



· 综述 ·

# 1993—2023年国际儿童及青少年分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I治疗文献计量分析

潘逸缙<sup>1</sup>, 石聪<sup>1</sup>, 孙郁青<sup>1</sup>, 孙迪<sup>1</sup>, 赵翊含<sup>1, 2</sup>, 彰金<sup>3</sup>, 林岩松<sup>1</sup>

1. 中国医学科学院, 北京协和医学院北京协和医院核医学科, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室, 北京100730;
2. 安徽医科大学第一附属医院核医学科, 安徽合肥230022;
3. 北京中医药大学东直门医院核医学科, 北京100700

[摘要] 本研究通过文献计量学方法, 对国际儿童及青少年分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer in children and adolescents, caDTC) 放射性碘<sup>131</sup>I (iodine 131, <sup>131</sup>I) 治疗领域的研究现状与发展趋势进行分析。检索 Web of Science Core Collection (WoSCC) 数据库, 检索时间限定为1993年1月1日—2023年12月1日, 使用VOSviewer 1.6.20与CiteSpace 6.2.R6进行可视化分析。共计150篇文献符合本研究纳入标准, 首篇发表于1994年; 近30年来, caDTC <sup>131</sup>I治疗领域文献年发行量尽管自2020年以来略有下降, 但整体上呈波动上升趋势; 31个国家/地区涉足该领域, 美国、意大利和中国的文献产出最多, 全球合作网络分析显示欧美机构间合作相对更紧密; 该领域期刊多为内分泌及代谢或儿科类别, *Thyroid*和*Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*具有重要影响力; 2015年发表的《儿童甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》(Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer) 是总被引次数最多的文献; 共计869名学者发表过该领域论文, 高发文献作者主要来自欧美地区, 我国黄蕤学者上榜前十; 聚类分析显示研究热点包括“metastasis (转移)”、“fusion oncogene (融合致癌基因)”、“late effects (迟发效应)” ; 关键词时序分析显示“<sup>131</sup>I”持续受关注时间最长, 其他重要标签包括“management guidelines (管理指南)”、“2nd primary malignancy (第二原发恶性肿瘤)”及“term follow up (定期随访)”, 涵盖caDTC <sup>131</sup>I治疗的标准制定、疗效及不良事件监测等内容。当前在国际caDTC <sup>131</sup>I治疗领域, 欧美地区占据主导地位, 中国可依托患者群体规模优势加强国内外合作, 以提升我国在该领域的研究影响力。在当前<sup>131</sup>I治疗仍待规范的情况下, 聚类结果提示应尽快统一临床实践中的caDTC用<sup>131</sup>I治疗标准。未来该领域研究需关注术后<sup>131</sup>I治疗的疗效与安全性监测, 深入探索RET融合等基因特征与<sup>131</sup>I疗效间的关联, 寻找<sup>131</sup>I难治性caDTC的预测标志物, 以期为临床上作出<sup>131</sup>I治疗的决策提供有力支持。

[关键词] 分化型甲状腺癌; 儿童及青少年; 放射性碘; 文献计量学; 数据可视化

中图分类号: R736.1 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.12.007

## Global trends of <sup>131</sup>I-therapy for differentiated thyroid cancer in children and adolescents: a bibliometric analysis (1993-2003)

PAN Yijin<sup>1</sup>, SHI Cong<sup>1</sup>, SUN Yuqing<sup>1</sup>, SUN Di<sup>1</sup>, ZHAO Yihan<sup>1, 2</sup>, ZHANG Jin<sup>3</sup>, LIN Yansong<sup>1</sup> (1. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; 2. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China; 3. Department of Nuclear Medicine, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-B-072); 国家科技信息资源综合利用与公共服务中心开放基金 (2024ST015)。

第一作者: 潘逸缙 (ORCID: 0009-0000-2870-2651), 博士研究生。

通信作者: 林岩松 (ORCID: 0000-0001-6095-4728), 博士, 主任医师、教授, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科副主任。E-mail: linyansong@pumch.cn。

Correspondence to: LIN Yansong E-mail: liny@s.pumch.cn

[ **Abstract** ] This study aimed to delineate the characteristics and trends of scholarly publications within the domain of <sup>131</sup>I-therapy for differentiated thyroid cancer in children and adolescents (caDTC) through a bibliometric approach. A retrieval of publications concerning <sup>131</sup>I-therapy for caDTC from the Web of Science Core Collection (WoSCC) database was conducted, spanning from January 1993 to December 2023. Visualization analysis was performed utilizing VOSviewer 1.6.20 and CiteSpace 6.2.R6 software. A total of 150 English publications, including articles and reviews, were analyzed in this study, with the earliest work traced back to 1994. A fluctuating yet overall ascending trend in annual publication volume was observed over the three decades, with a slight recent downturn post 2020. The United States, Italy and China emerged as the most prolific contributors. International network mapping revealed robust collaboration predominantly between European and American entities. Journals featuring predominantly in this field were primarily categorized under endocrinology, metabolism or pediatrics, with *Thyroid and Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* recognized as highly influential. The "Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer", published in 2015, was the most frequently cited document. A total of 869 scholars published literature in this field, with high-producing scholars mainly coming from Europe and the United States. Huang Rui from China was ranked among the top ten. References and keywords clustering illuminated focal points of research such as "metastasis", "fusion oncogene", and "late effects". The timelines viewer of keywords underscored enduring interest in "<sup>131</sup>I", complimented by significant terms like "management guidelines", "2nd primary malignancy", and "term follow up", encompassing standardization, efficacy, and surveillance of adverse events in <sup>131</sup>I-therapy for caDTC. The <sup>131</sup>I-therapy research for caDTC is largely steered by European and American efforts. China's substantial patient demographic is positioned to enhance both domestic and international collaborative research. The current paucity of clinical standardization in <sup>131</sup>I-therapy for caDTC needs to be addressed. Future endeavors should be scrutinizing the short and long-term efficacy of <sup>131</sup>I-therapy of caDTC, probing into the relationship between molecular profiles such as RET fusion and the therapeutic effectiveness of <sup>131</sup>I-therapy, and pinpointing efficacious biomarkers for <sup>131</sup>I-resistance, which are pivotal for informed decision-making in the therapeutic application of <sup>131</sup>I-therapy for caDTC.

