

伴乳头状癌核特征的非浸润性滤泡性甲状腺肿瘤分子研究进展



王艺超¹, 向利娟², 周萍³, 赵婉君², 朱精强¹

1. 四川大学华西医院甲状腺(旁)腺疾病外科诊疗中心(成都 610041)

2. 四川大学华西医院伤口治疗中心(成都 610041)

3. 四川大学华西医院病理科(成都 610041)

【摘要】 目的 总结伴乳头状癌核特征的非浸润性滤泡性甲状腺肿瘤(noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)的分子研究进展。方法 通过检索国内外与 NIFTP 分子研究相关的文献资料,并进行综述。结果 NIFTP 中最常见的分子突变是鼠肉瘤病毒致癌基因同源物(rat sarcoma viral oncogene homolog, RAS),并可见 Raf 激酶蛋白的 β 异构体^{K601E}(B-type RAF, BRAF^{K601E})突变、PPARG 融合和 THADA 融合,一般无 BRAF^{V600E} 突变。微小 RNA (microRNAs) 在 NIFTP 中同样存在异常表达。结论 与 NIFTP 相关的分子可能成为其临床诊断的新分子标志物。

【关键词】 伴乳头状癌核特征的非浸润性滤泡性甲状腺肿瘤; 分子研究; 综述

The molecular landscape of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features

WANG Yichao¹, XIANG Lijuan², ZHOU Ping³, ZHAO Wanjun², ZHU Jingqiang¹

1. Department of Thyroid and Parathyroid Surgery Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

2. Department of Wound Therapeutic Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

3. Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: ZHU Jingqiang, Email: zjq-wkys@163.com

【Abstract】 **Objective** The aim of this study was to review the molecular landscape of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). **Methods** The relevant literatures about molecular profiling of NIFTP were retrospectively analyzed and summarized. **Results** The most common mutation in NIFTP was rat sarcoma viral oncogene homolog (RAS) mutation. B-type RAF (BRAF^{K601E}) mutation, PPARG fusion, and THADA fusion also could be seen. There was usually no BRAF^{V600E} mutation. miRNAs also were found to be differentially expressed in NIFTP. **Conclusions** The molecular profiling of NIFTP may become a new molecular marker for the diagnosis of NIFTP.

【Keywords】 noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; molecular research; review

甲状腺癌为内分泌系统最常见的恶性肿瘤疾病。近年来,其发病率在全球呈递增趋势^[1-3]。甲状腺癌常见的病理学类型包括乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌^[4]。2017年,世界卫生组织(world health organization, WHO)对内分泌器官肿瘤的分类进行了更新,其中新提出了伴乳头状癌核

特征的非浸润性滤泡性甲状腺肿瘤(noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)这一术语^[5]。目前, NIFTP 的确诊仍然依靠完整切除肿瘤后的组织病理学诊断。术前甲状腺结节细针穿刺的细胞病理学检查难以区分 NIFTP 和甲状腺滤泡性肿瘤^[6-8]。近年来,随着各种新的分子生物学技术的应用,已有一些遗传变异被发现与甲状腺癌的发病显著相关。然而 NIFTP 的分子异常表达和生物学机制尚未阐明。因此,进

一步研究更多参与到 NIFTP 发生发展中的分子改变及其致病机理,对 NIFTP 的诊断和鉴别诊断至关重要。目前关于 NIFTP 相关的分子研究正处于初步阶段。因此,笔者复习了最新研究报道,就 NIFTP 相关的分子研究作一综述。

