

· 论著 ·

儿童和青少年甲状腺癌的临床病理特点及预后影响因素研究



全文二维码

林静 赵洁

解放军空军军医大学西京医院甲乳血管外科, 西安 710032

通信作者: 赵洁, Email: zjiejrxgwk@sina.com

【摘要】 目的 探讨儿童及青少年甲状腺癌与成人甲状腺癌临床病理特征的差异, 分析儿童及青少年甲状腺癌的基因突变情况、预后情况及其危险因素。 **方法** 本研究为回顾性研究, 纳入 2007 年 6 月至 2021 年 12 月空军军医大学西京医院收治的 84 例儿童及青少年 (≤ 20 岁) 甲状腺癌患者为观察组, 纳入医院同期收治的 100 例成人甲状腺癌患者为对照组, 分析两组患者临床病理特征。根据观察组患者 *BRAFV600E* 基因突变情况分为突变组和野生组, 分析 *BRAFV600E* 基因突变与观察组患者临床病理特征的相关性。根据观察组患者是否复发分为复发转移组和无复发转移组, 分析影响观察组患者复发转移的危险因素。 **结果** 观察组 84 例患者与对照组 100 例患者相比, 两组在多发病灶 (36.9% 比 22.0%)、双侧病灶 (34.5% 比 11.0%)、病理诊断 (甲状腺乳头状癌 81.0% 比 31.5%; 甲状腺微小乳头状癌 11.9% 比 60.5%; 其他 7.1% 比 0%)、淋巴转移 (67.9% 比 42.0%) 方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在性别 (男性 22.6% 比 28.0%; 女性 77.4% 比 72.0%)、血型 (A 型 38.1% 比 26.0%; B 型 21.4% 比 30.0%; AB 型 35.7% 比 36.0%; O 型 4.8% 比 8.0%)、手术类型 (全切手术 84.5% 比 80.0%; 部分/近全切 15.5% 比 20.0%)、*BRAFV600E/TERT/NRAS* 基因突变方面差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者中, 存在 *BRAFV600E* 基因突变的患者淋巴结转移率显著高于无 *BRAFV600E* 基因突变患者 ($\chi^2 = 6.497, P = 0.011$)。随访发现, 观察组 11 例出现复发转移, 对照组无一例复发, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。多因素分析结果显示, 与 ≤ 10 岁患者相比, 11 ~ 20 岁的患者术后无进展生存时间明显延长 ($P = 0.014$)。随访至 2022 年 10 月 31 日, 两组均无一例死亡。 **结论** 儿童及青少年甲状腺癌多发病灶、双侧病灶及淋巴结转移比例明显高于成人甲状腺癌, 甲状腺微小乳头状癌的比例明显低于成人甲状腺癌; 儿童及青少年甲状腺癌中有 *BRAFV600E* 突变者的淋巴结转移率显著高于无 *BRAFV600E* 突变者; 年龄是儿童及青少年甲状腺癌患者无复发生存的独立影响因素。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 青少年; 病理学; 预后

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202019-011

Clinicopathological features and prognoses for thyroid carcinoma in children and adolescents

Lin Jing, Zhao Jie

Department of Thyroid, Breast & Vascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Zhao Jie, Email: zjiejrxgwk@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the clinicopathologic differences between thyroid cancer (TC) in children and adolescents versus adults and examine gene mutation, prognosis and risk factors of TC in children and adolescents. **Methods** For this retrospective study, 84 TC children and adolescents aged ≤ 20 years hospitalized from June 2007 to December 2021 were included as observation group while 100 adult TC in-patients during the same period as control group. The similarities and differences of clinicopathological characteristics between two groups were compared. According to the status of gene mutation in observation group, they were divided into *BRAFV600E* gene mutation and wild groups. Correlation was examined between *BRAFV600E* mutation and clinicopathologic features of TC children and adolescents. Observation group were divided into recurrence and metastasis group and non-recurrence and metastasis group according to whether or not there was recurrence or not. And the risk factors affecting the recurrence and metastasis of TC in children and adolescents were ex-

