



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.003  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.003  
China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):648-655.

· 述评 ·

## 临床甲状腺癌基因检测报告解读的现状与思考

彭颖, 程若川

(昆明医科大学第一附属医院 甲状腺疾病诊治中心, 云南昆明 650032)



程若川

### 摘要

基因测序是实现肿瘤精准医疗的基础手段, 可辅助肿瘤诊断、判断患者预后、指导靶向药物治疗等。近年来, 基因测序技术已广泛应用于甲状腺癌的临床诊治工作中。但截至目前, 不同医疗中心对基因测序适应证的把控、报告解读水平, 以及各测序平台的检测结果可靠性参差不齐。本文通过分析基因检测在甲状腺癌诊治中应用的现状与问题, 结合笔者个人临床经验, 探讨基因检测在甲状腺癌诊治全程管理中的特殊性及其价值。

### 关键词

甲状腺肿瘤; 基因检测; 分子诊断技术  
中图分类号: R736.1

## Current situation and considerations of the interpretation of clinical thyroid cancer genetic testing reports

PENG Ying, CHENG Ruochuan

(Center for Thyroid Disease Diagnosis and Treatment, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

### Abstract

Genomic sequencing is the fundamental approach for achieving precision medicine in cancer treatment. It assists in tumor diagnosis, prognosis assessment, and guidance for targeted drug therapy. In recent years, genomic sequencing technology has been widely applied in the clinical diagnosis and treatment of thyroid cancer. However, as of now, different medical centers vary in their control over the indications for genomic sequencing, the level of report interpretation, and the reliability of the results from various sequencing platforms. This article aims to analyze the current status and issues of genomic testing in the diagnosis and treatment of thyroid cancer, combining the authors' personal clinical experience, to discuss the uniqueness and value of genomic testing in the entire management process of thyroid cancer.

### Key words

Thyroid Neoplasms; Genetic Testing; Molecular Diagnostic Techniques

CLC number: R736.1

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82160462); 云南省“万人计划”一名医专项基金资助项目[RLCRC20210412]。

收稿日期: 2023-05-09; 修订日期: 2023-05-20。

作者简介: 程若川, 昆明医科大学第一附属医院主任医师, 主要从事甲状腺疾病临床与基础方面的研究。

通信作者: 程若川, Email: cruoquan@foxmail.com

甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤,分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)是最常见的甲状腺癌类型<sup>[1]</sup>。据美国SEER数据库统计:甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)占89.1%,甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)和嗜酸细胞癌(oncocytic carcinoma, OCA)占7.9%,甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)占1.8%,甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)占1.0%,甲状腺岛状癌占0.2%<sup>[2-3]</sup>。局部未扩散、区域转移、远处转移的甲状腺癌患者,5年相对生存率分别为99.9%、98.3%、55.3%<sup>[3]</sup>。2000—2008年间甲状腺癌病死率为4.3/10万人年,PTC、MTC和ATC的病死率每年分别增加2.17%、0.68%、1.72%,FTC与OCA病死率每年降低1.05%<sup>[4]</sup>。手术、<sup>131</sup>I治疗与TSH抑制治疗是DTC的经典治疗手段,最终约10%~15%的患者会复发或进展成碘难治DTC(RAIR-DTC),进而发展成局部晚期或全身晚期;部分患者初诊或术后长期失访因复发再复诊时就已是晚期。虽然各大中心城市三甲医院专科的诊治水平和效果与美国相近;但由于基层诊治与随访在规范化、同质化理论与技术培训的不足,我国甲状腺癌5年生存率与先进发达国家有约14%的差距<sup>[5]</sup>。近年来,随着靶向治疗为晚期患者带来了曙光,甲状腺癌的基因检测逐渐受到临床医生的关注。

## 1 测序技术与甲状腺癌基因组学的进展

### 1.1 测序技术的简介

2001年第一版人类基因组图谱的发布开启了基因检测序幕<sup>[4]</sup>。2006年人类肿瘤基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)建立,至今已积累33个癌种超过20 000例肿瘤患者的分子特征<sup>[6]</sup>。第一代测序(Sanger测序)测序读长800~1 000个碱基对、准确性高,是基因诊断的“金标准”,但通量低、成本高、生信分析量低,只能进行单基因测序;第二代测序(next-generation sequencing, NGS)可一次性对几十万到几百万条DNA进行测序,相比一代测序通量大大提高,生信分析量高,能同时完成多基因测序,每个位测序成本低,自动化程度高,能够满足短时间内对基因组进行高分辨率检测的要求<sup>[7]</sup>。目前在美国上市的三种商业化甲状腺癌基因检测平台均采用NGS目标靶向测

