

- [59] DMYTRI W A, PHAN K, SALEM M, et al. The pipeline embolization device: changes in practice and reduction of complications in the treatment of anterior circulation aneurysms in a multicenter cohort[J]. Neurosurgery, 2020, 86(2): 266-271.
- [60] 吴桥伟, 李立, 邵秋季, 等. 替罗非班在血流导向装置治疗颅内未破裂动脉瘤术中的预防性应用研究[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(4): 342-347.
- [61] 颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识编写组. 颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识[J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29(9): 646-653.
- [62] PATEL A, MILLER T, SHIVASHANKAR R, et al. Early angiographic signs of acute thrombus formation following cerebral aneurysm treatment with the pipeline embolization device[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9(11): 1125-1130.
- [63] WANG J, ZHANG Y, LV M, et al. Corrigendum: application of the pipeline embolization device for giant vertebrobasilar dissecting aneurysms in pediatric patients[J]. Frontiers in Neurology, 2019, 10: 862.
- [64] 孙彦琪, 金姬, 郭庚. 血流导向装置治疗颅内动脉瘤的有效性、安全性和成本效益[J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29(10): 793-796.
- [65] GRANDHI R, KARSY M, TAUSKY P, et al. Reduced 2-year aneurysm retreatment and costs among patients treated with flow diversion versus non-flow diversion embolization: a Premier Healthcare Database retrospective cohort study[J/OL]. PLoS One, 2020, 15(6): e0234478. DOI: 10.1371/journal.pone.0234478.

(收稿日期: 2022-02-15, 修回日期: 2022-04-08)

引用本文: 张海姣, 兰丽珍. 甲状腺癌分子标志物的研究进展[J]. 安徽医药, 2023, 27(5): 875-879. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.05.006.

◇ 综述 ◇



甲状腺癌分子标志物的研究进展

张海姣¹, 兰丽珍²作者单位:¹山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001;²山西医科大学第一医院全科医疗科, 山西 太原 030001

通信作者: 兰丽珍, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为内分泌与代谢性疾病, Email: lanlizhen@qq.com

摘要: 超声波检查的应用和进步使甲状腺结节的检出率越来越高, 区分甲状腺良恶性结节的主要方法除了超声波检查的临床分级外, 目前只有甲状腺细针穿刺活检(FNAB), 穿刺病理学上, 20%~25%的结节其良恶性是不确定的。肿瘤的发生是单一变异细胞多次克隆的结果, 涉及多步骤、多基因的癌变。同样, 大部分甲状腺癌也存在一种或几种基因异常, 这些基因异常可作为潜在的标志物应用于甲状腺癌的诊断、预测预后以及治疗靶点, 对临床具有重要意义。

关键词: 甲状腺结节; 甲状腺癌; 分子标志物

Advances in molecular markers of thyroid cancer

ZHANG Haijiao¹, LAN Lizhen²Author Affiliations:¹The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;²Department of General Practice, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Abstract: The application and progress of ultrasonic examination make the detection rate of thyroid nodules higher and higher. Besides the clinical classification of ultrasonic examination, the main method to distinguish benign and malignant nodules is fine needle biopsy aspiration (FNAB) of thyroid, pathologically, 20%-25% of nodules are undetermined in their malignancy. The occurrence of tumor is the result of multiple cloning of a single mutant cell, involving multi-step, multi-gene carcinogenesis. Most thyroid cancers also have one or several genetic abnormalities. These genetic abnormalities can be used as potential markers for diagnosis, prognosis and therapeutic targets of thyroid cancer, which is of great clinical significance.

