



· 专家述评 ·



詹维伟，主任医师，博士研究生导师，上海交通大学医学院附属瑞金医院超声科主任。中国医师协会超声医师分会浅表专业委员会副主任委员，国家卫生健康委能力建设和继续教育中心超声医学专家委员会常务委员兼浅表组副组长，中国抗癌协会肿瘤超声治疗专业委员会常务委员兼甲状腺治疗组组长，中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会常务委员兼超声学组副组长，中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病防治分会常务委员，中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会委员。主持编写了《甲状腺超声指南》《中国浅表器官超声检查指南》《甲状腺结节超声恶性危险分层的中国指南—C-TIRADS》《2022经皮激光消融甲状腺乳头状微小癌专家实践共识》。主编《乳腺超声影像报告与数据系统解读》《内分泌疾病超声诊

断》《甲状腺及甲状旁腺超声影像学》《浅表器官超声诊断》《浅表器官超声诊断学图解》等多本专业书籍。主持国家自然科学基金等多项科研项目，先后以第一作者和通信作者身份在国内外发表论文230余篇，其中在SCI收录期刊上发表论文70余篇。

## 甲状腺乳头状癌分子标志物与超声特征相关性研究进展

胡 艳，夏蜀珺，詹维伟

上海交通大学医学院附属瑞金医院超声科，上海 200025

[摘要] 甲状腺乳头状癌 (papillary carcinoma of the thyroid, PTC) 是最常见的甲状腺分化型肿瘤，其发生主要与 *BRAF*、*RAS*、*RET*、*TERT* 等癌基因的突变密切相关。不同癌基因的改变可能会导致 PTC 出现不同的生物学行为和肿瘤生长模式，呈现出不同的超声特征。近年来，随着分子生物学技术的发展，许多研究者尝试探索 PTC 分子标志物与超声特征的相关性。充分了解 PTC 分子标志物与超声特征之间的关联，可以在有创操作前更好地评估 PTC 患者的总体风险和可能存在的分子特征，这将有助于 PTC 的个性化评估，对于合理制订患者后续的诊疗方案至关重要。

[关键词] 甲状腺乳头状癌；分子标志物；超声特征；*BRAF* 基因

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.05.001

中图分类号: R736.1; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2022)05-0457-06

**Research progress on the correlation between molecular markers and ultrasound features in papillary carcinoma of the thyroid** HU Yan, XIA Shujun, ZHAN Weiwei (Department of Ultrasound, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Correspondence to: ZHAN Weiwei E-mail: shanghai Ruijin@126.com

[Abstract] Papillary carcinoma of the thyroid (PTC) is the most common differentiated thyroid tumor. Its occurrence is closely associated with mutations in oncogenes such as *BRAF*, *RAS*, *RET* and *TERT*. Different oncogene mutations may result in biological behaviors and tumor growth patterns of PTC that exhibit various ultrasound features. With the progression of molecular biology technology in recent years, number of researchers have attempted to investigate the correlation between PTC molecular markers and ultrasound features. A thorough understanding of the relationship between PTC molecular markers and ultrasound features can help

基金项目: 国家自然科学基金 (82071923)

通信作者: 詹维伟 E-mail: shanghai Ruijin@126.com

assess the overall risk and potential molecular characteristics. This will contribute to an individualized assessment of PTC and is essential to the logical formulation of the follow-up diagnosis and treatment plan.

[ Key words ] Papillary carcinoma of the thyroid; Molecular marker; Ultrasound feature; *BRAF* gene

甲状腺癌是全球第8大常见的癌症, 在过去20年里发病率呈上升趋势, 中国甲状腺癌总发病率(6.25/100 000)高于世界发病率(5.52/100 000)<sup>[1]</sup>。甲状腺乳头状癌(papillary carcinoma of the thyroid, PTC)是甲状腺癌最常见的类型, 约占全部新发患者的92%<sup>[2]</sup>。PTC的发生、发展通常与各种遗传改变的逐渐累积有关, 包括基因突变、基因表达调控因子的改变等<sup>[3]</sup>。对关键位点的分子检测有助于预测PTC进展、转移和复发的风险, 对制订合理的临床治疗方案至关重要。国内外指南<sup>[4-5]</sup>对于分子标志物作为PTC诊断和预后评估的重要手段已达成共识。目前, 临床使用的PTC分子标志物主要包括*BRAF* V600E基因突变和*RAS*基因点突变、*RET/PTC*重排以及*TERT*启动子突变等<sup>[6]</sup>, 主要利用有创性操作获得标本如细针穿刺活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)或手术切除组织进行检测。由于分子突变对甲状腺组织学特征的影响, 不同分子突变的PTC可能表现出不同的超声特征, 许多研究对PTC分子突变与超声特征之间的关系进行了探索, 有助于从影像学的角度更早地预测PTC的侵袭性与患者预后。

