

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.029

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.029>

甲状腺乳头状癌的分子生物学研究

任乃昕 综述 戚基萍 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院病理科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 近30年来, 全球范围内甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)的发病率呈递增趋势, 作为TC的主要组织学类型, 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)检出率逐年升高, 现已成为头颈外科最常见的恶性肿瘤之一。国内外学者对PTC的机制研究成为临床和基础研究的热点, 其发生、发展过程涉及多种遗传和表观遗传学改变, 其中, B型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(B type serine/threonine protein kinases, BRAF)和大鼠肉瘤基因(rat sarcoma gene, RAS)点突变及原癌基因RET(RET protooncogene, RET)重排在PTC中发生频率颇高。另外, 尚有罕见的基因融合也参与PTC形成。因此, 本文拟针对PTC形成过程中参与的基因改变、致病分子机制及其与临床侵袭性特征之间的关联性作一系统的综述。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 分子生物学; 基因改变

Molecular biology study on papillary thyroid carcinoma

REN Naixin, QI Jiping

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract In the past 30 years, the incidence of thyroid carcinoma (TC) has been increasing globally. As the main histological type of TC, the detection rate of papillary thyroid carcinoma (PTC) has been increasing year by year, and it has become the head and neck. One of the most common malignant tumors in surgery. Research on the mechanism of PTC by domestic and foreign scholars has become a hotspot in clinical and basic research. Its occurrence and development process involves a variety of genetic and epigenetic changes. Among them, B type serine/threonine protein kinase (BRAF) and rat sarcoma gene (RAS) point mutations and RET protooncogene (RET) rearrangement occur frequently in PTC. In addition, there are rare gene fusions that are also involved in the formation of PTC. Therefore, the following systematic overview of the genetic changes involved in the formation of PTC, the molecular mechanism of pathogenicity, and their relationship with clinical invasiveness characteristics is now made.

Keywords papillary thyroid carcinoma; molecular biology; genetic alterations

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-31

通信作者 (Corresponding author): 戚基萍, Email: 13603621333@163.com

甲状腺肿瘤是头颈部常见肿瘤, 女性多发。碘摄入量、桥本甲状腺炎、糖尿病、暴露于电离辐射等是其发生、发展的危险因素^[1]。甲状腺癌的主要组织学类型包括滤泡性甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)、乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、间变性癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)、髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)。乳头状甲状腺癌是最常见的组织学类型^[2-3]。近年来, 得益于高分辨率超声扫描技术敏感度的提高和甲状腺结节细针穿刺细胞学检查方法的应用普及, 世界范围内甲状腺癌尤其是乳头状癌的实际发病率和检出率逐年上升。PTC起源于内胚层来源的滤泡上皮细胞, 通常疾病进程缓慢, 预后相对良好^[4]。现有治疗方法包括外科甲状腺全切/次全切除术、放射性I¹³¹射频消融术及甲状腺激素治疗等, 均可取得不同程度的效果^[5]。有学者^[6]提出部分PTC病例存在进展和/或复发风险, PTC虽常为惰性表现, 血管侵袭少见, 但淋巴结转移率高, 40%~90%的患者确诊时即存在区域淋巴结转移, 15%的淋巴结转移病例表现出肿瘤攻击性行为, 体现在区域浸润、远处转移、治疗耐受和病死率的增高^[7]。

甲状腺乳头状癌发生的关键分子机制主要经由2种途径: 一是原癌基因异常激活, 包括MAPK级联通路的组成性激活和PI3K/AKT途径的过度激活; 二是抑癌基因隐性突变。本文主要对参与PTC形成的基因及其致病机制、与临床病理特征之间的相关性作一综述。

