

· 论著 ·

儿童及青少年甲状腺癌复发危险因素的 Meta 分析



全文二维码

马昕¹ 周凯¹ 梁银波¹ 赵舸²¹ 山西医科大学, 太原 030001; ² 山西医科大学第二医院普通外科, 太原 030013

通信作者: 赵舸, Email: 13835103128@qq.com

【摘要】 目的 探讨儿童及青少年甲状腺癌(thyroid carcinoma in children and adolescents, caTC)术后复发的危险因素,以早期发现 caTC 术后复发的高危人群。 **方法** 按照循证医学方法,在 PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库中检索自建库至 2022 年 5 月公开发表的 caTC 术后复发危险因素研究,依据纳入及排除标准,由 2 位研究员独立对检索后的文献进行筛选并提取研究指标(年龄、性别、甲状腺外侵犯、肿瘤直径、手术方式、颈部淋巴结转移、双侧受累、多灶性、¹³¹I 治疗等),利用 RevMan 5.3 对上述研究指标进行 Meta 分析。 **结果** 最终共纳入 7 篇文献(341 例患儿)。Meta 分析结果显示:年龄≤10 岁($OR=4.03, 95\% CI: 1.04 \sim 15.63, P=0.04$)、存在甲状腺外侵犯($OR=0.10, 95\% CI: 0.02 \sim 0.43, P=0.002$)、肿瘤呈多灶性($OR=0.14, 95\% CI: 0.06 \sim 0.32, P<0.001$)是 caTC 复发的危险因素,而性别、肿瘤直径、双侧受累、T 分期、颈淋巴结转移、手术方式、术后是否行 ¹³¹I 治疗对患者的复发没有影响。 **结论** 年龄≤10 岁、肿瘤呈多灶性、具有甲状腺外侵犯特征的儿童及青少年甲状腺癌患者,手术后复发的概率更高。

【关键词】 儿童及青少年; 甲状腺癌; 复发; 危险因素; Meta 分析

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202211043-013

Meta-analysis of risk factors associated with recurrence of thyroid carcinoma in children and adolescents

Ma Xin¹, Zhou Kai¹, Liang Yinbo¹, Zhao Ge²¹ Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ² Department of General Surgery, Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China

Corresponding author: Zhao Ge, Email: 13835103128@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of postoperative recurrence of thyroid carcinoma in children and adolescents (caTC) to identify the high-risk population of postoperative recurrence of caTC early. **Methods** According to the evidence-based medicine methodology, PubMed, Web of Science, China Wanfang and Chinese Biomedical Literature Database were searched for the risk factors of postoperative recurrence of caTC published since May 2022. According to the inclusion and exclusion criteria, two researchers independently screened the retrieved literatures and extracted the research indicators of age, gender, extraglandular invasion, tumor diameter, surgical approach, cervical lymph node metastasis, bilateral involvement, multifocality & ¹³¹I radiotherapy. RevMan 5.3 was utilized for Meta-analysis. **Results** A total of 7 articles (341 children) were finally retrieved. Meta-analysis indicated that age ≤10 year ($OR=4.03, 95\% CI: 1.0-15.63, P=0.04$), extraglandular involvement ($OR=0.10, 95\% CI: 0.02-0.43, P=0.002$) and multifocality ($OR=0.14, 95\% CI: 0.06-0.32, P<0.001$) were risk factors for recurrent caTC. Gender, tumor diameter, bilateral involvement, T stage, cervical lymph node metastasis, surgical approach and ¹³¹I therapy had no effect on recurrent caTC. **Conclusion** Children and adolescents with thyroid carcinoma ≤10 years of age, multifocal tumors and extraglandular invasion have a higher risk of postoperative recurrence.

【Key words】 Children and Adolescents; Thyroid Carcinoma; Recurrence; Risk Factors; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202211043-013

近年来甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)的全球发病率一直稳步增加。国家癌症中心 2022 年报告显示:TC 粗发病率约为 14.65/100 000, 年龄标准化发病率约为 10.37/100 000^[1]。儿童及青少年甲状腺癌(thyroid carcinoma in children and adolescents, caTC)的发病率远低于成人, 约为 0.54/100 000^[2]。国内 2022 年一项流行病学调查表明, TC 已成为 15~19 岁年龄段女性发病率最高的癌症^[3]。

不同于成人 TC 患者, caTC 患者发病时往往处于疾病晚期, 病灶体积更大, 早期即伴有颈部淋巴结转移或远处转移, 术后复发率明显较高^[4-7]。随着 caTC 发病率的升高, 儿童复发患者人数也呈逐年增高趋势, 但目前尚缺乏关于 caTC 患儿术后复发危险因素的系统分析。本研究通过循证医学方法对国内外相关文献进行 Meta 分析, 总结 CaTC 患者手术后复发的危险因素, 为 caTC 患者手术后复发的准确评估提供理论依据。

资料与方法

一、数据来源与检索方法

按照循证医学方法, 在 PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库中检索自建库至 2022 年 5 月公开发表的 caTC 术后复发危险因素相关研究。检索词包含: 儿童、青少年、甲状腺癌、复发、children、adolescents、thyroid carcinoma、recurrence。文献语种限中文、英文。

二、纳入与排除标准

纳入标准: ①与 caTC 患者复发有关的回顾性或前瞻性研究, 患者初次发病年龄小于 21 岁; ②涉及术后复发危险因素的研究; ③文献中原始数据完整; ④公开且可获得全文内容。排除标准: ①研究对象未分组或分组情况不明确; ②研究类别为综述、会议摘要、个案研究、学位论文等; ③文献数据不完善, 或经由多种途径无法收集及整合的研究; ④重复出版的论文; ⑤文献语种为中、英文以外的其他研究。

文献筛选: 由 2 位研究人员依据纳入与排除标准独立对检索结果进行筛查, 通过审阅题目及摘要后剔除重复文献、综述、动物实验、个案报道等。再通过审阅全文, 最终决定纳入研究文献。提取内容主要包括: 作者、发表时间、样本量、临床特征、研究指标等数据。若前 2 位研究人员观点存在分歧, 请第 3 位研究人员最终裁决。

