

甲状腺乳头状癌多基因检测与临床特征分析*

史苑¹ 钱凯¹ 郭凯¹ 刘君² 王卓颖¹

[摘要] 目的:分析甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)多基因检测结果与临床特征的关系。方法:纳入 2021 年 8 月—2022 年 5 月在上海交通大学医学院附属仁济医院接受甲状腺切除术的患者,使用 8 基因试剂盒检测肿瘤组织,分析基因突变与病例特征的相关性。结果:161 例患者中 *BRAF* V600E、*RET/PTC1* 和 *TERT* 启动子突变比例分别为 82.0%、6.8% 和 4.3%,*BRAF* V600E 突变常见于男性患者($P=0.023$),*TERT* 启动子突变肿瘤直径大($P=0.019$)、多灶性比例高($P=0.050$)、淋巴结转移多($P=0.031$)。在 89 例完成术前穿刺 *BRAF* V600E 检测的患者中,术前穿刺检测与术后试剂盒检测结果具有较强一致性(Cohen $\kappa=0.694$,95%CI:0.482~0.906, $P<0.01$)。观察获得苏木精-伊红染色切片的 80 例患者,基因突变类型以 *BRAF* V600E 为主,经典或滤泡型分布较多,*TERT* 启动子突变和 *RET/PTC1* 融合则分别以高细胞/柱状/靴钉型和弥漫硬化型为主要病理亚型。单因素方差分析显示不同病理亚型间的患病年龄($P=0.029$)和肿瘤直径($P<0.01$)存在差异。结论:多基因试剂盒作为一种简便易行的 PTC 临床检测手段,能够补充识别 *BRAF* V600E 点突变以外的重要基因事件,为术后患者提供更多预后信息及随访提示。

[关键词] 甲状腺肿瘤;多基因检测;病理特征

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.05.011

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A

Clinical significance of multigene assay in papillary thyroid carcinoma

SHI Yuan¹ QIAN Kai¹ GUO Kai¹ LIU Jun² WANG Zhuoying¹

(¹Department of Head and Neck Surgery, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200127, China; ²Department of Otolaryngology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

Corresponding author: WANG Zhuoying, E-mail: zhuoyingwang@hotmail.com

Abstract Objective: To analyze the clinical significance of multigene assay in papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods:** Patients who underwent thyroidectomy in a tertiary hospital from August 2021 to May 2022 were enrolled. The eight-gene panel was used to detect the tumor tissue of patients, and the correlation between gene mutations and clinical features was analyzed. **Results:** Among 161 patients, mutation rate of *BRAF* V600E, *RET/PTC1* and *TERT* promotor were 82.0%, 6.8% and 4.3%, respectively. *BRAF* V600E mutation was more common in male patients($P=0.023$). *TERT* promotor-mutated tumors had a large diameter($P=0.019$), a high proportion of multifocal lesions($P=0.050$), and a large number of lymph node metastases($P=0.031$). Among 89 patients who completed preoperative *BRAF* detection, there was a strong consistency between the preoperative aspiration test and postoperative panel(Cohen $\kappa=0.694$, 95%CI: 0.482–0.906, $P<0.01$). In the hematoxylin-eosin sections obtained from 80 patients, *BRAF* V600E was still the main type of gene mutation, and the classical/follicular type was more distributed. *TERT* promotor and *RET/PTC1* mutation were the main genetic events for tall-cell/columnar/hobnail type and diffuse sclerosing type, respectively. One-way ANOVA showed that there were differences in diagnosis age($P=0.029$) and tumor size($P<0.01$) among different pathological types. **Conclusion:** As a simple and feasible clinical detection method for PTC, the multigene assay can supplement the identification of important genetic events other than *BRAF* V600E, and provide more prognostic information and follow-up hints for postoperative patients.

