doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.015
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.015
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(5):622-628.

·文献综述·

分化型甲状腺癌的术前分子诊断的发展现状及前景思考

于洋　综述　关海霞　审校

（中国医科大学附属第一医院 内分泌科 / 内分泌研究所；辽宁省内分泌疾病重点实验室，辽宁 沈阳 110001）

摘　要　从众多甲状腺结节中正确鉴别出以分化型甲状腺癌（DTC）为主的甲状腺恶性肿瘤，是甲状腺结节术前评估的关键环节，也是减少诊断性手术、实现合理诊治 DTC 的第一步。分子诊断可能在其中发挥重要作用。笔者参考近 5 年文献，综述 DTC 术前分子诊断的研究进展，重点介绍其应用对象、效能评估以及可从商业化途径获得的分子诊断工具及其应用价值、卫生经济学考量和认识误区等。

关键词　甲状腺肿瘤；甲状腺结节；分子诊断技术；综述文献

中图分类号：R736.1

Preoperative molecular diagnosis of differentiated thyroid cancer: development status and future prospects

YU Yang, GUAN Haixia

(Department of Endocrinology and Metabolism/Institute of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, China Medical University; Liaoning Provincial Key Laboratory of Endocrine Diseases, Shenyang 110001, China)

Abstract　Among numerous thyroid nodules, the accurate identification of differentiated thyroid cancer (DTC), which is the main type of thyroid malignancy, is a critical component in preoperative evaluation of thyroid nodules, and is also the first step toward reducing diagnostic surgery and realizing the proper management of DTC. The molecular diagnosis may play an important role in this process. Based on review of the literature of the last 5 years, the authors address the progress in the field of molecular diagnosis, with the emphasis on application population and diagnostic efficiency evaluation, as well as the commercially available molecular diagnostic tools together with their application values, considerations of health economics, and the misconceptions.

Key words　Thyroid Neoplasms; Thyroid Nodule; Molecular Diagnostic Techniques; Review

CLC number: R736.1

近年来，分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer，DTC）成为发病率上升最快的恶性实体肿瘤[1-4]。如何从众多甲状腺结节中正确识别出以DTC为主的甲状腺癌，是甲状腺结节术前评估的重要环节，也是减少诊断性手术、实现合理诊治DTC的第一步[5-6]。目前，术前诊断

基金项目：辽宁省教育厅高等学校优秀人才支持计划资助项目（LJQ2015114）；辽宁省科技厅重点研发计划指导计划资助项目（2017225008）；辽宁省沈阳市中青年科技创新人才支持计划资助项目（RC170058）。

收稿日期：2018-01-10；**修订日期：**2018-04-14。

作者简介：于洋，中国医科大学附属第一医院博士研究生，主要从事甲状腺肿瘤方面的研究。

通信作者：关海霞，Email: hxguan@vip.126.com

©版权归中国普通外科杂志所有

DTC准确性最高的手段是细针穿刺（fine needle aspiration，FNA）细胞学检查，但其短板之一在于通过FNA获取的标本，能够被明确诊断为良性和恶性的比例分别仅为55%~74%和2%~5%，高达20%~40%的样本细胞学表现介于良恶性中间型，即“不确定诊断”，仍难为后续处理提供良好依据[7-10]。由于FNA得到的细胞量有限，难以对甲状腺癌中异常表达的某些蛋白（如半乳糖凝集素3等）施行检测，故在分子诊断出现之前，甲状腺结节患者在FNA细胞学无法确诊时，只能接受重复穿刺或诊断性手术，增加了患者的精神负担和不必要的手术。

