



Completion total thyroidectomy in children with differentiated thyroid cancer

Daria Handkiewicz-Junak¹, Jan Włoch², Agnieszka Czarniecka², Józef Roskosz¹, Andrzej Prokurat³, Lech Pomorski⁴, Jolanta Krajewska¹, Aleksandra Kropińska¹, Aleksandra Kukulska¹, Barbara Jarząb¹

¹Nuclear Medicine and Endocrine Oncology Department, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch

²Oncologic Surgery Clinic, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch

³Chair and Department of Pediatric Surgery, Collegium Medicum, Bydgoszcz

⁴Clinic of Endocrine and General Surgery of Medical University, Lodz

Abstract

Introduction: The optimal surgical treatment of children with differentiated thyroid cancer remains an important point of discussion. Especially the need for completion operation is questioned in young patients. Our objective was to examine the rate of residual neoplastic disease after non radical initial operation.

Material and methods: From the 235 children diagnosed with differentiated thyroid cancer, 131 (56%) needed completion operation due to incomplete primary surgery. Completion operation involved thyroid bed, lymph nodes or both respectively in 91 (39%), 13 (6%) and 27 (11%) cases. Risk factors responsible for residual disease were evaluated by means of logistic regression analysis.

Results: Residual disease was detected in 46 (35%) of re-operated children (25% in thyroid bed and 85% in lymph node of lateral neck compartment).

Sex and age did not influence the risk of residual disease in thyroid bed or lymph nodes. Papillary type of cancer and multifocality increased risk of residual disease in thyroid bed respectively by the factor of 15 (95% CI: 2–125) and 2.3 (95% CI: 1.2–4.4). Infiltration of thyroid capsule did not correlate with the risk of residual disease. Lymph node metastases in primary operation increased risk of residual disease

by the factor of 16 (95% CI: 1.2–245). Histopathology, multifocality of primary tumour or infiltration of lymph node capsule did not influence the risk of residual disease in lymph nodes of lateral neck compartment.

Conclusions: In children with differentiated thyroid cancer residual disease is diagnosed in about 1/3 of non radically operated cases. This high incidence justifies completion operations. The risk of residual disease is significantly increased in papillary thyroid cancer, multifocal tumours and cases with lymph node metastases.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 4 (57): 356–361)

Key words: completion total thyroidectomy, differentiated thyroid cancer, children

□ Daria Handkiewicz-Junak, M.D.
Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology
Center of Oncology, Gliwice Branch
Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice
e-mail: dhandkiewicz@io.gliwice.pl



Radykalizacja leczenia operacyjnego zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci

Daria Handkiewicz-Junak¹, Jan Włoch², Agnieszka Czarniecka², Józef Roskosz¹, Andrzej Prokurat³, Lech Pomorski⁴, Jolanta Krajewska¹, Aleksandra Kropińska¹, Aleksandra Kukulska¹, Barbara Jarzab¹

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

³Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK, Toruń

⁴Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej, Akademia Medyczna, Łódź

Streszczenie

Wstęp: Rozległość leczenia chirurgicznego zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci i młodzieży wzbudza wiele kontrowersji. Szczególnie trudnym problemem są wskazania do wtórnych operacji. Celem pracy była ocena częstości występowania rezydualnej tkanki nowotworowej po pierwotnie nieradykalnych zabiegach tarczycy i węzłów chłonnych oraz określenie czynników ryzyka obecności resztkowej tkanki nowotworowej w łoży po pierwotnie nieradykalnym zabiegu.

Materiał i metody: Spośród 235 dzieci leczonych i kontrolowanych w latach 1972–2002 z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, 131 (56%) było reoperowanych po pierwotnie nieradykalnej operacji. Wtórna operacja obejmowała łożę tarczycy, węzły chłonne lub obie lokalizacje odpowiednio w: 91 (39%), 13 (6%) i 27 (11%) przypadkach. Ryzyko wykrycia resztkowej choroby nowotworowej podczas reoperacji oceniono za pomocą analizy regresji logistycznej.

