

儿童甲状腺癌诊疗规范

(2021 年版)

一、概述

甲状腺癌 (thyroid cancer) 是一种起源于甲状腺滤泡上皮细胞或滤泡旁细胞的恶性肿瘤,也是头颈部最为常见的恶性肿瘤。儿童甲状腺癌的发病率远低于成人。中国儿童及青少年甲状腺癌的年发病率约为 0.44/10 万,病死率约为 0.02/10 万。美国国立癌症研究所数据显示,儿童和青少年甲状腺癌年发病率为 0.54/10 万,且逐年上升。在性别上,青春期前男、女患病比例相似,青春期后男、女患病比例约为 1:4。值得关注的是,儿童甲状腺结节恶性风险比例远高于成人,成人恶性率仅为 5%~10%,而儿童恶性率可达 22%~26%。

儿童分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 主要包括乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 及滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)。其中甲状腺乳头状癌所占比例最高,在 90%以上,而滤泡状癌并不常见。另外,甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 以及未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC) 在儿童中更为罕见。儿童甲状腺癌在分子、病理和临床表现上都与成

人存在较大差异。儿童和青少年 PTC 存在多灶性、侵袭性强等特点，极易向甲状腺包膜外侵犯，直接累及喉返神经、气管、血管及食管等。并且，儿童甲状腺乳头状癌在诊断时存在淋巴结转移和远处转移的几率更高，可达 40%~80%，远处转移最常累及肺，其次是骨骼和脑。与之相反，FTC 主要表现为单灶性病变，其血行转移至肺组织及骨组织常见，而局部淋巴结转移较为少见。虽然存在肿瘤转移风险，但是经过规范化治疗后，分化型儿童甲状腺癌仍可能获得良好预后。

二、适用范围

本规范适用年龄范围为≤18 岁，重点适用于 14 岁以下儿童甲状腺癌，青少年期患者可综合参考本诊疗规范和成人指南进行处理。

三、诊断

（一）病史及流行病学采集

所有甲状腺结节患儿就诊时均应详细询问颈部放射线暴露史、碘摄入情况、甲状腺既往病史及家族遗传史。病史包括是否来自高碘或缺碘地区，有无甲状腺癌家族史，颈部放射线暴露史、因恶性血液病放射治疗史及是否存在自身免疫性甲状腺炎病史。需特别注意的是包含甲状腺结节及甲状腺癌表现的遗传综合征，如多发性内分泌肿瘤综合征（multiple endocrine neoplasia, MEN）、APC 相关性息肉病、家族性肿瘤易感综合

征、Carney 综合征、DICER1 综合征、PTEN 错构瘤肿瘤综合征和 Werner 综合征等患者均可发生甲状腺良恶性肿瘤。

（二）临床表现

1. 症状：甲状腺肿瘤生长缓慢，绝大多数无特异性临床症状，最常见的首发症状为无痛性颈部肿块。临床就诊患儿多为他人发现，因此，监护人及医生对儿童颈前随吞咽移动的无疼痛性肿块要尤为关注。也有小部分以远处转移（主要肺转移）为唯一首发症状。其他表现包括吞咽困难、声音嘶哑、呼吸困难、甲状腺功能亢进等。MTC 儿童通常表现为孤立性结节，或者是在有家族成员被诊断为 MTC 时偶然发现，MTC 一般是 MEN2A 或 MEN2B 的表现。MEN2A 可有 MTC、嗜铬细胞瘤、原发性甲状旁腺功能亢进、皮肤淀粉样变性苔藓等表现；MEN2B 也有 MTC 和嗜铬细胞瘤表现，但无甲状旁腺功能亢进症，且可能有马凡样体型、舌和结膜的黏膜神经瘤，以及角膜神经髓鞘化。

2. 体征：甲状腺癌体征主要为甲状腺肿大或结节，结节形状不规则、与周围组织粘连固定，并逐渐增大，质地硬，边界不清，初起可随吞咽运动上下移动，后期多不能移动。常伴有颈部淋巴结转移，可触诊颈部淋巴结肿大。侵犯喉返神经时可出现声带麻痹，当触及质硬甲状腺结节或肿大淋巴结及出现肿瘤压迫、侵袭表现时提示恶性可能性大。就诊的甲状腺结节患儿，需检查甲状腺情况、结节情况、淋巴结情况及声带活动情

况。

（三）辅助检查

1. 实验室检查：甲状腺功能、甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg) 及甲状腺相关抗体检查应作为甲状腺结节术前常规检查，且建议以上项目同时检测作为初始临床状态及血清学指标基线评估。甲状腺功能检查，包括甲状腺激素 T3、T4 和促甲状腺激素 (Thyrotropin, TSH)，可反映甲状腺功能，但不能鉴别甲状腺结节的良恶性。甲状腺球蛋白抗体 (Thyroglobulin antibody, TgAb) 和甲状腺过氧化物酶抗体 (Thyroid peroxidase antibodies, TPOAb) 滴度升高提示甲状腺炎，不能排除恶性病变。髓样癌患者的降钙素水平常升高。降钙素 $> 100 \mu\text{g/L}$ 提示甲状腺髓样癌的可能，因此对于疑似甲状腺髓样癌患者应行常规血清降钙素检查。

2. 超声检查：所有甲状腺结节患儿均应行甲状腺超声检查。甲状腺超声是甲状腺结节诊断和术后随访的常用手段，是评估结节数量、大小、形态特征和有无淋巴结转移的首选影像检查。它可以指导甲状腺细针抽吸活检 (fine needle aspiration biopsy, FNAB)，提高穿刺精准性，监测甲状腺切除术后区情况和淋巴结，具有无创、可重复、低成本的优势，但对操作者经验依赖性较强。

