

· 论 著 ·

114例甲状腺乳头状癌亚型体细胞基因突变与TCGA数据库比较分析

曹星月¹, 方海生², 李霄², 沈美萍², 武晓泓¹

1. 浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)内分泌科、老年医学中心, 浙江 杭州 310014;

2. 南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210000

摘要: **目的** 比较114例甲状腺乳头状癌(PTC)不同亚型体细胞基因突变与癌症基因组图谱(TCGA)数据库的差异。**方法** 选择南京医科大学第一附属医院治疗的114例PTC病例, 对其甲状腺术后组织采用二代测序技术检测甲状腺癌相关的18个热点基因; 通过cBioPortal网站下载TCGA数据库PTC相关资料, 比较114例PTC病例体细胞基因突变与TCGA数据库的差异。**结果** 114例PTC病例中, 女性73例, 占64.04%, 年龄为(39.23±13.18)岁。114例PTC病例BRAF V600E、TERT_p、PDGFRA、PTEN和TP53突变率分别为66.67%、3.51%、1.75%、3.51%和4.39%, 高于TCGA数据库的48.68%、0.41%、0%、0.41%和0.61% ($P<0.05$)。在不同亚型中, 经典型PTC病例的BRAF V600E、TP53和TSHR突变率分别为80.88%、7.35%和2.94%, 滤泡型PTC病例的BRAF V600E、TERT_p突变率分别为36.84%和10.53%, 均高于TCGA数据库的54.99%、0.57%、0%、13.86%和0% ($P<0.05$)。按美国甲状腺协会甲状腺癌复发风险分层, 经典型中危组PTC病例BRAF V600E、TP53突变率分别为77.14%和8.57%, 滤泡型低危组PTC的BRAF V600E突变率为27.27%, 中危组的TERT_p突变率为33.33%, 均高于TCGA数据库的55.10%、0%、3.28%和0% ($P<0.05$)。**结论** 纳入比较分析的114例PTC病例体细胞基因突变类型和突变率与TCGA数据库存在明显差异。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 病理亚型; TCGA数据库; 基因突变

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087(2023)02-0099-06

Comparison of somatic gene mutation between 114 cases with different subtypes of thyroid papillary carcinoma and the TCGA database

CAO Xingyue¹, FANG Haisheng², LI Xiao², SHEN Meiping², WU Xiaohong¹

1. Department of Endocrinology, Geriatric Medicine Center, Zhejiang Provincial People's Hospital (Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College), Hangzhou, Zhejiang 310014, China; 2. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstract: Objective To compare the difference in somatic gene mutation of PTC subtypes between 114 patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) and The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. **Methods** Totally 114 PTC patients admitted to The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were recruited. The 18 hotspot genes associated with thyroid cancer were detected in thyroidectomy specimens were using next generation sequencing. PTC data were downloaded from the TCGA database in the cBioPortal website, and the difference in the somatic gene mutation was compared between 114 PTC patients and the TCGA database. **Results** The 114 PTC patients included 73 women (64.04%) and had a mean age of (39.23±13.18) years. The prevalence of BRAF V600E (66.67% vs. 48.68%), TERT_p (3.51% vs. 0.41%), PDGFRA (1.75% vs. 0%), PTEN (3.51% vs. 0.41%) and TP53 gene mutations (4.39% vs. 0.61%) was significantly higher among the 114 PTC patients than in the TCGA database ($P<0.05$). The prevalence of BRAF

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.02.002

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY498)

作者简介: 曹星月, 硕士, 住院医师, 主要从事内分泌科临床与相关科研工作

通信作者: 武晓泓, E-mail: drxhwu@163.com

V600E (80.88% vs. 54.99%), TP53 (7.35% vs. 0.57%) and TSHR gene mutations (2.94% vs. 0%) was significantly higher in classical PTC(CPTC) patients than in the TCGA database, and the prevalence of BRAF V600E (36.84% vs.13.86%) and TERTp gene mutations (10.53% vs. 0%) was significantly higher in follicular variant PTC (FVPTC) patients than in the TCGA database. According to the American Thyroid Association Risk Stratification of Thyroid Cancer Recurrence, the prevalence of BRAF V600E and TP53 gene mutations was 77.14% and 8.57% among moderate-risk CPTC patients, the prevalence of BRAF V600E gene mutation was 27.27% among low-risk FVPTC patients, and the prevalence of TERTp gene mutation was 33.33% among moderate-risk FVPTC patients, which were all higher than in the TCGA database (55.10%, 0%, 3.28%, and 0%, respectively; $P<0.05$). **Conclusion** There are significant differences in the type and rate of somatic gene mutations between 114 PTC patients and the TCGA database.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; pathological subtype; TCGA database; gene mutation