[ **Keywords** ] Differentiated thyroid cancer; Children and adolescents; Radioiodine; Bibliometric analysis; Data visualization

近年来, 甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 因其逐年上升的发病率受到广泛关注<sup>[1-3]</sup>。据国家癌症中心最新数据显示, 2022年全国TC新发病例数预估达到46.6万例, 发病率位居我国恶性肿瘤第三位<sup>[3]</sup>。其高发病率与低死亡率共同导致了我国TC患者的高基数特征, 也成为我国慢病管理工作的重点和难点。在所有TC病例中, 分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 占比90%以上, 而相较于成人DTC, 儿童及青少年型分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer in children and adolescents, caDTC) 在病理生理学特征及临床表现和预后等方面均存在一定差异<sup>[1, 4-6]</sup>, 临床上对其认识仍存在不足和误区, 尚缺乏来自我国的有效循证医学研究证据。

DTC细胞保留了钠碘同向转运体表达特征, 故可通过摄取放射性碘<sup>131</sup>I (iodine 131, <sup>131</sup>I) 起到杀瘤效果<sup>[7-8]</sup>。自上个世纪四十年代<sup>131</sup>I首次用于DTC诊疗以来, 其治疗理念随时间推移及循证医学证据的不断涌现而发展、变化, 相较成人

DTC, 目前国内外有关<sup>131</sup>I治疗caDTC的研究明显不足。文献计量学是近年来在医学领域广泛应用的一种定量研究方法, 通过对引文数据进行深入分析, 旨在揭示特定领域知识点的演变历程、评估研究现状和识别热点及动向<sup>[9-10]</sup>。这种方法在指导临床实践标准化和预测疾病管理的未来趋势方面发挥着重要作用。

因此, 本文使用CiteSpace和VOSviewer对近30年关于<sup>131</sup>I治疗caDTC领域研究进行系统性回顾和计量学分析, 旨在综合及梳理研究现状, 为caDTC <sup>131</sup>I的核医学临床诊疗管理提供循证医学证据, 以指导并规范中国caDTC的诊断和治疗实践。

## 1 资料和方法

### 1.1 数据来源及文献检索策略

检索 Web of Science Core Collection (WoSCC) 数据库, 检索通用表达式 "TS=(thyroid) AND TS=(differentiated OR papillary) AND TS=(neoplasm\$ OR cancer\$ OR carcinoma\$ OR tum\$r\*) AND TI=(child\* OR adolescent\$ OR

pediatric) AND TS = [iodine AND (radiation OR radio\*)] AND TS = (therap\* OR treatment\$)", 所有的检索方案经过预检索且经过多次检索调整, 共计搜索到163个相关结果。

## 1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ① 文献收录时间为1993年1月1日—2023年12月1日; ② 文献类型为“Article or Review Article”; ③ 发表语种为“English”。排除标准: ① 重复发表的文献; ② 文献作者、作者机构、出版期刊等信息收录不完整。由两名研究者阅读文献题目和摘要, 剔除不相关文献并交叉核对。最终纳入150篇相关文献, 其中论著类130篇 (Article, 包括2篇Early Access与2篇Proceedings Paper), 综述类20篇 (Review Article)。

## 1.3 数据处理与可视化

采用WPS Office进行数据管理与表格制作。从WoSCC数据库中导出纯文本格式数据, 并经CiteSpace (Basic version 6.2.R6) 去重与格式转换。运用VOSviewer (version 1.6.20) 对文献作者、国家及机构、出版期刊、参考文献等信息的分布、共现与共被引情况进行可视化分析; 采用CiteSpace (Basic version 6.2.R6) 进行关键词聚类 (基于log-likelihood ratio算法)、时序分析与突现分析。CiteSpace与VOSviewer是文献计量学可视化分析的常用工具, 基于数学和统计

方法实现对领域研究情况的定量分析<sup>[11-12]</sup>。采用Tableau v10.5.0 (一款可与Excel工作簿交互并嵌入地图和集群级数据的工具) 绘制直方图与折线图。

## 2 结果

### 2.1 年发行量分析

caDTC <sup>131</sup>I治疗领域的文献年发行量趋势见图1。共计150篇文献符合本研究纳入标准, 首篇文献发表于1994年。总体上看, 1993—2023年caDTC <sup>131</sup>I治疗领域的受关注度呈波动上升趋势, 且呈线性相关 ( $R^2=0.5899$ ), 2015年以后的年发行量明显高于2015年以前, 其中2017年与2020年最高, 但2020年至今呈下降趋势。

### 2.2 国家/地区可视化分析

共计31个国家/地区在caDTC <sup>131</sup>I治疗领域有文献产出。表1展示了文献发行量排世界前十的国家/地区的详细情况, 其中美国、意大利、中国的文献发行量位居前三。总被引次数方面, 美国、德国和意大利领先, 而加拿大、德国和日本在篇均被引频次方面位居前三。VOSviewer分析显示, 31个国家/地区中近2/3 (19/31) 存在合作, 发文量前十的国家/地区中, 德国与其他国家/地区的合作强度最大, 其次为美国和日本; 中国与其他国家/地区合作强度较小, 主要合作对象有美国; 印度及土耳其在caDTC <sup>131</sup>I治疗领域暂时缺乏与其他国家/地区间的合作。

