



· 专题论著 ·



林岩松，主任医师，教授，博士研究生导师。现任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，兼任国家卫生健康委员会专业技术职称考试专家委员会专家，国际原子能机构RAS6074、RAS6083项目中国区协调员，中国临床肿瘤学会核医学专家委员会主任委员，中国医师学会科普分会甲状腺科普专家委员会主任委员，中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病专业委员会副主任委员，中国研究型医院学会分子诊断专业委员会副主任委员，中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会常委，北京医学会核医学分会常委、治疗学组组长等。从事治疗核医学工作，并致力于分化型甲状腺癌的术后评估、治疗决策、全程管理及碘难治性分化型甲状腺癌的诊断与后续治疗探索。多次获得国家自然科学基金及科技部国际合作项目等基金资助。三度荣获中华医学科技奖，两度荣获华夏医学科技奖。作为主编及主要执笔人完成多部国内甲状腺领域专家共识及指南。以第一作者及通信作者发表甲状腺领域相关文章120余篇，其中在SCI收录期刊上发表30余篇。

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¹³¹I疗效的关系

孙迪^{1,2}，孙郁青^{1,2}，张鑫^{1,2}，黄丽莎³，林岩松^{1,2}

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，北京 100730；
2. 核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室，北京 100730；
3. 浙江绍兴鼎晶生物医药科技股份有限公司，上海 201318

摘要 背景与目的：儿童及青少年分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer, DTC）的分子生物学特征及其临床指导意义尚不明确。本研究拟初步探讨局部晚期或转移性DTC患儿的基因特征分布及其与临床特征及¹³¹I疗效的关系。方法：采用甲状腺癌相关基因panel（ThyroLead[®]）对2020年12月—2021年7月就诊于中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院的儿童及青少年侵袭性DTC的原发灶进行测序，并回顾性收集患儿的临床病理学特征及¹³¹I治疗相关资料，分析其基因特征与其临床病理学特征及¹³¹I疗效的关系。结果：本队列纳入39例局部晚期或转移性患儿，可及数据中所有患儿均存在淋巴结转移，侧方区受累率达91.4%（32/35），远处转移率达61.5%（24/39）。61.5%（24/39）的患儿检出甲状腺癌相关基因变异，其中以RET融合（38.5%，15/39）和BRAF V600E点突变（12.8%，5/39）最为常见。突变组与非突变组的临床特征差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。远处转移中，91.7%（22/24）的患儿在¹³¹I治疗后仍呈结构性疗效不佳（structural incomplete response, SIR）状态，其中9例患儿呈放射性碘难治（radioactive iodine-refractory, RAIR）状态。RAIR状态患儿中88.9%（8/9）检出相关基因变异，其中NCOA4/RET融合占62.5%（5/8）。进一步将RET变异组患儿细化分组显示，与其他形式的RET融合相比，NCOA4/RET融合阳性者远处转移率更高（33.3% vs 88.9%， $P=0.089$ ），提示其具有更高的远处侵犯倾向。结论：局部晚期或转移性DTC患儿的基因突变以融合突变尤其是RET融合为主，其中NCOA4/RET融合阳性者似乎显示出更强的侵袭性，更易呈RAIR状态。

基金信息：中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金（2019XK320009）；国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作/港澳台科技创新合作”重点专项（2019YFE0106400）。

第一作者：孙迪（ORCID: 0000-0002-5558-0829），硕士在读 E-mail: mercurysd@163.com

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: linys@pumch.cn

[关键词] 儿童及青少年甲状腺癌; 局部晚期; 远处转移; 基因变异; *RET*融合; 放射性碘难治

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.05.002

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)05-0380-08

The relationship between genetic characteristics and clinical characteristics and the efficacy of ^{131}I therapy in children and adolescents with locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer SUN Di^{1,2}, SUN Yuqing^{1,2}, ZHANG Xin^{1,2}, HUANG Lisha³, LIN Yansong^{1,2} (1. Department of Nuclear Medicine, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; 3. Zhejiang Shaoxing Topgen Biomedical Technology Co. LTD, Shanghai 201318, China)