Wyniki: Resztkową chorobę nowotworową łącznie stwierdzono u 46 (35%) reoperowanych dzieci, w tym 25% dotyczyło operacji łoży tarczycy, a 85% operacji węzłów bocznych szyi. Płeć oraz wiek nie wpływały na prawdopodobieństwo przetrwałej choroby nowotworowej w łoży tarczycy lub węzłach chłonnych. Typ brodawkowaty raka oraz wieloogniskowość zwiększały ryzyko resztkowej choroby nowotworowej w tarczycy odpowiednio: 15-krotnie (95% CI: 2–125) i 2,3-krotnie (95% CI: 1,2–4,4). Naciekanie torebki tarczycy nie wiązało się ze statystycznie znaczącym wzrostem ryzyka choroby resztkowej.

Ryzyko przetrwałej choroby w węzłach chłonnych wzrosło 16-krotnie (95% CI: 1,2–245) w przypadku obecności przerzutów do węzłów chłonnych w pierwszej operacji. Nie obserwowano natomiast wpływu typu histopatologicznego raka, naciekania torebki węzła czy wieloogniskowości zmian w tarczycy.

Wnioski: Podczas wtórnego leczenia operacyjnego resztkową chorobę nowotworową stwierdza się u około 1/3 dzieci, które pierwotnie operowano nieradykalnie, co uzasadnia rutynowe przeprowadzenie operacji radykalizujących u chorych operowanych pierwotnie nieradykalnie. Ryzyko to jest znacznie wyższe w raku brodawkowatym tarczycy, w guzach pierwotnie wieloogniskowych i guzach dających przerzuty do węzłów chłonnych.

(*Endokrynol Pol* 2006; 4 (57): 356–361)

Słowa kluczowe: radykalizacja leczenia operacyjnego, zróżnicowany rak tarczycy, dzieci

dr med. Daria Handkiewicz-Junak
Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice
e-mail: dhandkiewicz@io.gliwice.pl

Wstęp

Podstawową metodą leczenia zróżnicowanego raka tarczycy jest radykalna operacja obejmująca gruczoł tarczowy oraz regionalne węzły chłonne. Choć przyjmuje się, że zasady te obowiązują także u dzieci, to rozległość zabiegu operacyjnego w dalszym ciągu jest u nich przedmiotem dyskusji. Wielu autorów podkreśla bowiem dobre rokowanie u dzieci i młodzieży. Niemniej jednak, ze względu na oczekiwaną dłu-

gość przeżycia sięgającą dziesiątek lat, ryzyko nawrotu choroby nowotworowej jest w tym przypadku szczególnie istotne.

Z drugiej strony większe znaczenie ma ryzyko powikłań pooperacyjnych, które jest wyższe w przypadku bardziej rozległych operacji.

Zwolennicy radykalnego postępowania obejmującego całkowite/prawie całkowite wycięcie tarczycy [1–3] wskazują, że zmniejsza ono ryzyko nawrotu choroby nowotworowej, ułatwia monitorowanie chorego oraz

większa czułość scyntygrafii całego ciała wykonywanej po podaniu jodu radioaktywnego. Kolejnym argumentem przemawiającym za radykalnym postępowaniem jest wieloogniskowość zróżnicowanego raka tarczycy, która zdaniem wielu jest częstsza u dzieci. W raku brodawkowatym tarczycy wieloogniskowość stwierdzana jest w 25–88% przypadków, w zależności od tego, jak dokładnie przeprowadzono badanie histopatologiczne [4–7]. Z drugiej strony zwolennicy mniej radykalnego postępowania wskazują na mniejsze ryzyko powikłań pooperacyjnych przy jednocześnie zadawalających wynikach leczenia [8, 9].

Kontrowersje na temat optymalnego leczenia zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci mogłyby być rozwiązane przez prospektywne, randomizowane badanie kliniczne. Jednak, ze względu na długi naturalny przebieg choroby oraz niską zachorowalność, jest ono trudne do przeprowadzenia [10]. Dlatego analiza danych retrospektywnych stanowi alternatywę w poszukiwaniu optymalnego sposobu leczenia zróżnicowanego raka tarczycy. Szczególnie miejsce w tej analizie zajmuje ocena ryzyka resztkowej choroby nowotworowej w pozostawionych fragmentach tarczycy i węzłach chłonnych. Obecność rezydualnej tkanki nowotworowej w tarczycy poddanej nieradykalnej operacji może wyraźnie świadczyć o tym, że u chorego prędzej czy później dojdzie do nawrotu choroby nowotworowej. U dzieci i młodzieży może mieć ona o wiele większe znaczenie niż u osób dorosłych i przyczyniać się do znanego zjawiska wyższej nawrotowości raka tarczycy rozpoznanego u dzieci. Nawroty miejscowe są o wiele częstsze u pacjentów, u których chorobę rozpoznano poniżej 18.–20. roku życia, niż w przypadku, gdy rozpoznania dokonano między 20. a 45. rokiem życia [1].

