“精准诊疗”管理甲状腺癌 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003123

儿童和青少年甲状腺癌临床管理的研究进展

王 龙[1],付金蓉[2],邝 建[1]
（1.广东省人民医院·广东省医学科学院内分泌科,广州 510080;
2.中国医科大学附属第一医院内分泌科,沈阳 110001）

【摘 要】儿童和青少年甲状腺癌（简称“儿童甲状腺癌”）一般指发生在18岁以下个体中的甲状腺恶性肿瘤。尽管发病率不高,但随着近年来甲状腺癌整体患病率上升,儿童甲状腺癌患者的数量也呈增加趋势。目前对儿童甲状腺癌的诊疗方案多参照成人。但是,儿童甲状腺癌在临床病理特征、分子改变和预后等方面与成人甲状腺癌存在差异,对此认识不充分可能会造成治疗不足或过度治疗,进而对儿童生理、心理和社会能力的发展产生不良影响。因此,应当积极倡导对儿童甲状腺癌规范化诊治的研究和普及。本文结合近年来关于儿童甲状腺癌的临床研究和管理指南/共识,对儿童甲状腺癌的流行病学、临床特点、管理策略和现存问题进行综述。

【关键词】儿童;青少年;儿童甲状腺癌;诊断;治疗
【中图分类号】R581.9 【文献标志码】A 【收稿日期】2022-10-13

Advances in clinical management of thyroid cancer in children and adolescents

Wang Long[1], *Fu Jinrong*[2], *Kuang Jian*[1]
(*1. Department of Endocrinology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, The First Hospital of China Medical University*)

【**Abstract**】Thyroid cancer in children and adolescents (referred to as "pediatric thyroid cancer") generally refers to thyroid malignant tumors occurred in subjects younger than 18 years of age. Although thyroid cancer is less common in childhood and adolescence, the incidence of pediatric thyroid cancer has been rising with the global increase of thyroid cancer in recent years. Although the clinical and pathological characteristics, and prognosis of pediatric thyroid cancer are different from those of adult patients, the current clinical management for pediatric thyroid cancer is mostly based on strategies for adult patients. Insufficient understanding of pediatric thyroid cancer can lead to undertreatment or overtreatment, which leads to negative impacts on the development of physiological, psychological and social ability in children. Therefore, it is of great significance to develop a standardized diagnosis and treatment schemes for pediatric thyroid cancer. Here we review epidemiology, clinical characteristics, management strategies, and present challenges of pediatric thyroid cancer based on the clinical studies and guidelines or consensus for pediatric thyroid cancer.

【**Key words**】children; adolescent; pediatric thyroid cancer; diagnosis; treatment

甲状腺癌是儿童和青少年（以下简称“儿童”）常见的内分泌系统恶性肿瘤,占所有儿童恶性肿瘤的4%~6%[1]。由于患儿正处于生长发育的重要时期,甲状腺癌的诊断和治疗容易对其生理、心理和社会能力的发展产生不良影响[2]。因此,有必要全面认识儿童甲状腺癌在临床病理特征和疾病预后等方面与成人甲状腺癌的不同之处,并制定个体化的管理策略。本文结合近年关于儿童甲状腺癌的临床研究和中美管理指南/共识,就儿童甲状腺癌的疾病特征、诊疗方案和现存问题等进行综述,以期引导对儿童甲状腺癌的规范化诊治的关注和实践。

1 儿童甲状腺癌的流行病学

儿童甲状腺癌相对罕见。根据一项对全球49个国家的癌症数据调查,儿童（0~19岁）甲状腺癌的年龄标准化发病率为0.4~13.4例/100万人年;发病率随年龄增长而增加,女性发病率高于男性[3]。

与成人甲状腺癌发病率的变化趋势一致,近年来儿童甲状腺癌发病率也呈上升趋势,主要表现在分化型甲状腺癌

作者介绍:王 龙,Email:endometa@126.com,
研究方向:甲状腺结节和甲状腺癌的诊断和治疗。
通信作者:邝 建,Email:kuangjian@gdph.org.cn。
基金项目:广东省人民医院高层次人才配套科研经费资助项目（编号:2020DFJH0008）。
优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.0911.012.html（2022-11-15）