Key words: Thyroid nodule; Thyroid cancer; Molecular markers

甲状腺癌是内分泌系统常见的恶性肿瘤, 近30年来全球发病率激增, 甲状腺癌的高发生率使学者

们面临巨大的挑战, 即通过更高效的方法检测结节的性质, 使甲状腺癌病人得到早期诊断、早期治疗。

近年来,对甲状腺癌发生的认识有了很大进展,涌现了大量如DNA、RNA、蛋白质类的分子标志物,DNA类分子标志物包括丝氨酸/色氨酸激酶(BRAF)、RAS、配对盒基因8-过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PAX8-PPAR γ)重排等,蛋白类分子标志物包括细胞周期蛋白D1(cyclin D1)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)、Ki-67、血管内皮生长因子(VEGF)等,RNA类分子标志物包括微小核糖核酸(miRNA)、TERT、高迁移率族A2(HMGA2)等,这些分子标志物的研究对于甲状腺癌的早期诊断、治疗及预后提供了新的、更多的方法,现就甲状腺癌分子标志物的研究进展展开综述。

1 DNA类分子标志物

1.1 BRAF BRAF参与细胞内有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)通路,其编码基因位于染色体7q24,BRAF基因最常见的突变是V600E密码子的突变,即第1799位置的胸腺嘧啶突变为腺嘌呤,从而使第600位密码子编码的缬氨酸转变为谷氨酸,将持续性引起BRAF激酶的激活和MAPK通路的活化,该通路影响细胞的分化、增殖、迁移和凋亡,从而使甲状腺细胞不断增殖产生肿瘤^[1],Zhao等^[2]一项纳入269例病人292个结节的前瞻性研究显示,BRAF V600E突变诊断甲状腺癌的灵敏度为75.7%,准确度为78.7%,FNAB结合术前BRAF V600E突变检测可将诊断灵敏度提高到92.3%,准确度提高到90.6%,该研究认为与单独使用FNAB相比,FNAB结合术前BRAF V600E突变分析可以显著提高诊断性能。Beiša等^[3]的另一项前瞻性研究显示:BRAF V600E突变诊断PTC的灵敏度和特异度都很高,可达90%以上,该研究认为评估BRAF V600E突变状态结合细胞形态学特征来诊断PTC,可显著提高诊断准确性。Cho等^[4]在430例FNA标本中,发现293例的BRAF V600E基因改变,其诊断的灵敏度为72%,特异度为93%,这项研究认为,突变组的高特异度和灵敏度,可用于人群中常规甲状腺癌的筛查。

1.2 RAS 位于BRAF上游的RAS是一个鸟苷酸结合调节蛋白(GTP)家族,RAS包括NRAS、HRAS、KRAS,RAS在从酪氨酸激酶和G蛋白偶联受体到MAPK和磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B(PI3K-AKT)通路效应器的信号转导中起着关键作用,几乎30%的肿瘤中存在RAS突变,其最常见的突变位于NRAS的第61密码子,其次是HRAS^[5],RAS突变可以改变内在GTP酶活性,已经证实在30%~45%的滤泡型甲状腺乳头状癌(FTC)中存在突变^[6]。我国的一项研究表明,FTC中RAS基因的突变率达

61.5%,但与肿瘤大小、淋巴结转移无显著相关性,该研究认为RAS作为分子标志物结合术前FNAB对诊断FTC具有重要意义^[7]。Nikiforo等^[8]的研究显示在甲状腺癌中RAS突变主要见于PTC,其发生率可达87.5%,且与肿瘤转移密切相关。Goutas等^[9]研究示RAS突变在PTC的经典变异型中最为罕见,而在滤泡型变异型中更为常见,其患病率甚至可能达到20%~50%,在间变性甲状腺癌中,其突变率约为20%~25%。由此可见,RAS是一个诊断PTC,尤其是滤泡型的较灵敏的指标。