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

[Abstract] **Background and purpose:** The molecular characteristics of differentiated thyroid cancer (DTC) in children and adolescents and its role in clinical practice remain unclear. This study intended to explore the genetic characteristics and its relationship with clinical characteristics and efficacy of ^{131}I therapy in locally advanced or metastatic pediatric and adolescent DTC patients. **Methods:** A thyroid cancer-related gene panel (ThyroLead®) was used to test the primary tumors from children and adolescents with DTC treated in Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College from December 2020 to July 2021. The samples were sequenced, the clinicopathological characteristics and ^{131}I treatment history were retrospectively collected, and the relationship between their genetic characteristics and clinicopathological characteristics and the efficacy of ^{131}I therapy was analyzed. **Results:** All the 39 children present locally advanced or metastatic disease. All the children with accessible data had lymph node metastasis, 91.4% (32/35) of whom had lateral lymph node metastasis, and 61.5% (24/39) patients had distant metastasis. Thyroid cancer-related gene variants were detected in 61.5% (24/39) of the patients, among which *RET* fusion (38.5%, 15/39) and *BRAF* V600E point mutation (12.8%, 5/39) were the most common. No statistically significant differences were found in clinical characteristics between the mutation group and the non-mutation group ($P>0.05$). Most of the children (91.7%, 22/24) with distant metastases remained structural incomplete response (SIR) status after ^{131}I treatment. Nine patients were considered radioactive iodine-refractory (RAIR) status, and 8 of them had thyroid cancer driver mutations, among which *NCOA4/RET* accounted for 62.5% (5/8). Among cases with *RET* genetic variations, *NCOA4/RET* fusion-positive patients tended to present more distant metastasis than those with other forms of *RET* fusion (33.3% vs 88.9%, $P=0.089$). **Conclusion:** Compared with point mutations, fusion gene mutations, especially *RET* fusions, are more common in locally advanced or metastatic pediatric and adolescent DTC patients. *NCOA4/RET* fusion-positive tumor has more aggressive behaviors and are more likely to become RAIR.

[Key words] Pediatric and adolescent thyroid cancer; Locally advanced; Metastases; Genetic alterations; *RET* fusions; Radioactive iodine-refractory

甲状腺癌是儿童及青少年内分泌系统最常见的恶性肿瘤,近年来其发病率逐年上升,分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)是其最主要类型,其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)占比90%以上,甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)占比不到10%^[1-3]。国外相关研究^[4-9]显示,相较于成人,儿童及青少年甲状腺癌往往侵袭性更强,具有多灶性、易包膜外侵犯等特点,淋巴结转移和远处转移的发生率也更高,但绝大多数远处转移患儿可以从 ^{131}I 治疗中获益,放射性碘难治性

DTC (radioactive iodine-refractory DTC, RAIR-DTC)患儿较成人少见,且多呈稳定状态,疾病特异性死亡率很低。

上述临床病理学特征的差异与其背后的遗传学分子特征息息相关。相比成人以*BRAF* V600E、*RAS*等单点突变为主导的基因分型,儿童及青少年甲状腺癌以*RET/PTC*为代表的基因融合占比更高^[5, 10-12]。然而受限于较少的病例数及良好的预后,现有研究对儿童及青少年甲状腺癌分子特征与临床病理学特征关系的讨论多局限于局部及远处侵袭性,而有关摄碘特征与分子

背景关系的探索仍处于空白。另外,目前针对中国儿童及青少年DTC尤其是局部晚期或转移性DTC的研究相对较少,基因突变数据则更为匮乏^[13]。因此,本研究对局部晚期或转移性儿童及青少年DTC队列的肿瘤样本进行二代测序,并对其临床资料进行回顾分析,初步描绘了中国局部晚期或转移性儿童及青少年DTC的基因突变分布及其相应临床病理学特征,并探索了可能影响摄碘特征的关键基因及分型。