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是甲状腺癌最常见的病理类型, 占甲状腺癌的 80% 以上^[1]。PTC 分为多个亚型, 其中经典型 PTC (classical PTC, CPTC)、滤泡型 PTC (follicular variant PTC, FVPTC)、包裹型 PTC (encapsulated variant PTC, EVPTC)、高细胞型 PTC (tall cell variant PTC, TCVPTC) 和弥漫硬化型 PTC (diffuse sclerosing variant PTC, DSVPTC) 较为常见^[2]。与 CPTC 相比, 一些病理亚型 PTC 的生物学行为有所不同, 如 TCVPTC、DSVPTC 表现出更强的侵袭性^[3]。不同 PTC 亚型除形态学异常致肿瘤生物学行为不同外, 可能也存在不同的遗传学改变, 有研究发现 RAS 突变和 PAX8/PPAR- γ 重排是 FVPTC 的主要遗传改变, BRAF、TERT 突变在 TCVPTC 中更为常见^[3-5]。甲状腺肿瘤的基因突变存在明显地区差异^[6], 本研究收集 PTC 各亚型在不同人群间的基因突变差异, 将中国 PTC 病例与美国癌症基因组图谱 (the Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中 PTC 各亚型临床特征和体细胞突变情况进行比较, 现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2016—2018 年在南京医科大学第一附属医院因甲状腺结节手术治疗的 114 例 PTC 病例。纳入标准: (1) 年龄 18~75 岁; (2) 甲状腺组织病理切片证实为 PTC。排除标准: (1) 病理报告不确定; (2) 病理组织学证实为甲状腺髓样癌、甲状腺滤泡状癌、甲状腺未分化癌的结节; (3) 临床资料不全。纳入的 PTC 病例均签署知情同意书。研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会审查, 伦理号: 2018-SR-214。

1.2 PTC 相关热点基因检测与分析

1.2.1 DNA 提取 取出石蜡包埋甲状腺组织, 常规脱蜡, 烘干, 加 180 μ L 裂解液 ATL 和 20 μ L Pro-

teinase K Solution, 混匀后置于 56 $^{\circ}$ C 温箱消化 1 h, 置于 90 $^{\circ}$ C 恒温金属浴中孵育 1 h; 掌上离心机 (TGear) 3 000 \times g 离心 5 min 后加 200 μ L 裂解液 AL 和 200 μ L 无水乙醇, 再次离心; 转移至 DNA 吸附柱中, 离心, 向吸附柱中加 500 μ L Buffer AW1, 8 000 \times g 离心 1 min; 向吸附柱中加 500 μ L Buffer AW2, 8 000 \times g 离心 1 min, 换新的收集管, 室温下 14 000 \times g 离心 3 min, 将 DNA 吸附柱转移至干净离心管中, 加 100 μ L Buffer ATE, 室温静置后离心收集 DNA 并保存于-20 $^{\circ}$ C 冰箱中。