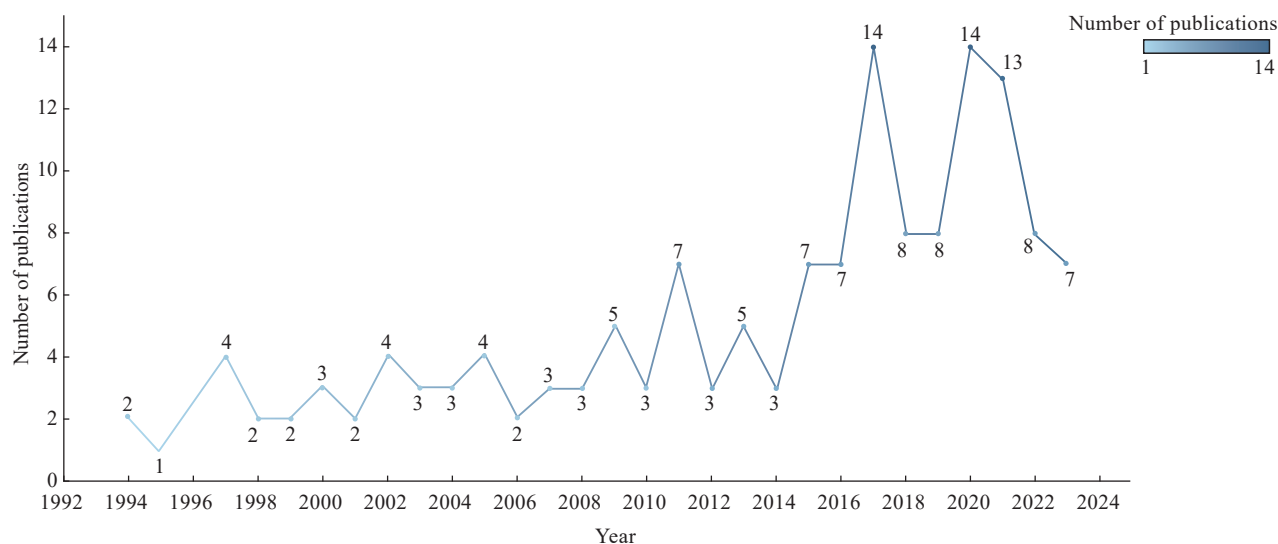


图1 1993—2023年caDTC <sup>131</sup>I治疗文献年发行量变化趋势

Fig. 1 Annual trends of global publication outputs in caDTC <sup>131</sup>I-therapy research from 1993 to 2023

### 2.3 机构可视化分析

共计271个机构在caDTC <sup>131</sup>I治疗领域有文献产出, 发文量排前十的机构贡献了44.00% (66/150) 的文献量。这十个机构的名称、所在

国家/地区、发文量、总被引频次、篇均被引频次以及总联系/合作强度的详细资料见表2。总体而言, 美洲地区以宾夕法尼亚大学为合作中心, 欧洲地区以格罗宁根大学为合作中心。

表1 1993—2023年caDTC <sup>131</sup>I治疗领域产量前10位的国家/地区

Tab. 1 The top 10 productive countries/regions in caDTC <sup>131</sup>I-therapy field

Rank	Country/region	Publications	Percentage	Total citations	Average citations	Collaboration strength
1	United States (US)	64	42.67%	2 643	41.30	24
2	Italy	16	10.67%	1 028	64.25	14
3	China	15	10.00%	190	12.67	1
4	Germany	13	8.67%	1 101	84.69	28
5	Japan	11	7.33%	869	79.00	18
5	Netherlands	11	7.33%	313	28.45	11
7	Canada	7	4.67%	886	126.57	10
8	India	6	4.00%	83	13.83	0
8	Turkey	6	4.00%	18	3.00	0
10	Belarus	5	3.33%	313	62.60	12

表2 1993—2023年caDTC <sup>131</sup>I治疗领域产量前10位的11家机构

Tab. 2 The top 10 productive institutions in caDTC <sup>131</sup>I-therapy field

Rank	Institution	Publications	Total citations	Country/region	Average citations	Collaboration strength
1	University of Pennsylvania	11	813	US	73.91	24
2	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	7	297	US	42.43	7
3	Sichuan University	6	41	China	6.83	0
3	University of Pisa	6	167	Italy	27.83	2
3	Yale University	6	1 036	US	172.67	18
6	Children's Hospital of Philadelphia	5	720	US	144.00	13
6	University of Groningen	5	136	Netherlands	27.20	12
6	University of Pittsburgh	5	44	US	8.80	12
6	MD Anderson Cancer Center	5	814	US	162.80	10
6	University of Toronto	5	792	Canada	158.40	15
6	University of Würzburg	5	240	Germany	48.00	6

### 2.4 期刊可视化分析

VOSviewer结果显示, 共计75本学术期刊发表过caDTC <sup>131</sup>I治疗领域的文献。其中, *Thyroid* [IF=6.6; 《期刊引证报告》(Journal Citation Reports, JCR)分区: Q1] 的发文量和总被引频次均位居第1位; *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 发文量位居第2位,

但其总被引频次仅位居第5位, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 与 *Pediatric Blood & Cancer* 的发文量并列第3位, 总被引频次分别位列第4和第3位; *Journal of Pediatric Surgery* 发文量位居第5位, 但总被引量高居第2位。多数期刊被归类为内分泌、代谢和儿科分区。*Thyroid* 和 *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 均

为2022年JCR分区的Q1区，表明两本期刊拥有较高的文献质量。

### 2.5 作者可视化分析

本研究共涉及869位作者与2 497位共被引作者。表3详细列出了发文量最大的8位作者姓名、H指数、所属机构与国家（或地区）、发文量、文献总被引频次与篇均被引频次，原始信息均源自WoSCC数据库。8位作者大多（5/8）来自美国（其中3/5任职于费城儿童医院），H指数为13~77，发表文章数量合计44篇，占该领域的

