

甲状腺乳头状癌病理亚型与临床分子特征关系探究

万福强¹, 张翰林^{2*}, 白秀峰¹

¹临沂市肿瘤医院头颈外科一病区, 山东 临沂

²临沂市肿瘤医院病理科, 山东 临沂

收稿日期: 2026年3月24日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月27日

摘要

目的: 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)不同病理亚型的临床病理特点及分子遗传学特征。方法: 收集临沂市肿瘤医院2019年10月至2020年7月手术治疗的103例PTC患者的临床病理资料, 重新阅片做出病理亚型诊断, 根据病理亚型不同分为三组, 侵袭组14例, 弥漫硬化组(DSV-PTC)15例, 以低侵袭组74例作为对照。肿瘤组织样本DNA提取后, 应用二代测序的方法对66个PTC高度相关基因进行测序, 比较三组间临床病理特征的差别, 分析其基因突变的特点。结果: 本次研究显示, 侵袭性组相较于低侵袭组更容易出现侧颈淋巴结转移和甲状腺外侵犯($P < 0.05$), 结果具有统计学意义。侵袭组II、III期的占比为42.86%和14.29%, 远高于低侵袭组($P < 0.05$)。DSV-PTC组相较于低侵袭组肿瘤直径较小($P < 0.05$), 且伴慢性淋巴性甲状腺炎的比例更高($P < 0.05$)。侵袭性组均检出基因突变, 其中BRAF突变率为71.43%。DSV-PTC组基因突变率为73.33%, BRAF突变率为33.33%, RET重排2例, 占比13.33%。低侵袭组BRAF突变率为59.45%, BRAF联合其他基因突变12.01%。结论: 侵袭性亚型PTC具有更高的侵犯、转移能力及较高基因突变率。DSV-PTC腺外侵犯和淋巴结转移不可忽视, 识别侵袭性亚型对患者治疗方案选择及预后评估具有重要意义, 针对基因突变可为治疗靶点选择提供潜在帮助。

关键词

甲状腺乳头状癌, 组织学亚型, 临床病理特征, 基因突变

Correlation of Pathological Subtypes with Clinical and Molecular Features in Papillary Thyroid Carcinoma

Fuqiang Wan¹, Hanlin Zhang^{2*}, Xiufeng Bai¹

¹Department of Head and Neck Surgery Ward 1, Linyi Cancer Hospital, Linyi Shandong

*通讯作者。

²Department of Pathology, Linyi Cancer Hospital, Linyi Shandong

Received: March 24, 2026; accepted: April 18, 2026; published: April 27, 2026

Abstract

Objective: To investigate the clinicopathological and molecular genetic characteristics of papillary thyroid carcinoma subtypes (PTC). **Methods:** Clinicopathological data of 103 patients diagnosed with papillary thyroid carcinoma (PTC) who received surgical treatment at Linyi Cancer Hospital from October 2019 to July 2020 were collected. All histological slides were re-reviewed to confirm the diagnosis of pathological subtypes. According to the different pathological subtypes, the patients were divided into three groups: 14 cases in the invasive group, 15 cases in the diffuse sclerosing variant of PTC (DSV-PTC) group, and 74 cases in the low-invasive group, which served as the control. DNA was extracted from tumor tissue samples, and next-generation sequencing was performed to analyze 66 genes with PTC. The clinicopathological characteristics and gene mutation profiles were compared among the three groups. **Results:** The aggressive subtype group was more likely to show extra-thyroidal invasion and lymph node metastases than low-invasive subtype group ($P < 0.05$). The proportions of stage II and III in the aggressive group were 42.86% and 14.29%, which were significantly higher than those in the low-invasive group ($P < 0.05$). The tumor diameter in DSV-PTC group was smaller than the low-invasive group ($P < 0.05$), and a higher proportion with chronic lymphocytic thyroiditis ($P < 0.05$). Gene mutations were detected in all the aggressive cases, BRAF mutation rate was 71.43%. The DSV-PTC group mutation rate was 73.33%, the BRAF mutation rate was 33.3%, 2 cases (13.33%) have RET rearrangements. The BRAF mutation rate was 59.45% in the low-invasive group, and the rate of BRAF co-mutations with other genes was 12.01%. **Conclusion:** Aggressive subtypes of PTC show higher invasive biologic behavior and gene mutation rates. Extrathyroidal extension and lymph node metastasis in DSV-PTC group should be required attention. Early identification of aggressive subtypes was crucial for clinical treatment and prognostic evaluation. Targeting specific gene mutations may offer potential therapeutic benefits.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Histological Subtype, Clinicopathological Parameters, Gene Mutation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2022 年我国甲状腺癌发病率已跃居恶性肿瘤发病率第 3 位，成为最常见恶性肿瘤之一，在甲状腺恶性肿瘤中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的类型[1]。绝大多数 PTC 患者在规范治疗后预后理想，10 年生存率超过 90%，远处转移率低于 5% [2]。PTC 存在多种病理亚型，除经典亚型外第 5 版 WHO 内分泌和神经内分泌肿瘤分类中将高细胞型(tall cell variant-PTC, TCV-PTC)、柱状细胞型(columnar cell variant PTC, CCV-PTC)、鞋钉型癌(hobnail variant PTC, HV-PTC)认为具有侵袭性临床特征，为侵袭性亚型，具有中度复发风险，认为弥漫硬化型(diffuse sclerosing variant-PTC, DSV-PTC)的生物学行为为介于侵袭性亚型和经典型之间[3]。经典亚型、滤泡亚型、包裹亚型三种亚型为低侵袭性亚型，预后好

