

UNG THƯ TUYẾN GIÁP Ở TRẺ EM DƯỚI 18 TUỔI: ĐẶC ĐIỂM XẠ HÌNH ^{131}I VÀ KẾT QUẢ SAU ĐIỀU TRỊ ^{131}I

Nguyễn Thị Nhung¹, Lê Quốc Khánh¹, Lê Duy Hưng¹,
Nguyễn Thanh Hương¹, Lê Ngọc Hà¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm tìm hiểu đặc điểm xạ hình ^{131}I và kết quả điều trị ^{131}I ở bệnh nhân (BN) ung thư tuyến giáp (UTTĐ) thể biệt hóa đã phẫu thuật ở đối tượng trẻ em dưới 18 tuổi.

Đối tượng và phương pháp: 90 BN UTTĐ đã được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và điều trị ^{131}I có độ tuổi < 18 được lựa chọn vào nghiên cứu.

Kết quả: UTTĐ thể nhú chiếm đa số (91,1%), trong đó thể nhú 91,1%. UTTĐ thể nang chỉ chiếm 8,9%. Di căn hạch chiếm tỉ lệ 61,2%, các bệnh nhân di căn xa chiếm tỉ lệ 21,1% (100% là di căn phổi). Xạ hình ^{131}I toàn thân (XHTT) phát hiện được 100% BN có di căn phổi, cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với CT phổi và X quang phổi. Tỉ lệ tái phát hạch cổ di căn cao hơn ở nhóm BN có di căn hạch cổ so với BN không có di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp biệt hóa, xạ hình ^{131}I toàn thân, trẻ em.

ABSTRACT

DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN CHILDREN UNDER 18 YEARS OLD: ^{131}I WHOLE-BODY SCAN IMAGING AND RESULTS OF ^{131}I THERAPY

Nguyen Thi Nhung¹, Le Quoc Khanh¹, Le Duy Hung¹,
Nguyen Thanh Huong¹, Le Ngoc Ha¹

Objectives: To determine ^{131}I Whole-Body Scan imaging and results of ^{131}I therapy in differentiated thyroid carcinoma (DTC) of children under 18 years old.

Materials and methods: 90 DTC patients less than 18 years old were enrolled in the study.

Results: 91.1 % of patients was papillary and 8.9% of them was follicular thyroid cancer. The cervical lymph nodes metastases represented in 61.2 % of these patients and distant metastases were 21.1% (100% lung metastases). There was significant difference between the number of lung lesions detected in ^{131}I WBS (100% of the patients with lung metastases) higher than those detected on X rays and CT imaging ($p < 0.001$). There was also significant difference between the number of recurrences in lymph nodes metastases group higher than those in the group having no lymph nodes metastases ($p < 0.05$).

Key words: Differentiated thyroid carcinoma, ^{131}I whole – body scan, children

1. Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

- Ngày nhận bài (Received): 15/7/2016; Ngày phản biện (Revised): 14/8/2016;
- Ngày đăng bài (Accepted): 22/8/2016
- Người phản biện: Phạm Như Hiệp
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Nhung
- Email: alex.hong.son@gmail.com; ĐT: 0987 298 686

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là bệnh lý ác tính tuyến nội tiết phổ biến nhất ở trẻ em. Tuy nhiên, ở trẻ em bị ung thư, UTTG là một bệnh hiếm gặp, chỉ chiếm tỉ lệ khoảng 1,5 - 3 % trong số tất cả các ung thư ở trẻ em Bắc Mỹ và Châu Âu. Tỉ lệ mắc bệnh hàng năm từ 0,5 - 1/1 triệu trường hợp. Tỉ lệ UTTG ở người lớn gấp 10 lần hoặc hơn so với UTTG ở trẻ em. Hiện nay, tỉ lệ UTTG ở trẻ em đang có xu hướng gia tăng với tỉ lệ tăng hàng năm vào khoảng 1,1 %.