plored by univariate and multivariate analyses. **Results** The number of multiple lesions (36.9% vs. 22.0%), the number of bilateral lesions (34.5% vs. 11.0%), pathological diagnosis (81.0% vs. 31.5% for papillary thyroid carcinoma; Thyroid micropapillary carcinoma 11.9% vs. 60.5%; Other 7.1% vs. 0%), lymphatic metastasis (67.9% vs. 42.0%) were statistically significant ($P < 0.05$), and gender (22.6% vs. 28.0%; Female 77.4% vs. 72.0%), blood type (A 38.1% vs. 26.0%; Type B 21.4% vs. 30.0%; Type AB 35.7% vs. 36.0%; Type O 4.8% vs. 8.0%), type of surgery (total resection 84.5% vs. 80.0%); There was no significant difference in BRAFV600E/TERT/NRAS mutation ($P > 0.05$). In the observation group, the lymph node metastasis rate in patients with BRAFV600E gene mutation was significantly higher than that in patients without BRAFV600E gene mutation ($\chi^2 = 6.497, P = 0.011$). Follow-up showed that 11 patients in the observation group had recurrence and metastasis after operation, while none in the control group. The recurrence and metastasis rate in the observation group was 13.1% higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The observation group was divided into recurrence and metastasis group and no recurrence and metastasis group. The results of multivariate analysis showed that age was an independent influencing factor for postoperative recurrence and metastasis ($P = 0.014$). Follow-up to October 31, 2022, 84 cases in the observation group and 100 cases in the control group had no death. **Conclusion** The proportion of multiple lesions, bilateral lesions and lymph node metastasis is significantly higher in children and adolescents with TC than that in adults with TC. The proportion of papillary thyroid microcarcinoma is significantly lower than that in adults with TC. Lymph node metastasis rate in children and adolescents with TC with BRAFV600E mutation is significantly higher than that in wild-type patients. And age is an independent factor affecting recurrence-free survival in children and adolescents with TC.

[Key words] Thyroid Neoplasms; Adolescent; Pathology; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202019-011

作为最常见的头颈部恶性肿瘤,甲状腺癌已成为发病率上升速度最快的恶性肿瘤之一^[1]。根据病理分型,甲状腺癌可分为乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌^[2]。儿童及青少年作为甲状腺癌的特殊发病人群,仅占有甲状腺癌患者的 1.8% 左右,而小于 10 岁的儿童甲状腺癌更少见^[3-4]。得益于早期诊断技术的进步,近 3 年来儿童及青少年甲状腺癌发病率有明显升高趋势^[5]。与成人甲状腺癌不同,儿童及青少年甲状腺癌具有早期不易被发现、侵袭性强、易转移的特点^[6-7]。对该类患者认识不充分可能造成治疗不足或过度治疗,进而对患者生理、心理和社会能力的发展产生不良影响。因此,应当积极倡导儿童及青少年甲状腺癌规范化诊治的研究和普及^[8]。本研究旨在分析儿童及青少年甲状腺癌的临床病理特点及预后,初步探索其与成人甲状腺癌的异同,并分析儿童及青少年甲状腺癌的基因突变情况、预后情况及其危险因素,为指导儿童及青少年甲状腺癌的临床决策和预后判断提供参考。

资料与方法

一、临床资料

本研究为回顾性研究,纳入 2007 年 6 月至

2021 年 12 月空军军医大学西京医院收治的 84 例儿童及青少年 (≤ 20 岁) 甲状腺癌患者作为观察组^[9]。纳入标准: ①年龄 ≤ 20 岁; ②诊断符合美国甲状腺协会儿童甲状腺癌诊疗指南; ③经组织学或病理学确定为甲状腺癌; ④首次诊断为甲状腺癌; ⑤患者本人或监护人 (年满 18 岁患者自行签署,未成年患者由监护人签署) 签署知情同意书。排除标准: ①临床资料不全; ②缺少随访信息; ③合并其他肿瘤; ④非原发性甲状腺癌。纳入空军军医大学西京医院同期收治的 100 例成人甲状腺癌患者为对照组。纳入标准: ①年龄 > 20 岁; ②经组织学或病理学诊断为甲状腺癌; ③首次诊断甲状腺癌,分期不限; ④患者充分知情并签署知情同意书。排除标准同上。收集所有纳入患者年龄、性别、血型、组织病理分型、影像学特征 (肿瘤位置、病灶数量、病灶大小、有无转移)、手术方式、术后转移或复发情况、生存情况等临床资料,分析两组患者临床病理特征的异同。将观察组患者根据 BRAFV600E 基因突变情况分为突变组和野生组,分析 BRAFV600E 突变与观察组患者临床病理特征的相关性。根据观察组患者是否复发分为复发转移组和无复发转移组。术后转移或复发时间定义为患者接受手术到发现转移灶或复发灶的时间。本研究方案经空军军医大学西京