文献质量评价: 由两位研究人员独立依据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对纳入的各篇文献逐一进行评估。评价项目主要包含: 研究评价人群的选取、组间可比性、结局评价指标。满分为 9 分, NOS 评分 ≥ 7 分被认为是高质量文献。

三、统计学处理

利用 RevMan 5.3 进行统计学分析。若分析结果为 $P < 0.01$ 、 $I^2 > 50\%$, 则提示各研究之间存在异质性, 进行 Meta 分析时利用随机效应模型分析, 否则利用固定效应模型分析, 进而得出纳入文献的 OR 值及其 95% CI, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。本研究由于纳入的文献总量达不到 10 篇, 故不进行发表偏倚检验。

结 果

一、文献纳入情况及质量评价

根据检索策略, 从上述中英文数据库中检索出相关文献共 3 273 篇。剔除 269 篇重复文献后, 阅读余下 3 004 篇文献的文题及摘要, 初步筛得文献 76 篇; 进行全文遴选后剔除 69 篇, 最终纳入 7 篇文献, 包括 4 篇中文文献, 3 篇英文文献(图 1)^[8-14]。文献的基本特征及质量评价见表 1。

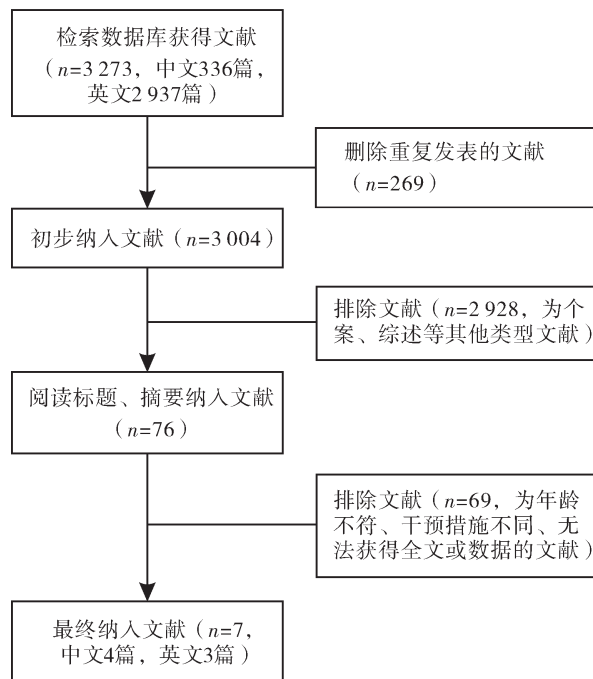


图 1 儿童及青少年甲状腺癌复发危险因素
相关文献筛选流程图

Fig.1 Flow chart of literature screening related to risk factors for thyroid cancer recurrence in children and adolescents

表 1 纳入文献的基本特征及质量评分

Table 1 Basic characteristics and quality scores of included literatures

作者	年份	研究类型	国家	患者年龄(岁)	复发率(%)	随访时间(月)	研究因素	NOS 评分(分)
杨伟伟 ^[8] 等	2021	回顾性队列研究	中国	6~18	25.4	20~84	②⑤⑨⑩	7
营雁兵 ^[9] 等	2020	回顾性队列研究	中国	8~18	26.1	5~59	②③④⑤⑧⑨⑩	8
刘翔 ^[10] 等	2008	回顾性队列研究	中国	6~20	20.3	240	②④⑥	7
吕静荣 ^[11] 等	2020	回顾性队列研究	中国	≤13	30.0	37.9	②⑥⑦⑧⑩	7
Liu ^[12] 等	2021	回顾性队列研究	中国	≤19	14.7	34.2	①②③⑥⑦⑧⑩	8
Mizukami ^[13] 等	1992	回顾性队列研究	日本	≤20	34.8	114	②⑨	7
Palmer ^[14] 等	2005	回顾性队列研究	美国	5~18	47.2	15~144	①②③⑤⑧	7

注 ①年龄; ②性别; ③甲状腺外侵犯; ④肿瘤直径; ⑤多灶性; ⑥双侧受累; ⑦T 分期; ⑧淋巴结转移; ⑨手术方式; ⑩术后 I¹³¹ 治疗; NOS: 纽卡斯尔-渥太华量表

二、Meta 分析结果

1. 年龄 纳入的 7 篇文献中, 研究因素均涉及年龄, 但年龄分组不一致, 其中两篇文献以年龄是否 ≤10 岁分组展开研究, 故选择上述 2 篇文献进行 Meta 分析, 异质性检验结果表明各研究之间不存在异质性 ($P=0.64, I^2=0\%$), 遂采用固定效应模型分析, 固定效应模型分析结果: $OR=4.03$ (95% CI : 1.04~15.63), $P=0.04$; 提示年龄 ≤10 岁是 caTC 患者复发的危险因素。见图 2。

2. 性别 7 篇文献中的数据均包含性别, 各研究之间无异质性 ($P=0.44, I^2=0\%$), 固定效应模型分析结果: $OR=1.72$ (95% CI : 1.01~2.93), $P=0.05$; 提示女性不是 caTC 患者复发的危险因素。见图 3。

3. 甲状腺外侵犯 共 3 篇文献报道了甲状腺外侵犯对 caTC 患者术后复发的影响, 异质性检验结果表明各研究之间不存在异质性 ($P=0.72, I^2=0\%$), 固定效应模型分析结果: $OR=0.10$ (95% CI : 0.02~0.43), $P=0.002$; 提示甲状腺外侵犯是 caTC 患者复发的危险因素。见图 4。