Celem niniejszej pracy była ocena częstości resztkowej choroby nowotworowej po pierwotnie nieradykalnych zabiegach tarczycy i węzłów chłonnych u chorych z rakiem tarczycy, u których diagnozę postawiono przed ukończeniem przez nich 18. roku życia. Ponadto oceniono czynniki zwiększające ryzyko stwierdzenia resztkowej tkanki nowotworowej w łożu po pierwotnie nieradykalnym zabiegu operacyjnym.

Material i metody

Spośród 235 dzieci leczonych i kontrolowanych w latach 1972–2002 z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, 131 (56%) było reoperowanych po pierwotnie nieradykalnym zabiegu. Wtórna operacja obejmowała łożę tarczycy, węzły chłonne lub obie lokalizacje odpowiednio w 91 (39%), 13 (6%) i 27 (11%) przypadkach. U 18 (13%) dzieci zdecydowano się na przeprowadzenie trzeciego zabiegu operacyjnego. Preparaty histopatologiczne, zarówno z pierwszego, jak i kolejnych zabiegów

operacyjnych konsultowano ponownie w ośrodku autorów niniejszego badania, a do analizy włączono tylko tych chorych, u których potwierdzono rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy.

Reoperacje wykonywano 3–4 miesiące po pierwotnym zabiegu operacyjnym, aby zmniejszyć ryzyko powikłań operacyjnych lub też w związku z koniecznością oczekiwania na zgodę rodziców na przeprowadzenie ponownego leczenia. Ponieważ jednak u części dzieci okres ten się wydłużał, jako wtórne całkowite wycięcie tarczycy traktowano zabiegi operacyjne wykonywane przed upływem 9 miesięcy od pierwszego zabiegu operacyjnego. Wyczuwalne węzły chłonne i widoczne w badaniu USG zmiany ogniskowe tarczycy traktowano jako cechy nieradykalności pierwotnego leczenia operacyjnego. Nawrót choroby rozpoznawano dopiero wtedy, gdy między pierwszą a drugą operacją minęło co najmniej 9 miesięcy.

Analiza statystyczna

Ryzyko resztkowej choroby nowotworowej w materiale histopatologicznym uzyskanym podczas wtórnej operacji określono za pomocą analizy logistycznej z uwzględnieniem następujących czynników prognostycznych:

- dla przetrwałej choroby w łożu tarczycy — płeć, wiek, typ histopatologiczny raka, wieloogniskowość oraz naciekanie torebki tarczycy;
- dla przetrwałej choroby w węzłach chłonnych — płeć, wiek, typ histopatologiczny raka, wieloogniskowość zmian w tarczycy oraz naciekanie torebki węzła.

Jako znamiennej statystycznie przyjęto poziom istotności p niższy niż 0,05. Wszystkie obliczenia wykonano przy użyciu pakietu *Statistica PL* (Statsoft, Tulsa, OK, USA).

Wyniki

Wtórne leczenie operacyjne obejmowało tarczycę u 118 (50%) dzieci, natomiast węzły chłonne u 108 (46%) badanych. W tej drugiej sytuacji w większości przypadków (68 dzieci) była to pierwsza interwencja chirurgiczna, gdyż pierwotna operacja dotyczyła jedynie tarczycy. Tylko u 40 spośród 108 (37%) dzieci, u których wykonano usunięcie układu chłonnego szyi, była to druga interwencja chirurgiczna na węzłach chłonnych (czyli operacja wtórna). W tabeli I przedstawiono charakterystykę reoperowanych dzieci. Resztkowe ogniska nowotworowe w badaniu histopatologicznym materiału uzyskanego podczas reoperacji tarczycy oraz węzłów chłonnych szyi stwierdzono odpowiednio u 25% i 85% operowanych chorych (tab. II).

