

# 儿童和青少年甲状腺癌的治疗进展

陈嘉莹, 张凌, 嵇庆海

复旦大学附属肿瘤医院头颈外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 儿童和青少年甲状腺癌较为罕见。本文通过分析现有数据资料, 阐述儿童和青少年甲状腺癌的治疗进展。尽管发现时分期较晚, 但该病总体预后较好。手术治疗是最主要的治疗方式, 目前无标准的手术处理方式。大部分外科医生赞成甲状腺全切和(或)次全切。对于单侧的低危患者, 也可考虑单侧腺叶切除。预防性中央区淋巴结清扫术能够降低局部复发。在特定的患者中行放射性<sup>131</sup>I治疗能降低复发风险。由于生存期较长, 在长期无瘤生存后仍可能再次复发, 因此患者需要长期随访。

[关键词] 甲状腺癌; 儿童和青少年; 治疗进展

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.03.013

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)03-0235-06

**Treatment progress of thyroid cancer in children and adolescents** CHEN Jiaying, ZHANG Ling, JI Qinghai (Department of Head and Neck, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: JI Qinghai E-mail: Jiqinghai@shca.org.cn

[Abstract] Thyroid cancer is uncommon in children and adolescents. This article analyzed the current data and stated the treatment progress of the thyroid cancer in children and adolescents. Even though in the advanced stage at diagnosis, the prognosis is good for pediatric patients. Surgery is the treatment for pediatric thyroid cancer. Although there is no optimal surgery recommendation, most surgeons preferred total and (or) subtotal thyroidectomy. Hemithyroidectomy could also be considered in the low-risk patients with small unifocal tumors. We recommend routine central compartment clearance in pediatric thyroid cancers to reduce the local recurrence. Radioactive iodine therapy is also recommended in particular pediatric patients. Recurrences after treatment in childhood thyroid cancer may take place over a long period of time. Therefore, a life-long follow-up is mandatory.

[Key words] Thyroid cancer; Children and adolescents; Treatment progress

近年来, 甲状腺癌的发病率逐年升高。上海疾病控制预防中心统计显示, 2009年上海地区甲状腺恶性肿瘤的发病率男性为8.18/10万, 女性为21.03/10万, 是发病率上升最快的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。其中, 20岁以下的儿童和青少年甲状腺癌较为罕见, 占有甲状腺癌患者的1.8%~5%<sup>[2]</sup>。美国流行病学与最终结果(Surveillance Epidemiology and End Results, SEER)癌症统计数据显示, 从1988—1998年, 女性儿童和男性儿童甲状腺癌的年增长率分别为3.7%和2.9%; 而从1998—2005年, 这一数据分别上升到7%和6.3%<sup>[3]</sup>。不同于成人甲状腺癌, 儿童及青少年甲状腺癌有其特有的生物学行为: 尽管发现时局部侵犯、区域淋巴

结转移及远处转移较多, 但病程长, 预后较好。目前尚无前瞻性的临床试验结果来指导儿童和青少年甲状腺癌的治疗, 本文通过分析现有数据资料, 阐述儿童和青少年甲状腺癌的治疗进展。

## 1 流行病学

儿童和青少年甲状腺癌比较罕见, 特别是10岁以下的儿童。美国SEER癌症统计数据显示, 10岁以下儿童甲状腺癌的发病率不足百万分之一, 而成人的发病率是儿童的10倍。从性别来说, 青春期前男、女患病比例相似, 青春期后男、女患病比例为1:4<sup>[2]</sup>。由此提示女性在青春期时体内激素的变化可能会触发或者加速甲状腺癌的发生。国内尚无青少年甲状腺癌的发病率报道。

## 2 危险因素

儿童和青少年甲状腺癌的发病原因不明。目前比较公认的危险因素为放射线接触。在对日本原子弹和切尔诺贝利核事故的幸存者进行随访时发现,放射线接触和甲状腺癌的发生有直接关系<sup>[4]</sup>。在1986年的切尔诺贝利核事故中,超过5 000名暴露于放射性尘埃的儿童患上甲状腺癌。最早在暴露的5年后发病,平均间隔时间为10到20年。特别对4岁以下的儿童,暴露放射性尘埃后甲状腺癌的发病率将增加30倍<sup>[5]</sup>。同样,治疗性的放射线接触也会增加甲状腺癌的发病率。在接受放射治疗的儿童淋巴瘤患者中,甲状腺癌是最常见的继发性肿瘤<sup>[6]</sup>。

