

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230088

• 综述 •

甲状腺癌分子标志物及其在临床诊疗中的应用进展

滕伟强^{1,2}, 王秋阳², 马毅¹, 张才云¹, 郑宏良¹, 朱乘婧¹, 刘济生^{2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200433

2. 苏州大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 苏州 215000

[摘要] 甲状腺癌发病与环境因素密切相关, 环境变化导致的基因突变和腺体组织分子生物学改变是诱发甲状腺癌的重要因素之一。尽管甲状腺癌的相关分子机制仍未完全阐明, 但随着分子生物学技术的发展, 越来越多的甲状腺癌特定遗传改变和分子标志物被挖掘出来。本文就甲状腺癌的病因、特异性分子标志物、诊断及靶向治疗研究进展进行综述, 为甲状腺癌的临床诊疗提供理论支持。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 分子机制; 分子标志物; 癌基因; 基因突变; 基因重排

[引用本文] 滕伟强, 王秋阳, 马毅, 等. 甲状腺癌分子标志物及其在临床诊疗中的应用进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(9): 1127-1133. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230088.

Thyroid carcinoma biomarkers and its application in clinical diagnosis and treatment: recent progress

TENG Weiqiang^{1,2}, WANG Qiuyang², MA Yi¹, ZHANG Caiyun¹, ZHENG Hongliang¹, ZHU Chengjing¹, LIU Jisheng^{2*}

1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China

[Abstract] Thyroid carcinoma is closely related to environmental factors. Gene mutations and molecular biological changes of gland tissue caused by environmental changes are important factors inducing thyroid carcinoma. Although the molecular mechanism of thyroid carcinoma has not been fully elucidated, increasingly specific genetic changes and molecular markers for thyroid carcinoma have been discovered with the development of molecular biology techniques. This article reviews the recent progresses on the etiology, specific molecular markers, diagnosis and targeted therapies of thyroid carcinoma, so as to provide theoretical support for the clinical diagnosis and treatment of thyroid carcinoma.

[Key words] thyroid neoplasms; molecular mechanism; molecular markers; oncogene; gene mutation; gene rearrangement

[Citation] TENG W, WANG Q, MA Y, et al. Thyroid carcinoma biomarkers and its application in clinical diagnosis and treatment: recent progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(9): 1127-1133. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230088.

甲状腺癌是常见的头颈部恶性肿瘤, 病理类型主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)、低分化甲状腺癌(poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC)和未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC), 其中PTC最为常见^[1]。目前, 临床主要通过触

诊、超声、核素显像及细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)等方法进行诊断, 但早期诊断仍然存在困难。指南指出, 甲状腺结节经FNAB尚不能确诊的, 可利用分子标志物检测以提高诊断准确性^[1]。B-Raf原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; BRAF)、大鼠肉瘤病毒原癌基因(rat sarcoma viral oncogene homolog, RAS)、Ret原

[收稿日期] 2023-03-01 **[接受日期]** 2023-10-23

[基金项目] 国家自然科学基金(81970868, 81972537, 81200734)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81970868, 81972537, 81200734)。

[作者简介] 滕伟强, 硕士, 主治医师。E-mail: 369313602@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 0512-65223637, E-mail: ljswq@sina.com

癌基因酪氨酸蛋白激酶受体 (Ret proto-oncogene, tyrosine kinase receptor; RET) /PTC、配对盒基因 8 (paired-box gene 8, PAX8) /过氧化物酶增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 等突变检测已经是常规分子检测项目,作为 FNAB 的重要补充为甲状腺癌的诊断、治疗和预后评估提供了重要的帮助。近年来,随着分子生物学的发展,一些新的甲状腺癌分子标志物被发现。本文对甲状腺癌的分子机制、分子标志物及其在甲状腺癌诊疗中的应用等研究进展进行综述。