医院伦理委员会审批通过(XJLL-KY-20220428),患儿家属均签署知情同意书。

二、病理诊断

甲状腺癌诊断结果由至少 2 名病理专业人员参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)甲状腺癌诊断标准得出,分为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid cancer, FTC)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)以及甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)。

三、基因突变检测

由本院病理科利用相应试剂盒对甲状腺癌常见突变基因 *BRAFV600E*、*TERT* 以及 *NRAS* 进行检测。① *BRAFV600E* 基因突变检测:采用 ADx®-*BRAF* 基因突变检测试剂盒(厦门艾德生物科技有限公司)进行 *BRAFV600E* 的免疫组织化学检测。经过 DNA 提取、裂解、收集、洗涤及洗脱后,使用实时定量基因扩增荧光检测系统(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)对提取 DNA 进行质量控制^[10]。② *TERT* 基因突变检测:采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术鉴定 *TERT* 启动子 *C228T* 和 *C250T* 突变。正向引物为 5'-agtggattcgggcacaga-3', 反向引物为 5'-CAGCGCTGCCTGAACTC-3'。PCR 循环条件设置为:95 °C 5 min × 1 循环;95 °C 25 s、64 °C 20 s、72 °C 20 s, × 15 循环;93 °C 25 s、60 °C 35 s、72 °C 20 s × 31 循环。电泳后使用 ABI3500xl Dx 基因分析仪(Thermo Fisher, USA)对 PCR 产物进行 Sanger 测序^[11]。③ *NRAS* 基因突变检测:DNA 分离后,通过 AmoyDx® *NRAS* 突变检测试剂盒(Amoy Diagnostics, Xiamen, China)进行 *NRAS* 突变检测。向 PCR 主混合物中加入 5 μL DNA, 荧光探针、PCR 缓冲液和 DNA 聚合酶。PCR 循环条件同上,PCR 实验在 ABI 7500 实时仪(Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)上进行。从 FAM(5/6-羧基荧光素, 6-carboxy-fluorescein)和 HEX(六氯-6-甲基荧光素, 5-hexachloro-fluorescein)通道收集荧光信号,根据 FAM Ct 值确定 *NRAS* 突变试验^[12]。

四、随访

随访时间节点为术后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年、2 年和 5 年,观察患者术后有无肿瘤复发和转移,本次随访截止日期为 2022 年 10 月 31 日。同时设立肿瘤随访门诊,以及时获取术后复查患者的诊疗信息。

五、统计学处理

应用 SPSS 23.0 和 GraphPad Prism 版本 5 进行

统计学分析。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以相对数、构成比或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用 Kaplan-Meier 生存分析方法绘制生存曲线,多因素分析使用 Cox 回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基本情况

观察组 84 例患者与对照组 100 例患者相比,两组在病灶特征、病理诊断、淋巴结转移方面差异有统计学意义($P < 0.05$),在性别、血型、手术类型、*BRAFV600E*、*TERT*、*NRAS* 基因突变方面差异没有统计学意义($P > 0.05$),见表 1。两组患者性别分布基本一致,女性发病率显著高于男性;观察组患者多发病灶、双侧病灶及淋巴结转移比例明显高于对照组;两组患者病理诊断均以甲状腺乳头状癌居多,但观察组甲状腺微小乳头状癌的比例明显低于对照组。