Analizę ryzyka przeprowadzono osobno dla resztkowej choroby nowotworowej w łożu po wyciętym gruczole tarczowym oraz dla układu chłonnego szyi.

Tabela I
Charakterystyka dzieci poddanych reoperacji

Table I
Characteristic of the treated children

Wiek (średnia ± SD)		14 ± 3,2 roku
Płeć	Dziewczynki	97 (74%)
	Chłopcy	34 (26%)
Typ histopatologiczny raka	Brodawkowaty	101 (77%)
	Pęcherzykowy	30 (23%)
Wielogniskowość zmian w tarczycy*	Tak	29 (25%)
	Nie	64 (54%)
	Brak danych	25 (21%)
Naciekanie torebki tarczycy*	Tak	5 (4%)
	Nie	53 (45%)
	Brak danych	60 (51%)
Przerzuty w węzłach chłonnych**	Tak	37 (92%)
	Nie	3 (7%)
Naciekanie torebki węzłów chłonnych**	Tak	14 (35%)
	Nie	13 (33%)
	Brak danych	13 (33%)

*Dotyczy jedynie dzieci, u których wykonano wtórną tyroidektomię; **dotyczy jedynie dzieci, u których wykonano wtórną operację węzłów chłonnych; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Tabela II
Wyniki badania histopatologicznego po wtórnych operacjach tarczycy

Table II
Results of histopathological examination after completion operation

	Ogniska nowotworowe w badaniu histopatologicznym po wtórnej operacji	
	Tak	Nie
Pierwsza reoperacja (n = 131)		
Łoża tarczycy (n = 118)*	30 (25%)	88 (75%)
Węzły chłonne (n = 40)*	34 (85%)	6 (15%)
Druga reoperacja (n = 18)		
Łoża tarczycy (n = 13)	6 (46,2%)	7 (54%)
Węzły chłonne (n = 11)	10 (91%)	1(9%)

*U 27 dzieci operowano łożę tarczycy i węzły chłonne

Po pierwotnie niecałkowitym wycięciu tarczycy typ brodawkowaty raka oraz wielogniskowość, stwierdzone w pierwszej operacji, statystycznie znamienne zwiększały prawdopodobieństwo obecności komórek raka w operacji wtórnej. Rozpoznanie raka brodawkowego zwiększało to ryzyko 15-krotnie (CI: 2–125), natomiast wielogniskowość — 2,3-krotnie (CI: 1,2–4,4). W analizie *post hoc*, w której porównano wariant klasyczny i pęcherzykowy raka brodawkowego, nie stwier-

dono statystycznie znamienych różnic między nimi. Płeć, wiek w chwili przeprowadzenia operacji oraz naciekanie torebki tarczycy nie wykazywały statystycznie znamienego związku z ryzykiem choroby resztkowej.

W analizie ryzyka rozpoznania przerzutów do węzłów chłonnych w czasie ponownej interwencji chirurgicznej, traktowanej jako radykalizacja pierwotnego leczenia operacyjnego, płeć, wiek podczas operacji oraz typ histopatologiczny raka nie wpływały na

prawdopodobieństwo obecności komórek nowotworowych w węzłach chłonnych. Wieloogniskowość ogniska pierwotnego czy stan torebki węzła podczas pierwszej operacji również nie miały wpływu. Natomiast ryzyko przetrwałej choroby w węzłach chłonnych w przypadku obecności przerzutów do węzłów chłonnych w czasie pierwszej operacji wzrastało 16-krotnie (CI: 1,2–245).