遗传性因素同样是甲状腺癌的危险因素。过表达RET/PTC1或RET/PTC3的甲状腺细胞和转基因小鼠可诱导甲状腺细胞转化,用siRNA沉默BRAF可阻断RET/PTC的致癌效应,证明该信号通路沿着BRAF-MAPK途径致癌。在儿童中,RET/PTC重排的发生率较高。特别是RET/PTC3,在放射性相关的甲状腺乳头状癌中更为常见,伴有较高的侵袭性及复发率<sup>[7]</sup>。在成人甲状腺癌中,90%的BRAF突变是15号外显子1799位核苷酸T→A转位(T1799A),导致600位缬氨酸被谷氨酸替代,称V600E,主要见于经典的甲状腺乳头状癌,发生率约为60%。BRAF的突变与肿瘤预后较差有关,但在儿童分化型甲状腺癌中并不常见,这也部分解释了尽管儿童和青少年甲状腺癌发现时分期较晚,但预后较好<sup>[8]</sup>。

## 3 临床特征

儿童和青少年甲状腺癌最常见的首发症状为甲状腺结节和无痛性的颈部肿块。也有小部分患者以远处转移为唯一的首发症状。国内报道的首发症状与国外报道相似<sup>[9]</sup>。成人甲状腺结节的恶性率不足5%,然后在儿童中,甲状腺结节的恶性率达26%,是成人的5倍<sup>[10]</sup>。其次,儿童和青少年甲状腺癌更容易发生腺外侵犯和区域淋巴结转移。回顾性分析1 700例儿童分化型甲状腺癌,平均30%的患者存在局部侵

犯,区域转移为60%,远处转移为28%,治疗后复发率仍高达30%<sup>[7]</sup>。另外,在儿童和青少年甲状腺癌中,远处转移,特别是肺转移高达20%,而在成人中仅为2%。尽管儿童和青少年甲状腺癌的复发率和转移率较高,但预后较成人好。国内有研究对131例青少年甲状腺癌患者随访发现,10年总生存率达到97.18%<sup>[11]</sup>。复旦大学附属肿瘤医院曾对24例同时伴有双颈转移的青少年甲状腺癌患者随访发现,20年的生存率达91.7%<sup>[12]</sup>。另据文献报道即使发生转移,30年的生存率仍有90%~99%<sup>[13]</sup>。这可能与儿童和青少年甲状腺癌通常分化较好,很少有骨转移,及对放射性核素治疗敏感有关。

儿童和青少年甲状腺中最常见的病理类型为乳头状癌,这与成人甲状腺癌相似。与成人不同的是,大部分儿童和青少年的甲状腺髓样癌为家族遗传性,而80%的成人甲状腺髓样癌是散发的。多发性内分泌肿瘤2A型(MEN2A)的儿童患者,1/3会表现出甲状旁腺增生,1/2患有嗜铬细胞瘤。多发性内分泌肿瘤2B型(MEN2B)的儿童患者通常在发展成甲状腺髓样癌前,也会出现特殊MEN2B症状。婴儿期出现无泪和便秘是典型症状之一,但通常不足1/5的患者会表现出来。随着年龄增长,91%的患者会患上口腔黏膜神经瘤,75%的患者会出现马方综合征,91%的患者会出现眼部异常,28%的患者会患上小儿嗜铬细胞瘤,71%的患者会出现肠道症状。后者是消化道黏膜神经瘤的一系列表现,包括胃肠胀气、腹胀、吞咽困难及呕吐等。由于这些症状较为分散,发现早期很难和MEN2B联系在一起,只有1/3的M918T RET基因携带者会在出现颈部肿块前发现此疾病<sup>[14]</sup>。

## 4 诊断

儿童和青少年甲状腺癌的诊断方法和成人甲状腺癌相同,包括临床检查、头颈部超声检查、细针穿刺及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)检测。临床检查包括常规的系统检查和特异性的甲状腺检查,需要仔细检查甲状腺大小、是否存在结节、声带状态、气管状

