

# 家族性非髓样甲状腺癌的研究进展

马钦莹<sup>1</sup>, 王晓武<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院乳腺甲状腺肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月20日

## 摘要

甲状腺癌是内分泌系统和头颈部最常见的恶性肿瘤, 占有恶性肿瘤的1%~2%。非髓样甲状腺癌是甲状腺滤泡细胞来源的分化型甲状腺癌, 约占所有甲状腺癌的90%。近年来随着甲状腺癌发病率的增加, 家族性甲状腺癌也比以往更为常见。

## 关键词

家族性非髓样甲状腺癌, 易感基因, 临床特点, 综述

# Research Progress in Familial Nonmedullary Thyroid Cancer

Qinying Ma<sup>1</sup>, Xiaowu Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Breast and Thyroid Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Thyroid cancer is the most common malignancy of the endocrine system and head and neck, accounting for 1% to 2% of all malignancies. Nonmedullary thyroid cancer is a differentiated thyroid cancer derived from thyroid follicular cells, accounting for about 90% of all thyroid cancers. With the increase in the incidence of thyroid cancer in recent years, familial thyroid cancer is also more common than ever.

\*通讯作者。

## Keywords

### Familial Nonmedullary Thyroid Cancer, Susceptibility Genes, Clinical Features, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤, 占所有恶性肿瘤的 1%~2% [1]。2020 年全球新发甲状腺癌病例数约为 58 万例, 发病率在所有癌症中列第 11 位, 预计 2030 年前后甲状腺癌将成为发病率位列第 4 的常见癌症[2]。家族性非髓样甲状腺癌(familial nonmedullary thyroid carcinoma, FNMTc)分为两种类型: 家族性肿瘤综合征和非综合征相关。在这篇综述中, 我们重点讨论非综合征相关 FNMTc 的定义、临床病理特征、遗传基因位点、儿童 FNMTc 的特点以及 FNMTc 继发第二恶性肿瘤的风险。

## 2. 非综合征型 FNMTc 定义

家族性非髓样甲状腺癌(FNMTc), 定义为是家族一级亲属间具有 2 个或 2 个以上的 NMTC 患者并排除头颈部射线暴露史[3]。然而, 这个定义存在争议。考虑到甲状腺癌在普通人群中的高患病率, 一个家族有 2 个或 2 个以上 NMTC 更为常见, 根据 Charkes 的研究[4], 如果同一家庭中只有 2 名 NMTC 患者, 那么这些患者不是散发病例的概率为 38%, 当家族中有 3 名或 3 名以上的成员时, 这一概率增加到 95% 以上。最近 Limor Muallem Kalmovich 等[5]报道了在 Assaf Harofeh 医疗中心接受甲状腺切除术的 465 例患者, FNMTc 和 SNMTc 组在人口统计学、组织病理学、TNM 分期、治疗和疾病结局方面没有显著差异。 $\geq 3$  人组 T2 和 T4 肿瘤分期分别为 25%和 8.3%, 而 2 人组为 0%和 0%。此外, 淋巴结转移率在 $\geq 3$  人组显著更高。

因此, 发病成员越多的家族出现非散发性病例的概率越大。如果将所有仅有两名成员的 NMTC 家族视为 FNMTc, 则会在家族病例数量上出现较大的偏倚, 从而降低 FNMTc 的恶性程度。这可能导致散发性病例过度治疗, 而一些真正的家族性患者可能治疗不充分, 术后并发症增加, 生活质量大大降低, 复发率增加[6]。总之, 除了先证者之外, 临床定义可以帮助鉴别真正的 FNMTc, 应该要求有 3 个或 3 个以上一级亲属被诊断为同一类型的甲状腺癌。