1 甲状腺癌的危险因素和可能病因

目前研究发现女性患者发生甲状腺癌的风险明显高于男性。流行病学调查显示,女性患分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 的可能性是男性的 3 倍,患 ATC 的可能性是男性的 2 倍;虽然女性 DTC 发病率高于男性,但男性 DTC 患者相对于女性 DTC 患者更容易出现高肿瘤分期,且淋巴结转移和远处侵袭的发生率高于女性^[2]。DTC 患者的临床特征也存在性别差异,单结节 DTC 多见于男性,而女性 DTC 患者发病与结节数量无明显关系,但女性 DTC 患者更容易出现钙化甲状腺结节^[3-4]。年龄也是甲状腺癌发生的重要影响因素。据统计,甲状腺癌患者发病中位年龄为 47 岁,女性最高发年龄段为 45~49 岁,男性最高发年龄段则推迟至 65~69 岁^[5]。碘摄入与甲状腺肿大、甲状腺结节、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症等多种甲状腺疾病密切相关^[6-7],因此碘摄入曾被认为是甲状腺癌发生的危险因素,但也有研究认为每日摄碘量超过 300 μg 是甲状腺癌的保护因素,建议多食海鱼或适量增加碘摄入以减少甲状腺癌发病风险^[8]。目前流行病学研究尚未证明膳食碘与甲状腺癌发生存在明确关系,有研究指出适度碘摄入不影响甲状腺癌发生或其亚型分布^[9]。良性甲状腺肿和高分化甲状腺癌 (well differentiated thyroid carcinoma, WDTC) 之间的关系尚不明确。虽然 PTC 与甲状腺肿无关,但是 FTC 和 ATC 在地方性甲状腺肿高发地区更常见^[10]。

目前学界公认的 2 个特别重要的甲状腺癌独立危险因素是辐射暴露和甲状腺癌家族史^[1,11]。电离辐射暴露是目前唯一确定的甲状腺癌的环境

危险因素,据统计,暴露于电离辐射的患者中,17%~30% 的患者出现可触及的甲状腺结节^[12],其中约 50% 的患者罹患甲状腺恶性肿瘤^[13]。临床上会使用低剂量电离辐射 (<20 Gy) 治疗胸腺肿大、扁桃体和腺样体肥大,寻常痤疮、血管瘤、癣、结核等疾病也会使用低剂量电离辐射治疗。研究发现随着放射剂量从 0.065 Gy 增加到 20 Gy,罹患甲状腺癌的风险呈线性增高,接受 40 Gy 电离辐射治疗的霍奇金淋巴瘤患者甲状腺癌发病率也明显提高^[14-16]。值得注意的是,儿童甲状腺更容易受到电离辐射的伤害,而成人甲状腺则相对不敏感。对广岛和长崎原子弹爆炸幸存者的研究发现,甲状腺癌的风险与患者在爆炸时的年龄有关^[17]。与此类似,1986 年核事故发生后,切尔诺贝利核电站附近的儿童甲状腺癌发病率增加了 60 倍^[18]。需注意的是甲状腺癌潜伏期可超过 10 年,因此,有幼年电离辐射暴露史的患者需高度警惕成年后发生甲状腺癌的可能性,这也提示有电离辐射暴露史的人群有必要定期进行甲状腺相关检查。

研究也明确了家族史和遗传因素对甲状腺癌的发生有促进作用。常见的家族遗传性甲状腺癌包括遗传性甲状腺髓样癌 (hereditary medullary thyroid carcinoma, HMTc) 和家族性甲状腺非髓样癌 (familial non-medullary thyroid carcinoma, FNMTc)。甲状腺非髓样癌起源于甲状腺滤泡上皮细胞,包括 PTC、FTC 和 ATC,大约 5%~10% 的患者出现家族聚集性;MTC 来源于甲状腺滤泡旁细胞,约 25%~30% 为家族遗传性,并分为多种亚型,其中多发性内分泌腺瘤 (multiple endocrine neoplasia, MEN) 2A 型常伴发先天性巨结肠和皮肤苔藓淀粉样变,而 2B 型则常并发多发性神经瘤,婴儿期即可发病,具有较高的侵袭性,早期即发生转移^[19]。因此,家族中一级亲属中出现 2 例或 2 例以上甲状腺癌患者并排除头颈部辐射暴露史时,需高度警惕家族遗传性甲状腺癌,对有 MTC、MEN-2A 或 MEN-2B 家族史的患者进行 RET 点突变评估有助于早期发现该类疾病。Gardner 综合征 (家族性结肠息肉病) 和多发性错构瘤综合征 (Cowden 病) 还与 WDTC 相关^[19]。另外在有乳腺、卵巢、肾脏或中枢神经系统恶性肿瘤家族史的人群中,PTC 发生风险也显著增高^[20]。