态、食道状态及颈部淋巴结转移情况。超声检查是诊断甲状腺癌最常用的辅助方式,能准确发现甲状腺肿块的大小、数目、是否有腺外侵犯及颈部淋巴结状况<sup>[6]</sup>。

在B超引导下的甲状腺细针穿刺吸取细胞学检查(fine needle aspiration cytology, FNAC)能较早帮助明确术前诊断、预计手术范围,适于各种甲状腺疾病的诊断,尤其可早期发现未被临床怀疑的恶性肿瘤,具有损伤小、准确度高、经济、操作简便、重复性好等优点。2009年有荟萃分析显示,儿童和青少年甲状腺癌行FNAC的灵敏度和特异度与成人甲状腺癌相似,分别为94%和81%<sup>[15]</sup>。由于儿童甲状腺结节的恶性率较高,因此对于1 cm以下的甲状腺结节,同样推荐行FNAC<sup>[16]</sup>。是否需要行FNAC样本行进一步包括*BRAF*、*RAS*、*RET/PTC*和*PAX8/PPAR*的基因检测,目前尚有争议<sup>[17]</sup>,现大部分学者认为*RET/PTC*基因检测可能对儿童和青少年甲状腺癌的诊断有所帮助。

完整术前评估需要进行胸部检查。但是在儿童和青少年甲状腺癌中,超过50%的肺转移表现为微小结节,只有在术后行<sup>131</sup>I扫描时才能发现。在TSH正常的患儿中,不常规推荐核影像检查<sup>[18]</sup>。

## 5 手术治疗

### 5.1 甲状腺的处理

儿童和青少年甲状腺癌分化较好,对化疗、外放射等都不敏感,手术是其主要治疗方式。目前对儿童和青少年甲状腺癌尚无标准的手术处理方式。大部分外科医生赞成甲状腺全切和(或)次全切。理由如下:①40%的儿童和青少年甲状腺癌是多灶性的,疾病复发风险较大,在已诊断明确青少年分化型甲状腺癌术后肿瘤残留的患者中,约1/3是因为第1次手术切除范围不够所致;②儿童甲状腺癌通常伴有颈部淋巴结转移,疾病远处转移的风险也较高;③甲状腺全切后,在未来可选择行<sup>131</sup>I治疗;④由于儿童和青少年甲状腺癌肺转移率较高,在甲状腺全切后行<sup>131</sup>I扫描,能够发现术前未能检测出的肺微小转移灶<sup>[18]</sup>,继而进行下一步治

疗。Handkiewicz-Junak等<sup>[19]</sup>回顾性分析了235例<18岁的甲状腺癌患者,中位随访时间为82个月,研究表明更“彻底”的治疗(包括甲状腺全切、颈部淋巴结清扫及<sup>131</sup>I治疗)能有效减少局部复发率。在2010年, Hay等<sup>[20]</sup>回顾性分析了1940—2008年在梅奥中心治疗的215例儿童和青少年甲状腺癌患者,行甲状腺全切术的患者局部复发率低于仅行单侧腺叶切除的患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。但随着对青少年甲状腺癌生物学行为的进一步研究及术后长期随访,有学者提出行甲状腺全切或次全切加根治性颈部淋巴结清扫术可能会增加并发症并影响其成长发育<sup>[21]</sup>。由于甲状腺激素在儿童的成长发育中起重要作用,左旋甲状腺素是否能完全替代治疗,现在仍缺少长期、大规模的研究来证实。有研究证实,甲状腺全切后,与成人患者相比,儿童患者出现的内分泌相关并发症更多(9.1% vs 6.3%)<sup>[21]</sup>。其次,儿童和青少年处于成长发育期,手术既要考虑到病灶切除的彻底性,同时尽量避免造成永久性的甲状腺或甲状旁腺功能低下、神经功能障碍及影响患者外貌。在一项针对740例儿童和青少年甲状腺癌的研究中, Demidchik等<sup>[22]</sup>发现甲状腺全切术后22%的患者会出现并发症,包括永久性的神经损伤及甲状旁腺功能减退。如果由高手术量(定义是每年甲状腺手术超过30例)、有经验的医师完成手术,术后并发症能明显减少。近期,梅奥中心对177例<19岁的甲状腺手术患者进行20年的随访,其永久并发症仅为2.3%<sup>[23]</sup>。复旦大学附属肿瘤医院的随访资料也显示相似结果(4.17%)<sup>[10]</sup>。遗憾的是,由于儿童和青少年甲状腺癌较为罕见,而头颈部肿瘤外科医师较少,因此,医院的手术经验参差不齐。但儿童和青少年甲状腺癌患者的总体预后较好,即使发生局部复发,仍有二次手术机会,目前无数数据表明减少复发率能够最终转化为生存获益。因此, Waguespack等<sup>[18]</sup>提出对于低危或肿瘤<1 cm、单灶的患者行单侧腺叶切除,以提高术后患者的生活质量。目前,对于单侧腺体原发癌,国内学者多主张采用患侧腺叶合并峡部切

