

· 专家述评 ·



詹维伟，主任医师，博士生导师。现任上海交通大学医学院附属瑞金医院超声诊断科主任、上海交通大学医学院附属瑞金医院北院超声诊断科主任。擅长甲状腺、乳腺及浅表淋巴结等浅表器官的超声诊断与介入治疗。主要社会职务有中国医师协会超声医师分会浅表器官专业委员会副主任委员、中国超声医学工程学会浅表器官和外周血管专业委员会副主任委员、中国医师协会超声医师分会常务理事、中华医学会上海分会超声专业委员会委员(兼任浅表器官组组长)、中国医师协会超声医师分会《甲状腺超声检查指南》起草组组长。发表国内外专业论文100多篇，主编《乳腺超声影像报告与数据系统解读》、《内分泌疾病超声诊断》、《甲状腺及甲状旁腺超声影像学》、《浅表器官超声诊断》和《浅表器官超声诊断学图解》。

青少年甲状腺癌及超声对其诊断的应用价值

董屹婕 综述 詹维伟 审校

上海交通大学医学院附属瑞金医院超声科，上海 200025

【摘要】 青少年甲状腺癌在许多方面与成人相似，但其临床表现、恶性风险及长期预后存在着特殊性。多数青少年甲状腺癌属于分化良好型的甲状腺恶性肿瘤(differentiated thyroid carcinoma, DTC)，10年生存率达90%以上，且生存时间比成人长。甲状腺超声及超声引导下细针穿刺细胞学检查在青少年甲状腺癌的术前诊断、临床分期、手术方式指导以及术后随访评估中扮演着重要角色，应作为青少年甲状腺癌筛查及诊断的首选影像学检查技术。

【关键词】 青少年甲状腺癌；超声；超声引导下细针穿刺细胞学检查

中图分类号：R445.1 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2015)04-0241-07

Pediatric thyroid cancers and the value of ultrasound in diagnosis of pediatric thyroid cancers DONG Yijie, ZHAN Weiwei (Department of Ultrasound, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Correspondence to: ZHAN Weiwei E-mail: shanghai Ruijin@126.com

【Abstract】 There is something in common between pediatric thyroid cancer and adult thyroid cancer. However, pediatric thyroid cancers have some specificities including clinical manifestations, risk factors, and long-term follow-up. Most pediatric thyroid cancers have good prognosis, with ten-year survival rate above 90% and longer survival than adults. Ultrasound and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology are preferred in the diagnosis, preoperative staging and postoperative assessment of pediatric thyroid cancers.

【Key words】 Pediatric thyroid cancer; Ultrasound; Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology

甲状腺结节在青少年人群中的发病率较低，预后较成人好，但甲状腺恶性肿瘤的风险显著高于成人^[1]。虽然青少年甲状腺筛查不如成人普及率高，但超声检查及超声引导下细针穿刺技术在青少年甲状腺癌的早期诊断、临床风险评估及指导手术方式中起重要和不可替代的作用。本文就青少年甲状腺癌及甲状腺超声在青少年甲状腺癌

中的应用价值进行综述，旨在更好地指导青少年甲状腺癌的临床处理。

1 青少年甲状腺癌

一般将发生在19岁以下人群的甲状腺恶性肿瘤定义为青少年甲状腺癌^[2]。但为了更准确地定义肿瘤发生、发展变化对青少年的影响，从有利于调整治疗方案的角度考虑，美国甲状腺协会

(American Thyroid Association, ATA)指南中推荐青少年甲状腺癌的患病年龄应定在 ≤ 18 岁^[3]。青少年甲状腺结节的诊断和治疗方法参照成人。对于诊断明确的甲状腺癌,目前常规治疗为甲状腺全切术加术后¹³¹I内放疗(radioactive iodine-131, RAI),目标是达到全身扫描“无瘤”和极低血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平的全阴性状态。然而,近年来有学者发现,术后¹³¹I内放疗可能使继发性肿瘤的发病率有所增加,导致原发分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)患者的死亡率升高^[4-8]。因此,成人的治疗方法和临床评估手段可能已不适合青少年人群。2015年,ATA针对青少年分化良好型甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC),发布了最新诊断及临床处理指南,调整了青少年甲状腺癌治疗方案^[3]。