4. 肿瘤直径 共有 5 篇文献报道了肿瘤直径对 caTC 患者术后复发的影响, 以二分类变量表示肿瘤直径的 3 篇文献中, 选择 2 篇以肿瘤直径 2 cm 为分界的文献进行 Meta 分析 (因为另外 1 篇文献以二分类变量表示肿瘤直径时, 不是以肿瘤直径 2 cm 为分界, 故无法与其他 2 篇合并分析), 各研究之间无异质性 ($P=0.37, I^2=0\%$), 固定效应模型分析结果: $OR=1.05$ (95% CI : 0.37~2.96), $P=0.93$; 提示肿瘤直径 > 2 cm 不是 caTC 患者复发的危险因素。见图 5。

5. 肿瘤多灶性 共 3 篇文献报道了肿瘤多灶性对 caTC 患者术后复发的影响, 异质性检验结果表

明, 各研究之间不存在异质性 ($P=0.42, I^2=0\%$), 固定效应模型分析结果: $OR=0.14$ (95% CI : 0.06~0.32), $P<0.001$; 提示肿瘤多灶性是 caTC 患者复发的危险因素。见图 6。

6. 双侧受累 共 3 篇文献报道了双侧受累对 caTC 患者术后复发的影响, 异质性检验显示 $I^2=66\%$, 随机效应模型分析结果: $OR=0.46$ (95% CI : 0.010~2.12), $P=0.32$; 提示双侧受累不是 caTC 患者复发的危险因素。见图 7。

7. T 分期 共 2 篇文献报道了 T 分期对 caTC 患者术后复发的影响, 异质性检验结果表明, 各研究之间无异质性 ($P=0.30, I^2=39\%$), 固定效应模型分析结果: $OR=0.35$ (95% CI : 0.11~1.12), $P=0.08$; 提示 T 分期不是 caTC 患者复发的危险因素。见图 8。

8. 颈淋巴结转移 共 4 篇文献报道了颈淋巴结转移对 caTC 患者术后复发的影响, 异质性检验显示 $I^2=53\%$, 随机效应模型分析结果: $OR=0.32$ (95% CI : 0.07~1.43), $P=0.14$; 提示颈淋巴结转移不是 caTC 患者复发的危险因素。见图 9。

9. 手术方式 共 3 篇文献报道了手术方式对 caTC 患者术后复发的影响, 异质性检验显示, 各研究之间异质性不显著 ($P=0.18, I^2=42\%$), 固定效应模型分析结果: $OR=0.49$ (95% CI : 0.19~1.29), $P=0.15$; 提示手术方式并非 caTC 患者复发的危险因素。见图 10。

10. 术后 I¹³¹ 治疗 共 4 篇文献报道了 I¹³¹ 治疗与 caTC 患者术后复发的关系, 异质性检验显示, 各研究之间无明显异质性 ($P=0.13, I^2=47\%$), 固定效应模型分析结果: $OR=0.56$ (95% CI : 0.27~1.15), $P=0.12$; 提示术后是否行放射性 I¹³¹ 治疗不是 caTC 患者复发的危险因素。见图 11。