儿童 DTC 的超声特征与成人存在差异，高度怀疑恶性的重

要指标包括微钙化、边缘不规则及可疑的淋巴结，而成人特异性最高的超声特征为边缘不规则、微钙化及纵横比 >1 。纵横比 >1 在成人诊断中特异性高，在儿童中较少文献报道。儿童及青少年弥漫硬化型 PTC 所占比例远高于成人，可以表现为一侧叶或整个腺体弥漫性肿大，如发现微钙化及可疑颈部淋巴结，则高度提示 PTC。若超声提示完全囊性、高回声、边缘规则及边缘血流结节，则良性病变可能大。可疑淋巴结特征包括淋巴结肿大、变圆、淋巴门消失、强回声、囊性变、微钙化及血流增加，其中微钙化、血流增加特异性最高，但敏感度均不高。需要指出的是，任何一个超声特征的敏感度都不足以评估甲状腺结节性质及判定转移性淋巴结。

对于头颈部辐射暴露史的高危儿童、桥本甲状腺炎患儿、有甲状腺癌家族史者，推荐行甲状腺定期超声筛查。

3. CT 检查：对于甲状腺结节较大、声带麻痹、有巨大转移性淋巴结、考虑病灶侵犯气管或食管等周围结构的患者，CT 检查可协助进行解剖学定位和优化手术方案。为不影响术后的 ^{131}I 显像检查和 ^{131}I 治疗，CT 检查应尽量避免使用含碘造影剂。但因存在放射线暴露问题，儿童及青少年应慎行颈部 CT 检查，必要时可考虑用 MRI 替代。

4. MRI 检查：甲状腺癌 MRI 一般表现为等低 T1 等高 T2 信号，病变部分包膜不完整，呈延迟上升型强化模式，DWI 多数

呈中等信号，儿童甲状腺癌可表现为单发结节型，多发结节型和弥漫型，以单发结节型多见。对于侵犯范围较大的甲状腺肿瘤，推荐增强 MRI 作为制定手术方案的辅助检查。一般不推荐 MRI 作为甲状腺结节的常规检查。其作用与 CT 类似，可以为局部侵犯较重或淋巴结转移较多病例提供术前影像学支持，缺点是与 CT 检查相比，其费用高及成像时间长。但因其无辐射，推荐增强 MRI 作为广泛局部侵犯及淋巴结转移患儿术前影像学评估方法。

5. 放射性核素扫描检查：在儿童及青少年患者中，核素显像一般用于甲亢合并甲状腺结节患者的检查，以及检测异位甲状腺，不作为甲状腺结节的常规检查方法。甲状腺核素显像适用于评估直径 >1 cm 的甲状腺结节。在甲状腺结节伴血清 TSH 水平降低时，甲状腺 $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 或 ^{131}I 核素显像可判断结节是否有自主摄取功能（“热结节”）。组织学评估发现在这些“热结节”中绝大部分为良性，但可有 1%~5% 的患者为 PTC。结合儿童甲状腺结节中恶性比例可达 20%，因此，需要对儿童的热结节慎重评估。

6. 细针抽吸活检：甲状腺细针抽吸活检（FNAB），应作为术前诊断甲状腺结节性质及可疑淋巴结的常规定性检测方法。对成人而言，FNAB 适用于甲状腺功能正常或低下、结节最大径 >1 cm 和超声特征提示可疑的患者，美国甲状腺协会（American

Thyroid Association, ATA) 制定相关指南时发现, 该标准可能并不适合处于生长发育阶段的儿童, 因其甲状腺体积小于成人。故 ATA 工作组确定需要 FNAB 的儿童甲状腺结节时应综合考虑超声特征和临床情况, 而不是仅考虑结节大小。对于结节最大径 <1 cm, 但有多个证据提示恶性病变可能时或当存在危险因素, 如引起头、颈、胸恶性病变的辐射暴露、甲状腺癌家族史、颈部可疑淋巴结时, 仍推荐行 FNAB。超声引导 FNAB 下可以显著增加穿刺活检的准确性。

推荐进行 FNAB 的指征: ①儿童及青少年甲状腺结节需根据结节大小、结合超声及临床特征综合评判; ②鉴于儿童恶性结节的比例较高和再次获取样本的潜在困难, FNAB 均应在超声引导下进行; ③高功能结节若需手术治疗可不进行术前 FNAB; ④当 FNAB 结果提示为细胞学不确定状态, 意义不明确的细胞非典型性病变或滤泡性病变时, 不推荐重复 FNAB, 建议行甲状腺腺叶切除与峡部切除。甲状腺 FNAB 结果均建议按照 Bethesda 诊断系统报告 (表 1)。

7. 声带评估: 术前应进行电子或纤维喉镜检查, 评估双侧声带活动情况。若出现声带活动减弱甚至固定的征象, 应高度怀疑肿瘤压迫或侵犯喉返神经, 术前做好相应手术预案, 并和患儿家长充分沟通, 围手术期注意保持患儿呼吸道通畅, 告知有术后气管切开或气管造瘘的风险。术中有损伤喉返神经风险

或术后出现声嘶表现，术后需记录、评估声带的运动情况。

8. 分子诊断：近年来，分子诊断在成人甲状腺癌的诊断中发挥了日益重要的作用。研究发现 RAS、BRAF、RET、PAX8 / PPAR α 、P53 等基因突变或变异都与恶性病变相关。分子检测联合细胞学检测可以提高 FNAB 检查的敏感性和特异性。但是，并非所有的甲状腺癌都能检测到基因突变，阴性结果并不足以排除恶性。另外，由于儿童 PTC 分子病理学特征呈更高的基因重排率以及更低的原癌基因点突变率，且其突变谱及突变频率均异于成人，这些分子差异可能会影响分子检测在诊断儿童甲状腺癌中的实用性，因此分子诊断的有效性还未在儿童患者中得到充分验证，尚待更多的基础研究数据予以明确。