随着对DTC发病机制的深入了解、里程碑式研究——人类癌症基因图谱（The Cancer Genome Atlas，TCGA）的结果发布、以及分子生物学技术的迅速发展[11-16]，开发分子诊断工具并将其应用于DTC术前诊断的研究不断涌现，部分研究结果也已成功转化为商业应用。与传统的基于蛋白水平的肿瘤标记物不同，分子诊断中涉及的标记物主要聚焦在基因水平上的突变和表达改变，能够充分利用有限的标本，对细胞学诊断做出良好的补充。本文主要参考近5年文献，综述DTC术前分子诊断的进展，重点介绍分子诊断的应用对象、如何评估分子诊断的价值、可从商业化途径获得的分子诊断工具及其应用价值、卫生经济学考量和认识误区。

1　术前应用分子诊断的合理对象和标本选择

首先，与某些消化道和妇科恶性肿瘤不同，术前DTC患者的血液标本中无提示诊断的肿瘤标记物，因此甲状腺结节患者尚不能通过血液检测进行良恶性鉴别。2013年，Köhler等[17]曾对DTC患者和健康人进行了外周血全基因组易感基因的筛选及验证，提出DIRC3、IMMP2L、RARRES1和SNAPC4/CARD9 4个基因的5种单核苷酸多态性可能成为诊断DTC的血液分子标记物。但遗憾的是，后续未再有相关研究发表。因此，血液分子标记物用于DTC诊断仍是空白。

分子标记物应用于DTC诊断的主要进展，均聚焦于对术前FNA标本的研究和实践。需要强调的是：并非所有的FNA标本都需要分子诊断。如前所述，直接取材于甲状腺结节的FNA样本，细胞学诊断会出现相当比例的“不确定诊断”。仅需少量细胞即可检测的分子标记物，主要是针对这部分样本，以便从中进一步择选出可明确诊断的病例，为他们制定更恰当的处理方案。而不适宜FNA检查、FNA细胞学已能够明确诊断为良性结节或甲状腺癌以及具有其他手术指征的甲状腺结节患者，并不是分子诊断的合适对象[18-19]。

2　分子诊断效能的评估指标

评估分子诊断的效能，主要通过敏感度、特异度、阳性预测值（PPV）、阴性预测值（NPV）和准确性等指标。在阅读和分析有关分子诊断的文献时，搞清这些指标对正确理解分子标记物的诊断效能至关重要。简要地说：敏感度是指“实际患DTC、通过分子诊断筛检被正确地判为DTC的比例”；特异度是指“实际无DTC、通过分子诊断筛检被正确地排除DTC的比例”；PPV是指“分子诊断筛检阳性结果者患DTC的可能性”；NPV是指“分子诊断筛检阴性结果者未患DTC的可能性”。因此，敏感度高的分子标记物，对DTC的NPV较高；特异度高者，PPV较高；PPV高的分子标记物，有助于确诊DTC；NPV高者，有助于排除DTC。

评估分子诊断对DTC的诊断效能时，还要了解到待检FNA标本中甲状腺癌的比例也会对其PPV和NPV造成影响[20]。如果待检标本中的DTC比例很低，则PPV较高而NPV大大减低；相反，如果待检标本中的DTC比例很高，虽然可以提高NPV，但随之而来的是PPV下降的代价。因此，在比较不同研究得到的PPV、NPV结果时，还要注意研究间待检FNA标本中的DTC比例是否有很大差异。

3　可从商业途径获得的DTC术前分子诊断工具及其应用价值

3.1　BRAF V600E突变

有学者[21-23]在PTC中发现了BRAF V600E突变，这被公认为甲状腺癌研究领域中的突破性成果之一。BRAF V600E突变是迄今为止在DTC中发生频率最高的基因突变，东亚人群中这一现象更