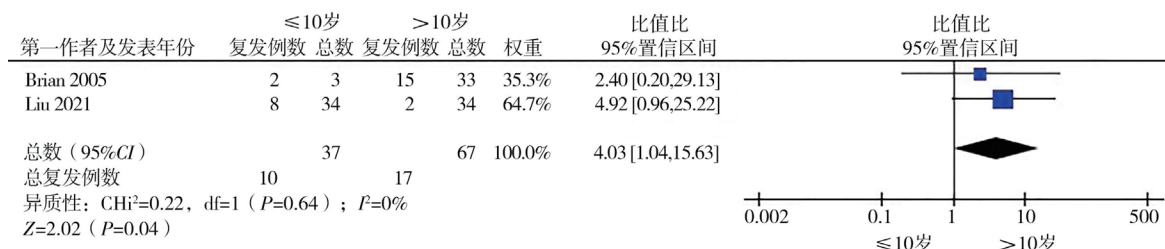


图2 年龄与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系

Fig. 2 Relationship between age and recurrence of caTC

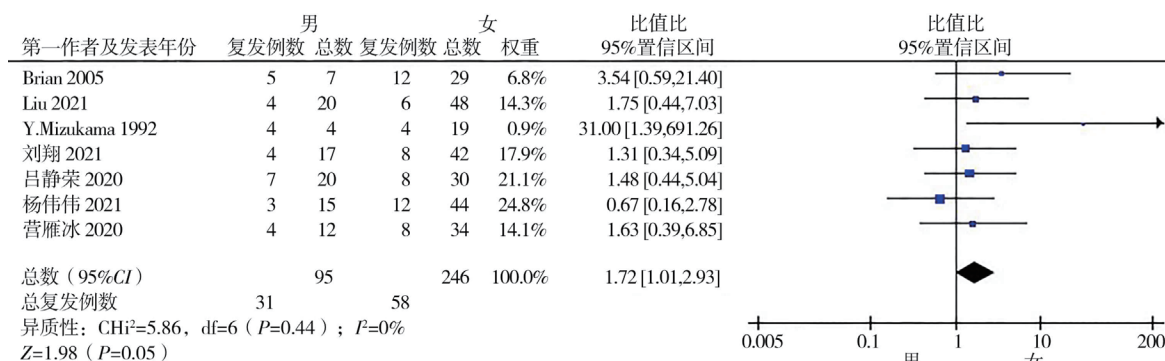


图3 性别与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系

Fig. 3 Relationship between gender and recurrence of caTC

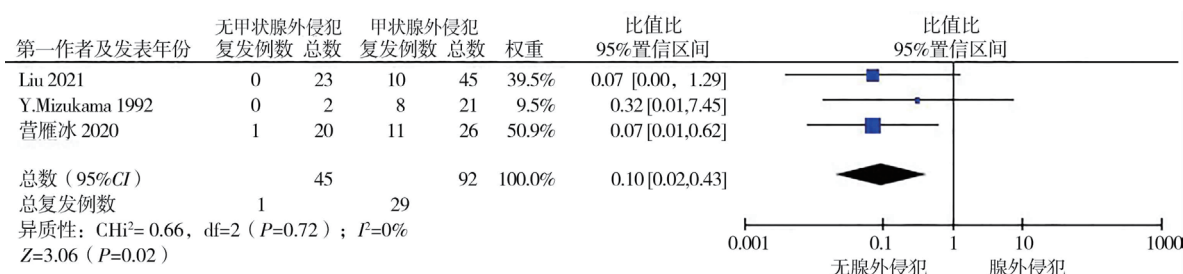


图4 甲状腺外侵犯与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系

Fig. 4 Relationship between extraglandular invasion and recurrence of caTC

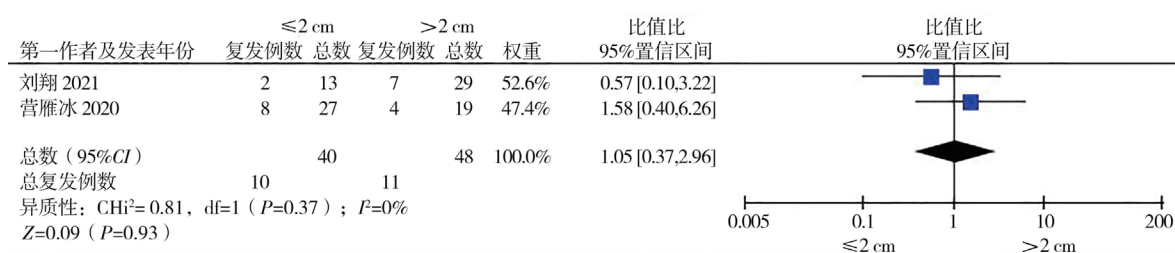


图5 肿瘤直径与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系

Fig. 5 Relationship between tumor diameter and recurrence of caTC

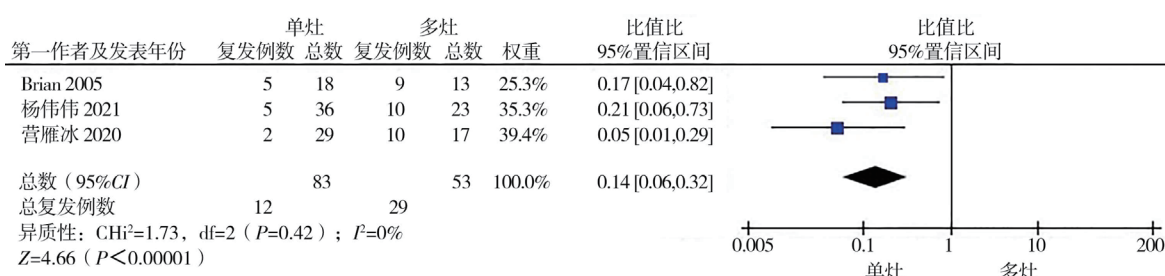


图6 肿瘤多灶性与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系

Fig. 6 Relationship between multifocality and recurrence of caTC

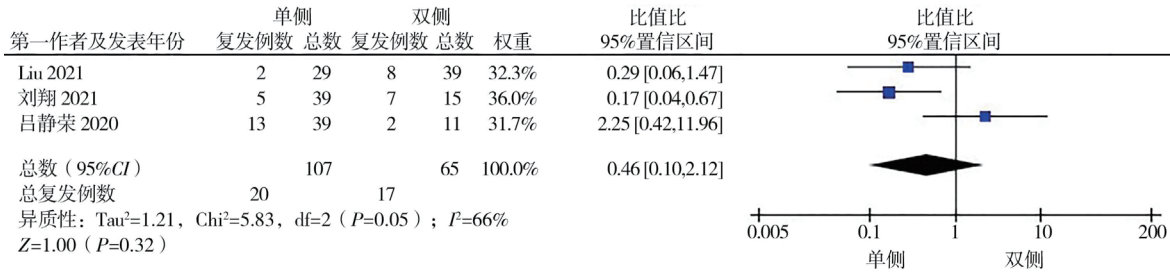


图 7 双侧受累与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系

Fig. 7 Relationship between bilateral involvement and recurrence of caTC

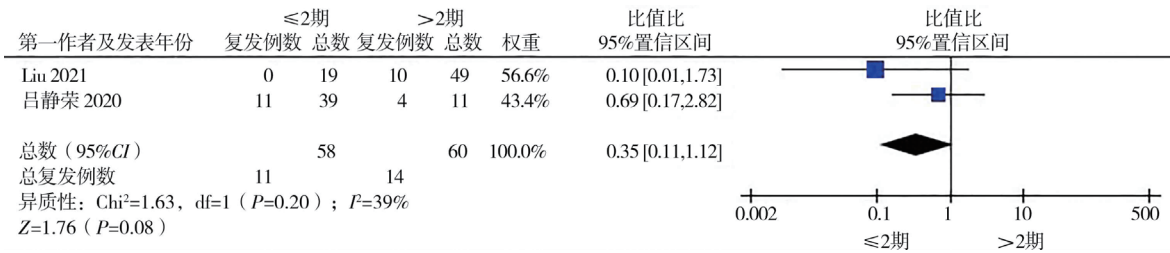


图 8 T 分期与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系

Fig. 8 Relationship between T stage and recurrence of caTC

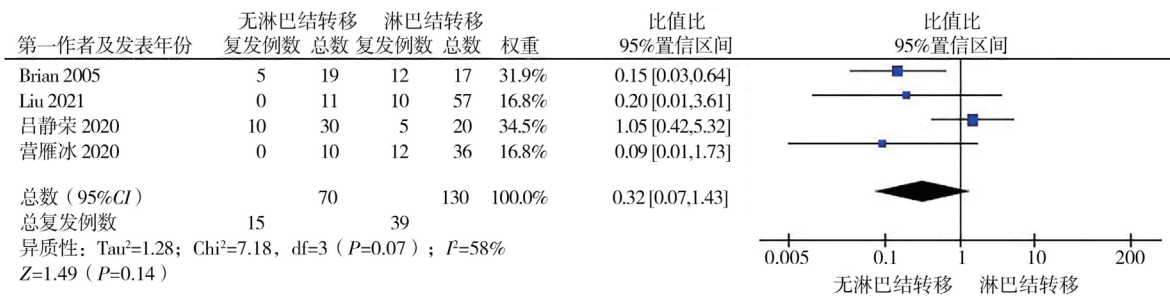


图 9 颈淋巴结转移与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系

Fig. 9 Relationship between cervical lymph node metastasis and recurrence of caTC