1 资料和方法

1.1 纳入和排除标准

纳入2020年12月—2021年7月就诊于中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科进行¹³¹I治疗前后评估的儿童及青少年患儿。入组标准:① 确诊年龄≤18岁;② 病理学诊断为DTC,存在局部晚期或转移病灶。排除标准:临床资料严重缺失者。

1.2 临床病理学资料收集

回顾性收集患儿手术、病理学检查、¹³¹I治疗、其他治疗及临床随访数据(甲状腺功能水平、影像学检查等)。如果本院资料不完整,经患者同意后收集外院就诊资料。

1.3 相关定义

确诊日期为原发灶手术或原发/转移灶活组织病理学检查证实为DTC的日期。依据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)DTC的TNM分期(第8版)系统^[14]判定病理学分期,并以全病程中最高分期为最终分期。RAIR-DTC的判定依据2015年美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)指南^[15],包括以下4种情形:① 病灶初始即无摄碘功能;② 病灶在¹³¹I治疗中逐渐丧失摄碘功能;③ 部分病灶摄碘,部分病灶不摄碘;④ 摄碘良好,但治疗后病灶仍进展。治疗后疾病状态评估亦参照2015年ATA指南^[15]的动态评估体系,分为疗效满意(excellent response, ER)、疗效不确切(indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳(biochemical incomplete response,

BIR)及结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR)。

1.4 基因变异检测

收集儿童及青少年DTC患者的原发灶组织样本,采用甲状腺癌相关基因panel(ThyroLead[®],浙江绍兴鼎晶生物医药科技股份有限公司)进行二代测序,覆盖24个基因、7类融合基因和1项其他分子标志物。检测步骤:通过Qiagen柱(德国Dusseldorf公司)提取技术,从FFPE样本中获取DNA,并对提取的DNA进行质检,用KAPA建库试剂盒(瑞士Roche公司)构建文库,用ThyroLead[®]探针进行文库杂交得到测序文库,用Agilent 2100生物分析仪(美国Agilent公司)对测序文库进行质检,并利用NextSeq 2000测序仪(美国Illumina公司)进行检测、数据分析与数据质控,综合分析获取样本突变信息。

所有样本均使用Nova-seq(美国Illumina公司)进行测序。测序数据先通过Fastp软件进行过滤,以去除接头序列及低质量序列。随后使用Bwa-mem算法将其比对至hg19参考基因组上,并使用Picard MarkDuplicates标记出聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)重复序列。应用Sentieon TnSeq工具对去重后的bam文件进行突变检测。使用人群数据库如千人基因组、gnomAD中的常见多态性位点对突变进行过滤(MAF>1%),并将Clinvar数据库中认定为Benign或Likely benign的突变过滤掉。所有突变均在IGV软件中经过人工审核。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对数据进行分析。定量资料以中位数[四分位数间距(inter quartile range, IQR)]表示;定性资料以数目及百分比表示。采用费希尔精确检验、独立样本Mann-Whitney *U*检验分析组间差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

本研究共纳入39例局部晚期或转移性儿童

及青少年DTC患儿，其中男性18例，女性21例，中位确诊年龄为12.1（9.1，16.2）岁。以13岁为界，儿童（<13岁）患者21例（男女比例为1.0：0.9），青少年（≥13岁）患者18例（男女比例为1.0：1.6）。所有患儿均完成全甲状腺切除，中位手术次数为2（1，2）次，中位原发灶大小为2.7（1.5，3.9）cm。术后病理学检查提示PTC 38例，FTC 1例。PTC中经典型占比最高，为39.5%（15/38）。可及数据中AJCC T₃或T₄期占51.5%（17/33），全部患儿均存在淋巴结转移，91.4%（32/35）伴有颈侧方区淋巴结转移