本文旨在对PTC不同分子标志物与超声特征的相关性进行综述, 探讨特定超声特征指导不同分子标志物改变的PTC临床诊断的可行性。

### 1 分子标志物与超声特征的相关性分析

PTC被认为是一种丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)驱动的癌症, 超过80%的PTC中存在MAPK信号转导通路中相关效应基因的改变, 包括*BRAF*和*RAS*基因的点突变、*RET*重排等(图1)<sup>[6]</sup>。其中,*BRAF* V600E和*RAS*点突变被认为是两个相互排斥的驱动因素。*BRAF*编码的蛋白位于细胞质中,*BRAF* V600E突变会导致其对细胞外调节蛋白激酶(extracellular-regulated protein kinases, ERK)的持续活化所产生的负反馈信号不敏感,

使得负反馈效应受损, 从而导致MAPK信号持续高度激活。*RAS*编码相关蛋白定位于细胞膜内表面的G蛋白, 位于*BRAF*的上游, 发生突变时阻碍了MAPK信号转导通路的激活。*RET*基因是一种原癌基因, 编码位于细胞膜的酪氨酸激酶受体。*RET*重排的改变类似于*BRAF*突变, 会导致MAPK信号转导通路持续激活, 因此也被称为*BRAF*样改变。

*TERT*基因能够编码端粒酶的催化蛋白亚基, 定位于细胞核中, 通过在染色体末端添加端粒, 维持染色体的完整性和基因组的稳定性<sup>[7]</sup>。*TERT*启动子突变是一种独立于MAPK信号转导通路的基因改变, 会赋予细胞无限增殖的能力, 促进正常组织恶性转化, 从而促进PTC的发生<sup>[8]</sup>。期望通过对这些关键分子的检测以帮助预测PTC的生物学行为及临床预后。

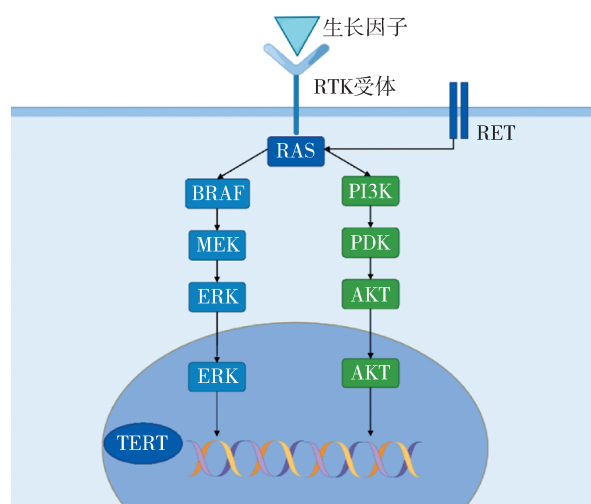


图1 甲状腺乳头状癌涉及的信号转导通路

### 2 *BRAF*突变

*BRAF*在PTC中的突变率为45%~60%, 其中超过80%为*BRAF* T1799A的点突变, 这会导致*BRAF*蛋白的600位残基处的缬氨酸取代为谷氨酸, 即*BRAF* V600E突变<sup>[9]</sup>。

垂直位、边缘不规则、极低回声、微钙化和

无声晕被认为是*BRAF* V600E突变最具预测性的超声特征<sup>[10-11]</sup>（图2A）。垂直位可能与*BRAF* V600E突变的PTC增殖活跃、跨越正常组织平面生长有关<sup>[12]</sup>。微钙化被认为是PTC的特征性标志，可能是由病灶局部乳头状癌细胞坏死、钙化形成的层状钙盐沉积层不断发展而来，被认

为是“坏死乳头状癌细胞的鬼影”<sup>[13]</sup>。此外，*BRAF* V600E突变与更强的侵袭性相关。相比于*RAS*突变的PTC，*BRAF* V600E突变的肿瘤更小、侵袭性更强，主要表现为甲状腺外组织侵犯、淋巴结转移、柱状细胞、高细胞等病理学特征<sup>[14]</sup>。