四、甲状腺癌的分类和分期

（一）甲状腺肿瘤的细胞病理学分类

2017 年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）将甲状腺肿瘤按病理学分为上皮性肿瘤、非上皮性肿瘤和继发肿瘤三大类，并对甲状腺滤泡上皮细胞起源的高分化肿瘤进行了更新（表 2）。

（二）甲状腺癌分期

目前多采用美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）的 TNM 分期。TNM 分期系统在描述疾病侵犯，特别是淋巴结受累情况方面，对儿童甲状腺癌风

险分层有很大指导作用。不同于成人的是，在本分期系统中儿童甲状腺癌被分为 I 期（无远处转移）或 II 期（有远处转移）。然而，I 期包含多种情况：甲状腺微小癌、局限于甲状腺的孤立性病变、广泛的局部病变及伴有颈部淋巴结转移等。这些病变处理策略明显不同，需要进一步进行复发风险分层。美国癌症联合委员会推荐的甲状腺癌临床分期（表 3）。

（三）甲状腺癌危险度分层

虽然儿童 DTC 累及范围一般较成人更广，但多数预后仍然较好。因此，需要确定哪些患者需要积极治疗，并在获益可能性较小的儿童中限制过度治疗。基于此，ATA 指南将儿童 PTC 分为 3 个风险等级，该分层系统主要依据淋巴结转移及病灶局部侵犯程度，更侧重于识别患儿持续存在的淋巴结病变风险而非死亡风险。从该分层系统可看出颈侧区淋巴结转移对患儿复发风险影响较大（表 4）。

（四）动态风险评估

2015 年针对成人的 ATA 指南正式引入了动态风险评估系统以实时评估疾病的转归，风险评估强调是双风险评估既要评估复发风险又要评估长期内分泌治疗带来的相关并发症。随后多项研究表明该方案或可用于儿童 DTC 的疾病状态预测及疗效评价，调整后续随访及治疗方案。未来在整合更多的研究数据后指南或可纳入动态风险评估系统以更有效地指导儿童 DTC 的随

访及治疗。

五、治疗

儿童甲状腺肿瘤的诊治需由有经验的甲状腺外科专家、核医学专家、内分泌专家、病理学专家、影像科专家、小儿麻醉专家及护理团队等多个学科共同进行。需高度重视治疗过度或治疗不足所带来的危害。手术应该由具有丰富甲状腺手术经验的专科医师进行。

（一）手术治疗

儿童甲状腺癌外科治疗的总体目标是保持极低的疾病特异性死亡率、降低复发率，同时减少手术相关并发症。需要手术团队对儿童甲状腺癌的诊治理念有深刻理解，具备熟练的手术技巧，并在手术过程中进行精细的解剖操作。

1. 甲状腺原发灶的处理

（1）乳头状甲状腺癌：FNAB明确提示乳头状癌者，应考虑行甲状腺全切除术；FNAB可疑恶性肿瘤者，可先行腺叶及峡部切除术，术中病理提示恶性后再行甲状腺全切除术。以往手术方式选择存在争议，包括甲状腺全切除术、甲状腺近全切除术、甲状腺腺叶加峡部切除术及甲状腺腺叶切除术等。部分专家认为甲状腺全切除术的风险大于甲状腺近全切除术，且甲状腺全切除及甲状腺近全切除术后均需要甲状腺激素的替代治疗，倾向于相对保守的切除范围。但近年来的研究认为，对于大多

数 PTC 儿童,推荐全甲状腺切除术(total thyroidectomy, TT),切除范围为双侧腺叶、锥体叶和峡部。主要基于以下几点:首先,儿童 PTC 多为双侧或多灶性发病,比例分别高达 30%和 65%,进行部分切除后复发需再次手术的风险明显高于成人。有研究通过长达 40 年的随访发现,与腺叶切除相比,甲状腺全切患儿局部复发率从 35%降至 6%。其次,甲状腺全切有利于术后碘治疗。第三,甲状腺全切除后 Tg 可作为监测肿瘤持续存在或复发监测的标志物。

但是,对于儿童和青少年人群中低风险甲状腺乳头状癌患者的手术切除范围,目前仍存在争议。考虑到儿童期患者其特殊性,例如:①儿童身体发育尚未完成;②甲状腺全切后口服甲状腺激素是否能够替代甲状腺的所有功能尚不清楚;③全切术中术后发生并发症的风险也更高,并发症对患儿的影响也更为长久。本规范建议:对于儿童 DTC,首选甲状腺全切除术;对于部分单侧病变、肿瘤局限于腺体内且无颈部淋巴结转移的病例,可选择行腺叶加峡部切除术,但术后需密切随访监测对侧腺叶及颈部淋巴结情况。有放射线暴露史或家族史等高危因素的儿童,建议行甲状腺全切除术。

(2)滤泡状甲状腺癌:FTC 约占儿童甲状腺癌的不足 10%,其生物学行为有别于 PTC。通常情况下,FTC 的局部侵犯率和术后复发率远远小于 PTC。FTC 少有颈部淋巴结受累,但可能早期

出现血行转移。尽管如此，其远期预后仍好于 PTC。根据其临床病理表现，可以将 FTC 分为三大类：微小浸润型、包裹性血管浸润型和广泛侵袭型。对于广泛侵袭型及侵犯超过 3 条血管、肿瘤直径 >4 cm 或有远处转移证据的 FTC，推荐行甲状腺全切除术，术后行放射性碘治疗。对微小浸润型 FTC 即肿瘤直径 <4 cm、有/无微血管侵入（≤3 条血管）患者，可采取甲状腺腺叶切除或腺叶加峡部切除术。