Key words papillary thyroid carcinoma; multigene assay; pathological characteristics

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)是最常见的内分泌系统恶性肿瘤之一,

世界人口标化发病率约为 10.37/10 万人,占有类型恶性肿瘤第 7 位^[1],好发于年轻人群。放射暴露和三级亲属以内的甲状腺癌史是 PTC 目前已知的危险因素,其发生和发展涉及多种遗传和表观遗传改变。*BRAF* V600E、*RAS* 等基因的点突变以及 *RET* 融合是 PTC 最为常见的突变类型,与不同

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81972496)

¹上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科(上海,200127)

²上海交通大学医学院附属仁济医院耳鼻咽喉科

通信作者:王卓颖,E-mail:zhuoyingwang@hotmail.com

的疾病风险相关^[2-3]。随着 PTC 相关基础转化研究的不断进展,越来越多的分子标记物应用于临床,指导诊断和治疗决策的制定。成人患者 PTC 的 *BRAF* 突变率超过 80%^[4],而在良性结节中几乎为零。因此,当细针抽吸活检(fine needle aspiration, FNA)的细胞学检查结果不能确定时, *BRAF* 突变检测的加入能够较大提升 FNA 的敏感性。《甲状腺癌 *RET* 基因检测与临床应用专家共识(2021 版)》也提出,推荐在儿童青少年和转移性或手术不可切除的 PTC 人群中检测 *RET* 基因重排/融合或点突变,用于评估恶性程度及指导靶向药物的选择^[5]。在单基因检测的良好应用下,多基因检测试剂盒应运而生^[6],例如 ThyroSeq 能够通过检测 FNA 样本中百余种基因事件的发生,高效地判断各类甲状腺癌和甲状旁腺肿瘤^[7],避免不必要的重复穿刺和手术所带来的损伤。正是由于多基因检测的实用性和便捷性,目前国产试剂盒也已逐步在术前诊断中推广使用,本研究对术后标本进行分析并判断其预后价值,为拓展多基因检测的临床应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为单中心、前瞻性观察队列,选取 2021 年 8 月—2022 年 5 月在上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科接受甲状腺切除手术的 178 例患者,其中 161 例纳入统计学分析,男 44 例,女 117 例;年龄 19~74 岁,平均(42.3±13.0)岁。剔除的 17 例患者包括住院信息缺失 2 例、良性肿瘤或副神经节瘤 2 例,甲状腺滤泡癌 3 例、甲状腺未分化癌 1 例、甲状腺髓样癌 1 例、PTC 复发或转移 7 例、提出 RNA 质量差且无法检测 1 例。

1.2 纳入与排除标准

入组标准:①年龄≥18 周岁;②术前诊断恶性肿瘤并接受手术治疗。排除标准:①除去病理检查所需,剩余组织量不满足检测要求;②患者或家属无法理解研究目的或拒绝入组。研究经上海交通大学医学院附属仁济医院医学伦理委员会审批,且已获得患者或家属的知情同意。

1.3 临床特征及病理信息

患者的临床特征均从医院信息系统中调阅,除记录年龄、性别、家族史、恶性肿瘤史之外,还需记录肿瘤的最大直径、多灶性、病理类型、腺体外侵犯、中央区及侧颈区淋巴结转移情况。若患者术前在 FNA 中接受 *BRAF* 分子检测,也将收集相应结果。其中,桥本甲状腺炎定义为甲状腺抗过氧化物酶抗体或球蛋白抗体升高,或病理见弥漫性淋巴细胞浸润伴生发中心。苏木精-伊红染色(HE)切片借阅自病理科,由两位研究者参照 2022 年世界卫生组织第 5 版 PTC 病理分型独立判读,分组为滤泡/经典型、