Dyskusja

W leczeniu chirurgicznym zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci szczególnie trudnym problemem są wskazania do operacji wtórnych. Jednym z głównych argumentów przemawiających na korzyść całkowitego wycięcia tarczycy jest leczenie resztkowej choroby nowotworowej, co powinno prowadzić do zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego. W analizie wyników leczenia zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci i młodzieży [11, 12] wykazano, że całkowite wycięcie tarczycy 9,5-krotnie zmniejsza ryzyko wznowy procesu nowotworowego w łożu tarczycy. Również właściwe leczenie chirurgiczne układu chłonnego szyi, czyli zmodyfikowana limfadenektomia w przypadku stwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych bocznych szyi, zmniejszało ryzyko wznowy raka tarczycy [12]. Inni autorzy także wskazują na mniejszy odsetek nawrotów po przeprowadzeniu całkowitej tyroidektomii [2, 3, 13, 14]. Na podstawie tych danych sformuowano zalecenia dla operacji wtórnej w przypadku, kiedy pierwotne leczenie operacyjne nie było wystarczająco radykalne.

Wznowa miejscowa zróżnicowanego raka tarczycy może być wynikiem gwałtownego przebiegu choroby lub odrostu resztkowej choroby pozostającej po nieradykalnym leczeniu operacyjnym. Wieloogniskowość raka brodawkowego tarczycy, zwłaszcza w grupie dzieci i młodzieży, jest częsta i wynosi od 30 do 88% [15–18]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że częstość resztkowej choroby nowotworowej po niedoszczętnych zabiegach operacyjnych mieści się w zakresie 31–62% reoperowanych chorych w wieku powyżej 18. roku życia [19, 20]. Miccoli i wsp. [21] w grupie 19 dzieci reoperowanych w ciągu kilku lat stwierdzili resztkową chorobę nowotworową w 4 (21%) przypadkach. W analizowanej przez nas grupie resztkową chorobę nowotworową stwierdzono łącznie u 46 (35%) przypadków; w łożu tarczycy i węzłach chłonnych odpowiednio w 25% i 85% reoperacji. Co więcej, jeżeli porówna się częstość resztkowej choroby nowotworowej stwierdzanej w czasie wtórnego wycięcia tarczycy (25%) z częstością wznów w łożu tarczycy (16%), obserwowanych po operacjach subtotalnych [12], po których nie wykonano radykalizacji, obie częstości nie różnią się znamienne. Można zatem stwierdzić, że nie należy liczyć na samoistną re-

gresję pozostawionych mikroognisk raka, gdyż w większości przypadków ulegną one progresji.

Osobnym problemem jest monitorowanie chorych po zakończeniu leczenia. Do podstawowych badań wykonywanych podczas kontroli należą oznaczanie stężenia tyreoglobuliny (Tg) oraz badanie USG szyi. Nowoczesne metody oznaczania Tg pozwalają na wiarygodne pomiary niskich stężeń rzędu 1 ng/ml [22]. U chorych, u których wykonano subtotalne wycięcie tarczycy lub lobektomię, stężenie Tg podczas supresji TSH jest nieoznaczalne (< 1 ng/ml) jedynie u około 2/3 chorych [23]. Dodatkowo pozostawione kikuty tarczycy w badaniu USG często wykazują niejednorodną echogeniczność i mogą budzić podejrzenie wznowy procesu nowotworowego [23]. Powoduje to zarówno problemy diagnostyczne, jak i znaczny niepokój u chorego, ale przede wszystkim może być przyczyną opóźnienia w wykryciu nawrotu choroby nowotworowej. Całkowite/prawie całkowite wycięcie tarczycy z następowym leczeniem jodem promieniotwórczym zmniejsza odsetek chorych ze stężeniem Tg poniżej 1 ng/ml przy braku podejrzenia wznowy procesu nowotworowego w innych badaniach do około 2% [24].

Długi okres oczekiwanego przeżycia sprawia, że nie tylko wyniki leczenia, ale również możliwe powikłania są istotnym zagadnieniem wpływającym na decyzje terapeutyczne u dzieci z rozpoznaniem zróżnicowanym rakiem tarczycy. Do najpoważniejszych powikłań leczenia operacyjnego należą zaburzenia gospodarki wapniowej w postaci niewydolności przytarczyc przebiegającej z hipokalcemią, wymagającej stosowania substytucji pochodnymi witaminy D₃ i węglanem wapnia, oraz porażenie nerwu krtaniowego wstecznego. Dla niektórych autorów trwałe powikłania pooperacyjne, będące wynikiem radykalnych zabiegów operacyjnych, są głównym powodem rezygnacji z całkowitej tyroidektomii u dzieci [25]. Rzeczywiście, we wcześniejszych doniesieniach powikłania po leczeniu chirurgicznym były częste [8], jednak stałe udoskonalanie techniki operacyjnej w ciągu kilku lat pozwoliło na znaczne obniżenie tego odsetka. W ostatnim czasie ukazało się wiele prac wskazujących, że w wyspecjalizowanych ośrodkach ryzyko trwałych powikłań pooperacyjnych w postaci niedoczynności przytarczyc i porażenia nerwu krtaniowego wstecznego jest niskie i wynosi od 0% do 10% [2, 26, 27]. W naszej poprzedniej retrospektywnej analizie obejmującej mniej liczną grupę dzieci, odsetek powikłań mieścił się w tych granicach [11].