## 3. 筛查

最新的美国甲状腺协会(2015)指南不建议使用超声进行 FNMTc 筛查[7], 但是有研究显示[8]来自有两个一级亲属的高危个体的甲状腺癌患病率与普通人群相同, 显著低于有三个或更多一级亲属的甲状腺癌患病率。Rios 等人[9]的另一项前瞻性研究报告显示, 5%的筛查高危个体患有甲状腺癌, 这些结果与 Charkes 的概率[10]估计一致, 即在有两个一级家庭成员受影响的家族中, 这种疾病是散发的概率高达 62%, 但当有三个或更多成员受影响时, 这种概率降低到  $< 6\%$ 。综上所述, 这些数据表明, 积极筛查应该只在有三个或更多一级成员家族中考虑[11], 以排除散发病例的纳入, 避免过度诊断存在于普通人群中的临床无意义的甲状腺癌。特别是考虑到全世界甲状腺癌的发病率不断增加, 两个一级亲属的家系更有可能是散发病例[12]。

超声是筛查甲状腺结节的首选影像学手段[13]。常规超声检查可确定甲状腺结节单发或多发、结节的

大小、位置、和周围组织器官关系、形态特征、血供状况, 通过以上特征评估结节恶性风险[14]。具有甲状腺癌家族史的人群, 同一家族中只有 2 名 NMTC, 不推荐进行甲状腺超声筛查, 若同一家族中有 2 名 NMTC, 且患病年龄 < 45 岁[15] (这个年龄阈值是根据文献报道的可用数据选择的), 或者家族中有 3 名或 3 名以上的 NMTC 时建议每年行超声检查[16]。

#### 4. 遗传及新候选易感基因

导致非综合征 FNMTTC 的遗传因素仍知之甚少, 迄今为止的研究发现了 14 个与 FNMTTC 易感性相关的基因(DICER1, FOXE1, PTCSC2, MYH9, SRGAP1, HABP2, BRCA1, CHEK2, ATM, RASAL1, SRRM2, XRCC1, TITF-1/NKX2.1, PTCSC3), 这些基因与遗传综合征无关[17] [18]。与遗传综合征相比, 非综合征型 FNMTTC 的遗传危险因素了解较少。除了 FOXE1、HABP2、NRG1、SRGAP1、DIRC3、TITF1/NKX2.1 和 PTCSC3, 在连锁研究和/或全外显子组/全基因组测序研究中, 多个其他基因和染色体位点与非综合征 FNMTTC 相关[19]。

到目前为止, 几个新候选基因已被确定为 FNMTTC 的易感基因。

##### 4.1. NID1

Luis 等人对巴西一个患甲状腺乳头状癌(PTC)的家庭进行了连续 3 代的全外显子组测序(WES)。四个受影响的家庭成员和两个未受影响的家庭成员进行了 WES。研究中发现的 NID1 变异符合几个标准, 表明它是一种新的 FNMTTC 易感基因[20]。

##### 4.2. ANO7、CAV2、KANK1、PIK3CB、PKD1L1、PTPRF 和 RHBDD2

朱俊伟等人对 3 名患者, 包括 2 名一级亲属和 3 名健康的 FNMTTC 家庭成员进行了全外显子组和靶向基因测序, 以确定可能与 FNMTTC 发病机制相关的基因突变。在发现的 28 个具有罕见非同义突变的关键基因中, 有 7 个被鉴定为新的候选 FNMTTC 致病基因(ANO7, CAV2, KANK1, PIK3CB, PKD1L1, PTPRF 和 RHBDD2)。其中, PIK3CB、CAV2 和 KANK1 三个基因通过 PI3K/Akt 信号通路参与肿瘤的发生[21]。

##### 4.3. NOP53

Aida Orois 对 5 例非综合征 FNMTTC 患者进行了 DNA 外显子组测序。通过 Sanger 测序分析了另外 44 个 FNMTTC 家族(37 个有 2 个患病成员, 7 个有 3 个或 3 个以上患病成员)的单核苷酸变异。研究发现 NOP53 基因(rs78530808, MAF 1.8%)的生殖系变异 p. Asp31His 存在于三个非综合征型 FNMTTC 家族的所有患病成员中。我们对 NOP53 在甲状腺癌细胞系中的功能研究显示其具有致癌功能[22]。