二、两组患者基因突变情况

BRAFV600E、*TERT* 及 *NRAS* 基因是甲状腺癌最为典型的突变基因。表 1 显示,观察组和对照组患者 *BRAFV600E* 突变率相似,观察组 *BRAFV600E* 突变率为 82.1%,对照组 *BRAFV600E* 突变率为 84.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。*NRAS* 基因在观察组和对照组患者中的突变率分别为 1.2% 和 1.0%,突变类型为 *NRAS* Exon3 Q61X 突变, Ct 值分别为 20.62 和 25.1。*TERT* 基因在对照组的突变率为 2.0%,主要突变类型为位于 ATG 翻译起始位点上游(-124, -146)处的 *TERT* 启动子区 *C228T* 突变;观察组未见 *TERT* 基因突变。

按照 *BRAFV600E* 基因突变情况将 84 例观察组患者分为突变组($n = 69$)和野生组($n = 15$),分析发现突变组淋巴结转移发生率显著高于野生组($\chi^2 = 6.497, P = 0.011$)。见表 2。

三、观察组患者复发转移情况及影响因素

随访发现,观察组 84 例甲状腺癌患者手术后无复发生存 73 例,11 例复发转移,复发转移率为 13.1%(11/84);对照组 100 例甲状腺癌患者无一例复发;观察组复发转移率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

11 例复发转移的观察组患者均为分化型甲状腺癌,复发转移时间为术后(12.05 ± 11.63)个月。转移部位包括肺部(5/11)、胸壁(2/11)、骨骼肌(1/

11) 和脉管癌栓(3/11)。根据是否复发将观察组患者分为复发转移组和无复发转移组。单因素分析发现,年龄、性别和 *NRAS* 基因突变为观察组患者术后复发转移的危险因素($P < 0.05$),见表 3。与 ≤ 10

岁的患儿相比,11~20 岁的患者术后无进展生存率明显提高。男性患者无进展生存率低于女性,见图 1。多因素分析结果显示,年龄是术后复发转移的独立影响因素($P = 0.014$),见表 4。

表 1 儿童及青少年甲状腺癌与成人甲状腺癌临床资料对比[例(%)]

Table 1 Baseline profiles of thyroid carcinoma in children, adolescents and adults [n(%)]

分组	性别		血型				病灶数量	
	男	女	A	B	O	AB	单发病灶	多发病灶
观察组 (n = 84)	19 (22.6)	65 (77.4)	32 (38.1)	18 (21.4)	4 (4.8)	30 (35.7)	53 (63.1)	31 (36.9)
对照组 (n = 100)	28 (28.0)	72 (72.0)	26 (26.0)	30 (30.0)	8 (8.0)	36 (36.0)	78 (78.0)	22 (22.0)
χ^2 值	0.695		4.139				4.945	
P 值	0.404		0.247				0.026	
分组	病灶位置		病理诊断			淋巴结转移		
	单侧病灶	双侧病灶	PTC	PTMC	FTC/MTC	是	否	
观察组 (n = 84)	55 (65.5)	29 (34.5)	68 (81.0)	10 (11.9)	6 (7.1)	57 (67.9)	27 (32.1)	
对照组 (n = 100)	89 (89.0)	11 (11.0)	34 (39.5)	52 (60.5)	0	42 (42.0)	58 (58.0)	
χ^2 值	14.849		45.768			12.280		
P 值	<0.001		<0.001			<0.001		
分组	手术类型		BRAFV600E 基因突变		TERT 基因突变		NRAS 基因突变	
	完全切除	部分/近全切	突变型	野生型	突变型	野生型	突变型	野生型
观察组 (n = 84)	71 (84.5)	13 (15.5)	69 (82.1)	15 (17.9)	0	84 (100)	1 (1.2)	83 (98.8)
对照组 (n = 100)	80 (80.0)	20 (20.0)	84 (84.0)	16 (16.0)	2 (2.0)	98 (98.0)	1 (1.0)	99 (99.0)
χ^2 值	0.635		0.112		1.698		0.015	
P 值	0.426		0.737		0.192		0.901	

注 PTC:甲状腺乳头状癌; PTMC:甲状腺微小乳头状癌; MTC:甲状腺髓样癌; FTC:甲状腺滤泡状癌

表 2 有无 *BRAFV600E* 突变与儿童及青少年甲状腺癌临床病理特征的关系[例(%)]