[4]。不同的病理亚型，除在形态学上的差异外，有不同的基因突变发生，比如常见的 BRAF 基因，其他常见的致癌基因改变包括 RAS、TERT 突变、RET 重排等，也对 PTC 的发生发展有不同程度的影响[5][6]。本研究中 66 基因检测 panel 所检测纳入的 66 个基因(见表 1)均为与甲状腺癌治疗和发生发展高度相关的基因，本研究旨在通过对侵袭性亚型，弥漫硬化型，低侵袭性亚型三组的基因突变情况和临床病理数据做对比分析，探讨不同亚型在生物学行为间的差异，为不同亚型的病情评估、治疗方式选择和预后判断提供依据。

Table 1. 66 gene detailed list

表 1. 66 基因详表

功能类别	基因名称
酪氨酸激酶/信号通路	AKT1、ALK、ARAF、BRAF、EGFR、ERBB2、ERBB3、ERBB4、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FLT1、FLT3、KDR、KIT、KRAS、MAP2K1、MET、NRAS、PDGFRA、PDGFRB、PIK3CA、RAF1、RET、ROS1、SRC
细胞周期/增殖调控	CCND1、CDK4、CDK6、CDKN2A、CDKN2B
激素受体	ESR1、ESR2
DNA 修复/错配修复	BRCA1、BRCA2、CHEK2、MLH1、MSH2、MSH6、MUTYH、PMS2、POLE
抑癌基因	APC、PTEN、TP53、STK11、NF1
转录因子/融合相关	ETV6、NTRK1、NTRK2、NTRK3、MYC
免疫及其他相关	CD274、CDH1、EPCAM、HRAS、IDH1、IDH2、JAK2、MDM2、MTOR、PTCH1、SMAD4、TSC2、VEGFA

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2019 年 10 月至 2020 年 7 月在临沂市肿瘤医院手术的 103 例 PTC 患者作为研究对象。纳入标准：(1) 临床病理资料完整；(2) 病理学确诊 PTC；排除标准：其他病理类型的甲状腺癌或合并其他恶性肿瘤病史。

2.2. 方法

2.2.1. 病理检查

常规 HE 染色切片，由 2 位高年资病理医师进行双盲独立阅片，分别作出病理亚型诊断，意见不一致时经讨论后决定。依据第 5 版世界卫生组织内分泌系统肿瘤中 PTC 诊断标准对病例进行形态学分型及病理亚型诊断[3]。

2.2.2. DNA 提取及测序

肿瘤组织 DNA 提取及测序文库制备：每例取至少 10 张厚度 5~10 μm 未染色肿瘤组织白片，经 HE 染色确认肿瘤组织含量不低于 20%。使用 QIAGEN QIAamp DNA FFPE 组织试剂盒提取 DNA。使用通用 DNA 文库试剂盒通过 PCR 仪(BioRad T100, 美国伯乐公司)将超声打断的 gDNA 进行测序文库构建，扩增后形成文库。测序：使用二代基因测序技术，测序设备为 Nextseq CN500 (杭州贝瑞和康有限公司)测序仪。双链文库经 NaOH 变性处理成单链，按试剂盒文库规定浓度要求进行文库稀释。对 66 个肿瘤相关基因全部外显子及部分内含子进行捕获测序，基因测序深度游离 DNA 样本 10000X。