（3）甲状腺髓样癌：儿童 MTC 首选甲状腺全切除术。髓样癌或有多发性内分泌肿瘤家族史者，需行 RET 基因突变检测。如存在基因突变具有 MTC 高风险的患儿建议早期行预防性甲状腺全切。手术年龄视发病风险的高低（根据 RET 基因突变位点评估）而定。对术前确诊为甲状腺髓样癌的患儿应该尽早采取手术治疗；对于术中冰冻未能明确而术后病理确诊为髓样癌的患儿，若首次手术切除范围不够，应考虑二次手术，且应追加相应颈淋巴结清扫，防止肿瘤复发或转移，再次手术需要注意尽量避免术后并发症的发生。

（4）甲状腺未分化癌：一经确诊本病，宜根据病情尽早采取手术、放疗、化疗相结合的综合治疗，但本病在各型甲状腺癌中预后最差，平均存活期半年左右，确诊后常在 1 年内死亡。目前，除常规疗法外，新型分子靶向疗法是最有前途的新兴治

疗方式。这些药物通常是多种受体酪氨酸激酶抑制剂，但仍处于临床试验阶段，对于 ATC 患儿的治疗效果仍需进一步观察。

2. 中央区淋巴结清扫策略

推荐对于存在明显腺体外侵犯，或发现存在中央区淋巴结转移的患儿，常规行中央区淋巴结清扫。影响 DTC 患儿无病生存的危险因素包括：年龄、甲状腺癌家族史、术前淋巴结转移、肿瘤直径及腺体外浸润。已有研究证实术前淋巴结转移和远处转移与甲状腺癌特异性生存率相关，故对存在明显腺体外侵犯，术前或术中发现存在中央区淋巴结转移的患儿，应行中央区淋巴结清扫。

推荐对无明显淋巴结转移证据患儿行同侧预防性中央区淋巴结清扫术。对于中央区淋巴结转移证据不足的患儿，预防性中央区清扫存在争议。有研究表明，甲状腺全切合并预防性颈淋巴结清扫患儿的 10 年生存率显著提高。但也有相反的证据显示，对于一组甲状腺全切加 ^{131}I 治疗的患儿，任何类型的淋巴结清扫均不会对局部复发及远处转移产生影响。考虑到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，参考我国成人指南建议及专家经验，推荐儿童行常规预防性同侧中央区淋巴结清扫。

推荐颈部淋巴结清扫术采用基于淋巴结分区的彻底清扫，而非“摘草莓”式的切除。基于淋巴结分区的彻底清扫可以大

幅降低术后局部复发率及淋巴结复发率。

单侧甲状腺局灶癌变，推荐先行同侧中央区淋巴结清扫，根据术中情况决定是否再行对侧中央区清扫。对于单侧甲状腺癌局灶病变，不伴甲状腺外侵犯和(或)局部转移的患儿，推荐行同侧预防性中央区淋巴结清扫以减少复发。结合术前评估及术中情况，若患侧VI区有转移，推荐对侧VI区预防性清扫，若患侧VI区转移未获证实，对侧预防性中央区清扫有待更多数据证实或尚待讨论。

3. 颈侧区淋巴结清扫策略

不建议常规行颈侧区预防性清扫。只有当影像学或 FNAB 提供明确转移证据时，才应进行颈侧区淋巴结清扫，且其清扫范围不应小于 II、III、IV 和 V b 区。超声提示可疑淋巴结转移的特征包括淋巴结大、变圆、淋巴门消失、强回声、囊性变、微钙化及血流增加，其中微钙化、血流增加特异性最高。这类患儿建议术前 FNAB 以确认肿瘤是否转移到颈侧区淋巴结。细胞学提示有颈侧区转移的患儿，应进行颈侧区淋巴结清扫。如果颈侧区转移的细胞学证据不明确，可考虑行 FNAB 洗脱液 Tg 检测。颈侧区淋巴结清扫时重点处理 II、III、IV 和 V b 区，有助于降低术后肿瘤残留或复发，提高无病生存期。

4. 对治疗后复发的手术选择

对于术后复发的处理，目前并无一致意见，主要参考成人

指南和经验，同时综合考虑儿童的年龄和生理特点。大多数儿童残留/复发灶位于颈部淋巴结，对于颈部持续/复发的甲状腺癌患儿，应根据患者年龄、初始危险分层、是否存在远处转移灶、诊疗史（包括之前治疗的并发症）等行个体化处理，同时应纳入病灶大小、侵犯范围、解剖位置及摄碘情况进行综合考量。应根据上述特点优先评估是否可行手术。对于超声、CT 或 MRI 可见并经 FNAB 确认复发的 >1 cm 的病灶，建议手术切除。再次手术难度和并发症发生率显著提高，应由经验丰富的手术团队进行。

5. 甲状腺术后并发症及处理

喉返神经（recurrent laryngeal nerve, RLN）损伤及喉上神经外支损伤是常见的手术并发症，发生率为 1%~6%。年龄 <10 岁、甲状腺外侵犯、淋巴结清扫和再次手术均可增加并发症风险。推荐对年龄 <10 岁、中央区清扫或再次手术患儿进行术中喉返神经监测。有证据表明术中神经监测可降低此类患儿喉上神经及 RLN 损伤的发生率。

甲状腺切除术后最常见的内分泌相关并发症是暂时性或永久性甲状旁腺功能减退，发生率为 5%~15%，儿童患者这一比例升高，但永久性甲状旁腺功能减退的风险仍 $<2.5\%$ 。甲状旁腺功能减退与手术范围相关。即使术中确认甲状旁腺并予以保护，术后也可能出现功能减退。对不慎切除或血运不佳，经过