29.33%。其中，Bauer A J的发表文章数量最多，随后是Kazahaya K和Huang R。从总被引量角度分析，Waguespack S G、Bauer A J与Tuttle R M位居前3位，该排序与篇均被引次数一致。荷兰学者van Santen H M、Links T P与其他学者的合作力度最大，其次是美国学者Bauer A J，再次是中国学者Huang R。VOSviewer共现分析结果显示，该领域可分为3个明显的作者聚类（图2A）。不同聚类间的作者合作相对较少，而同一聚类内部的作者则展现出更为紧密的合作关系。

表3 1993—2023年caDTC <sup>131</sup>I治疗领域发文量最大的8位作者  
**Tab. 3 The information of top 8 productive authors in the field of caDTC <sup>131</sup>I treatment**

Rank	Author	Publications	Total citations	Average citations	H-index (WoS)	Institution	Country	Collaboration strength
1	Bauer A J	7	753	107.57	22	Children's Hospital of Philadelphia	USA	25
2	Kazahaya K	6	47	7.83	17	Children's Hospital of Philadelphia	USA	4
3	Huang R	6	41	6.83	13	Sichuan University	China	23
4	Links T P	5	136	27.20	53	University Medical Center Groningen	Netherlands	50
5	Mostoufi-Moab S	5	45	9.00	22	Children's Hospital of Philadelphia	USA	19
6	Tuttle R M	5	152	30.40	77	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	USA	4
7	van Santen H M	5	135	27.00	26	Wilhelmina Children's Hospital	Netherlands	50
8	Waguespack S G	5	814	162.80	46	MD Anderson Cancer Center	USA	8

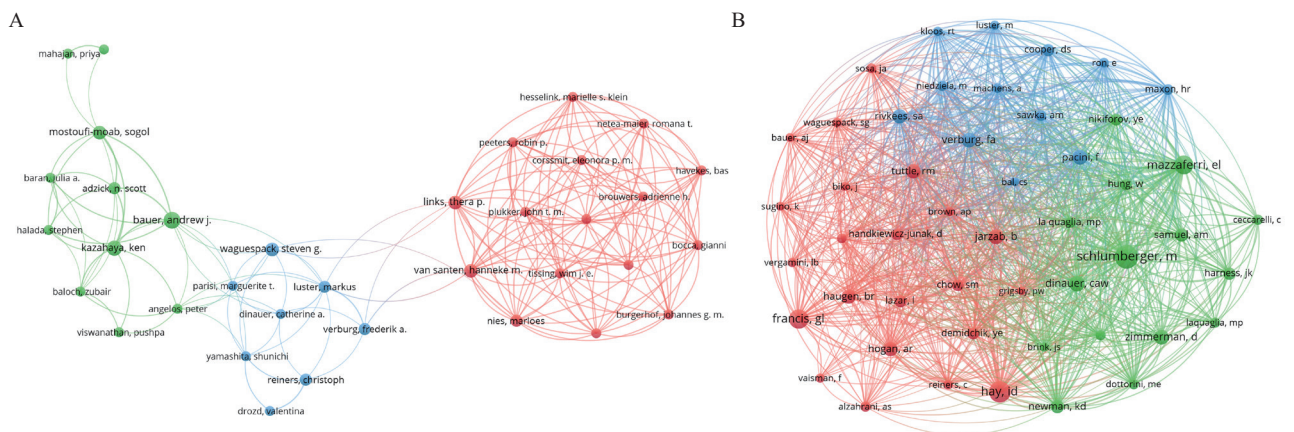


图2 作者可视化分析

Fig. 2 Visualization analysis of authors and cocited authors

A: Co-occurrence map of authors. The size of the nodes represents the number of articles. B: Cocited authors analysis map. The size of the nodes represented the number of cocitations. This figure was generated by CiteSpace.

## 2.6 参考文献可视化分析

总被引频次排前十位的10篇参考文献中, 8篇来自美国, 1篇来自法国, 1篇来自波兰。总被引频次最多的是《儿童甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》(Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer), 该文于2015年在*Thyroid*上发表。采用CiteSpace软件对参考文献的共被引情况进行突现分析和聚类分析, 时间切片设置为5年。图3A展示了1993年—2023年, 共被引突现位列前15位的参考文献, 时下显著的是儿童甲状腺癌》(Thyroid Cancer in the Pediatric Population)和《1998—2013年美国儿童甲状腺癌发病率趋势》(Trends in Pediatric Thyroid Cancer Incidence in the United States, 1998-2013), 两篇文献皆于2019年发表。聚类分析得到15个具有显著模块性和轮廓得分的聚类( $Q$ -values = 0.8735;  $S$ -values = 0.9702) (图3B)。 $Q$ -values (即Modularity, 聚类模块值)与 $S$ -values (即Silhouette, 聚类平均轮廓值)两个指标可有效评估图形可视化的效果, 通常 $Q$ 值越接近1意味着聚类结构越显著,  $S$ 值越接近1表示聚类结构合理,  $S$ 值大于0.7则说明聚类结构可信度良好<sup>[9-10]</sup>。使用对数似然比(log-likelihood ratio, LLR)算法自动生成并标记聚类, 最大的聚类标签为“stage (分期)” (cluster #0), 之后依次为“cancer (癌症)、thyroid nodules (甲状腺结节)、differentiated (分化型)、thyroglobulin (甲状腺球蛋白)、children and adolescents (儿童及青少年)、RET mutations (RET突变)、fusion oncogene (融合致癌基因)、second cancer risk (继发癌症风险)、late effects (迟发效应)” (cluster#1~#9), 时间上较近的聚类标签为“stage、cancer、thyroid nodules和differentiated”, 其他聚类标签包括DTC、PTC、FTC及Graves疾病。