1.1 流行病学

甲状腺癌是青少年罕见的恶性肿瘤,占青少年恶性肿瘤的0.5%~3%,是青少年最常见的内分泌恶性肿瘤^[1-2]。国外文献报道,超声对青少年甲状腺结节的检测率为0.2%~5.1%,恶性率达9.2%~50%,平均为26.4%^[9-11]。一项包含1 753例甲状腺癌的研究显示,经年龄结构调整后,10岁以下的发病率约1/100万,10~14岁的发病率约1/20万,15~19岁的发病率升高至1/7.5万^[12]。宋凯等研究浙江省肿瘤登记地区的甲状腺癌发病率,显示2000—2009年该地区的甲状腺癌发病率从15岁起呈明显上升趋势^[13]。青春期前,甲状腺结节的发病率在性别上并无很大差异,但青春期后女性发病率比男性高4倍^[14]。也有文献报道,15岁以下发病率男女比为1:1.5,15~20岁为1:3^[10]。15~19岁,甲状腺癌在男性明确诊断的恶性肿瘤中排第8位,在女性明确诊断的恶性肿瘤中排第2位^[15]。性激素的改变可能是造成女性甲状腺疾病高于男性的独立危险因素^[16]。

1.2 危险因素

放射性照射是目前公认的与肿瘤发生有关的最重要危险因素。甲状腺腺体在儿童时期对外辐射较敏感,尤其是1岁以下幼儿。在儿童期有辐射暴露史者,其甲状腺结节中20%~30%为恶性肿瘤^[1, 2, 9, 14, 17-22]。另一重要的危险因素是遗传和

家族史,约5%滤泡上皮来源的青少年甲状腺癌具有家族史,此类家族性甲状腺癌患者往往比散发者预后差^[23]。其中最常见的是家族性PTC和贺氏细胞甲状腺癌(Hurthle cell thyroid carcinoma)。甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)虽只占青少年甲状腺癌的5%,但文献报道与家族遗传相关的病例达25%,其中约20%与RET原癌基因突变有关。家族性MTC可能单独存在,也可能作为多发性内分泌瘤病II型(multiple endocrine neoplasia type II, MEN II)的一部分,包括MEN II a和MEN II b。MEN II患者罹患MTC时, MEN II b患者的年龄较MEN II a患者更小。此外,一项包含365例合并自身免疫性甲状腺炎的研究发现,31.5%的青少年患有结节,其中3%为恶性,大结节(长径>1 cm)者恶性率为20%,与不合并自身免疫性甲状腺炎的青少年人群平行^[24]。

1.3 临床特点

青少年甲状腺癌最常见的临床表现是出现甲状腺结节或颈部淋巴结肿大。外科触诊可对初诊甲状腺问题的青少年进行大致评估,包括结节大小、均匀性、硬度、触痛、生长状况及与周围组织的粘连等。由于27%~83%的甲状腺癌患者伴有局部淋巴结问题^[25-27],因此对疑为恶性的患者还应进行颈部淋巴结触诊检查。绝大多数青少年甲状腺结节以无痛性的颈部肿块为首发症状,少数是由颈部或其他部位影像学检查时意外发现^[28]。青少年甲状腺癌的病理类型与成人相似,大部分为滤泡上皮来源的DTC。其中主要为PTC,组织病理学上分为经典型、滤泡型、弥漫硬化型、高细胞型、柱状细胞型和玻璃样-梁状型等亚型;其次为甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC);而MTC少见,是一种来源于滤泡旁细胞(C细胞)的内分泌肿瘤,可因肿瘤具有内分泌功能而出现相应的临床表现^[29-30]。MTC在临床上可分为散发性和遗传性。散发性MTC多为单发结节,而遗传性MTC多累及双侧^[31]。青少年中低分化甲状腺癌极其罕见^[32-33]。然而,即使是预后良好的DTC,青少年患者确诊时淋巴结转移率仍显著高于成人,达40%~90%^[20],甲状腺外侵犯率高,肺转移率为20%~30%^[21, 34-35],