（N_{1b}期），61.5%（24/39）存在远处转移（M₁期），包括肺转移23例、肺合并骨转移1例。

截至2021年7月底，本队列的中位随访时间为40.0（21.0，57.0）个月，至随访结束未出现死亡病例。94.8%（37/39）的患儿经治疗前评估进行了¹³¹I治疗，中位治疗2（1，2）次，中位累计治疗剂量为180（125，300）mCi；5.1%（2/39）的患儿术后评估考虑呈无疾病状态，故未行¹³¹I治疗。末次随访疗效反应SIR、BIR、IDR和ER分别占56.4%（22/39）、10.3%（4/39）、20.5%（8/39）和12.8%（5/39），详见表1。

表1 39例儿童及青少年甲状腺癌患儿临床特征及基因变异情况

Tab. 1 Clinical characteristics and genetic variations of 39 children and adolescents thyroid cancer patients

Clinical characteristic	All patients	Mutation negative	Mutation positive	P value	U value
Age at diagnosis/year median (IQR)	12.1 (9.1-16.2)	11.9 (7.3-14.1)	13.1 (10.0-16.8)	0.172	228.000
Adolescence or not				0.323*	
Children	21	10	11		
Adolescent	18	5	13		
Gender				0.742*	
Male	18	6	12		
Female	21	9	12		
Number of surgery median (IQR)	2 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	0.618	198.000
Tumor size D/cm median (IQR)	2.7 (1.5-3.9)	3.0 (1.4-3.5)	2.5 (1.5-4.0)	0.558	130.500
Histology				1.000*	
PTC	38	15	23		
FTC	1	0	1		
T stage				0.471	145.500
T ₁ +T ₂	16	7	9		
T ₃ +T ₄	17	5	12		
NA	6	3	3		
N stage				0.601	158.500
N _{1a}	3	2	1		
N _{1b}	32	11	21		
NA	4	2	2		
M stage				1.000*	
M ₀	15	6	9		
M ₁	24	9	15		
Number of RAI therapy median (IQR)	2 (1-2)	1 (1-3)	2 (1-2)	0.943	177.500
Cumulative RAI dose D/mCi median (IQR)	180 (125-300)	160 (70-225)	260 (150-300)	0.202	207.000
RAIR or not				0.228*	
No	30	11	19		
Yes	9	1	8		
Follow-up period t/month median (IQR)	40.0 (21.0-57.0)	36.0 (21.0-72.0)	41.5 (23.0-56.8)	0.700	193.500
ATA response classification at last follow-up				0.853	186.500
ER	5	2	3		
IDR	8	3	5		
BIR	4	2	2		
SIR	22	8	14		

NA: not available. *: Fisher's exact test.

伴有远处转移的患儿中, 1例在2次¹³¹I治疗后达ER, 1例在1次¹³¹I治疗后达IDR, 其余22例患儿截至随访结束, 均为SIR。9例(9/24, 37.5%)患儿呈RAIR-DTC状态(图1), 目前仍在促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)抑制治疗下密切随诊。其摄碘特征存在差异, 5例表现为病灶摄碘良好但治疗后仍进展, 3例表现为转移灶初始即不摄碘, 1例表现为转移灶在重复碘治疗中逐渐不摄碘(表2)。

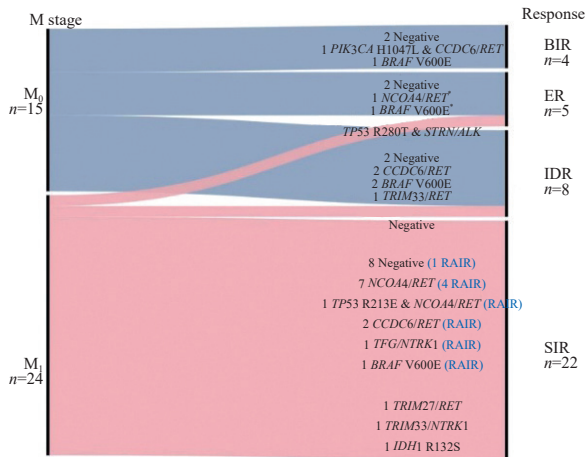


图1 39例儿童及青少年甲状腺癌患者末次随访状态及其基因特征分布

Fig. 1 Distribution of gene characteristics and status at the last follow-up in 39 children and adolescents thyroid cancer patients

*: Free of radioactive iodine therapy.