## 2.7 关键词可视化分析

关键词是文献研究内容的高度凝练, 能够有效地反映该领域的研究前沿, 采用CiteSpace聚类功能对关键词进行聚类并可视化, 时间切

片设置为3年, 经设定得到8个聚类( $Q$ -values = 0.4268;  $S$ -values = 0.7237) (图4A)。使用LLR算法自动生成并标记聚类, 最大的聚类标签为“thyroid cancer (甲状腺癌)” (cluster #0), 之后依次为“therapy (治疗)、metastasis (转移)、pediatric differentiated thyroid carcinoma (儿童分化型甲状腺癌)、children and adolescents (儿童及青少年)、outcome (结局)、papillary carcinoma (乳头状癌)、high prevalence (高流行率)” (cluster#1~#7)。图4B展示了1993年—2023年突现位列前五的关键词, 突现强度范围为2.01~4.84, 前五分别是“management guidelines (指南管理)”、“diagnosis (诊断)”、“pulmonary metastases (肺转移)”, “term follow up (定期随诊)”与“thyroid cancer (甲状腺癌)”。此外, “management guidelines”、“nodules (结节)”以及“United States (美国)”至今仍是引用突现的关键词。

## 3 讨论

### 3.1 CaDTC <sup>131</sup>I治疗研究概况

文章发表数量是评估某领域研究活跃度及其知识更新速度的关键指标。在过去的30年中, 尽管caDTC接受<sup>131</sup>I治疗领域发表的英文文献总数不多, 但整体呈现波动上升趋势。该领域的首篇文献发表于1994年, Jocham等<sup>[14]</sup>对16岁以下的caDTC进行了随访管理, 提出了术后应常规进行诊断性全身<sup>131</sup>I显像, 并根据病灶摄碘情况选择性地实施<sup>131</sup>I治疗的建议。此后, 相关文献的年发文量维持在2~5篇的较低水平, 直至2015年以后有显著提高, 推测这一增长与2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南出版引发业界对caDTC <sup>131</sup>I治疗的广泛关注有关<sup>[5]</sup>。然而, 自2020年起, 该领域的年发文量略有下降, 部分原因可能是COVID-2019等造成全球范围内就诊及随访不便所致。

尽管中国的英文文献发表总量在全球排名第三, 但在反映科研成果产出质量的总被引频次与篇均被引量方面表现欠佳, 分别位于第8和第9位。在机构层面, 四川大学是唯一进入全球发表

文章数量前10位的中国机构。总体来看，合作力度越大的机构，其发文量往往越高，同时在被引方面表现也更理想。相比之下，欧美地区的机构间在caDTC <sup>131</sup>I治疗领域的合作更为紧密，而中国机构的合作强度相对较低，其文献被引次数亦相应较少。这些现象均表明，我国学者需加强与国内外同行的合作，以推动caDTC <sup>131</sup>I治疗领域的研究与发展。

### 3.2 CaDTC <sup>131</sup>I治疗热点讨论

#### 3.2.1 融合基因

近年来，随着二代测序技术的广泛应用，有关DTC基因突变及其驱动机制的研究显著增加。前期研究<sup>[15-16]</sup>已证实了*BRAF*、*TERT*等点突变与DTC <sup>131</sup>I抵抗或难治性，尤其是成人难治性DTC的相关性。国内外指南亦建议将基因检测纳入<sup>131</sup>I治疗决策考量<sup>[1, 5, 17]</sup>。这些研究均提示