1 MAPK 信号转导通路概述

定位于细胞表面的受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)可与相应配体结合, 引起受体二聚化, 进而催化酪氨酸残基与ATP发生磷酸化级联反应, 调节细胞存活、分化、生长增殖和凋亡过程。有丝分裂原激活的蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/EPK)信号通路转导途径是哺乳动物体内高度保守的受体蛋白激酶信号转导途径, 也是PTC最主要的分子致病机制。RAS、RAF、EPK和MEK 4个激酶模块构成MAPK通路的基本组成单位, 核心调控细胞分子表达、存活、分裂和增殖环节。正常情况下, 膜受体启动的初始信号RAS分子, 是一种GTP结合蛋白, 存在活性和非活性2种构象。处于活性状态的RAS分子募集至胞膜后触发启动MAP激酶的磷酸化, 激活MEK, 在生

长因子、细胞因子、神经递质等因素的刺激下发生顺序磷酸化, 激活EPK, 发挥协调细胞功能调控作用^[8], 此变化可经由磷酸酶和促新陈代谢的双向通信进行高度调节以维持内环境稳定。当上游基因组事件或多种诱发刺激的发生使得MAPK/EPK信号转导通路异常激活, 信息即在特定的通路节点处积聚, 导致原有通路的平衡状态被打破, 并且对细胞的适应性控制也随即发生改变, 细胞开启不可控的生长分裂, 最终演变为PTC的形成^[9]。研究^[10-14]证明: MAPK级联通路中基因突变和/或重排占PTC致癌机制的70%, 且各突变基因之间相互独立, 几乎没有交叉重叠。MAPK途径发生的遗传异常是甲状腺肿瘤发生、分化和耐药性产生的关键因素。

1.1 MAPK 信号转导通路中相关致癌基因

1.1.1 BRAF 基因

RAF(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族)是MAPK途径中调控信号转导的细胞内效应因子。哺乳动物体内, 该家族有ARAF、BRAF、RAF1(旧称CRAF)3种同工型。三者在不同细胞中表达也有所不同: RAF1是较普遍存在的蛋白激酶; ARAF的研究较少, 现普遍认为其在泌尿生殖系统中含量略高; B型RAF激酶(BRAF)在黑素细胞、甲状腺滤泡细胞、神经元细胞和胃肠道及造血系统中均可见到, 是高度保守的MAPK信号转导通路中的核心作用分子。3种同工型激酶家族成员均享有C'端和N'端激酶结构域的几个高度保守片段——CR1、CR2和CR3。保守区CR1是RAS结合域点, RAS可在此调节域内相应结合, 阻断对激酶C'端的CR3结构域的激酶抑制; CR2是RAS与ATP磷酸化的自我调节区域; 富含丝氨酸的CR3通过铰链区域相互连接, 构成的激酶结构域用以催化蛋白底物序列磷酸化^[15-17]。

此前, BRAF已在多种人类疾病如结直肠癌、中枢神经细胞肿瘤、毛细胞白血病、黑色素瘤中得以研究^[18]。在甲状腺乳头状癌中, 相对于ARAF和RAF1, 现有对BRAF基因的相应研究最为深入而全面。BRAF基因, 全称为“鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1”, 定位于人类染色体7q34, 是RET和RAS的下游信号分子, 也是RAS-RAF-MEK-ERK信号通路的关键分子。编码的蛋白质可作为高效作用因子参与细胞的分裂、生长和增殖, 加强细胞对凋亡的抵抗力^[6]。BRAF基因的体细胞突变可在62.3%~80.5%的甲状腺乳头状癌中检出, 是甲状腺乳头状癌最常见且重要的遗传事件^[19]。其发

病机制为特定刺激促使BRAF的稳定构象状态发生改变, 突变型BRAF的活性ATP结构域结合磷酸化结构域, 发生的磷酸化效应增强了丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性, 刺激并激活下游的MEK和ERK信号转导, 导致细胞转录增殖失控、微环境改变和促上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生^[19-20]。BRAF点突变常发生在编码蛋白质激酶结构域的11和15号基因的外显子, 其中T1799A点突变(即第1799位点的胸腺嘧啶被腺嘌呤取代导致蛋白质中谷氨酸(E)替代了第600位的缬氨酸(V)(V600E)是其热点突变, 占BRAF突变的90%以上^[19]。包括荟萃分析在内的越来越多的研究提出BRAF^{V600E}突变或与肿瘤的高侵袭性特征有关(相应的高危临床病理特征主要包含患者性别、诊断时年龄、肿瘤病灶大小、淋巴结转移、甲状腺包膜、腺外侵犯、更晚期的TNM分期及复发、远处转移)^[21-24], 有高侵袭性特征并伴BRAF^{V600E}阳性的甲状腺乳头状癌患者在病死率及复发率上明显升高^[25-26]。然而, 在部分回顾性研究^[27]的统计数据中, 并未观察到早期PTC中BRAF^{V600E}的突变与复发及无病生存期的相关性, 提示对于BRAF^{V600E}状态的预后性质仍存在争议。