（differentiated thyroid cancer，DTC）增加[4]。来自美国的数据显示，儿童DTC的发病率在1973年至2006年间平均每年增加1.11%，而在2006年至2013年间平均每年增加9.56%，上升势头明显[5]。不过，在探讨上述现象发生的原因时需注意以下两点：一方面，新发病例中不完全是通过影像学检查发现的早期癌、微小癌，也包括直径20 mm以上的甲状腺癌和伴随淋巴结转移的病例；另一方面，美国并未开展甲状腺结节和甲状腺癌的常规筛查。因此，不能完全用影像学检查手段的进步和广泛应用来解释儿童甲状腺癌发病率的增加[5]。

近年来，儿童甲状腺癌流行病学的一组重要数据出自日本福岛地区核电站事故后的筛查项目。筛查对象为<18岁儿童（n=300 476，占当地同龄人口的87%），2011年至2013年间，福岛儿童甲状腺癌发病率为同期日本全国平均水平的30~50倍，患病率为0.038%（38/10万），高中低辐射地区患病率没有差别，多数病例集中于12~18岁。非年幼儿童与辐射所致甲状腺癌的发病年龄特点不尽相同[6]。因此，有学者提出福岛地区儿童甲状腺癌的高发病率反映出的并非核事故的影响，而是普遍筛查造成的隐匿性甲状腺癌被过度检出。

2 儿童甲状腺癌的临床特点

2.1 危险因素

目前尚不清楚儿童甲状腺癌的确切病因，公认的危险因素主要是辐射和某些遗传因素[7]。儿童甲状腺是唯一一个少于0.01 Gy剂量就可致癌变风险的器官，5岁以下儿童的甲状腺对放射线最为敏感。与大剂量辐射暴露相比，中小剂量更容易导致甲状腺异常甚至甲状腺癌，这可能是由于大剂量放射线通常会杀死所有细胞，而较低剂量射线会损伤细胞DNA，进而引起甲状腺基因结构异常。1980年以前，许多儿童因面部痤疮、胸腺增生和血液恶性肿瘤等疾病接受了头颈部的放射治疗，此后儿童甲状腺癌的发病率大幅增加，现在这样的治疗已被摒弃。核事故是造成人群辐射暴露的最主要原因。在1986年的切尔诺贝利核电站事故后，事故当地和邻近地区中儿童甲状腺癌患病率明显增加，多表现为5岁以下、乳头状癌、多灶、转移发生率高[8-9]。福岛核电站事故后也看到了儿童甲状腺癌增多的现象。但如前所述，由于投入广泛筛查，一定程度上干扰了对该次核事故本身如何影响儿童甲状腺癌的评判。

罹患或有遗传性肿瘤综合征家族史是儿童甲状腺癌的危险因素。这些遗传性肿瘤综合征包括家族性腺瘤性息肉病（筛状桑葚型甲状腺乳头状癌常见于该病）、PTEN错构瘤综合征和DICER1综合征（DICER1胚系变异所致）等[10-11]。此外，有甲状腺髓样癌（medullary thyroid cancer，MTC）家族史的儿童，需警惕遗传性MTC可能。遗传性MTC占所有MTC的20%~25%，由RET胚系变异致病，包括多发内分泌腺瘤病（multiple endocrine neoplasia，MEN）2A、MEN2B和非MEN的家族性MTC。

2.2 临床病理和分子特征

儿童甲状腺癌中乳头状甲状腺癌（papillary thyroid cancer，PTC）最为常见，占90%~95%，弥漫硬化型和高细胞亚型比例较成人高；滤泡状甲状腺癌（follicular thyroid cancer，FTC）占5%~10%；而MTC、低分化癌（poorly-differentiated thyroid cancer，PDTC）和未分化癌（anaplastic thyroid cancer，ATC）都比较少见[12]。儿童MTC可能会作为MEN2的组分之一出现。