肿瘤临床分期较晚,且易复发^[1]。有研究认为,PTC中多灶癌的比例在青少年中较成人高,原因是肿瘤的本质倾向于表现为单克隆增殖,而不是远处转移,这也可能是青少年甲状腺癌预后优于成人的原因之一^[36-37]。年龄越小的DTC患者越易复发,死亡率越高,>10岁的DTC患者预后与成人逐渐接近^[35,38]。

2 超声在青少年甲状腺癌中的应用

青少年甲状腺癌的超声表现与成人大致相同,主要鉴别诊断包括先天性甲状腺功能减低、异位甲状腺、甲状舌骨囊肿、异位胸腺等。除了详细扫查整个甲状腺(包括锥状叶),淋巴结超声检查必须同时进行。

2.1 青少年甲状腺癌的超声诊断

2.1.1 甲状腺癌原发灶的超声表现

超声声像图上甲状腺恶性肿瘤主要分为两型:结节型和弥漫型^[39]。

2.1.1.1 结节型

Droz等^[39]研究认为,结节型甲状腺癌中,88%青少年患者为单发结节,12%为两个或以上结节。国内最新研究报道,141例青少年甲状腺肿瘤中所有患者均表现为结节型^[40]。灰阶超声表现中,结节呈低回声、结节边缘不规则、结节位于甲状腺包膜下这三项指标在甲状腺癌中显著区别于甲状腺良性病变;其他超声表现,如声晕、回声均匀性和微钙化等指标则无显著性差异^[39]。一项较早的儿童甲状腺肿瘤研究认为,如果不考虑结节大小,结节形态不规则及结节中央和边缘混合血供可推荐用于甲状腺癌诊断^[41]。何玉霜等也认为,在青少年甲状腺肿瘤的良好恶性鉴别中,形态不规则、肿瘤内部血流丰富而周边乏血供在预测恶性结节中的诊断效能最好^[40]。需注意的是,在结节型甲状腺癌患者中,一些用于成人的甲状腺癌超声特征在青少年患者中的准确率相对较低。如肿瘤呈垂直位生长,在成人甲状腺结节良恶性鉴别中的诊断效能最好^[18];而在青少年甲状腺癌中,由于肿瘤临床分期较晚,肿块通常较大,这一指标的诊断价值大大下降。因此,成人甲状腺癌诊断标准不能完全适用于鉴别这一类型的青少年甲状腺癌。总体而言,结节型青少年甲状腺癌的超声表现与成人类似,任何一个独立的

超声指标都无法100%地预测结节的良恶性,多个指标联合能提高诊断的准确率。

FTC与良性滤泡性肿瘤在声像图上很难鉴别。典型FTC多表现为实性肿块,体积较大,一般>2 cm,形态较规则,边界一般尚清晰,边缘较光整,内部呈中等偏低回声或低回声。与甲状腺腺瘤相比,FTC的内部回声往往更低,回声分布更多出现不均匀或呈斑片状等回声与低回声相间,肿块周边伴或不伴低回声声晕,有声晕者亦多为厚薄不均型,肿块可出现液化及钙化^[42-44]。有研究则认为FTC很少发生液化^[45],彩色多普勒显示中央及周围血供较丰富或丰富。

青少年MTC超声表现常不典型,鉴别诊断较困难。王文涵等^[31]研究认为,MTC某些特征与PTC类似,多为实性低回声。MTC还具备其他一些特点:如肿瘤位置多位于甲状腺中上极,体积较大;与PTC相比,边界较清晰,边缘较光整,形态较规则,水平位生长为主,更易出现毛糙的粗钙化而不是砂砾样的微钙化,血供也更丰富^[31]。部分MTC肿块中可见小片状无回声,被认为与组织病理学上可见黏液有关^[46]。