高细胞/柱状/靴钉型、弥漫硬化型,其余病理亚型不纳入统计学分析。

1.4 基因检测

采用甲状腺癌 8 基因检测试剂盒(荧光 PCR 法),将部分手术切除所得的肿瘤组织装入含有 10 倍体积 RNAstore 保存液的离心管中,确保样本完全浸入保存液中,置于-20℃或-80℃保存,每周提取一批次 RNA 进行 PCR 检测。检测位点包括 *BRAF* V600E 点突变、*TERT* 启动子区域(*TERT*promotor, *TERT*p) C228T/C250T 位点突变、*KRAS* 基因 G12C/G12V/Q61R 位点突变、*NRAS* 基因 Q61R 位点突变、*HRAS* 基因 Q61R 位点突变、*CCDC6*(第 1 或 8 号外显子)-*RET*(第 12 号外显子)基因(*RET*/*PTC1*)融合、*PAX8*(第 10 号外显子)-*PPARG*(第 2 号外显子)基因融合和 *ETV6*(第 4 号外显子)-*NTRK3*(第 14 号外显子)基因融合。该试剂盒放置 6 个月后,性能稳定;各变异位点的阳性参考品检测为阳性;阴性参考品检测为阴性;精密度参考品检测为阳性;检测限参考品(5 ng/μL 野生型基因组 DNA 的背景下能检出至少 1%的 *BRAF* 基因、*RAS* 基因和 *TERT* 基因突变;RNA 能检出至少 500 拷贝的融合突变)检测为阳性。

1.5 统计学方法

采用 IBM SPSS 25.0 统计学软件进行分析。满足正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,使用 *t* 或 *t* 检验或单因素方差分析及 Tukey 检验;计数资料以频数(%)表示,使用 χ^2 检验。采用 Cohen κ 系数分析进行一致性检验。所有检验均为双侧,当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

161 例患者平均肿瘤直径为(1.1±0.7) cm,微小癌(肿瘤直径≤1 cm)占比 59.6%,41.6%的患者并发桥本甲状腺炎,中央区淋巴结转移率为 51.6%,侧颈区淋巴结转移率为 28.0%。12 例患者报告了家族遗传史,5 例伴有其他恶性肿瘤病史,包括肺癌、乳腺癌及结肠癌等。8 基因检测结果显示 *BRAF* V600E 点突变率最高(82.0%),其次是 *RET*/*PTC1* 融合突变(6.8%)和 *TERT*p 突变(4.3%)。在 7 例 *TERT*p 突变患者中,6 例为 *TERT*p 和 *BRAF* V600E 双突变,其中 C228T 和 C250T 各有 3 例。*RAS* 突变仅检测到 2 例,分别是 *NRAS* Q61R 和 *HRAS* Q61R 突变。*ETV6*-*NTRK3* 融合 1 例,其余基因未检测到突变病例。

BRAF V600E 突变在男性患者中常见,同时更倾向于多灶性。突变情况与肿瘤大小、腺体外侵犯和淋巴结 N 分期差异无统计学意义。*TERT*p 突变 PTC 表现出肿瘤直径大、多灶性比例高和淋巴结转移多的特点,见表 1。在 *TERT*p 未突变患者中发现 *RET*/*PTC1* 融合患者均伴有桥本甲状腺炎($P <$

0.01),其余临床特征差异无统计学意义。为比较术前 FNA 与术后基因试剂盒检测对 *BRAF* 突变的检测效能,在 89 例完成术前 *BRAF* 检测的患者中两者 Cohen κ 系数为 0.694(95%CI:0.482~0.906, $P < 0.01$),具有较强一致性。

在所获得的 80 例患者 HE 染色切片中,基因突变类型以 *BRAF* 为主,经典或滤泡型分布较多,*TERT*_p 突变和 *RET/PTC1* 融合则分别以高细胞/柱状/靴钉型和弥漫硬化型为主要病理亚型(表 2)。

单因素方差分析显示不同病理亚型间的患病年龄($P = 0.029$)和肿瘤直径($P < 0.01$)存在差异。Tukey 检验结果表明,从经典或滤泡型到高细胞/柱状/靴钉型,年龄减小 4.3 岁(95%CI:-4.22~12.91, $P = 0.449$),肿瘤最大径增加 0.8 cm(95%CI:0.42~1.25, $P < 0.01$);从经典或滤泡亚型组到弥漫硬化亚型组,年龄减小 10.0 岁(95%CI:1.03~18.98, $P = 0.025$),肿瘤最大径增加 0.6 cm(95%CI:0.21~1.09, $P < 0.01$)。

