

## ·综述·

## 儿童分化型甲状腺癌的治疗进展

宗雨晴 综述 李 凯 审校

甲状腺癌为青少年患病率第二位的癌症<sup>[1]</sup>,其年龄标化发病率为 0.48/10 万人<sup>[2]</sup>。甲状腺癌按病理类型可分为分化型甲状腺癌(differential thyroid cancer, DTC)和未分化型甲状腺癌(undifferentiated thyroid cancer, UTC)。DTC 包括乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)和滤泡状癌(follicular thyroid cancer, FTC)。儿童 DTC 主要依靠手术治疗。如今,成人外科的手术方式已趋于成熟,但儿童有其特殊性,不能照搬成人方案,故目前最佳手术方案尚无定论。本文就近年来国内外关于儿童分化型甲状腺癌的治疗进展作一综述。

## 一、流行病学调查情况

据美国流行病学与最终结果(Surveillance Epidemiology and end results, SEER)报道,过去 31 年儿童甲状腺癌的发病率以每年 1.1% 左右的速度增长。SEER 2012 年癌症统计数据显示,儿童甲状腺癌高发于青少年年龄段(年龄 15~19 岁),发病率约为 2.5/10 万人。相较于美国完善的癌症统计,我国目前没有涉及全国儿童群体的甲状腺癌的发病率调查,仅有地方的统计数据。上海市甲状腺癌发病调查表明 1981 年至 2010 年间,上海市区儿童(0~19 岁)甲状腺癌发病率未表现出上升趋势。2008—2010 年上海市区男童和女童甲状腺癌发病率分别为 0.71/10 万人和 2.11/10 万人<sup>[4]</sup>。现有资料无法从整体上呈现我国儿童甲状腺癌的发病趋势,需要基于更长时间和更广范围的发病调查。

## 二、病理类型

儿童甲状腺癌的病理类型最多见的为乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)(83%),其次为滤泡状癌(follicular thyroid cancer, FTC)(10%),髓样癌(medullary thyroid carcinoma, TC)仅占 5%,还有 2% 为其他类型<sup>[3]</sup>。

近期国际专家团队对乳头状癌中的亚型滤泡型甲状腺乳头状癌进行了重新分类,将有纤维囊包

裹的“滤泡亚型甲状腺乳头状癌”(encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma, EFVPTC)重命名为“带有乳头状细胞核特征的非浸润性滤泡型甲状腺肿瘤”(noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)<sup>[5]</sup>。该研究随访了大量包裹型和非包裹型滤泡型乳头状癌患者,发现 109 例包裹型滤泡型乳头状癌患者经过 10~26 年(平均 14.4 年)的随访,患者均存活且无复发。这些患者仅仅接受了手术治疗,没有进行<sup>131</sup>I 治疗。但是,101 例浸润性滤泡型乳头状癌经过 1~18 年(平均 5.6 年)的随访,12 例(12%)发生了不良事件,5 例发生转移,其中 2 例死亡。NIFTP 的复发率十分低,在诊断后的 15 年内约有 1% 发生复发。然而绝大多数甲状腺癌的复发发生在术后 10 年内<sup>[6]</sup>。因此 NIFTP 患者仅需要进行患侧腺叶切除术,不需进行<sup>131</sup>I 治疗。在诊断方面,最重要的是明确癌灶局限在纤维包囊内。但是鉴于目前的研究样本有限,美国甲状腺协会对此的推荐级别列为“弱”,证据级别列为“中等”<sup>[7]</sup>。该研究仅纳入了非包裹型滤泡型乳头状癌的儿童患者,因此对于病理诊断为 NIFTP 的儿童患者是按照良性肿瘤还是传统 DTC 治疗方式进行处理,还有待进一步观察。