与其他头颈部肿瘤类似,甲状腺癌的发生也与

基因突变有关^[5]。通过 PTC 进行癌症基因组测序有助于发现肿瘤发生的具体分子事件并对其突变顺序进行深入研究。常见的几种癌基因已经确定在早期甲状腺肿瘤进程中起到促进作用：促甲状腺激素受体（thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR）突变和 G 蛋白突变在功能亢进的甲状腺腺瘤中被发现^[21]；腺苷酸环化酶蛋白激酶 A 系统可导致细胞信号通路的构成性激活，促使 TSHR 与其配体促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）结合，刺激细胞生长、分化及甲状腺素合成；在甲状腺腺瘤和多结节性甲状腺肿中发现的小 G 蛋白 RAS 点突变被认为是甲状腺肿瘤进展的早期信号^[22]，此外体细胞 RAS 突变还与滤泡腺瘤相关；PI3K 信号转导通路和 Akt（PI3K 相关

的丝氨酸/苏氨酸激酶）的激活则与 FTC 高度相关^[23]。统计发现 10% 的乳头状癌出现染色体缺失或出现非整倍体，并导致 25%~50% 的甲状腺癌患者死亡^[24]。同样，滤泡腺瘤的发生与 11 号染色体短臂（11p）的缺失有关，此外还涉及 3 号染色体短臂（3p）、7 号染色体长臂（7q）和 22 号染色体长臂（22q）^[25-26]。相对于 PTC，FTC 更容易涉及多个染色体区域的杂合性缺失^[27]。RET、BRAF 等甲状腺癌突变基因在多个甲状腺癌亚型中均出现较高的突变发生率（表 1），近年来也开展了大量的相关研究^[28-48]。基于甲状腺癌突变基因的相关分子标志物检测已成为目前研究的热点和未来对甲状腺癌进行诊疗的重要方向。

表 1 常见甲状腺癌相关基因突变的发生率^[28-48]

基因突变	PTC	FTC	PDTC	ATC	MTC
RET 重排	20%		罕见		
NTRK 重排	5%~13%				
RET 突变					30%~50%; MEN-2: 95%
BRAF 突变	45%		15%	44%	
RAS 突变	10%	40%~50%	44%	20%~60%	
PIK3CA 突变	罕见	罕见	罕见	20%	
PPAR γ 重排		35%	罕见		
p53 突变	罕见	罕见	15%~30%	60%~80%	罕见

PTC: 甲状腺乳头状癌; FTC: 滤泡状甲状腺癌; PDTC: 低分化甲状腺癌; ATC: 未分化甲状腺癌; MTC: 甲状腺髓样癌; MEN-2: 多发性内分泌腺瘤 2 型; RET: Ret 原癌基因酪氨酸蛋白激酶受体; NTRK: 神经营养性原肌球蛋白受体激酶; BRAF: B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; RAS: 大鼠肉瘤病毒原癌基因; PIK3CA: 磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α 基因; PPAR γ : 过氧化物酶增殖物激活受体 γ 。

2 甲状腺癌的分子标志物

甲状腺癌的分子标志物分为以下几类：（1）外周血或 FNAB 的 DNA 相关标志物，如 BRAF、RAS、RET/PTC 和 PAX-8/PPAR 等；（2）RNA 相关标志物，包括高迁移率族蛋白 A2（high-mobility group A2, HMGA2）、端粒酶反转录酶（telomerase reverse transcriptase, TERT）、三叶因子 3（trefoil factor 3, TFF3）和 miRNA 等；（3）蛋白质组学相关肿瘤标志物，包括半乳糖凝集素 3（galectin-3, Gal-3）、间皮瘤细胞抗原 1（Hector Battifora mesothelial cell-1, HBME-1）和细胞角蛋白 19（cytokeratin 19, CK19）等^[28]。BRAF 突变主要位于 CR3 激酶结构域的第 11 外显子及第 15 外显子，最常见的是第 15 外显子第 1799 位核苷酸由