UTTG ở trẻ em có một số đặc điểm khác biệt so với UTTG ở người lớn. UTTG ở trẻ em đa số là thể nhú (hơn 90 %). Bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn tiến triển và có xu hướng di căn sớm. Tỉ lệ BN có di căn hạch và di căn xa khá cao (50 - 90 % và 20 - 30 %), cao hơn so với UTTG người lớn, trong đó di căn xa chủ yếu là di căn phổi. Tỉ lệ UTTG tái phát ở trẻ em cũng cao hơn, nhất là ở trẻ < 10 tuổi, biến chứng của điều trị ^{131}I thường gặp hơn và kéo dài khá lâu. Do tỉ lệ tái phát cao nên phẫu thuật và điều trị ^{131}I bổ trợ thường được lựa chọn để làm giảm tới mức thấp nhất nguy cơ tái phát của bệnh. Tuy nhiên, tiên lượng bệnh ở trẻ em tốt hơn so người lớn, với tỉ lệ sống toàn bộ sau 30 năm đạt > 90% [10]. Theo hướng dẫn của hội tuyến giáp Mỹ năm 2015 [3] về điều trị UTTG ở trẻ em, việc quyết định điều trị ^{131}I sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ cần cân đối giữa lợi ích và tác dụng phụ của điều trị. Nói chung việc điều trị hay không phụ thuộc vào yếu tố nguy cơ của BN. Những BN có yếu tố nguy cơ thấp chỉ nên điều trị bằng liệu pháp ức chế TSH đơn thuần. Ngược lại, ở những BN có yếu tố nguy cơ cao và trung bình, ^{131}I nên được lựa chọn. Hướng dẫn cũng chỉ rõ rằng những bệnh nhi có chỉ định điều trị ^{131}I thường quy là nhóm BN thuộc nhóm T3 (nhân tuyến giáp ung thư có kích thước > 4 cm hoặc kích thước bất kỳ nhưng có xâm lấn vỏ bao), N1 (di căn hạch vùng) và di căn xa có bắt giữ ^{131}I . Mục đích của điều trị ^{131}I ở trẻ em (cũng giống như ở người lớn) là làm giảm tỉ lệ tái phát và tăng thời gian sống thêm của BN.

Hiện nay, tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu

về kết quả điều trị UTTG biệt hóa nhưng còn ít tác giả nghiên cứu về bệnh lý này ở trẻ em. Trong thực hành lâm sàng tại khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã có tỉ lệ không nhỏ UTTG thể biệt hóa ở trẻ em. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đặc điểm xạ hình ^{131}I và kết quả sau điều trị ^{131}I của BN UTTG thể biệt hóa đã phẫu thuật ở trẻ em.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân (BN) UTTG thể biệt hóa ở lứa tuổi trẻ em (< 18 tuổi) được theo dõi và điều trị tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Các BN được theo dõi sau điều trị ít nhất 12 tháng. Thời gian tiến hành nghiên cứu từ năm 12/2013 đến 5/2015.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- BN UTTG thể biệt hóa đã được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và điều trị xóa mô giáp còn lại sau phẫu thuật bằng ^{131}I , độ tuổi < 18.
- Không có bệnh lý nặng kết hợp.
- BN hợp tác và gia đình đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

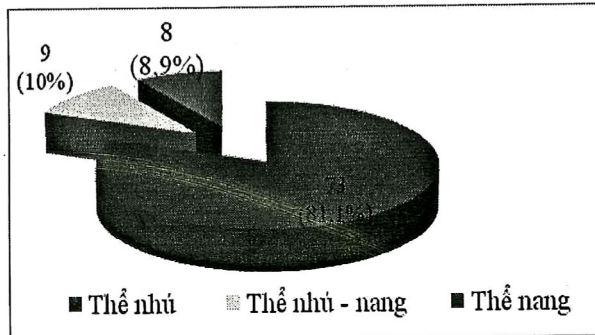
- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.
- **Dược chất phóng xạ:** Dung dịch ^{131}I .
- Chụp xạ hình ^{131}I toàn thân (XHTT) bằng gamma camera 2 đầu của hãng Mediso và GE tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Quy trình kỹ thuật theo hướng dẫn thực hành của Hội Y học hạt nhân Mỹ năm 2006.
- Xét nghiệm nồng độ Tg huyết thanh và kháng thể kháng Tg trên máy Elecsys của hãng Roche theo phương pháp kẹp (sandwich) dựa trên phản ứng miễn dịch điện hóa phát quang (electrochemiluminescence immunoassay) tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.3. Xử lý số liệu:

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Sử dụng Student t-test so sánh các giá trị trung bình, sử dụng test χ^2 để so sánh các tỉ lệ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong tổng số 90 BN nghiên cứu, UTTG thể nhú chiếm 73/90 BN (81,1 %), UTTG thể nang là 8 BN (8,9 %), UTTG thể nhú – nang là 9 BN (10 %) (biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Phân loại mô bệnh học

Đa số BN tại thời điểm chẩn đoán đã có di căn hạch (61,1%). 21,1 % có di căn xa và đều là di căn phổi. Đặc biệt, tất cả bệnh nhân có di căn phổi đều kèm theo di căn hạch cổ (bảng 2).

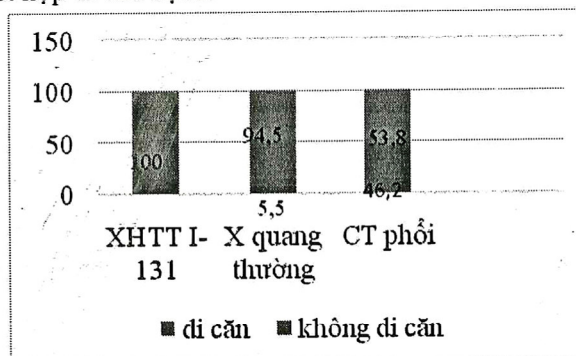
Bảng 1. Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo TNM sau phẫu thuật

Các đặc điểm		n	%
Di căn hạch	N0	35	38,9
	N1a	5	5,5
	N1b	50	55,6
Di căn xa	M0	71	78,9
	M1 (phổi)	19	21,1

Bảng 2. Đặc điểm hình ảnh XHTT I-131 ở các bệnh nhân di căn phổi

Đặc điểm hình ảnh		n	%
Phân bố phóng xạ	Toàn bộ	19	100
	Lan tỏa	15	78,9
	Khu trú	4	21,1
	Không bắt xạ	0	0
Vị trí di căn	Di căn phổi đơn thuần	0	0
	Di căn phổi và hạch	19	100

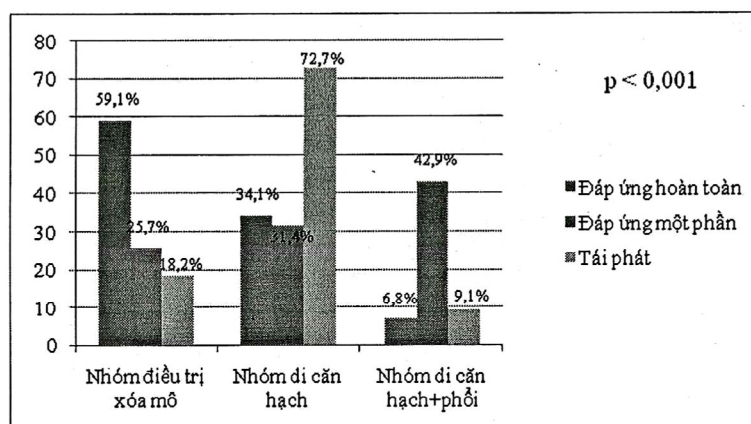
Đa số BN có tổn thương phổi lan tỏa (78,9 %), chỉ có 21,1 % BN có tổn thương phổi khu trú. Tất cả các BN có di căn phổi đều có kết hợp di căn hạch.



Biểu đồ 2. So sánh khả năng phát hiện di căn phổi của XHTT I-131, X quang thường và CT ngực

Bệnh viện Trung ương Huế

100% số bệnh nhân đi căn phổi được phát hiện trên XHTML I-131. CT chỉ phát hiện tổn thương ở 46,2% và X quang chỉ phát hiện được 5,5 % số BN đi căn phổi.