与成人相比，儿童甲状腺癌多呈多灶性，且确诊时即发现远处转移的比例远高于成人[13]。有研究报道，儿童甲状腺癌诊断时淋巴结转移的比例高达40%~90%，肺转移的比例为7%~30%，可能与年龄、肿瘤大小和数量，以及腺体外侵袭情况有关[12]。

儿童甲状腺癌中，基因融合比基因点突变多见，RET/PTC发生率远高于成人，而成人甲状腺癌里最常见的BRAF突变在儿童中较少出现[14-15]。最新研究显示，在合并远处转移的儿童甲状腺癌中，其中最常见的基因改变为RET基因融合（59%）和NTRK1/3基因融合（28%），而BRAF基因突变仅占13%[14-15]。这些分子特征提示儿童甲状腺癌可能具有不同的分子基础。

2.3 肿瘤预后

肿瘤转移一般是预后不良的重要标志。但在儿童甲状腺癌中，尽管多数患者在诊断时多已发生淋巴结或远处转移，但大部分患者预后较好[16]。DTC儿童的10年生存率高达98%，随访40年后儿童甲状腺癌的相关死亡率仅为2%[17]。一项对丹麦297例儿童甲状腺癌患者的随访报道，患者15年总生存率为99%，在不同肿瘤组织学类型患者间总生存率无统计学差异[18]。日本Ito医院一项研究对171名19岁以下的儿童DTC患者进行随访，15年间有29名患者（10.5%）发生远处转移，均为肺转移，但仅有3名患者死于远处转移[19]。童年因其他肿瘤的放射治疗而诱发的甲状腺癌中，患者的全因死亡率并未增加[20]。

尽管儿童甲状腺癌的死亡率较低，但这一疾病对儿童的潜在影响仍不容小觑。儿童甲状腺癌的复发风险高于成人，文献报道的5年和10年复发率分别为14.5%和34.4%[21]，即使在首诊后30~40年后甲状腺癌也可能复发，因此患者可能需要终身监测随访[11]。

3 儿童甲状腺癌的评估

各指南/共识目前并未就儿童甲状腺癌的筛查给出明确的推荐或反对意见[11,22-23]。但在临床实践中，建议通过问诊获知儿童是否具有甲状腺癌高危因素（如辐射、遗传因素）；有高危因素者应考虑进行以超声检查为主的甲状腺癌筛查，有MTC家族史者宜行降钙素（calcitonin，Ctn）检测。

多数儿童甲状腺癌无明显临床症状，常因自己或家长发现无痛性颈部肿物就诊，可伴随呼吸困难和（或）甲状腺功能异常，很少出现声嘶和饮水呛咳。19%的儿童PTC甲状腺可能表现为弥漫性浸润性改变，表现为半侧甲状腺或整个甲状腺弥漫性肿大[24-25]。因此，一旦发现颈前结节或包块、甲状腺双叶不对称或淋巴结病变时，需要进一步进行超声检查确认是否存在甲状腺结节。

尽管与成人相比，儿童甲状腺结节的患病率较低，但儿童甲状腺结节的恶变风险（3%~70%）远高于成人（5%~15%）[26]。因此，一旦发现儿童甲状腺结节，必须进行良恶性