1.2.2 文库制备 采用荧光染料法 (QuantusTM Fluorometer/Qubit 2.0) 对 DNA 样品进行质控后, 取出合格的 DNA 用 Covaris M220 超声打断机 (Covaris) 将 DNA 片段化。打断条件: Duty Factor 20%, Peak 50, Cycles Burst 200, Volume 130 μ L, Time 180 s; 超纯水洗脱, AmpureXP 磁珠 (倍数 2 \times) 纯化打断后的 DNA, 建立末端修复体系: 30 ng DNA, ddH₂O 25 μ L, End Prep Reaction Buffer 3.5 μ L, End Prep Enzyme Mix 1.5 μ L, 置于 PCR 管中; 进行修复, 条件: 20 $^{\circ}$ C, 30 min \rightarrow 65 $^{\circ}$ C, 30 min \rightarrow 4 $^{\circ}$ C, ∞ ; 修复后涡旋混匀, 快速离心, 加入反应液 (Ligation Master Mix, 15 μ L, Ligation Enhancer 0.5 μ L); 接头连接: 20 $^{\circ}$ C, 15 min \rightarrow 4 $^{\circ}$ C, ∞ ; 移液至 1.5 mL 离心管中, 加入 AMPure XP Beads; 磁力架上静置至液体澄清; 吸取上清液, 加入 200 μ L 新鲜配制的 80% 乙醇, 置于磁力架上缓慢旋转一圈, 静置 30 s。重复操作 1 次, 吸弃乙醇, 室温晾干 2~3 min, 加 23 μ L 纯化水, 重悬磁珠, 室温静置 2 min 至澄清; 加入文库扩增体系: 2 \times KAPA HiFi HotStart Ready Mix 25 μ L, P5 引物 2 μ L, P7 引物 2 μ L; PCR 扩增: 98 $^{\circ}$ C 45 s; 98 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 11 个循环; 72 $^{\circ}$ C 1 min, 4 $^{\circ}$ C ∞ 。加入 AMPure XP Beads, 吹打混匀, 室温静置至澄清; 加入 200 μ L 80% 乙醇, 在磁力架上将离心管缓慢旋转一圈, 重复操作 2 次。纯化水

净化,重悬磁珠静置 2 min,静置澄清,荧光染料法测定 DNA 浓度,浓度 ≥ 0.8 ng/ μ L 为合格。

1.2.3 文库捕获上机与信息分析 构建好的文库,同类型混合,加入封闭剂,真空浓缩仪设置 60 °C,加杂交反应缓冲液,ADX TC18 Probe 5 μ L,快速离心,PCR 仪杂交:95 °C,10 min \rightarrow 47 °C, ∞ ;加磁珠,吹打混匀后静置,2 倍体积磁珠洗涤缓冲液,杂交体系分装至新的 PCR 管中,静置至液体澄清;吸弃液体,按 15 μ L 杂交体系加入磁珠洗涤缓冲液重悬磁珠,混匀;PCR 仪中孵育,洗涤缓冲液加入配制好的体系:扩增反应液 29 μ L, KAPA HiFi HotStart DNA Polymerase 1 μ L,捕获产物(含磁珠)20 μ L 后 PCR 中扩增:95 °C 5 min;95 °C 30 s,60 °C 45 s,14 个循环;60 °C 2 min,4 °C ∞ 。采用荧光染料法(Quantifluor[®]Dye Systems/Qubit)测定扩增后 DNA 浓度,浓度 ≥ 2.5 ng/ μ L 判定为合格。

采用毛细管电泳分析仪进行片段质控,文库主要片段应与捕获前片段分布保持一致且无明显小片段和大片段杂峰判定为合格。采用 Illumina 公司测序仪测序,艾德生物信息分析系统 ADXTC18 程序分析,分析结果中包含各个样品的数据质控信息和突变信息。采用二代测序技术检测甲状腺癌相关 18 个热点基因(BRAF、HRAS、NRAS、KRAS、RET、PIK3CA、GNAS、TSHR、CTNNB1、PDGFRA、AKT1、ALK、TERT、PTEN、TP53、NTRK1、PAX、RASAL1)点突变、小片段插入和缺失及融合。体细胞水平变异分析采用不同的筛选标准:热点基因等位基因频率 $\geq 1.3\%$ 为发生变异,非热点基因等位基因频率 $\geq 5.0\%$ 为发生变异。热点基因包括 BRAF V600E、BRAF K601E、HRAS、NRAS Q61R、RET、PTEN R233*、PIK3CA、AKT1、TP53 V157F、TP53 G245S、RET/PTC1、RET/PTC3、ALK、NTRK1-TPM3;非热点基因包括 BRAF G393R、BRAF R362*、BRAF R347L、NRAS G75S、RET C620W、RET C618R、RET C618G、RET C634Y、TSHR、TERTp、CTNNB1、余 PTEN、余 TP53、GNAS、PDGFRA、PAX8、BRAF-MLH3、BRAF-IGF1、BRAF-SMAD4、LMNA-RET、NTRK1-TPR。所有已鉴定的结构变异和融合经 Sanger 测序验证。

1.3 114 例 PTC 病例体细胞基因突变与 TCGA 数据库比较 收集南京医科大学第一附属医院 PTC 病例的性别、年龄、组织学病理亚型、手术结节的美国癌症协会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期(2017 更新版)^[7]、2015 年版美国甲状腺协会