为明显[24]。由于单基因突变检测相对方便，加上近年来出现了很多商用BRAF V600E突变检测试剂盒，国外开展了多项评估其术前诊断价值的研究。国内很多医疗机构也已将BRAF V600E突变检测列入甲状腺结节术前鉴别诊断的辅助项目，但遗憾的是，尚缺乏在我国人群中开展的设计良好的、评估其术前诊断效能的临床试验。根据国外研究的数据，单独检测这一突变，尽管特异度和PPV很高，但敏感度和NPV很低。而且，因为不确定诊断的FNA样本中仅有不足一半为真正的DTC，故BRAF V600E阳性的检出率远远低于DTC术后标本报道的突变阳性率。这意味着以BRAF V600E突变为诊断标记物时，一小部分患者会得到阳性结果，据此可以确诊为DTC；但是更多患者会得到突变阴性的报告，而阴性结果并不能除外DTC的可能性。在某些不恰当地将分子标记物诊断推行于所有FNA标本的医疗机构，BRAF V600E突变能提供的鉴别诊断价值就更低[18]。不过，根据江苏南京武晓泓教授研究组的报告，细胞学联合BRAF V600E突变检测所有类别的FNA标本能够提高DTC诊断的敏感性和准确率[25]，在医疗机构FNA细胞学诊断水平相对欠佳的背景下，可能也有一定应用价值。但换一个角度，对FNA细胞学诊断水平低的解决方式，更合理的选择应该是帮助细胞学诊断者切实掌握基本功和诊断技能，而非依靠分子标记物检测来弥补不足。

3.2 7-基因突变芯片

认识到单基因突变的诊断效能不足后，将DTC中发现的基因改变组合起来制成诊断用分子标记物成为趋势。7-基因突变芯片是早期代表之一，它将在DTC中发现的7种基因改变（BRAF V600E、NRAS 61、HRAS 61、KRAS 12/13突变和RET/PTC1、RET/PTC3及PAX8/PPARγ重排）置入同一张芯片。Nikiforov等[26]利用7-基因芯片对1 056例术前FNA诊断不确定的标本进行了检测，结果显示在不同Bethesda分类（III、IV和V类）中，芯片诊断的敏感度为57%~68%，特异度接近96%~99%，PPV为87%~95%，NPV为72%~94%，证实了组合多种突变的分子标记物检测诊断价值高于单基因检测；而且，基于其较高的PPV和特异度，7-基因芯片更利于确定（rule-in）DTC。但是，在Eszlinger等[27]的回顾性研究中，对348例DTC患者的FNA样本进行了7-基因芯片检测：BRAF、RET/PTC和RAS突变阳性者中，最终确诊恶性结节的比例分别为98%、100%和31%，故芯片诊断DTC的敏感度仅为36%，PPV仅在40%左右，无法满足临床期望。这意味着该芯片的诊断效能仍需要进一步提升。

3.3 基因表达分类器（gene expression classifier，GEC）

GEC是一组含167个基因表达的芯片，由美国Afirma公司开发。2012年，Alexander等[28]在新英格兰医学杂志发表了应用GEC对诊断不确定的FNA标本进行良恶性鉴别的前瞻性研究，这也是迄今为止分子标记物评估中唯一的多中心前瞻性研究。265例甲状腺结节的细胞学诊断不确定的FNA样本接受了GEC检测，并均行手术治疗，以术后病理为结节良恶性的金标准。结果提示：GEC准确鉴别出85例甲状腺癌中的78例，假阴性7例（其中6例源自送检标本细胞数不足）。GEC诊断的敏感度为92%、特异度为52%，在不典型/不典型的滤泡病变（AUS/FLUS）组、滤泡性肿瘤/可疑滤泡性肿瘤（FN/SFN）组和可疑恶性（SMC）组的阴性预测值分别为95%、94%和85%。由于GEC检测结果具有良好的阴性预测值，更利于排除（rule-out）DTC，因此建议对GEC检测阴性的结节可考虑按良性结节处理和随访[29]。但是，2014年McIver等[30]的小样本（n=72）研究报道GEC的诊断效能远远低于新英格兰医学杂志的报道。2015年，约翰霍普金斯医院的学者在JAMA子刊上撰文，总结了该机构273例测试的结果，发现GEC的PPV和NPV分别为42.1%和83.3%，其结果导致治疗方案调整的患者比例仅为8.4%；更令人关注的是，超过一半（53.5%）的GEC检测的临床适应证并不充分，这些病例中无论GEC呈现何种检测结果，均不会影响治疗方案，因此属于过度应用[31]。2016年，Wu等[32]的研究指出GEC的诊断功效与结节大小无关，但其对许特尔（Hurthle）细胞优势性结节的识别能力欠佳；Wong等[33]发现通过GEC检出的DTC，64%为非侵袭性滤泡变异型PTC（NFVPTC）。综合上述研究结果，虽然GEC曾让人们看到分子标记物诊断的良好前景，但后期临床实践数据非但未能提供更有力的支持，反而提示其存有缺陷。目前，Afirma公司已经开始转