冰冻病理确认的甲状旁腺组织应迅速进行自体移植，可在一定程度上降低永久性甲状旁腺功能减退的风险。围手术期血清钙和全段甲状旁腺激素（intact PTH, iPTH）的连续检测可评估术后低钙血症情况。在发生低钙血症的高危患儿中，推荐早期给予钙剂与骨化三醇，可降低症状性低钙血症的发生风险。

（二）术后放射性¹³¹I治疗

推荐放射性碘治疗用于手术不能切除的摄碘性局部及/或远处转移性病变；对¹³¹I治疗之后仍持续存在的病变，根据临床及前次¹³¹I治疗疗效反应进行个体化评估后确定是否需再次¹³¹I治疗指征。

1. ¹³¹I治疗前评估：术后¹³¹I治疗前评估是辅助决策¹³¹I治疗的重要步骤，旨在明确DTC患者的复发及死亡风险，权衡治疗的利弊，优化治疗决策，为¹³¹I个体化精准治疗提供依据。目前有关¹³¹I治疗前评估针对的主要是成年DTC患者群体，推荐儿童DTC¹³¹I治疗前评估亦可采用其内容和方法，主要包括基于围手术期的临床病理学资料进行的单时点静态评估初步明确TNM分期及风险分层；并结合能够反映术后疾病状态的动态评估体系，进行复发风险及预后实时动态评估及修正。动态评估需要进行血清学[如Tg、TgAb、TSH、TRAb]及影像学检查[如颈部超声、诊断性¹²³I（或¹³¹I）扫描显像、CT、MRI、¹⁸F-FDG PET/CT等]。

在血清学评估中, 术后血清 Tg 水平可作为评估甲状腺全切患儿残余甲状腺组织及疾病状态的有效指标。针对儿童 DTC 术后刺激性 Tg 水平预测预后的研究仍较少。有研究发现低术后刺激性 Tg 水平 ($<2 \text{ ng/mL}$) 对无病状态的预测价值高达 94.9%。

在影像学评估中, 颈部超声作为一项简便易行的检查手段, 有助于探测残余甲状腺、发现可疑淋巴结。而全身诊断性 ^{131}I 显像 (diagnostic whole-body scan, DxWBS) 则有助于在 ^{131}I 治疗前探查术后残余甲状腺及可疑摄碘性转移灶, 并初步预估转移病灶的摄碘能力, 为后续 ^{131}I 治疗的决策提供影像学依据。CT 或 MRI 检查可用于评估颈部复发灶、转移淋巴结及肺等远处转移灶等的部位、大小、数量、与周围结构及器官的相对关系等。 ^{18}F -FDG PET/CT 不常规应用于 ^{131}I 治疗前评估, 但在血清 Tg/TgAb 水平持续增高 (如抑制性 Tg $>1 \text{ ng/mL}$, 或刺激性 Tg $>10 \text{ ng/mL}$, 或 TgAb $\geq 40 \text{ U/mL}$ 且呈持续上升趋势) 而 ^{131}I 显像阴性时, ^{18}F -FDG PET/CT 可辅助寻找和定位病灶以及辅助判断病灶可能的碘难治状态。应指出, 在目前仍缺乏儿童 DTC ^{131}I 治疗的明确判断标准及依据的情况下, 对 ^{131}I 治疗前评估结果的解读及后续治疗的决策均需要有经验的核医学医生进行综合考量。

2. 适应证: ^{131}I 治疗主要用于中高危患儿尤其是手术不能切除的局部摄碘性残存病灶或转移淋巴结及摄碘性远处转移病灶

者。值得注意的是，有关儿童的 ATA 指南（2015 版）并不常规推荐以清除残余甲状腺为目的的 ^{131}I 治疗。

在 ^{131}I 治疗后的随访及复治决策中，针对 ^{131}I 治疗之后仍持续存在甚至出现进展的病变，根据临床及初次 ^{131}I 治疗反应及可能的远期不良反应等因素进行个体化评估；综合判断患儿获益来确定是否需再次进行 ^{131}I 治疗。对于抑制性 Tg 阳性但颈部超声和 DxWBS 阴性的患者，可先考虑颈胸部增强扫描(CT/MRI)以探查病灶。除非存在临床疾病进展的证据（如 Tg 升高等）和前次 ^{131}I 有效的证据（血清学如 Tg/TgAb 和/或 CT 等影像学），不推荐常规经验性 ^{131}I 治疗及将 DxWBS 用于探查病灶。对于大多数无症状及非进展性 ^{131}I 难治性儿童 DTC 患者，可在 TSH 抑制治疗下安全随访。

3. ^{131}I 治疗流程：包括准备、给药、给药后扫描等具体步骤。每次 ^{131}I 治疗前的准备工作非常重要：停药 LT4 至少 2 周以通过下丘脑-垂体-甲状腺轴的负反馈调节刺激内源性 TSH 升高（ $\text{TSH} > 30 \text{ mIU/L}$ ）； ^{131}I 治疗前 2 周无碘饮食。对于 ^{131}I 治疗前体内 TSH 不足的患儿，建议采用重组人 TSH(rhTSH)，目前，我国 rhTSH 正在 II 期/III 临床试验中。

4. ^{131}I 剂量实施：治疗性 ^{131}I 给药剂量通常基于经验性治疗剂量或根据体重或体表面积折算治疗剂量。目前尚无标准化的 ^{131}I 治疗剂量公式，以及使用不同剂量 ^{131}I 的有效性、安全性或

长期预后的研究。经验性治疗剂量具有简便易行的优点，根据体重或体表面积折算[如儿童体质量(kg)/70 kg]¹³¹I 的剂量，这是基于成人的剂量标准来确定的。一般来说，在病情相似的情况下，15 岁患儿需给予成人剂量的 5/6，10 岁者给予成人剂量的 1/2，5 岁者则需要成人剂量的 1/3。