1 NIFTP 的发展史和病理学诊断标准

1.1 NIFTP 的发展简史

1960 年, Lindsay 最早报道了滤泡亚型甲状腺乳头状癌 (follicular variant of papillary thyroid carcinoma, FVPTC) 包含有滤泡状生长结构、类似乳头状癌的核特征,伴有颈部淋巴结转移^[9]。之后陆续有越来越多的研究者报道了 FVPTC 的临床和病理学特征^[10-11]。FVPTC 包含浸润性和包裹性 2 个亚型,根据是否伴有包膜和(或)血管浸润,将包裹性 FVPTC 进一步分为非浸润性包裹性 FVPTC 和浸润性包裹性 FVPTC,其生物学行为分别类似于甲状腺滤泡腺瘤和甲状腺滤泡腺癌^[12]。尽管大量研究报道,包裹性 FVPTC 的生物行为惰性,但这类患者仍然接受过度治疗(甲状腺全切除伴或不伴术后放射性碘治疗)^[13-14]。2016 年,以 Nikiforov 等^[15]为首的国际多学科工作组对非浸润性包裹性 FVPTC 和浸润性 FVPTC 的临床病理学特征及术后随访进行了重新评估和比较,发现非浸润性包裹性 FVPTC 病变具有良好的生物学行为和极低的不良转归风险。故该工作组^[15]认为用“癌”来称谓非浸润性包裹性 FVPTC 是不合适的,推荐用 NIFTP 术语替代非浸润性包裹性 FVPTC,治疗方案推荐腺叶切除术或仅行甲状腺半切除,从而避免甲状腺全切除所致的潜在的并发症、额外费用和放射性碘治疗,减轻患者的心理压力和经济负担。上述 NIFTP 相关内容同时发表在《JAMA Oncology》杂志上。随后的 2017 版 WHO 内分泌器官肿瘤分类中更新了甲状腺肿瘤的分类,新增了 NIFTP 病种^[5]。

1.2 NIFTP 的组织病理学诊断标准

NIFTP 的组织病理诊断具有严格的纳入和排除标准^[5,15]。纳入标准包括:首先具有乳头状癌核特征,该特征主要通过 3 个核参数评估,包括核形状与大小(增大、重叠、拥挤与拉长)、核膜不规则(核沟和核内假包涵体)及染色质特点(染色质透明和毛玻璃样变)。3 点中具备任何 1 点,则记为 1 分,如评分为 2 或 3 分,则满足 NIFTP 的细胞核评分标准。其次,拥有完整包膜或肿瘤边界清楚。最后,具有滤泡样生长模式,且系小于 1% 的乳头状结构,小于 30% 的实性、小梁状或岛状生长模式。

排除标准为:① 无淋巴管血管或包膜浸润;② 无砂粒体;③ 无肿瘤性坏死;④ 无高有丝分裂活性(高倍视野下小于 3 个有丝分裂/10)。

2 NIFTP 的分子特征

2.1 NIFTP 相关的基因突变

Nikiforov 工作组^[15]评估了 210 例包裹性 FVPTC (109 例非浸润性包裹性 FVPTC 和 101 例浸润性包裹性 FVPTC) 的临床病理学特征和术后随访(长达 10~26 年),提出以 NIFTP 的称谓替代非浸润性包裹性 FVPTC。工作组通过下一代测序技术(商品名: ThyroSeq v2 panel)检测了 27 例 NIFTP 组织标本的基因突变,结果显示:8 例为鼠肉瘤病毒致癌基因同源物(rat sarcoma viral oncogene homolog, RAS)突变,1 例为 Raf 激酶蛋白的 β 异构体(B-type RAF, BRAF^{K601E})突变,6 例见 PPARG 基因融合,6 例见 THADA 基因融合,6 例未检出突变^[15]。因此,该研究团队认为,RAS 是 NIFTP 中最常见的突变,无 BRAF^{V600E} 突变。NIFTP 的高 RAS 突变率与甲状腺滤泡性腺瘤、甲状腺滤泡状癌和包裹性 FVPTC 相似。因此,推测 NIFTP 可能代表滤泡性肿瘤的良好对应物或浸润性包裹性 FVPTC 的前体。Jiang 等^[16]回顾性分析了 302 例甲状腺结节标本,其中 25 例经过术后组织病理学检查确诊为 FVPTC;经过严格的 NIFTP 诊断标准,8 例诊断为 NIFTP。其中 4 例 NIFTP 通过微阵列技术(商品名: GEC,该技术可以检测 167 种基因的信使 RNA 表达,根据基因表达谱将肿瘤分为良性或可疑恶性)分析基因突变。结果显示:4 例均为可疑恶性。另外 4 例 NIFTP 通过下一代测序技术发现 3 例存在 RAS 突变,1 例发生 RAS 和端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)突变^[16]。Bizzarro 等^[17]通过定量聚合酶链反应(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, PCR)法检测了 37 例 NIFTP、24 例浸润性 FVPTC、20 例甲状腺滤泡性腺瘤和 40 例 PTC 中的 BRAF^{V600E} 的表达情况,结果发现,NIFTP 和甲状腺滤泡性腺瘤组中无 BRAF^{V600E} 突变,浸润性 FVPTC 组中的 BRAF^{V600E} 突变率为 38.4%,PTC 组中 BRAF^{V600E} 的突变率为 68.7%;BRAF^{V600E} 在 NIFTP 与 PTC 组中的表达比较差异具有统计学意义,而 BRAF^{V600E} 在 NIFTP 和浸润性 FVPTC 组中的表达比较差异无统计学意义。