Table 2 Association of *BRAFV600E* mutation with clinic-pathological features for thyroid carcinoma in children and adolescents [n(%)]

分组	性别		年龄(岁)		血型				病灶数量	
	男	女	≤10	11~20	A	B	O	AB	单发病灶	多发病灶
突变组 (n=69)	13(18.8)	56(81.2)	13(18.8)	56(81.2)	25(36.2)	16(23.2)	25(36.2)	3(4.3)	41(59.4)	28(40.6)
野生组 (n=15)	6(40.0)	9(60.0)	2(13.3)	13(86.7)	7(46.7)	2(13.3)	5(33.3)	1(6.7)	12(80.0)	3(20.0)
χ ² 值	3.152		0.255		1.079				2.241	
P 值	0.076		0.614		0.782				0.134	

分组	病灶位置		病理诊断			淋巴结转移		NRAS 基因突变	
	单侧病灶	双侧病灶	PTC	PTMC	FTC/MTC	是	否	突变型	野生型
突变组 (n=69)	44(63.8)	25(36.2)	56(81.2)	8(11.6)	5(7.2)	51(73.9)	18(26.1)	1(1.4)	68(98.6)
野生组 (n=15)	11(73.3)	4(26.7)	12(80.0)	2(13.3)	1(6.7)	6(40.0)	9(60.0)	0	15(100.0)
χ ² 值	0.499		0.039			6.497		0.220	
P 值	0.480		0.981			0.011		0.639	

注 PTC:甲状腺乳头状癌; PTMC:甲状腺微小乳头状癌; MTC:甲状腺髓样癌; FTC:甲状腺滤泡状癌

表 3 儿童及青少年甲状腺癌复发及转移的影响因素分析(例)

Table 3 Univariate analysis of prognostic factors for recurrent thyroid cancer in children and adolescents(*n*)

项目	总例数	总体生存	无进展生存	项目	总例数	总体生存	无进展生存
总体预后	84	84	73	手术类型			
年龄(岁)				全切	71	71	63
≤10	14	14	9	部分/近全切	13	13	10
>10	70	70	64	χ^2 值			1.347
χ^2 值			7.553	<i>P</i> 值			0.246
<i>P</i> 值			0.006	<i>BRAFV600E</i> 基因			
性别				突变	69	69	62
男	19	19	14	野生型	15	15	11
女	65	65	59	χ^2 值			2.955
χ^2 值			3.771	<i>P</i> 值			0.086
<i>P</i> 值			0.050	<i>TERT</i> 基因			
血型				突变	0	0	0
A	32	32	27	野生型	84	84	73
B	18	18	16	χ^2 值			—
AB	4	4	3	<i>P</i> 值			—
O	30	30	27	<i>NRAS</i> 基因			
χ^2 值			0.993	突变	1	1	0
<i>P</i> 值			0.803	野生型	83	83	73
病灶数量				χ^2 值			6.716
单发病灶	53	53	46	<i>P</i> 值			0.010
多发病灶	31	31	27	淋巴结转移			
χ^2 值			0.002	是	57	57	49
<i>P</i> 值			0.968	否	27	27	24
病理诊断结果				χ^2 值			0.138
PTC	68	68	60	<i>P</i> 值			0.711
PTMC	10	10	8	病灶位置			
FTC	5	5	5	单侧病灶	55	55	47
MTC	1	1	1	双侧病灶	29	29	26
χ^2 值			0.592	χ^2 值			0.294
<i>P</i> 值			0.744	<i>P</i> 值			0.587

表 4 儿童及青少年甲状腺癌术后复发转移的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of postoperative recurrence for thyroid carcinoma in children and adolescent

影响因素	回归系数(β)	标准误(SE)	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	HR(95% CI) 值
年龄	1.990	0.808	6.067	0.014	7.313(1.502,35.615)
性别	0.966	0.791	1.490	0.222	2.628(0.557,12.393)
NRAS 突变	13.753	3 190.07	0.000	0.997	—
病灶位置	2.859	0.833	2.475	0.116	0.608(0.327,1.130)
病灶数量	0.039	0.049	0.615	0.433	1.040(0.943,1.145)
淋巴结转移	-0.946	0.358	6.960	0.106	0.301(0.070,1.289)