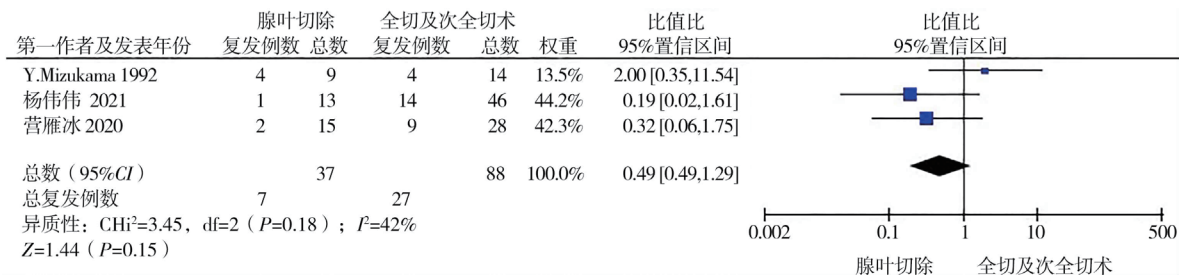
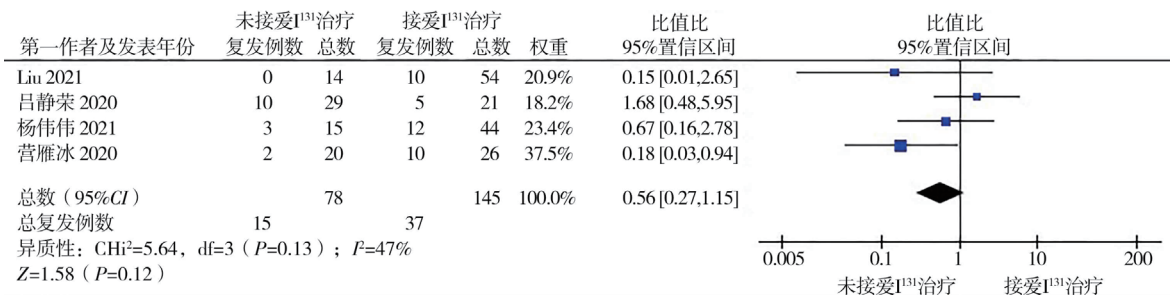


图 10 手术方式与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系

Fig. 10 Relationship between operative mode and recurrence of caTC

图 11 I^{131} 治疗与儿童及青少年甲状腺癌患者复发的关系Fig. 11 Relationship between I^{131} treatment and recurrence of caTC

讨 论

由于儿童及青少年通常被认为是健康人群,轻度的症状和体征很少引起患儿及其家长警觉,因而这些患儿在诊断时表现为肿瘤体积较大、广泛的颈淋巴结转移,导致复发率较高。研究表明,大多数患儿在诊断后 5 年内复发,但少数患儿在诊断 10 年或更长时间后才复发^[15]。各文献报道的 caTC 复发率不尽相同,为 0%~47% 不等^[16-21]。本研究纳入的 7 篇文献复发率为 14.7%~47.2%,总体复发率约为 26.1%。纳入研究复发率不同的原因可能是:①本研究中的文献,随访时间最短的仅 5 个月,未来某些病例仍有复发的可能性;②研究中部分患者接受甲状腺全切和颈淋巴结清扫等切除范围较彻底的手术方式,导致复发率降低,故仍需对患者进行长期随访研究,以进一步了解 caTC 患者的复发率。

本研究纳入文献中年龄分组方法较多,其中以年龄是否≤10 岁分组进行研究的文献最常见,故本文以 10 岁为界对纳入文献进行 Meta 分析,发现年龄≤10 岁是 caTC 患者复发的危险因素($P=0.04$)。美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)发布的指南及众多学者的研究结论均表明,初诊年龄越小的患者预后往往较差,复发概率越高^[22-23]。Demidchik 等^[24]比较了 740 例不同年龄分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患儿长期生存结果后认为,年龄与疾病的持续和(或)复发有关。本文结果与上述研究结论一致。因此,与≥10 岁的患者及成人相比,<10 岁的患者应更积极地采用手术治疗方式,并且应重视随访。

根据本文分析结果尚无法得出性别与复发率相关($P=0.05$)。多数研究均认为,性别不是 caTC 术后复发的影响因素^[24-26]。Mizukami 等^[13]报道 4 例男性患者均出现复发,但该研究因样本量太小,导致该变量与结局的关联度过高,OR 值很大,有待扩大样本量进一步解释该问题。

关于甲状腺外侵犯及肿瘤直径是否为 caTC 术后复发危险因素尚存在争议。Wang 等^[27]研究发现甲状腺外侵犯是影响儿童及青少年分化型甲状腺癌(children and adolescents differentiated thyroid cancer, caDTC)术后复发的危险因素,而肿瘤直径并非其复发的危险因素。焦赞等^[28]对 56 例 14 岁以下儿童分化型甲状腺癌复发的危险因素进行研究,通过单因素分析发现肿瘤直径>2 cm 及甲状腺外侵犯均会影响患者手术后二次复发,但多因素分析

显示以上两项指标并不是复发的危险因素。靳士强等^[29]研究结论与上述结论一致,本研究结果显示甲状腺外侵犯是 caTC 复发的危险因素之一,但肿瘤直径并不是 caTC 复发的危险因素。因此,当发现 caTC 患者存在甲状腺外侵犯时,手术应在保证并发症发生率低的情况下尽量彻底清除病灶,降低术后再次复发的概率。