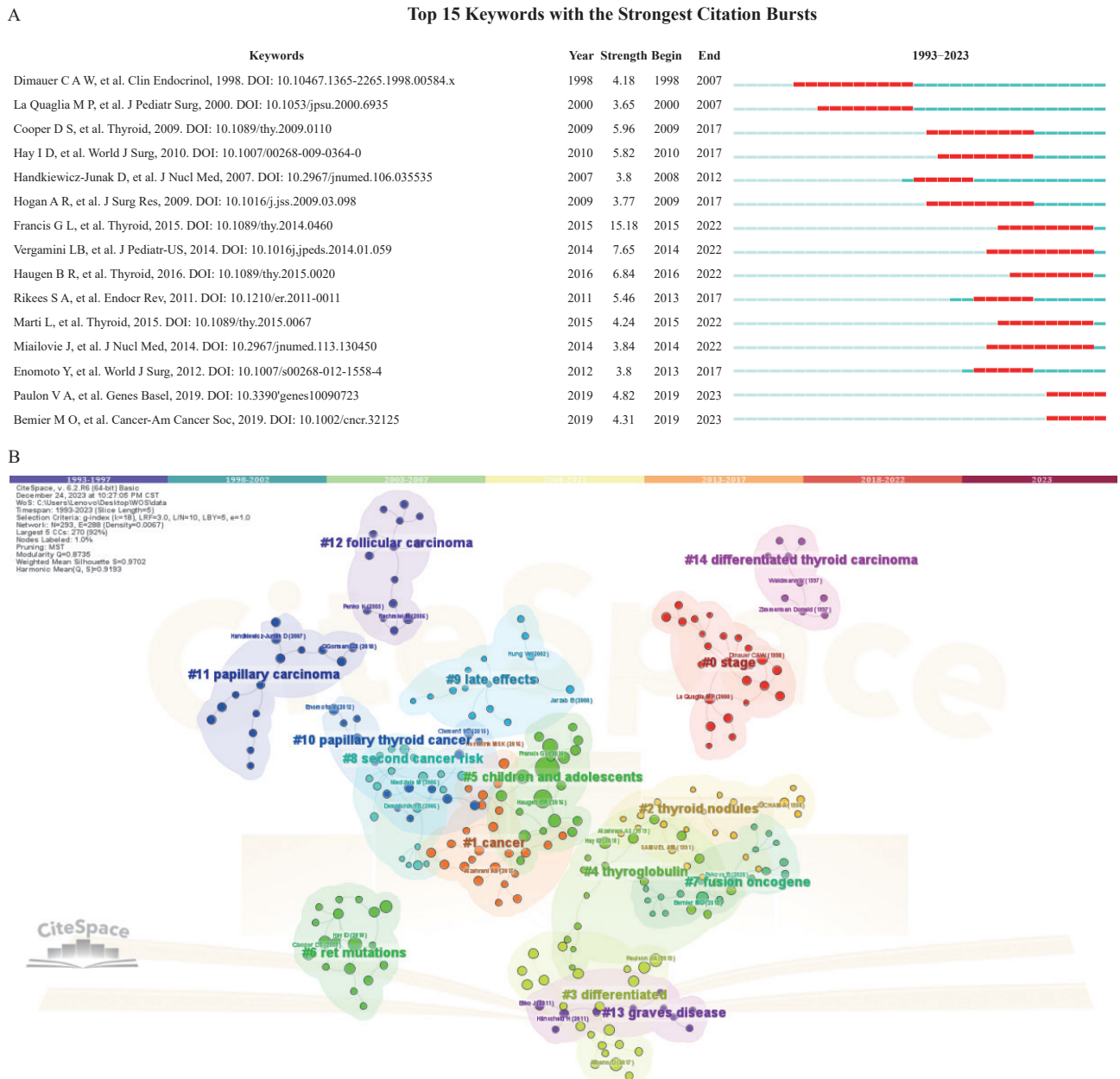


图3 参考文献可视化分析

Fig. 3 Visualization analysis of references

A: Burst analysis of the top 15 references. The blue line represented the period from 1993 to 2023, while the red line plots represented the periods of each burst keyword. B: Reference clustering map analysis through CiteSpace. A total of 15 categories of references were obtained. The different color blocks represented different reference clusters. This figure was generated by CiteSpace.



图4 关键词可视化分析

Fig. 4 Visualization analysis of keywords

A: Burst analysis of the top 15 keywords. The blue line represents the period from 1993 to 2023, while the red line plots the periods of each burst keyword. B: Keyword clustering map analysis through CiteSpace. The different color blocks represent different reference clusters. This figure was generated by CiteSpace.

基因分子特征检测对于指导<sup>131</sup>I在DTC中应用具有潜在价值。与成人DTC中高发的*BRAF*与*RAS*点突变不同，caDTC主要以*RET*融合等基因融合突变为主<sup>[4, 6]</sup>。本研究通过对相关文献可视化

分析后得到的“*ret* mutations、fusion oncogene”等聚类标签，也提示基因机制的探索已逐渐渗透到caDTC<sup>131</sup>I治疗领域，且更多聚焦于*RET*等融合基因。本课题组前期针对国内局部晚期或

转移性DTC患儿的队列研究提示,发生<sup>131</sup>I难治性的caDTC基因特征大多为*NCOA4/RET*融合阳性<sup>[18]</sup>,而另一项纳入278例全年龄段局部晚期及远处转移人群的大样本回顾性研究<sup>[19]</sup>亦提示,融合基因变异及患儿<sup>131</sup>I抵抗有关。相较基因特征为*BRAF*突变的caDTC,伴*RET*或*NTRK*融合基因的患儿呈低龄化及高侵袭性特征,其转移性病灶更易由初始摄取<sup>131</sup>I发展成<sup>131</sup>I难治<sup>[20]</sup>。这些结果均提示,对于伴融合基因的caDTC患儿的<sup>131</sup>I治疗及复治决策需慎重,基因分子特征对于预测<sup>131</sup>I在caDTC中的疗效、识别<sup>131</sup>I难治性及评估预后等方面同样具有重要意义。然而,相较于成人DTC,当前对caDTC基因突变特征与<sup>131</sup>I治疗效果关系的临床研究仍较少,缺乏有力的循证医学证据,尚无法直接指导临床治疗决策。未来可通过扩大样本量、优化研究方法等方式,进一步探索*RET*融合突变等基因特征与<sup>131</sup>I疗效之间的潜在联系。

### 3.2.2 术后<sup>131</sup>I治疗

关键词突现分析中,“<sup>131</sup>I”是受关注时间持续最长的标签,其突现起始于1998年,直至2016年结束。作为DTC术后综合治疗的主要措施之一,<sup>131</sup>I治疗通常在手术后或促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗暂停后的4~6周进行,并通过<sup>131</sup>I全身显像等影像学检查和甲状腺球蛋白等血清学指标来评估疗效及决定后续治疗<sup>[1, 5, 17]</sup>。值得注意的是,尽管儿童与成人在体重和<sup>131</sup>I清除率上存在较大差异,但迄今尚未确立针对caDTC的标准剂量公式。目前caDTC的<sup>131</sup>I治疗临床实践中倾向于采用经验性给药,即依据成人剂量进行年龄分层折算,并综合考虑患者体重、体表面积、病情严重程度等因素来调整剂量<sup>[5]</sup>。根据治疗目的不同,在成人DTC中,<sup>131</sup>I治疗可用作清除手术后残留甲状腺组织的“清甲治疗”,清除术后影像学无法证实的潜在病灶的“辅助治疗”,以及针对手术难以切除的摄碘性局部和(或)远处转移病灶的“清灶治疗”<sup>[1, 17]</sup>,旨在降低患者复发及死亡风险,改善对<sup>131</sup>I敏感患者的预后。而在caDTC,基于其良好的长期生存及<sup>131</sup>I治疗的安全性考量,不提倡单纯以清甲为目的的<sup>131</sup>I治疗。