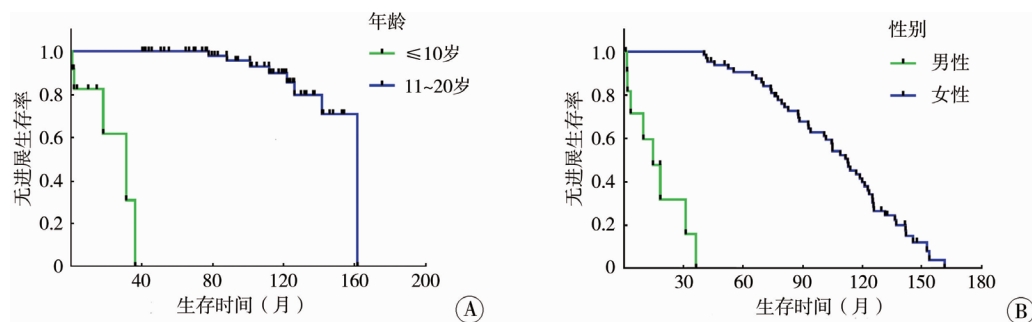
四、患者生存情况

随访至 2022 年 10 月 31 日,观察组 84 例、对照组 100 例均无一例死亡。

讨 论

儿童及青少年甲状腺癌较为罕见,且与成人甲状腺癌不同,儿童及青少年甲状腺结节通常没有明

显的临床症状,很少出现声音嘶哑、呛咳及其他症状^[12]。儿童及青少年甲状腺癌的病理学分类同样基于 WHO 标准^[13]。其诊疗方案基本遵循成人甲状腺癌诊疗指南,但成人指南并不完全适用于该类患者。自 2015 年美国甲状腺协会发表该指南以来,关于儿童和青少年甲状腺结节评价和管理的文献数量有了显著增加,充分说明了解儿童及青少年甲状腺癌的临床特征、预后情况及其影响因素对实现



注 A:年龄与 PFS 的关系($P < 0.001$); B:性别与 PFS 的关系($P < 0.001$)

图 1 儿童及青少年甲状腺癌患者术后无进展生存曲线

Fig.1 Univariate analysis of PFS survival curves for thyroid carcinoma in children and adolescents

该类特殊人群的科学诊治至关重要^[14]。

一般来说,儿童及青少年甲状腺癌的流行病学、病理组织学特征与成人没有明显不同。2000—2018 年美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER)收录的数据显示,儿童及青少年甲状腺癌的发病率逐年增加,女性发病率显著高于男性,病理诊断以甲状腺乳头状癌居多。与 SEER 数据库基本一致,空军军医大学西京医院近 16 年收治的儿童及青少年甲状腺癌患者中女性发病人数显著多于男性,绝大多数诊断为甲状腺乳头状癌。不同的是,儿童及青少年甲状腺癌的发病率更低,侵袭性更强,易出现颈部淋巴结转移及远处转移^[15]。本研究发现,儿童及青少年甲状腺癌肿瘤体积往往更大,甲状腺微小乳头状癌的比例远低于成人甲状腺癌患者,且双侧病灶及淋巴结转移比例高于成人甲状腺癌患者。

关于儿童及青少年甲状腺癌患者预后,本中心报道数据与 SEER 数据库结果基本一致,复发转移部位主要有肺、胸壁、骨骼肌以及脉管。然而,儿童及青少年甲状腺癌预后不良的危险因素国内外报道结果存在差异。2020 年,Nejre 等^[16]研究发现治疗后甲状腺球蛋白水平及甲状腺癌Ⅳ期为预后不良的危险因素。Wang 等^[17]认为年龄、胞外侵犯是儿童及青少年分化型甲状腺癌复发的危险因素。2021 年,Thomas 等^[18]研究发现淋巴结转移和肿瘤大小是儿童及青少年甲状腺癌的危险因素。本研究团队前期分析 SEER 数据库发现,年龄、性别和淋巴结转移是影响儿童及青少年甲状腺癌患者预后的危险因素。本研究结果提示,仅年龄(≤ 10 岁)是儿童及青少年甲状腺癌患者术后复发转移的独立危险因素。这可能与本研究纳入的样本量较少有关,对于儿童及青少年甲状腺癌预后影响因素的研究仍需更多证据支持。