总之, 目前还没有明确的 FNMTTC 易感基因。这些最近的发现还没有被其他研究者证实, 也没有易感基因可以解释大多数非综合征性 FNMTTC 的病例, 最后, 遗传的其他机制, 如表观遗传原因, 尚未被充分探索, 可能与非综合征型 FNMTTC 有关[23]。

因此, 美国甲状腺协会(ATA)和欧洲医学肿瘤学会(ESMO) [24]没有建议使用基因检测筛查 FNMTTC 患者的高危家庭成员。我们也没有足够的证据支持在 FNMTTC 患者中应用基因筛查某些基因, 除非患者的病史和家族史表明需要检测相关基因。

#### 5. 诊断

由于非综合征型 FNMTTC 的特异性致病基因尚未明确, 其诊断主要依靠病史, 详细询问家族史可发现非髓样癌家系, 基于两个或两个以上一级家族成员中存在分化型甲状腺癌, 可以诊断为家族性非髓样甲状腺癌[25]。

## 6. 治疗

FNMTC 多数只有两个一级亲属成员患病, 这样的 DTC 是散发性的概率达 62%, 只有当患病一级亲属达三位或以上时遗传性疾病的可能性才会增加[26], 过度的手术治疗会给患者带来不必要的风险, 同时 FNMTC 与 SNMTC 患者的临床特征差异甚微, 目前临床上治疗策略基本相同[27]。

但是, 甲状腺癌家族史通常被认为是治疗时需要考虑的一个风险因素[28], 且有研究显示此类患者较散发病例相比发病年龄更早、侵袭性更强、多灶性和淋巴结转移率更高、复发更频繁, 而应予更积极的治疗, 因此 FNMTC 在行手术治疗时所有患者均应行甲状腺全切除术[29], 而不应行腺叶切除术, 以避免隐匿病灶切除不完全。由于 FNMTC 患者的淋巴结转移率较高, 因此对于 FNMTC 患者应常规进行中央淋巴结清扫。尽管侧位淋巴结转移率较高, 但尚无证据表明预防性侧位颈淋巴结清扫术可改善预后。因此, 虽然侧位淋巴结不需要常规清扫, 但应仔细评估。如果发现可疑淋巴结, 应进行全面检查以排除转移。

因此, 是否对有甲状腺癌家族史的 DTC 患者采取更积极的治疗策略, 尚需探索。Mustapha El Lakis 等人[30]的前瞻性队列研究结果表明, 对于有 3 名或 3 名以上患者的 FNMTC, 手术治疗应更积极。

## 7. 随访

一般而言, PTC 有良好的生存率, 恶性肿瘤相关死亡率仅为 6% [31]。然而, 关于 FNMTC 预后的争议仍在继续, 有研究表明 NMTC 的预后比 SNMTC 差。但近年来的一些研究表明, DTC 家族病史并不是预后的独立危险因素, 韩国一项回顾性的个体危险因素匹配队列研究[32]比较了 FNMTC 和 SNMTC 患者的临床结局。结果表明 DTC 的家族史与预后无关, 而家族成员的数量也不是独立的危险因素。许多研究报告, 有家族史的患者倾向于甲状腺癌多灶性病变, 但本研究也表明肿瘤多灶性 PTC 与预后无相关性。建议仅根据 PTC 患者的家族史, 可以避免过度治疗, 即使有研究建议对有 DTC 家族史的患者进行广泛治疗, FNMTC 和 SNMTC 患者的预后也没有差异。然而, 这些研究大多样本量少, 不具有说服力。

## 8. 儿童家族性非髓样甲状腺癌

甲状腺癌在儿童中不常见, 但其发病率在过去几十年中有所上升[33]。乳头状癌占有儿童甲状腺癌的 90%以上, 滤泡状甲状腺癌次之, 而髓样甲状腺癌、未分化甲状腺癌在儿童中很少见[34]。儿童发生甲状腺癌的主要危险因素是辐射暴露, 碘缺乏、自身免疫性疾病以及肥胖, 约有 5%的儿童患者有非综合征型 NMTC 家族史[35]。