值得注意的是,caDTC远处转移的发生率高于成人DTC,大多数远处转移病灶呈功能性且对<sup>131</sup>I摄取良好,这使得<sup>131</sup>I成为治疗caDTC远处转移的重要手段之一<sup>[1, 19]</sup>。然而,一项关于伴有肺转移的caDTC的系统综述<sup>[21]</sup>显示,尽管经手术与TSH抑制治疗后,再行<sup>131</sup>I治疗的caDTC患儿生存率高达97.32%,但仅47.32%的caDTC实现了疾病的完全缓解。提示针对caDTC的<sup>131</sup>I治疗应充分权衡治疗决策的可能获益与潜在风险,同时应及时监测caDTC患儿术后<sup>131</sup>I的治疗效果,探索并应用有效的疗效评估标志物,以避免不必要的<sup>131</sup>I重复治疗。

### 3.2.3 第二原发恶性肿瘤

本研究可视化分析结果中,“second cancer risk”、“2nd primary malignancy”与“late effects”等标签突显了caDTC<sup>131</sup>I治疗的安全性问题,尤其是患儿经<sup>131</sup>I治疗后罹患第二原发恶性肿瘤(second primary malignancy, SPM)的风险。通常,<sup>131</sup>I引发的SPM等晚期不良事件与治疗次数及累计剂量有关<sup>[22]</sup>。SPM好发于血液系统、消化系统以及唾液腺、乳腺等腺体部位。早在1997年,Vassilopoulou等<sup>[23]</sup>对112例caDTC患儿进行长期随访时便发现,有3位患儿的死因与初次<sup>131</sup>I治疗有关。近来有研究<sup>[24-25]</sup>进一步指出,接受<sup>131</sup>I治疗的caDTC罹患唾液腺癌和白血病的风险显著上升,同时,在女性患儿中还可观察到继发乳腺癌的风险有所增加。值得注意的是,本研究关键词突现分析中<sup>131</sup>I的研究热度在SPM标签出现后有所下降,提示对SPM的顾虑一定程度上影响了<sup>131</sup>I的应用。然而,目前关于SPM的证据多来源于回顾性或数据库分析,可能受到回忆偏倚等因素的影响。鉴于<sup>131</sup>I在caDTC治疗中的重要地位,未来需要采用更为严谨的研究方法来深入探索<sup>131</sup>I治疗与SPM之间的因果关系及其背后机制。同时,应加强对caDTC患儿<sup>131</sup>I治疗的有效性和安全性评估,以权衡其获益与风险,为caDTC患儿确定更为精准的治疗策略和剂量方案。

综上所述,当前国际caDTC<sup>131</sup>I治疗领域的研究欧美地区占据主导地位,我国学者应充分利用患者基数及群体规模优势,强化国内外科研

合作, 开展更具临床价值与证据强度的研究。本研究中关键词聚类边界模糊, 这既受限于纳入文献的数量, 也反映出caDTC <sup>131</sup>I治疗模式在实际临床应用中缺乏统一标准。从研究热点分析来看, 未来caDTC <sup>131</sup>I治疗领域研究将聚焦于术后<sup>131</sup>I治疗的效果与安全性监测, 同时将深入探索RET融合等基因特征与<sup>131</sup>I疗效间的关联, 寻找<sup>131</sup>I难治性caDTC的预测标志物。本研究存在下列局限性: ① 仅纳入WoSCC数据库中1993年1月1日—2023年12月1日期间发表的英文文献; ② 纳入文献类型限制在论著与综述; ③ 由于国内caDTC<sup>131</sup>I治疗领域的文献数量仍不足以支撑文献计量学分析, 故未对国内数据库进行深入分析。期待未来能有更多数据源验证并更新本研究结论。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 潘逸缙: 数据收集与统计、论文撰写; 石聪、孙郁青、孙迪: 文章修改; 赵翊含、彰金: 数据分析解释; 林岩松: 研究设计指导、论文修改、经费支持。

## [参 考 文 献]

- [1] 中国临床肿瘤学会核医学专家委员会, 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病专业委员会, 等. 儿童及青少年分化型甲状腺癌核医学诊治中国专家共识(2022年版) [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(5): 451–468.  
Expert Committee of Nuclear Medicine, Chinese Society of Clinical Oncology, Expert Committee of Thyroid Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology, et al. Expert consensus on management of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents (2022 edition) [J]. Chin Oncol, 2022, 32(5): 451–468.
- [2] KUHLEN M, WELLBROCK M, KUNSTREICH M, et al. Incidence and temporal patterns of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents in Germany: a pooled analysis based on data from the German malignant endocrine tumor registry and the German childhood cancer registry [J]. Thyroid, 2024, 34(12): 1540–1550.
- [3] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47–53.
- [4] DE SOUSA M S A, NUNES I N, CHRISTIANO Y P, et al. Genetic alterations landscape in paediatric thyroid tumours and/or differentiated thyroid cancer: systematic review [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2024, 25(1): 35–51.
- [5] 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.
- [6] GUAN Q, WANG Y. Pathology features and clinical significances of thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. Chin J Pract Surg, 2022, 42(6): 638–43.
- [7] BOUCAI L, ZAFEREO M, CABANILLAS M E. Thyroid cancer: a review [J]. JAMA, 2024, 331(5): 425–435.
- [8] LIU Y J, WANG J F, HU X P, et al. Radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid cancer: resistance and overcoming strategy [J]. Drug Resist Updat, 2023, 68: 100939.
- [9] PETERMANN-ROCHA F, DIAZ-TORO F, VALERA-GRAN D, et al. Bibliometric analysis of research on sarcopenic obesity: a review of scientific literature [J]. Obes Rev, 2024, 25(9): e13784.
- [10] SUN Z C, WANG X Y, XIAO J H, et al. Knowledge mapping and emerging trends in neural stem cell transplantation research for spinal cord injury: a bibliometric analysis (2004–2023) [J]. Int J Surg, 2024, 110(12): 8215–8219.
- [11] CHEN C M, SONG M. Visualizing a field of research: a methodology of systematic scientometric reviews [J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223994.
- [12] LIU X J, YUAN J Y, FENG Y F, et al. Knowledge graph and development hotspots of biochar as an emerging aquatic antibiotic remediator: a scientometric exploration based on VOSviewer and CiteSpace [J]. J Environ Manage, 2024, 360: 121165.
- [13] BOYACK K W, SMITH C, KLAUVANS R. A detailed open access model of the PubMed literature [J]. Sci Data, 2020, 7(1): 408.
- [14] JOCHAM A, JOPPICH I, HECKER W, et al. Thyroid carcinoma in childhood: management and follow up of 11 cases [J]. Eur J Pediatr, 1994, 153(1): 17–22.
- [15] MU Z Z, ZHANG X, SUN D, et al. Characterizing genetic alterations related to radioiodine avidity in metastatic thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(5): 1231–1240.
- [16] MU Z Z, ZHANG Y Q, SUN D, et al. Effect of BRAFV600E and TERT promoter mutations on thyroglobulin response in patients with distant-metastatic differentiated thyroid cancer [J]. Endocr Pract, 2022, 28(3): 265–270.
- [17] LEBBINK C A, LINKS T P, CZARNIECKA A, et al. 2022 European Thyroid Association guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma [J]. Eur Thyroid J, 2022, 11(6): e220146.
- [18] 孙迪, 孙郁青, 张鑫, 等. 局部晚期或转移性儿童及青少年分化型甲状腺癌的基因特征与临床特征及<sup>131</sup>I疗效的关系 [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(5): 380–387.