分子生物学检查可能对预后预测具有很好的辅助价值,如 *BRAF*、*TERT* 以及 *NRAS* 基因均可用于预测甲状腺癌预后^[19-22]。Henke 等^[23]发现,儿童及青少年甲状腺癌患者 *BRAFV600E* 突变比例与成人甲状腺癌患者十分接近。本研究发现儿童及青少年甲状腺癌、成人甲状腺癌 *BRAFV600E* 基因突变率分别为 82.1% 和 84.0%,与报道一致。此外,在成人甲状腺癌中,*BRAFV600E* 基因突变已被广泛报道与甲状腺癌侵袭性呈正相关。本研究发现 *BRAFV600E* 基因突变的儿童及青少年甲状腺癌患者淋巴结转移发生率显著高于野生组患者。*TERT* 及 *NRAS* 基因突变频率极低,需扩大样本量后再行分析,多基因联合诊疗手段或许对预后预测更具价值。

本研究虽然基本达到了预期的研究目的,但仍存在一定局限。首先,本研究为单中心回顾性研究,样本量少,难以消除偏倚因素;其次,本研究中部分患者随访时间较短,远期生存情况数据仍有待更新;今后我们将扩大样本量,并做好定期随访,验证儿童及青少年甲状腺癌患者的总体生存情况并分析其影响因素。

综上所述,儿童及青少年甲状腺癌发病率呈逐年增加的趋势;与成人甲状腺癌一致,女性发病率显著高于男性,绝大多数病理结果为甲状腺乳头状癌。儿童及青少年甲状腺癌患者多发病灶、双侧病灶及淋巴结转移比例明显高于成人甲状腺癌患者,甲状腺微小乳头状癌的比例明显低于成人甲状腺癌患者。儿童及青少年甲状腺癌存在 *BRAFV600E* 突变的患者淋巴结转移发生率显著高于野生组患者,术后复发转移发生率显著高于成人甲状腺癌患者,年龄是影响其无复发生存情况的独立影响因素。*TERT* 及 *NRAS* 基因突变在儿童及青少年甲状腺癌诊治中的临床意义仍需更多证据支持。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 赵洁和林静负责研究的设计、实施和起草文章;林