鉴别[22]。儿童甲状腺结节的良恶性评估基本与成人相同，但需注意以下几点：第一，促甲状腺激素（thyrotropin，TSH）水平降低提示结节可能为高功能结节，可进一步行甲状腺核素显像确诊[22]；核素显像证实的热结节在成人中绝大多数（>97%）为良性，但儿童的甲状腺热结节中恶性比例可高达30%，仍要进行甲状腺细针穿刺（fine needle aspiration，FNA）检查[27]或直接手术治疗（腺叶切除术）[22]。第二，不建议将结节大小作为是否对儿童甲状腺结节进行FNA的唯一指征，而是结合超声特征和临床危险因素进行综合评估，并在超声引导下进行FNA[22]。第三，对大多数细胞学检查不能确诊的结节，手术切除（腺叶+峡部）比反复FNA有利。第四，如果行FNA标本的分子检测，不能仅关注BRAF等突变，应考虑多个基因突变和重排的监测；有突变阳性者极可能与恶性肿瘤相关，但是突变阴性者不足以排除恶性。第五，为尽量减少医疗辐射暴露对儿童的负面影响，不应随意扩大计算机断层扫描（computed tomography，CT）和正电子计算机断层扫描（positron emission computed tomography，PET-CT）的使用范围；对于侵犯范围较大的甲状腺肿瘤，可考虑增强磁共振（magnetic resonance imaging，MRI）作为制订手术方案的辅助检查。

4 儿童甲状腺癌的管理

4.1 手术

手术是儿童DTC的首选治疗方案。目前关于手术治疗的争议点之一在于是否应该对所有儿童甲状腺癌患者进行甲状腺全切。研究表明双侧或多灶PTC的发生率高，甲状腺全切者比单侧腺叶切除者更能降低肿瘤残余、复发及再次手术的概率，并且有助于术后通过测定Tg水平进行监测，因此中美指南均推荐优先选择甲状腺全切术[22-23]。而Nice T等[28]对3 861名接受甲状腺切除术患者进行的预后分析中，发现全切和非全切2组患者的15年生存率均达到96%，无显著差异。考虑到甲状腺全切给患儿可能带来的短期和长期风险，有学者建议对于部分局限于单侧腺体内且不伴有淋巴结转移的肿瘤，也可选择腺叶切除[29]。临床实践中，欧美国家甲状腺全切比例超过85%[30-31]，但在我国2项单中心研究中，全切的比例不足1/4[32-33]。如此大的差距体现了我国国内对儿童甲状腺癌术式选择相对保守，对儿童甲状腺癌预后的影响值得探讨。

对于存在甲状腺外侵犯和（或）中央区淋巴结清扫的DTC患儿，中央区淋巴结清扫（central lymph node dissection，CND）被业界普遍认可[22-23]，因为这种做法可增加无病生存率（disease-free survival rate，DFS）。单病灶者行同侧CND，再根据术中情况判断是否须行对侧CND。但是，对于无甲状腺外侵犯和局部转移的患儿，是否要行预防性CND则是另一个争议点，这主要是因为预防性CND对DTC特异性生存率和复发率的影响结论不一。在美国，鉴于获益的不确切性和手术并发症风险增加，ATA不推荐常规进行预防性CND[22]；而在中国，考虑儿童甲状腺癌较高的术后复发率且复发后再手术难度显著提高，推荐行常规预防性同侧CND[23]。

儿童甲状腺癌中，还有一个关于手术方面的话题值得关注，即携带高风险（C634和A883F）或极高风险（M918）RET突变基因型的MEN2患儿的预防性甲状腺切除。全球多中心回顾研究提示了预防性切除的明显获益[34]，因此国外指南推荐上述患儿应分别在1岁和5岁以内尽早行甲状腺预防性切除。但我国相关文献报道极少，医患双方对该种情况的认知都不充分，都难以接受对表象无异常的甲状腺行全切治疗，因此，国内指南强调与患儿监护人充分沟通后决策。显然，对此需要积累更多临床经验。

总之，现阶段对儿童甲状腺癌的最佳手术方案，应当是综合考虑疾病因素（包括肿瘤类型、大小和数目、术前和术中确认的淋巴结转移情况等）、术者因素（主要是手术经验）和患儿及其家庭因素（如生理和心理发育状态、对疾病本身的担忧程度、对手术并发症的接受程度等）之后，由医患双方共同决策。