另外, BRAF激酶活化后也可通过涉及染色体重排引发肿瘤发生。这一说法与我们通常认为的染色体重排并不常见于上皮性肿瘤这一常规认知相矛盾。一项针对切尔诺贝利事件中曾短暂暴露于放射线环境而罹患PTC的患者的研究^[28]发现了AKAP9-BRAF蛋白的重排, 这可能与辐射诱发表达于甲状腺滤泡细胞的AKAP9基因的外显子与BRAF的外显子发生融合, 融合体失去原有BRAF基因的自抑制性转而表现出强烈的激酶活性, 参与触发一系列磷酸化级联反应, 诱导靶细胞转化有关^[28-29]。

1.1.2 RAS 基因

RAS基因探索始于1964年Jennifer Harvey对鼠白血病病毒的相关研究。RAS基因是BRAF基因的上游分子, 有K-ras、H-ras和N-ras三种高度同源的异构体。N-RAS突变常见于皮肤肿瘤、脑膜肿瘤、造血系统恶性肿瘤和甲状腺癌, K-RAS常见于胰腺、大肠、小肠、腹膜、胆道和肺部肿瘤, 而H-RAS突变则常存在于皮肤、唾液腺、泌尿道和子宫颈肿瘤中。甲状腺癌中RAS突变频率从高至低依次是N-ras、H-ras、K-ras。最常见的是61号密码子位点突变, 突变可造成RAS蛋白的GTP酶功能失活, 组成性激活RAS, 激活BRAF, 进而经一系列通路过程起作用。RAS通路的异常激活是PTC的始

发环节之一。虽然PTC的RAS突变率较FTC低, 但RAS阳性突变相关于PTC的高侵袭性特征, 对不良的预后也起到一定提示作用^[30]。

1.1.3 RET 基因

RET基因位于10号染色体长臂, 负责编码细胞膜跨酪氨酸激酶受体蛋白。作为机体内普遍存在的基因组成员, RET在多种生理过程中对细胞的存活、迁移和生长起正相促进作用。正常情况下, RET受机体的综合调控, 以非磷酸化的休眠状态存在于稳态环境中, 保证机体正常生长。1985年, 在用人淋巴瘤基因DNA转染测定NIH/3T3的过程中, 偶然发现RET基因具有致癌潜力。RET可接受配体介导的突发事件的刺激, 内环境稳态破坏, 受体RET发生反式磷酸化加以活性增强, 导致2型多发性内分泌肿瘤综合征(包括MEN2A和MEN2B)、鼻咽癌、大肠癌、乳腺癌、肺的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和甲状腺癌(包括PTC和MTC)在内的多器官系统疾病发生。在近30年的研究过程^[31-32]中, RET/PTC已成为PTC公认的遗传标记之一。

PTC中RET通过2种致癌激活机制起作用: 一是RET的重排或融合, RET的C'末端激酶结构域和N'末端结构域相连后, 1个基因框内的RET发生重排, 激活致癌信号, 位于5'端上游的多种基因伴侣提供相应结构域, 在基因启动子的转录调控下, 产生了一系列的嵌合癌基因。翻译而成的嵌合产物癌蛋白在不依赖配体的二聚化作用下, 介导RET激酶结构域发生自磷酸化, 导致下游信号通路长期不受控激活, 下游信号转导增加并逐步驱动肿瘤细胞的增殖、侵袭和新生血管的增加^[14,33-34]。二是突变通过直接或间接激活激酶继而发挥作用。在2种机制中, 前者在乳头状甲状腺癌中最常见。迄今已发现13种RET/PTC基因, 其中RET/PTC1(涉及到RET酪氨酸结构域与H4基因的相互作用)和RET/PTC3(涉及到RET酪氨酸激酶结构域与ELE1基因的相互作用)占有RET重排的90%^[31,34-37]。