此外,Paulson 等^[18]的一项回顾性研究分析了数据库中 199 例甲状腺癌患者的病理及分子特征,结

果显示：27 例甲状腺癌存在 RAS 突变，其中有 16 例 NIFTP (NIFTP 的 RAS 突变率为 59%) 和 4 例 IFVPTC，故认为该研究中 50% 以上的含有 RAS 突变的甲状腺癌患者应被分类为 NIFTP。Giannini 等^[19]通过 NanoString nCounter 分析系统 (该系统可以检测 75 种基因的信使 RNA 的表达量) 检测了 26 例 NIFTP、18 例甲状腺滤泡性腺瘤和 18 例浸润性 FVPTC 的基因表达谱，同时采用 PCR 进行 BRAF^{V600E} 和 RAS 突变的检测。根据基因的表达谱等情况将研究对象分为 2 个聚类。NIFTP 样品同样被分在上述 2 个聚类中，因为一半的 NIFTP 类似甲状腺滤泡腺瘤的表达谱，另一半的表达谱具有与浸润性 FVPTC 相似的表达谱。结果发现，26 例 NIFTP 中 13 例存在分子突变：1 例 BRAF^{V600E} 突变、3 例 BRAF^{K601E} 突变及 9 例 RAS 突变。该研究者^[19]分析，NIFTP 中出现这 1 例 BRAF^{V600E} 突变的原因可能跟病理学家判定包膜/血管侵犯的技术限制有关，另外极少数 NIFTP 可能存在 BRAF^{V600E} 突变。该研究同时采用 27 个基因模型分类器将 26 例 NIFTP 分为 2 组：类似浸润性 FVPTC 组 (13 例表现为 BRAF/RAS 突变) 和类似甲状腺滤泡性腺瘤组 (13 例包含野生基因型)。研究者认为：含有 BRAF/RAS 突变的 NIFTP 表现出类似恶性肿瘤的表达谱，支持了之前 Nikiforov 的假设 (NIFTP 可能代表浸润性 FVPTC 的前体)；相反，野生型 NIFTP 具有滤泡性腺瘤样的基因表达谱，可能代表甲状腺滤泡性肿瘤的良好对应物。