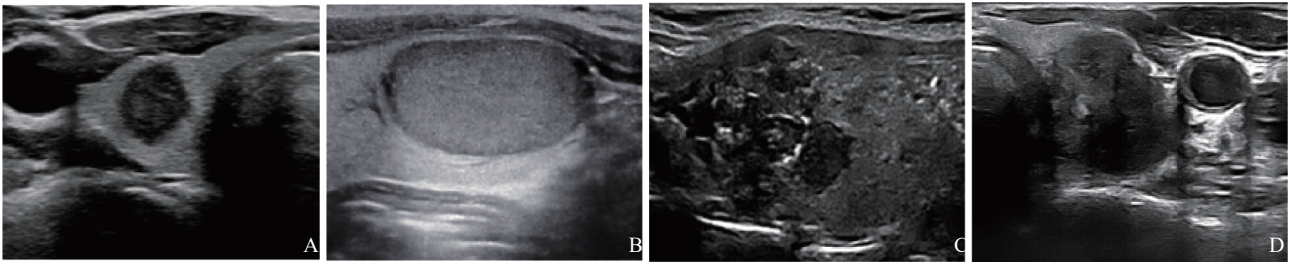


图2 PTC不同分子突变的超声图像

A: *BRAF*突变表现为垂直位、边缘不规则、极低回声、微钙化、无声晕；B: *RAS*突变表现为低回声、椭圆形、无微钙化；C: *RET/PTC*重排表现为弥漫性改变，被膜侵犯伴有左侧中央组淋巴结转移；D: *TERT*启动子突变表现为垂直位、微分叶边缘、被膜侵犯、神经侵犯、双侧中央组淋巴结及左颈侧区淋巴结转移。

由于肿瘤组织和正常甲状腺组织中细胞的排列和组成不同，组织的弹性指数也不相同。Wang等<sup>[15]</sup>的研究证实，相较于*BRAF* V600E野生型，*BRAF* V600E突变型PTC的组织硬度更高。罗志艳等<sup>[16]</sup>的研究证实，超声弹性评分与*BRAF* V600E突变有相关性，超过70%的弹性评分 $\geq 4$ 分的结节存在*BRAF* V600E突变。

不均匀增强是*BRAF* V600E突变的PTC超声造影的典型特点。Lin等<sup>[17]</sup>对1 315例PTC患者的超声造影结果分析表明，*BRAF* V600E突变会影响肿瘤血管床的数量，表现为向心性增强。具有*BRAF* V600E突变的肿瘤容易向外入侵，这可能会导致病灶形状不规则。当肿瘤较小时，PTC的血管床还不成熟，随着肿瘤体积的增加，不断增殖的肿瘤细胞压迫血管，会阻碍肿瘤的血液供应。

### 3 *RAS*突变

*RAS*突变存在于多种甲状腺肿瘤中，包括滤泡性腺瘤、滤泡性癌、低分化癌、未分化癌及乳头状癌。*RAS*突变主要与低分化甲状腺癌和间变性甲状腺癌有关，仅6%~10%的PTC中存在*RAS*突变<sup>[18]</sup>。

*RAS*突变的PTC通常表现出低回声或等回

声、椭圆形、边界清晰、无钙化的超声特征<sup>[19]</sup>（图2B）。Park等<sup>[20]</sup>对PTC的公共微阵列数据分析结果表明，*RAS*突变通过调控下游Wnt4信号转导，赋予*RAS*突变的PTC更惰性的生物学行为。只有20%的*RAS*突变PTC有实质低回声，约16%表现为边缘不规则，这表明超声在检测所有*RAS*突变PTC的灵敏度可能较低<sup>[19]</sup>。相比于经典PTC，*RAS*突变更常发生于滤泡型PTC（follicular variant PTC, FVPTC）中。FVPTC又分浸润性和包裹性，浸润性FVPTC的生物学行为与经典PTC相似，超声表现为低回声，边缘呈毛刺状/微分叶状，结节通常呈椭圆形或圆形，具有混合血管分布的特征<sup>[21]</sup>。

由于存在*RAS*突变的FVPTC往往表现出极惰性的生物学行为，因此是否足以被称作“恶性肿瘤”引发了广泛讨论。在2016年，由Nikiforov教授领导的包括病理学家、临床医师在内的专家组<sup>[22]</sup>在对268例患者进行分析的基础上，将这种由高分化滤泡细胞组成、具有可疑的乳头状癌特征且非浸润的包裹性FVPTC重新命名为具有乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤（noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP）。尽管具