表 1 基因突变及未突变组临床资料比较

	<i>BRAF</i> 阴性 (<i>n</i> =29)	<i>BRAF</i> 阳性 (<i>n</i> =132)	<i>P</i>	<i>TERT</i> _p 阴性 (<i>n</i> =154)	<i>TERT</i> _p 阳性 (<i>n</i> =7)	<i>P</i>	<i>RET/PTC1</i> 阴性 (<i>n</i> =144)	<i>RET/PTC1</i> 阳性 (<i>n</i> =10)	<i>P</i>
一般资料									
女/男/例	26/3	91/41	0.023	111/43	6/1	0.675	102/42	9/1	0.346
年龄/岁	41.0±14.2	42.6±12.8	0.561	42.1±13.0	46.7±12.5	0.361	42.4±12.9	38.5±15.6	0.367
家族史/例	0	12	0.126	12	0	1.000	12	0	1.000
恶性肿瘤病史/例	0	5	0.586	5	0	1.000	5	0	1.000
肿瘤体积									
肿瘤最大径/cm	1.0±0.7	1.1±0.7	0.482	1.1±0.7	1.7±1.0	0.019	1.1±0.7	0.9±0.5	0.459
微小癌(最大径≤1 cm)/例(%)	19(65.5)	77(58.3)	0.475	94(61.0)	2(28.6)	0.187	88(61.1)	7(70.0)	0.824
病理特征/例(%)									
多灶	6(20.7)	50(37.9)	0.078	51(33.1)	5(71.4)	0.050	49(34.0)	2(20.0)	0.342
腺体外侵犯	4(13.8)	18(13.7)	1.000	20(13.1)	2(28.6)	0.247	20(13.9)	0(0.0)	0.437
淋巴结分期/例(%)									
N0	10(34.5)	64(48.5)	0.188	73(47.4)	1(14.3)	0.031	70(48.6)	3(30.0)	0.198
N1a	7(24.1)	35(26.5)		41(26.6)	1(14.3)		39(27.1)	2(20.0)	
N1b	12(41.4)	33(25.0)		40(26.0)	5(71.4)		35(24.3)	5(50.0)	
合并桥本甲状腺炎/例(%)	23(79.3)	44(33.3)	<0.001	67(43.5)	0(0.0)	0.042	57(39.6)	10(100.0)	<0.001

表 2 不同病理亚型间临床资料比较

	滤泡或经典型	高细胞/柱状/靴钉型	弥漫硬化型	<i>F</i>	<i>P</i>
突变事件/例					
<i>BRAF</i> (<i>n</i> =67)	39	16	12	—	—
<i>TERT</i> _p (<i>n</i> =3)	1	2	0	—	—
<i>RAS</i> (<i>n</i> =1)	0	0	1	—	—
<i>RET/PTC1</i> (<i>n</i> =5)	2	0	3	—	—
无(<i>n</i> =8)	7	1	0	—	—
临床特征					
年龄/岁	43.9±13.7	39.6±12.8	33.9±8.1	3.707	0.029
肿瘤最大径/cm	1.0±0.6	1.8±0.7	1.6±0.5	14.485	<0.001
多灶/例(%)	20(41.7)	5(29.4)	6(40.0)	—	0.668
腺体外侵犯/例(%)	9(18.8)	3(17.6)	3(20.0)	—	0.986
颈侧区淋巴结转移/例(%)	10(20.8)	7(41.2)	9(60.0)	—	0.013

3 讨论

BRAF 基因编码丝氨酸苏氨酸激酶属于 RAF 蛋白家族,能够激活 MAPK 通路,是 PTC 中最常见的基因突变^[8]。*BRAF* V600E 突变提示 PTC 预后较差,包括腺外侵犯、淋巴结转移等临床侵袭性表现,这与疾病复发和放射性碘治疗不敏感等密切相关^[9-10]。本研究中,虽然 *BRAF* V600E 与大部分进展性临床表现的相关性差异无统计学意义,但在肿瘤多灶性中表现出了一定的趋势,因此在接受甲状腺次全切除的 *BRAF* V600E 突变患者的术后随访中,仍需注意对侧腺体新生结节的性质。当前,*BRAF* 基因检测已广泛用于术前 FNA 中,起着辅助细胞病理诊断的作用,而 *BRAF* 对于临床的直接指导意义并不显著,提示在 *BRAF* 之外,尤其是当 *BRAF* 检测为阴性时,探索其他特殊分子改变的临床特征同样重要。