Biểu đồ 3: So sánh tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và tái phát ở 3 nhóm điều trị xóa mô, điều trị đi căn hạch và điều trị đi căn phổi

Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm BN điều trị xóa mô đơn thuần là cao nhất (59,1 %), sau đó đến nhóm có đi căn hạch (34,1%). Nhóm BN đi căn phổi có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp nhất (6,8%). Tỉ lệ tái phát hạch ở nhóm có đi căn hạch (91,8 %) cao hơn ở nhóm không có đi căn hạch (18,2%). Sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, tỉ lệ tái phát giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3: So sánh liều điều trị và số lần điều trị tới khi khỏi bệnh của 3 nhóm BN điều trị xóa mô đơn thuần, đi căn hạch và đi căn phổi

	Nhóm điều trị xóa mô (n=37)	Nhóm điều trị đi căn hạch (n=34)	Nhóm điều trị đi căn phổi (n=19)	P
Liều trung bình (mCi)	69,05±30,45 (20-125)	82,47±35,19 (30-125)	66,05 ± 34,86 (30-125)	0,13
Số lần điều trị trung bình tới khi khỏi (lần)	1,27 ± 0,72 (1-4)	1,4 ± 0,73 (1-3)	5 ± 1,7 (4-7)	P=0,6 (xóa mô hạch) P<0,001(phổi-xóa mô/hạch)
Tổng liều ¹³¹ I điều trị đến khi khỏi (mCi)	89,23 ± 59,72	116 ± 87,97	341,67 ± 193,28	P=0,3 (xóa mô-hạch) P<0,001(phổi-xóa mô/hạch)

Liều ¹³¹I trung bình điều trị cho BN cần xóa mô, điều trị đi căn hạch và đi căn phổi tương ứng là 69,05 mCi, 82,47 mCi và 66,05 mCi. Số lần điều trị ¹³¹I tới khi khỏi ở BN đi căn phổi là 5 lần và tổng liều điều trị ¹³¹I tới khi khỏi là 341,67 mCi, cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với BN đi căn hạch (1,4 lần; 116 mCi) và không có đi căn (1,27 lần; 89,23 mCi). Còn số lần điều trị tới khi đáp ứng hoàn toàn và tổng liều điều trị tới khi đáp ứng hoàn toàn ở BN đi căn hạch có xu hướng cao hơn ở BN điều trị xóa mô đơn thuần, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 90 bệnh nhân trẻ em mắc UTTG thể biệt hóa, đã cắt tuyến giáp toàn bộ có độ tuổi từ 5 đến < 18 tuổi. Theo định nghĩa của UNICEF và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), trẻ em là từ dưới 18 tuổi. Theo các nghiên cứu về UTTG ở trẻ em trên thế giới, Handkiewicz[6] nghiên cứu 235 trẻ dưới 18 tuổi, còn Bleyer A (Mỹ) và Hogan (Mỹ)[4] lấy đối tượng nghiên cứu là trẻ từ 19 tuổi trở xuống. UTTG thể nhú chiếm đa số (91,1%), trong đó thể nhú đơn thuần 81,1 %, thể nhú – nang 10 %. UTTG thể nang chỉ chiếm 8,9 % số BN nghiên cứu.

Trong 90 BN có tới 55 BN có di căn hạch (61,2 %). Các BN có di căn xa đều là di căn phổi. Tỷ lệ di căn hạch ở trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi là 61,2 %, cao hơn hẳn so với tỷ lệ di căn hạch ở BN người lớn trong các nghiên cứu trong nước. Theo nghiên cứu của Phạm Thị Minh Bảo năm 2007[1], tỷ lệ di căn hạch chỉ gần 40%. Tỷ lệ di căn xa trong nghiên cứu của chúng tôi là 21,1% và 100 % BN có di căn xa là di căn phổi. Nghiên cứu của Phạm Thị Minh Bảo ở đối tượng người lớn, có 15,3% BN có di căn xa, vị trí di căn xa đa dạng hơn, bao gồm ở phổi, trung thất, xương, não, phần mềm, hoặc kết hợp 2 vị trí di căn xa và di căn phổi chiếm tỷ lệ 13,5 %. Điều này có thể do sự khác nhau về đặc điểm lứa tuổi và thời điểm chẩn đoán, điều trị ở hai nghiên cứu. So với các nghiên cứu ở nước ngoài về UTTG ở trẻ em, tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Hogan [4] (63,1% so với 42%) nhưng lại thấp hơn so với nghiên cứu của Greenlee [5] với tỷ lệ di căn hạch là 97%. Nghiên cứu của Hogan[4] thấy di căn xa gặp 100 % là di căn phổi chứng tỏ di căn phổi ở trẻ em là loại di căn phổ biến. Các loại di căn ở các vị trí khác rất hiếm gặp. Nghiên cứu của Greenlee[5] gặp 44% BN di căn xa thì gặp 2 BN có di căn xương, 1 BN có di căn não, còn lại đều là di căn phổi.