有*RAS*突变的NIFTP具有等回声或高回声、边界清晰、无钙化等类似于良性肿瘤的超声表现,但*RAS*突变普遍存在于滤泡腺瘤、NIFTP及滤泡癌等多种甲状腺良恶性肿瘤中<sup>[23]</sup>,且生物学行为以及超声特征在不同病理学类型的肿瘤中差异很大。

#### 4 *RET/PTC*重排

PTC中*RET/PTC*重排的发生率为6%~30%<sup>[24]</sup>,是PTC中第二常见的基因改变,是弥漫硬化型PTC最常见的基因改变,*RET/PTC*重排也常见于有颈部放射史的PTC患者中<sup>[25-26]</sup>。

*RET/PTC*重排的弥漫硬化型PTC病变特征包括1个或2个甲状腺叶弥漫性受累和散在的微钙化(“暴风雪”模式)。此外,这类PTC常累及颈外侧区淋巴结,表现为典型的淋巴结微钙化<sup>[27]</sup>(图2C)。上述表现与*RET/PTC*突变导致的肿瘤细胞生物学行为改变密切相关,包括鳞状上皮化生、大量肿瘤细胞坏死形成砂粒体、淋巴细胞弥漫性浸润和广泛的间质纤维化。不同亚型的*RET/PTC*重排在弥漫硬化型PTC中的超声表现略有不同。*RET/PTC1*突变的患者常同时患有弥漫硬化型PTC和桥本甲状腺炎,其微钙化的发生率低于*RET/PTC3*重排的PTC<sup>[28]</sup>。在*RET/PTC3*重排的PTC中,等回声比低回声更常见,大多数患者表现为典型弥漫性受累伴有散在微钙化,而孤立结节很少见<sup>[26, 28]</sup>。病理学表现上,*RET/PTC1*肿瘤呈现典型的乳头状结构,体积通常小于*RET/PTC3*重排的PTC,预后较好,而*RET/PTC3*重排则多为实性,侵袭性更强<sup>[29]</sup>。

#### 5 *TERT*启动子突变

目前文献<sup>[30-31]</sup>报道,PTC患者*TERT*启动子突变的发生率为4.4%~11.3%。*TERT*启动子突变被认为是高危PTC的重要标志,与高龄、低分化程度和高复发风险密切相关<sup>[8]</sup>。

*TERT*启动子突变的PTC在超声上通常表现为多灶、微分叶边缘、低回声、微钙化,并且经常伴有多个颈部淋巴结转移<sup>[32]</sup>(图2D)。Shi等<sup>[33]</sup>通过对351例经手术证实的PTC患者术前的临床及超声图像特征进行分析,建立了预测PTC中*TERT*启动子突变的风险评分系统,其中

患者年龄大于50岁、垂直位、微分叶边缘、包膜受累为*TERT*启动子突变的独立危险因素。当存在3个以上的独立危险因素时,能够正确预测超过90%的*TERT*启动子突变。Xing等<sup>[34]</sup>的研究表明,超过90%的*TERT*启动子突变的PTC患者同时伴有*BRAF*突变。尽管*TERT*启动子突变可能发生在*BRAF*突变的PTC患者中,但两者之间没有显著关联。与仅存在*BRAF*突变的PTC相比,同时具有*TERT*启动子突变和*BRAF*突变的PTC与垂直位显著相关。另一项研究<sup>[35]</sup>指出,无突变、仅*BRAF*突变,以及*TERT*启动子和*BRAF*突变同时存在,这3种情况相比起来,低回声、非平行方向、毛刺/微分叶边缘和微钙化等恶性超声特征的概率依次呈线性增加,且上述基因突变的数量与恶性超声特征的比例之间存在关联。

#### 6 其他分子突变

微小RNA(microRNA, miRNA)是一种非编码RNA,通过识别同源序列进而干扰转录、翻译或表观遗传学过程来调节基因表达<sup>[36]</sup>。miRNA参与许多细胞内调控过程,例如分化、增殖和凋亡,不同水平的miRNA可能会使PTC表现出不同的超声特征,miRNA-31高表达与边界模糊、边缘不光整、微钙化及边缘血供存在关联<sup>[37]</sup>,miRNA-138-5p表达下调与边缘不规则、纵横比 $\geq 1$ 有关<sup>[38]</sup>。