2.3. 临床病理指标

统计分析三组中纳入患者的年龄、性别、肿瘤大小、侧颈淋巴结转移情况、是否多灶、被膜侵犯情况、肿瘤分期、病理亚型、基因突变类型。

2.4. 统计学分析

将收集的临床病理数据及测序结果用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组数据的比较采用 t 检验; 计数资料用频数或百分率(%)表示, 两组数据的比较根据样本量的不同, 选用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床数据分析

103 例患者检出 7 种病理亚型, 分为三组: 第一组为侵袭性组 14 例(TCV-PTC 3 例, HV-PTC 4 例, CCV-PTC 7 例); 第二组为弥漫硬化型组共 15 例; 第三组低侵袭性组作为对照组, 合计 74 例, 包括经典型 69 例, 滤泡亚型 2 例, 包裹亚型 3 例。总病例中男性 30 例, 女性 73 例, 男女比例 4.1:10; 年龄 11~71 岁, 平均年龄(42.34 ± 11.67)岁。平均肿瘤直径(12.96) mm, 中位数 10 (5.5, 15) mm。发生淋巴结转移 45 例。65 例发生甲状腺被膜侵犯。肿瘤单发 71 例, 多灶 32 例。合并桥本氏甲状腺炎 32 例。依据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的肿瘤分期系统(第 8 版, 2017 年) [7]对肿瘤进行分期, I 期 55 例, II 期 45 例, III 期 3 例。本次研究显示, 侵袭性组相较于低侵袭组更容易出现侧颈淋巴结转移($P = 0.044$), 和甲状腺外侵犯现象($P = 0.005$), 结果具有统计学意义。侵袭组 II、III 期的占比远高于低侵袭组($P = 0.048$)。弥漫硬化组相较于低侵袭组肿瘤直径较小($P = 0.006$), 有统计学意义, 弥漫硬化组相较于低侵袭组 BRAF 突变率更低($P = 0.006$), 且伴慢性淋巴细胞性甲状腺炎的比例更高($P = 0.018$) (见表 2)。

Table 2. Comparison of clinicopathological characteristics among invasive PTC, diffuse sclerosing PTC, and low-invasive PTC

表 2. 侵袭性 PTC、弥漫硬化性 PTC 与低侵袭性 PTC 的临床病理特征比较

项目	总数 (n = 103)	低侵袭组 (n = 74)	侵袭组 (n = 14)	χ^2/t 值	aP 值	弥漫硬化组 (n = 15)	χ^2/t 值	bP 值
性别				<u>0.043</u>	0.835 ^a		<u>0.342</u>	0.559 ^a
男	30	21	3			6		
女	73	53	11			9		
年龄				<u>0.591</u>	0.555 ^b		<u>0.384</u>	0.702 ^b
平均年龄	42.34	42.43	40.40			43.67		
中位年龄	44.0	45.0	41.5			44.0		
肿瘤大小				<u>0.569</u>	0.451 ^a		<u>3.673</u>	0.006 ^a
>10 mm	38	29	7			2		
≤10 mm	65	45	7			13		
侧颈淋巴结转移				<u>4.077</u>	0.044 ^a		<u>0.069</u>	0.793 ^a
无转移	79	59	7			13		
有转移	24	15	7			2		

续表

是否多灶				<u>0.001</u>	0.977 ^a		<u>0.018</u>	0.894 ^a	
单发	71	50	10			11			
多灶	32	24	4			4			
甲状腺被膜				<u>7.916</u>	0.005 ^a		<u>1.243</u>	0.265 ^a	
无侵犯	56	46	3			7			
有侵犯	47	28	11			8			
AJCC 分期				<u>6.068</u>	0.048 ^a		<u>0.343</u>	0.842 ^c	
I	55	40	6			9			
II	45	33	6			6			
III	3	1	2			0			
合并桥本甲状腺炎				<u>0.095</u>	0.758 ^a		<u>1.179</u>	0.018 ^a	
否	71	53	10			8			
是	32	21	4			7			
BRAF 基因				<u>0.711</u>	0.399 ^a		<u>3.440</u>	0.006 ^a	
突变型	<u>60</u>	<u>44</u>	<u>10</u>			<u>5</u>			
野生型	<u>43</u>	<u>30</u>	<u>4</u>			<u>10</u>			
BRAF 突变率[n (%)]				<u>60 (58.25%) 44 (59.45%) 10 (11.43%)</u>			<u>5 (33.33%)</u>		