Wnioski

Podczas wtórnego leczenia operacyjnego resztkową chorobę nowotworową stwierdza się u około 1/3 dzieci, które pierwotnie operowano nieradykalnie. Ryzyko

to jest znacząco wyższe w raku brodawkowatym tarczycy oraz w guzach pierwotnie wielogniskowych i dających przerzuty do węzłów chłonnych. Wyniki te uzasadniają rutynowe stosowanie wtórnych operacji u dzieci operowanych pierwotnie nieradykalnie.

Piśmiennictwo

- Mazzaferrri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endoc Relat Cancer* 2002; 9: 227–247.
- Haveman JW, van Tol KM, Rouwe CW i wsp. Surgical experience in children with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 15–20.
- Savioa R, Gosnella J, Palazzoa FF i wsp. The role of a more extensive surgical approach in the initial multimodality management of papillary thyroid cancer in children. *J Ped Surg* 2005; 40: 1696–1700.
- Rao RS, Fakh AR, Mehta AR i wsp. Completion thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Head Neck Surg* 1987; 9: 284–286.
- Auguste LJ, Attie NJ. Completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 429–439.
- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M i wsp. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414–424.
- Katoh R, Sasaki J, Kurihara H i wsp. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70: 1585–1590.
- La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G i wsp. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery* 1988; 104: 1149–1156.
- Borson-Chazot F, Causeret S, Lifante JC i wsp. Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2004; 28: 1088–1092.
- Jarżab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 773–803.
- Jarżab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J i wsp. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 833–841.
- Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Kukulska A i wsp. Thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer in children — an efficient tool for decreasing locoregional recurrence and accurate diagnosing of lung metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2005; 32 (1): S65.
- Landau D, Vini L, A'Hern R i wsp. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 2000; 36: 214–220.
- Chaukar DA, Rangarajan V, Nair N i wsp. Pediatric Thyroid Cancer. *J Surg Oncol* 2005; 92: 130–133.
- Ceccarelli C, Pacini F, Lippi F i wsp. Thyroid cancer in children and adolescents. *Surgery* 1988; 104: 1143–1148.
- Gorlin JB, Sallan SE. Thyroid cancer in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 649–662.
- Segal K, Shvero J, Stern Y i wsp. Surgery of thyroid cancer in children and adolescents. *Head and Neck* 1998; 20: 293.
- Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK i wsp. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 619–628.
- Pasieka JL, Thompson NW, McLeod MK i wsp. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992; 16: 711–716.
- Alzahrani AS, Al Mandil M, Chaudhary MA i wsp. Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2002; 131: 443–449.
- Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C i wsp. Completion total thyroidectomy in children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. *Arch Surg* 1998; 133: 89–93.
- Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 429–496.
- Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J of Endocrinol* 1998; 138: 249–252.
- Schlumberger M, Pacini F. Papillary and follicular thyroid carcinoma. W: *Thyroid Tumors*. Nucleon, Paris 2003: 111–242.
- van Santen HM, Aronson DC, Vulsma T i wsp. Frequent adverse events after treatment for childhood-onset differentiated thyroid carcinoma: a single institute experience. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1743–1751.
- Spinelli C, Bertocchini A, Antonelli A i wsp. Surgical therapy of the thyroid papillary carcinoma in children: experience with 56 patients < or =16 years old. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1500–1505.
- Palmer BA, Zarroug AE, Poley RN i wsp. Papillary thyroid carcinoma in children: risk factors and complications of disease recurrence. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1284–1288.