*P16*和*RB*基因为抑癌基因,定位于细胞核内,参与细胞周期的调控。有研究<sup>[39]</sup>表明,*P16*及*RB*基因的缺失与PTC远处转移及术后复发密切相关。此外,还与低回声、微钙化、Ⅲ级血流、纵横比 $\geq 1$ 及淋巴结转移有关<sup>[40]</sup>。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在促进PTC血管生成和肿瘤细胞生长等方面具有重要作用,与病灶Ⅲ级血流、微钙化、低回声等特征密切相关,表明VEGF可作为辅助评估PTC病情的指标<sup>[41]</sup>。

相比于PTC中常见的分子标志物,上述改变与PTC超声特征的相关性尚处于探索阶段,仍需更多研究进行验证。

#### 7 小结

不同分子标志物的改变能够在不同程度上

影响PTC的生长模式和生物学行为,表现出不同的超声特征。*BRAF* V600E突变往往与边缘不规则、极低回声、微钙化等恶性超声征象有关。PTC中的*RAS*突变则更可能与良性超声特征和惰性生物学行为有关,而*RET/PTC*重排在弥漫硬化型PTC中具有典型的超声特征。*TERT*启动子突变与PTC病变的多灶性和淋巴结转移有关。更多的PTC分子标志物改变与超声特征之间的相关性尚在探索之中,对PTC的早期诊断、指导FNAB的进行以及制订个体化的诊疗方案具有长远意义。

### [参 考 文 献]

- [1] ZHANG H, DUAN H L, WANG S, et al. Epigenetic signature associated with thyroid cancer progression and metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 83: 261–268.
- [2] LIMBERG J, ULLMANN T M, STEFANOVA D, et al. Does aggressive variant histology without invasive features predict overall survival in papillary thyroid cancer? A national cancer database analysis [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(3): e276–e281.
- [3] ABDULLAH M I, JUNIT S M, NG K L, et al. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 450–460.
- [4] HADDAD R I, NASR C, BISCHOFF L, et al. NCCN guidelines insights: thyroid carcinoma, version 2.2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(12): 1429–1440.
- [5] 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.
- [6] LI M M, DAL MASO L, VACCARELLA S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6): 468–470.
- [7] ROWLAND T J, BONHAM A J, CECH T R. Allele-specific proximal promoter hypomethylation of the telomerase reverse transcriptase gene (*TERT*) associates with *TERT* expression in multiple cancers [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(10): 2358–2374.
- [8] MCKELVEY B A, UMBRIGHT C B, ZEIGER M A. Telomerase reverse transcriptase (*TERT*) regulation in thyroid cancer: a review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 485.
- [9] PISAPIA P, PEPE F, IACCARINO A, et al. *BRAF*: A two-faced Janus [J]. *Cells*, 2020, 9(12): E2549.
- [10] BAEK H J, KIM D W, SHIN G W, et al. Ultrasonographic features of papillary thyroid carcinomas according to their subtypes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 223.
- [11] 郭曼, 闻宝杰, 张捷, 等. 临床超声特征及*BRAF*基因突变在甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移中的预测价值 [J]. *肿瘤影像学*, 2021, 30(6): 472–477.
- [12] HWANG J, SHIN J H, HAN B K, et al. Papillary thyroid carcinoma with *BRAF* V600E mutation: sonographic prediction [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(5): W425–W430.
- [13] ACQUAVIVA G, DE BIASE D, DIQUIGIOVANNI C, et al. *BRAF* exon 15 mutations in papillary carcinoma and adjacent thyroid parenchyma: a search for the early molecular events associated with tumor development [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): E430.
- [14] SEMSAR-KAZEROONI K, MORAND G B, PAYNE A E, et al. Mutational status may supersede tumor size in predicting the presence of aggressive pathologic features in well differentiated thyroid cancer [J]. *Le J D'oto Rhino Laryngol De Chir Cervico Faciale*, 2022, 51(1): 9.
- [15] WANG Y G, XU F J, AGYEKUM E A, et al. Radiomic model for determining the value of elasticity and grayscale ultrasound diagnoses for predicting *BRAF* V600E mutations in papillary thyroid carcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 872153.
- [16] 罗志艳, 洪玉蓉, 闻卿, 等. 甲状腺乳头状癌*BRAF* V600E突变与其超声特征的相关性研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(9): 785–789.
- [17] LIN Z M, YAN C X, SONG Y, et al. The features of contrast enhanced ultrasound and *BRAF* V600E in papillary thyroid carcinoma [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(12): 5071–5078.
- [18] SOARES P, PÓVOA A A, MELO M, et al. Molecular pathology of non-familial follicular epithelial-derived thyroid cancer in adults: from *RAS/BRAF*-like tumor designations to molecular risk stratification [J]. *Endocr Pathol*, 2021, 32(1): 44–62.
- [19] KAKARMATH S, HELLER H T, ALEXANDER C A, et al. Clinical, sonographic, and pathological characteristics of *RAS*-positive versus *BRAF*-positive thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 4938–4944.
- [20] PARK J Y, YI J W, PARK C H, et al. Role of *BRAF* and *RAS* mutations in extrathyroidal extension in papillary thyroid cancer [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2016, 13(2): 171–181.
- [21] KWON M R, SHIN J H, HAHN S Y, et al. Histogram analysis of greyscale sonograms to differentiate between the subtypes of follicular variant of papillary thyroid cancer [J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(6): 591.e1–591591.e7.
- [22] NIKIFOROV Y E, SEETHALA R R, TALLINI G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1023–1029.
- [23] MAROTTA V, BIFULCO M, VITALE M. Significance of *RAS* mutations in thyroid benign nodules and non-medullary thyroid cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3785.
- [24] RIVERA M, RICARTE-FILHO J, KNAUF J, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct *BRAF* and *RAS* mutation patterns [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(9): 1191–1200.
- [25] COLOMBO C, MUZZA M, PROVERBIO M C, et al. Impact of mutation density and heterogeneity on papillary thyroid cancer