Capezzone 等人[36]在 2021 年首次把 9 例儿童 FNMTC 和 15 例儿童散发性非髓样甲状腺癌的临床特征做比较, 比较两组患者的临床病理特征和最终结局, 发现家族性患者与散发性患者相比, 男性较多, 双侧癌较多, 诊断时淋巴结转移率较高。相反, 两组在诊断时的年龄、肿瘤直径、甲状腺外肿瘤延伸、同侧多病灶、消融时放射碘的活性和放射碘的累积活性方面没有发现差异。额外手术和随访时间。末次随访时间(中位随访 10 年), 两组临床结局差异无统计学意义, 对整个儿童 PTC 患者群体中绝大多数的家庭进行筛查, 发现儿童 FNMTC 和 SNMTC 的甲状腺良性疾病患病率无显著差异。

然而最近 Claudio Spinelli 回顾性分析[37]了 76 例儿童非髓样甲状腺癌患者, 结果显示 FNMTC 和 SNMTC 组之间的相关性在两组在临床表现、肿瘤大小、手术、淋巴结转移、多灶性、双侧性、包膜浸润、甲状腺外浸润、肿瘤栓塞、复发等方面均无显著差异。另一方面, 通过观察临床结果, 如远处转移、疾病持久性和放射性碘治疗的必要性, 有统计学意义。综上所述, 这篇报告表明 FNMTC 儿童患者的更侵袭性的 DCT。需要进行进一步的前瞻性研究来证实这些发现, 并比较 FNMTC 和 SNMTC 在成人和儿童患者中的表现。

我们观察到, 与散发性相比, 儿童家族性非髓样甲状腺癌患者以男性为主, 诊断时淋巴结转移和双

侧肿瘤的发生率显著较高。与成人相比, 儿童在诊断时更常表现为侵袭性和晚期疾病。这一观察结果可能是由于儿童和成人甲状腺癌病例之间潜在的生物学和分子差异。与散发型 NMTC 相比, FNMTTC 是否是一种独特的临床实体仍存在争议。

根据儿童甲状腺结节和分化型甲状腺癌治疗指南[38], 我们建议存在家族性 DTC 风险增加的患者应进行适当的评估、遗传咨询和治疗。

## 9. 家族性非髓样甲状腺癌继发第二恶性肿瘤的风险

甲状腺癌家族史是一个确定的 NMTC 的危险因素, 最近有研究表明[39]它可能与其他原发癌症的风险增加有关, 与普通人群相比, NMTC 患者患 SMN 的风险增加(SIR 2.1, 95% CI 1.7~2.5)。

与普通人群相比, 散发性非髓样甲状腺癌患者发生第二恶性肿瘤(SMN)的风险高[40], 并首次证明, 家族性非髓样甲状腺癌患者比散发型 NMTC 患者发生 SMN 的风险更高。当患者属于有 3 名或 3 名以上成员的家族与散发性患者相比发生 SMN 的风险显著增高。相反, 与散发性 NMTC 患者相比, 只有 2 个成员的 FNMTTC 患者的第二癌发生率没有显著差异[41]。FNMTTC 患者风险增加的一个可能解释是多基因遗传和环境因素的影响, 或 FNMTTC 患者比散发型患者的基因组不稳定性。

我们发现第二种恶性肿瘤最常见的部位是乳腺, 占有 SMN 的 34.4%。我们发现 FNMTTC 患者与散发性患者和普通人群相比, 患乳腺癌的风险最高。最近的一项荟萃分析表明, 与其他 SMN 相比, 在乳腺癌背景下, 甲状腺癌作为第二原发性恶性肿瘤的风险增加, 反之亦然。在我们的 NMTC 患者中, 甲状腺癌发生前后诊断为乳腺癌的患者数量相似, 我们可能假设有共同的危险因素可能解释这种关联。本研究有不足之处, 只有 22 例三个或更多成员受影响的 FNMTTC 患者, 数量相对较少, 不具有说服力。本研究为回顾性研究, 有回忆偏倚, 需要在更大队列的家族性 NMTC 患者中进行前瞻性研究。

