

甲状腺乳头状癌高侵袭性亚型的分子演进研究进展

李君磊^{1,2}, 张帆^{1,2*}

¹重庆医科大学, 重庆

²重庆市人民医院乳腺甲状腺外科, 重庆

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月21日

摘要

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺最常见的恶性肿瘤, 多数患者分化良好、预后理想, 但其内部仍存在一组具有更强侵袭性和较差临床结局的组织学亚型。现有文献关于这一主题大致沿两条路径展开: 一条聚焦高侵袭性亚型的临床病理与分子特征, 常涉及高细胞、鞋钉、柱状细胞等; 另一条则聚焦PTC向低分化或未分化方向演进时获得的附加分子事件。将两者结合, 可更好理解高侵袭性亚型并非单一基因异常的简单结果, 而更可能是在MAPK通路起始驱动背景上, 进一步叠加进展相关事件和协同网络重塑后形成的侵袭性表型。目前认为, BRAF、RAS突变及RET融合等MAPK通路异常激活构成PTC常见的起始驱动框架, 而TERT启动子改变、TP53异常、EIF1AX异常以及PI3K/AKT通路相关改变等更常与侵袭性增强、去分化倾向及不良预后相关。本文围绕高侵袭性亚型的界定、共同分子背景、经典进展事件、候选协同改变及高通量测序推动下的认识转变等方面进行综述, 以期为高危患者风险评估及分子分型优化提供参考。

关键词

甲状腺乳头状癌, 高侵袭性亚型, 分子演进, 研究进展

Research Progress on the Molecular Evolution of Aggressive Subtypes of Papillary Thyroid Carcinoma

Junlei Li^{1,2}, Fan Zhang^{1,2*}

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Breast and Thyroid Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 李君磊, 张帆. 甲状腺乳头状癌高侵袭性亚型的分子演进研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3840-3847. DOI: 10.12677/acm.2026.1641652

Abstract

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignant tumor of the thyroid. Most patients have well-differentiated tumors and a favorable prognosis. However, a subset of histological variants shows more aggressive behavior and is associated with poorer clinical outcomes. Current studies on this topic mainly follow two lines of research. One focuses on the clinicopathological and molecular features of aggressive histological variants, especially the tall cell, hobnail, and columnar cell variants. The other examines the additional molecular events acquired during the progression of PTC toward poorly differentiated or anaplastic thyroid carcinoma. Taken together, these findings suggest that aggressive histological variants are not simply caused by a single genetic alteration. Instead, they are more likely to represent an invasive phenotype that develops through the accumulation of progression-related events and cooperative network remodeling on the background of MAPK pathway-initiating drivers. Aberrant activation of the MAPK pathway, including BRAF and RAS mutations and RET fusions, is widely regarded as a common initiating event in PTC. In contrast, TERT promoter alterations, TP53 abnormalities, EIF1AX mutations, and changes involving the PI3K/AKT pathway are more often linked to increased aggressiveness, dedifferentiation, and unfavorable prognosis. This review summarizes the definition of aggressive histological variants, their shared molecular background, classic progression-related events, candidate cooperative alterations, and the evolving understanding driven by high-throughput sequencing. Our aim is to provide a useful reference for risk assessment and for improving molecular classification in high-risk patients.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Aggressive Subtypes, Molecular Evolution, Research Progress

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

甲状腺癌发病率近年来持续升高, 其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)占绝大多数, 且多数患者预后良好[1]-[3]。然而, 临床实践表明, 并非所有 PTC 都遵循低危、缓慢进展的自然病程, 少数 PTC 在病理形态上即表现出更强的局部侵袭能力、更高的淋巴结转移率和复发风险, 甚至出现去分化倾向, 这提示其背后存在不同于经典型 PTC 的生物学基础[4]-[8]。现有研究通常将这类具有较强侵袭性临床病理特征的特殊组织学类型归入高侵袭性亚型范畴。当前关于 PTC 高侵袭性亚型的文献, 多从病理分类、治疗策略和预后角度展开。而关于侵袭亚型分子演进的文献, 则更多关注分化型甲状腺癌向更高侵袭性表型乃至低分化甲状腺癌(poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC)和未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)进展时所获得的分子事件[9]-[12]。这两条研究路径长期并行存在, 前者强调“哪些亚型更危险”, 后者强调“危险亚型的形成”。现有证据表明, 将二者结合, 才可能较完整地解释高侵袭性亚型的生物学本质, 并为精准分层与个体化治疗提供更可靠的依据[9]-[11]。需要强调的是, 高侵袭性亚型并不等同于去分化的中间阶段, 但去分化与进展相关研究为理解其形成机制提供了重要框