除术; 两侧腺叶原发癌多主张保留一侧上极或下极腺体的甲状腺次全切除术, 以期保留一侧甲状旁腺。但是对于儿童和青少年甲状腺患者的处理并不统一。

### 5.2 颈部淋巴结处理

对于颈部淋巴结的处理, 目前参照成人甲状腺癌指南, 但手术的指征更为宽泛。据文献统计, 儿童和青少年颈淋巴结转移率高达50%~80%<sup>[20]</sup>, 淋巴结清扫术能够减少局部复发, 提高无病生存率。因此, 对于中央区有淋巴结转移的, 中央区淋巴结清扫术是十分必要的。对于cN0患者, 由于50%以上的中央区淋巴结转移通过临床和影像学检查都无法发现, 大部分学者赞同对于cN0的患者行预防性中央区淋巴结清扫, 以提高疾病的局部控制率。对于是否要进行进一步颈部淋巴结清扫术目前尚有争议, Hay等<sup>[20]</sup>认为对于无颈部淋巴结转移的患者不做颈部淋巴结清扫术, 只行中央群淋巴结摘除, 不仅取得与颈部淋巴结清扫术相同疗效, 也能最大程度保留患者的功能。Handkiewicz-Junak等<sup>[19]</sup>报道淋巴结转移在首次手术中增加肿瘤残留的风险指数是16(95%CI: 1.2~245.0)。因此, 赞同更为彻底的手术方式。对于cN1患者行颈部淋巴结清扫术, 学者们的意见一致, 且双侧转移者尽可能行一期双侧颈部淋巴结清扫术, 避免日后复发再次手术。

对于儿童和青少年甲状腺髓样癌患者, 淋巴区淋巴结清扫治疗更为积极。无论是家族遗传性或者散发性甲状腺髓样癌, 伴有RET基因突变的患者疾病局部侵犯较多, 更为积极的手术能够更好的控制疾病<sup>[24]</sup>。

### 5.3 放射性<sup>131</sup>I治疗

大多数分化型甲状腺癌能摄取<sup>131</sup>I, <sup>131</sup>I提供高剂量内照射, 去除可能的残留灶和远处转移灶。放射性<sup>131</sup>I治疗能降低成人分化型甲状腺癌患者的复发风险和死亡率<sup>[25]</sup>。在一项荟萃分析中, 放射性<sup>131</sup>I治疗对Ⅲ~Ⅳ期患者有益, 对Ⅰ期患者无明显益处<sup>[26]</sup>。在儿童和青少年甲状腺癌患者中, 甲状腺全切术后是否常规行放射性<sup>131</sup>I治疗存在争议。有研究发现儿童及青少

年甲状腺癌患者甲状腺全切后给予<sup>131</sup>I治疗, 可以明显提高其临床治愈率<sup>[19]</sup>。但也有学者担心<sup>131</sup>I治疗会造成继发性恶性肿瘤、肺纤维化、染色体异常、女性自然流产率增加等一系列问题<sup>[27]</sup>, 需要平衡治疗益处和治疗风险。因而建议对于低危患者, 首先行<sup>123</sup>I或<sup>131</sup>I扫描, 对于扫描阴性的患者不行<sup>131</sup>I治疗。国内有学者对131例<30岁的分化型甲状腺癌患者进行回顾性分析, 这些患者均接受适合的手术治疗而未进行<sup>131</sup>I治疗, 10年生存率达97.18%, 也达到了满意的治疗结果<sup>[11]</sup>。