T 突变为 A（T1799A），导致翻译蛋白第 600 位密码子由缬氨酸变为谷氨酸（V600E）。BRAF-V600E 突变是多种肿瘤发生的相关因素，也是甲状腺癌最常见的基因突变。研究显示大约 45% 的 PTC 中存在 BRAF-V600E 突变，其在亚洲人群的突变率甚至超过 80%，而良性结节中罕见 BRAF 突变^[5,29]。BRAF-V600E 突变与 PTC 较差的临床病理结果密切相关，包括肿瘤侵袭性病理特征、复发增加、放射性碘亲和性丧失和治疗失败^[30-32]。因此我国指南明确将 BRAF 突变阳性作为预测中央区颈部淋巴结转移的危险因素，指出对于术前超声检查及术中探查未发现淋巴结转移的 BRAF 突变阳性患者仍应行预防性中央区颈部淋巴结清扫以减少术后复发和转移^[1]。笔者团队发现 BRAF-V600E 突变不仅是诊断 PTC 的重要独立指标，还可与 CK19、

Gal-3 联合对甲状腺癌进行早期诊断^[33]。

Gal-3 为 β -半乳糖苷凝集素家族成员,能够结合于细胞表面,调节细胞黏附,在细胞凋亡和恶性转化方面具有重要作用。Gal-3 在 PTC 中的表达水平高于 FTC,在甲状腺腺瘤或结节性甲状腺肿中表达水平极低,不仅对诊断 PTC 具有极高的灵敏度和特异度,且与肿瘤淋巴结转移密切相关,是提示甲状腺癌患者早期进行淋巴结清扫的重要指标^[11,14]。位嘉等^[34]研究结果显示,PTC 组织中 HBME-1 的阳性表达率显著高于甲状腺良性病变组织,可单独应用作为诊断 PTC 的标志物。CK19 常见于各种上皮来源的肿瘤,目前认为 CK19 诊断甲状腺癌灵敏度高但特异度较低, Gal-3、HBME-1 联合应用则可对形态不典型 PTC 与甲状腺良性病变进行鉴别,此外 BRAF-V600E、CK19、Gal-3 联合应用也可提高 PTC 诊断的准确率^[33-34]。由此可见,多种分子标志物不仅可独立作为甲状腺癌的诊断指标,联合应用更是大大提高了甲状腺癌诊断准确率,未来可能用于甲状腺癌的早期诊断、指导治疗和术后随访。

RET 基因位于第 10 号染色体上,RET 基因突变通过 RAS/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /ERK 信号通路破坏细胞基因组稳定性并抑制凋亡^[35],是 PTC 和 MTC 进展的重要因素^[36]。研究证实约 25% 的散发性 MTC 出现 RET 的体细胞突变^[37],认为它是 MTC 侵袭性的重要起始因素。在家族遗传性 MTC 中, MEN-2B 多与 RET 基因第 918 位密码子突变有关^[38]。RET 与 PTC1、PTC2 和 PTC3 基因的融合和重排常诱发儿童甲状腺癌^[39]。切尔诺贝利核事故后,受影响的 PTC 患者中有 66% 发生了 RET/PTC1 或 RET/PTC3 重排^[40]。目前认为 RET/PTC3 重排与 PTC 的“固态”滤泡变异相关,而 RET/PTC1 重排更多与经典或弥漫性硬化改变相关^[41-42]。

p53 是一种抑癌基因,广泛参与细胞周期抑制、凋亡调控、DNA 修复、代谢调节等过程。p53 突变主要见于 PDTC 和 ATC,与 PDTC 的发生及从 PTC 到 ATC 的进展有关^[43-44]。p53 表达水平可能与甲状腺癌浸润和转移有关,可作为标志物判断甲状腺肿瘤恶性程度^[45]。也有研究认为 p53 突变与 RAS、TERT 等激活在甲状腺癌发生中有协同作用,且与 BRAF 或 RET 突变有关^[46]。