## 三、诊断

儿童甲状腺癌的诊断并不困难,主要依靠病史、体格检查、影像学及甲状腺功能检查。首要的影像学检查是甲状腺 B 超,它可以判断甲状腺大小以及结节的性质,发现颈部增大的淋巴结。对于直径介于 1.0~1.5 cm 且 B 超提示恶性的结节需细针穿刺细胞学活检(fine-needle aspiration, FNA)明确诊断。FNA 诊断甲状腺癌的准确性为 91%,敏感性为 100%,特异性为 88%<sup>[8]</sup>。约有 30% 的患儿在诊断时存在喉返神经侵犯,故还需术前喉镜下观察声带功能,评估有无喉返神经受损。怀疑存在远处转移时,可以通过甲状腺核素扫描明确有无远处转移。同时患儿需要进行肺部 CT 检查以明确是否存在肺转移。

#### 四、手术治疗

##### (一)甲状腺的处理

针对儿童 DTC,手术为首选治疗方案。推荐用于治疗 DTC 的术式:甲状腺全切除术 (total thyroidectomy, TT)、甲状腺近全切除术 (near total thyroidectomy, nTT) 和甲状腺腺叶切除术 (unilateral lobectomy, UL)<sup>[9]</sup>。甲状腺次全切除术 (subtotal thyroidectomy, ST) 目前不推荐用于治疗 DTC。Duren 等人随访近千名成人 DTC 患者,发现 TNM 分期相仿的患者中,ST 术后 20 年生存率为 76%,低于 TT 的 92%,且 ST 的 20 年复发率也高于 TT,故不推荐采用 ST 治疗 DTC<sup>[10]</sup>。为了降低术后并发症的发生率和改善患者预后,可以保留靠近喉返神经和甲状旁腺部分的健康甲状腺组织,采取 nTT。对于更小的病灶,可以采取 UL,仅切除病侧腺叶和峡部。

确定手术范围时需要考虑原发肿瘤的大小,单灶或多灶,病理分化是否良好,有无突破甲状腺包膜侵犯周围组织,是否存在淋巴结或远处转移,是否接受过颈部放射治疗或具备其他危险因素。

成人甲状腺癌的诊疗指南建议肿瘤局限于甲状腺内且小于 1 cm,没有淋巴结或远处转移的患者接受 UL 治疗,否则接受 TT 或 nTT 治疗<sup>[11,12]</sup>。儿童 DTC 和成人 DTC 在侵袭性和基因突变类型上不同,因此不能照搬成人的治疗方案。

儿童 DTC 比成人 DTC 侵袭性更强,其多灶性发生率远高于成人 (44.8%<sup>[13]</sup> vs. 27.6%<sup>[14]</sup>)。同时儿童甲状腺肿瘤发现较晚,肿瘤绝对体积更大。相对儿童较小的甲状腺体积,肿瘤更易突破包膜。颈淋巴结转移的发生率很高,可达 71%~90%,远处肺转移也很常见<sup>[15]</sup>。Hay ID 等人的回顾研究发现在首次手术时约有 78% 的患儿存在淋巴结转移,甚至有 6% 的患儿在初次手术后 1 个月内就出现远处转移。同时年龄 14 岁以下的患者发生淋巴结转移的概率更高<sup>[16]</sup>。儿童 DTC 的分子病理和成人有很大的不同。儿童中极少见到成人中常见的 BRAF 突变<sup>[17,18]</sup>,而更容易见到 RET/PTC 等基因重排<sup>[19]</sup>。而出现 RET/PTC 基因重排意味着侵袭性更强<sup>[20]</sup>。

Hay ID 等人的研究,该研究通过随访 215 名儿童 PTC 患者,发现采取 TT 可将复发率由 UL 的 35% 降至 5%<sup>[21]</sup>。由于儿童 DTC 多灶性发生率及侵袭性强的特性,多数学者主张采取较为激进的方式治疗儿童 DTC。考虑到二次手术误伤重要结构的发生率远高于初次手术<sup>[22]</sup>。并且切除所有甲状腺组织有利于采用<sup>131</sup>I 清除残留的甲状腺组织和利

用甲状腺球蛋白 (Thyroglobulin, Tg) 监测有无复发。2015 年美国甲状腺协会儿童甲状腺结节和分化型甲状腺癌治疗指南 (以下简称 15 年指南) 推荐绝大多数 DTC 患儿首次手术采取 TT,以降低复发风险<sup>[23]</sup>。