对于存在摄碘性弥漫性肺转移灶或其他远处转移灶需要多次 ¹³¹I 治疗的患儿，或经过之前化疗、放射性治疗已经达到骨髓剂量限值者，应使用全身剂量学计算最大可给予的 ¹³¹I 剂量，并确保血液的吸收剂量不超过 200 cGy。在广泛肺转移或存在其他远处转移瘤（例如骨）等肿瘤负荷较重时，也可以通过病灶的吸收剂量来确定有效的 ¹³¹I 给予剂量。由于儿童相比成人体重和碘清除率差异较大，建议由经验丰富的医师来确定 ¹³¹I 剂量。

5. 不良反应及其处理: ¹³¹I 治疗的急性副反应主要包括对一些可摄取 ¹³¹I 组织的辐射损伤，造成唾液腺炎、口干、龋齿、胃炎、眼干、鼻泪管堵塞等。¹³¹I 治疗后 24 h 应给予酸性糖果或柠檬汁，并在 3~5 d 内充分饮水。部分 DTC 患者可出现急性骨髓抑制，但 ¹³¹I 治疗后 60 d 内血象一般会恢复至正常值。长期骨髓抑制较为罕见。推荐多次 ¹³¹I 治疗者需给予一定时间间隔待骨髓功能恢复正常。对于存在肺转移的 PTC 患儿，当滞留的 ¹³¹I 剂量超过 80 mCi (3GBq)，¹³¹I 引起肺纤维化的风险显著

增高，建议同时监测患儿肺功能的变化。因此，建议在 DxWBS 观察到转移灶摄碘明显患儿，应根据剂量学确定 ^{131}I 剂量或相应减少 ^{131}I 剂量。生殖系统的副反应主要为性腺损伤，女性还可出现一过性闭经及月经失调。儿童不涉及短期内的生育问题，但需要注意的是，对于 ^{131}I 累积剂量 $\geq 400 \text{ mCi}$ (14.8GBq) 的青春期后男性，应考虑预先储存精子等问题。由于儿童 DTC 患者相对较少且生存期较长，目前尚缺乏关于其长期安全性的证据，因此共识未推荐 ^{131}I 治疗累积剂量的限值，亦未明确 ^{131}I 治疗与继发肿瘤风险之间的联系。

如何识别可从 ^{131}I 治疗明确获益的人群，以及治疗间隔及终止 ^{131}I 治疗的时机等，仍是儿童 DTC 今后研究的重点。

（三）内分泌治疗

甲状腺切除术后内分泌治疗(甲状腺激素替代及抑制治疗)应作为重要的长期治疗方式。促甲状腺激素(Thyrotropin, TSH)有促进高分化甲状腺癌增殖的作用，因此在甲状腺切除术后，常规给予甲状腺素治疗可维持甲状腺的正常功能及最大限度的抑制肿瘤的生长，基于这个理由，TSH 抑制治疗非常重要，特别是高危组人群，但对髓样癌和未分化癌无效。儿童 TSH 抑制目标应根据儿童 PTC 风险等级制定，低、中及高风险患儿 TSH 目标分别为 $0.5\sim 1.0 \text{ mIU/L}$ 、 $0.1\sim 0.5 \text{ mIU/L}$ 和 $<0.1 \text{ mIU/L}$ ，如发现或怀疑疾病持续存在，可维持该目标，否则可在监

测一段时间后将 TSH 恢复到正常低值。与成人相比，儿童 TSH 抑制存在特殊困难：儿童每公斤体质量需更多剂量的甲状腺激素才能达到完全抑制，同时医源性的亚临床甲状腺功能亢进会影响儿童生长、行为和学习能力。而且，关于甲状腺激素替代治疗的长期安全性和潜在副作用的数据有限，需进一步研究。

（四）分子靶向治疗

随着分子生物学研究的进展，对甲状腺癌靶向治疗的研究成为目前晚期甲状腺癌研究的重要补充手段之一。然而目前应用于儿童甲状腺癌的临床研究比较少见。对于多次复发或不断进展的儿童甲状腺癌已无法从手术、放射性 ^{131}I 等传统治疗手段中获益，可尝试应用该治疗。

六、监测随访

PTC 儿童的总体复发率约为 30%。有研究发现超过一半的复发出现在治疗后的 7 年内。诊断后 20~40 年的延迟复发也有相关报道。因而对患有 PTC 的儿童应该终生随访，以监测所有晚期复发。主要监测随访指标有生化指标和影像学指标。

（一）Tg 和 TgAb

甲状腺球蛋白是甲状腺滤泡上皮细胞分泌的一种特异性蛋白，是随访 DTC 的重要指标，临床上常用来监测甲状腺全切术后肿瘤残存、复发和转移情况。在甲状腺激素抑制治疗中监测 TSH 抑制下 Tg 水平是推荐的长期随访方法，该值的趋势是疾病

活动性的最可靠指标。刺激性 Tg 低至不可检测水平（TgAb 阴性）提示其更接近疾病缓解及无病生存状态，相应可逐渐降低随访强度及 TSH 的抑制程度；经手术及 ^{131}I 治疗后低水平刺激性 Tg（Tg 为 2~10 ng/mL）提示可能为持续疾病状态，然而，如果没有额外的治疗，这个值可能会随着时间的推移而下降。在这种情况下，需要继续随访 TSH 抑制的 Tg 和 TgAb 水平，以及影像学检查（颈部超声）；而高刺激性 Tg（ >10 ng/mL）水平则需要进一步评估来探查可能存在的病灶，并及时权衡手术和（或） ^{131}I 治疗的获益。