Zhao 等^[20]采用下一代测序新技术检测了 NIFTP 和 IFVPTC 的基因突变，该技术可以检测基因重排，以及单核苷酸的变异、插入、缺失和拷贝数变化。纳入研究的 97 例样本包括 50 例 NIFTP 和 47 例浸润性 FVPTC。NIFTP 组中 BRAF^{V600E} 突变率为 2%，RAS 突变率为 54%，基因易位率为 4.0%；浸润性 FVPTC 组中 BRAF^{V600E} 突变率为 36.0%，RAS 突变率为 32%，基因易位率为 4.0%。2 组之间的分子表达比较差异具有统计学意义。Cho 等^[21]通过定量 PCR 法检测了 NIFTP 和浸润性包裹性 FVPTC 的基因突变。按照 NIFTP 的组织病理诊断标准里面乳头状结构小于 1%，共纳入了 105 例 NIFTP 和 47 例浸润性包裹性 FVPTC。结果显示，NIFTP 组中的 BRAF^{V600E} 突变率为 10%，野生基因型为 90%；浸润性包裹性 FVPTC 中 BRAF^{V600E} 的突变率为 2%，野生基因型为 96%。2 组之间的 BRAF^{V600E} 突变率和野生基因型情况比较差异无统计学意义。当 NIFTP 病理诊断标准里面的乳头状

结构占比定为 0 时，共纳入 95 例 NIFTP 和 45 例浸润性包裹性 FVPTC，2 组中皆未见 BRAF^{V600E} 突变。NIFTP 组中 RAS 的突变率为 47% (42/89)，浸润性包裹性 FVPTC 中 RAS 的突变率为 47% (18/38)，2 组之间的 RAS 突变率比较差异无统计学意义。

韩国学者 Lee 等^[22]通过 PCR 检测了 687 例甲状腺细针穿刺抽吸 (fine-needle aspiration, FNA) 标本中的基因突变情况，结果发现，在 21 例 NIFTP 中，12 例存在 RAS 突变，5 例发生 BRAF^{V600E} 突变，1 例发生 BRAF^{K601E} 突变；575 例经典型 PTC 中，RAS 突变占 4%，BRAF 突变占 86.8%。研究者进一步分析了 BRAF/RAS 在 NIFTP 和浸润性包裹性 FVPTC 2 组中的差异表达情况。结果显示：47 例浸润性包裹性 FVPTC 组中，BRAF 突变率为 40.4%，RAS 突变率为 44.7%；21 例 NIFTP 组中，BRAF 突变率为 23.8%，RAS 突变率为 57.1%。2 组间的 BRAF 突变率和 RAS 突变率比较差异无统计学意义。该研究者将 NIFTP 中的 BRAF^{V600E} 高突变率归因为人种差异。为了验证韩国人群中 NIFTP 是否存在 BRAF^{V600E} 高突变率，近期 1 位韩国学者 Kim 等^[23]采用 DNA 直接测序法，对 32 例 NIFTP 和 48 例浸润性包裹性 FVPTC 的组织标本进行了基因检测。结果显示，NIFTP 组中 BRAF^{V600E} 突变率为 0，RAS 突变率为 47%；浸润性包裹性 FVPTC 组中的 BRAF^{V600E} 突变率为 8.0%，RAS 突变率为 46%。2 组之间的 BRAF^{V600E} 突变率和 RAS 突变率比较差异无统计学意义。研究者推测 Lee 等^[22]的研究中的 BRAF^{V600E} 高突变率可能与 NIFTP 的诊断标准不严格有关，并认为 RAS 突变的存在对术前鉴别 NIFTP 和浸润性包裹性 FVPTC 无益。Strickland 等^[24]对术前 24 例 FNA 甲状腺结节标本和 36 例经典型 PTC 术中切除的标本分别通过基因检测面板和下一代测序技术检测其分子突变。36 例经典型 PTC 发现 27 例 BRAF^{V600E} 突变。术前 FNA 细胞学病理结果倾向 NIFTP/FVPTC 的 8 例患者中，最终经组织病理学确诊有 5 例 NIFTP (1 例为 RAS 突变，4 例为野生基因型)，1 例经典型 PTC (出现 BRAF^{V600E} 突变)，1 例 FVPTC (野生基因型)，1 例甲状腺滤泡性腺瘤 (野生基因型)。研究结果表明，在术前 FNA 细胞形态学不能确定 NIFTP/FVPTC 或经典型 PTC 的情况下，采用分子检测可能是有价值的。du Jour 等^[25]回顾性分析了 50 例既往诊断为 FVPTC 的患者的临床病理学资料，遵循 NIFTP 的严格诊断标准重新评判病理结果，结果 17 例诊断为 NIFTP，32 例 FVPTC，1 例经典型 PTC；17 例