架。本文所讨论的“分子演进”，主要是指 PTC 在共享起始驱动背景上，随着进展相关分子事件的累积，逐步获得高侵袭性组织学表型的过程[11] [12]。

2. 高侵袭性亚型的界定及其临床意义

在广义综述中，PTC 侵袭性亚型常包括高细胞亚型、鞋钉亚型、柱状细胞亚型、弥漫硬化亚型以及部分实性/小梁样亚型等[13] [14]。其中，高细胞、鞋钉和柱状细胞亚型因侵袭性较强、分子研究相对集中，常被作为代表性类型加以讨论；弥漫硬化亚型和部分实性/小梁样亚型虽也常被归入有侵袭行为的组织学类型，但其临床行为受年龄、放射暴露背景及病理判定标准等因素影响较大，分子证据的可比性相对不足[14]。

高细胞亚型的诊断主要依据高细胞成分比例及细胞高度等形态学标准，其与年龄较大、甲状腺外侵犯、淋巴结转移和复发风险升高等关系较为明确，是目前研究最充分的高侵袭性亚型之一[13]-[16]。鞋钉亚型较为少见，形态学上以细胞极性丧失、核位于细胞顶部及鞋钉样外观为特点，多项研究提示其临床行为更具攻击性，且与较差预后密切相关[17]-[20]。柱状细胞亚型则更为罕见，同样被视为具有较高侵袭潜能的特殊亚型，但其内部异质性较大，预后也与肿瘤的浸润程度和高级别特征密切相关[21]-[25]。

需要指出的是，这些亚型虽然共享“高侵袭性亚型”这一分类，却并非完全同质。其差异不仅体现在显微形态和生长方式上，也体现在临床过程、与附加进展事件的关联以及去分化倾向的强弱并不相同[26]-[29]。因此，近年来越来越多综述主张在常规病理报告中明确标注侵袭性组织学成分及其比例，因为仅仅依靠 PTC 这一总诊断往往不足以反映真实的风险层级[14]。综上，对高侵袭性亚型的认识不能停留于病理命名，而应进一步追问其高危表型的共同形成背景，以及哪些附加改变在其中发挥了强化作用。

3. 高侵袭性亚型的共同分子背景

从整体上看，PTC 并不是一个依赖高突变负荷驱动的肿瘤，而更常由少数关键驱动事件主导发生[11] [30] [31]。目前较一致的认识认为，MAPK 通路异常激活构成多数 PTC 的起始驱动背景，其中以 BRAF V600E 突变最为常见，RAS 突变和 RET 融合也属于重要的经典驱动事件[11] [12] [30] [31]。这些改变是 PTC 发生的重要分子基础之一，可促使甲状腺滤泡上皮细胞获得持续增殖和异常分化信号[30] [31]。

对于高侵袭性亚型而言，其分子基础同样首先建立在这一共同框架之上[11]。现有研究显示，高细胞、鞋钉和柱状细胞亚型并非脱离 PTC 经典分子谱系的独立实体，在多数情况下仍可检测到 BRAF、RAS 或 RET 等与常规 PTC 相一致的驱动事件[17] [18] [21]-[25]。其中，BRAF V600E 在部分侵袭亚型中检出率较高，但其在经典型 PTC 中同样常见，因此更适合作为侵袭亚型形成的共同背景来理解，而难以单独解释其高侵袭性表型[30] [31]。