2.1.1.2 弥漫型

弥漫型甲状腺癌表现为甲状腺体积明显增大,发生弥漫性结构改变,呈低回声或混合回声,分布不均匀。这与自身免疫性甲状腺炎超声表现相似,诊断只能通过细针穿刺细胞学检查(fine-needle aspiration cytology, FNAC)来明确。该型可能是由于病灶呈多灶性生长,生长迅速所致;在有些病例病理类型为弥漫硬化型乳头状癌。杨琳等报道的166例青少年甲状腺肿块中,弥漫硬化型PTC在所有PTC亚型中排第2,仅次于经典型PTC。该型患者肿瘤侵犯甲状腺外组织,颈部淋巴结转移和肺转移的发生率均高于经典型PTC^[47]。

2.1.2 颈部转移性淋巴结的超声表现

青少年甲状腺癌的转移性淋巴结非常多见,主要发生在PTC及MTC患者中。转移性淋巴结一般分布在颈内静脉走行沿线,PTC的中央组淋巴结转移发生率最高。FTC倾向通过血行转移至肺和骨,颈部淋巴结转移较少见。MTC的淋巴结转移率也非常高,达60%~80%^[48]。

典型的转移性淋巴结可表现为形态趋圆,纵横比 >0.5 ,淋巴门结构不明显或消失,内部回声不均,皮质增厚,淋巴结内出现微钙化,回声不均及发生液化,彩色超声显示淋巴结边缘及中央血供增多等。有些不典型的转移性淋巴结仅表现为皮质稍增厚,点状钙化或淋巴结内回声不均,淋巴结的纵横比和体积均无明显改变。Patel等研究认为,淋巴结内回声不均、淋巴结内微钙化及淋巴结体积增大是PTC转移性淋巴结的特征性超声表现^[49]。原发灶为MTC的转移性淋巴结内多数不伴钙化^[50]。

2.2 超声引导下甲状腺FNAC检查

甲状腺FNAC检查在成人甲状腺结节诊断中被视为成本-效益最高的方法^[3]。与成人相比,目前FNAC检查在青少年甲状腺癌诊断中的角色并没有很好地建立起来^[51]。

2.2.1 FNAC检查

青少年FNAC检查的指征与成人类似,但由于青少年尤其是儿童对有创性检查的耐受性和依从性较成人差,完成这项检查更具挑战性,有文献报道在操作过程中可能需适当使用镇静剂^[52]。以往报道FNAC检查的并发症可能有乳头状内皮增生、出血、血管浸润、血栓形成、纤维化、囊性变、梗塞及脓肿等^[53-56],这些并发症在成人中未见,可能是以往FNAC检查均在触诊引导下进行,而青少年的颈部解剖结构较成人细微,易造成损伤。有报道指出FNAC检查在青少年甲状腺肿瘤中的诊断准确率为77.2%~98.6%,灵敏度为60%~100%。然而, FNAC检查的诊断结果受多方面因素影响,不但与结节自身特点密切相关,还与操作者水平、FNAC检查方法、切片制备及细胞学解读等有关。最新的指南推荐,对超声怀疑甲状腺恶性肿瘤的青少年, FNAC检查应当在超声引导下,由熟悉青少年颈部解剖结构特点的经验丰富的医师操作完成,以尽可能提高诊断的灵敏度,减少穿刺针数和诊断不明确而造成的重复穿刺^[57]。