1.3 PAX8-PPAR γ 重排 PAX8-PPAR γ 重排是一种易位(2;3)(q13;p25),是继RAS之后在FTC发现的第二种最常见的突变,约占FTC的30%~40%,PAX8-PPAR γ 融合蛋白是配对盒基因8(PAX8)和过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ)基因平衡易位的结果,该融合基因会促进细胞增殖,抑制细胞的正常分化,而且会使甲状腺特异性基因的表达受到抑制,从而导致FTC的发生^[10]。临床上,PAX8-PPAR γ 重排阳性的FTC多发生在较年轻的病人中。Ferrari等^[11]的研究发现,PAX8/PPAR γ 重排在FTC中可达30%~40%,在滤泡变异型PTC中约占10%,而在滤泡腺瘤中则不到10%。Mustafa等^[12]研究显示,PAX8-PPAR γ 重排在大约50%的FTC病人中表达,而在约10%的滤泡性腺瘤病人中表达,该研究认为PAX8-PPAR γ 重排是鉴别FTC与甲状腺滤泡状腺瘤(FA)差异的潜在标志物,且与FTC的分化及预后相关。Bellevisine等^[13]研究结果认为特别是对于FNAB诊断不明确的结节,通过检测BRAF、RAS、RET/PTC和PAX8-PPAR γ 突变,发现联合诊断PTC的敏感度和特异度分别为66.7%和64%,阴性预测值高达82.8%。我国的一项研究示超声特征联合血浆BRAF突变与NRAS突变检测诊断PTC淋巴结转移的灵敏度为84.8%,特异度为92.9%,阳性预测值为87.5%,阴性预测值为91.2%^[14]。DNA分子标志物的联合使用使甲状腺癌诊断的准确性显著提高,目前在临床上我们也将BRAF、RAS等DNA类分子标志物联合使用以提高诊断的准确性。

2 蛋白质类分子标志物

2.1 cyclin D1 cyclin D1是由位于染色体11q23的CCND1基因所编码形成的蛋白质,是调控细胞周期蛋白依赖性激酶CDKs的关键调控蛋白,在食管癌、子宫内膜癌、乳腺癌、脑胶质瘤等多种癌中高表达^[15],鲁海珍等^[16]研究发现cyclin D1在伴和不伴桥本甲状腺炎(HT)的PTC中的阳性表达率分别为93.4%和97.6%,但该研究认为cyclin D1在伴有HT的PTC的发病机制中未发挥明显特异作用。Sanjar

等^[17]发现在90%的甲状腺转移性乳头状微小癌中cyclin D1过表达,该研究认为cyclin D1可能是预测甲状腺乳头状微癌转移潜力的有价值的分子标志物。一项纳入了102例甲状腺结节病人的前瞻性研究中,cyclin D1诊断甲状腺癌的灵敏度为86.4%,特异度为80.5%^[18]。cyclin D1可成为诊断甲癌的分子标志物,尤其认为在淋巴结转移病人中有潜在意义。

2.2 Gal-3 Galectin-3属于半乳糖凝集素家族成员,其主要分布在细胞质中,参与细胞生长、黏附、分化以及调节正常细胞增殖、凋亡、恶性转化、癌细胞转移,Galectin-3在胰腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌、甲状腺癌等多种癌组织中高表达^[19],在一项纳入40例甲状腺结节(17例PTC,15例FA和8例FTC)的研究中显示在诊断PTC时,Gal-3诊断的灵敏度为94.1%,特异度为73.3%,诊断FTC灵敏度为75%,特异度为78.6%^[20],该研究认为Gal-3是诊断甲状腺恶性肿瘤的敏感标志物。Margari等^[21]评估956例甲状腺结节的组织学确诊病例(673例良性,283例恶性)中Gal-3的表达,认为Gal-3诊断PTC的灵敏度和特异度最高,其次是FTC。Arcolia V^[22]应用免疫组化分析了甲状腺癌中Gal-1、Gal-3、细胞角蛋白19(CK19)、间皮细胞表面抗原-1(HBME-1)及甲状腺过氧化物酶(TPO)的表达情况,结果显示,PTC中Gal-1,Gal-3,CK19和HBME-1的表达显著提高,Gal-3,CK19和HBME-1联合诊断PTC的特异度可达97%,灵敏度可达95%。Gal-3单独诊断甲状腺癌的灵敏度及特异度很高,与其他因子联合诊断的准确性更加提高,因此是诊断甲状腺癌很好的蛋白类分子标志物。