4.2 儿童DTC的术后管理

既往观点认为，儿童DTC多表现为多灶性，更易出现区域淋巴结和远处转移，因此放射性碘（radio active iodine，RAI）和长期高强度的TSH抑制治疗（TSH远低于正常下限或检测不到）几乎成了术后“标配”。越来越多人认识到，儿童DTC患者可以长期生存，因此制订术后管理策略时应兼顾短期和长远，兼顾获益和风险。2015年ATA指南中明确提出基于风险评估的术后管理模式，2021年我国共识也认同并推荐这种做法。

对于儿童DTC术后风险评估，主要包括肿瘤特异性死亡风险及肿瘤复发风险的评估。死亡风险划分仍基于美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）的TNM分期，然而该分期中将所有年龄55岁以下的患者归为Ⅰ期（不伴远处转移）或Ⅱ期（伴远处转移），这种只关注远处转移的评估方法难以预测儿童DTC的复发风险并指导治疗[35]。2015年，ATA首次提出儿童DTC的复发风险分层[22]——低风险是指病灶局限于甲状腺内，无淋巴结转移（N0/Nx）或伴有意外中央区淋巴结转移（显微镜下病灶或很少数量转移N1a）；中等风险是指广泛中央区淋巴结转移（N1a）或小程度侧颈区淋巴结转移（N1b）；高风险是指病灶广泛区域侵袭（侧颈区淋巴结广泛转移N1b）或外侵附近组织（T4），伴或不伴远处转移。上述风险分层应在术后12周内进行，以指导患者后续治疗和随访。

目前，复发风险分层是决策术后RAI治疗与否、TSH抑制治疗目标和随访监测项目及频率的主要依据[11,22-23,36]。对于低风险患儿，不建议RAI治疗，TSH抑制治疗的目标可设定于正常范围低值（0.5~1.0 mIU/L），随访以颈部超声和服用L-T4状态下的甲状腺球蛋白（thyroglobulin，Tg）检测为主。对于中、高风险患儿，则考虑应用RAI清灶治疗，TSH抑制目标分别为0.1~0.5 mIU/L和<0.1 mIU/L，随访中每1~2年进行TSH刺激后的Tg检测和全身碘显像以助判断肿瘤是否持续存在。

相较以往，现今的推荐意见对DTC患儿术后RAI治疗的态度较为谨慎。理由主要有3个：①RAI治疗对DTC患儿疗效的大型回顾性研究结论不一，获益尚不明确。②RAI治疗的短期不良反应（唾液腺炎、口干症、龋齿、鼻泪管堵塞等）和长期不良反应（永久性口干、性腺损伤、骨髓造血系统受抑

制、肺纤维化等）会对身心健康和生活质量产生负面影响[37]。③有研究对儿童甲状腺癌患者经过30~50年长期随访获得的全因死亡率进行了分析，结果发现其中约2/3的病例死于非甲状腺来源的第二种癌，而这部分患者中有3/4的人接受了术后RAI治疗[38]。RAI继发肿瘤风险的证据虽仍不充分但引人注目[39]。因此，当患儿不太可能从RAI治疗中获益时，应避免过度治疗。除了上文中提到的复发低风险者不建议RAI治疗外，对既往RAI治疗无明显反应者，也要避免经验性重复RAI治疗。

儿童和青少年时期是生长发育的重要时期，因此需警惕甲状腺切除术后出现甲状腺功能减退和低钙血症的风险[23]。规律用药和定期监测的基础上，还要考虑甲状腺癌患儿的心理状态尚未稳定，加上罹患疾病可能使其经历负面的心理效应，进而对药物治疗的依从性不好，造成治疗不足。因此，术后随访中如发现药物治疗不达标，确认依从性和心理支持是不可缺少的步骤。