易感基因变异与其他肿瘤的发生亦有相关性, 提示罹患第二种肿瘤的风险增加。如携带 MSH6 致病突变的 FNMTTC 患者发生结直肠癌和子宫内膜癌的风险增高。

## 10. 结论

尽管在过去几十年里取得了诸多进展, 但我们对非综合征型 FNMTTC 的遗传背景的了解仍处于早期阶段[42]。还需要进一步的研究来更好地了解导致 FNMTTC 易感性的遗传因素, 一方面要避免对低度病变或良性结节的过度诊断和过度治疗, 另一方面要明确预后不良的侵袭性病例, 从而促进 FNMTTC 患者的个体化治疗。相信将来可通过基因筛查实现对 FNMTTC 的早期诊断, 研发靶向治疗药物会取得更佳的治疗效果。

## 参考文献

- [1] Moses, W., Weng, J. and Kebebew, E. (2011) Prevalence, Clinico-Pathologic Features, and Somatic Genetic Mutation Profile in Familial versus Sporadic Nonmedullary Thyroid Cancer. *Thyroid*, **21**, 367-371. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0256>
- [2] 赫捷, 李进, 程颖, 樊嘉, 郭军, 江泽飞, 于金明. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12): 1164-1200.
- [3] 《中国肿瘤临床》文章推荐: 中国家族遗传性肿瘤临床诊疗专家共识(2021 年版)——家族遗传性乳腺癌[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(14): 742.
- [4] Charkes, N.D. (2006) On the Prevalence of Familial Nonmedullary Thyroid Cancer in Multiply Affected Kindreds. *Thyroid*, **16**, 181-186. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.181>
- [5] El Lakis, M., Giannakou, A., Nockel, P.J., et al. (2019) Do Patients with Familial Nonmedullary Thyroid Cancer Present with More Aggressive Disease? Implications for Initial Surgical Treatment. *Surgery*, **165**, 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.075>