NIFTP 中未见 BRAF^{V600E} 突变, 5 例 FVPTC 检测出 BRAF^{V600E}。NIFTP 相关的基因突变研究结果详见表 1。

2.2 NIFTP 相关的 microRNAs (miRNAs) 的表达情况

miRNAs 是一类长约 22 个核苷酸的内源性非编码小 RNA, 其功能失调已证明与多种恶性肿瘤疾病的发生发展相关^[26-29]。miRNAs 在肺癌、甲状腺癌、结直肠癌、胰腺癌等疾病中存在异常表达, 发挥着癌基因或抑癌基因的功能^[30-33]。因此, miRNAs 成为近年来国内外研究非编码 RNA 的一个热点, 而 miRNAs 在 NIFTP 中的研究甚为罕见。Borrelli 等^[34]采用直接测定读取信使 RNA 表达量的 Nanostring nCounter 分析系统, 检测了 18 例甲状腺滤泡性腺瘤、19 例 NIFTP 和 17 例浸润性 FVPTC 组织中的 miRNAs 的表达水平。研究^[34]发现: 与甲状腺滤泡性腺瘤相比, miRNA 在 FVPTC 组织表达上调的有 19 种, 下调的有 23 种; 亚组分析结果显示, NIFTP 中的 miRNA-222-3p 的表达水平高于甲状腺滤泡性腺瘤, 差异具有统计学意义; 相对于甲状腺滤泡性腺瘤, NIFTP 中的 miRNA-152-3p、miRNA-185-5p 和 miRNA-574-3p 的表达水平呈显著下调, 差异具有统计学意义; 在浸润性 FVPTC 与 NIFTP 组的比较中, 发现 miRNA-10a-5p、miRNA-199b-5p、miRNA-320e 和 miRNA-1285-5p 在浸润性 FVPTC 组中呈显著上调表达, 差异具有统计学意义。该研究者^[34]同时采用定量 PCR 法检测 BRAF 和 RAS 突变, 结果发现, 在 19 例 NIFTP 中, RAS 突变占 42.1%, BRAF^{K601E} 突变占 10.5%; 18 例甲状腺滤泡性腺瘤中, BRAF/RAS 野生型基因型

占 94.4%, BRAF^{K601E} 突变占 5.6%; 17 例浸润性 FVPTC 中, RAS 突变占 29.4%, BRAF^{V600E} 突变占 23.5%。故研究者认为: miRNA-152-3p、miRNA-185-5p 和 miRNA-574-3p 可作为区分 NIFTP 与甲状腺滤泡性腺瘤的分子标志物, 此外 miRNA-10a-5p 和 miRNA-320e 有助于辨别 NIFTP 和浸润性 FVPTC。上述 miRNAs 可以应用于术前甲状腺 FNA 标本的细胞学诊断。