2.2 基因特征

队列中69.2% (27/39)的患儿检测出体细胞突变。除去9个意义未明突变后, 共24例(61.5%)患儿存在明确的突变基因, 其中以融合突变为主(75.0%, 18/24), 点突变占比37.5% (9/24)。RET融合占有融合突变的83.3% (15/18), 最常见的RET融合伴侣为NCOA4 (9/18, 50.0%)和CCDC6 (4/18, 22.2%), TRIM33及TRIM27相对少见(均1/18, 5.6%); 另检出NTRK1融合2例及ALK融合1例。点突变中以BRAF V600E出现频率最高, 为55.6% (5/9), 其次为TP53突变, 为22.2% (2/9)。

本队列中有3例患儿同时存在点突变及基因融合两种驱动事件, 分别为TP53 R213E合并NCOA4/RET、TP53 R280T合并STRN/ALK、PIK3CA H1047L合并CCDC6/RET。未发现存在1种以上驱动点突变或基因融合的患儿。

9例RAIR-DTC患儿中8例存在基因突变, 且仍以融合突变为主(7/8), 其中4例为NCOA4/RET融合, 1例为CCDC6/RET融合, 1例为TFG/NTRK1融合, 1例为TP53 R213E合并NCOA4/RET融合; 另有1例患儿存在BRAF V600E点突变。

表2 9例RAIR-DTC患儿的详细信息

Tab. 2 Detailed information of 9 patients with RAIR-DTC

No.	Age at diagnosis/year	Gender	Number of surgery	Tumor size D/cm	Histology (subtype)	T stage	N stage	M stage (site)	Number of RAI therapy	Cumulative RAI dose D/mCi	Follow-up period t/month	Classification of RAIR	Genetic variation
1	16.0	Male	2	4	PTC (classic)	3b	1b	1 (lung)	2	270	51	4*	<i>NCOA4/RET</i> fusion <i>TP53</i> R213E mutation,
2	7.0	Male	1	2.8	PTC (follicular)	3b	1b	1 (lung)	2	250	57	4*	<i>NCOA4/RET</i> fusion
3	13.2	Female	1	4.0	PTC (NA)	2	1b	1 (lung)	3	425	43	4*	<i>NCOA4/RET</i> fusion
4	14.8	Male	2	3.5	PTC (classic)	2	1b	1 (lung)	2	300	52	4*	<i>NCOA4/RET</i> fusion
5	11.9	Female	3	2.5	PTC (NA)	4a	1b	1 (lung)	2	270	45	2#	<i>NCOA4/RET</i> fusion
6	8.9	Male	2	2.5	PTC (DSV)	2	1b	1 (lung)	5	280	78	4*	<i>CCDC6/RET</i> fusion
7	9.1	Female	1	1.5	PTC (classic)	3b	1b	1 (lung)	2	165	40	1 [△]	<i>TFG/NTRK1</i> fusion
8	16.8	Male	3	4.5	PTC (classic)	4b	1b	1 (lung & bone)	2	180	134	1 [△]	<i>BRAF</i> V600E mutation
9	11.2	Female	2	1.4	PTC (NA)	1b	1b	1 (lung)	3	315	106	1 [△]	negative

△: The malignant/metastatic tissue does not ever concentrate RAI (no uptake outside the thyroid bed at the first therapeutic WBS); #: The tumor tissue loses the ability to concentrate RAI after previous evidence of RAI-avid disease (in the absence of stable iodine contamination); *: Metastatic disease progresses despite significant concentration of RAI. DSV: Diffuse sclerosing variant.