其他一些基因变异也与甲状腺癌发生密切相

关。MAPK 途径突变在 PTC 发生中发挥了重要作用^[26]。此外,生长因子包括成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、血管内皮生长因子及其同源受体等,在甲状腺肿瘤中表达增加,其突变可促进肿瘤进展,在 PTC 和 PDTC 中的作用已得到证实^[26]。

3 甲状腺癌的分子诊断和靶向治疗

各亚型甲状腺癌潜在基因突变的大量研究促进了甲状腺肿瘤的分子诊断和预后判断的发展^[28,47-49]。笔者团队研究发现,PTC 组织中 CK19、BRAF-V600E、Gal-3 和 HBME-1 阳性表达率 (分别为 97%、75%、98%、66%) 显著高于甲状腺良性组织 (分别为 45%、13%、25%、25%);单独应用其中一种标志物诊断 PTC 时,CK19、Gal-3 的灵敏度最高, Gal-3 的准确度最高, p53 则显示了较高的诊断特异度;CK19、Gal-3、HBME-1 联合应用诊断 PTC 准确率达 97%,尤其对提示早期 PTC 有重要意义^[33]。分子标志物联合应用有助于对形态不典型 PTC 与甲状腺良性病变进行早期鉴别诊断^[50]。此外, BRAF-V600E 突变可能有助于甲状腺肿瘤风险因素分层,并指导 PTC 患者的治疗决策^[51]。虽然这些检测已经商业化,但真正在临床上广泛应用还需进一步验证。

我国指南和专家共识指出,经 FNAB 不能确定良恶性的甲状腺结节,可对穿刺标本进行某些甲状腺癌的分子标志物 (如 BRAF 突变、RAS 突变、RET/PTC 重排) 检测以提高确诊率、判断临床预后,其中 RET 因基因融合的类型众多、突变位点千差万别并呈现出不同的生物学行为,已成为肿瘤个体化治疗的基础检测指标,在制定个体化治疗方案方面发挥重要作用^[1,52-53]。RET 与 PTC 基因融合及 RET 点突变的 MTC 患者的精准诊治更是目前甲状腺癌治疗的研究热点。

全球学者们正在努力开展以基因为基础的甲状腺癌靶向治疗研究和恢复 ATC 对放射性碘亲和性的研究。目前的靶向治疗主要集中在已知的致癌信号通路、生长或凋亡调节剂和血管生成抑制剂的^[54-56]。现阶段我国对于进展较迅速、有症状的晚期放射性碘难治性 DTC 患者可考虑使用多激酶抑制剂索拉非尼,索拉非尼在我国获批的适应证是局部复发或转移的进展性的放射性碘难治性 DTC;对于进展较迅速、无法手术的晚期 MTC,

我国已批准使用的靶向治疗药物为安罗替尼^[1]。目前在中国和/或美国已获批准的有甲状腺癌适应证的靶向药物包括索拉非尼、仑伐替尼、安罗替尼、普拉替尼、塞普替尼、多纳替尼、凡德他尼、卡博替尼、达拉非尼+曲美替尼、拉罗替尼、恩曲替尼等^[57-58]。值得一提的是,高选择性RET抑制剂具有更少的靶外不良反应、更有效的肿瘤生长抑制作用和持续的抗肿瘤活性,其临床试验的成功为RET基因突变肿瘤的靶向药物应用提供了科学依据。一项Ⅲ期临床试验(LIBRETTO-531研究)表明,在中位随访12个月时,使用高选择性RET抑制剂塞普替尼的MTC患者未达到中位无进展生存期,使用多靶点酪氨酸激酶抑制剂卡博替尼或凡德他尼治疗的对照组中位无进展生存期为16.8个月(疾病进展或死亡的HR为0.28,95%CI 0.16~0.48, $P<0.001$);塞普替尼组的无治疗失败生存率为86.2%,对照组为62.1%^[59]。该研究结果证实塞普替尼治疗晚期RET突变MTC的效果优于多靶点酪氨酸激酶抑制剂,强调了及时进行生物标志物检测、为晚期癌症患者提供治疗信息的重要性。