另一研究者 Jahanbani 等^[35]探讨了经典型 PTC、FVPTC 和 NIFTP 相关的 miRNAs 的差异表达, 期望能为上述疾病的诊断和预后寻找有效的分子标志物, 为临床决策提供帮助。研究者通过 miRNA PCR 阵列人肿瘤通路探测器 (商品名: miScript miRNA PCR Array Human Cancer Pathway Finder) 技术对比分析了 113 例接受手术切除治疗的甲状腺肿瘤患者的 miRNAs 的表达, 包括 39 例经典型 PTC、17 例包裹性 PTC、25 例 FVPTC、20 例 NIFTP 和 12 例增生性病变或结节性甲状腺肿。结果发现, 与甲状腺增生性病变或结节性甲状腺肿相比, NIFTP 中 miRNA-7 的表达水平下调了 10 倍, 差异具有统计学意义; miRNA-7 在经典型 PTC、包裹性 PTC 和 FVPTC 中有着类似的表达下调; 另外, 与甲状腺增生性病变或结节性甲状腺肿组相比, miRNA-1-3p 在经典型 PTC、包裹性 PTC 和 FVPTC 组中均表达下调, 但 miRNA-1-3p 仅在 NIFTP 组和甲状腺增生性病变或结节性甲状腺肿组中的差异表达有统计学意义。同时发现, FVPTC 组中 miRNA-222-3p 的表达水平高于甲状腺增生性病变或结节性甲状腺肿组, 差异具有统计学意义, 仅 FVPTC 组中的 miRNA-15b-5p 和 let-7d-5p 的表

表 1 NIFTP 相关的基因突变

参考文献	实验技术	NIFTP 样本量(例)	基因突变[例(%)]
Nikiforov 等 ^[15]	下一代测序技术	27	RAS: 8 (29.6); BRAF ^{K601E} : 1 (3.8); PPARG 基因融合: 6 (22.2); HADA 基因融合: 6 (22.2); 无突变: 6 (22.2)
Jiang 等 ^[16]	下一代测序技术	4	RAS: 3 (75.0); 含 RAS 和 TERT: 1 (25.0)
Bizzarro 等 ^[17]	定量聚合酶链反应	37	BRAF ^{V600E} : 0 (0)
Paulson 等 ^[18]	定量聚合酶链反应	16	RAS: 16 (100)
Giannini 等 ^[19]	定量聚合酶链反应	26	BRAF ^{V600E} : 1 (3.9); BRAF ^{K601E} : 3 (11.5); RAS: 9 (34.6); 无突变: 13 (50)
Zhao 等 ^[20]	下一代测序新技术	50	BRAFV600E: 1 (2.0); RAS: 27 (54.0); 基因易位: 2 (4.0); 无突变: 20 (40.0)
Cho 等 ^[21]	定量聚合酶链反应	105	BRAF ^{V600E} : 10 (10.0); 野生基因型: 95 (90.0)
Lee 等 ^[22]	定量聚合酶链反应	21	RAS: 12 (57.1); BRAF ^{V600E} : 5 (23.8); BRAF ^{K601E} : 1 (4.8); 无突变: 3 (14.3)
Kim 等 ^[23]	DNA 直接测序法	32	BRAFV600E: 0 (0); RAS: 15 (47.0); RAS 野生基因型: 17 (53.0)
Strickland 等 ^[24]	下一代测序技术	5	RAS: 1 (20.0); 野生基因型: 4 (80.0)
du Jour 等 ^[25]	定量聚合酶链反应	17	BRAF ^{V600E} : 0 (0)

达水平低于甲状腺增生性病变或结节性甲状腺肿组；与 FVPTC 相比，NIFTP 中 miR-222-3p 的表达水平下调，而 miRNA144-3p 和 miRNA-143-3p 的表达水平上调，差异具有统计学意义^[35]。另外，该研究者^[35]验证了 14 例 PTC 和体检健康对照组外周血中的 84 种 miRNAs 的表达水平，结果发现：PTC 患者的外周循环血中的 miRNA-146b-5p、miRNA-222-3p、miRNA-378a-3p 和 miRNA-155-5p 的表达水平呈上调，而 miRNA-335-5p 和 miRNA-124-3p 的表达水平下调。因此认为，外周血中的 miRNA-146b-5p、miRNA-222-3p、miRNA-155-5p 和 miRNA-378a-3p 可作为 PTC 潜在的分子诊断标志物。最后，研究者^[35]通过受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析检验的 miRNAs 的诊断效能，发现下调的 miRNA-75p 区分 NIFTP/甲状腺乳头状癌与甲状腺增生性病变/结节性甲状腺肿的灵敏度为 87%，特异度为 90%；上调的 miRNA-222-3p 区分 PTC 和 NIFTP 的灵敏度为 78.7%，特异度为 80%；上调的 miRNA-146b-5 辨别经典型 PTC 和 FVPTC 的灵敏度为 86%，特异度为 73%。因此得出，上述 miRNAs 可作为诊断 PTC 和 NIFTP 的有效分子标志物，帮助临床治疗决策，避免过度手术治疗。