这提示我们，侵袭性亚型的形成关键并不在于是否存在起始驱动，而在于共同驱动背景之上又获得了哪些附加改变[30] [31]。换言之，高侵袭性亚型更适合被理解为：在 MAPK 通路异常所奠定的分子基础上，进一步叠加进展相关事件后所形成的高危表型[30] [31]。因此，对其分子基础的讨论不应停留于共有驱动本身，而应进一步关注推动肿瘤侵袭性增强及向更高恶性程度演进的后续分子事件。

4. 侵袭性增强和去分化相关的经典进展事件

在 PTC 向更高侵袭性表型演进的研究中，TERT 启动子改变被认为是最重要的进展相关事件之一[32]。大量研究提示，TERT 启动子突变与局部侵袭、远处转移、复发风险上升及较差预后密切相关，其在 PDTC 和 ATC 中的检出率也明显升高。更重要的是，BRAF V600E 与 TERT 启动子改变之间可能存在协同作用：前者提供持续的 MAPK 信号，后者通过增强端粒酶活性延长细胞复制寿命，从而使肿瘤在既有驱动背景上获得更持久的恶性扩增能力[32] [33]。因此，TERT 启动子改变不仅是预后相关分子标志，也构成

理解 PTC 进展的重要桥梁事件[32] [33]。需要注意的是, 这类分子事件并不意味着高侵袭性亚型必然等同于 PDTC 或 ATC 的前驱状态, 而是提示两者在分子层面可能共享部分进展机制[9]-[12]。

与 TERT 类似, TP53 异常更常见于肿瘤进展和去分化阶段, 而非经典 PTC 的早期发生阶段[9] [10]。p53 功能受损后, 细胞周期调控、DNA 损伤应答及凋亡程序均可被破坏, 肿瘤细胞因而更容易在不利微环境下继续生长并积累其他异常改变[9] [10]。在多步骤进展模型中, TP53 被反复视为推动甲状腺癌向更高级别恶性程度演进的重要节点; 部分鞋钉亚型病例亦可见 p53 异常表达, 从侧面支持其与更高恶性程度的关联[17] [18]。

EIF1AX 异常亦逐渐被纳入甲状腺癌进展研究的核心框架。相关文献提示, EIF1AX 改变虽非高侵袭性亚型的特异事件, 但其与 RAS 等背景改变共存时, 可能与肿瘤向低分化方向偏移有关[9] [10] [34]。这一点提示, 侵袭表型的形成并不只是单个基因的替换, 而是不同层级分子事件在时间顺序上的叠加[9] [10]。因此, 从现有证据看, TERT 启动子、TP53 及 EIF1AX 等更适合被归入“经典进展事件”层面, 它们将侵袭性亚型研究与甲状腺癌去分化研究真正连接起来。

5. 其他候选协同改变及其可能作用

尽管 TERT 启动子改变和 TP53 异常已有较多证据支持, 但并非所有侵袭亚型病例都能用这些经典改变完全解释。近年来, 随着分子检测范围的扩大, 越来越多候选协同事件被提出, 提示高危表型的形成可能涉及多个功能模块的共同重塑[31]。

其中, PI3K/AKT 通路异常是当前讨论较多的方向之一。该通路于细胞生长、代谢、生存及迁移密切相关, 当 PIK3CA、AKT1 或相关调控分子发生异常时, 肿瘤细胞可能在既有 MAPK 背景之外进一步获得抗凋亡及适应不良环境的能力[9] [10] [31]。在 PDTC 和 ATC 中的相关证据更为充分, 而在部分高侵袭性 PTC 中亦有零散报道, 提示其可能参与高危表型的形成。除信号通路异常外, 细胞周期调控及染色体重塑相关改变亦值得关注。CDKN2A 失活可削弱细胞周期的负调控能力, 可能影响染色质稳定性及转录程序, 从而为侵袭性增强创造条件[9] [10]。与此同时, 与氧化应激和代谢适应相关的分子异常也逐渐进入研究视野, 提示侵袭表型的形成并非仅表现为增殖能力提升, 还可能伴随更强的环境适应能力[35]。