2.3 Ki-67 Ki-67是一种与细胞周期存在密切关联的增殖细胞抗原,目前已被证实可用于诊断甲状腺疾病。Ki-67在周期性细胞的细胞核中表达,可准确反映细胞增殖活性,许多恶性肿瘤均存在Ki-67的过度表达^[23]。Tang等^[24]研究显示PTC中Ki67表达强度明显高于甲状腺良性疾病。在PTC组中,肿瘤长径 ≥ 1 cm且同时伴有甲状腺炎与Ki67表达强度显著相关。Pan等^[25]纳入了51项研究的荟萃分析中,Ki-67诊断甲状腺癌的综合灵敏度为61%,特异度为75%,此外,与Ki-67水平较低的甲状腺癌病人相比,Ki-67水平较高的甲状腺癌病人的无病生存更差及死亡风险也增加。综上,Ki-67可用于诊断PTC,且与肿瘤大小、淋巴结转移及转移阶段、病人预后等相关。

2.4 VEGF VEGF是一种重要的促血管生成活性的生长因子,对内皮细胞具有促进有丝分裂和抗凋

亡作用,可增加血管通透性,促进细胞迁移等。目前已经发现VEGF在乳腺癌等多种恶性肿瘤高表达,并且与肿瘤转移及不良预后有关^[26]。Zana等^[27]的一项前瞻性研究显示甲状腺癌中VEGF的表达明显高于甲状腺良性组织。Stuchi等^[28]研究显示,VEGF尤其在PTC中高表达,表明其在PTC的发生过程中可能起了重要作用。另外许多研究发现,将FNAB与VEGF联合诊断甲状腺癌时,其灵敏度从单独FNAB的79.19%提高到93.75%,特异度为75%,显著降低恶性结节的漏诊率,VEGF有望成为甲状腺癌的特异性分子标志物,期待于学者的大量研究。

3 RNA类分子标志物

3.1 miRNA miRNA是一类长约19~25个核苷酸的内源性非编码小核糖核酸,对细胞转录后调控有非常重要的作用,通常作为蛋白质编码基因表达的负调节因子,许多研究表明,miRNA失调通过调节肿瘤细胞分化、增殖、迁移和凋亡从而在癌症发展中发挥重要作用^[29]。miRNA的过表达和低表达均可影响细胞的增殖、凋亡,从而导致癌症的发生。甲状腺癌中最常见的是miRNA-146,miRNA-222和miRNA-221的失调,其中miRNA-222和miRNA-146b的失调通常与PTC复发相关,靶向这些miRNA可能对PTC病人的治疗有效。Yu等^[30]研究发现与甲状腺良性结节和健康对照组相比,PTC病人的miRNA-151,miRNA-222水平明显更高。此外,miRNA-151的过表达与肿瘤大小密切相关,miRNA-222的过表达与PTC的淋巴结转移有关。我国一项研究表明,miR-199b、miR-30a及miR-146b在PTC中高表达,能鉴别甲状腺结节的良恶性,且miR-199b与PTC的包膜外浸润及淋巴结转移显著相关^[31]。Yip等^[32]在美国的一项研究表明在复发性PTC病人中,miRNA-146b和miRNA-222显著过表达,而miRNA-34b和miRNA-130b则过表达。另外,我们团队发现miRNA206过表达可以抑制甲状腺乳头状癌细胞的增殖和迁移。国内外多项研究均显示miRNA尤其是miRNA-146,miRNA-222及miRNA-115对PTC的诊断有很重要的意义。

3.2 TERT 众所周知,端粒和端粒酶可以维持染色体完整性及基因组稳定性,TERT是端粒酶的催化亚基,可在染色体末端维持端粒长度,调控异常时会导致细胞增殖和肿瘤发生。已在包括PTC在内的50多种癌症中筛查出TERT启动子的两个突变,PTC中TERT突变的发生率约为10%^[33]。所以有学者认为端粒酶活性可以作为恶性肿瘤的标志和预测预后的指标。Jin等^[34]的研究发现TERT突变