Xạ hình I-131 là phương pháp có giá trị cao trong phát hiện di căn phổi. Đa số BN trong nghiên cứu có tổn thương phổi lan tỏa (78,9%), chỉ có 21,1% BN có tổn thương phổi khu trú. XHTT I-131 phát hiện được 100 % số BN có tổn thương phổi. Trong khi đó, CT phát hiện được ít tổn thương di căn phổi hơn (46,2 %) và X quang chỉ phát hiện được 5,5%. Theo nghiên cứu của Greenlee và cs (2001)[5] trên 231 trẻ, trong số các BN di căn phổi phát hiện được trên xạ hình toàn thân I-131 chỉ 53% phát hiện được trên Xquang phổi, CT phát hiện được 82 %. Kết quả đều cho thấy XHTT I-131 là phương pháp rất có giá trị trong việc phát hiện các tổn thương di căn phổi, ngay cả với các tổn thương vi di căn (micro nodular), với tỷ lệ phát hiện tổn thương phổi đều đạt >95%. Thông thường các trường hợp di căn phổi không phát hiện được trên X quang phổi và CT phổi là các trường

hợp tổn thương phổi vi di căn. Điều này cho thấy ưu thế rất lớn của XHTT I-131 trong phát hiện di căn xa ở trẻ em vì di căn xa thường là di căn phổi dạng lan tỏa. Xquang phổi phát hiện tổn thương ở BN UTTG với tỷ lệ rất thấp, điều này có thể giải thích do tổn thương phổi trong UTTG chủ yếu là tổn thương dạng lan tỏa nên khó phát hiện trên X quang thường hơn so với dạng tổn thương phổi khu trú (macro nodular). Thông thường X quang phổi chỉ phát hiện được tổn thương lớn, khu trú dưới dạng các nốt mờ (<3 cm), đám mờ (3-6cm). Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu trong nước và ngoài nước, tỷ lệ CT phát hiện tổn thương phổi mặc dù không bằng so với XHTT I-131 nhưng cũng đạt mức khá cao. Đây là phương pháp tốt phát hiện và đánh giá tổn thương di căn phổi với nhiều dạng khác nhau như nốt mờ, đám mờ, dạng thả bóng, dạng hạt kê lan tỏa, dạng lưới – nốt, dạng viêm bạch mạch... Chụp CT ngực tiêm thuốc cản quang còn đánh giá thêm các tổn thương di căn hạch trung thất. Phương pháp này có vai trò quan trọng trong chẩn đoán di căn phổi dạng không bắt iốt phóng xạ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các tổn thương phổi đều bắt iốt. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác đã thấy có tỷ lệ nhỏ không bắt iốt phóng xạ, vì vậy, để chẩn đoán di căn phổi cần phối hợp các phương pháp khác ngoài XHTT I-131 như X quang, CT đặc biệt PET/CT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm BN điều trị xóa mô đơn thuần là cao nhất (59,1 %), sau đó đến nhóm có di căn hạch (34,1%). Nhóm BN di căn hạch kết hợp phổi có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp nhất (6,8%). Như vậy BN không có di căn thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn so với BN có di căn. Đặc biệt là ở BN di căn phổi kết hợp với di căn hạch cổ thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn rất thấp. Tỷ lệ tái phát/di căn hạch ở nhóm có di căn hạch cao hơn tỷ lệ tái phát/di căn hạch ở BN không có di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán. Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ tái phát giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Liều ^{131}I trung bình điều trị cho BN cần xóa mô, điều trị di căn hạch và di căn hạch kết hợp di căn