序技术。第三代测序采用单分子测序技术,无须进行PCR扩增,读长长达数十万个碱基,DNA拼接的生信计算降低,但目前技术尚不成熟,缺点是错误率较高(10%~15%)<sup>[8]</sup>。基因检测技术的发展是推动肿瘤精准诊治的关键,也是各国争相攻克的核心技术制高点。

### 1.2 甲状腺癌的基因改变

滤泡来源甲状腺癌的主要驱动突变可分为*BRAF*样、*RAS*样两种类型,前者主要包括*BRAF*<sup>V600E</sup>突变、*RET*融合基因,后者主要包括*KRAS*、*NRAS*、*HRAS*和*BRAF*<sup>V601E</sup>突变,两种驱动突变带来的疾病进展结果之间是对立的<sup>[9]</sup>。甲状腺癌失分化或肿瘤进展的过程中,还可积累其他基因改变(*Tp53*突变、*TERT*启动子突变、*PI3K/PTEN/Akt/mTOR*通路突变等)<sup>[10]</sup>。*BRAF*<sup>V600E</sup>是PTC最常见的基因突变,在高侵袭性病理亚型中负荷更高<sup>[11]</sup>。TCGA研究中美国PTC人群*BRAF*突变检出率为59.7%,中国PTC人群检出率高达72.4%<sup>[12]</sup>。滤泡旁细胞(C细胞)来源的MTC分为遗传性、散发性两大类,几乎所有遗传性MTC都伴有*RET*基因的胚系突变,50%散发性MTC有*RET*基因的体细胞突变<sup>[13]</sup>。中国MTC人群75.5%推定的驱动基因突变为*RET*错义突变或移码突变<sup>[14]</sup>。

尽管仍处于临床初期应用或研究阶段,甲状腺癌的临床和病理表现与基因改变的关系已逐渐引起临床医生的高度重视。

### 1.3 基因检测在甲状腺癌诊治中的意义

基因检测可辅助甲状腺结节的术前诊断。约20%甲状腺结节经术前细针穿刺(fine needle aspiration, FNA)细胞学检查无法明确诊断,基因检测可辅助判断此类结节的良恶性。在Bethesda分类为III类和IV类甲状腺结节的FNA样本中,ThyroSeqv3等商业化测序平台诊断甲状腺癌的阴性预测值(negative predictive value, NPV)高达95%~97%、阳性预测值(positive predictive value, PPV)仅47%~74%<sup>[15-16]</sup>,这提示这些包含数十个甚至上百个靶基因的组套(panel),其价值主要在于阴性结果可排除DTC。

基因检测可辅助判断甲状腺癌预后,为制定手术及<sup>131</sup>I治疗方案提供参考。*BRAF*<sup>V600E</sup>突变降低钠/碘同向转运体(Na/I symporter, NIS)的表达,可能与甲状腺癌不良生物学特征(腺外侵袭、淋巴结转移等)相关<sup>[17]</sup>。PTC患者若存在*BRAF*<sup>V600E</sup>突

变，复发风险增加、术后放射性碘治疗效果更差且生存期降低<sup>[18]</sup>。共突变是近年研究热点，例如 *BRAF*<sup>V600E</sup> 联合 *TERT* 突变，病灶更容易丧失摄碘能力且复发风险更高，往往提示预后不良<sup>[19]</sup>。

基因检测可用于指导靶向药物治疗。靶向治疗是 RAIR-DTC 和晚期甲状腺癌的重要治疗方式（表 1）。多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine-kinase inhibitor, TKI）可延长无进展生存期，但提高总生存期方面仍有争议，并且此类药物靶标较宽，发挥疗效的同时很可能伴随药物的相关不良反应，降低患者生活质量<sup>[20]</sup>。通常进行病情评估拟采用 TKI 类药物前并不需要常规基因检测<sup>[21]</sup>，而在进行靶向特定基因突变/融合的单靶点抑制剂（如选择性 *RET* 抑制剂、*NTRK* 抑制剂）治疗前，需进行基因检测筛选靶点，指导药物的选择。