##### (二)淋巴结的处理

淋巴结清扫是否彻底对患者的预后有很大影响。学界关于淋巴结清扫术的争议,主要集中在有无预防性中央淋巴结清扫术 (prophylactic central neck dissection, pCND) 的必要。

中央区即 VI 区,解剖范围为:舌骨和胸骨、双侧颈动脉鞘之间。中央区淋巴结为甲状腺癌转移的第一站。有学者认为颈侧区转移的淋巴结多数由中央区淋巴结转移而来<sup>[24]</sup>。因此,中央区淋巴结的彻底清扫有助于预防颈侧区淋巴结的转移,减少肿瘤局部复发。

中央淋巴结清扫术可分为单侧和双侧两种。单侧 CND 清扫范围包括:喉前淋巴结,气管前淋巴结和一侧气管旁淋巴结。双侧 CND 包括:喉前淋巴结,气管前淋巴结和两侧气管旁淋巴结。

对于甲状腺采取 TT 或 nTT 处理的患者,通常需要进行中央组淋巴结清扫。当术前或术中发现存在甲状腺外侵袭或局部转移时需要清扫双侧中央淋巴结,可有效减少局部复发,同时减少患者行二次手术的可能,增加患者的无病生存期。

对于那些肿瘤没有突破甲状腺包膜也未发现远处或局部转移的患儿,中央组淋巴结清扫的必要性尚存在争议。因为术前、术中难以准确判断有无颈部淋巴结转移。术前 B 超检测淋巴结转移的敏感度仅有 63%,对于中央组淋巴结,由于甲状腺和周围组织的存在,则更难发现病变淋巴结<sup>[25]</sup>。如果联合 CT 和多普勒彩超可将准确率提高至 88%,但也无法完全确定淋巴结是否存在转移<sup>[26]</sup>。医生难以在术中找到所有的病变淋巴结。因此对于已经存在转移而在术前和术中未能发现的患儿,如果在初次手术中没有进行中央组淋巴结清扫,将容易发生颈侧区淋巴结的转移,很可能会需要二次手术。

基于以上考虑,有人提出了 pCND 的概念,即当术前资料和术中所见无法明确有无淋巴结转移时,则清扫双侧 VI 组淋巴结。相比于成人,儿童患者更适合采取 pCND。因为儿童患者出现淋巴结转移的比例高于成人患者,约 27%~83%<sup>[27]</sup>。加上术前仅依靠影像学检查无法准确判断,术中难以发现隐匿的淋巴结转移,且难以发现的转移淋巴结常位于气

管食管沟中,与喉返神经伴行,因而对此部位进行二次手术极易误伤喉返神经<sup>[28]</sup>。基于以上考虑,有许多学者支持在需要进行 TT 或 nTT 的儿童 DTC 患者中行 pCND。Sywak M 等人针对 447 名无颈部淋巴结转移证据的患者的资料进行分析,其中 391 人接受甲状腺全切,未做 pCND。其余 56 名患者在甲状腺全切的基础上清扫了患侧的 VI 组淋巴结。术后的 Tg 检测表明,行 pCND + TT 的患者甲状腺球蛋白(Tg)转阴率为 72%,显著高于未行淋巴结清扫组的转阴率(43%)<sup>[29]</sup>。这证明了 pCND 可有效控制肿瘤,同时利于术后 Tg 检测,从而判定有无复发。

考虑到 pCND 可以明确中央组淋巴结的转移情况,为肿瘤分期,制定后续治疗方案以及判断患者预后提供依据,有经验的医生同时做 pCND 和甲状腺全切,并发症的发生与仅行甲状腺切除术相比,并无显著增加<sup>[30]</sup>。因此 pCND 获得许多学者的认可。

如果患者不存在颈部淋巴结转移,采取 pCND 只会带来不必要的损伤。为了避免过度医疗,对于单病灶肿瘤可采取单(患)侧 pCND。如果术中冰冻切片病理检查未发现转移淋巴结,则对侧气管旁淋巴结不需要清扫。如果术中病理检查提示存在淋巴结转移,则切除对侧气管旁淋巴结。这样既可有效控制疾病,又可减少术后甲状旁腺功能减退的发生<sup>[31]</sup>。