(American Thyroid Association, ATA) 复发风险分层和基因突变资料^[8]。通过 cBioPortal 网站(<https://www.cbioportal.org>)下载 TCGA 数据库中 PTC 相关资料($n=493$)。分析该 114 例病例在不同 PTC 亚型、不同复发风险分层间的体细胞基因突变情况,并与 TCGA 数据库进行比较。

1.4 统计分析 采用 SPSS 25.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布的采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用 t 检验;定性资料采用相对数描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 114 例 PTC 病例基因突变结果与 TCGA 数据库比较 纳入 PTC 病例 114 例,其中 CPTC 68 例, FVPTC 19 例, DSVPTC 15 例, EVPTC 7 例, TCVPTC 5 例;女性 73 例,占 64.04%;年龄为(39.23 \pm 13.18)岁。BRAF V600E 突变、RAS 突变和 RET 融合的比例相对较高,分别占 66.67%、5.26% 和 7.89%。与 TCGA 数据库比较,114 例 PTC 病例的平均年龄较小,DSVPTC 和 EVPTC 亚型的比例较高,AJCC 分期 I 期和 ATA 风险为高危的比例较高,BRAF V600E、TERTp、PDGFRA、PTEN 和 TP53 的突变率较高(均 $P<0.05$)。见表 1。

2.2 114 例 PTC 病例各亚型基因突变与 TCGA 数据库比较 PTC 各个亚型间遗传变化存在一定差异。本研究纳入的 CPTC 病例 BRAF V600E、TP53 和 TSHR 突变率高于 TCGA 数据库($P<0.05$);FVPTC 病例 BRAF V600E 和 TERTp 突变率高于 TCGA 数据库($P<0.05$),见表 2。其他亚型 PTC 病例基因突变率与 TCGA 数据库比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 不同 ATA 复发风险病例基因突变与 TCGA 数据库比较 CPTC 病例中,ATA 复发风险为中危的病例 BRAF V600E、TP53 突变率分别为 77.14% (27/35) 和 8.57% (3/35),高于 TCGA 数据库的 55.10% (108/196) 和 0% (0/196) ($\chi^2=5.940$, $P=0.015$; $P=0.003$);其他基因突变率差异均无统计学意义($P>0.05$)。FVPTC 病例中,ATA 复发风险为低危的病例 BRAF V600E 突变率为 27.27% (3/11),高于 TCGA 数据库的 3.28% (2/61) ($P=0.023$);中危的病例 TERTp 突变率为 33.33% (2/6),高于 TCGA 数据库的 0% (0/30) ($P=0.024$);其他基因突变率差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 114 例 PTC 病例临床和基因检测资料与 TCGA 数据库比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of clinical characteristics and genetic test results between 114 PTC patients and the TCGA dataset [n (%)]

项目	PTC 病例 (n=114)	TCGA 数据库 (n=493)	t/χ^2 值	P 值	项目	PTC 病例 (n=114)	TCGA 数据库 (n=493)	t/χ^2 值	P 值
性别			3.837	0.050	高危	53 (46.49)	24 (5.27)		
男	41 (35.96)	132 (26.77)			基因突变				
女	73 (64.04)	361 (73.23)			BRAF V600E	76 (66.67)	240 (48.68)	12.000	<0.001
年龄/岁 ^a	39.23±13.18	47.16±15.70	5.577	<0.001	RAS	6 (5.26)	52 (10.51)	2.992	0.087
亚型				<0.001 ^b	TERT _p	4 (3.51)	2 (0.41)		0.013 ^b
CPTC	68 (59.65)	351 (71.20)			PDGFRA	2 (1.75)	0 (0)		0.035 ^b
FVPTC	19 (16.67)	101 (20.49)			PIK3CA	1 (0.88)	2 (0.41)		0.463 ^b
TCVPTC	5 (4.39)	36 (7.30)			TSHR	2 (1.75)	2 (0.41)		0.160 ^b
DSVPTC	15 (13.16)	4 (0.81)			PTEN	4 (3.51)	2 (0.41)		0.013 ^b
EVPTC	7 (6.14)	1 (0.20)			GNAS	2 (1.75)	3 (0.61)		0.236 ^b
AJCC 分期			51.144	<0.001	CTNNB1	1 (0.88)	2 (0.41)		0.463 ^b
I 期	105 (92.11)	282 (57.20)			TP53	5 (4.39)	3 (0.61)	7.461	0.006
II 期	6 (5.26)	50 (10.14)			基因融合			2.276	0.134
III 期	3 (2.63)	109 (22.11)			RET	9 (7.89)	30 (6.09)		
IV 期	0 (0)	52 (10.55)			NTRK1	3 (2.63)	10 (2.03)		
ATA 风险分层			137.011	<0.001	BRAF	3 (2.63)	9 (1.83)		
低危	35 (30.70)	171 (37.58)			PAX8	2 (1.75)	1 (0.20)		
中危	26 (22.81)	260 (57.14)			ALK	1 (0.88)	3 (0.61)		