我国专家共识参照各国指南推荐 MTC 患者应

进行胚系 *RET* 基因筛查，以期根据不同突变位点进行危险分层，并有针对性地制定治疗策略<sup>[22-23]</sup>。根据不同 *RET* 基因突变位点，可将 MTC 分为极高风险（M918T）、高风险（C634 和 A883F）、中等风险（除 M918T、C634、A883F 外其他位点），风险越高，手术时机越早<sup>[24]</sup>。近期研究发现：有 *RET* 密码子 768, 790, 804 突变者 MTC 临床进程更偏向惰性，若降钙素水平正常，可不用手术并持续观察 5 年<sup>[25]</sup>。除危险分层外，*RET* 基因检测还有助于家系管理。共识推荐应常规告知遗传性 MTC 患者遗传性 *RET* 基因突变给家庭成员带来的危害，并对其一级亲属行胚系 *RET* 基因检测和遗传咨询<sup>[24]</sup>。育龄的 *RET* 突变携带者，尤其是 MEN2B（multiple endocrine neoplasia type 2B, MEN2B）型，建议进行孕前或产前的遗传咨询<sup>[26]</sup>。

表 1 FDA 批准的靶向治疗药物<sup>[12, 27]</sup>

Table 1 FDA-approved targeted therapy drugs<sup>[12, 27]</sup>

通用名	靶标	甲状腺癌领域适应证	国外获批时间	我国获批时间
索拉非尼 (sorafenib)		放射性碘治疗无效、复发或远处转移的进展性甲状腺癌	2013 年 11 月	2017 年 3 月
乐伐替尼 (lenvatinib)			2015 年 2 月	2018 年 9 月
卡博替尼 (cabozantinib)	多靶点激酶抑制剂	抗血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial cell growth factor, VEGF) 受体类靶向药物疗效不佳的进展性 DTC、远处转移的进展性 MTC	2021 年 9 月	未获批
凡德他尼 (vandetanib)		手术无法切除、局部晚期或远处转移的 MTC	2011 年 4 月	未获批
达拉非尼 (dabrafenib)	选择性 <i>BRAF</i> 抑制剂	局部进展或远处转移的 ATC	2018 年 4 月	2022 年 3 月
曲美替尼 (trametinib)	选择性 <i>MEK</i> 抑制剂	远处转移的 ATC	2018 年 4 月	2022 年 3 月
普拉替尼 (pralsetinib)	选择性 <i>RET</i> 抑制剂	有 <i>RET</i> 基因突变的晚期或远处转移的 MTC, 有 <i>RET</i> 融合基因的晚期或远处转移的甲状腺癌	2020 年 12 月	2022 年 3 月
塞普替尼 (selpercatinib)	选择性 <i>RET</i> 抑制剂		2020 年 5 月	2022 年 10 月
拉罗替尼 (larotrectinib)	选择性 <i>NTRK</i> 抑制剂	有 <i>NTRK</i> 融合基因、手术无法切除的局部晚期或系统治疗效果不佳的远处转移的实体瘤	2018 年 11 月	2022 年 4 月
恩曲替尼 (entrectinib)	选择性 <i>NTRK</i> 抑制剂		2019 年 8 月	2022 年 7 月

#### 1.4 指南对基因检测的推荐

近年欧美及中国权威学会发布的甲状腺癌管理指南<sup>[28-30]</sup>对基因检测的推荐大同小异，其适应证主要归纳为四类：第一，手术前 FNA 细胞学检查无法明确诊断、Bethesda 分类为 III 类和 IV 类的结节，基因检测可预测恶性风险。第二，手术后病理标本，有助于评估和预测甲状腺癌的生物行为。上述两种情况推荐的检测靶点是 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变、*TERT*、*RET/PTC* 基因融合、*RAS* 突变、*PAX8/PPAR $\gamma$*  基因融合等。第三，MTC 推荐检查 *RET* 基因，有助于风险分层、针对性制定治疗策略和遗传咨询。第四，局部晚期或全身晚期的甲状腺癌，

筛查患者是否有可治疗的（靶向）基因突变（例如：*BRAF* 突变、*NTRK* 基因融合、*RET* 突变等）。目前临床上，在甲状腺癌领域基因检测技术主要用于遗传病（瘤）定性、辅助良恶性鉴别、手术方案参考、<sup>131</sup>I 治疗参考、预后参考和晚期靶向治疗。

## 2 肿瘤基因检测的应用现状与问题

从临床角度看，目前基因检测的问题在于应用过快、过度，其检测结果成熟度与稳定性还远不到临床可靠判断的水准，分析原因有以下几个方面。

## 2.1 监管层面

NGS技术复杂性高、发展迅速,政府层面对行业的政策监管仍存在空白。以美国为例,开展NGS服务的实验室必须经过美国临床实验室改进法案修正案(Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA)认证资质,但实验室出具的NGS报告中对基因改变如何解释并不在监管范围内<sup>[31-32]</sup>。除此之外,NGS在临床应用中所需的仪器设备复杂、检测试剂需要根据不同检测方法配制,需要检验部门自建检测方法(Laboratory Developed