TgAb 是针对 Tg 产生的抑制性自身免疫抗体，TgAb 阳性常见于甲状腺自身免疫性疾病，部分 DTC 患者（20%~25%）可出现 TgAb 阳性，TgAb 干扰 Tg 测量，降低血清 Tg 测定值的准确率。因此在进行 Tg 评估时，应同时进行 TgAb 水平的检测，随访过程中最好在同一实验室用相同试剂检测，相较单次的检测结果，Tg 和 TgAb 的变化趋势对判断疾病状态更有价值。

（二）超声检查

儿童 DTC 需终生随访，推荐甲状腺癌患儿术后主要采用颈部超声进行影像学随访，初次手术后 6 个月行颈部超声检查，此后根据风险分层进行随访，低危者每 12 个月，中、高危者每 6~12 个月行颈部超声检查。5 年后则根据患者复发风险进行个体化随访。

（三）DxWBS

DxWBS 可用于为再次 ^{131}I 治疗及剂量决策提供依据。对于已行 ^{131}I 治疗并经评估提示无病变的患儿，DxWBS 是证实已无摄碘灶、无需再次 ^{131}I 治疗的重要证据。推荐对已经接受过 ^{131}I 治疗的高危患儿行 DxWBS，并且至少随访 12 个月后再行 DxWBS 检查。但对于 DxWBS 结果为阴性且无持续疾病存在的患儿，随访中不建议常规采用 DxWBS 探查是否存在疾病复发。

对于颈部持续/复发的 DTC 患儿，推荐根据患儿年龄、初始危险分层、是否存在远处转移灶、诊疗史（包括之前治疗的并发症）等行个体化处理，同时应纳入病灶大小、侵犯范围、解剖位置及摄碘情况进行综合考量。应优先根据上述特点评估是否可行手术，颈部之前未被清扫的淋巴结更推荐手术治疗；建议术后再次评估患儿 ^{131}I 治疗可能的获益。

七、预后

虽然儿童 DTC 累及范围一般较成人更广，但多数预后仍然较好。一项全因病死率研究表明，经过 30~50 年随访，2/3 的死亡是由第二原发恶性肿瘤引起（主要是唾液腺癌和白血病），其中 3/4 的患者接受过某种形式的术后放射性治疗。

大多数儿童患者具有高度分化的肿瘤组织学类型，大部分对治疗反应良好。即便是复发患者，儿童甲状腺癌生存率也不低于成人。在 1753 例甲状腺癌儿童随访 31 年的 SEER 登记报道

中，髓样癌在儿童和成人人群中侵袭性更强，预后差。尽管肿瘤侵犯范围更为广泛，但儿童甲状腺肿瘤总体 30 年生存率高达 90%，平均生存期为 30.5 年。性别之间存在着显著的生存差距，女性患儿比男性患儿生存期长 20 年。这一发现与在对成人人口的统计中相似。乳头状甲状腺癌患儿的 5 年生存率为 98%，15 年生存率为 97%，30 年生存率为 91%。滤泡癌患儿的生存率与之相似，5 年生存率为 96%，15 年生存率为 95%，30 年生存率为 92%。然而甲状腺髓样癌的生存率较低，虽然有 96% 的 5 年生存率，但 15 年和 30 年生存率分别只有 86% 和 15%。甲状腺髓样癌患儿的平均生存期为 28.3 年，与乳头状癌患儿的平均生存期 30.7 年相比，差异有统计学意义。鉴于儿童甲状腺癌总体较高的生存率，治疗重要任务是最大程度降低治疗并发症。

八、转诊条件

（一）适用对象

根据临床表现，初步诊断为甲状腺癌。

（二）转诊标准

儿童甲状腺癌相对少见，有其显著临床特点，其诊疗体系相对复杂。初始治疗不规范可增加肿瘤残留、持续、复发或严重并发症的风险。基层医院初步诊断为甲状腺肿瘤的患儿，应转诊至市级以上有儿童甲状腺肿瘤诊治经验和能力的儿童医院、肿瘤医院或综合医院的头颈肿瘤或甲状腺专科进行初始治疗，

以避免诊疗不规范导致的治疗过度或治疗不足。实施儿童甲状腺癌治疗的医疗单位应具备：经验丰富的甲状腺手术专科医师团队、内分泌学专家、重症监护室、超声及影像专家、有儿童麻醉管理经验的麻醉医生以及病理学专家等。¹³¹I 治疗需在具有核医学专科的医疗中心进行。

（三）不纳入转诊标准。

1. 患儿需转诊，但已因肿瘤进展、复发、肿瘤和（或）治疗相关并发症等原因出现生命体征不稳定，长途转运存在生命危险者；

2. 就诊的医院不具备影像检查、病理诊断、手术、放疗等技术条件，但同级其它医院可进行者；

3. 经转诊双方医院评估，无法接受转诊患儿进一步诊疗者。

附：表 1. Bethesda 甲状腺细胞病理学报告系统

表 2. 甲状腺肿瘤的细胞病理学分类

表 3. 美国癌症联合委员会推荐的甲状腺癌临床分期

表 4. 儿童 PTC 危险分层及术后管理

表 1 Bethesda 甲状腺细胞病理学报告系统

| Bethesda 分类 | 诊断类别 | 恶性风险 |
|-------------|---------------------------------|---------|
| I | 无法诊断或标本不满意 | 5%~10% |
| II | 良性 | 0%~3% |
| III | 意义不明确的非典型病变或滤泡型病变 (AUS/FLUS) | 10%~30% |
| IV | 滤泡型肿瘤或可疑滤泡型肿瘤 (FN/SFN) | 25%~40% |
| V | 可疑恶性 | 50%~75% |
| VI | 恶性 | 97%~99% |

表 2 甲状腺肿瘤的细胞病理学分类

滤泡性腺瘤

透明样变梁状肿瘤

其他包裹性滤泡型甲状腺肿瘤

 恶性潜能未定的滤泡性肿瘤 (FT-UMP)

 恶性潜能未定的高分化肿瘤 (WT-UMP)