对于 MYCN, 应作谨慎理解。MYCN 作为重要转录调控因子, 在细胞增殖、代谢及分化调控中具有明确生物学作用, 从机制上看其异常具有参与高危表型形成的合理性。但就现有 PTC 高侵袭性亚型研究而言, 关于 MYCN 的直接证据仍少于 TERT 启动子、TP53、EIF1AX 及 PI3K/AKT 等较为成熟的进展相关事件[31]。因此, 在综述层面更适宜将其视为候选协同改变, 而非已被充分确立的核心进展事件。

6. 不同侵袭亚型的分子异质性

现有文献提示, 高细胞、鞋钉和柱状细胞亚型虽同属高侵袭性亚型, 但并不对应完全相同的分子基础[5] [13]。其中, 高细胞亚型的研究最为充分, 其与 BRAF V600E、TERT 启动子改变等高危分子事件之间的对应关系相对明确, 因此许多关于侵袭性进展的分子认识首先建立在高细胞亚型研究基础之上[15]-[16]。部分研究还提示, 高细胞亚型除常见核基因改变外, 可能伴随线粒体聚集、线粒体 DNA 异常及代谢重塑等特征, 提示其侵袭表型的形成并非仅由单一热点突解释释[35]。

相比之下, 鞋钉亚型病例数较少, 但临床侵袭性往往更强。现有研究认为, 其分子层面的关键问题不仅在于是否携带常见驱动突变, 更在于细胞极性维持、结构稳定性及损伤应答程序是否发生进一步破坏[17]-[20]。因此, 鞋钉亚型在一定程度上更接近“由分化型向更高恶性程度偏移”的状态。部分研究提示, 该亚型与 TERT 启动子改变、p53 异常表达等相关事件之间可能存在更紧密联系, 但总体证据仍有待进一步积累。

柱状细胞亚型较为罕见, 现有病例系列和分子研究提示其具有明显异质性, 目前仍难将其视为单一分子实体[21]-[25]。现有研究认为, 不同病例在驱动谱和组织学表现上存在差异, 部分病例呈惰性过程, 而另一些病例则表现出浸润性生长、血管侵犯或高级别特征, 并与更差临床结局相关[21] [23] [25]。因此, 柱状细胞亚型的临床行为更适合结合浸润方式、分化程度及是否伴高级别形态综合判断, 不宜仅凭这一名称直接等同于统一的高危侵袭模式。总的来看, 高侵袭性亚型首先是一个具有临床和病理意义的集合概念, 而非单一分子实体, 也不能简单等同于去分化进程中的不同阶段[5]-[10] [14]。高细胞亚型更像是证据相对充分的典型模式, 鞋钉亚型更突出与去分化相关的形态和分子特征, 而柱状细胞亚型则提示侵袭亚型内部仍存在尚待细化分层的复杂性。它们在起始驱动层面可能共享部分背景, 但在进展事件组合方式、去分化倾向强弱及代谢适应程度上仍可能具有不同侧重。

7. 肿瘤微环境尤其免疫微环境在侵袭性演进中的作用

除肿瘤细胞本身的基因事件外, 肿瘤微环境也可能在 PTC 高侵袭性表型的形成与维持中发挥重要作用。近年来针对 PTC 肿瘤微环境的研究提示, 侵袭性增强并不仅仅表现为肿瘤细胞增殖和去分化能力的上升, 还伴随着肿瘤细胞与周围免疫细胞、成纤维细胞等细胞及细胞外基质之间相互作用方式的改变[31] [36]。这种微环境重塑能够影响肿瘤细胞的浸润能力、淋巴转移风险和免疫逃逸能力, 从而使分子演进概念从肿瘤细胞内事件扩展为肿瘤微环境变化的过程[36]。

在免疫微环境层面, 部分高侵袭性 PTC 可能呈现更复杂的炎症与免疫抑制状态。一方面, 肿瘤组织中淋巴细胞、树突细胞和巨噬细胞等免疫细胞浸润提示宿主已对异常细胞产生识别; 另一方面, 这种浸润并不必然转化为有效抗肿瘤反应。已有研究提示, PTC 免疫微环境中可出现免疫检查点相关分子表达增高、M2 样肿瘤相关巨噬细胞富集以及多种细胞因子改变, 这些变化与肿瘤侵袭能力增加、淋巴结转移及复发风险升高相关[36]-[39]。例如, Katoh 等的研究显示, 较高密度的 CD163+肿瘤相关巨噬细胞浸润与更差的复发相关, 并可作为复发的独立预测因素之一[38]。这也有助于解释即使共享相似驱动突变背景的患者, 仍会表现出不同程度的侵袭能力。