1.2 TERT 启动子突变

TERT在1985年由Carol首次发现, 作为端粒酶的反转录催化亚基, 其作用是在染色体的末端加端粒从而维持染色体的长度及稳定性。编码TERT的基因位于5号染色体。TERT启动子突变最早在黑色素瘤中发现, 其后研究证实, 该突变可通过诱导端粒酶激活, 上调MAPK和/或PI3K/AKT通路, 加速甲状腺癌发生、发展^[38-39]。日本学者Tanaka等^[40]

采用直接DNA测序的方法对159个PTC病例中TERT启动子热点区域(C228T和C250T)的突变和表达进行了筛选和统计分析, 提出TERT启动子突变/表达与PTC侵袭性的临床病理结果之间具有相关性, 老年患者组(>55岁)的TERT突变阳性表达集中, 进一步研究分析提示TERT突变阳性结果或可作为老年PTC患者指导预后的分子指标。另外一项研究也观察到患者的男性性别、具有侵袭及预后不良的病理亚型、甲状腺包膜侵犯和远处转移均与TERT启动子突变有密切关联, 特别体现在病死率上^[41]。在此基础上, 2014年有学者^[42]对507名患者进行了一项大型追踪随访研究, 结果显示: TERT启动子突变和BRAF^{V600E}点突变可同时存在, 并且相较单一变量的影响, 两者协同对PTC病例的复发和不良预后起到了更为强大的增量作用^[41-43]。

2 不常见的基因融合

2.1 NTRK1 重排

1型神经生长因子受体酪氨酸激酶受体(NTRK1)位于1号染色体长臂, 编码具有高度亲和活性的神经生长因子受体NGF。该基因存在TFG、TMP3、TPR等多种配偶体。NTRK1基因发生重排后选择性与相应的基因伴侣融合, 形成的基因融合体在甲状腺细胞中广泛表达, 具有的高活性激酶蛋白能强烈激活对应下游信号, 参与MAPK途径的信号转导。NTRK1基因的重排形成的融合癌基因可作为RET融合体的替代品发挥作用, 是甲状腺癌发生过程中的早期事件。该重排在约10%的PTC中被发现, 与年轻患者和不良预后相关, 但该种遗传改变的患病率和临床特征的相关性仍有待更多的研究证实^[44]。

2.2 PAX8/PPAR α 重排

PAX8/PPAR α 基因的重排是发生频率较低的PTC遗传改变。PAX8基因编码调节甲状腺特异性基因表达的转录因子, 以促进甲状腺滤泡上皮细胞分化增殖及甲状腺的发育成熟。PPAR α 是核激素受体, 也起到转录因子的作用^[45-46]。PAX8/PPAR α 重排是由于t(2;3)(q13;p25)易位导致编码甲状腺细胞增殖转录因子配对域的PAX8基因和PPAR α 基因发生融合, 融合在甲状腺滤泡细胞中被激活, 进一步诱导激活WNT/TCF途径, 导致具有滤泡性特征的肿瘤发生及侵袭性特征的增加^[44]。该重排常规发生在滤泡性甲状腺癌中, 少数在1%~5%的甲状腺乳头状癌的滤泡型变体中见到^[45,47]。针对该重

排的研究^[46-47]结果显示: PAX8/PPAR α 重排与肿瘤的部分特征如小的瘤灶体积、包裹/嵌套的生长方式和较为年轻的发病年龄、更容易发生的血管浸润相关。