Tests, LDT)<sup>[33]</sup>。目前在甲状腺癌领域,FDA仅批准了少数有代表性的体外诊断产品(表2),市场上绝大多数LDT尚未得到严格监管<sup>[34]</sup>。2022年8月,因对肿瘤NGS检测结果可靠性存疑,美国商业保险公司Highmark要求,除CAP/CLIA认证外,所属NGS实验室还需提交更多验证资料,以自证其检测结果的准确性<sup>[35]</sup>。保险公司这一举措也侧面反映了目前美国市场上NGS公司品牌、检测技术、成本与资源的控制还在完善监管的路上。

表2 FDA批准的甲状腺癌体外诊断产品<sup>[34]</sup>

Table 2 FDA-approved products for in vitro diagnosis of thyroid cancer<sup>[34]</sup>

诊断产品(制造商)	适应证(样本类型)	对应药物	所检测的生物标志物	上市前批准文件号
Oncomine 诊断性靶向检测(Life Technologies Corporation)	MTC(组织)	塞普替尼	RET突变[单核苷酸位点变异(SNVs),多核苷酸位点变异(MNVs)和缺失突变]	P160045/S031 (2022年9月21日)
Oncomine 诊断性靶向检测(Life Technologies Corporation)	甲状腺癌(组织)	塞普替尼	RET融合基因	P160045/S031 (2022年9月21日)

NGS在我国临床实践中应用日益广泛,2014年以前我国基因检测行业处于监管欠佳状态,质量良莠不齐。2014年2月,原国家食品药品监督管理局(CFDA)与国家卫生健康委员会(NHFPC)叫停了所有NGS业务,并推出一系列监管政策<sup>[36]</sup>。CFDA主要对测序工作流程中的仪器、试剂和分析软件进行监管,NHFPC负责对机构资质进行审查和规范。我国对NGS的监管面临以下困境<sup>[37]</sup>:第一,NGS不同于传统分子检测技术,其复杂性更高,现行的基因扩增检验实验室管理办法缺少NGS技术细节;从临床生物或病理标本取材的质量控制到检测质量评价等环节,亟需建立统一的行业规范和管理标准。第二,NGS能检测到基因改变数量庞大,在不同疾病领域建立特异性的评估体系需要时间。第三,实验室出具的NGS报告对检测到的基因改变如何解释,难以统一标准,不同实验室不同平台检测结果无法比较;更无一个统一、简明并符合临床需求的报告模式。

## 2.2 技术层面

目前,我国大部分医院的基因检测仍依赖传统的分子诊断技术,即PCR、荧光原位杂交(FISH)<sup>[38-39]</sup>。PCR与FISH技术成熟、周转时间短、所需样本量相对较少、花费低<sup>[40]</sup>,其主要缺

点是只能检测已知的基因改变。逆转录PCR(RT-PCR)需针对每个基因改变设计相应的引物,如果融合伴侣或断裂点存在多样性(这种现象可见于NTRK融合基因),则RT-PCR的价值非常有限<sup>[41]</sup>。FISH的诊断效能受分离探针设计的影响,敏感度和特异度差异较大<sup>[42]</sup>。

NGS可以检测到已知及未知的基因改变,包括SNVs、拷贝数变异、插入缺失突变、融合基因<sup>[43-44]</sup>,弥补了传统分子诊断技术的短板。但其操作步骤多、程序复杂(图1),任何一个环节出现问题,均会影响检测结果的准确性。我国2022年开展的全国范围肿瘤体细胞突变高通量测序室间质量评价<sup>[45]</sup>中,仅59.8%参评实验室能够检测出国家卫生健康委临床检验中心(NCCL)提供的标准DNA样本中的所有已知基因变异。这说明现有基因检测技术的特异性、稳定性、结果判定标准和质量控制并没有达到其他常规检验项目的临床实践水平,证据水平仅为辅助或参考。目前我国基因检测相关的专家共识中均针对国内NGS在甲状腺癌分子诊断方面的应用现状进行了总结分析<sup>[46]</sup>,提出了一系列NGS检测质控的相关推荐,这也侧面反映了目前我市场上NGS检测技术及其监管仍在不断完善的路上。