由于DTC患儿可长期生存，而疾病复发可发生于距首次诊断长达数十年之后，因此对他们的随访应持续终生，无复发证据者可逐渐降低随访频率。

5 现存的问题和展望

儿童甲状腺癌领域还有很多问题未知。术前诊断方面：究竟哪些人应该接受筛查？福岛地区儿童甲状腺癌高发现象究竟是不是因为过度诊断？手术治疗方面：可否参照成人研究对一部分低危微小PTC延迟手术？预防性淋巴结清扫必要性到底几何？不同术式对患儿后续心理状态和生活质量有怎样影响？术后管理方面：更适合儿童特点的风险分层系统是什么？是不是应该借鉴成人经验，制订和纳入动态风险（即对治疗的反应）分层[40-41]？RAI治疗的获益人群如何划定？存在Tg抗体的情况下，Tg处于何种水平或出现何种变化时需要进一步评估和治疗？难治性儿童甲状腺癌如何界定和治疗？

解答上述未知，需要建立由儿科、内分泌科、外科、核医学科、放射科和心理科等相关学科人员组成的高质量医疗和科研团队，开展对儿童甲状腺癌的长期前瞻性随访研究。由于儿童甲状腺癌发病率不高，多中心联合才能集中力量获得高质量证据。对于这个特殊群体的疾病研究，离不开其家庭、社会的理解和配合。

此外，结合甲状腺肿瘤领域的新进展，未来对儿童甲状腺癌的研究还可能存在两个热点方向。第一，分子标记物的作用。如前所述，儿童甲状腺癌有明显异于成人的基因特征，这些分子改变可否解释儿童与成人甲状腺癌的不同临床特征抑或预后差异，能否预测患儿的治疗反应和长期结局，是否可用于指导患儿的手术和术后管理策略，均值得深入探讨。第二，分子靶向治疗（如多靶点酪氨酸激酶抑制剂、选择性靶点抑制剂）可用于RAI难治性甲状腺癌的成人患者[42]，但目前仅有关于单个或对少量甲状腺癌儿童患者进行试验性治疗的报道[43-45]，此类药物在儿童甲状腺癌中的有效性和安全性仍有待考查。不过，由于儿童甲状癌病例较少，考虑在这一群体中开展临床研究的难度和卫生经济学效益，致力于这两个方向的研究者和临床医生必将任重道远。

参 考 文 献

[1] Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population[J]. Genes, 2019, 10(9): 723.

[2] Kuo AH, Nuñez DB. Giant pituitary adenoma with inferior petrosal sinus, jugular foramen, and hypoglossal canal extension[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 146(1): 82-84.

[3] Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Colombet M, et al. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents: a population-based study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(3): 144-152.

[4] Bernier MO, Withrow DR, Berrington de Gonzalez A, et al. Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998-2013[J]. Cancer, 2019, 125(14): 2497-2505.

[5] Qian ZJ, Jin MC, Meister KD, et al. Pediatric thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States, 1973-2013[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 145(7): 617-623.

[6] Williams D. Thyroid growth and cancer[J]. Eur Thyroid J, 2015, 4(3): 164-173.

[7] Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: a review[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(10): 1008-1019.

[8] Ito M, Yamashita S, Ashizawa K, et al. Childhood thyroid diseases around chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration cytology[J]. Thyroid, 1995, 5(5): 365-368.

[9] Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, et al. Risk of thyroid nodules in residents of belarus exposed to chernobyl fallout as children and adolescents[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(7): 2207-2217.

[10] Chan CM, Young J, Prager J, et al. Pediatric thyroid cancer[J]. Adv Pediatr, 2017, 64(1): 171-190.

[11] Christison-Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: an update from the APSA Cancer Committee[J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(11): 2273-2283.

[12] Cordioli MI, Moraes L, Cury AN, et al. Are we really at the dawn of understanding sporadic pediatric thyroid carcinoma?[J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(6): R311-R324.

[13] Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management[J]. Curr Opin Oncol, 2008, 20(1): 59-65.

[14] Bauer AJ. Molecular genetics of thyroid cancer in children and adolescents[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(2): 389-403.

[15] Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, et al. Distant metastases from childhood differentiated thyroid carcinoma: clinical course and mutational landscape[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(4): e1683-e1697.

[16] Prasad PK, Mahajan P, Hawkins DS, et al. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: an overview for the pediatric oncologist[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(6): e28141.