2.3 BRAF 融合

在甲状腺癌中, BRAF融合本身相对少见。据报道, 散发PTC中BRAF基因融合发生率约为10%~20%^[48], 且常在儿童、年轻患者和切尔诺贝利事件的暴露人群中体现^[49]。值得注意的是, 转录融合体与肿瘤中常见的基因突变类型之间存在显著的反相关性, 即BRAF融合与BRAF^{V600E}突变之间互斥^[50]。BRAF基因的C'末端激酶结构域与融合伴侣提供的二聚化结构域融合后可使得BRAF基因的N'末端抑制域丢失, 进而产生的融合癌蛋白激酶活性增强, 不受控的激活RTK/MAPK信号通路转导途径, 使细胞抗凋亡及增殖分化能力失控^[51]。一项TCGA数据研究^[48]提出: 相较于发生BRAF^{V600E}突变和未发生BRAF融合的PTC病例, 涉及到BRAF基因融合者有其特征性的临床病理特征即更倾向于确诊年龄小、肿瘤灶体积偏大、淋巴结转移的出现。另外, 在一项中国PTC融合基因的研究^[48]中, 有学者发现了几种尚未在其他癌症中发现的新型融合体, 其共同的特点是融合基因均保留其C'末端的激酶结构域, 融合伴侣均可取代其N'端的受体或者调节域点, 例如OSBPL9-BRAF融合具备上述特点, 据此猜测此种融合体能以独立RAS的方式途径组成性激活MAPK通路。当然这一结论仍需更大的跨人群多中心研究进一步认定。

2.4 NRG1 融合

神经调节蛋白1(neuregulin-1, NRG1)融合是甲状腺癌众多突变靶点中较为罕见的致癌驱动程序。NRG1位于人类染色体8p12, 是表皮生长因子受体(erythroblastic leukemia viral oncogene homolog, ErbB)HER-3和HER-4的配体, 可抑制神经元凋亡, 促神经系统发育, 在神经细胞和心肌细胞的生长调节环节发挥重要作用。近年来, NRG1在肿瘤领域的作用是研究热点所在。虽然其在临床上罕见, 且发病率低, 但NRG1在多种实体肿瘤中均有发现, 例如肺的非小细胞肺癌尤其是特殊病理类型的肺黏液腺癌、乳腺癌和甲状腺癌。NRG1有着众多基因融合伴侣, 与不同基因位点结合后, 可形成多种融合基因, 导致HER-3结合于NRG1相应的结合域点, 诱导HER-2/HER-3

异源二聚体形成, 融合蛋白在细胞膜上表达后激活并启动下游通路, 细胞随即进入失控性增殖状态。值得注意的是, 樊新龙等^[52]通过real-time RT-PCR法对NRG1的过表达载体PCDNA3.1-NRG1转染细胞的NRG1基因表达进行了分析比对, 结果显示: NRG-1 mRNA和蛋白质表达的上调可抑制靶细胞的生长增殖, 随后的流式细胞术和蛋白质印迹法检测结果进一步指出NRG1可以通过活化线粒体凋亡通路来促进细胞凋亡。该研究反面印证了NRG1基因融合的作用机制及其在PTC发生、发展、生长凋亡和侵袭转移中的作用机制, 并为靶向治疗提出了新的方向。

2.5 FGFR 融合

成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR), 与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)一样同属于跨膜受体酪氨酸激酶(transmembrane receptor tyrosine kinases, RTKs)家族成员, 是成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)的高亲和力受体。该家族主要有FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4 4种亚型。各亚型都具有结合配体的胞外区、介导受体磷酸化的胞内区以及跨膜区。FGFR作为酪氨酸激酶信号通路的一部分, 其异常改变参与细胞的肿瘤性增殖、新生血管的生成、抗凋亡和促侵袭转移过程。迄今, 已经在胆管癌、乳腺癌、肺鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌和甲状腺癌中鉴定出FGFR融合体的存在。PTC中FGFR融合体罕见, 其致病机制可能与FGFR融合蛋白是一种活性激酶蛋白, 其中FGFR-3-BAIAP2L1融合蛋白的过表达可以介导EPK1/2的活化, 从而激活有丝分裂原激活的蛋白激酶信号转导途径有关。另外, 融合蛋白也可以激活STAT1转录因子, 增强细胞的增殖活性, 这也是以细胞聚集为特征的PTC形态学变化的原因之一^[49,53]。

