican tratamiento por más de 30 días con antibióticos y antifúngicos, sin mejoría clínica y en vista de la persistencia de adenopatías realizan ultrasonido de cuello, que reporta nódulo sospechoso en tiroides, motivo por el cual solicitan evaluación por el Servicio de Endocrinología.



Fig. 1. Radiografía de tórax con patrón radiológico tipo moteado.

Al momento de la evaluación se obtuvo que el escolar fue producto de madre de 17 años, primera gesta, embarazo controlado, obtenido por cesárea segmentaria por doble circular de cordón a las 40 semanas, sin complicaciones. Niega morbilidad previa a pesar de déficit pondoestatural mostrado desde los 6 años.

Madre niega patologías tiroideas o neoplasias en familiares de primer grado. Solo refiere abuelo materno con diabetes.

Al examen físico PA: 101/65 mmHg, Fc: 121 latidos por minuto. FR: 21 respiraciones por minuto, temperatura corporal 37 °C, saturación 89%. Peso: 20 kg, talla: 117 cm, peso/talla: pc10, talla/edad: pc3, peso/edad: -3DE. Malas condiciones clínicas, hospitalizado en área de UCI; disneico, recibiendo oxigenoterapia por máscara de reservorio a 6 litros por minuto, afebril, mucosa oral húmeda, acentuada palidez cutáneo-mucosa, ojos simétricos y pupilas nor-

rastreo corporal postterapia muestra tejido iodo captante en región anterior del cuello, remanente postquirúrgico, compromiso ganglionar cervical bilateral de predominio izquierdo, enfermedad metastásica pulmonar, enfermedad metastásica ósea e hipercaptación en pared abdominal de

difícil caracterización. Actualmente se mantiene recibiendo sorafenib 200 mg diario y dosis supresora de levotiroxina 62,5 mcg al día, con buena respuesta al tratamiento, en espera de segunda dosis de RAI.

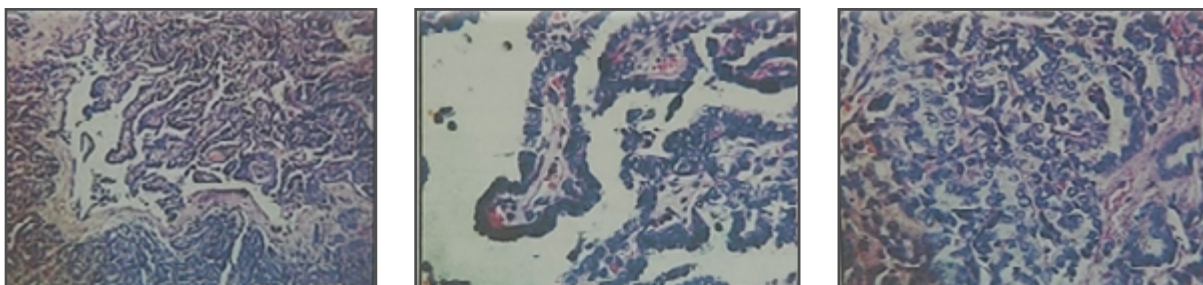


Fig. 3. Biopsia de ganglio linfático latero-cervical derecho: carcinoma papilar metastásico. Muestra ganglio linfático con sustitución de la arquitectura por neoplasia maligna de estirpe epitelial constituida por proliferación de estructuras papilares con ejes de tejido fibroconectivo.



Fig. 4. Radiografía de tórax realizada en UCI en el postoperatorio inmediato.



Fig. 5. Radiografía de tórax realizada al momento del egreso posterior a terapia con sorafenib.

DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides se basa en cirugía, terapia ablativa con ¹³¹I y terapia dirigida o específica. La ATA recomienda en su último consenso del 2015 y la guía europea para el manejo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides en niños, realizar en la mayoría de los casos una tiroidectomía; recomendación basada

en múltiples estudios que muestran una mayor incidencia de enfermedad bilateral, además, los análisis a largo plazo han demostrado que la resección total en comparación a la lobectomía disminuye el riesgo de enfermedad persistente o recurrente, y aumenta la especificidad de la medición de la tiroglobulina sérica en el seguimiento. La tiroidectomía total también facilita el uso del tratamiento adyuvante con RAI,

que tradicionalmente se ha utilizado para muchos CDT pediátricos debido a su alta prevalencia de metástasis en el momento del diagnóstico^{1,2}.

Una vez obtenido el resultado de la biopsia de tiroides se debe realizar la estadificación postoperatoria de acuerdo con el sistema de clasificación patológica del tumor, ganglios, metástasis TNM, recomendada por el Comité Americano del Cáncer (AJCC), para describir la extensión de la enfermedad. Se evalúa según las características tumorales, la invasión regional y las Mt. Luego, se determina el nivel de riesgo de recidiva de la ATA, bajo, moderado o alto riesgo, y de esta manera decidir que pacientes tienen indicación de terapia adicional. Esta última clasificación también ayuda a definir las metas de seguimiento de TSH y tiroglobulina^{1-3,5}. En nuestro paciente el riesgo de enfermedad recurrente y persistente fue de alto riesgo.

Las pautas actuales no apoyan el uso rutinario de terapia con RAI en los pacientes de bajo riesgo, excepto en casos particulares. Esta recomendación se basa en observaciones realizadas en pacientes que fueron tratados, quienes muestran con frecuencia un mayor riesgo a desarrollar segundas neoplasias, principalmente ante el uso de dosis mayores a 100 mCi, y en aquellos que han sido expuestos a edades tempranas. En dos grandes estudios que incluyeron pacientes pediátricos y adultos con CDT de hasta 29 años, el tratamiento con RAI se asoció con un aumento de una neoplasia maligna secundaria entre un 50% y un 60%, más comúnmente leucemia o tumores sólidos de la glándula salival, mama, estómago y útero⁶. Además, los pacientes pediátricos son un grupo de población vulnerable a los efectos de la radiación, por encontrarse en periodo de crecimiento, con gónadas inmaduras y una mayor expectativa de vida⁵.

Para los demás pacientes, con moderado y alto riesgo de recidiva, está indicado tratamiento con ¹³¹I, y para su administración es necesario alcanzar una TSH elevada, en la mayoría de los artículos sugieren mayor a 30 mU/L para facilitar la captación del yodo. La respuesta al ¹³¹I se

puede observar hasta 15 a 18 meses después de la terapia, por lo tanto, se sugieren largos intervalos de al menos 12 meses antes del retratamiento¹.

La posibilidad de mayor diseminación estará determinada por una menor edad, sexo masculino, múltiples focos y tamaño del tumor mayor a 2 centímetros¹.

Es importante señalar que la mayoría de los CDT en la infancia, surgen esporádicamente debido a cambios genéticos somáticos que conducen a la oncogénesis, principalmente a través de alteraciones en las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos y de la fosfoinositol 3-quinasa. En más de la mitad de los casos, el factor principal es una fusión genética, que incluye más comúnmente la tirosina quinasa reordenada durante la transfección (RET), el receptor neurotrófico tirosina quinasa 1 (NTRK1) o NTRK3, o más raramente otras tirosinas quinasas asociadas, como la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) o protooncogén de transición epitelial mesenquimal (MET)⁶.

Organizaciones como el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos indican que la terapia dirigida son alternativas en el caso de los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento con ¹³¹I³, mientras que el panel de expertos de la Asociación Europea de Tiroides menciona que el cáncer infantil tiene una alta prevalencia de reordenamiento del RET/PTC, así como fusiones de NTRK, información que es de relevancia ya que estos nuevos tratamientos están dirigidos contra las alteraciones del RET o TRK, por lo tanto, esta terapia puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de esta enfermedad en casos especiales¹. En este sentido, con la finalidad de realizar la caracterización molecular del CPT, se evaluaron 106 niños en edades comprendidas de 4,3 a 19,8 años que ingresaron a un centro de salud coreano, observaron que las fusiones oncogénicas NTRK1, RET, y ALK, predominaron en niños menores de 10 años, después de lo cual la frecuencia disminuyó a niveles similares a los observados en adultos. Además, la incidencia de mutaciones puntuales BRAF V600E y TERT