2.2.2 FNAC检查的分子基因学研究

虽然超声引导下甲状腺FNAC检查能有效提高术前甲状腺癌的准确率,但其并非没有局限性。众所周知,2007年国际肿瘤协会甲状腺细针

穿刺科学会议讨论通过的Bethesda分类系统共分为6类,具体为: I,不能诊断或标本不满意; II,良性; III,意义不明确的细胞非典型性病变或意义不明确的滤泡性病变(atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS); IV,滤泡性肿瘤或怀疑滤泡性肿瘤(follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm, FN),这一分类中还包括贺氏细胞肿瘤或怀疑贺氏细胞肿瘤(嗜酸性腺瘤); V,可疑恶性(suspicious for malignancy, SUSP); VI,恶性^[58]。在细胞学结果为I类和III类的成人患者中,甲状腺癌的发病率分别为1%~4%和5%~15%^[58-59]。青少年甲状腺癌的术前诊断比成人更为重要和谨慎,对于FNAC检查不能明确诊断的患者,分子基因学检测正逐步受到重视并在临床中开展。将细针穿刺的样本通过细胞增殖,进行分子突变分析和基因重排检测,采用分子标记如RAS、RET/PTC、PAX8/PPAR和BRAF等,能进一步提高FNAC检查的诊断灵敏度和特异度^[60-61]。Monaco等研究表明,在Bethesda分类为AUS/FLUS时,通过基因检测,在17%的青少年FNAC标本中发现了分子突变和基因重排,经手术证实恶性率完全一致^[60]。值得注意的是,目前多数分子基因方面的研究针对的是PTC和MTC;当Bethesda分类为IV类时,也就是怀疑滤泡性肿瘤时,仍建议直接手术切除。

3 结语

超声在青少年甲状腺癌的筛查、诊断、术前后评估及随访中均发挥重要作用。早期研究证实超声是评估儿童甲状腺异常的良好手段^[41],对切尔诺贝利核电站事故污染地区儿童进行的超声筛查工作也证明超声在青少年甲状腺癌筛查中的价值^[62]。超声还可对儿童时期因癌症治疗而受辐射的患者进行甲状腺病变筛查。对于这类患者,临床体检发现15%出现甲状腺异常,超声发现44%出现甲状腺异常,因此超声是探测儿童时期甲状腺癌的一种敏感、价廉和非侵入性手段^[63]。甲状腺超声检查是初诊青少年甲状腺疾病患者首选的影像学技术之一^[9],尤其对有吞咽困难、声音嘶哑、喉头异物感、气短等颈部压迫症状的儿童,应立即进行检查以明确有无结节及肿块大

小^[64]。结合超声引导下FNAC检查,绝大多数患者能及时明确诊断。对细胞学结果仍无法明确诊断的病例,分子基因检测能有效提高诊断的灵敏度和准确率。另外,对术前甲状腺癌患者,超声是评价肿瘤分期的重要手段,直接决定了患者的临床分期、手术方式及手术范围。ATA的青少年甲状腺癌指南中明确指出,对于所有怀疑恶性结节的青少年,都应当进行全面、细致的颈部淋巴结超声扫查及评估。对怀疑转移性淋巴结,可进行细针穿刺以明确诊断。对术后患者,超声对评价手术切除后甲状腺床有无复发、颈部淋巴结情况等也起十分重要的作用,是长期随访中最有效和易被接受的影像学检查。

综上所述,青少年甲状腺癌的预后良好,但其临床特点、治疗方法与成人相比有特殊性。甲状腺超声及超声引导下FNAC检查是青少年甲状腺癌诊断中重要的辅助手段之一,在术前诊断、术后评估及随访中应作为首选方法。