此外, 肿瘤微环境还可能与基质重塑和血管淋巴管生成等共同参与侵袭性演进。细胞外基质成分及其状态改变, 均可能增强肿瘤细胞迁移和获得远处转移能力[39] [40]。Wang 等的研究提示, PTC 较高的纤维化密度与淋巴结转移显著相关, 且特定亚群可促进 PTC 细胞增殖、迁移和侵袭[40]。从这一角度看, TERT 启动子、TP53 等进展相关事件的意义, 可能不仅体现在肿瘤细胞增殖优势上, 也体现在其塑造和利用微环境能力的增强。

8. 高通量测序对分子演进认识的推动

高通量测序的价值, 不仅在于发现了更多基因异常, 更在于推动本领域从“热点基因罗列”转向“分步进展模型”的建立[9]-[12]。早期研究多依赖免疫组化、单基因检测或有限靶点分析, 这些方法有助于识别 BRAF 等经典驱动, 但难以解释不同侵袭亚型为何会在共享背景下表现出不同程度的侵袭性[11] [12]。随着靶向测序、全外显子测序、RNA 测序及多组学整合分析的应用, 研究者开始逐步区分起始驱动、进展事件和表达程序重塑各自的作用层级[9]-[12] [30] [31]。例如, DNA 层面的附加突变可提示肿瘤获得了哪些新的生长优势, 而转录组层面的异常则更有助于解释细胞极性丧失、侵袭迁移增强和去分化倾向等表型改变。

现有证据提示, PTC 高侵袭性表型的形成并不主要依赖“突变更多”, 而更可能表现为: 在 MAPK 通路起始驱动基础上, 叠加 TERT 启动子、TP53、EIF1AX、PI3K/AKT 等附加事件, 并伴随与侵袭迁移、去分化及代谢适应相关的表达程序改变。因此, 高通量测序真正改变的是研究视角, 即由“寻找一个坏基因”转向“重建高危表型形成过程中的协同分子事件” [30] [31]。这一认识也说明, 侵袭性亚型研究不