也有少部分学者对 pCND 持反对态度,认为这是一种收益极低的过度医疗。一项荟萃分析纳入 2 318 名 PTC 患者,发现虽采取 pCND 可以降低复发率,但是收益极低,需要行 31 例 pCND 才能减少 1 例复发,而术后发生永久性甲状旁腺功能减退的概率为 1.82%,永久性喉返神经损伤的概率为 1.14%<sup>[32]</sup>。

颈侧区淋巴结清扫术(Lateral Neck Dissection, LND)仅在超声、活检或术中发现有颈侧区淋巴结转移时进行。通常的清扫范围是 II a 区、III 区、IV 区和 Vb 区,手术应保留颈内静脉、胸锁乳突肌和副神经。如双侧颈淋巴结均转移,则行双侧 LND。I 区、II b 区和 Va 区淋巴结转移很少见,对这些区域的淋巴结进行清扫必须有活检结论支持<sup>[33]</sup>。

### (三)手术并发症

术后主要并发症包括一过性或永久性甲状旁腺功能减退及喉返神经损伤。当同时行 TT 和 CND 时,近 50% 的患者术后出现并发症<sup>[34]</sup>。随着手术范围的扩大,更容易出现并发症。有经验的主刀医

生可极大减少并发症的发生<sup>[35]</sup>。

甲状旁腺功能减退主要是由于手术过程中甲状旁腺误切、损伤或血供障碍引起。儿童 TT 术后甲状旁腺功能减退的发生率为 30%。其中绝大多数为一过性,永久性的仅占不到 4%<sup>[36]</sup>。术后患者使用钙和骨化三醇可减少症状性低钙血症的发生。术后甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)测定有助于识别高危儿,当全自动免疫分析系统测得 PTH-5 < 14 pg/mL 时,预测患儿发生甲状旁腺功能减退的敏感度可达 80%,特异度为 100%<sup>[37]</sup>。

术中常规解剖喉返神经可减少永久性喉返神经损伤,可向喉返神经神经鞘注射亚甲基蓝指示喉返神经走向,减少术后一过性喉返神经麻痹的发生率<sup>[38]</sup>。目前尚无证据证明术中神经监测可有效减少喉返神经损伤。

### 五、<sup>131</sup>I 治疗

<sup>131</sup>I 治疗是 DTC 术后治疗的重要手段之一,可有效减少复发和提高生存率。对于原发肿瘤大于 4 cm 或存在颈侧区或上纵隔淋巴结转移(N1b)的患者在术后需要进行<sup>131</sup>I 治疗以清除术后残留甲状腺组织。而存在无法手术切除的摄碘性转移灶的患者,无论肿瘤大小都应接受<sup>131</sup>I 治疗。

儿童<sup>131</sup>I 治疗的推荐剂量和年龄相关。与病情相同的成人相比,15 岁约为成人剂量的 5/6,10 岁约为 1/2,5 岁约为 1/3<sup>[39]</sup>。有时还需依据体重(如:1.0 ~ 1.5 mCi/kg)或体表面积(如:100 mCi/1.73m<sup>2</sup>)调整剂量<sup>[40]</sup>。如果单次治疗后有效,但尚未清除全部病灶,可间隔 6 个月后再次放疗。目前尚无明确的治疗安全剂量上限。远期可能引起二次癌症的发生几率上升<sup>[41]</sup>。

### 六、TSH 抑制治疗

DTC 患者术后需终生采取甲状腺激素替代治疗(TSH 抑制治疗),即激素剂量达到将 TSH 抑制在正常低限或低限以下,则可抑制肿瘤细胞生长。TSH 抑制水平与肿瘤的复发转移有着很大的关系,尤其对于高危患者。而对于某些分化特别差的病理类型,因肿瘤生长不受 TSH 刺激,即便严格控制血清 TSH 的水平也收效甚微。通常控制 TSH 血浆浓度在 0.1 ~ 0.5 mU/L,如果肿瘤局限于甲状腺内且无淋巴结转移,血清 TSH 应控制在 0.5 ~ 1.0 mU/L。如果肿瘤突破甲状腺包膜或存在远处转移,血清 TSH 应低于 0.1 mU/L。患儿在 TSH 治疗过程中一直处于甲状腺功能亢进状态,容易增加因心血管事件死亡的风险。目前没有明确的 TSH 抑制治