注：a 表示采用 χ^2 检验；b 表示采用独立样本 *t* 检验；c 表示采用 Fisher 确切概率法。^a*P* 值为侵袭组与低侵袭组间比较，^b*P* 值为弥漫硬化组与低侵袭性组间比较。

3.2. 基因突变特征

103 例患者中，15 例患者未检出基因突变，占比 14.56% (15/103)，其中经典型 10 例，弥漫硬化型 4 例，滤泡型 1 例；87 例患者发现基因突变，占比 84.47% (87/103)，这 87 例中，单基因突变为 70 例，占比 80.45%，2 个及以上基因突变为 17 例，占比 19.54%。本次检出的突变中，BRAF 基因突变率最高(60 例)，突变率 58.25% (60/103)，其余依次为 RET (10 例)、TERT (9 例)、KDR (4 例)、ALK (3 例)、PIK3CA (2 例)、PDGFRB (2 例)、NF1 (2 例)。其余突变基因 VEGFA、SMAD4、ROS1、NF1、IDH1、HRAS、ERBB3、TSC2、FGFR3、NTRK3、NTRK1、JAK2、KRAS、NTRK2、MTOR、EGFR、FLT3 各 1 例。侵袭性组 14 例均检出基因突变，其中 BRAF 突变率为 71.43% (10/14)，BRAF 联合 TERT 基因突变 1 例 (见表 3)。该组内各亚组中，TCV-PTC 3 例均有被膜受侵，2 例伴侧颈淋巴结转移，且均存在 BRAF V600E

Table 3. Mutation status of the invasive group

表 3. 侵袭型组基因突变情况

序号	性别	年龄	病理亚型	突变基因	突变类型	丰度(%)
1	女	12	鞋钉型	IDH1	6 号外显子移码缺失性突变	34.20
2	女	27	柱状细胞	BRAF	15 号外显子错义突变	7.90
3	女	38	高细胞	BRAF	15 号外显子错义突变	16.00
4	女	48	高细胞	BRAF	15 号外显子错义突变	11.60
5	男	46	柱状细胞	BRAF/TERT	15 号外显子错义突变/启动子区域突变	19.90/16.67

续表

6	女	50	高细胞	BRAF	15号外显子错义突变	8.30
7	女	40	柱状细胞	BRAF	15号外显子错义突变	5.10
8	女	31	鞋钉型	BRAF	15号外显子错义突变	6.50
9	男	43	柱状细胞	BRAF	15号外显子错义突变	23.40
10	女	28	柱状细胞	BRAF	15号外显子错义突变	8.00
11	女	34	鞋钉型	RET/NF1	AKAP13-RET (A35:R12)基因融合/21号外显子错义突变	7.40/3.10
12	女	64	柱状细胞	HRAS	3号外显子错义突变	28.80
13	女	43	柱状细胞	BRAF	15号外显子错义突变	34.40
14	男	62	鞋钉型	BRAF	15号外显子错义突变	<u>30.50</u>

注: IDH1 (异柠檬酸脱氢酶 1)、BRAF (丝裂原活化蛋白激酶)、TERT (端粒酶逆转录酶)、RET (转染重排基因)、NF1 (1 型神经纤维瘤病基因) HRAS (H 大鼠肉瘤病毒基因)。

突变; HV-PTC 4 例中, 1 例存在 IDH1 突变, 2 例为 BRAF 突变, 1 例为 RET 合并 NF1 突变, 均因肿瘤相关特征行甲状腺全切及相应淋巴结清扫; CCV-PTC 7 例中, 6 例行甲状腺全切除, 均伴被膜受侵, 侧颈淋巴结转移 2 例, 6 例为 BRAF V600E 突变, 1 例合并 TERT 突变, 1 例为 HRAS 突变。弥漫硬化组基因突变率为 73.33% (11/15), BRAF 突变率为 33.33% (5/15), RET 重排 2 例, 占比 13.33% (2/14)。低侵袭型组中 BRAF 突变率为 59.45% (44/74), BRAF 联合其他基因突变 12.01% (9/74)。