4 小 结

近年来甲状腺结节的发病率较以往有了明显的增长,因此鉴别甲状腺结节良恶性对临床医师和患者来说有着重要意义。目前临床上常通过触诊、超声、核素显像及FNAB等方法对甲状腺结节进行综合诊断,但仍有一部分甲状腺恶性肿瘤不能早期明确诊断。随着甲状腺癌分子遗传学的研究进展,一些分子标志物的应用显著提高了对甲状腺结节性质的诊断准确性,为甲状腺癌的精确诊断、精准治疗及预后判断提供了大量的分子生物学依据。通过对甲状腺癌具体分子机制的深入研究,有望实现甲状腺癌的早期筛查、特异性分子诊断和靶向治疗药物的研发。

[参 考 文 献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12): 1343-1357, 1363. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.12.02.
- [2] 闫慧娴,谷伟军,吕朝晖,等.不同性别分化型甲状腺癌临床特征比较分析[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(4): 286-289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.04.009.
- [3] GHARIB H, PAPINI E, PASCHKE R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations[J]. J Endocrinol Invest, 2010, 33(5 Suppl): 51-56.
- [4] 闫慧娴. 不同性别分化型甲状腺癌的临床特征比较分析及甲状腺乳头状癌敏感基因的筛选[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2015.
- [5] ROMEI C, ELISEI R. A narrative review of genetic alterations in primary thyroid epithelial cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1726. DOI: 10.3390/ijms22041726.
- [6] KNUDSEN N, BULOW I, JORGENSEN T, et al. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status[J]. Eur J Endocrinol, 2000, 143(4): 485-491. DOI: 10.1530/eje.0.1430485.
- [7] SHI X, HAN C, LI C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7 190 pregnant women in China[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1630-1638. DOI: 10.1210/jc.2014-3704.
- [8] 曹龄之,谢建平,彭小东,等.碘摄入量及富碘食物与甲状腺癌发病关系的meta分析[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(7): 616-622. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2016.07.015.
- [9] LV C, YANG Y, JIANG L, et al. Association between chronic exposure to different water iodine and thyroid cancer: a retrospective study from 1995 to 2014[J]. Sci Total Environ, 2017, 609: 735-741. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.101.
- [10] WILLIAMS E D, DONIACH I, BJARNASON O, et al. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study[J]. Cancer, 1977, 39(1): 215-222. DOI: 10.1002/1097-0142(197701)39:1<215::aid-cnrcr2820390134>3.0.co;2-#.
- [11] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- [12] ROJESKI M T, GHARIB H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management[J]. N Engl J Med, 1985, 313(7): 428-436. DOI: 10.1056/NEJM198508153130707.
- [13] DANIELS G H. Thyroid nodules and nodular thyroids: a clinical overview[J]. Compr Ther, 1996, 22(4): 239-250.
- [14] NAGATAKI S, NYSTRÖM E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer[J]. Thyroid, 2002, 12(10): 889-896. DOI: 10.1089/105072502761016511.