在乳头状甲状腺癌发病率最低,仅约10%,而在未分化型甲状腺癌中,其突变发生率可达56.8%,该研究认为TERT启动子突变与侵袭性甲状腺肿瘤特征、肿瘤复发和病人死亡率以及BRAF V600E突变相关。Chen等^[35]纳入了12项研究,涉及4 184名PTC病人,该研究发现,57.6%的病人携带BRAF V600E或TERT突变,而6.9%的病人同时存在两种突变,这提示具有BRAF V600E突变的PTC病人更有可能存在TERT突变。且TERT突变是PTC病人预后不良的独立预测因素,与具有单一突变的病人相比,具有两种突变的病人均具有更高的不良后果风险。

3.3 HMGA2 HMGA2是由HMGA2基因编码的与染色质相关的蛋白,可结合DNA小沟中富腺嘌呤和富胸腺嘧啶的序列。HMGA蛋白在胚胎发生时高度表达,但在正常成人组织中表达很少或不表达。许多研究表明HMGA是表达最广泛的癌症相关蛋白之一,在多种恶性肿瘤过度表达,并且通常与肿瘤的侵袭性相关^[36]。HMGA2 mRNA在甲状腺疾病中的过表达主要在经典PTC和FVPTC(滤泡亚型甲状腺乳头状癌)中,而在FTC中较少见。Titov等^[37]研究显示在PTC中,HMGA2 mRNA水平平均比甲状腺肿高200倍,HMGA2表达水平是区分甲状腺肿、良性肿瘤和恶性肿瘤的最佳独立标记。一项纳入7项研究,共计1 447份甲状腺组织样本的荟萃分析示,HMGA2表达在检测甲状腺恶性结节中的综合灵敏度和特异度分别为0.78和0.94。其研究表明,HMGA2表达对恶性甲状腺结节的分化具有中等灵敏度和高特异度^[38]。Jang等^[39]评估了HMGA2、CEACAM6、survivin和SFN/14-3-3等与galectin 3、HBME1、cytokeratin 19和cyclin D1联合诊断FTC的价值,其中HMGA2和HBME1联合诊断FTC的灵敏度(72.2%)和特异度(76.1%)最高。所以,在细胞学检查不确定的情况下,HMGA2可能在决定甲状腺结节手术方面具有潜在的用途。

4 小结

综上所述,对于甲状腺结节而言,部分病例仅依靠细胞病理学检查仍无法判断其良恶性。对于穿刺活检不能确诊的结节而言,分子标志物的检测有助于穿刺活检术前诊断甲状腺肿瘤的良恶性,并有助于治疗方案的选择以及预后的判断。近年来,分子标志物在甲状腺癌的诊断、转移以及预后方面的作用越来越显现。综上,BRAF V600E、Gal-3、ki67、VEGF等对于PTC的诊断有很重要的临床价值,cyclin D1以及TERT对于淋巴结转移及肿瘤的侵袭性具有一定的诊断意义,对于FTC来说,RAS、

PAX8-PPAR γ 、HMGA2就是很好的辅助诊断工具。但是由于单用一个分子标志物其灵敏度及特异度不能达到很高的诊断程度,目前BRAF V600E、RAS、TERT、PAX8-PPAR已经用于临床判断结节的良恶性,其他甲状腺分子标志物还未能广泛应用于临床,比如很多研究也肯定了RET/PTC基因重排在甲状腺癌中的价值,但是由于RET/PTC基因在FNAB标本中突变率较低,因此不适用于单独筛查甲状腺癌,所以仍需要更多的研究寻找新的诊断价值更高的分子标志物,期待随着分子生物学技术的不断发展以及穿刺活检的普遍应用给甲状腺癌病人带来福音。