3 小结与展望

综上，NIFTP 分子研究中最常见的是 RAS 突变，并可见 BRAF^{K601E} 突变、PPARG 融合和 THADA 融合，一般无 BRAF^{V600E} 突变。同时 miRNAs 在 NIFTP 中也存在异常表达。上述研究不仅让我们对 NIFTP 的分子表达有了新的认识，同时也为 NIFTP 的诊断和鉴别诊断提供了新的思路，具有较大的临床应用价值。由于分子技术检测应用于 NIFTP 的研究处于初级阶段，仍需要大量的基础研究工作进一步论证上述研究的可靠性，包括以下几个方面：① 根据 WHO 定义的 NIFTP 的组织病理诊断标准严格纳入研究对象，扩大样本量；② 目前的研究大多为回顾性描述性研究，因此建议在今后的研究中设计 NIFTP 相关的前瞻性对比试验；③ 临床医师与病理科医师以及医学基础研究员建立多学科合作；④ 通过收集多中心大样本量验证 NIFTP 患者相关 miRNAs 的差异表达；⑤ 环状 RNA、长链非编码 RNA 和外泌体也是目前肿瘤研究的热点，因此 NIFTP 相关的环状 RNA、长链非编码 RNA 和外泌体的差异表达也值得在今后的工作中进一步研究。我们相信，随着研究的深入，在不

久的将来，越来越多的 NIFTP 相关的分子被检测出，可能为 NIFTP 发病的分子机制提供新的依据，成为 NIFTP 临床诊断的新分子标志物。

参考文献

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, *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. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- Liu Y, Su L, Xiao H. Review of factors related to the thyroid cancer epidemic. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 5308635.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22(6): 395-404.
- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, *et al.* WHO classification of tumours of endocrine organs, Lyon, France: IARC, 2017: 1-20.
- Mahajan S, Agarwal S, Kocheri N, *et al.* Cytopathology of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a comparative study with similar patterned papillary thyroid carcinoma variants. *Cytopathology*, 2018, 29(3): 233-240.
- Lloyd RV, Asa SL, LiVolsi VA, *et al.* The evolving diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Hum Pathol*, 2018, 74: 1-4.
- Hung YP, Barletta JA. A user's guide to non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Histopathology*, 2018, 72(1): 53-69.
- Ward R. Carcinoma of the thyroid gland: a clinical and pathologic study of 293 patients at the University of California hospital. *Calif Med*, 1960, 93(4): 261.
- Baloch ZW, Shafique K, Flannagan M, *et al.* Encapsulated classic and follicular variants of papillary thyroid carcinoma: comparative clinicopathologic study. *Endocr Pract*, 2010, 16(6): 952-959.
- Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2013, 23(3): 273-279.
- Liu J, Singh B, Tallini G, *et al.* Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer*, 2006, 107(6): 1255-1264.
- Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(4): 317-322.
- Howitt BE, Jia Y, Sholl LM, *et al.* Molecular alterations in partially-encapsulated or well-circumscribed follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2013, 23(10): 1256-1262.
- Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, *et al.* Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1023-1029.
- Jiang XS, Harrison GP, Datto MB. Young investigator challenge: molecular testing in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Cancer Cytopathol*, 2016, 124(12): 893-900.
- Bizzarro T, Martini M, Capodimonti S, *et al.* Young investigator