对于甲状腺癌伴有局部或远处转移的患者, 首选放射性<sup>131</sup>I治疗。大约30%的儿童和青少年甲状腺癌患者伴有远处转移, 但目前尚缺乏对其<sup>131</sup>I治疗的剂量标准。有学者建议对青少年<sup>131</sup>I治疗的剂量应个体化, 有局部淋巴结转移为50~100 mCi, 出现肺部转移的为150 mCi, 出现骨转移和其他转移的为200 mCi<sup>[28]</sup>。

然而, 大部分远处转移的患者通过<sup>131</sup>I治疗仍无法达到完全缓解, 继续治疗可能会增加并发症。La Quaglia等<sup>[29]</sup>提出质疑, 在这种情况下是否还要继续<sup>131</sup>I治疗。近期有荟萃分析表明, 肺转移的甲状腺患儿在接受<sup>131</sup>I治疗后获得部分缓解, 随后未再继续治疗, 超过50%的肺部转移灶虽然持续存在但保持稳定, 甲状腺球蛋白也能稳步下降<sup>[30]</sup>。

目前在国内, 放射性<sup>131</sup>I应用受到严格控制和监管。为保证安全性, 一般安排在大型医院, 必须具备一定的技术条件。因此, 在一些医学欠发达地区, <sup>131</sup>I治疗还未广泛开展。

## 6 TSH抑制治疗

TSH抑制治疗能够显著提高患者的无病生存率和总生存率, 在儿童和青少年甲状腺癌治疗中非常重要<sup>[31]</sup>。但对于儿童甲状腺癌TSH抑制治疗的控制范围, 目前尚无定论。美国甲状腺协会指南推荐低危患者TSH在0.1~0.5 mU/L, 高危患者TSH要<0.1 mU/L<sup>[32]</sup>。儿童和青少年甲状腺癌患者不在低危或者高危的范畴之内。尤其是青少年, 甲状腺被切除后, 既可能导致低

甲状腺素水平,影响机体成长发育;又可能导致高TSH血症,促进肿瘤复发。因此,术后用药量需根据个体化原则,推荐在不出现临床甲亢症状时,控制TSH在0.1~0.5 mU/L<sup>[18]</sup>。

## 7 随访

儿童和青少年甲状腺癌的总体预后较好,大部分复发性甲状腺癌是发生在治疗后的第1个7年内,但有文献报道儿童患者在长达20~30年的无瘤生存后再次复发<sup>[20]</sup>。因此,需要长期随访。目前推荐在治疗后的第1个5年,每3~6个月检查甲状腺功能(TG, TSH, T4),每6~12个月行颈部B超检查。对于局部晚期患者,在随访中对间隔多长时间行放射性核素扫描,目前尚无统一标准。有研究推荐术后每年1次,连续5~7年<sup>[18]</sup>。

## 8 总结

儿童和青少年甲状腺癌较为罕见,尽管发现时局部侵犯、区域淋巴结转移及远处转移较多,但病程长,预后较好。在国内,放射性接触导致的甲状腺癌较少。在治疗时应兼顾治疗的彻底性,并尽量保留功能、减少并发症、提高生活质量。手术治疗是最主要的治疗方式,大部分外科医生赞成甲状腺全切和(或)次全切。对于单侧的低危患者,可考虑单侧腺叶切除。预防性中央区淋巴结清扫术能够降低局部复发。在特定的患者中行放射性<sup>131</sup>I治疗能降低复发风险。

### [参 考 文 献]

[1] 陈万青,张思维,郑荣寿,等. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(1): 2-12.

[2] HOGAN A R, ZHUGE Y, PEREZ E A, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients [J]. J Surg Res, 2009, 156(1): 167-172.

[3] CHEN A Y, JEMAL A, WARD E M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005 [J]. Cancer, 2009, 115(16): 3801-3807.

[4] UNSCEAR 2000. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation [J]. Health Phys, 2000, 79: 314.

[5] REINERS C, DEMIDCHIK Y E, DROZD V M, et al. Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl [J]. Minerva Endocrinol, 2008, 33(4): 381-395.

[6] SIGURDSON A J, RONCKERS C M, MERTENS A C, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study [J]. Lancet, 2005, 365(9476): 2014-2023.