宜仅停留在突变频率比较, 而应与甲状腺癌进展和去分化研究结合起来理解。

9. 总结与展望

总体而言, PTC 高侵袭性亚型并非由单一基因事件决定, 而是在 MAPK 通路起始驱动基础上, 进一步累积 TERT 启动子、TP53、EIF1AX 等进展相关改变, 并伴随肿瘤微环境尤其免疫微环境重塑后形成的高危表型。不同侵袭亚型虽共享不良临床行为, 但在分子事件组合、微环境特征及去分化倾向上仍存在异质性。未来需在规范病理分型基础上, 结合多组学与临床队列研究, 将这些分子和微环境特征更好纳入现有风险分层体系, 为高危患者靶向治疗及联合治疗策略优化提供依据。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [3] Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., Doherty, G.M., Mandel, S.J., Nikiforov, Y.E., *et al.* (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer *Thyroid*, **26**, 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [4] Baloch, Z.W., Asa, S.L., Barletta, J.A., Ghossein, R.A., Juhlin, C.C., Jung, C.K., *et al.* (2022) Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine Pathology*, **33**, 27-63. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3>
- [5] Coca-Pelaz, A., Shah, J.P., Hernandez-Prera, J.C., Ghossein, R.A., Rodrigo, J.P., Hartl, D.M., *et al.* (2020) Papillary Thyroid Cancer—Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, **37**, 3112-3128. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01391-1>
- [6] Hernandez-Prera, J.C. (2020) The Evolving Concept of Aggressive Histological Variants of Differentiated Thyroid Cancer. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **37**, 228-233. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2020.03.002>
- [7] 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>
- [8] 陈雨欣, 郑笑娟, 黄昭铭. 不同病理亚型甲状腺乳头状癌临床病理和超声影像特征研究进展[J]. 浙江医学, 2024, 46(5): 538-543, 548.
- [9] Leandro-García, L.J. and Landa, I. (2023) Mechanistic Insights of Thyroid Cancer Progression. *Endocrinology*, **164**, bqad118. <https://doi.org/10.1210/endoqr/bqad118>
- [10] Volante, M., Lam, A.K., Papotti, M. and Tallini, G. (2021) Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know? *Endocrine Pathology*, **32**, 63-76. <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09665-2>
- [11] Xu, B. (2023) Molecular Alterations of Follicular Cell-Derived Thyroid Neoplasms. *Diagnostic Histopathology*, **29**, 487-494. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2023.07.007>
- [12] Chou, A., Qiu, M.R., Crayton, H., Wang, B., Ahadi, M.S., Turchini, J., *et al.* (2023) A Detailed Histologic and Molecular Assessment of the Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Modern Pathology*, **36**, Article 100329. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100329>
- [13] Nath, M.C. and Erickson, L.A. (2018) Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Advances in Anatomic Pathology*, **25**, 172-179. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000184>
- [14] Kazaure, H.S., Roman, S.A. and Sosa, J.A. (2011) Aggressive Variants of Papillary Thyroid Cancer: Incidence, Characteristics and Predictors of Survival among 43,738 Patients. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 1874-1880. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2129-x>
- [15] Wang, X., Cheng, W., Liu, C. and Li, J. (2016) Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Current Evidence on Clinicopathologic Features and Molecular Biology. *Oncotarget*, **7**, 40792-40799. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8215>
- [16] 王维娜, 陈海霞, 张焕, 等. 高细胞亚型甲状腺乳头状癌临床病理分析与蛋白质组学研究[J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(11): 1418-1423, 1431.
- [17] Spyrgioulou, A., Kostopoulos, G., Tseleni, S., Toulis, K., Bramis, K., Mastorakos, G., *et al.* (2022) Hobnail Papillary Thyroid