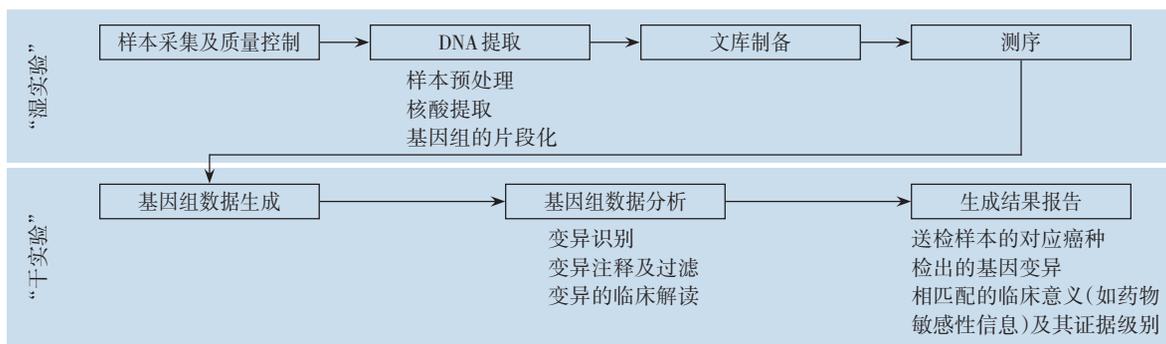


图1 基于NGS技术检测肿瘤体细胞变异的实验流程<sup>[24, 26]</sup>

Figure 1 Experimental workflow for detecting tumor cell variations based on NGS technology<sup>[24, 26]</sup>

### 2.3 人才层面

调查显示，我国超过30%的肿瘤科医生每月送NGS检测量超过5个，而超过90%临床医生需要NGS报告解读支持<sup>[47]</sup>。临床医生需要决策送基因检测的时机、适应证及适合的检测方法，并确保送检样本质量合格<sup>[48]</sup>。在结果返回后，如何准确理解NGS报告非常关键。过度解读或错误解读NGS报告可能导致选择昂贵却无效的药物，不仅对肿瘤患者生存期有负面影响，还将增加不必要的经济负担。这要求临床专科医生要掌握一定流行病学、统计学和生物信息学知识，还要对国际上最新研究进展有所了解，亟需针对性的教育及新型人才储备。

另一方面，提供NGS服务的实验室，不仅要具备有资质进行“湿实验”的操作人员，还应配备生物信息学分析人员、报告解读人员<sup>[49]</sup>，并在出具报告时注重临床体验的数据可视化、优化生物信息学数据的专业可读性，让检查结果真正为临床服务。

### 2.4 疾病层面

基础研究对癌发生的多基因、多步骤完整基因通路及其因果关系并没有完全揭秘，许多问题尚无答案。例如：PTC最常见的驱动基因为*BRAF*<sup>V600E</sup>（占60%），其次为*RAS*（占15%）及导致*BRAF*激酶结构域或受体酪氨酸激酶异常表达的染色体重排（例如*RET*、*NTRK*、*ALK*，占12%），约13%的PTC个体并未发现已知的驱动基因<sup>[50]</sup>，导致其肿瘤发生发展的基因改变是什么？诱发和维持甲状腺癌的细胞信号网络全貌是怎样的？等等都说明所谓“精准医学”的临床应用虽然发展迅速与前景无限；但目前仅是起步阶段。

## 3 甲状腺癌基因检测的个人经验与反思

病例分享：59岁女性，因肺结节行右肺下叶癌根治术，术后病理送肺癌198个基因（panel）检测，结果提示*BRAF*突变，病理回报乳头状癌，考虑甲状腺来源。2个月后以“体检B超发现甲状腺结节6年余，疑诊甲状腺癌恶性肿瘤”收治入院，行双侧甲状腺全部切除术、双侧中央组淋巴结清扫术、左颈部功能性淋巴结清扫术，术后病理回报右甲状腺乳头状癌（经典型）、肿瘤直径0.5 cm，中央组淋巴结见癌转移（2/8），左颈部2A淋巴结见癌转移（2/2）。术后病理送甲癌41（panel）基因检测，结果提示*BRAF*+*TERT*突变，同时对前次手术的“肺转移癌”病理标本复查甲癌6（panel）基因检测，结果也提示*BRAF*+*TERT*突变。