2.6 MET 融合

MET基因位于人类7号染色体长臂, 编码具有酪氨酸激酶活性的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)酪氨酸激酶受体, 参与细胞的信号转导过程和细胞骨架的调控。MET与HGF结合后发生自身反应磷酸化, 顺序激活下游的PI3K/ALK和RAS-MAPK等信号通路, 从而参与PTC的发生、发展。通常来说, HGF/MET信号通路的异常在年轻患者、儿童及切尔诺贝利事件中遭受辐射暴露的人群中相对常见, 但近年来, 在老年人群

的散发PTC病例中也相继检测到MET融合。MET基因融合驱动的PTC有其特殊的组织学形态, 如病灶的多结节性和肿瘤灶内的纤维化形成^[49]。总体而言, PTC中MET融合仍为少数, 融合引起的基因组学特征和长期的生物学行为尚不甚清楚。

2.7 EGFR 融合

EGFR是表皮生长因子受体家族成员之一, 广泛分布于上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞等多种细胞表面, 起促细胞生长、增殖、分化和凋亡作用。EGFR作为一种跨膜受体, 有多种突变类型, 常见的有外显子19LREA缺失和外显子21L858R突变, 都可导致酪氨酸激酶结构域活化。2014年, 一项低级别胶质瘤的基因组图谱分析^[54]首次报道了EGFR融合的存在, EGFR融合后基因缺失了原有的自动磷酸化位点和相应的结合位点, 使得EGFR降解异常, 持续性激活MAPK和PI3K/AKT通路中相应下游信号分子, 引发细胞失控性增殖形成PTC。但就目前而言, 尚需要更多的研究来证明EGFR融合造成的甲状腺乳头状癌的生物学行为和相应信号通路靶向治疗药物的进展及治疗效果^[49,54-56]。

3 结语

甲状腺癌变是非常复杂的过程, 乳头状癌作为甲状腺癌中最常见的病理亚型, 大量的分子改变参与其发生和发展。目前BRAF、RET、RAS, TERT及其少见的基因重排和融合等遗传改变都或多或少地通过组成性激活MAPK和/或PI3K/ALK信号转导通路在PTC的发生过程中起关键作用。由于基因改变与肿瘤的部分生物学特征相关, 因此了解甲状腺乳头状癌基因的作用和相关致癌机制的最新进展, 不仅为基因突变的筛查提供了新的视角, 而且在与传统诊断及组织学诊断相结合后更可以显著提高病理诊断的全面性, 辅助临床医生评估疾病的预后, 具有极其重要的临床病理学意义。

参考文献

1. Khan MS, Qadri Q, Makhdoomi MJ, et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinicopathological correlations[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 507-513.
2. Qu HJ, Qu XY, Hu Z, et al. The synergic effect of BRAF^{V600E} mutation