© 版权归中国普通外科杂志所有　

而开发理论上能够提供更大信息量的基因测序分类器（gene sequencing classifier，GSC），希望能够弥补GEC的不足。

3.4 二代测序芯片 ThyroSeq

如前文所述，仅通过1个或7个基因突变的检测来鉴别DTC，诊断效能较低。二代基因测序技术的发展，为同时检测多基因改变提供了准确高效的手段，用于甲状腺结节FNA样本的二代测序芯片（targeted next-generation sequencing，tNGS）ThyroSeq应运而生，由美国CBLPath公司检测并出具报告。匹兹堡大学的病理科教授Nikiforov是该芯片的设计和改良者。第1版ThyroSeq芯片包含12个甲状腺肿瘤中的常见突变基因的284个突变热点，对228例甲状腺结节样本的研究显示：芯片检测只需5~10 ng DNA，99.6%的样本可成功获得结果，能够准确甄别出70%的经典型PTC、83%的滤泡变异型PTC和78%的经典型FTC；但不足之处在于6%的良性结节亦有阳性突变结果[34]。Nikiforov教授团队[35-36]很快推出了第2版ThyroSeq芯片，包含甲状腺癌相关的14个基因上的点突变（如BRAF、RAS、NTRK、TP53等）及42种基因融合（如RET/PTC、PAX/PPARG等）。根据他们在FNA样本中进行的回顾性分析和前瞻性验证研究，第2版ThyroSeq芯片在Bethesda III类和IV类FNA样本中诊断甲状腺癌的敏感度、特异度、PPV、NPV分别为91%、92%、77%、97%和90%、93%、83%、96%。但是，在其他医学中心并未重复出同样优异的检测效能（根据笔者对波士顿医学中心ThyroSeq结果分析，相关数据尚未正式发表）。此外，由于相当比例的RAS突变出现于2016年新命名的“具有乳头状核特征的非侵袭性滤泡型甲状腺肿瘤”（noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features，NIFTP）和良性滤泡性腺瘤中[37-38]，因此目前ThyroSeq芯片对DTC的PPV较前大大下降，而假阳性占比升高。为了进一步克服ThyroSeq在正确甄别NIFTP和Hurthle细胞瘤上的不足，2017年CBLPATH公司正式推出第3版ThyroSeq芯片，其后续表现值得关注。

3.5 7-基因突变和小RNA（miRNA）联合检测芯片

随着分子标记物检测手段的不断进步，扩大检测分子标记物的广度已不存在技术障碍，因此研究者们尝试联合检测甲状腺癌相关的基因表达、基因突变和miRNA，以期提高分子诊断的诊断效能。2015年，Asuragen公司开发的联合检测芯片将7-基因突变芯片和miRNA表达分类器结合，并在109例AUS/FLUS和FN/SFN 样本中进行了检测效能分析，结果显示：联合检测的灵敏度、特异度、PPV和NPV分别为89%、85%、74%和94%；与单独使用GEC相比，可多鉴别出65%的良性病灶，同时可使诊断性腺叶切除术减少69%[39]。由此可见，多类分子标记物联合检测确实有希望提供更多鉴别诊断信息，但如何组合各类标记物才能达到联合检测的最佳效能，仍要继续探索。