从上述病例的诊治过程中可总结出：第一，基因检测要注意时机，肺结节手术后的基因检测应在病理报告后再做。第二，基因检测的panel并非越大越好，大panel检测的基因位点更多更全面，但大部分基因利用率低。一项研究<sup>[51]</sup>比较了大panel（315个基因）、中panel（161个基因）、小panel（50个基因）在指导实体肿瘤治疗中的价值，结果发现大panel检测到的基因变异中仅12.7%有FDA批准的药物可以治疗，而小panel检测到的基因变异中88.5%都有药可治。另一项回顾性研究发现<sup>[52]</sup>，大panel基因检测后约90%的患者仍接受了常规药物治疗、<10%超适应证用药、<5%进入临床研究，说明对于绝大多数患者，大panel基因检测并不能改变治疗决策。第三，甲状腺微小乳头状癌（papillary thyroid microcarcinoma, PTMC）并不等同于低危癌，有高危因素的PTMC患者术后应积极随访。这与2022年发布的第五版WHO甲状腺肿

瘤病理分类<sup>[2]</sup>不谋而合,新版分类不再将PMTc视为PTC的一个独立亚型,强调应根据组织病理特征而非肿瘤大小进行分型,避免将所有≤1 cm病变视为低风险。

基因(分子)诊断从起点至今,发展成分子病理学及临床精准医学模式仅经历了二十余年,但对传统医学模式的冲击与改变已经十分明显。既往,我们一直从临床表现去寻找疾病的特征与证据来看其内因,从表观现象来判断诊治结果;或通过分析临床大数据来寻找外表的规律,从而建立起各种临床诊疗的规范(如教科书或指南)。时至今日,精准医学模式将从个体、细胞、分子水平寻找表观事件的本因,力图从内因解读开始揭示疾病或健康的秘密,也许这才是未来临床医学、预防医学的发展方向。

在临床实践中,我们看到面对DTC这类生物学行为特殊的癌种目前绝大多数临床医生对基因检测的目的、适应证和临床意义并不清楚或专业;而现有的检测报告解读模式导向均以靶向药物的选择为主,故既不能满足临床专业人士的需求且有误导作用;加之现今基因检测技术与质量控制体系尚未完善或统一,所以检测技术应用超前与解读结果水平严重落后的矛盾十分突出。很显然,现有的临床基因检测方式或报告解读模式与实践需求差距甚远,我们需要更为“精准”地解读报告。

## 4 总结

甲状腺癌与基因改变的“因果关系”尚未完全阐明。目前临床除少数晚期甲状腺癌的基因检测是为了明确是否有治疗靶点外,更多的基因检测是为了预测生物学行为。相对于传统的病理诊断,基因(分子)检测对临床治疗决策与预后的价值远不明确,仅为“辅助或参考”级别证据。临床工作中应持续强调:重视病理诊断与分型信息的准确性,对基因检测报告结果既不能不信,亦不能全信。所以,加强开展分子诊断辅助病理准确亚分型的基础与临床研究、提高基因检测报告的专业性或解读水平、加强行业监管控制基因检测的适度使用势在必行。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:彭颖负责文章撰写和文献资料收集;程若川负责文章要点整理、文章写作指导、论文修订与研究经费支持。

## 参考文献

- [1] Rossi ED, Pantanowitz L, Hornick JL. A worldwide journey of thyroid cancer incidence centred on tumour histology[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 193–194. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00049-8.
- [2] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 27–63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
- [3] National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer[EB/OL]. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- [4] Megwalu UC, Moon PK. Thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States: 2000–2018[J]. *Thyroid*, 2022, 32(5): 560–570. doi: 10.1089/thy.2021.0662.
- [5] 郑传铭, 王佳峰, 吕恬, 等. “中国肿瘤整合诊治指南(CACA): 甲状腺癌诊治指南”解读[J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(8): 627–630. doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.08.B001.  
Zheng CM, Wang JF, Lyu T, et al. Interpretations on the CACA guidelines for holistic integrative management of cancer-thyroid cancer[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2022, 28(8): 627–630. doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.08.B001.
- [6] Recillas-Targa F. Cancer Epigenetics: An Overview[J]. *Arch Med Res*, 2022, 53(8): 732–740. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.11.003.
- [7] Pervez MT, Hasnain MJU, Abbas SH, et al. A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 3457806. doi: 10.1155/2022/3457806.
- [8] Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview[J]. *Hum Immunol*, 2021, 82(11): 801–811. doi: 10.1016/j.humimm.2021.02.012.
- [9] Giordano TJ. Genomic hallmarks of thyroid neoplasia[J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2018, 13: 141–162. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102139.
- [10] Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 450–460. doi: 10.7150/ijms.29935.
- [11] Wang ZH, Tang P, Hua SR, et al. Genetic and clinicopathologic characteristics of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population: high BRAF mutation allele frequency, multiple driver gene mutations, and RET fusion may indicate more advanced TN stage[J]. *Oncotargets Ther*, 2022, 15: 147–157. doi: 10.2147/ott.s339114.