伴甲状腺乳头状癌核特征的非浸润性滤泡性甲状腺肿瘤 (NIFTP)

甲状腺乳头状癌 (PTC)

 PTC (经典型)

 滤泡变异型 PTC

 包裹性变异型 PTC

 微小 PTC

 柱状细胞变异型 PTC

 嗜酸细胞变异型 PTC

甲状腺滤泡癌 (FTC)

 FTC, 非特指型

 FTC, 微小浸润型

 FTC, 包裹性血管浸润型

 FTC, 广泛浸润型

Hürthle (嗜酸) 细胞肿瘤

 Hürthle (嗜酸) 细胞腺瘤

 Hürthle (嗜酸) 细胞癌

低分化甲状腺癌

间变性甲状腺癌

鳞状细胞癌

甲状腺髓样癌

混合性甲状腺髓样-滤泡癌

黏液表皮样癌

伴嗜酸性粒细胞增多的硬化性黏液表皮样癌

黏液癌

异位胸腺瘤

梭形上皮肿瘤伴胸腺样分化 (SETTLE)

甲状腺内胸腺癌

表 3 美国癌症联合委员会推荐的甲状腺癌临床分期

| 原发肿瘤 (T) | | 内容 |
|----------|-----|---|
| TX | | 原发肿瘤不能评估 |
| T0 | | 无肿瘤证据 |
| T1 | T1a | ≤1 cm, 肿瘤局限于甲状腺内 |
| | T1b | >1 cm, 但≤2 cm, 肿瘤局限于甲状腺内 |
| T2 | | >2 cm, 但≤4 cm, 肿瘤局限于甲状腺内 |
| T3 | T3a | 最大直径>4 cm, 肿瘤局限于甲状腺内 |
| | T3b | 任何肿瘤大小伴明显侵犯甲状腺周围带状肌 (包括胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌、甲状舌骨肌及肩胛舌骨肌) |
| T4 | T4a | 任何肿瘤大小, 侵犯腺体外皮下软组织、喉、气管、食管或喉返神经 |
| | T4b | 任何肿瘤大小, 侵犯椎前筋膜或包围颈动脉、纵隔血管 |
| 淋巴结 (N) | | |
| NX | | 区域淋巴结无法评估 |
| N0 | | 发现 1 个或多个经细胞学或组织学证实为良性的淋巴结 |
| N1 | N1a | 单侧或双侧VI或VII区淋巴结转移 (气管前、气管旁、喉前/Delphian 或上纵隔) |
| | N1b | 单侧、双侧或对侧颈侧淋巴结 (包括 I、II、III、IV或V区) 或咽后淋巴结转移 |
| 远处转移 (M) | | |
| MX | | 远处转移情况无法评估 |
| M0 | | 无远处转移 |
| M1 | | 有远处转移 |

表 4 儿童 PTC 危险分层及术后管理

| 风险分层 | 定义 ^a | 初始术后分期 ^b | TSH 目标 ^c (mIU/L) | 无疾病证据患者监测 ^d |
|------|--|--|--------------------------------|--|
| 低危 | 病变局限于甲状腺内(N0/NX)或 N1a (少数微小转移至中央颈部淋巴结) | Tg | 0.5~1.0 | 超声: 术后 6 个月复查, 之后每年 1 次, 持续 5 年。 Tg: 服用 L-T ₄ 每 3~6 个月监测 1 次, 持续 2 年, 之后每年 1 次。 |
| 中危 | 广泛的 N1a, 少数的 N1b | 对大部分患者: TSH 刺激下 Tg 水平及诊断性 ¹²³ I 扫描 | 0.1~0.5 | 超声: 术后 6 个月复查, 之后每 6~12 个月 1 次, 持续 5 年, 之后逐渐降低频率。 Tg: 服用 L-T ₄ 每 3~6 个月监测 1 次, 持续 3 年, 之后每年 1 次。 ¹³¹ I 治疗过的患者: 1~2 年考虑 TSH 刺激下 Tg 伴或不伴 ¹²³ I 扫描 |
| 高危 | 广泛 N1b 或局部浸润 (T4 期) 并有/无远处转移 | 对所有患者: TSH 刺激下 Tg 水平及诊断性 ¹²³ I 扫描 | <0.1 | 同中危组 |

注: PTC: 甲状腺乳头状癌; TSH: 促甲状腺激素; Tg: 甲状腺球蛋白; L-T₄: 左甲状腺素; 参考美国癌症联合委员会 (AJCC) TNM 分期, a “风险”定义为在操作熟练的甲状腺外科医生行甲状腺全切除±淋巴结清扫后出现颈部疾病持续和/或远处转移的可能性, 并非死亡风险, 在儿科人群中极低; b 术后 12 周内进行初始术后分期; c 此处为初始 TSH 抑制目标, 应根据患儿已知或可疑的疾病状态进行调整, 对经过 3~5 年随访后无疾病证据的儿童中、高危患者, TSH 抑制水平可以上升到正常低值; d 术后监测始于术后 6 个月延续到认为患者完全无病时, 随访的强度和诊断研究的范围由初始术后分期、目前疾病状态及是否进行过

¹³¹I 治疗等因素决定；e 假定 TGAb (-)；对于 TGAb 阳性患者，除 T4 或 M1 患儿外，可以考虑推迟 (>12 周) 术后评估及分期，为 TGAb 可能的自发清除留出时间。

儿童甲状腺癌诊疗规范（2021年版）

编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：倪 鑫

成员：马 静 王生才 王焕民 石文媛 刘志勇 刘绍严

许 莹 李 兰 李晓艳 李 超 何 宁 张 杰

邵 隽 林岩松 易俊林 郑向前 房居高 钟 琦

姚红兵 耿江桥 彭 芸 葛明华 潘新良