4 分子诊断参与 DTC 术前诊断的卫生经济学

减少医疗负担和资源浪费也是合理诊治DTC的重要目标之一，因此卫生经济学也是应用术前分子诊断时需要考量的方面。不同国情下的医疗资源供给、就诊便利性、医疗保险体系、医疗服务收费、疾病治疗和随访负担、分子诊断检测费用等多因素差异，均可能导致分子诊断DTC的实际应用价值高低有别。Lee等[40]比较了美国和加拿大两国将GEC和7-基因芯片用于DTC诊断的卫生经济学，结果显示在美国两者联合应用是成本效益最高的诊断策略，而在加拿大不进行基因检测的方案性价比最高。Wu等[41]对FNA细胞学未能确诊的结节，比较了常规进行GEC检测和传统诊断策略的卫生经济学，发现虽然GEC本身检测费用较为昂贵，但通过减少不必要的手术以及避免它们带来的负面影响，能够降低社会总体医疗支出，且检测的成本效益与待检标本中甲状腺癌所占比例相关。但是，这些国外完成的卫生经济学研究显然不能直接套用于我国。举例而言，在美国，GEC和第2版ThyroSeq芯片的费用分别约3 500美元/例和2 000美元/例，而甲状腺手术的费用约10 000美元/例，应用分子标记物协助诊断来减少不必要的手术，能够带来显而易见的医疗费用节约；在我国，GEC和ThyroSeq检测费用折合人民币分别约24 000元/例和14 000元/例，而甲状腺手术的费用仅在10 000元/例上下，希望通过分

© 版权归中国普通外科杂志所有

子诊断达到节约医疗成本的目的，尚难以让人信服。由此可以看出，要想更好地在我国推广分子标记物诊断，还需要收集结合我国国情的卫生经济学数据。

5 对DTC术前分子诊断的认识误区

最常见的误区是盲目扩大分子诊断的使用范围，甚至将其适应证推广到所有FNA标本。如前文所述，对于不适宜FNA检查、FNA细胞学已能够明确诊断为良性结节或甲状腺癌，以及具有其他手术指征的甲状腺结节患者，并不是分子诊断的合适对象；此外，分子诊断不能替代细胞学诊断，不应过分依赖高科技而放弃基本功。另一个误区在于不了解衡量分子标记物诊断效能的指标，忽略全面分析分子诊断效能的重要性，不清楚影响PPV和NPV结果的因素，从而导致高估或低估分子诊断的临床意义。

综上所述，分子诊断有望为术前从众多甲状腺结节中准确鉴别出DTC提供帮助，因此分子标记物诊断的开发、转化和应用前景非常诱人。但是也应清楚地认识到，目前尚未出现完美的DTC分子诊断工具。在继续探索这一领域的过程中应理性前行，客观看待现有分子诊断的优势和不足，避免高科技带来的负面作用。随着对甲状腺肿瘤分子机制的不断总结认识，相信会有更多优质且经济的分子诊断工具推出，但在推广用于临床实践之前，应当精心设计多中心、前瞻性研究对其诊断价值进行全面评估，并将卫生经济学纳入考虑。另外，DTC分子诊断工具的开发思路，也不应仅仅拘泥于甲状腺癌相关的基因改变，结合最新发表的良性甲状腺肿瘤特有基因的研究结果[42]，是否也可考虑在诊断芯片或分类器中加入排除DTC的分子标记物，值得进一步探讨。

参考文献

[1] Amphlett B, Lawson Z, Abdulrahman GO Jr, et al. Recent trends in the incidence, geographical distribution, and survival from thyroid cancer in Wales, 1985–2010[J]. Thyroid, 2013, 23(11):1470–1478. doi: 10.1089/thy.2012.0573.

[2] Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013[J]. JAMA, 2017, 317(13):1338–1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719.

[3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115–132. doi: 10.3322/caac.21338.

[4] Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(11):646–653. doi: 10.1038/nrendo.2016.110.