[7] RIVKES S A, MAZZAFERRI E L, VERBURG F A, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy [J]. Endocr Rev, 2011, 32(6): 798-826.

[8] PENKO K, LIVEZEY J, FENTON C, et al. BRAF mutations are uncommon in papillary thyroid cancer of young patients [J]. Thyroid, 2005, 15(4): 320-325.

[9] 蔡永聪,王朝晖,陈建超,等. 青少年甲状腺癌的临床分析[J]. 中华临床医杂志, 2011, 5(10): 3056-3057.

[10] NIEDZIELA M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children [J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13(2): 427-453.

[11] 孙传政,陈福进,曾宗渊,等. 少年和青年分化型甲状腺癌的生存分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(8): 595-599.

[12] JI Q H, ZHANG L, ZHU Y X, et al. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on young patients with papillary thyroid cancer and bilateral cervical metastases [J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(1): 63-66.

[13] O'GORMAN C S, HAMILTON J, RACHMIEL M, et al. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course [J]. Thyroid, 2010, 20(4): 375-380.

[14] BRAUCKHOFF M, MACHENS A, HESS S, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis [J]. Surgery, 2008, 144(6): 1044-1053.

[15] STEVENS C, LEE J K, SADATSAFAVI M, et al. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis [J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(11): 2184-2191.

[16] KAPILA K, PATHAN S K, GEORGE S S, et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid in children and adolescents: experience with 792 aspirates [J]. Acta Cytol, 2010, 54(4): 569-574.

[17] MEHTA V, NIKIFOROV Y E, FERRIS R L. Use of molecular biomarkers in FNA specimens to personalize treatment for thyroid surgery [J]. Head Neck, 2013, 35(10): 1499-1506.

[18] WAGUESPACK S G, FRANCIS G. Initial management and follow-up of differentiated thyroid cancer in children [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(11): 1289-1300.

[19] HANDKIEWICZ-JUNAK D, WLOCH J, ROSKOSZ J, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer [J]. J Nucl Med, 2007, 48(6): 879-888.

[20] HAY I D, GONZALEZ-LOSADA T, REINALDA M S, et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008 [J]. World J Surg, 2010, 34(6): 1192-1202.

- [ 21 ] SOSA J A, TUGGLE C T, WANG T S, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children [ J ] . J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(8): 3058–3065.
- [ 22 ] DEMIDCHIK Y E, DEMIDCHIK E P, REINERS C, et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus [ J ] . Ann Surg, 2006, 243(4): 525–532.
- [ 23 ] KUNDEL A, THOMPSON G B, RICHARDS M L, et al. Pediatric endocrine surgery: a 20-year experience at the mayo clinic [ J ] . J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): 399–406.
- [ 24 ] American Thyroid Association Guidelines Task Force, KLOOS R T, ENG C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association [ J ] . Thyroid, 2009, 19(6): 565–612.
- [ 25 ] DURANTE C, HADDY N, BAUDIN E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy [ J ] . J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8): 2892–2899.
- [ 26 ] SAWKA A M, BRIERLEY J D, TSANG R W, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer [ J ] . Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37(2): 457–480.
- [ 27 ] IYER N G, MORRIS L G, TUTTLE R M, et al. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk ( $T_1N_0$ ) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy [ J ] . Cancer, 2011, 117(19): 4439–4446.
- [ 28 ] HUNG W, SARLIS N J. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review [ J ] . Thyroid, 2002, 12(8): 683–702.
- [ 29 ] LA QUAGLIA M P, BLACK T, HOLCOMB G W 3rd, 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 ] . J Pediatr Surg, 2000, 35(6): 955–960.
- [ 30 ] PAWELCZAK M, DAVID R, FRANKLIN B, et al. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following  $^{131}\text{I}$  treatment: a systematic review [ J ] . Thyroid, 2010, 20(10): 1095–1101.
- [ 31 ] HOVENS G C, STOKKEL M P, KIEVIT J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer [ J ] . J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7): 2610–2615.
- [ 32 ] American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, COOPER D S, DOHERTY G M, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [ J ] . Thyroid, 2009, 19(11): 1167–1214.

( 收稿日期: 2014-03-21 修回日期: 2014-04-28 )