- and multifocality on central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocr J*, 2018, 65(1): 113-120.
3. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2307.
 4. Kurtulmus N, Ertas B, Saglican Y, et al. BRAF^{V600E} mutation: has it a role in cervical lymph node metastasis of papillary thyroid cancer?[J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(3): 195-200.
 5. Wang W, Su X, He K, et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: An updated study with more than 2000 consecutive patients[J]. *Cancer*, 2016, 122(2): 198-206.
 6. Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, Barczyński M. BRAF^{V600E} mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence[J]. *Gland Surg*, 2016, 5(5): 495-505.
 7. Zhang J, Yang Y, Zhao J, et al. Investigation of BRAF mutation in a series of papillary thyroid carcinoma and matched-lymph node metastasis with ARMS PCR[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4): 761-765.
 8. Makazlieva T, Vaskova O, Majstorov V. Etiopathogenesis of differentiated thyroid carcinomas[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2016, 4(3): 517-522.
 9. Iravani A, Solomon B, Pattison DA, et al. Mitogen-activated protein kinase pathway inhibition for redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: an evolving protocol[J]. *Thyroid*, 2019, 29(11): 1634-1645.
 10. 安程程, 张卫健, 朱金海, 等. 多灶性甲状腺乳头状癌的临床病理特点及颈部淋巴结转移规律[J]. *分子影像学杂志*, 2019, 42(4): 490-494.
 - AN Chengcheng, ZHANG Weijian, ZHU Jinhai, et al. Clinicopathological characteristics and cervical lymph node metastasis of multifocal papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Molecular Imaging*, 2019, 42(4): 490-494.
 11. Crispo F, Notarangelo T, Pietrafesa M, et al. BRAF inhibitors in thyroid cancer: clinical impact, mechanisms of resistance and future perspectives[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1388.
 12. Fraser S, Go C, Aniss A, et al. BRAF(V600E) mutation is associated with decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer[J]. *World J Surg*, 2016, 40(7): 1618-1624.
 13. Lutz BS, Leguisamo NM, Cabral NK, et al. Imbalance in DNA repair machinery is associated with BRAF^{V600E} mutation and tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 472: 140-148.
 14. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 450-460.
 15. Guan X, Wang P, Chi J, et al. Relationships of BRAF mutation and HMGB1 to papillary thyroid carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(4): 898-903.
 16. Li DD, Zhang YF, Xu HX, et al. The role of BRAF in the pathogenesis of thyroid carcinoma[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, 20: 1068-1078.
 17. Ciampi R, Nikiforov YE. Alterations of the BRAF gene in thyroid tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2005, 16(3): 163-172.
 18. Jiang L, Chu H, Zheng H. B-Raf mutation and papillary thyroid carcinoma patients[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(4): 2699-2705.
 19. 王也, 笪冀平, 杨磊, 等. 甲状腺细针穿刺8644例标本即时定量PCR法检测BRAF基因突变的结果分析[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(11): 873-877.
 - WANG Ye, DA Jiping, YANG Lei, et al. Interpretation of BRAF gene mutation detection by real-time PCR: a study of 8644 thyroid fine-needle aspiration specimens[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2019, 48(11): 873-877.
 20. Kim BA, Jee HG, Yi JW, et al. Expression profiling of a human thyroid cell line stably expressing the BRAF^{V600E} mutation[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2017, 14(1): 53-67.
 21. Zheng X, Peng C, Gao M, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1, 587 patients[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1): 121-130.
 22. Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, et al. TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41752.
 23. Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 241.
 24. 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.
 25. Liu L, Chang JW, Jung SN, et al. Clinical implications of the extent of BRAF^{V600E} alleles in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2016, 62: 72-77.
 26. Özçelik S, Bircan R, Sarıkaya Ş, et al. BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer is correlated with adverse clinicopathological features but not with iodine exposure[J]. *Endokrynol Pol*, 2019, 70(5): 401-408.
 27. Czarniecka A, Kowal M, Rusinek D, et al. The risk of relapse in papillary thyroid cancer (PTC) in the context of BRAF^{V600E} mutation status and other prognostic factors[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132821.
 28. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(1): 94-101.
 29. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(3): 936-941.
 30. Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(5): R235-R252.
 31. Li AY, McCusker MG, Russo A, et al. RET fusions in solid tumors[J].