- [15] BECKER F O, ECONOMOU S G, SOUTHWICK H W, et al. Adult thyroid cancer after head and neck irradiation in infancy and childhood[J]. *Ann Intern Med*, 1975, 83(3): 347-351. DOI: 10.7326/0003-4819-83-3-347.
- [16] DUFFY B J, FITZGERALD P J. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1950, 10(10): 1296-1308. DOI: 10.1210/jcem-10-10-1296.
- [17] PRENTICE R L, KATO H, YOSHIMOTO K, et al. Radiation exposure and thyroid cancer incidence among Hiroshima and Nagasaki residents[J]. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1982, 62: 207-212.
- [18] MALONE J, UNGER J, DELANGE F, et al. Thyroid consequences of Chernobyl accident in the countries of the European Community[J]. *J Endocrinol Investig*, 1991, 14(8): 701-717. DOI: 10.1007/BF03347899.
- [19] 中国抗癌协会家族遗传性肿瘤专业委员会. 中国家族遗传性肿瘤临床诊疗专家共识(2021年版)(5)——家族遗传性甲状腺癌[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(1): 6-11. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211803.
- [20] MCTIERNAN A, WEISS N S, DALING J R. Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer[J]. *Cancer Res*, 1987, 47(1): 292-295.
- [21] WILLIAMS E D. Mechanisms and pathogenesis of thyroid cancer in animals and man[J]. *Mutat Res*, 1995, 333(1/2): 123-129. DOI: 10.1016/0027-5107(95)00138-7.
- [22] NAMBA H, RUBIN S A, FAGIN J A. Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis[J]. *Mol Endocrinol*, 1990, 4(10): 1474-1479. DOI: 10.1210/mend-4-10-1474.
- [23] RINGEL M D, HAYRE N, SAITO J, et al. Overexpression and overactivation of Akt in thyroid carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(16): 6105-6111.
- [24] SOZZI G, BONGARZONE I, MIOZZO M, et al. Cytogenetic and molecular genetic characterization of papillary thyroid carcinomas[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1992, 5(3): 212-218. DOI: 10.1002/gcc.287005307.
- [25] LAHA D, NILUBOL N, BOUFRAQECH M. New therapies for advanced thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 82. DOI: 10.3389/fendo.2020.00082.
- [26] PRETE A, BORGES DE SOUZA P, CENSI S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 102. DOI: 10.3389/fendo.2020.00102.
- [27] SOBRINHO-SIMÕES M, PRETO A, ROCHA A S, et al. Molecular pathology of well-differentiated thyroid carcinomas[J]. *Virchows Arch*, 2005, 447(5): 787-793. DOI: 10.1007/s00428-005-0065-5.
- [28] 周元, 蒋红钢, 李克. 甲状腺癌分子标志物研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(5): 565-568. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2015.05.019.
- [29] 张婷婷, 渠宁, 史荣亮. BRAF V600E 突变对甲状腺乳头状癌发生及预后的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(2): 145-150. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.06.011.
- [30] YARCHOAN M, LIVOLSI V A, BROSE M S. BRAF mutation and thyroid cancer recurrence[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 7-8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.3657.
- [31] PAMEDYTYTE D, SIMANAVICIENE V, DAUKSIENE D, et al. Association of microRNA expression and BRAF^{V600E} mutation with recurrence of thyroid cancer[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4): 625. DOI: 10.3390/biom10040625.
- [32] SUBASH A, SINHA P, SINGH A. BRAF mutation and age in differentiated thyroid cancer risk stratification: two sides of the same coin[J]. *Oral Oncol*, 2020, 106: 104732. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104732.
- [33] 滕伟强, 陈梦婕, 韩换, 等. 甲状腺乳头状癌特异性肿瘤标志物的临床应用[J]. *海军军医大学学报*, 2022, 43(10): 1206-1210. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220404.
- TENG W Q, CHEN M J, HAN H, et al. Clinical application of specific tumor markers for papillary thyroid carcinoma[J]. *Acad J Naval Medl Univ*, 2022, 43(10): 1206-1210. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220404.
- [34] 位嘉, 赵丽华, 槐英丽, 等. CK19、Galectin-3、HBME-1、TPO 和 CD56 在甲状腺乳头状癌病理诊断中的价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(10): 1445-1449. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2018.10.007.
- [35] TAKAHASHI M, ASAI N, IWASHITA T, et al. Molecular mechanisms of development of multiple endocrine neoplasia 2 by RET mutations[J]. *J Intern Med*, 1998, 243(6): 509-513.
- [36] LIU Y, WANG Y, ZHAO K, et al. Lymph node metastasis in young and middle-aged papillary thyroid carcinoma patients: a SEER-based cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 181. DOI: 10.1186/s12885-020-6675-0.
- [37] ROY M, CHEN H, SIPPEL R S. Current understanding and management of medullary thyroid cancer[J]. *Oncologist*, 2013, 18(10): 1093-1100. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0053.
- [38] WOHLK N, COTE G J, BUGALHO M M, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(10): 3740-3745. DOI: 10.1210/jcem.81.10.8855832.
- [39] VECCHIO G, SANTORO M. Oncogenes and thyroid cancer[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2000, 38(2): 113-116. DOI: 10.1515/CCLM.2000.017.
- [40] SANTORO M, GRIECO M, MELILLO R M, et al.