C228T aumentó con la edad y se volvió común en adolescentes de 15 a 19 años, al igual que en los adultos. Así mismo, los pacientes pediátricos con fusión oncogénica presentaron una enfermedad más avanzada y tuvieron peores resultados que los pacientes pediátricos con mutación del *BRAF* V600E⁸.

Investigaciones demuestran que medicamentos como el Larotrectinib disminuyen el tamaño del tumor y restablecen la captación de yodo radioactivo en los CPT pediátricos con fusión positiva de TPR-NTRK1 metastásica progresiva y refractaria al ¹³¹I, hecho observado al tratar una niña de 4,3 años con variante clásica de CPT y metástasis a ganglios linfáticos y pulmón, que posterior a tiroidectomía total y administración de 30 mCi de RAI, mostró en su estudio de rastreo postratamiento, que sus lesiones metastásicas no captaban yodo; el análisis molecular identificó reordenamiento del TPR-NTRK1 y se inició tratamiento con Larotrectinib a 100 mg por vía oral, dos veces al día. La tomografía computarizada 4 semanas después del tratamiento reveló una franca mejoría de las lesiones ganglionares y las metástasis pulmonares, con una respuesta completa a los 21 meses según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). Después de 12 semanas de terapia, se demostró que la captación de yodo radiactivo se restableció en el cuello y los pulmones, por lo que se concluye, que estos inhibidores selectivos no solo anulan la proliferación celular, sino que también inducen la restauración de la captación y el procesamiento de yodo en estos cánceres, al igual que anteriormente informaron sobre los inhibidores de MAPK³. Resultados similares fueron obtenidos por otros investigadores con el uso de Selpercatinib, usado con éxito en edad pediátrica^{7,8}.

Con respecto al uso de Sorafenib, medicamento usado en nuestro paciente, la literatura describe el caso de un niño de 8 años sin patologías conocidas, quien ingresa por síntomas respiratorios, desaturación, fiebre y aumento de volumen en región anterior del cuello, que fue ingresado a UCI, en estudio posteriores diagnosticaron lesiones en

tejido pulmonar y linfonodos cervicales y pulmonares, que fueron positivos para metástasis de cáncer papilar de tiroides. Realizaron tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar y en el postoperatorio requirió ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria. El grupo de médicos tratantes decidió en vista del estado del paciente indicar la terapia de RAI e iniciar con Sorafenib 200 mg VO una vez al día (10 mg/kg/día, 250 mg/m²), lográndose mejoría clínica y extubación a los 8 días del tratamiento. En la evolución incrementan la dosis de Sorafenib a 200 mg VO 2 veces al día y después de 52 días de tratamiento en control tomográfico se demostró mejoría de las lesiones pulmonares, siendo egresado y referido para recibir RAI⁹. La mayoría de los investigadores concluyen que la terapia dirigida con inhibidores multiquinasas puede tener un papel en el tratamiento del cáncer de tiroides en niños como terapia de brecha o como terapia adyuvante en casos seleccionados de enfermedad avanzada o complicada⁹⁻¹². Este paciente guarda similitudes muy estrechas con nuestro caso en discusión, en quien el Sorafenib en poco tiempo y a dosis similares permitió una recuperación significativa de su función respiratoria con limitación del avance de la enfermedad.

Mas allá de los efectos benéficos del tratamiento, se debe tomar en cuenta el reporte de efectos adversos como neutropenia, erupciones cutáneas, elevación de lipasa y trombocitopenia cuando se utilizan dosis elevadas de estos fármacos, por lo que estos medicamentos son una alternativa a considerar en el caso de pacientes pediátricos con cáncer papilar de tiroides progresivo refractario al tratamiento, pero se requieren más estudios en lo que respecta a la dosis adecuada y toxicidad¹⁰. En la actualidad existen pocos reportes de casos, con el uso de estos fármacos en edades pediátricas, por lo que su indicación debe realizarse en centros especializados, y se debe consultar con expertos en el área antes de iniciar la terapia⁷.