[17] Karapanou O, Tzanela M, Vlassopoulou B, et al. Differentiated thyroid cancer in childhood: a literature update[J]. Hormones (Athens), 2017, 16(4): 381-387.

[18] Schmidt Jensen J, Grønhøj C, Mirian C, et al. Incidence and survival of thyroid cancer in children, adolescents, and young adults in Denmark: a nationwide study from 1980 to 2014[J]. Thyroid, 2018, 28

(9):1128-1133.

[19] Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Distant metastasis in pediatric and adolescent differentiated thyroid cancer: clinical outcomes and risk factor analyses[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): dgaa545.

[20] Vydro L, Kitahara CM, Lubin JH, et al. Among individuals irradiated for benign conditions in childhood, developing thyroid cancer does not affect all-cause survival[J]. Thyroid, 2020, 30(3): 389-395.

[21] Lee YA, Jung HW, Kim HY, et al. Pediatric patients with multifocal papillary thyroid cancer have higher recurrence rates than adult patients: a retrospective analysis of a large pediatric thyroid cancer cohort over 33 years[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1619-1629.

[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.

[23] 国家儿童医学中心，国家儿童肿瘤监测中心，中华医学会小儿外科学分会，等. 中国儿童甲状腺结节及分化型甲状腺癌专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志，2020，35(20)：1521-1530.
National Children's Medical Center, National Children's Cancer Surveillance Center, Pediatric Surgery Society of Chinese Medical Association, et al. Expert consensus on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer for Chinese children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2020, 35(20): 1521-1530.

[24] Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young[J]. Thyroid, 2009, 19 (11): 1225-1231.

[25] Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, et al. Thyroid nodules in pediatric patients: sonographic characteristics and likelihood of cancer [J]. Radiology, 2018, 288(2): 591-599.

[26] Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3238-3245.

[27] Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, et al. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002, 15(6): 823-830.

[28] Nice T, Pasara S, Goldfarb M, et al. Pediatric papillary thyroid cancer >1 cm: is total thyroidectomy necessary? [J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(6): 1009-1013.

[29] Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: is total thyroidectomy necessary for patients at any risk? [J]. Thyroid, 2020, 30(4): 548-556.

[30] Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, et al. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4 432 patients consecutively treated at the mayo clinic during eight decades (1936-2015)[J]. World J Surg, 2018, 42(2): 329-342.

[31] 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.

[32] 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.

[33] 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.

[34] Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(3): 213-220.

[35] Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American joint committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why?[J]. Thyroid, 2017, 27(6): 751-756.

[36] Klain M, Zampella E, Manganelli M, et al. Risk of structural persistent disease in pediatric patients with low or intermediate risk differentiated thyroid cancer[J]. Endocrine, 2021, 71(2): 378-384.

[37] Seo GH, Kong KA, Kim BS, et al. Radioactive iodine treatment for children and young adults with thyroid cancer in south Korea: a population-based study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(7): e2580-e2588.

[38] 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.

[39] van Santen HM, Alexander EK, Rivkees SA, et al. Clinical considerations for the treatment of secondary differentiated thyroid carcinoma in childhood cancer survivors[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183(3): P1-P10.

[40] Sung TY, Jeon MJ, Lee YH, et al. Initial and dynamic risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(3): 793-800.

[41] Pires BP, Alves PAG Jr, Bordallo MA, et al. Prognostic factors for early and long-term remission in pediatric differentiated thyroid carcinoma: the role of sex, age, clinical presentation, and the newly proposed American thyroid association risk stratification system[J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1480-1487.

[42] Kazahaya K, Prickett KK, Paulson VA, et al. Targeted oncogene therapy before surgery in pediatric patients with advanced invasive thyroid cancer at initial presentation: is it time for a paradigm shift? [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 146(8): 748-753.

[43] Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, et al. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2009, 19(4): 407-412.

[44] 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[J]. Thyroid, 2014, 24(1): 169-174.

[45] Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, et al. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2018, 28 (11): 1450-1454.

（责任编辑：唐秋姗）