注：^a表示采用 $\bar{x}\pm s$ 描述，组间比较采用 t 检验；^b表示采用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

本研究发现，中国南京医科大学第一附属医院的 114 例 PTC 病例的基因突变类型和突变率与 TCGA 数据库存在明显差异。

PTC 亚型以 CPTC、FVPTC 为主，与 TCGA 数据库相比，本研究纳入的 114 例病例的平均年龄较小，AJCC I 期和 ATA 复发风险为高危的比例较高，可能与 PTC 术后组织标本由标本库筛选而来，在选择偏倚有关。BRAF V600E 是 PTC 最常见的突变，114 例病例的突变率 (66.67%) 高于 TCGA 数据库 (48.68%)，与 HONG 等^[9]认为亚洲地区 BRAF V600E 突变率较高的结论类似，高 BRAF 突变率可能与亚洲人群碘摄入水平高有关。FVPTC 病例的 RAS 突变率低于 TCGA 数据库，TCGA 数据库 RAS 突变率较高可能与 1974—2009 年美国滤泡性肿瘤 RAS 突变率从 2.7% 激增至 24.9%^[10]有关。此外，本研究中 CPTC 病例的 TP53、TSHR 突变率，FVPTC 病例的 TERT_p 突变率均明显高于 TCGA 数据库。然而 SONG 等^[6]研究显示西方国家 TERT_p 突

变率普遍高于亚洲国家，与本研究结果相反。对于基因在不同人群中的突变差异还需要更大的样本进一步研究。

RET 基因主要编码细胞膜跨酪氨酸激酶受体蛋白，促进细胞的存活、生长和迁移。PTC 中的 RET 基因除可突变外，还可通过融合激活致癌信号影响下游通路，驱动肿瘤细胞增殖^[11]。既往研究显示，7% 的 PTC 病例存在 RET/PTC 重排，但近年来呈现下降趋势^[12-13]。本研究 PTC 病例和 TCGA 数据库中 RET 融合占 6%~7%，与既往研究一致。此外，PAX8/PPAR- γ 也是最常见的基因重排之一，通过诱导激活 WNT/TCF 途径，使具有滤泡性特征的肿瘤发生及侵袭性增加^[14]。该重排常发生在 FVPTC，约占 1%~5%^[12]。本研究 PTC 病例和 TCGA 数据库中 PAX8 融合均见于 FVPTC 亚型中。

编码高亲和神经生长因子受体的 NTRK 基因的染色体重排与大肠癌、结肠癌、PTC 或非小细胞肺癌的发展有关^[15]。本研究发现 CPTC、FVPTC 亚型病例存在 NTRK1 融合，NTRK1 重排见于 10% 的 PTC 中^[14]，该遗传改变是否与 PTC 临床特征具有相

表2 CPTC 和 FVPTC 病例基因检测资料与 TCGA 数据库比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of genetic test results between CPTC and FVPTC patients and the TCGA dataset [n (%)]