- challenge: the morphologic analysis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on liquid-based cytology: some insights into their identification. *Cancer Cytopathol*, 2016, 124(10): 699-710.
- 18 Paulson VA, Shivdasani P, Angell TE, *et al.* Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features accounts for more than half of "carcinomas" harboring RAS mutations. *Thyroid*, 2017, 27(4): 506-511.
 - 19 Giannini R, Ugolini C, Poma AM, *et al.* Identification of two distinct molecular subtypes of non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features by digital RNA counting. *Thyroid*, 2017, 27(10): 1267-1276.
 - 20 Zhao L, Dias-Santagata D, Sadow PM, *et al.* Cytological, molecular, and clinical features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features *versus* invasive forms of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol*, 2017, 125(5): 323-331.
 - 21 Cho U, Mete O, Kim MH, *et al.* Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Mod Pathol*, 2017, 30(6): 810-825.
 - 22 Lee SE, Hwang TS, Choi YL, *et al.* Molecular profiling of papillary thyroid carcinoma in Korea with a high prevalence of BRAF thyroid. , 2017, 27(6): 802-810.
 - 23 Kim M, Jeon MJ, Oh HS, *et al.* BRAF and RAS mutational status in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive subtype of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma in Korea. *Thyroid*, 2018, 28(4): 504-510.
 - 24 Strickland KC, Eszlinger M, Paschke R, *et al.* Molecular testing of nodules with a suspicious or malignant cytologic diagnosis in the setting of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Endocr Pathol*, 2018, 29(1): 68-74.
 - 25 du Jour KP, Schmitt AC, Chen AY, *et al.* Application of strict criteria for noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma: a retrospective study of 50 tumors previously diagnosed as follicular variant PTC. *Endocr Pathol*, 2018, 29(1): 35-42.
 - 26 Wang Z, Wang W, Huang K, *et al.* MicroRNA-34a inhibits cells proliferation and invasion by downregulating Notch1 in endometrial cancer. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 111258-111270.
 - 27 Cui XB, Peng H, Li RR, *et al.* MicroRNA-34a functions as a tumor suppressor by directly targeting oncogenic PLCE1 in Kazakh esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92454-92469.
 - 28 Song L, Peng L, Hua S, *et al.* miR-144-5p enhances the radiosensitivity of non-small-cell lung cancer cells via targeting ATF2. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 5109497.
 - 29 Chen K, Chen Y, Chen Z, *et al.* miR-134 increases the antitumor effects of cytarabine by targeting Mnk3 in acute myeloid leukemia cells. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3141-3147.
 - 30 Han L, Chen W, Xia Y, *et al.* MiR-101 inhibits the proliferation and metastasis of lung cancer by targeting zinc finger E-box binding homeobox 1. *Am J Transl Res*, 2018, 10(4): 1172-1183.
 - 31 Sun W, Lan X, Wang Z, *et al.* MicroRNA-144 inhibits proliferation by targeting WW domain-containing transcription regulator protein 1 in papillary thyroid cancer. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 1007-1013.
 - 32 Stefanescu H, Muntean D, Pilut C, *et al.* Using blood and plasma microRNAs as a non-invasive biomarker in patients with colorectal cancer. *Clin Lab*, 2018, 64(3): 257-262.
 - 33 Xia D, Li X, Niu Q, *et al.* MicroRNA-185 suppresses pancreatic cell proliferation by targeting transcriptional coactivator with PDZ-binding motif in pancreatic cancer. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 657-666.
 - 34 Borrelli N, Denaro M, Ugolini C, *et al.* miRNA expression profiling of 'noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features' compared with adenomas and infiltrative follicular variants of papillary thyroid carcinomas. *Mod Pathol*, 2017, 30(1): 39-51.
 - 35 Jahanbani I, Al-Abdallah A, Ali RH, *et al.* Discriminatory miRNAs for the management of papillary thyroid carcinoma and noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features. *Thyroid*, 2018, 28(3): 319-327.

收稿日期: 2018-07-14 修回日期: 2018-10-17

本文编辑: 罗云梅