- SUN D, SUN Y Q, ZHANG X, et al. The relationship between genetic characteristics and clinical characteristics and the efficacy of <sup>131</sup>I therapy in children and adolescents with locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer [J]. *Chin Oncol*, 2022, 32(5): 380-387.
- [ 19 ] NIES M, VASSILOPOULOU-SELLIN R, BASSETT R L, et al. Distant metastases from childhood differentiated thyroid carcinoma: clinical course and mutational landscape [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4): e1683-e1697.
- [ 20 ] 潘逸缙, 鞠高达, 慕转转, 等. 转移性儿童及青少年分化型甲状腺癌基因与临床特征的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(20): 1837-1843.
- PAN Y J, JU G D, MU Z Z, et al. The relationship between differentially expressed thyroid cancer genes and clinical characteristics in metastatic children and adolescents [J]. *Natl Med J Chin*, 2024, 104(20): 1837-1843.
- [ 21 ] PAWELCZAK M, DAVID R, FRANKLIN B, et al. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following <sup>131</sup>I treatment: a systematic review [J]. *Thyroid*, 2010, 20(10): 1095-1101.
- [ 22 ] KIM K J, KIM K J, CHOI J, et al. Linear association between radioactive iodine dose and second primary malignancy risk in thyroid cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2023, 115(6): 695-702.
- [ 23 ] VASSILOPOULOU-SELLIN R, GOEPFERT H, RANEY B, et al. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: clinical outcome and mortality after long-term follow-up [J]. *Head Neck*, 1998, 20(6): 549-555.
- [ 24 ] PASQUAL E, SCHONFELD S, MORTON L M, et al. Association between radioactive iodine treatment for pediatric and young adulthood differentiated thyroid cancer and risk of second primary malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(13): 1439-1449.
- [ 25 ] ZHAO X L, CHEN M J, QI X J, et al. Association of radioiodine for differentiated thyroid cancer and second breast cancer in female adolescent and young adult [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 12: 805194.

(收稿日期: 2024-08-02 修回日期: 2024-12-05)

(责任编辑: 王琳辉)

编者·作者·读者

## 《中国癌症杂志》长摘要写作要求

文章摘要写作需要以长摘要格式,中文摘要字数在800~1000字,一般不超过1000字。英文摘要的内容应与中文摘要一致。写作要求如下:

(1) 论著类稿件的摘要需按照结构式摘要的模式写作。《中国癌症杂志》要求的结构式摘要包括:背景与目的(Background and purpose)、方法(Methods)、结果(Results)及结论(Conclusion)4个部分。①背景与目的:由背景和目的两部分组成,应先介绍本研究基于何背景开展(包括研究、研制、调查等的前提、目的和任务,所涉及的主题范围),然后阐述本研究的目的(本研究旨在……)。②方法:实验研究应包含本文所用的各项研究方法,主要仪器及试剂、细胞、实验动物(伦理批件及编号)或临床资料等;临床研究应先说明临床研究的具体类型,如队列研究、随机对照研究等,其次应说明患者收集的时间和资料来源(伦理批件及编号、知情同意情况),再次说明临床研究的具体方法,如随机方法、分组、检查方法、治疗经过、是否应用统计学方法等;其他类型的观察性研究、meta分析与系统综述等,应将具体采用的方法在本节进行介绍。③结果:本部分内容与方法部分一一对应。④结论:对文章研究内容进行总结并得出结论。应注意结论部分不是结果内容的重复叙述。

(2) 系统综述和meta分析也按照结构式摘要写作,方法部分应包括检索数据库、检索词、偏倚研究等。

(3) 综述类稿件的摘要需写成报道式摘要。综述的摘要应包括最新的具体的研究进展、会议报道、研究方向的总结,应注意综述文章的长摘要不是文章内容的复制,摘要最后应有总结和展望的内容。建议普通综述文章的执笔作者也能够按照系统综述及meta分析的写作要求对数据库进行文献检索,保证综述内容的全面、新颖。

其他方面写作要点请访问《中国癌症杂志》网站([www.china-oncology.com](http://www.china-oncology.com))“作者中心”。

《中国癌症杂志》编辑部