2.3 基因突变与临床病理学特征的关系

以是否存在各种形式的驱动突变分组，两组的年龄、青春期与否、性别、治疗方案（如手术次数、RAI治疗次数、RAI累计剂量）、临床病理学特征（如肿瘤大小、病理学类型、T分期、N分期、M分期、是否RAIR）及末次随访状态等基本特征差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

进一步分析占比最高的15例RET融合与临床

特征的关系，*NCOA4/RET*阳性患儿远处转移比例（8/9，88.9%）高于其他形式融合（2/6，33%， $P=0.089$ ）；其T₃₋₄期占66.7%（6/9），而其他形式*RET*融合患儿则以T₁₋₂期为主（4/6，66.7%），提示*NCOA4/RET*在DTC侵袭性方面具有驱动作用。此外，本队列中RAIR-DTC患儿的突变仍以*NCOA4/RET*融合为主（5/8）（图2）。

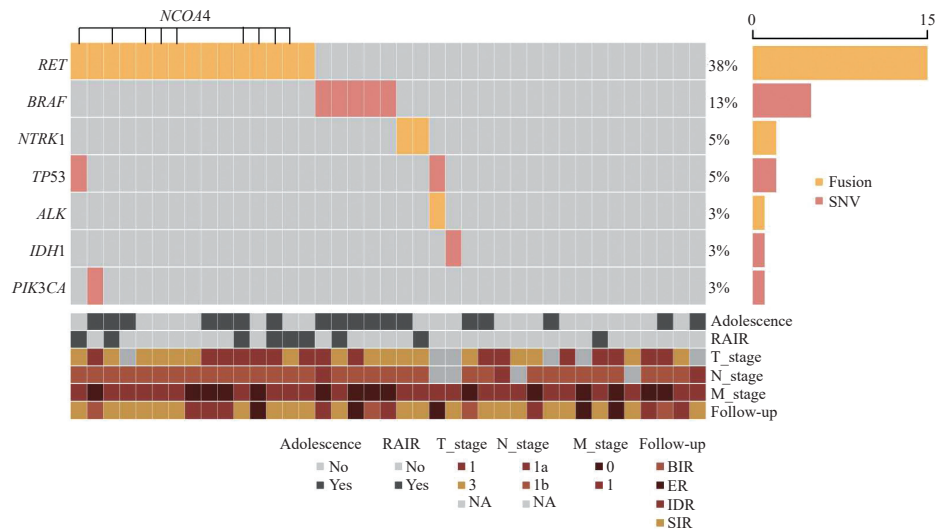


图2 39例儿童及青少年甲状腺癌患者基因及临床特征分布

Fig. 2 Distribution of gene and clinical characteristics in 39 Children and adolescent thyroid cancer patients

SNV: Single nucleotide variants.

3 讨论

受限于儿童及青少年DTC较低的发病率，针对这一群体的临床研究证据相对有限。现有研究^[13]显示，儿童及青少年DTC相较于成人而言更具侵袭性，基因背景也存在明显差异，主要以融合基因变异为主，然而目前有关中国患儿基因分子特征的证据相对匮乏。相较于其他研究，本研究队列患儿可及数据中超半数者T分期≥3期，91.4%的患儿存在颈侧区淋巴结转移，远处转移率高达61.5%^[8, 10, 16]。不同于既往研究中绝大多数DTC患儿对¹³¹I治疗反应良好的特点，本队列局部晚期或转移性患儿中91.7%的远处转移患儿经¹³¹I治疗后在末次随访时呈对¹³¹I治疗反应不佳的SIR状态，且37.5%的远处转移患儿已呈碘抵抗的RAIR状态^[7, 9, 17]，提示局部晚期或转移性儿