项目	CPTC				FVPTC			
	PTC病例 (n=68)	TCGA数据库 (n=351)	χ^2 值	P值	PTC病例 (n=19)	TCGA数据库 (n=101)	χ^2 值	P值
基因突变								
BRAF V600E	55 (80.88)	193 (54.99)	15.815	<0.001	7 (36.84)	14 (13.86)	4.366	0.037
NRAS	1 (1.47)	15 (4.27)	0.575	0.448	2 (10.53)	19 (18.81)	0.295	0.587
HRAS	2 (2.94)	6 (1.71)	0.038	0.845	0 (0)	8 (7.92)	0.591	0.442
KRAS	0 (0)	2 (0.57)		>0.999 ^a	1 (5.26)	2 (1.98)		0.407 ^a
TERTp	1 (1.47)	2 (0.57)		0.413 ^a	2 (10.53)	0 (0)		0.024 ^a
TP53	5 (7.35)	2 (0.57)	12.093	0.001	0 (0)	1 (0.99)		>0.999 ^a
PTEN	2 (2.94)	1 (0.28)		0.070 ^a	2 (10.53)	1 (0.99)		0.065 ^a
PDGFRA	1 (1.47)	0 (0)		0.162 ^a	1 (5.26)	0 (0)		0.158 ^a
TSHR	2 (2.94)	0 (0)		0.026 ^a	0 (0)	2 (1.98)		>0.999 ^a
PIK3CA	1 (1.47)	2 (0.57)		0.413 ^a	0 (0)	0 (0)		
GNAS	1 (1.47)	1 (0.28)		0.299 ^a	0 (0)	1 (0.99)		>0.999 ^a
CTNNB1	1 (1.47)	2 (0.57)		0.413 ^a	0 (0)	0 (0)		
AKT1	0 (0)	1 (0.28)		>0.999 ^a	0 (0)	0 (0)		
基因融合								
RET	6 (8.82)	24 (6.84)	0.105	0.746	1 (5.26)	4 (3.96)		0.584 ^a
BRAF	1 (1.47)	6 (1.71)	0.000	>0.999	2 (10.53)	3 (2.97)		0.164 ^a
NTRK1	1 (1.47)	9 (2.56)	0.011	0.915	2 (10.53)	1 (0.99)		0.065 ^a
PAX8	0 (0)	0 (0)			1 (5.26)	1 (0.99)		0.293
ALK	1 (1.47)	3 (0.85)		0.509 ^a	0 (0)	0 (0)		

注：^a表示采用Fisher确切概率法。

关性仍需进一步研究。本研究纳入的 CPTC 病例发现 1 例 ALK 融合和 1 例 BRAF 融合。KELLY 等^[16]在约 9%的低分化甲状腺癌, 4%的未分化癌和 1.2%的 PTC 中发现了 ALK 基因融合。BRAF 融合在甲状腺癌中相对少见, 在散发 PTC 中约为 10%~20%, 与 BRAF 融合突变阴性、BRAF V600E 突变相比, BRAF 融合阳性病例侵袭性更高^[17]。

本研究存在一定的局限性。仅纳入 114 例 PTC, 且绝大多数为 CPTC 亚型, 其他亚型的样本量少, 有待进一步增加我国各地区、各亚型 PTC 病例以探索基因突变在 PTC 亚型中的价值。

参考文献

[1] 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.
 [2] KAKUDO K, BYCHKOV A, BAI Y, et al. The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives [J]. Pathol Int, 2018, 68 (12): 641-664.
 [3] 张萌, 段焕利, 王雷明, 等. 高侵袭性甲状腺乳头状癌的临床

病理及分子特征分析 [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50 (11): 1234-1239.
 [4] KIM T H, LEE M, KWON A Y, et al. Molecular genotyping of the non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma [J]. Histopathology, 2018, 72 (4): 648-661.
 [5] COCA-PELAZ A, SHAH J P, HERNANDEZ-PRERA J C, et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: a narrative review [J]. Adv Ther, 2020, 37 (7): 3112-3128.
 [6] SONG Y S, LIM J A, PARK Y J. Mutation profile of well-differentiated thyroid cancer in Asians [J]. Endocrinol Metab, 2015, 30 (3): 252-262.
 [7] TUTTLE R M, HAUGEN B, PERRIER N D. Updated American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why? [J]. Thyroid, 2017, 27 (6): 751-756.
 [8] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2016, 26 (1): 1-133.