- [6] Zhang, Y.B., Wang, X.X., Zhang, X.W., Li, Z.J., Liu, J., Xu, Z.G. and Tang, P.Z. (2018) Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis of 117 Families. *Chinese Medical Journal (England)*, **131**, 395-401. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.225054>
- [7] Tavarelli, M., Russo, M., Terranova, R., Scollo, C., Spadaro, A., Sapuppo, G., et al. (2015) Familial Non-Medullary Thyroid Cancer Represents an Independent Risk Factor for Increased Cancer Aggressiveness: A Retrospective Analysis of 74 Families. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **6**, Article No. 117. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00117>
- [8] Sezer, H., Demirkol, M.O., Yazici, D., Kapran, Y. and Alagöl, M.F. (2020) The Clinicopathologic Characteristics of Familial and Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma in Turkish Patients. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **50**, 360-368. <https://doi.org/10.3906/sag-1907-94>
- [9] Pasquali, D., Torella, A., Accardo, G., Esposito, D., Del Vecchio Blanco, F., Salvatore, D., Sabatino, P., Pacini, F., Barbato, F., Castagna, M.G., Cantara, S. and Nigro, V. (2021) *BROX* Haploinsufficiency in Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. *Journal of Endocrinological Investigation*, **44**, 165-171. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01286-6>
- [10] Wang, X., Cheng, W., Li, J., et al. (2015) Endocrine Tumours: Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma Is a More Aggressive Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Endocrinology*, **172**, R253-R262. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0960>
- [11] Klubo-Gwiedzinska, J., Yang, L., Merkel, R., Patel, D., Nilubol, N., Merino, M.J., et al. (2017) Results of Screening in Familial Non-Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*, **27**, 1017-1024. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0668>
- [12] US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo, K., Grossman, D.C., Curry, S.J., Barry, M.J., Davidson, K.W., Doubeni, C.A., Epling, J.W., et al. (2017) Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, **317**, 1882-1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4011>
- [13] Li, J.M., Li, H.R., Yang, Y., et al. (2020) The KWAK TI-RADS and 2015 ATA Guidelines for Medullary Thyroid Carcinoma: Combined with Cell Block Assisted Ultrasound-Guided Thyroid Fine-Needle Aspiration. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **92**, 450-460. <https://doi.org/10.1111/cen.14121>
- [14] Zhao, J., Yang, F., Wei, X., et al. (2021) Ultrasound Features Value in the Diagnosis and Prognosis of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrine*, **72**, 727-734. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02510-2>
- [15] Capezzone, M., Sagnella, A., Pilli, T., Maino, F., Forleo, R., Cantara, S., et al. (2021) Role of Age at Diagnosis in Defining Potential Familial Nonmedullary Thyroid Cancer in Kindreds with Two Affected Members. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e855-e865. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa798>
- [16] Grani, G., Cera, G., Conzo, G., Del Gatto, V., di Gioia, C.R.T., Maranghi, M., et al. (2021) Preoperative Ultrasonography in the Evaluation of Suspected Familial Non-Medullary Thyroid Cancer: Are We Able to Predict Multifocality and Extrathyroidal Extension? *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 5277. <https://doi.org/10.3390/jcm10225277>
- [17] Peiling Yang, S. and Ngeow, J. (2016) Familial Non-Medullary Thyroid Cancer: Unraveling the Genetic Maze. *Endocrine-Related Cancer*, **23**, R577-R595. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0067>
- [18] Srivastava, A., Kumar, A., Giangioffe, S., et al. (2019) Whole Genome Sequencing of Familial Non-Medullary Thyroid Cancer Identifies Germline Alterations in MAPK/ERK and PI3K/AKT Signaling Pathways. *Biomolecules*, **9**, Article No. 605. <https://doi.org/10.3390/biom9100605>
- [19] de Mello, L.E.B., Carneiro, T.N.R., Araujo, A.N., Alves, C.X., Galante, P.A.F., Buzatto, V.C., et al. (2022) Identification of NID1 as a Novel Candidate Susceptibility Gene for Familial Non-Medullary Thyroid Carcinoma Using Whole-Exome Sequencing. *Endocrine Connections*, **11**, e210406. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0406>
- [20] Miasaki, F.Y., Fuziwara, C.S., Carvalho, G.A. and Kimura, E.T. (2020) Genetic Mutations and Variants in the Susceptibility of Familial Non-Medullary Thyroid Cancer. *Genes (Basel)*, **11**, Article No. 1364. <https://doi.org/10.3390/genes11111364>
- [21] The Human Protein Atlas. <https://www.proteinatlas.org>
- [22] Orois, A., Gara, S.K., Mora, M., Halperin, I., Martinez, S., Alfayate, R., et al. (2019) NOP53 as a Candidate Modifier Locus for Familial Non-Medullary Thyroid Cancer. *Genes (Basel)*, **10**, Article No. 899. <https://doi.org/10.3390/genes10110899>
- [23] Ammar, S.A., Alobuia, W.M. and Kebebew, E. (2020) An Update on Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. *Endocrine*, **68**, 502-507. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02250-3>
- [24] Lebbink, C.A., Links, T.P., Czarniecka, A., Dias, R.P., Elisei, R., Izatt, L., et al. (2022) 2022 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Pediatric Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma. *European Thyroid Journal*, **11**, e220146. <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0146>
- [25] 刀钰洋, 冯志平, 陈媛娇, 陈婷. 家族性非髓样甲状腺癌致病基因与易感基因的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(6): 561-566.