- [12] National Cancer Institute. List of Targeted Therapy Drugs Approved for Specific Types of Cancer[EB/OL]. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list/#targeted-therapy-approved-for-thyroid-cancer>.
- [13] Shi X, Sun YT, Shen CK, et al. Integrated proteogenomic characterization of medullary thyroid carcinoma[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1):120. doi: 10.1038/s41421-022-00479-y.
- [14] Ren M, Yao Q, Bao LL, et al. Diagnostic performance of next-generation sequencing and genetic profiling in thyroid nodules from a single center in China[J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(3): e210124. doi: 10.1530/ETJ-21-0124.
- [15] 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.
- Yu Y, Guan HX. Preoperative molecular diagnosis of differentiated thyroid cancer: development status and future prospects[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(5): 622-628. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.015.
- [16] Stewardson P, Eszlinger M, Paschke R. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Usefulness of genetic testing of fine-needle aspirations for diagnosis of thyroid cancer[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(3):R41-52. doi: 10.1530/EJE-21-1293.
- [17] Elia G, Patrizio A, Ragusa F, et al. Molecular features of aggressive thyroid cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1099280. doi: 10.3389/fonc.2022.1099280.
- [18] Zhang PT, Guan HX, Yuan SK, et al. Targeting myeloid derived suppressor cells reverts immune suppression and sensitizes BRAF-mutant papillary thyroid cancer to MAPK inhibitors[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1588. doi: 10.1038/s41467-022-29000-5.
- [19] Monti E, Gay S, Dono M, et al. PD-L1 expression, BRAF and TERT mutation in a cohort of aggressive thyroid cancers: case series from a single-centre experience[J]. *J Endocrinol Invest*, 2023. doi: 10.1007/s40618-023-02063-x. [Online ahead of print]
- [20] Lorusso L, Cappagli V, Valerio L, et al. Thyroid cancers: from surgery to current and future systemic therapies through their molecular identities[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3117. doi: 10.3390/ijms22063117.
- [21] Gild ML, Tsang VHM, Clifton-Bligh RJ, et al. Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(4): 225-234. doi: 10.1038/s41574-020-00465-y.
- [22] Kim M, Kim BH. Current guidelines for management of medullary thyroid carcinoma[J]. *Endocrinol Metab*, 2021, 36(3):514-524. doi: 10.3803/enm.2021.1082.
- [23] Ceolin L, Duval MADS, Benini AF, et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(9):R499-518. doi: 10.1530/ERC-18-0574.
- [24] Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, et al. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(5): 338-344. doi: 10.3747/co.26.5539.
- [25] Milicevic S, Krajc M, Blatnik A, et al. Medullary thyroid carcinoma and associated endocrinopathies in Slovenia from 1995 to 2021[J]. *Life*, 2022, 12(7):1091. doi: 10.3390/life12071091.
- [26] Mathiesen JS, Effraimidis G, Rossing M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: a review[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 79: 163-179. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035.
- [27] Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 79:180-196. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.013.
- [28] 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.
- [29] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
- [30] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12): 1164-1201. doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society Of Clinical Oncology Guidelines for Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer 2021[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2021, 34(12):1164-1201. doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- [31] Precision Medicine Online. Highmark Asks Labs for Additional Validation Data on Cancer NGS Tests; Will Other Insurers Follow?[EB/OL]. Available at: <https://www.precisiononcologynews.com/reimbursement-news/highmark-asks-labs-additional-validation-data-cancer-ngs-tests-will-other>.
- [32] Glen WB, Schandl CA. Next-Generation Sequencing Informatic Architecture Considerations[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2621:27-37. doi: 10.1007/978-1-0716-2950-5\_3.
- [33] Klein R. Current policy challenges in genomic medicine[J]. *Clin Chem*, 2020, 66(1):61-67. doi: 10.1373/clinchem.2019.308775.
- [34] U. S. Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)[EB/OL]. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>.
- [35] Yin YX, Butler C, Zhang QH. Challenges in the application of NGS in the clinical laboratory[J]. *Hum Immunol*, 2021, 82(11): 812-819. doi: 10.1016/j.humimm.2021.03.011.
- [36] Zhang R, Li JM. China's Policies Regarding Next-Generation Sequencing Diagnostic Tests[A]//Precision Medicine in China[M].