参考文献

- [1] RIVKEES 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.
- [2] LUSTER M, LASSMANN M, FREUDENBERG L S, et al. Thyroid cancer in childhood: management strategy, including dosimetry and long-term results [J]. *Hormones (Athens)*, 2007, 6(4): 269–278.
- [3] HAUGEN B R MD, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2015. [Epub ahead of print].
- [4] 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.
- [5] BROWN A P, CHEN J, HITCHCOCK Y J, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2): 504–515.
- [6] HAKALA T T, SAND J A, JUUKOLA A, et al. Increased risk of certain second primary malignancies in patients treated for well-differentiated thyroid cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2015. [Epub ahead of print].
- [7] OKERE P C, OLUSINA D B, SHAMIM S A, et al. Pattern of second primary malignancies in thyroid cancer patients [J]. *Niger J Clin Pract*, 2013, 16(1): 96–99.
- [8] RUBINO C, D E VATHAIRE F, DOTTORINI M E, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(9): 1638–1644.
- [9] GUILLE J T, OPOKU-BOATENG A, THIBEAULT S L, et al. Evaluation and management of the pediatric thyroid nodule [J]. *Oncologist*, 2015, 20(1): 19–27.
- [10] NIEDZIELA M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(2): 427–453.
- [11] GUPTA A, LY S, CASTRONEVES L A, 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.
- [12] HOGAN A R, ZHUQUE Y, PEREZ E A, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients [J]. *J Surg Res*, 2009, 156(1): 167–172.
- [13] 宋凯, 杜灵彬, 李辉章, 等. 2000–2009年浙江省肿瘤登记地区甲状腺癌发病和死亡情况分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(6): 493–496.
- [14] FARAHATI J, PARLOWSKY T, MÄDER U, et al. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 1998, 383(3–4): 235–239.
- [15] WU X C, CHEN V W, STEELE B, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992–1997 [J]. *J Adolesc Health*, 2003, 32(6): 405–415.
- [16] NAGANO J, MABUCHI K, YOSHIMOTO Y, et al. A case-control study in Hiroshima and Nagasaki examining non-radiation risk factors for thyroid cancer [J]. *J Epidemiol*, 2007, 17(3): 76–85.
- [17] DE LUCA F, AVERSA T, ALESSI L, et al. Thyroid nodules in childhood: indications for biopsy and surgery [J]. *Ital J Pediatr*, 2014, 40: 48.
- [18] BRITO J P, GIONFRIDDO M R, A L NOFAL A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): 1253–1263.
- [19] CORRIAS A, MUSSA A. Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013, 5(Suppl 1): 57–69.
- [20] OKADA T S F, TAKAHASHI H, TAGUCHI K, et al. Management of childhood and adolescent thyroid carcinoma: long-term follow-up and clinical characteristics [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2006, 16(1): 8–13.

- [21] 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.
- [22] JOSEFSON J, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2008, 6(1): 14-23.
- [23] ALSANEA O, CLARK O H. Familial thyroid cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2001, 13(1): 44-51.
- [24] CORRIAS A, CASSIO A, WEBER G, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008, 162(6): 526-531.
- [25] CHAUKAR D A, RANGARAJAN V, NAIR N, et al. Pediatric thyroid cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2005, 92(2): 130-133.
- [26] HAVEMAN J W, VAN TOL K M, ROUWE C W, et al. Surgical experience in children with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(1): 15-20.
- [27] ARICI C, ERDOGAN O, ALTUNBAS H, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. Clinical characteristics, treatment and outcome of 15 patients [J]. *Horm Res*, 2002, 57(5-6): 153-156.
- [28] CPTNCS GROUP. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule Study: An evaluation of current management practices [J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43: 826-830.
- [29] CORRIAS A, MUSSA A, BARONIO F, et al. Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2010, 164(8): 714-719.
- [30] ROY R, KOUNIAVSKY G, SCHNEIDER E, et al. Predictive factors of malignancy in pediatric thyroid nodules [J]. *Surgery*, 2011, 150(6): 1228-1233.
- [31] 王文涵, 徐上妍, 杨志芳. 甲状腺髓样癌和甲状腺乳头状癌的超声特征比较 [J]. *临床超声医学杂志*, 2014, 16: 33-35.
- [32] WU Y L, TING W H, WEY S L, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma in a 9-year-old boy: case report [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, 24(9-10): 783-786.
- [33] RIJHWANI A, SATISH G N. Insular carcinoma of the thyroid in a 10-year-old child [J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(7): 1083-1085.
- [34] 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.
- [35] HUNG W, SALLIS 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.
- [36] SUGG S L, EZZAT S, ROSEN I B, et al. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia [J]. *J Clin Endocr Metab*, 1998, 83(11): 4116-4122.
- [37] SHATTUCK T M, WESTRA W H, LADENSON P W, et al. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(23): 2406-2412.
- [38] LAZAR L, LEBENTHAL Y, STEINMETZ A, et al. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents [J]. *J Pediatr*, 2009, 154(5): 708-714.
- [39] DROZD V M, LYSCHCHIK A P, DEMIDCHIK E P. Ultrasound diagnosis of radiation-induced childhood thyroid cancer in Belarus: 10 years of practical experience [J]. *Int Congr Ser*, 2002, 1234: 221-229.
- [40] 何玉霜, 徐亚男, 刘枫, 等. 儿童及青少年甲状腺癌的超声诊断 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19(3): 367-371.
- [41] GARCIA C J, DANEMAN A, MCHUGH K, et al. Sonography in thyroid carcinoma in children [J]. *Br J Radiol*, 1992, 65(779): 977-982.
- [42] SEO H S, LEE D H, PARK S H, et al. Thyroid follicular neoplasms: can sonography distinguish between adenomas and carcinomas? [J]. *J Clin Ultra*, 2009, 37(9): 493-500.
- [43] 张吉臻. 甲状腺滤泡癌的超声声像图特征 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2013, 10(6): 484-488.
- [44] 阮郑, 盛燕红, 吴晓峰, 等. 超声检查在甲状腺滤泡癌和腺瘤鉴别诊断中的临床价值分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25(7): 1886-1889.
- [45] WEBER A L, RANDOLPH G, AKSOY F G. The thyroid and parathyroid glands CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings [J]. *Radiol Clin North Am*, 2000, 38(5): 1105-1129.
- [46] 李娜, 常才, 陈敏, 等. 甲状腺髓样癌的超声特征分析 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22(6): 539-540.
- [47] 杨琳, 张宏图, 孙耘田. 儿童及青少年甲状腺肿物166例临床病理分析 [J]. *诊断病理学杂志*, 2006, 13(2): 173-176.
- [48] FRANK-RAUE K, MACHENS A, LEIDIG-BRUCKNER G, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2013, 23(3): 294-300.
- [49] PATEL N U, MCKINNEY K, KREIDLER S M, et