- Cancer Treat Rev, 2019, 81: 101911.
32. De Falco V, Carlomagno F, Li HY, Santoro M. The molecular basis for RET tyrosine-kinase inhibitors in thyroid cancer[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2017, 31(3): 307-318.
 33. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, et al. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(3): 151-167.
 34. Khan MS, Qadri Q, Makhdooni MJ, et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinicopathological correlations[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 507-513.
 35. Iams WT, Lovly CM. Stop fRETting the target: next-generation RET inhibitors have arrived[J]. Cancer Discov, 2018, 8(7): 797-799.
 36. Ko YS, Hwang TS, Kim JY, et al. Diagnostic limitation of fine-needle aspiration (FNA) on indeterminate thyroid nodules can be partially overcome by preoperative molecular analysis: assessment of RET/PTC1 rearrangement in BRAF and RAS wild-type routine air-dried FNA specimens[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4): 806.
 37. 王松, 项承, 王平. 甲状腺癌相关基因检测进展及意义[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(3): 268-270, 274.
WANG Song, XIANG Cheng, WANG Ping. Progress and significance of detection of thyroid cancer related genes[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2019, 39(3): 268-270, 274.
 38. 茹晓婷, 刘勤江, 苏海翔, 等. 分化型甲状腺癌端粒酶逆转录酶启动子突变的临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(12): 1409-1412.
RU Xiaoting, LIU Qinjiang, SU Haixiang, et al. TERT promoter mutations in differentiated thyroid carcinoma and its clinical significance[J]. Chinese Cancer Clinic and Rehabilitation, 2016, 23(12): 1409-1412.
 39. Myung JK, Kwak BK, Lim JA, et al. TERT promoter mutations and tumor persistence/recurrence in papillary thyroid cancer[J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(3): 942-947.
 40. Tanaka A, Matsuse M, Saenko V, et al. TERTmRNA expression as a novel prognostic marker in papillary thyroid carcinomas[J]. Thyroid, 2019, 29(8): 1105-1114.
 41. 薛金才, 刘勤江. BRAF^{V600E}及TERT启动子突变在甲状腺微小乳头状癌风险评估中的价值[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(5): 335-341.
XUE Jincai, LIU Qinjiang. The value of BRAF^{V600E} and TERT promoter mutation in risk assessment of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer, 2018, 28(5): 335-341.
 42. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(3): R143-R155.
 43. Ren H, Shen Y, Hu D, et al. Co-existence of BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma is associated with tumor aggressiveness, but not with lymph node metastasis[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 1005-1013.
 44. Valvo V, Nucera C. Coding molecular determinants of thyroid cancer development and progression[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(1): 37-59.
 45. Ozgursoy OB, Eisele DW, Tufano RP. The prognostic implications from molecular testing of thyroid cancer[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2014, 47(4): 595-607.
 46. Şahpaz A, Önal B, Yeşilyurt A, et al. BRAF(V600E) mutation, RET/PTC1 and PAX8-PPAR gamma rearrangements in follicular epithelium derived thyroid lesions - institutional experience and literature review[J]. Balkan Med J, 2015, 32(2): 156-166.
 47. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors[J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(5): 569-577.
 48. Liang J, Cai W, Feng D, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population[J]. J Pathol, 2018, 244(2): 215-226.
 49. Chu YH, Wirth LJ, Farahani AA, et al. Clinicopathologic features of kinase fusion-related thyroid carcinomas: an integrative analysis with molecular characterization[J]. Mod Pathol, 2020, 33(12): 2458-2472.
 50. Yoshihara K, Wang Q, Torres-Garcia W, et al. The landscape and therapeutic relevance of cancer-associated transcript fusions[J]. Oncogene, 2015, 34(37): 4845-4854.
 51. Song YS, Park YJ. Genomic characterization of differentiated thyroid carcinoma[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2019, 34(1): 1-10.
 52. 樊新龙, 郭囡, 高鑫, 等. 上调NRG1对甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及可能机制[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(1): 21-25.
FAN Xinlong, GUO Nan, GAO Xin, et al. The effect of upregulation of NRG1 on proliferation and apoptosis of thyroid cancer cells and its mechanism[J]. Modern Oncology Medicine, 2019, 27(1): 21-25.
 53. Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers[J]. Cancer Discov, 2013, 3(6): 636-647.
 54. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4846.
 55. Zhu YC, Wang WX, Xu CW, et al. EGFR-RAD51 fusion variant in lung adenocarcinoma and response to erlotinib: a case report[J]. Lung Cancer, 2018, 115: 131-134.
 56. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, et al. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling[J]. Exp Cell Res, 2003, 284(1): 31-53.

本文引用: 任乃昕, 戚基萍. 甲状腺乳头状癌分子生物学研究[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2421-2427. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.029

Cite this article as: REN Naixin, QI Jiping. Molecular biology study on papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(10): 2421-2427. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.029