phổi trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 69,05 mCi, 82,47 mCi và 66,05 mCi. Liệu điều trị không tăng theo mức độ di căn hoặc nguy cơ tái phát vì ở trẻ em, liệu điều trị còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như cân nặng, diện tích da cơ thể, độ tuổi... Theo hội tuyến giáp Mỹ năm 2015[3], liệu ^{131}I điều trị cho trẻ em chủ yếu dựa theo kinh nghiệm hoặc tính liều theo cơ thể (whole body dosimetry). Cũng chưa có nghiên cứu nào trên thế giới so sánh hiệu quả đáp ứng và tính an toàn của điều trị ^{131}I từ các cách tính liều điều trị khác nhau. Liều kinh nghiệm chủ yếu dựa theo cân nặng, diện tích da của cơ thể và dựa theo các công thức (ví dụ cân nặng trẻ tính theo kg/70kg) dựa theo liều áp dụng cho người lớn có mức độ bệnh tương tự. Một số tác giả cho rằng việc tính liều cho trẻ em chỉ nên dựa chủ yếu theo cân nặng (1-1,5 mCi/kg), trong khi một số tác giả khác vẫn cho rằng nên kết hợp dựa theo diện tích da cơ thể. Ý kiến phổ biến hơn là áp dụng theo công thức: trẻ 15 tuổi cần 5/6 lần, trẻ 10 tuổi cần 1/2 lần, trẻ 5 tuổi cần 1/3 lần liều người lớn có mức độ bệnh tương đương. Đối với những trẻ có di căn phổi lan

tỏa hoặc có di căn xa (là đối tượng phải điều trị ^{131}I lặp lại nhiều lần) hoặc những trẻ phải hạn chế liều tích lũy tùy xương do hóa trị, xạ trị trước đó, thì việc tính liều cơ thể (whole body dosimetry) có thể được sử dụng vào việc tính toán liều ^{131}I lớn nhất để khi hấp thu vào máu không vượt quá 200 rads (cGy), đồng thời sau 48 giờ cho liều ^{131}I , hoạt tính phóng xạ giữ lại cơ thể không vượt quá 120 mCi (nếu BN không có di căn phổi lan tỏa) và 80 mCi (nếu BN có di căn phổi lan tỏa).

V. KẾT LUẬN

UTTG ở trẻ em có tỉ lệ chung về di căn hạch và di căn xa khá cao. Tất cả các bệnh nhân di căn xa đều là di căn phổi và kết hợp với di căn hạch. Xạ hình toàn thân với ^{131}I có vai trò quan trọng đặc biệt ở BN di căn phổi.

Tỉ lệ BN có đáp ứng với điều trị ^{131}I khá cao, đặc biệt là đáp ứng hoàn toàn. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn cao nhất ở nhóm không có di căn, trong khi tỉ lệ tái phát hạch cổ cao nhất ở nhóm có di căn hạch cổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thị Minh Bảo và cs (2007), "Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật bằng ^{131}I tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108", Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ Quốc phòng.
2. Hung W, Sarlis NJ (2002). Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid*;12(8), pp. 683-702.
3. Gary L. Francis and al (2015) *The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer*.
4. Hogan AR, et al. (2009), Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients, *J Surg Res*. 156, Editor Editors, pp. 167-172.
5. Greenlee RT and al. (2001), "Cancer statistics", *CA Cancer J Clin*, 51, pp.15-36.
6. Handkiewicz-Junak D, et al. (2007), "Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer", *J Nucl Med*, 48, pp. 879-888.
7. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (2006), "Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000", *National Cancer Institute, NIH Pub*, 1, pp. 06-5767.
8. Hung-W and Sarlis-NJ (2002), "Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review", *Thyroid*, 4, pp. 683-702.