4. 讨论

近些年研究表明, 大多数 PTC 呈惰性生物学行为, 生存期长, 预后好。随着研究的深入, PTC 存在病理亚型且一些亚型具有明显的侵袭特征[8] [9]。2022 版国家卫健委发布的甲状腺癌诊疗指南中 PTC 分为 14 个亚型[10], 最新版的 WHO 甲状腺肿瘤分类中认为 PTC 分为 13 种亚型, 筛状-桑葚型甲状腺癌 (cribriform morular thyroid carcinoma) 不再为 PTC 亚型, 而为组织来源未定的肿瘤。侵袭性 PTC 亚型有明确的侵袭性生物学特征, 常表现在肿瘤分期、多灶性、甲状腺外侵犯、淋巴结转移、局部浸润和远处转移等方面[11] [12]。本研究中, 侵袭型亚型组相比低侵袭组更容易出现侧颈淋巴结转移及甲状腺外侵犯, 在 AJCC 分期中也更晚, 需要更积极的治疗, 比如更为广泛的手术方式(甲状腺全部切除和侧颈淋巴结清扫)、更积极的促甲状腺素抑制治疗和放射性碘治疗。侵袭性 PTC 除了临床病理学上表现外, 其基因改变也具有不同的特征。BRAF 突变是 PTC 中最常见的基因突变, 约 90% 是位于第 15 外显子 600 位的缬氨酸被谷氨酸替代(V600E), 此突变可激活对指导细胞周期和存活至关重要的转录因子, 主要通过丝裂原活化蛋白激酶或细胞外信号调节激酶信号通路导致肿瘤的发生, BRAF V600E 基因可以作为临床预后的预测因素[13], 本次研究中发现, 侵袭组 14 例患者中均检出基因突变, 其中 BRAF V600E 突变率较高(10/14) 71.43%, 和文献报道相仿[14], 这表明大多数侵袭 PTC 依然可以进行针对 BRAF 突变的治疗研究。TERT 启动子具有维持基因组稳定性的功能, 而 TERT 启动子突变和肿瘤复发及病死率增加明显有关[15]。本次研究病例中共发现 TERT 突变 7 例, 其中 3 例与 BRAFV600E 突变共同出现, 2 例伴侧颈淋巴结转移, 1 例 71 岁女性患者术后 1 年复发, 为经典亚型。

TCV-PTC 的组织学特点为高柱状上皮细胞的高度为宽度的 2~3 倍或更多, 高细胞占 30% 以上, 细胞质呈嗜酸性并有大量嗜酸颗粒。约占 PTC 的 1.3%~13% [16], 本研究中高细胞型 3 例, 2.9%, 与文献报