疗的建议持续时间。成人患者建议维持治疗5~10年。治疗过程中应每年监测甲状腺功能及TSH水平3~4次,并根据治疗效果及时调整剂量。

#### 七、DTC复发和转移灶的处理

DTC复发可发生于残留甲状腺组织、颈部淋巴结和软组织,以淋巴结最常见。当 $^{131}\text{I}$ 显像上复发灶小于1 cm且CT、MRI、B超等检查难以发现病灶时,因术中难以找到复发灶,建议采用 $^{131}\text{I}$ 放疗处理。如果术后已经接受了 $^{131}\text{I}$ 放疗清除残余甲状腺组织,可以在TSH抑制治疗(血清TSH应 $<0.1\text{ mU/L}$ )的基础上密切观察。如果CT、MRI、B超等检查显示复发灶大于1 cm并且证实为复发时,手术切除为最佳选择。

DTC远处转移可发生于肺、骨、脑和骨髓等,其中肺转移最多见。治疗方式包括手术、 $^{131}\text{I}$ 治疗、外放射和TSH抑制治疗下观察。可经手术治愈者优先考虑手术切除,对无法手术切除的摄碘性DTC转移灶,可选择性应用 $^{131}\text{I}$ 治疗转移灶。中枢神经系统等关键部位无法手术或 $^{131}\text{I}$ 治疗的肿瘤可使用外放射治疗。肿瘤无进展或进展较慢,且无症状、无重要区域如中枢神经系统等受累者可在TSH抑制治疗下观察。疾病迅速进展的难治性DTC患者可考虑化学治疗和新型靶向药物治疗。化学治疗仅作为姑息治疗或其他手段无效后的尝试治疗。

#### 八、随访

DTC患儿需要终生随访,主要随访内容包括甲状腺球蛋白(Tg),颈部B超和 $^{131}\text{I}$ 诊断性全身显像(Dx-WBS)。

因Tg仅由甲状腺组织分泌,当患者体内没有残余甲状腺组织时(TT或nTT+ $^{131}\text{I}$ 治疗后),Tg升高意味着疾病复发。当患者复发风险较高时可检测TSH $>30\text{ mU/L}$ 时的Tg(TSH刺激后Tg)<sup>[42]</sup>。对于清除全部甲状腺组织的患者,基础Tg $>1\text{ ng/mL}$ 或TSH刺激后Tg $>2\text{ ng/mL}$ 提示疾病复发<sup>[43]</sup>。如果患者仍有残存甲状腺组织,仍需定期检测基础Tg,通过长期的变化趋势判断疾病有无进展。约20%的DTC患儿有TgAb<sup>[44]</sup>。而TgAb的存在会使测得的Tg低于实际情况,故二者应同时测量。局部情况评估主要依靠颈部B超评估,B超可以早期发现颈部转移灶。对于无复发的患者B超和Tg可每年检测1~2次。Dx-WBS不适合长期随访,仅用于评估 $^{131}\text{I}$ 疗效,或是怀疑存在复发时使用。

#### 九、展望

儿童DTC预后良好,死亡率极低,但复发常见。

目前采用以手术为主的综合治疗手段,其中手术方式的选择对患者影响较大。由于现有研究较少且随访年限较短(多在20年内),如何选择手术的切除范围尚无定论。同时对于新更名的NIFTP在儿童患者中是否需要和DTC区别对待有待进一步研究。目前的重点应在于如何分辨高危患儿,对其采用更激进的治疗以降低其死亡率和复发率。与此同时,对低危患儿采取过于激进的治疗是否会带来更多并发症也值得进一步探讨。