肿瘤多灶性是 caTC 患者复发的重要危险因素,但有无甲状腺外侵犯与复发并无关系。国内外多位学者通过单因素及多因素分析发现,多灶性是甲状腺癌复发的独立危险因素,建议对多灶性患者行甲状腺全切术^[27-28,30]。眭慧敏等^[31]通过对 69 例 caDTC 患者观察分析发现,远处转移与患者肿瘤呈多灶性生长密切相关。但也有学者通过研究发现双侧受累及多灶性等与局部区域的复发无关。根据本文分析结果,对于术前或术中经检查确认存在多灶性的 caTC 患者,应行全甲状腺切除术,不仅可以避免因遗漏恶性癌灶导致复发风险升高,还可以为术后 I¹³¹ 治疗及随访监测提供条件^[32]。

本研究结果显示,肿瘤分期>T2 期及术前或术中存在颈淋巴结转移并非 caTC 患者复发的危险因素。因儿童及青少年无病生存率很高,故美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的肿瘤淋巴结转移(Tumor Node Metastasis, TNM)分期系统对于 caTC 更重要的意义在于评估病变持续和(或)远处转移的风险,其中 N 分期对 caTC 的意义尤为重要。国内外多项研究通过多因素分析发现,存在淋巴结转移与患者复发无明显关系^[28,33-34]。Welch 等^[30]发现存在淋巴结转移是导致 caTC 预后不良的危险因素,因此淋巴结清扫成为 caTC 患者治疗过程中必不可少的环节。临床证实对于有淋巴结转移的 caTC 患者指南中已明确建议行治疗性中央区淋巴结清扫术(central neck dissection, CND),但对于临床未证实淋巴结转移的 caTC 患者是否应行预防性 CND 仍存争议。儿童 DTC 比成人更容易发生颈淋巴结转移,预防性 CND 有利于彻底清除病灶,有效降低患儿复发率^[35-36]。ATA 建议对无甲状腺外侵犯和(或)局部转移的患儿,可考虑行预防性 CND,以降低再手术概率,提高患者无病生存率。目前主流观点同样认为应行预防性 CND,因患者发生颈部中央区淋巴结转移的概率为 6.51%~78.20%,局部复发率为 22%~46%^[9,37]。而部分不考虑行预防性 CND 的学者指出,在无指征情况下扩大手术清扫范围,可使术中或术后并发症发生率上

升至 51.4%^[38]。

caTC 患者首选手术治疗,本文分析结果提示手术方式并非患者复发的危险因素,国内外对于 caTC 患者手术方式的选择尚无定论。目前主张行甲状腺全(或近全)切除术的学者认为,对 caTC 患者行甲状腺全切除术后可以行 I¹³¹ 治疗以清除残留的甲状腺组织或甲状腺癌灶,降低复发率^[23,32,39-40]。有研究对 215 例儿童及青少年甲状腺乳头状癌患者进行长期随访发现,与单侧腺叶切除术相比,双侧腺叶切除术可将局部复发率从 35% 降至 6%^[15]。因此,ATA 发布的管理指南推荐对分化型甲状腺癌患儿行全甲状腺切除术^[22]。但提倡腺叶切除术的学者认为不存在淋巴结转移、病灶局限于单侧腺叶内的 caTC 患者,因患者年龄较小,术后长期生存率极高,不同医疗机构及术者医疗水平存在差异,全切术后并发症发生率高,可在术后密切随访的前提下行单侧腺叶切除^[10,12,32-33,38]。本研究结果显示,行甲状腺全或次全切除与腺叶切除对 caTC 患者是否复发并无影响。甲状腺全切术相较于腺叶切除术,甲状旁腺损伤的可能性更大,长期生存率并无明显差异,且术后对侧甲状腺癌变的比例不高,因此不建议对所有 caTC 患者盲目行甲状腺全切术,应结合患者术前病灶及术中检测病灶的具体情况,并尊重患者意愿施行个体化治疗。

本研究分析结果显示,术后是否行放射性 I¹³¹ 治疗与肿瘤复发不存在相关性,这与王兴等^[32] 研究结果相似。甲状腺癌术后行放射性 I¹³¹ 治疗具有重要意义,其治疗目的在于:①破坏残留的正常甲状腺组织及残留隐匿病灶;②提高后期全身核素扫描时发现复发灶或转移灶的特异度;③提高血清 Tg 检测复发和转移的灵敏度^[41-42]。指南中建议应用 I¹³¹ 治疗的情况为存在手术无法切除的局部摄碘病灶、转移淋巴结或远处摄碘病灶。另有研究表明,行 I¹³¹ 治疗前需行甲状腺全部切除术,且 I¹³¹ 治疗会增加第二原发恶性肿瘤(second primary malignancy, SPM)、短暂性男性性腺和唾液腺功能障碍的发生率^[43-44]。因此对于无远处转移或局部浸润不严重的 caTC 患者,应避免或谨慎选择放射性 I¹³¹ 治疗^[33]。

本研究的不足之处在于,由于甲状腺癌患儿的绝对数量较少,相关研究(尤其是高质量回顾性研究)数量缺乏,故本研究纳入的文献数量较少,所得结论可能存在偏差,儿童及青少年甲状腺癌复发影响因素仍有待进一步的探索和验证。