道相近均有被膜受侵, 2 例伴侧颈淋巴结转移, 均有 BRAFV600E 突变。HV-PTC 的组织学特点为超过 30% 的肿瘤细胞形成缺乏真性纤维血管轴心的微乳头, 核位于细胞顶端, 核质比降低, 细胞黏附性丧失, 形成类似“鞋钉”的外观。文献报道该类型存在甲状腺外侵犯率高(40.4%)、淋巴结转移率高(68.1%)的特点[17] [18], 本研究中占 4 例(4/103) 3.8%, 手术因肿瘤体积大被膜侵犯、多灶或侧颈转移行甲状腺全切及中央区或侧颈淋巴结清扫。IDH1 突变 1 例为 12 岁女性伴侧颈淋巴结转移, BRAF 突变 2 例, RET 合并 NF1 突变 1 例。CCV-PTC 的组织学特点为由高柱状细胞组成, 肿瘤细胞核呈圆或长形, 可有复层, 可见核上及核下细胞质, 可阳性表达免疫标志物尾型同源盒基因 2 (caudal type homeobox 2, CDX2)。文献报导约 27% 的病例存在腺外侵犯, 50% 的患者伴有颈部淋巴结转移[19]。本研究中 CCV-PTC 共 7 例, 6.79%, 6 例行甲状腺全切除, 均伴被膜受侵, 侧颈淋巴结转移 2 例, 6 例 BRAFV600E 突变, 1 例合并 TERT 突变, 1 例为 HRAS 突变。DSVPTC 的特点是甲状腺弥漫性受累, 广泛淋巴管浸润, 大量沙砾体和伴有慢性淋巴细胞性甲状腺炎。本研究中有 15 例, 14.5%, 其中 7 例(46%)伴慢性淋巴细胞性甲状腺炎高于低侵袭型组, 是否多灶与低侵袭型组无明显差别, 可能与样本量较少有关。在肿瘤外侵及颈淋巴结转移等指标上与低侵袭组也无差别。本研究 DSVPTC 组中 BRAF 突变率 33.33%, 较侵袭性组及低侵袭组均低, 与文献报导 39.2% 相近[20]。有研究结果表明, RET 重排与 DSVPTC 有一定关联性, RET 重排与 DSVPTC 患者肿瘤进展以及临床预后密切相关, 并提示具有更高的肿瘤多灶性风险, 并且在年轻患者中表现突出[21]。本研究中发生 RET 重排仅 2 例 13.33%, 但均有被膜侵犯, 1 例伴侧颈淋巴结转移。尽管 DSV-PTC 组肿瘤直径较小且分期与低侵袭组无差异($P = 0.842$), 但该组甲状腺外侵犯率(53.33%)和淋巴结转移率(13.33%)仍不可忽视, 需结合长期预后数据进一步验证其生物学行为特征。

低侵袭性组在本研究中作为对照组, 合计 74 例, 包括经典型 69 例, 滤泡亚型 2 例, 包裹亚型 3 例。其 BRAF 突变率为(44/74) 59.45%, BRAF 联合其他基因突变(9/74) 12.01%。其中 1 例 70 岁患者为 BRAFV600 合并 TERT 驱动子 PAK3CA 的错译突变, 该患者术后半年肿瘤复发。1 例包裹亚型男性患者 TPM3 与 NTRK1 融合及 TPM3-NTRK1 的错义突变, 该患者存在侧颈淋巴结转移及被膜侵犯。这两例患者提示在低侵袭亚型中发生多基因突变可能提示不良预后。

本研究初步探究了侵袭性 PTC 与 DSV-PTC 在临床病理和基因突变方面的特点。对于已确诊的患者, 应根据原发病灶的病理亚型、病灶数量、基因突变及淋巴结转移等因素综合考虑, 精准实施个体化治疗, 高侵袭性 PTC 需采取更为积极的治疗方案。同时, 本研究存在一定局限性: 部分病理亚型样本量较少, 可能导致统计效能不足; 研究为单中心回顾性设计, 病例纳入时间较短, 可能存在选择偏倚, 结果外推性受限, 部分结论需进一步通过大样本、多中心前瞻性研究验证。

声明

本研究经临沂市肿瘤医院伦理委员会审核批准, 批号: KY2462。

基金项目

临沂市重点研发计划(医学类)(2024YX0077)。

参考文献

- [1] Lam, A.K. (2022) Papillary Thyroid Carcinoma: Current Position in Epidemiology, Genomics, and Classification. In: Lam, A.K., Ed., *Papillary Thyroid Carcinoma*, Springer, 1-15. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_1
- [2] Yao, C.Z., Zhang, M., Zeng, Y.K., et al. (2023) Analysis and Prediction of Thyroid Cancer Morbidity and Mortality Trends in China. *Chinese Journal of Epidemiology*, **44**, 917-923.
- [3] 刘志艳, 刘书佚, 王馨培. 第 5 版 WHO 甲状腺滤泡源性肿瘤分类解读[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(1): 7-12.