童及青少年DTC的预后并不容乐观，深入探究并识别这部分患儿的疾病特征很有必要。

分子背景的差异可能是导致DTC侵袭性差异的深层原因。融合突变为儿童及青少年DTC中最主要的分子事件，具有更强的侵袭性，其中*RET*融合发生频率最高，而点突变频率则明显低于成人队列，以*BRAF* V600E点突变（0%~63%）最常见^[18-22]。现有研究^[19]认为，*RET*重排会持续激活下游丝裂原激活蛋白激酶（mitogen-activation protein kinase, MAPK）信号转导通路，导致甲状腺肿瘤的发生、发展，与甲状腺外侵犯、淋巴结/远处转移、高危病理学亚型及不良预后等相关。整体来看，本队列中DTC驱动事件发生频率与国外最新报道相符，*RET*融合检出率最高（38.4%），以*NCOA4/RET*重排形式最为多见（23.1%），本研究中的*CCDC6/RET*亚型相对较

少(10.3%)^[10, 12]。在上述亚型分布差异的提示下细化*RET*变异患儿分组,发现*NCOA4/RET*融合阳性肿瘤表现出更强的侵袭性,多数*NCOA4/RET*融合阳性患儿为T_{3,4}期,远处转移比例亦高于其他类型的*RET*融合(88.9% vs 33.3%)。儿童RAIR状态在其他研究中相对罕见,多为个案报道^[16, 23],而本研究RAIR-DTC患儿则多达23.1%,其中55.6%的RAIR-DTC患儿呈*NCOA4/RET*融合突变,提示*NCOA4/RET*融合突变这一分子事件可能与DTC对¹³¹I疗效反应不佳及侵袭性高度相关。同时,高*NCOA4/RET*占比亦佐证了本队列患儿病情偏重的特点。除*RET*融合突变外,本队列中*BRAF* V600E突变为最常见的点突变形式(12.8%),患儿确诊年龄均大于13岁,显示出与较大年龄相关的趋势,与现有研究^[21, 24]结果基本一致。此外,本队列RAIR-DTC患儿的其他突变形式(*NTRK*融合、*TP53*、*STRN/ALK*重排等)均可见于既往儿童及青少年RAIR-DTC患者的个案报道^[19, 25-27],然而受小样本量及低发生率限制,其与儿童及青少年DTC的摄碘、发生、发展等表现的关系及机制仍待更大样本量的研究进一步验证。

虽然大多数儿童及青少年DTC对¹³¹I治疗的反应较理想,但其较高的辐射敏感性所致的继发肿瘤可能性及并发症(唾液腺损伤、生殖系统损伤、骨髓抑制、肺纤维化等)也不容忽视^[28]。因此,如何平衡风险与获益、识别合适的治疗对象,避免过度治疗,是当下¹³¹I治疗的难点及重点,而基因突变特征或可成为个体化¹³¹I治疗方案决策中的重要依据。虽然本研究受样本量小、缺失数据偏多、随访时间短等限制,但仍观察到与国际最新研究基本一致的分布趋势,且进一步分析突变亚型与临床病理学特征后发现*NCOA4/RET*阳性肿瘤的高侵袭性倾向,提示细化基因突变分层在儿童及青少年甲状腺癌个体化诊疗中的重要价值。

综上所述,本研究使用二代测序技术检测了局部晚期或转移性儿童及青少年DTC的基因突变,初步描绘了该队列患儿的基因特征。*NCOA4/RET*是最常见的突变亚型,与肿瘤