参考文献

- [1] KIMURA ET, NIKIFOROVA MN, ZHU ZW, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. Cancer Res, 2003, 63(7):1454-1457.
- [2] ZHAO CK, ZHENG JY, SUN LP, et al. BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: the influence of false-positive and false-negative results[J]. Cancer Med, 2019, 8(12):5577-5589.
- [3] BEIŠA A, KVIETKAUSKAS M, BEIŠA V, et al. Significance of braf v600e mutation and cytomorphological features for the optimization of papillary thyroid cancer diagnostics in cytologically indeterminate thyroid nodules[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019, 127(4):247-254.
- [4] CHO YY, PARK SY, SHIN JH, et al. Highly Sensitive and specific molecular test for mutations in the diagnosis of thyroid nodules: a prospective study of braf-prevalent population[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(16):5629.
- [5] SEXTON RE, MPILLA G, KIM S, et al. Ras and exosome signaling[J]. Seminars in Cancer Biology, 2019, 54:131-137.
- [6] XING MZ. Clinical utility of RAS mutations in thyroid cancer: a blurred picture now emerging clearer[J]. BMC Medicine, 2016, 14(1):12.
- [7] 刘莉萍, 郝金燕, 潘慧, 等. RAS基因在甲状腺滤泡分化肿瘤中的突变及意义[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(3):256-261.
- [8] NIKIFORO V, YURI E. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now[J]. Endocrine Practice, 2017, 23: 979-988.
- [9] GOUTAS N, VLACHODIMITROPOULOS D, BOUKA M, et al. BRAF and K-RAS mutation in a greek papillary and medullary thyroid carcinoma cohort[J]. Anticancer Research, 2008, 28(1A):305-308.
- [10] SHARIFAH NA, ZAKARIA Z, CHIA WK. FISH analysis using PPAR γ -specific probes for detection of PAX8-PPAR γ translocation in follicular thyroid neoplasms[J]. Methods in Molecular Biology, 2013, 952(952):187.
- [11] FERRARI SM, FALLAHI P, RUFFILLI I, et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas[J]. Gland Sur-