- [4] 刘志艳, 王爽, 高洪文, 等. 甲状腺癌术后病理诊断专家共识(2025版) [J]. 中华病理学杂志, 2025, 54(7): 710-717.
- [5] Hložek, J., Rotnágl, J., Holý, R., Hložková, T., Peková Bulanová, B., Kuklíková, V., *et al.* (2024) BRAF V600E Positive Papillary Thyroid Carcinoma (TERT and TP53 Mutation Coexistence Excluded): Correlation of Clinicopathological Features and the Extent of Surgical Treatment and Its Complications. *Journal of Applied Biomedicine*, **22**, 214-220. <https://doi.org/10.32725/jab.2024.025>
- [6] Hu, A., Wen, X., Tian, J., Wang, Z., Li, Y., Gong, Z., *et al.* (2025) RET Fusion Rather than BRAF Mutation Confers a Higher Risk of Aggressiveness and Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma. *Oral Oncology*, **167**, Article ID: 107464. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2025.107464>
- [7] Amin, M.B., Greene, F.L., Edge, S.B., Compton, C.C., Gershenwald, J.E., Brookland, R.K., *et al.* (2017) The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a Bridge from a Population-based to a More “Personalized” Approach to Cancer Staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- [8] 张萌, 滕梁红. 高侵袭性甲状腺乳头状癌亚型研究新进展[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(1): 56-60.
- [9] Ilic, J., Slijepcevic, N., Tausanovic, K., Odalovic, B., Zoric, G., Milinkovic, M., *et al.* (2026) Clinical Behavior of Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Case-Control Study. *Cancers*, **18**, Article 345. <https://doi.org/10.3390/cancers18020345>
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Kim, M., Cho, S.W., Park, Y.J., Ahn, H.Y., Kim, H.S., Suh, Y.J., *et al.* (2021) Clinicopathological Characteristics and Recurrence-Free Survival of Rare Variants of Papillary Thyroid Carcinomas in Korea: A Retrospective Study. *Endocrinology and Metabolism*, **36**, 619-627. <https://doi.org/10.3803/enm.2021.974>
- [13] Tatar, L., Bandargal, S., Pusztaszeri, M.P., Forest, V., Hier, M.P., Kouz, J., *et al.* (2025) Association between BRAF V600E Allele Frequency and Aggressive Behavior in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Cancers*, **17**, Article 2553. <https://doi.org/10.3390/cancers17152553>
- [14] Jin, M., Song, D.E., Ahn, J., Song, E., Lee, Y., Sung, T., *et al.* (2021) Genetic Profiles of Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinomas. *Cancers*, **13**, Article 892. <https://doi.org/10.3390/cancers13040892>
- [15] Xing, M., Liu, R., Liu, X., Murugan, A.K., Zhu, G., Zeiger, M.A., *et al.* (2014) BRAF V600E and TERT Promoter Mutations Cooperatively Identify the Most Aggressive Papillary Thyroid Cancer with Highest Recurrence. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2718-2726. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.5094>
- [16] Wu, S.S., Joshi, N., Sharrett, J., Rao, S., Shah, A., Scharpf, J., *et al.* (2023) Risk Factors Associated with Recurrence and Death in Patients with Tall Cell Papillary Thyroid Cancer: A Single-Institution Cohort Study with Predictive Nomogram. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, **149**, 79-86. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.3781>
- [17] Poma, A.M., Macerola, E., Proietti, A., Vignali, P., Sparavelli, R., Torregrossa, L., *et al.* (2022) Clinical-Pathological Features and Treatment Outcome of Patients with Hobnail Variant Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 842424. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.842424>
- [18] Bouayed, F.Z., Berhili, S., El-Masadi, M., El Magroud, M., BenSghier, A., Moukhliissi, M., *et al.* (2025) Exploring the Rare Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report. *Cureus*, **17**, e86323. <https://doi.org/10.7759/cureus.86323>
- [19] Carling, T., Ocal, I.T. and Udelsman, R. (2007) Special Variants of Differentiated Thyroid Cancer: Does It Alter the Extent of Surgery versus Well-differentiated Thyroid Cancer? *World Journal of Surgery*, **31**, 916-923. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0837-3>
- [20] Zhang, Y., Ding, T., Cheng, R., Wang, Y. and Wu, J. (2025) Exploring the Molecular Features and Clinicopathological Correlations of Diffuse Sclerosing Papillary Thyroid Carcinoma. *Clinical Endocrinology*, **103**, 729-738. <https://doi.org/10.1111/cen.70013>
- [21] Liu, X. and Xue, S. (2025) Comment on: Risk Factors of Lymph Node Metastasis in the Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Compared with Conventional Papillary Thyroidcarcinoma in Pediatric Populations. *Oral Oncology*, **166**, Article ID: 107368. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2025.107368>