- Molecular defects in thyroid carcinomas: role of the RET oncogene in thyroid neoplastic transformation[J]. *Eur J Endocrinol*, 1995, 133(5): 513-522. DOI: 10.1530/eje.0.1330513.
- [41] SANTORO M, THOMAS G A, VECCHIO G, et al. Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancers[J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(2): 315-322. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0921.
- [42] THOMAS G A, BUNNELL H, COOK H A, et al. High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid-follicular variant[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(11): 4232-4238. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6129.
- [43] FAGIN J A, MATSUO K, KARMAKAR A, et al. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas[J]. *J Clin Invest*, 1993, 91(1): 179-184. DOI: 10.1172/JCI116168.
- [44] TAKEUCHI Y, DAA T, KASHIMA K, et al. Mutations of p53 in thyroid carcinoma with an insular component[J]. *Thyroid*, 1999, 9(4): 377-381. DOI: 10.1089/thy.1999.9.377.
- [45] 李明,许丽颖,魏兰涛. PTEN、P53 蛋白表达与甲状腺癌发生发展的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(6): 962-965. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.06.024.
- [46] 丁宝忠,贾宗师,高峰,等. 甲状腺癌 *ret*、*ras*、*p53* 基因的表达及意义[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2012, 6(1): 18-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2012.01.006.
- [47] NIKIFOROV Y E, OHORI N P, HODAK S P, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1 056 FNA samples[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11): 3390-3397. DOI: 10.1210/jc.2011-1469.
- [48] 周元,蒋红钢,李克. 甲状腺癌分子标志物研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(5): 565-568. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2015.05.019.
- [49] 贾倩玉,张英霞. 甲状腺癌分子标志物的研究现状[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(5): 902-905. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.05.047.
- [50] ALEXANDER E K, KENNEDY G C, BALOCH Z W, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(8): 705-715. DOI: 10.1056/NEJMoa1203208.
- [51] XING M, HAUGEN B R, SCHLUMBERGER M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2013, 381(9871): 1058-1069. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.
- [52] 广东省医学教育协会甲状腺专业委员会,广东省基层医药学会细胞病理与分子诊断专业委员会. 甲状腺癌基因检测与临床应用广东专家共识(2020版)[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2020, 14(3): 161-168. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.03.001.
- [53] 广东省医学教育协会甲状腺专业委员会,广东省基层医药学会细胞病理与分子诊断专业委员会. 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. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2022.01.001.
- [54] COHEN E E, ROSEN L S, VOKES E E, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(29): 4708-4713. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9566.
- [55] GUPTA-ABRAMSON V, TROXEL A B, NELLORE A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(29): 4714-4719. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.3279.
- [56] SHERMAN S I, WIRTH L J, DROZ J P, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(1): 31-42. DOI: 10.1056/NEJMoa075853.
- [57] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,中华医学会肿瘤学分会甲状腺肿瘤专业委员会. 晚期甲状腺癌靶向药物应用中国专家共识(2022年版)[J]. *中华普通外科杂志*, 2022, 37(12): 881-889. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20220731-00483.
- [58] HADDAD R I, BISCHOFF L, BALL D, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(8): 925-951. DOI: 10.6004/jncn.2022.0040.
- [59] HADOUX J, ELISEI R, BROSE M S, et al; LIBRETTO-531 trial investigators. Phase 3 trial of selpercatinib in advanced *RET*-mutant medullary thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(20): 1851-1861. DOI: 10.1056/NEJMoa2309719.

[本文编辑] 孙 岩