(下转第 107 页)

加肌肉血液循环速度, 加快炎症和致痛物质代谢, 并促使镇痛物质的产生; 此外, 颈椎牵引可能会造成颈部局部肌肉及韧带松弛, 增加颈椎的不稳定, 而颅颈屈曲训练可有效增加椎体稳定性, 更有助于改善CSR患者的颈椎功能。本研究结果证实, 采用压力生物反馈仪进行颅颈屈曲训练不仅可操作性强, 而且联合颈椎牵引治疗后, 在改善颈椎功能等方面具有显著的疗效。

参考文献

- [1] 神经根型颈椎病诊疗规范化研究专家组. 神经根型颈椎病诊疗规范化的专家共识 [J]. 中华外科杂志, 2015, 53 (11): 812-814.
- [2] BLOMGREN J, STRANDELL E, JULL G, et al. Effects of deep cervical flexor training on impaired physiological functions associated with chronic neck pain: a systematic review [J/OL]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19 (1) [2023-01-15]. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2324-z>.
- [3] TSIRINGAKIS G, DIMITRIADIS Z, TRIANTAFYLLOU E, et al. Motor control training of deep neck flexors with pressure biofeedback improves pain and disability in patients with neck pain: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. Musculoskelet Sci Pract, 2020, 50 [2023-01-15]. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2020.102220>.
- [4] 李增春, 陈德玉, 吴德升, 等. 第三届全国颈椎病专题座谈会纪要 [J]. 中华外科学杂志, 2008, 46 (23): 1796-1799.
- [5] 麻国尧, 汪芳俊, 魏威, 等. 不同角度牵引治疗颈椎病的生物力学研究 [J]. 中华全科医学, 2015, 13 (8): 1223-1225.
- [6] FURUE M, EBATA T, IKOMA A, et al. Verbalizing extremes of the visual analogue scale for pruritus: a consensus statement [J]. Acta Derm Venereol, 2013, 93 (2): 214-215.
- [7] VERNON H, MIOR S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity [J]. J Manipulative Physiol Ther, 1991, 14 (7): 409-415.
- [8] JULL G A, FALLA D, VICENZINO B, et al. The effect of therapeutic exercise on activation of the deep cervical flexor muscles in people with chronic neck pain [J]. Man Ther, 2009, 14 (6): 696-701.
- [9] CHILDS J D, CLELAND J A, ELLIOTT J M, et al. Neck pain: Clinical practice guidelines linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopedic Section of the American Physical Therapy Association [J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2008, 38 (9): A1-A34.
- [10] FRITZ J M, THACKERAY A, BRENNAN G P, et al. Exercise only, exercise with mechanical traction, or exercise with over-door traction for patients with cervical radiculopathy, with or without consideration of status on a previously described subgrouping rule: a randomized clinical trial [J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2014, 44 (2): 45-57.
- [11] 赖梦婷, 周梦林, 蔡树河. 颈椎牵引治疗神经根型颈椎病的研究近况 [J]. 按摩与康复医学, 2018, 9 (2): 6-8.
- [12] YOUNG I A, MICHENER L A, CLELAND J A, et al. Manual therapy, exercise, and traction for patients with cervical radiculopathy: a randomized clinical trial [J]. Phys Ther, 2009, 89 (7): 632-642.
- [13] AKKAN H, GELECEK N. The effect of stabilization exercise training on pain and functional status in patients with cervical radiculopathy [J]. J Back Musculoskelet Rehabil, 2018, 31 (2): 247-252.

收稿日期: 2022-09-22 修回日期: 2023-01-15 本文编辑: 吉兆洋

(上接第103页)

- [9] HONG A R, LIM J A, KIM T H, et al. The frequency and clinical implications of the BRAF (V600E) mutation in papillary thyroid cancer patients in Korea over the past two decades [J]. Endocrinol Metab, 2014, 29 (4): 505-513.
- [10] JUNG C K, LITTLE M P, LUBIN J H, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (2): E276-E285.
- [11] 魏洪发, 宁洁, 冯小玲. 甲状腺乳头状癌分子生物学标志物的研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24 (21): 4208-4213.
- [12] HAROON A L, RASHEED M R, XU B. Molecular alterations in thyroid carcinoma [J]. Surg Pathol Clin, 2019, 12 (4): 921-930.
- [13] 李文华, 韩春. RET/PTC 重排与甲状腺乳头状癌的关系研究 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 46 (5): 296-299, 304.
- [14] VALVO V, NUCERA C. Coding molecular determinants of thyroid cancer development and progression [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48 (1): 37-59.
- [15] SOLOMON J P, BENAYED R, HECHTMAN J F, et al. Identifying patients with NTRK fusion cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (Suppl.8): VIII16-VIII22.
- [16] KELLY L M, BARILA G, LIU P, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (11): 4233-4238.
- [17] 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.

收稿日期: 2022-11-10 修回日期: 2023-01-03 本文编辑: 徐文璐