[5] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10):779–797. doi:10.3760/cma.j.issn.1000–6699.2012.10.002.
Chinese Society of Endocrinology, Group of Endocrinology of Society of Surgery of Chinese Medical Association, Committee for Head and Neck Oncology of Chinese Anti-Cancer Association, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2012, 28(10):779–797. doi:10.3760/cma.j.issn.1000–6699.2012.10.002.

[6] 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[J]. Thyroid, 2016, 26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

[7] Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, et al. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution[J]. Thyroid, 2009, 19(11):1215–1223. doi: 10.1089/thy.2009.0155.

[8] Luu MH, Fischer AH, Pisharodi L, et al. Improved preoperative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone[J]. Cancer Cytopathol, 2011, 119(1):68–73. doi: 10.1002/cncy.20124.

[9] Bongiovanni M, Spitale A, Faquin W C, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis[J]. Acta Cytol, 2012, 56(4):333–339. doi: 10.1159/000339959.

[10] Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference[J]. Cancer, 2009, 117(3):195–202. doi: 10.1002/cncy.20029.

[11] Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(11):1054–1067. doi: 10.1056/NEJMra1501993.

[12] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic

© 版权归中国普通外科杂志所有

characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. Cell, 2014, 159(3):676–690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
[13] Pan W, Zhou L, Ge M, et al. Whole exome sequencing identifies lncRNA GAS8-AS1 and LPAR4 as novel papillary thyroid carcinoma driver alternations[J]. Hum Mol Genet, 2016, 25(9):1875–1884. doi: 10.1093/hmg/ddw056.
[14] Giordano TJ. Genomic Hallmarks of Thyroid Neoplasia[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13:141–162. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808–102139.
[15] 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. doi: 10.1002/path.5005.
[16] Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers[J]. J Clin Invest, 2016, 126(3):1052–1066. doi: 10.1172/JCI85271.
[17] Köhler A, Chen B, Gemignani F, et al. Genome-wide association study on differentiated thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(10):E1674–1681. doi: 10.1210/jc.2013–1941.
[18] Xing M, Haugen B R, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer[J]. Lancet, 2013, 381(9871):1058–1069. doi: 10.1016/S0140–6736(13)60109–9.
[19] Alexander EK, Schorr M, Klopper J, et al. Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(1):119–125. doi: 10.1210/jc.2013–2482.
[20] Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, et al. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making[J]. Thyroid, 2015, 25(7):760–768. doi: 10.1089/thy.2014.0502.
[21] Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(3):184–199. doi: 10.1038/nrc3431.
[22] 刘剑鸣, 王志明, 李新营. 甲状腺癌分子生物学的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(5):564–568.
Liu JM, Wang ZM, Li XY. Research advances in molecular biology of thyroid cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2010, 19(5):564–568.
[23] 石臣磊, 秦华东. 乳头状甲状腺癌与BRAF基因相关性的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):675–679. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2014.05.023.
Shi CL, Qin HD. Relationship between papillary thyroid carcinoma and BRAF gene: recent progress[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(5):675–679. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2014.05.023.
[24] Lee SE, Hwang TS, Choi YL, et al. Molecular Profiling of Papillary Thyroid Carcinoma in Korea with a High Prevalence of BRAF(V600E) Mutation[J]. Thyroid, 2017, 27(6):802–810. doi: 10.1089/thy.2016.0547.
[25] Zhang YZ, Xu T, Cui D, et al. Value of TIRADS, BSRTC and FNA-BRAF V600E mutation analysis in differentiating high-risk thyroid nodules[J]. Sci Rep, 2015, 5:16927. doi: 10.1038/srep16927.
[26] Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11):3390–3397. doi: 10.1210/jc.2011–1469.
[27] Eszlinger M, Böhme K, Ullmann M, et al. Evaluation of a Two-Year Routine Application of Molecular Testing of Thyroid Fine-Needle Aspirations Using a Seven-Gene Panel in a Primary Referral Setting in Germany[J]. Thyroid, 2017, 27(3):402–411. doi: 10.1089/thy.2016.0445.
[28] Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology[J]. N Engl J Med, 2012, 367(8):705–715. doi: 10.1056/NEJMoa1203208.
[29] Kloos R T. Molecular Profiling of Thyroid Nodules: Current Role for the Afirma Gene Expression Classifier on Clinical Decision Making[J]. Mol Imaging Radionucl Ther, 2017, 26(Suppl 1):36–49. doi: 10.4274/2017.26.suppl.05.
[30] McIver B, Castro MR, Morris JC, et al. An independent study of a gene expression classifier (Afirma) in the evaluation of cytologically indeterminate thyroid nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11):4069–4077. doi: 10.1210/jc.2013–3584.
[31] Noureldine SI, Olson MT, Agrawal N, et al. Effect of Gene Expression Classifier Molecular Testing on the Surgical Decision-Making Process for Patients With Thyroid Nodules[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(12):1082–1088. doi: 10.1001/jamaoto.2015.2708.
[32] Wu JX, Young S, Hung ML, et al. Clinical Factors Influencing the Performance of Gene Expression Classifier Testing in Indeterminate Thyroid Nodules[J]. T Thyroid, 2016, 26(7):916–922. doi: 10.1089/thy.2015.0505.
[33] Wong KS, Angell TE, Strickland KC, et al. Noninvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma and the Afirma Gene-Expression Classifier[J]. Thyroid, 2016, 26(7):911–915. doi: 10.1089/thy.2015.0644.
[34] Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11):E1852–1860. doi:

© 版权归中国普通外科杂志所有　

10.1210/jc.2013–2292.

[35] Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay[J]. Cancer, 2014, 120(23):3627–3634. doi: 10.1002/cncr.29038.

[36] Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology[J]. Thyroid, 2015, 25(11):1217–1223. doi: 10.1089/thy.2015.0305.

[37] 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[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(8):1023–1029. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.

[38] 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[J]. Thyroid, 2017, 27(4):506–511. doi: 10.1089/thy.2016.0583.

[39] Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, et al. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(7):2743–2750. doi: 10.1210/jc.2015–1158.

[40] Lee L, How J, Tabah R J, et al. Cost-effectiveness of molecular testing for thyroid nodules with atypia of undetermined significance cytology[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8):2674–2682. doi: 10.1210/jc.2014–1219.

[41] Wu JX, Lam R, Levin M, et al. Effect of malignancy rates on cost-effectiveness of routine gene expression classifier testing for indeterminate thyroid nodules[J]. Surgery, 2016, 159(1):118–126. doi: 10.1016/j.surg.2015.05.035.

[42] Ye L, Zhou X, Huang F, et al. The genetic landscape of benign thyroid nodules revealed by whole exome and transcriptome sequencing[J]. Nat Commun, 2017, 8:15533. doi: 10.1038/ncomms15533.

（本文编辑　姜晖）

本文引用格式：于洋, 关海霞. 分化型甲状腺癌的术前分子诊断的发展现状及前景思考[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(5):622–628. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2018.05.015

Cite this article as: Yu Y, Guan HX. Preoperative molecular diagnosis of differentiated thyroid cancer: development status and future prospects[J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(5):622–628. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2018.05.015

本刊 2018 年各期重点内容安排

本刊 2018 年各期重点内容安排如下，欢迎赐稿。

第 1 期　肝脏肿瘤的临床与基础研究

第 2 期　胆道疾病的外科诊治

第 3 期　胰腺疾病的外科治疗

第 4 期　胃肠肿瘤及腹部外科

第 5 期　乳腺、甲状腺肿瘤的外科治疗

第 6 期　血管疾病的外科与介入治疗

第 7 期　肝脏外科手术技术及方法

第 8 期　胆道肿瘤的临床与基础

第 9 期　胰腺肿瘤的临床与基础

第 10 期　胃肠道肿瘤的临床与基础

第 11 期　乳腺、甲状腺疾病的临床与基础

第 12 期　血管外科疾病及其他

中国普通外科杂志编辑部