侵袭性、远处转移及RAIR-DTC高度相关。这一结果初步提示细化基因突变分层在儿童及青少年DTC尤其是局部晚期或转移性患儿临床管理中的意义。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] WARD E, DESANTIS C, ROBBINS A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2): 83-103.
- [2] MILLER K D, FIDLER-BENAOUDIA M, KEEGAN T H, et al. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(6): 443-459.
- [3] BERNIER M O, WITHROW D R, BERRINGTON DE GONZALEZ A, et al. Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998-2013 [J]. Cancer, 2019, 125(14): 2497-2505.
- [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] ALZHRANI A S, MURUGAN A K, QASEM E, et al. Single point mutations in pediatric differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2017, 27(2): 189-196.
- [6] HAY I D, JOHNSON T R, KAGGAL S, et al. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4 432 patients consecutively treated at the mayo clinic during eight decades (1936-2015) [J]. World J Surg, 2018, 42(2): 329-342.
- [7] PAWELCZAK M, DAVID R, FRANKLIN B, et al. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following ¹³¹I treatment: a systematic review [J]. Thyroid, 2010, 20(10): 1095-1101.
- [8] ALZHRANI A S, ALSWAILEM M, MORIA Y, et al. Lung metastasis in pediatric thyroid cancer: radiological pattern, molecular genetics, response to therapy, and outcome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(1): 103-110.
- [9] BIKO J, REINERS C, KREISSL M C, et al. Favourable course of disease after incomplete remission on (131)I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(4): 651-655.
- [10] CORDIOLI M I, MORAES L, CURY A N, et al. Are we really at the dawn of understanding sporadic pediatric thyroid carcinoma? [J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(6): R311-R324.
- [11] ALZHRANI A S, QASEM E, MURUGAN A K, et al. Uncommon *TERT* promoter mutations in pediatric thyroid

- cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(2): 235–241.
- [12] ALZHRANI A S, ALSWAILEM M, ALSWAILEM A A, et al. Genetic alterations in pediatric thyroid cancer using a comprehensive childhood cancer gene panel [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10): 3324–3334.
- [13] GUO K, QIAN K, SHI Y, et al. Clinical and molecular characterizations of papillary thyroid cancer in children and young adults: a multicenter retrospective study [J]. *Thyroid*, 2021, 31(11): 1693–1706.
- [14] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [15] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1–133.
- [16] GALUPPINI F, VIANELLO F, CENSI S, et al. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric age: genetic and clinical scenario [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 552.
- [17] 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.
- [18] SATAPATHY S, BAL C. Genomic landscape of sporadic pediatric differentiated thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2022. Online ahead of print.
- [19] RANGEL-POZZO A, SISDELLI L, CORDIOLI M I V, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma and nuclear architecture: an overview comparing pediatric and adult populations [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3146.
- [20] NIKIFOROV Y E, ROWLAND J M, BOVE K E, et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(9): 1690–1694.
- [21] GERTZ R J, NIKIFOROV Y, REHRAUER W, et al. Mutation in *BRAF* and other members of the MAPK pathway in papillary thyroid carcinoma in the pediatric population [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(2): 134–139.
- [22] FRANCO A T, RICARTE-FILHO J C, LAETSCH T W, et al. Oncogene-specific inhibition in the treatment of advanced pediatric thyroid cancer [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(18): e152696.
- [23] PEKOVA B, SYKOROVA V, DVORAKOVA S, et al. *RET*, *NTRK*, *ALK*, *BRAF* and *MET* fusions in a large cohort of pediatric papillary thyroid carcinomas [J]. *Thyroid*, 2020, 30(12): 1771–1780.
- [24] OISHI N, KONDO T, NAKAZAWA T, et al. Frequent *BRAF* V600E and absence of *TERT* promoter mutations characterize sporadic pediatric papillary thyroid carcinomas in Japan [J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28(2): 103–111.
- [25] NIKIFOROV Y E, NIKIFOROVA M N, GNEPP D R, et al. Prevalence of mutations of ras and p53 in benign and malignant thyroid tumors from children exposed to radiation after the Chernobyl nuclear accident [J]. *Oncogene*, 1996, 13(4): 687–693.
- [26] SMIDA J, ZITZELSBERGER H, KELLERER A M, et al. p53 mutations in childhood thyroid tumours from Belarus and in thyroid tumours without radiation history [J]. *Int J Cancer*, 1997, 73(6): 802–807.
- [27] MALAGUARNERA R, VELLA V, VIGNERI R, et al. p53 family proteins in thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(1): 43–60.
- [28] MARTI J L, JAIN K S, MORRIS L G T. Increased risk of second primary malignancy in pediatric and young adult patients treated with radioactive iodine for differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2015, 25(6): 681–687.

(收稿日期: 2022-04-15 修回日期: 2022-05-04)