- clinical features and remission probability [ J ] . *Thyroid*, 2019, 29(2): 237–251.
- [ 26 ] ADENIRAN A J, ZHU Z W, GANDHI M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas [ J ] . *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(2): 216–222.
- [ 27 ] SHIN J H. Ultrasonographic imaging of papillary thyroid carcinoma variants [ J ] . *Ultrasonography*, 2017, 36(2): 103–110.
- [ 28 ] ROSSI M, BURATTO M, TAGLIATI F, et al. Relevance of *BRAF*(V600E) mutation testing versus *RAS* point mutations and *RET/PTC* rearrangements evaluation in the diagnosis of thyroid cancer [ J ] . *Thyroid*, 2015, 25(2): 221–228.
- [ 29 ] SINGH A, HAM J, PO J W, et al. The genomic landscape of thyroid cancer tumorigenesis and implications for immunotherapy [ J ] . *Cells*, 2021, 10(5): 1082.
- [ 30 ] SUN J, ZHANG J, LU J L, et al. *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations in papillary thyroid carcinoma in Chinese patients [ J ] . *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153319.
- [ 31 ] STEFAN A I, PICIU A, MESTER A, et al. Pediatric thyroid cancer in Europe: an overdiagnosed condition? A literature review [ J ] . *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(2): E112.
- [ 32 ] WATUTANTRIGE-FERNANDO S, VIANELLO F, BAROLLO S, et al. The hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: clinical/molecular characteristics of a large monocentric series and comparison with conventional histotypes [ J ] . *Thyroid*, 2018, 28(1): 96–103.
- [ 33 ] SHI H, GUO L H, ZHANG Y F, et al. Suspicious ultrasound and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma predict the status of *TERT* promoter [ J ] . *Endocrine*, 2020, 68(2): 349–357.
- [ 34 ] XING M, LIU R, LIU X, et al. *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence [ J ] . *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): 2718–2726.
- [ 35 ] HAHN S Y, KIM T H, KI C S, et al. Ultrasound and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas with *BRAF* and *TERT* promoter mutations [ J ] . *Oncotarget*, 2017, 8(65): 108946–108957.
- [ 36 ] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [ J ] . *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662.
- [ 37 ] 詹维伟. 超声评估甲状腺癌与转移性淋巴结的风险分层及相关研究 [ D ] . 上海: 上海交通大学, 2012.
- [ 38 ] 莫秋艳. miR-138-5p与甲状腺乳头状癌超声二维声像图特征相关性及其潜在分子调控机制的研究 [ D ] . 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [ 39 ] BALL E, BOND J, FRANC B, et al. An immunohistochemical study of p16(INK4a) expression in multistep thyroid tumorigenesis [ J ] . *Eur J Cancer*, 2007, 43(1): 194–201.
- [ 40 ] 汤婷婷. 甲状腺结节分子标志物与超声声学特点的联系 [ D ] . 济南: 山东大学, 2014.
- [ 41 ] 周华山, 周艳华, 陈瑞丰. 甲状腺癌声学特点及其与分子标志物和病理学类型的相关性分析 [ J ] . *世界临床医学*, 2019, 13(4): 305.

( 收稿日期: 2022-08-03 修回日期: 2022-08-17 )