En relación con el caso presentado por nuestra institución, se ha mantenido el uso de Sorafenib

por más de un año, con buena tolerancia al medicamento, sin reportar efectos adversos significativos que justifiquen la retirada del fármaco.

CONCLUSIÓN

El cáncer de tiroides en edad pediátrica es la neoplasia endocrina más común, siendo el cáncer papilar de tiroides la variedad más frecuente. A pesar de que la ATA en su consenso del 2015, y otras organizaciones internacionales como la Guía Europea para el Manejo del Nódulo Tiroideo y Cáncer de Tiroides en Niños, no aprueban el uso de los inhibidores de la tirosina quinasa de forma rutinaria, si recomiendan la indicación individualizada, principalmente en pacientes con enfermedad avanzada, metástasis pulmonar y gran compromiso respiratorio, así como refractarios al tratamiento con RAI donde se evidencia mejora de las lesiones pulmonares y de la captación de yodo en aquellas lesiones previamente identificadas como hipocaptantes. En nuestro paciente, la terapia con Sorafenib ha sido exitosa y sin efectos colaterales hasta el momento. Es necesario que se realicen estudios amplios en este grupo etario, que permitan su aprobación, además de evaluar la dosis eficaz ideal con menor toxicidad.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, et al. European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022;11:e220146. doi: 10.1530/ETJ-22-0146.
2. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, Dinuer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, American Thyroid Association Guidelines Task Force, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: *Thyroid* 2015;25:716–759. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
3. Instituto Nacional del Cáncer, USA. Tratamiento del cáncer de tiroides infantil (PDQ®). 2018. Consultado el 31 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/tiroides/pro/tratamiento-tiroides-infantil-pdq>.
4. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes (Basel)* 2019;10:723. doi:10.3390/genes10090723.
5. Prieto-Matos P, Martín-Hernández D, Martín-Alonso M, Bajo-Delgado AF, Riesco-Riesco S, Prieto-Matos C. Cáncer de tiroides en pediatría. *Rev ORL* 2021;12:303-312. doi:10.14201/orl.25061.
6. Cherella CE, Wassner AJ. Pediatric thyroid cancer: recent developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023;37:101715. doi: 10.1016/j.beem.2022.101715.
7. Mallick UK, Harmer C, editores. *Practical management of thyroid cancer: a multidisciplinary approach*. Cham: Springer International Publishing; 2023. Consultado en marzo 2024. Disponible en: <https://catalog.libraries.psu.edu/catalog/43688642>.
8. Lee YA, Lee H, Im SW, Song YS, Oh DY, Kang HJ, Won JK, Jung KC, Kwon D, Chung EJ, et al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. *J Clin Invest* 2021;131:e144847. doi: 10.1172/JCI144847.
9. Iyer P, Mayer JLR, Ewig JM. Response to sorafenib in a pediatric patient with papillary thyroid carcinoma with diffuse nodular pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Thyroid*. 2014;24:169-174. doi: 10.1089/thy.2012.0468.
10. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:407-412. doi: 10.1089/thy.2008.0429.
11. Higuchi Y, Motoki T, Ishida H, Kanamitsu K, Washio K, Oyama T, Noda T, Tsurumaru Y, Okada A, Tsukahara H, et al. Sorafenib treatment for papillary thyroid carcinoma with diffuse lung metastases in a child with autism spectrum disorder: a case report. *BMC Cancer* 2017;17:775. doi: 10.1186/s12885-017-3782-7.
12. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, Quintanilla NM, Lopez ME, Orth RC, Athanassaki I, Venkatramani R. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28:1450-1454. doi: 10.1089/thy.2018.0064.