TERT 基因编码端粒酶逆转录酶,参与端粒酶逆转录活性功能区的构成。*TERT*_p 突变产生新的 ETS 转录因子家族结合位点,增加 *TERT* 转录。文献报道 *TERT*_p 在 PTC 中突变率为 5%~15%,滤泡癌中为 10%~35%,低分化癌中为 20%~50%,未分化癌中为 30%~75%^[11]。*TERT*_p 突变的 PTC 患者一般表现为肿瘤直径较大、易发生远处转移和复发率高^[12]。*TERT*_p 基因突变与肿瘤的恶性程度密切相关,可与 *BRAF* 基因突变协同作用,增加肿瘤侵袭性和死亡率。通过团队先前的 Meta 分析,发现在单独 *BRAF* 突变、单独 *TERT*_p 突变和 *BRAF* 与 *TERT*_p 双突变的三类患者中淋巴结转移、远处转移和疾病复发持续等不良预后因素逐层增加,能够对治疗和术后随访起到提示作用^[13]。以 8 基因试剂盒测得的大部分 *TERT*_p 突变的患者均同时伴有 *BRAF* 突变,表现出更强的肿瘤进展性。在桥本甲状腺炎患者中,*BRAF* V600E 和 *TERT*_p 突变比例明显降低,与既往研究中桥本甲状腺炎增加 PTC 患病风险同时又抑制肿瘤进展的“双刃剑”作用相符合^[14],其中的分子机制值得进一步探究。

RET 是一种跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶,由原癌基因 *RET* 编码。*RET* 融合发生在多种恶性肿瘤中,最常见的是 PTC 和非小细胞肺癌^[15]。*RET* 融合后,N 端蛋白片段包含的聚合结构域使得 RET 蛋白能够不依赖配体而二聚化,从而催化自磷酸化反应,持续激活下游信号通路^[16]。发生 *RET/PTC1* 或 *RET/PTC3* 融合的 PTC 患者一般发病年龄比较年轻,部分患者与辐射暴露相关。本研究中,*RET/PTC1* 在临床特征方面无显著特点,但与桥本甲状腺炎的并发有紧密联系。目前认为,其中可能的原因一方面是 *RET/PTC* 能够增加促炎性细胞因子和趋化因子的表达,另一方面慢

性炎症引起的自由基释放和细胞增生也为 *RET/PTC* 融合的发生提供有利条件^[17]。

在 2022 年世界卫生组织甲状腺肿瘤分类概述中,除了更新 PTC 亚型的定义,还强调了生物标志物的诊断和预后价值^[18-19]。浸润性滤泡型 PTC 是一类 *BRAF* 样病变,具有经典型 PTC 的浸润性生长模式,但缺乏突出的乳头结构,与滤泡性生长为主的经典型 PTC 的区分仍然存在争议,因此在本研究中不做细分。在诸多亚型中,高细胞/柱状/靴钉型与侵袭性临床表现最为密切,表现为肿瘤体积增大、淋巴结转移增多,绝大多数为 *BRAF* 突变,也有部分为 *TERT*_p、*TP53* 等突变^[20]。另一类特征性的病理亚型为弥漫硬化型^[21],以致密硬化、淋巴细胞广泛浸润、大量沙砾体和鳞状化生为特点,其分子特征主要为 *RET/PTC* 融合,其次为 *BRAF* V600E 突变。有文献报道,弥漫硬化型占所有 PTC 的 0.7%~6.6%,低于本研究所得的 18.8%,这可能与取材因素导致纳入的肿瘤体积较大有关,同时合并桥本甲状腺炎的比例在文献报道的 20%~50% 范围内处于较高水平也可能影响这一亚型的计数结果^[17]。此外,在 8 基因检测均为阴性的 PTC 中,经典或滤泡型是主要的病理亚型,整体临床特征进展性弱,复发风险更低。