- [26] Muallem Kalmovich, L., Jabarin, B., Koren, S., Or, K., Marcus, E., Tkacheva, I., *et al.* (2021) Is Familial Nonmedullary Thyroid Cancer A More Aggressive Type of Thyroid Cancer? *Laryngoscope*, **131**, E677-E681. <https://doi.org/10.1002/lary.28989>
- [27] Ito, Y., Hirokawa, M., Higashiyama, T., *et al.* (2012) Biological Behavior of Papillary Carcinoma of the Thyroid Including Squamous Cell Carcinoma Components and Prognosis of Patients Who Underwent Locally Curative Surgery. *Journal of Thyroid Research*, **2012**, Article ID: 230283. <https://doi.org/10.1155/2012/230283>
- [28] Jegerlehner, S., Bulliard, J.L., Aujesky, D., Rodondi, N., Germann, S., Konzelmann, I., Chiolero, A. and NICER Working Group (2017) Overdiagnosis and Overtreatment of Thyroid Cancer: A Population-Based Temporal Trend Study. *PLOS ONE*, **12**, e0179387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179387>
- [29] Mazeh, H. and Sippel, R.S. (2013) Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, **23**, 1049-1056. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0079>
- [30] Uchino, S., Noguchi, S., Kawamoto, H., Yamashita, H., Watanabe, S., Yamashita, H. and Shuto, S. (2002) Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma Characterized by Multifocality and a High Recurrence Rate in a Large Study Population. *World Journal of Surgery*, **26**, 897-902. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6615-y>
- [31] Alsanea, O. (2000) Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, **1**, 345-351. <https://doi.org/10.1007/s11864-000-0050-9>
- [32] Malchoff, C.D. (2021) Inherited Risk Factors for Nonmedullary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e4287-e4289. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab185>
- [33] Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho, M., Miller, D., Brest, A., Yu, M., *et al.* (2019) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. National Cancer Institute, Bethesda.
- [34] Paulson, V.A., Rudzinski, E.R. and Hawkins, D.S. (2019) Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes*, **10**, Article No. 723. <https://doi.org/10.3390/genes10090723>
- [35] Hogan, A.R., Zhuge, Y., Perez, E.A., Koniaris, L.G., Lew, J.I. and Sola, J.E. (2009) Pediatric Thyroid Carcinoma: Incidence and Outcomes in 1753 Patients. *Journal of Surgical Research*, **156**, 167-172. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.03.098>
- [36] Capezzone, M., Maino, F., Sagnella, A., Campanile, M., Dalmiglio, C., Pilli, T., *et al.* (2021) Clinical Features of Pediatric Familial Non-Medullary Thyroid Cancer (FNMTc). *Journal of Endocrinological Investigation*, **44**, 2319-2321. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01520-9>
- [37] Spinelli, C., Piccolotti, I., Bertocchini, A., Morganti, R., Materazzi, G., Tonacchera, M. and Strambi, S. (2021) Familial Non-Medullary Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Our Surgical Experience. *World Journal of Surgery*, **45**, 2473-2479. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06104-5>
- [38] Francis, G.L., Waguespack, S.G., Bauer, A.J., Angelos, P., Benvenega, S., Cerutti, J.M., *et al.* (2015) Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, **25**, 716-759. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460>
- [39] Capezzone, M., Sagnella, A., Cantara, S., Fralassi, N., Maino, F., Forleo, R., *et al.* (2022) Risk of Second Malignant Neoplasm in Familial Non-Medullary Thyroid Cancer Patients. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 845954. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.845954>
- [40] Gudmundsson, J., Thorleifsson, G., Sigurdsson, J.K., Stefansdottir, L., Jonasson, J.G., Gudjonsson, S.A., *et al.* (2017) A Genome-Wide Association Study Yields Five Novel Thyroid Cancer Risk Loci. *Nature Communications*, **8**, Article No. 14517. <https://doi.org/10.1038/ncomms14517>
- [41] Lee, Y.M., Jeon, M.J., Kim, W.W., Chung, K.W., Baek, J.H., Shong, Y.K., Sung, T.Y. and Hong, S.J. (2021) Comparison between Familial and Sporadic Non-Medullary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Individual Risk Factor-Matched Cohort Study. *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 1722-1730. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09025-0>
- [42] Valerio, L., Cantara, S., Puxeddu, E. and Castagna, M.G. (2022) Editorial: Non-Syndromic Familial Non-Medullary Thyroid Carcinoma: Clinical and Genetic Update. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 891903. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.891903>