- al. Ultrasound-based clinical prediction rule model for detecting papillary thyroid cancer in cervical lymph nodes: A pilot study [J]. *J Clin Ultrasound*, 2015. [Epub ahead of print].
- [50] 郭晶晶, 俞丽云, 何以敏, 等. 甲状腺髓样癌的彩色多普勒超声征象 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2012, 21(3): 270-271.
- [51] GHARIB H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1997, 26(4): 777-800.
- [52] CALKOVSKY V, HAJTMAN A. Thyroid diseases in children and adolescents [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2009, 110(1): 31-34.
- [53] HUNG W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. A 35-year experience [J]. *Horm Res*, 1999, 52(1): 15-18.
- [54] GUTMAN PD. Fine needle aspiration cytology of the thyroid [J]. *Clin Lab Med*, 1998, 18: 461-482.
- [55] GEIGER J D, THOMPSON N W. Thyroid tumors in children [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 1996, 29(4): 711-719.
- [56] LAFFERTY A R, BATCH J A. Thyroid nodules in childhood and adolescence—thirty years of experience [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1997, 10: 479-486.
- [57] FRANCIS G L, WAGUESPACK S G, BAUER A J, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2015, 25(7): 716-759.
- [58] CIBAS E S, ALI S Z, CONFERENCE NCITFSOTS. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 132(5): 658-665.
- [59] BALOCH Z W, LIVOLSI V A, ASA S L, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference [J]. *Diag Cytopathol*, 2008, 36(6): 425-437.
- [60] MONACO S E, PANTANOWITZ L, KHALBUSS W E, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration [J]. *Cancer Cytopathol*, 2012, 120(5): 342-350.
- [61] BURYK M A, MONACO S E, WITCHEL S F, et al. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules [J]. *Int J Pediatr Otorhinol*, 2013, 77(10): 1697-1700.
- [62] DROZD V, POLYANSKAYA O, OSTAPENKO V, et al. Systematic ultrasound screening as a significant tool for early detection of thyroid carcinoma in Belarus [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2002, 15(7): 979-984.
- [63] CROM D B, KASTE S C, TUBERGEN D G, et al. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(1): 15-21.
- [64] DINAUER C, FRANCIS G L. Thyroid cancer in children [J]. *Endocr Metab Clin North Am*, 2007, 36(3): 779-806.

(收稿日期: 2015-11-30)