静进行病例数据收集及分析;赵洁负责研究设计与酝酿,并对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Schmidt Jensen J, Grønhoj C, Mirian C, et al. Incidence and survival of thyroid cancer in children, adolescents, and young adults in Denmark; a nationwide study from 1980 to 2014 [J]. *Thyroid*, 2018, 28(9): 1128-1133. DOI: 10.1089/thy.2018.0067.
- [2] 霍诗睿, 张波. 影响甲状腺癌发生的社会环境因素分析 [J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(4): 24-27. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.007.
Huo SR, Zhang B. Analysis of social environmental factors affecting the occurrence of thyroid cancer [J]. *J Med Res*, 2021, 50(4): 24-27. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.007.
- [3] Bauer AJ, Francis GL. Evaluation and management of thyroid nodules in children [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(4): 536-544. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000364.
- [4] 宗雨晴, 李凯. 儿童分化型甲状腺癌的治疗进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2018, 17(7): 552-557. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.07.017.
Zong YQ, Li K. Recent advances in the treatment of differentiated thyroid cancer in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2018, 17(7): 552-557. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.07.017.
- [5] Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Colombet M, et al. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents; a population-based study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(3): 144-152. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30401-0.
- [6] 王龙昊, 向明亮. 儿童甲状腺癌诊断治疗进展 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 41(1): 35-38, 51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2017.01.009.
Wang LH, Xiang ML. Recent advances in diagnosis and treatment of thyroid carcinoma in children [J]. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 41(1): 35-38, 51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2017.01.009.
- [7] Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(9): 723. DOI: 10.3390/genes10090723.
- [8] 王龙, 付金蓉, 邱建. 儿童和青少年甲状腺癌临床管理的研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(11): 1268-1272. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003123.
Wang L, Fu JR, Kuang J. Research advances in clinical management of thyroid cancer in children and adolescents [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2022, 47(11): 1268-1272. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003123.
- [9] Shukla N, Osazuwa-Peters N, Megwalu UC. Association between age and nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 165(1): 43-49. DOI: 10.1177/0194599820966995.
- [10] 赵洁, 黄美玲, 凌瑞, 等. 儿童及青少年甲状腺癌的临床病理特点及 BRAFV600E 突变 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(7): 1120-1124. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.07.014.
Zhao J, Huang ML, Ling R, et al. Clinicopathological features, BRAFV600E mutation rate and its clinical correlation for thyroid carcinoma in children and adolescent [J]. *J Mod Oncol*, 2020, 28(7): 1120-1124. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.07.014.
- [11] Huang ML, Yan CJ, Xiao JJ, et al. Relevance and clinicopathologic relationship of BRAF V600E, TERT and NRAS mutations for papillary thyroid carcinoma patients in Northwest China [J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1): 74. DOI: 10.1186/s13000-019-0849-6.
- [12] Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al. Pediatric thyroid carcinoma; incidence and outcomes in 1753 patients [J]. *J Surg Res*, 2009, 156(1): 167-172. DOI: 10.1016/j.jss.2009.03.098.
- [13] de Souza Reis R, Gatta G, de Camargo B. Thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults in Brazil; a report from 11 population-based cancer registries [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0232416. DOI: 10.1371/journal.pone.0232416.
- [14] Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26(5): 266-274. DOI: 10.1097/MED.0000000000000495.
- [15] Liu J, Wang Y, Zhang B. Advances in diagnosis and treatment of thyroid cancer in children and adolescents [J]. *ACTA ACADEMIAE MEDICINAE SINICAE*, 2018, 40(6): 838-842. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.10303.
- [16] Negre Busó M, García Burillo A, Simó Perdigo M, et al. Long-term follow-up of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(11): 1431-1441. DOI: 10.1515/jpem-2020-0194.
- [17] Wang X, Wang XL. Prognostic analysis of recurrence in children and adolescents with differentiated thyroid cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(19): 2281-2286. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000910.
- [18] Thomas JK, Kurian JJ, Cherian AJ, et al. Papillary thyroid carcinoma in children; clinicopathological profile and outcomes of management [J]. *World J Surg*, 2021, 45(2): 496-506. DOI: 10.1007/s00268-020-05817-3.
- [19] Colombo C, Muzza M, Proverbio MC, et al. Impact of mutation density and heterogeneity on papillary thyroid cancer clinical features and remission probability [J]. *Thyroid*, 2019, 29(2): 237-251. DOI: 10.1089/thy.2018.0339.
- [20] Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, et al. TERT, BRAF, and NRAS in primary thyroid cancer and metastatic disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6): 1898-1907. DOI: 10.1210/jc.2016-2785.
- [21] Tobiás B, Halászslaki C, Balla B, et al. Genetic alterations in Hungarian patients with papillary thyroid cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(1): 27-33. DOI: 10.1007/s12253-015-9969-9.
- [22] Argyropoulou M, Veskoukis AS, Karanatsiou PM, et al. Low prevalence of TERT promoter, BRAF and RAS mutations in papillary thyroid cancer in the Greek population [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 347-354. DOI: 10.1007/s12253-018-0497-2.
- [23] Henke LE, Perkins SM, Pfeifer JD, et al. BRAF V600E mutational status in pediatric thyroid cancer [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(7): 1168-1172. DOI: 10.1002/pbc.24935.

(收稿日期: 2022-02-08)

本文引用格式: 林静, 赵洁. 儿童和青少年甲状腺癌的临床病理特点及预后影响因素研究 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(3): 260-266. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202019-011.

Citing this article as: Lin J, Zhao J. Clinicopathological features and prognoses for thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(3): 260-266. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202019-011.