综上所述,对于年龄 ≤ 10 岁、存在甲状腺外侵

犯、肿瘤呈多灶性的 caTC 患者,术后复发的概率明显高于不具有上述特征的 caTC 患者。对存在上述危险因素的患者,应制定个体化的手术方式及淋巴结清扫范围,根据患者情况决定是否行放射性 I¹³¹ 治疗,术后规律随访,做到早发现、早治疗,提高患者无病生存率,改善患者生活质量。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 马昕负责研究的设计、实施和起草文章;周凯和梁银波进行文献数据收集及分析;赵舸负责研究设计与酝酿,并对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10. 1016/j. jncc. 2022. 02. 002.
- [2] Silverman DA, Wanner R, Walz P, et al. Pediatric head and neck malignancies[M]. London: Intech Open, 2021. DOI: 10. 5772/intechopen. 98316.
- [3] Ni X, Li Z, Li XP, et al. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and access to health services among children and adolescents in China: a cross-sectional study[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 1020-1032. DOI: 10. 1016/S0140-6736(22)01541-0.
- [4] 张桂萍, 詹维伟. 儿童及青少年甲状腺癌超声诊断[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(6): 643-648. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2022. 06. 10.
Zhang GP, Zhan WW. Ultrasonic diagnosis of thyroid cancer in children and adolescents[J]. Chin J Pract Surg, 2022, 42(6): 643-648. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2022. 06. 10.
- [5] 田文, 万政. 重视儿童及青少年甲状腺癌的规范化诊治[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(6): 621-624, 666. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2022. 06. 05.
Tian W, Wan Z. Paying greater attention to standardized diagnosis and treatment of thyroid cancer in children and adolescents[J]. Chin J Pract Surg, 2022, 42(6): 621-624, 666. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2022. 06. 05.
- [6] de Jong MC, Gaze MN, Szycho E, et al. Treating papillary and follicular thyroid cancer in children and young people: single UK-center experience between 2003 and 2018[J]. J Pediatr Surg, 2021, 56(3): 534-539. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2020. 07. 034.
- [7] 杨峻怡, 郭凯, 钱凯, 等. 儿童及青少年甲状腺癌分子生物学研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(6): 716-720. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2022. 06. 24.
Yang LY, Guo K, Qian K, et al. Research advances in the molecular biology of thyroid carcinoma in children and adolescents[J]. Chin J Pract Surg, 2022, 42(6): 716-720. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2022. 06. 24.
- [8] 杨伟伟, 只璟泰, 郑向前, 等. 肥胖儿童和青少年甲状腺乳头状癌患者的临床病理特点分析[J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(6): 432-435. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113855-20200916-00714.
Yang WW, Zhi JT, Zheng XQ, et al. Clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma in obese children and adolescents[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 36(6): 432-435. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113855-20200916-00714.
- [9] 菅雁兵, 王冰, 苗欣, 等. 儿童及青少年分化型甲状腺癌的外科治疗及复发影响因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2020,

- 41 (10):967-970,987. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2020.10.004.
- Jian YB, Wang B, Miao X, et al. Surgery for differentiated thyroid cancer in children and adolescents and influencing factors of its recurrence[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41(10):967-970,987. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2020.10.004.
- [10] 刘翔,高明. 儿童和青少年甲状腺癌的临床特点和治疗(附 59 例报告)[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(9):494-496. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2008.09.005.
- Liu X, Gao M. Clinical features and therapies of thyroid carcinoma in children and adolescents: a report of 59 cases[J]. Chin J Clin Oncol, 2008, 35(9):494-496. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2008.09.005.
- [11] 吕静荣,陈淳,马衍,等. 儿童分化型甲状腺癌的临床特征及危险因素分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2020, 34(3):88-94. DOI:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.039.
- Lyu JR, Chen C, Ma Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for differentiated thyroid carcinoma in children[J]. J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ, 2020, 34(3):88-94. DOI:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.039.
- [12] Liu YW, Wang SC, Li YZ, et al. Clinical heterogeneity of differentiated thyroid cancer between children less than 10 years of age and those older than 10 years: a retrospective study of 70 cases[J]. Eur Thyroid J, 2021, 10(5):364-371. DOI:10.1159/000516830.
- [13] Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. Carcinoma of the thyroid at a young age: a review of 23 patients[J]. Histopathology, 1992, 20(1):63-66. DOI:10.1111/j.1365-2559.1992.tb00918.x.
- [14] Palmer BA, Zarroug AE, Poley RN, et al. Papillary thyroid carcinoma in children: risk factors and complications of disease recurrence[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(8):1284-1288. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2005.05.012.
- [15] Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, 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. DOI:10.1007/s00268-009-0364-0.
- [16] Al-Qahtani KH, Tunio MA, Al Asiri M, et al. Clinicopathological features and treatment outcomes of differentiated thyroid cancer in Saudi children and adults[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 44:48. DOI:10.1186/s40463-015-0102-6.
- [17] Kluijfhout WP, van Beek DJ, Verrijn Stuart AA, et al. Postoperative complications after prophylactic thyroidectomy for very young patients with multiple endocrine neoplasia type 2: retrospective cohort analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(29):e1108. DOI:10.1097/MD.0000000000001108.
- [18] Raval MV, Browne M, Chin AC, et al. Total thyroidectomy for benign disease in the pediatric patient-feasible and safe[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(8):1529-1533. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2008.11.032.
- [19] Shi RL, Qu N, Yang SW, et al. Tumor size interpretation for predicting cervical lymph node metastasis using a differentiated thyroid cancer risk model[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9:5015-5022. DOI:10.2147/OTT.S107187.
- [20] Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades[J]. Surgery, 1988, 104(6):1157-1166.
- [21] Collini P, Mattavelli F, Pellegrinelli A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: morphologic subtypes, biologic behavior and prognosis: a clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(11):1420-1426. DOI:10.1097/01.pas.0000213264.07597.9a.
- [22] Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2015, 25(7):716-759. DOI:10.1089/thy.2014.0460.
- [23] Mihailovic J, Nikoletic K, Srbovan D. Recurrent disease in juvenile differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors, treatments, and outcomes[J]. J Nucl Med, 2014, 55(5):710-717. DOI:10.2967/jnumed.113.130450.
- [24] Demidchik YE, Demidchik EP, 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. DOI:10.1097/01.sla.0000205977.74806.0b.
- [25] Collini P, Massimino M, Leite SF, et al. Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan[J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 46(3):300-306. DOI:10.1002/pbc.20474.
- [26] Demidchik YE, Saenko VA, Yamashita S. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007, 51(5):748-762. DOI:10.1590/s0004-27302007000500012.
- [27] Wang CY, Chen XH, Wei XY, et al. Recurrence factors and prevention of complications of pediatric differentiated thyroid cancer[J]. Asian J Surg, 2017, 40(1):55-60. DOI:10.1016/j.asjsur.2016.09.001.
- [28] 焦赞,付利军,李利文,等. 14 岁以下儿童分化型甲状腺癌预后因素分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(5):419-422. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2019.05.014.
- Jiao Z, Fu LJ, Li LW, et al. Prognostic factors of differentiated thyroid carcinoma in children aged under 14 years[J]. Chin J Endocrinol Surg, 2019, 13(5):419-422. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2019.05.014.
- [29] 靳士强,孟玉梅. 儿童分化型甲状腺癌临床病理特点及预后分析[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2013, 13(8):150-151. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2013.08.104.
- Jin SQ, Meng YM. Clinicopathological characteristics and prognosis of differentiated thyroid cancer in children[J]. World Latest Med Inf, 2013, 13(8):150-151. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2013.08.104.
- [30] Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1998, 49(5):619-628. DOI:10.1046/j.1365-2265.1998.00584.x.
- [31] 眭慧敏,刘杰蕊,王瞳,等. 儿童及青少年分化型甲状腺癌远处转移的临床病理学危险因素分析[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(6):423-428. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.004.
- Sui HM, Liu JR, Wang T, et al. Clinicopathological risk factors for distant metastasis of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents[J]. China Oncol, 2019, 29(6):423-428. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.004.
- [32] 王兴,张烨,赵明,等. 18 岁及以下甲状腺乳头状癌患者治疗后远处转移的预测分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(7):664-670. DOI:10.3760/cma.j.cn115330-20200115-00025.
- Wang X, Zhang Y, Zhao M, et al. Predictive analysis of distant