#### 参考文献

- 1 Ward E, Desantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics [J]. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2014, 64(2): 83-103. DOI: 10.3322/caac.21219.
- 2 Golpanian S, Perez EA, Tashiro J, et al. Pediatric papillary thyroid carcinoma: outcomes and survival predictors in 2504 surgical patients [J]. *Pediatr Surg Int*, 2016, 32(3): 201-208. DOI: 10.1007/s00383-015-3855-0.
- 3 Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients [J]. *J Surg Res*, 2009, 156(1): 167-172. DOI: 10.1016/j.jss.2009.03.098.
- 4 周峰, 吴春晓, 郑莹, 等. 1981—2010年上海市市区甲状腺癌的发病趋势 [J]. *环境与职业医学*, 2015, 32(11): 997-1002. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.15197. Zhou F, Wu CX, Zheng Y, et al. Temporal trend of thyroid cancer incidence in urban Shanghai during 1981—2010 [J]. *Journal of Environmental & Occupational Medicine*, 2015, 32(11): 997-1002. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.15197.
- 5 Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1023-1029. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.
- 6 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer [J]. *Am J Med*, 1994, 97(5): 418-428.
- 7 Haugen B, Sawka A, Alexander B, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features [J]. *Thyroid*, 2017, 27(4): 481-483. DOI: 10.1089/thy.2016.0628.

- 8 Mussa A, De Andrea M, Motta M, et al. Predictors of malignancy in children with thyroid nodules [J]. *J Pediatr*, 2015, 167(4):886-892. DOI:10.1016/j.jpeds.2015.06.026.
- 9 American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):1167-1214. DOI:10.1089/thy.2009.0110.
- 10 Duren M, Yavuz N, Bukey Y, et al. Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an Iodine-deficient region [J]. *World J Surg*, 2000, 24(11):1290-1294.
- 11 Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy [J]. *Surgery*, 2012, 151(4):571-579. DOI:10.1016/j.surg.2011.08.016.
- 12 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer [J]. *Ann Surg*, 2007, 246(3):381-384. DOI:10.1097/SLA.0b013e31814697d9.
- 13 王龙昊, 向明亮, 叶斌, 等. 儿童分化型甲状腺癌 29 例临床病例分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(7):573-578. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.07.010.  
Wang LH, Xiang ML, Ye B, et al. Differentiated thyroid cancer in children: a series of 29 cases [J]. *Chin Clin Otorhinolaryngol Head Neck*, 2015, 50(7):573-578. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.07.010.
- 14 Amarasinghe IY, Perera NM, Bahinathan N. Review of distribution of nodal disease in differentiated thyroid cancers in an oncosurgical center in Sri Lanka [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(5):1560-1564. DOI:10.1245/s10434-006-9202-x.
- 15 Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adult: Long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades [J]. *Surgery*, 1988, 104(6):1157-1166.
- 16 李树春, 李振东, 刘宏伟, 等. 青少年及儿童分化型甲状腺癌临床特征及治疗策略 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017(6):431-437. DOI:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.06.006.  
Li SC, Li ZD, Liu HW, et al. Clinical characteristics and treatment strategies of differentiated thyroid carcinoma in adolescents and children [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2017(6):431-437. DOI:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.06.006.
- 17 Sobrinho-Simoes M, Maximo V, Rocha AS, et al. Intragenic mutations in thyroid cancer [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(2):333-362. DOI:10.1016/j.ecl.2008.02.004.
- 18 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. DOI:10.1089/thy.2005.15.320.
- 19 Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration [J]. *Cancer Cytopathol*, 2012, 120(5):342-350. DOI:10.1002/cncy.21199.
- 20 Prescott JD, Zeiger MA. The RET oncogene in papillary thyroid carcinoma [J]. *Cancer*, 2015, 121(13):2137-2146. DOI:10.1002/cncr.29044.
- 21 Hay ID, Gonzales-Lousada 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.
- 22 Hu J, Zhao N, Kong R, et al. Total thyroidectomy as primary surgical Management for thyroid disease: surgical therapy experience from 5559 thyroidectomies in a less-developed region [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1):20. DOI:10.1186/s12957-016-0772-1.
- 23 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.
- 24 Zhang L, Wei WJ, Ji QH, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4):1250-1257. DOI:10.1210/jc.2011-1546.
- 25 Wu LM, Gu HY, Qu XH, et al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(8):1798-1805. DOI:10.1016/j.ejrad.2011.04.028.
- 26 李向芹. 彩超与 CT 联合检查在甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移诊断价值的探讨 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(8):122-123. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.08.088.  
Li XQ. Combining color doppler with computer tomography for diagnosing cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma patients [J]. *China Practical Medicine*, 2016, 11(8):122-123. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.08.088.
- 27 Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, et al. Evaluation