- Carcinoma, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, **14**, Article 2785. <https://doi.org/10.3390/cancers14112785>
- [18] Teng, L., Deng, W., Lu, J., Zhang, J., Ren, X., Duan, H., *et al.* (2017) Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Molecular Profiling and Comparison to Classical Papillary Thyroid Carcinoma, Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 22023-22033. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15786>
- [19] Lee, Y.S., Kim, Y., Jeon, S., *et al.* (2015) Cytologic, Clinicopathologic, and Molecular Features of Papillary Thyroid Carcinoma with Prominent Hobnail Features: 10 Case Reports and Systematic Literature Review. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 7988-7997.
- [20] 罗斌, 何惠华, 黄文先, 等. 甲状腺乳头状癌鞋钉样亚型临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(8): 756-758, 761.
- [21] Higgins, K.E., Sadow, P.M., Johnson, D.N., Wang, P., Wanjari, P. and Cipriani, N.A. (2024) Columnar Cell Thyroid Carcinoma: A Heterogeneous Entity Demonstrating Overlap between Papillary Thyroid Carcinoma and Follicular Neoplasms. *Head and Neck Pathology*, **18**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1007/s12105-024-01645-2>
- [22] Janovitz, T., Williamson, D.F.K., Wong, K.S., Dong, F. and Barletta, J.A. (2021) Genomic Profile of Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Histopathology*, **79**, 491-498. <https://doi.org/10.1111/his.14374>
- [23] Chen, J., Faquin, W.C., Lloyd, R.V. and Nosé, V. (2011) Clinicopathological and Molecular Characterization of Nine Cases of Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Modern Pathology*, **24**, 739-749. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.2>
- [24] Bongiovanni, M., Mermod, M., Canberk, S., Saglietti, C., Sykiotis, G.P., Pusztaszeri, M., *et al.* (2017) Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Cytomorphological Characteristics of 11 Cases with Histological Correlation and Literature Review. *Cancer Cytopathology*, **125**, 389-397. <https://doi.org/10.1002/cncy.21860>
- [25] Cho, J., Shin, J.H., Hahn, S.Y. and Oh, Y.L. (2018) Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Ultrasonographic and Clinical Differentiation between the Indolent and Aggressive Types. *Korean Journal of Radiology*, **19**, 1000-1005. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.5.1000>
- [26] Chereau, N., Giudicelli, X., Pattou, F., Lifante, J., Triponez, F., Mirallié, E., *et al.* (2016) Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Is Associated with Aggressive Histopathological Features and a Poor Outcome: Results of a Large Multicentric Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 4603-4610. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2341>
- [27] Vuong, H.G., Kondo, T., Pham, T.Q., Oishi, N., Mochizuki, K., Nakazawa, T., *et al.* (2017) Prognostic Significance of Diffuse Sclerosing Variant Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Endocrinology*, **176**, 433-441. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0863>
- [28] Kim, S., Shin, S., Lee, D., Yun, H., Kim, S., Chang, H., *et al.* (2023) Clinicopathological and Genetic Characteristics of Patients of Different Ages with Diffuse Sclerosing Variant Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancers*, **15**, Article 3101. <https://doi.org/10.3390/cancers15123101>
- [29] 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.
- [30] Agrawal, N., Akbani, R., Aksoy, B.A., Ally, A., Arachchi, H., Asa, S.L., *et al.* (2014) Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*, **159**, 676-690. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>
- [31] Carnazza, M., Quaranto, D., DeSouza, N., Moscatello, A.L., Garber, D., Hemmerdinger, S., *et al.* (2025) The Current Understanding of the Molecular Pathogenesis of Papillary Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 4646. <https://doi.org/10.3390/ijms26104646>
- [32] Liu, C., Liu, Z., Chen, T., Zeng, W., Guo, Y. and Huang, T. (2016) TERT Promoter Mutation and Its Association with Clinicopathological Features and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 36990. <https://doi.org/10.1038/srep36990>
- [33] 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>
- [34] Simões-Pereira, J., Moura, M.M., Marques, I.J., Rito, M., Cabrera, R.A., Leite, V., *et al.* (2019) The Role of EIF1AX in Thyroid Cancer Tumorigenesis and Progression. *Journal of Endocrinological Investigation*, **42**, 313-318. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0919-8>
- [35] Tsybrovskyy, O., De Luise, M., De Biase, D., *et al.* (2022) Papillary Thyroid Carcinoma Tall Cell Variant Shares Accumulation of Mitochondria, Mitochondrial DNA Mutations, and Loss of Oxidative Phosphorylation Complex I Integrity with Oncocytic Tumors. *Thyroid*, **32**, 1503-1515.
- [36] Zheng, X., Sun, R. and Wei, T. (2024) Immune Microenvironment in Papillary Thyroid Carcinoma: Roles of Immune

-
- Cells and Checkpoints in Disease Progression and Therapeutic Implications. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1438235. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1438235>
- [37] Pani, F., Caria, P., Yasuda, Y., Makoto, M., Mariotti, S., Leenhardt, L., *et al.* (2022) The Immune Landscape of Papillary Thyroid Cancer in the Context of Autoimmune Thyroiditis. *Cancers*, **14**, Article 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers14174287>
- [38] Katoh, H., Okamoto, R., Yokota, M., Naito, K., Kikuchi, M., Tokito, T., *et al.* (2024) CD163⁺ Tumor-Associated Macrophage Recruitment Predicts Papillary Thyroid Cancer Recurrence. *Journal of Surgical Research*, **303**, 532-544. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2024.09.035>
- [39] Jaume, J.C. (2025) Thyroid Cancer—The Tumor Immune Microenvironment (TIME) over Time and Space. *Cancers*, **17**, Article 794. <https://doi.org/10.3390/cancers17050794>
- [40] Wang, Y., Li, X., Gang, Q., Huang, Y., Liu, M., Zhang, H., *et al.* (2024) Pathomics and Single-Cell Analysis of Papillary Thyroid Carcinoma Reveal the Pro-Metastatic Influence of Cancer-Associated Fibroblasts. *BMC Cancer*, **24**, Article 710. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12459-4>