- gery, 2018, 7(S1):S19-S29.
- [12] MUSTAFA S, ALLARD BL, MARTIN Y, et al. PPAR γ staining as a surrogate for PAX8/PPAR γ fusion oncogene expression in follicular neoplasms: clinicopathological correlation and histopathological diagnostic value[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005, 90(1):463-468.
 - [13] BELLEVICINE C, MIGLIATICO I, SCARIGLIA R, et al. Evaluation of BRAF, RAS, RET/PTC, and PAX8/PPAR γ alterations in different Bethesda diagnostic categories: a multicentric prospective study on the validity of the 7-gene panel test in 1172 thyroid FNAs deriving from different hospitals in South Italy [J]. Cancer Cytopathology, 2020, 128(2):107-118.
 - [14] 李潜. 甲状腺乳头状癌及其颈部淋巴结转移的超声特征以及 BRAF 和 NRAS 突变分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
 - [15] ALBASRI AM, ELKABLAWEY MA, ANSARI IA, et al. Prognostic significance of cyclin d1 over-expression in colorectal cancer: an experience from madinah, Saudi Arabia [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2019, 20(8):2471-2476.
 - [16] 鲁海珍, 张楠, 刘皖, 等. 伴有和不伴有桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌的蛋白表达差异 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(6):463-468.
 - [17] SANJARI M, KORDESTANI Z, SAFAVI M, et al. Enhanced expression of cyclin D1 and C-myc, a prognostic factor and possible mechanism for recurrence of papillary thyroid carcinoma [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):5100.
 - [18] TESHIMA M, TOKITA K, RYO E, et al. Clinical impact of a cytological screening system using cyclin D1 immunostaining and genomic analysis for the diagnosis of thyroid nodules [J]. Bmc Cancer, 2019, 19(1):245.
 - [19] SONG L, TANG JW, OWUSU L, et al. Galectin-3 in cancer [J]. Clinica Chimica Acta, 2014, 431:185-191.
 - [20] ABU-SINNA E, HASAN MY, EL-DEFTAR MM, et al. Galectin-3 and HBME-1 expression on agarose cell blocks from fine-needle aspirates of follicular cell-derived thyroid tumors [J]. J Cytol, 2018, 35(1):27-32.
 - [21] MARGARI N, GIOVANNOPOULOS I, POULIAKIS A, et al. Application of immunocytochemistry on cell block sections for the investigation of thyroid lesions [J]. Acta Cytologica, 2018, 62(2):137-144.
 - [22] ARCOLIA V, JOURNE F, RENAUD F, et al. Combination of galectin-3, CK19 and HBME-1 immunostaining improves the diagnosis of thyroid cancer [J]. Oncology Letters, 2017, 14(4):4183-4189.
 - [23] 胡中倩, 李田宽, 高启, 等. 实时剪切波弹性成像引导细针穿刺在甲状腺癌诊断中的应用 [J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(7):495-498, 504.
 - [24] TANG J, GUI C, QIU S, et al. The clinicopathological significance of Ki67 in papillary thyroid carcinoma: a suitable indicator? [J]. World Journal of Surgical Oncology, 2018, 16(1):100.
 - [25] PAN D, WEN D, LUO Y, et al. The diagnostic and prognostic values of Ki-67/MIB-1 expression in thyroid cancer: a meta-analysis with 6,051 cases [J]. Oncotargets & Therapy, 2017, 10:3261-3276.
 - [26] CARMEN, STANCA, MELINCOVICI, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie, 2018, 59(2):455-467.
 - [27] ZANA, VELA-GAXHA, LABINOT, et al. The Prognostic role of vascular endothelial growth factor- α expression in thyroid carcinomas [J]. Folia Medica, 2019, 61(1):61-68.
 - [28] STUCHI LP, CASTANHOLE-NUNES MMU, MANIEZZO-STUCHI N, et al. VEGFA and NFE2L2 gene expression and regulation by micRNAs in thyroid papillary cancer and colloid goiter [J]. Genes, 2020, 11(9):954.
 - [29] AMIN M, LAM KY. Current perspectives of mi-RNA in oesophageal adenocarcinoma: Roles in predicting carcinogenesis, progression and values in clinical management [J]. Experimental & Molecular Pathology, 2015, 98(3):411-418.
 - [30] YU S, LIU YY, WANG JS, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6):2084-2092.
 - [31] 李琛, 彭友, 罗定存, 等. 甲状腺乳头状癌 microRNAs 表达谱与临床相关性研究 [J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(9):696-700.
 - [32] YIP L, KELLY L, SHUAI Y, et al. MicroRNA signature distinguishes the degree of aggressiveness of papillary thyroid carcinoma [J]. Annals of Surgical Oncology, 2011, 18(7):2035-2041.
 - [33] MCKELVEY BA, UMBRICHT CB, ZEIGER MA. Telomerase reverse transcriptase (tert) regulation in thyroid cancer: a review [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:485.
 - [34] JIN A, XU J, WANG Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer [J/OL]. Medicine, 2018, 97(29):e11548. DOI: 10.1097/MD.00000000000011548.
 - [35] CHEN B, SHI Y, XU Y, et al. The predictive value of coexisting BRAFV600E and TERT promoter mutations on poor outcomes and high tumour aggressiveness in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Clinical Endocrinology, 2021, 94(5):731-742.
 - [36] JUN KH, JUNG JH, CHOI HJ, et al. HMGA1/HMGA2 protein expression and prognostic implications in gastric cancer [J]. International Journal of Surgery, 2015, 24(Pt A):39-44.
 - [37] TITOV SE, IVANOV MK, DEMENKOV PS, et al. Combined quantitation of HMGA2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):1010.
 - [38] KIM BH, KIM SJ, KIM M, et al. Diagnostic performance of HMGA2 gene expression for differentiation of malignant thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis [J]. Clinical Endocrinology, 2018, 89(6):856-862.
 - [39] JANG MH, JUNG KC, MIN HS. The Diagnostic usefulness of HMGA2, survivin, CEACAM6, and SFN/14-3-3 δ in follicular thyroid carcinoma [J]. J Pathol Transl Med, 2015, 49(2):112-117.

(收稿日期:2021-10-11, 修回日期:2021-11-26)