- metastasis after primary treatment of papillary thyroid cancer in patients aged under 18 years [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2020, 55 (7): 664-670. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20200115-00025.
- [33] Mao XC, Yu WQ, Shang JB, et al. Clinical characteristics and treatment of thyroid cancer in children and adolescents: a retrospective analysis of 83 patients [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2017, 18(5): 430-436. DOI: 10.1631/jzus. B1600308.
- [34] Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, et al. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients [J]. Am J Surg, 1990, 160(4): 341-343. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80538-0.
- [35] Pazaitou-Panayiotou K, Iliadou PK, Mandanas S, et al. Papillary thyroid carcinomas in patients under 21 years of age: clinical and histologic characteristics of tumors ≤ 10 mm [J]. J Pediatr, 2015, 166(2): 451-456. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds. 2014. 10. 023.
- [36] Spinelli C, Tognetti F, Strambi S, et al. Cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma, in the central and lateral compartments, in children and adolescents: predictive factors [J]. World J Surg, 2018, 42(8): 2444-2453. DOI: 10.1007/s00268-018-4487-z.
- [37] 裴桂英, 姜赤秋. 不同评分系统预测危重新生儿死亡放弃风险的准确度及临床价值 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2020, 41(3): 476-480. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2019.0848. Pei GY, Jiang CQ. Clinical accuracy and application value of different scoring systems in the prediction of critical neonatal mortality risks [J]. Med J Wuhan Univ, 2020, 41(3): 476-480. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2019.0848.
- [38] Klein Hesselink MS, Nies M, Bocca G, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma in the Netherlands: a nationwide follow-up study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(5): 2031-2039. DOI: 10.1210/je.2015-3290.
- [39] 吴晓娟, 易斌, 王小林, 等. 甲状舌管囊肿合并甲状腺乳头状瘤的诊断与治疗 [J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(5): 451-454. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.015. Wu XJ, Yi B, Wang XL, et al. Diagnosis and treatment strategies for thyroglossal duct cyst plus papillary thyroid carcinoma [J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(5): 451-454. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.015.
- [40] Astl J, Chovanec M, Lukeš P, et al. Thyroid carcinoma surgery in children and adolescents-15 years experience surgery of pediatric thyroid carcinoma [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2014, 78(7): 990-994. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.03.005.
- [41] 宗雨晴. 儿童分化型甲状腺癌的治疗进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(7): 552-557. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.07.017. Zong YQ. Recent advances in the treatment of differentiated thyroid cancer in children [J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(7): 552-557. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.07.017.
- [42] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 779-797. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.10.002. Endocrinology Branch of Chinese Medical Association, Endocrinology Group, Branch of Surgery, Chinese Medical Association, Head and Neck Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association, et al. Guidelines for Diagnosing and Treating Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2012, 28(10): 779-797. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.10.002.
- [43] Leboulleux S, Hartl D, Baudin E, et al. Differentiated thyroid cancer in childhood [J]. Bull Cancer, 2012, 99(11): 1093-1099. DOI: 10.1684/bdc.2012.1645.
- [44] Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma-a systematic review [J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(10): 925-934. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.09.001. (收稿日期: 2022-11-21)
- 本文引用格式:** 马昕, 周凯, 梁银波, 等. 儿童及青少年甲状腺癌复发危险因素 Meta 分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(7): 671-679. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202211043-013.
- Citing this article as:** Ma X, Zhou K, Liang YB, et al. Meta-analysis of risk factors associated with recurrence of thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(7): 671-679. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202211043-013.

· 编读往来 ·

本刊报道范围

①对临床诊疗策略、存在问题或研究方向、技术方法以及基础理论研究现状与目标的见解、建议和发展思路, 小儿外科疾病诊疗指南、专家共识、指南解读; ②小儿外科临床诊疗实践、手术运用及相关基础与实验研究结果报告; ③微创技术、腔镜内镜技术及机器人手术的临床应用, 各类新技术、新器械、新方法、新术式的介绍与探讨; ④疾病流行病学调查、随访评价、预后评估以及康复经验, 复杂疑难罕见病例、MDT 诊治案例的分享与析评; ⑤针对小儿外科理论与实践意义重大或分歧较多问题开展的学术争鸣与讨论, 针对学术文献中的概念、观点、方法或者存在问题的思考与评价; ⑥小儿外科相关专业的研究进展与研究成果。