- and management of the pediatric thyroid nodule[J]. *Oncologist*, 2015, 20(1): 19–27. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0115.
- 28 Grant CS. Papillary thyroid cancer; strategies for optimal individualized surgical management [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(7): 1117–1126. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.03.016.
  - 29 Sywak M, Cornford L, Roach P, et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer [J]. *Surgery*, 2006, 140(6): 1000–1005. DOI: 10.1016/j.surg.2006.08.001.
  - 30 潘烨, 邹建华, 郑起, 等. 预防性颈中央区淋巴结清除术治疗甲状腺乳头状癌安全性的 meta 分析 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2010, 13(1): 24–27. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2010.01.008.
  - Pan Y, Zou JH, Zheng Q, et al. Safety meta-analysis of thyroidectomy plus prophylactic central neck dissection [J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2010, 13(1): 24–27. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2010.01.008.
  - 31 Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma; results of a study on 1087 patients and review of the literature [J]. *Thyroid*, 2012, 22(9): 911–917. DOI: 10.1089/thy.2012.0011.
  - 32 Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, et al. A Meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(11): 3477–3483. DOI: 10.1245/s10434-013-3125-0.
  - 33 Jillard CL, Scheri RP, Sosa JA. What is the optimal treatment of papillary thyroid cancer? [J]. *Adv Surg*, 2015, 49(1): 79–93. DOI: 10.1016/j.yasu.2015.03.007.
  - 34 Lee DY, Oh KH, Cho JG, et al. The benefits and risks of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma; prospective cohort study [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015(2): 571480. DOI: 10.1155/2015/571480.
  - 35 Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al. Clinical and Economic Outcomes of Thyroid and Parathyroid Surgery in Children [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(8): 3058–3065. DOI: 10.1210/jc.2008-0660.
  - 36 Morris LF, Waguespack SG, Warneke CL, et al. Long-term follow-up data may help manage patient and parent expectations for pediatric patients undergoing thyroidectomy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2): 399–406. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.056.
  - 37 Freire AV, Ropelato MG, Ballerini MG, et al. Predicting hypocalcemia after thyroidectomy in children [J]. *Surgery*, 2014, 156(1): 130–136. DOI: 10.1016/j.surg.2014.02.016.
  - 38 Nofal AA, El-Anwar MW. Recurrent Laryngeal Nerve Identification in Thyroidectomy by Intraoperative Staining with Methylene Blue in Forty Six Patients [J]. *Clin Otolaryngol*, 2016, 41(3): 296–299. DOI: 10.1111/coa.12509.
  - 39 Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment; a qualitative review [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(4): 773–803. DOI: 10.1677/erc.1.00880.
  - 40 Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma [J]. *World J Surg*, 2004, 28(12): 1187–1198. DOI: 10.1007/s00268-004-7605-z.
  - 41 Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2009, 19(5): 451–457. DOI: 10.1089/thy.2008.0392.
  - 42 Eustatia Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 61(1): 61–74. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02060.x.
  - 43 Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low risk patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(9): 4508–4510. DOI: 10.1210/jc.2002-021702.
  - 44 Spencer CA. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC) [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): 3615–3627. DOI: 10.1210/jc.2011-1740.

(收稿日期: 2017-07-15)

**本文引用格式:** 宗雨晴, 李凯. 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.

**Citing this article as:** Zong YQ, Li K. 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.