由于病例数尚少、随访时间较短,暂时无法得出 PTC 基因突变与患者预后间的直接相关性,但基于 *TERT*_p、*RET/PTC1* 等基因突变与肿瘤直径、淋巴结转移、侵袭性病理亚型等不良预后因子的关联,仍然能够提示临床对于这类患者长期随访的必要性;另一方面,术后检测能够减少术前穿刺不准确和标本体积小带来的误差,对于人群整体的基因突变情况有一个全面的认识,也为术前检测基因的选择和未来前瞻性临床研究提供参考。同时,本中心成人 PTC 患者 *ETV6-NTRK3* 和 *PAX8-PPARG* 的融合率低,而其他文献报道中常见的 *TP53* 等基因突变并未设计在本试剂盒中,略有不足。因此,未来也需综合成本,进一步调整更适合于中国人群的多基因检测策略。

本研究分析了 PTC 常见突变基因的临床特征和病理特点,阐明了多基因检测的重要意义,也验证了术前 FNA 中 *BRAF* 突变检测的良好效能。多基因检测作为一种简便易行的 PTC 临床检测手段,能够补充识别 *BRAF* V600E 点突变以外的重要基因事件,为术后患者提供更多预后及随访信息。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9.

- [2] Singh A, Ham J, Po JW, et al. The Genomic Landscape of Thyroid Cancer Tumorigenesis and Implications for Immunotherapy [J]. *Cells*, 2021, 10 (5): 1082.
- [3] Romei C, Elisei R. A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1726.
- [4] Li X, Li E, Du J, et al. BRAF mutation analysis by ARMS-PCR refines thyroid nodule management [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91(6): 834-841.
- [5] 罗定远, 廖健伟. 甲状腺癌 RET 基因检测与临床应用专家共识(2021 版) [J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2022, 16(1): 1-8.
- [6] Bose S, Sacks W, Walts AE. Update on Molecular Testing for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules [J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(2): 114-123.
- [7] Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules [J]. *Cancer*, 2018, 124(8): 1682-1690.
- [8] Poulidakos PI, Sullivan RJ, Yaeger R. Molecular Pathways and Mechanisms of BRAF in Cancer Therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(21): 4618-4628.
- [9] Abi-Raad R, Prasad ML, Zheng J, et al. Prognostic Assessment of BRAF Mutation in Preoperative Thyroid Fine-Needle Aspiration Specimens [J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(1): 100-108.
- [10] Tao Y, Wang F, Shen X, et al. BRAF V600E Status Sharply Differentiates Lymph Node Metastasis-associated Mortality Risk in Papillary Thyroid Cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): 3228-3238.
- [11] Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, et al. Spectrum of TERT promoter mutations and mechanisms of activation in thyroid cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(13): 5831-5839.
- [12] Krasner JR, Alyouha N, Pusztaszeri M, et al. Molecular mutations as a possible factor for determining extent of thyroid surgery [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 48(1): 51.
- [13] Chen B, Shi Y, Xu Y, et al. The predictive value of co-existing BRAFV600E and TERT promoter mutations on poor outcomes and high tumour aggressiveness in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 94(5): 731-742.
- [14] Xu J, Ding K, Mu L, et al. Hashimoto's Thyroiditis: A "Double-Edged Sword" in Thyroid Carcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 801925.
- [15] Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(5): 296-306.
- [16] Krishnan A, Berthelet J, Renaud E, et al. Proteogenomics analysis unveils a TFG-RET gene fusion and druggable targets in papillary thyroid carcinomas [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2056.
- [17] Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al. Thyroid autoimmune disorders and cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 135-146.
- [18] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 27-63.
- [19] Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, et al. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(7): 3112-3128.
- [20] Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid [J]. *Adv Anat Pathol*, 2018, 25(3): 172-179.
- [21] Ho AS, Luu M, Barrios L, et al. Incidence and Mortality Risk Spectrum Across Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5): 706-713.

(收稿日期: 2023-01-12)