- Washington: Science/AAAS Custom Publishing Office, 2016:9-11.
- [37] 生物探索网. 我国NGS诊断检测的监管之路[EB/OL]. [https://www.sohu.com/a/124699587\\_115031](https://www.sohu.com/a/124699587_115031).  
Biological Exploration Network. The Regulatory Journey of NGS Diagnostic Testing in Our Country[EB/OL]. [https://www.sohu.com/a/124699587\\_115031](https://www.sohu.com/a/124699587_115031).
- [38] Green MR, Sambrook J. Polymerase chain reaction[J]. Cold Spring Harb Protoc, 2019, 2019(6). doi: 10.1101/pdb.top095109.
- [39] Chrzanowska NM, Kowalewski J, Lewandowska MA. Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) in diagnosis and tailored therapies in solid tumors[J]. Molecules, 2020, 25(8): 1864. doi: 10.3390/molecules25081864.
- [40] Wang WF, Shi WW, Yao M, et al. Next-generation sequencing-based testing for cancer precision medicine in China: A review of technologies and validation procedures[A]//Precision medicine and cancer immunology in China[M]. Washington: Science/AAAS Custom Publishing Office, 2018:44-49.
- [41] Teymouri M, Mollazadeh S, Mortazavi H, et al. Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19[J]. Pathol Res Pract, 2021, 221: 153443. doi: 10.1016/j.prp.2021.153443.
- [42] Ramos JM. Fluorescent In Situ Hybridization (FISH)[J]. Methods Mol Biol, 2022, 2422: 179-189. doi: 10.1007/978-1-0716-1948-3\_12.
- [43] McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next-Generation Sequencing Technologies[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019, 9(11):a036798. doi: 10.1101/cshperspect.a036798.
- [44] Hilt EE, Ferrieri P. Next generation and other sequencing technologies in diagnostic microbiology and infectious diseases[J]. Genes, 2022, 13(9):1566. doi: 10.3390/genes13091566.
- [45] 国家卫生健康委临床检验中心. 全国实体肿瘤高通量测序(大panel)肿瘤突变负荷检测室间质量评价预研结果报告[EB/OL]. [https://www.sohu.com/a/582363059\\_121124574](https://www.sohu.com/a/582363059_121124574).  
Clinical Laboratory Center of the National Health Commission. National Inter-laboratory Quality Evaluation Pre-research Report on High-throughput Sequencing (Large Panel) Tumor Mutation Burden Testing in Solid Tumors[EB/OL]. [https://www.sohu.com/a/582363059\\_121124574](https://www.sohu.com/a/582363059_121124574).
- [46] 广东省医学教育协会甲状腺专业委员会, 广东省基层医药学会细胞病理与分子诊断专业委员会. 甲状腺癌基因检测与临床应用广东专家共识(2020版)[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2020, 14(3): 161-168. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.03.001.  
Thyroid Specialty Committee of the Guangdong Medical Education Association, Cell Pathology and Molecular Diagnosis Professional Committee of the Guangdong Primary Medical Association. Genetic detection and clinical application of thyroid cancer: Guangdong expert consensus (2020 edition)[J]. Chinese Archives of General Surgery: Electronic Edition, 2020, 14(3):161-168. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.03.001.
- [47] 北京市临床检验中心, 北京医学会检验医学分会, 首都医科大学临床检验诊断学系, 等. 高通量测序技术临床检测规范化应用北京专家共识(第一版通用部分)[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(43): 3393-3397. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.43.008.  
Beijing Clinical Laboratory Center, Laboratory Medicine Branch of the Beijing Medical Association, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Capital Medical University, et al. Beijing Expert Consensus on Standardized Application of high-throughput sequencing Technology in Clinical Testing (First Edition General Part)[J]. National Medical Journal of China, 2019, 99(43): 3393-3397. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.43.008.
- [48] 二代测序临床报告解读专家组. 二代测序临床报告解读指引[J]. 循证医学, 2020, 20(4): 193-202. doi: 10.12019/j.issn.1671-5144.2020.04.001.  
Standards and Guidelines for The Interpretation of Next Generation Sequencing Clinical Reports Working Committee. Standards and Guidelines for the Interpretation of Next Generation Sequencing Clinical Reports[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2020, 20(4):193-202. doi:10.12019/j.issn.1671-5144.2020.04.001.
- [49] El-Deiry WS, Goldberg RM, Lenz HJ, et al. The Current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(4): 305-343. doi: 10.3322/caac.21560.
- [50] Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, et al. A joint statement from the American thyroid association, the European association of nuclear medicine, the European thyroid association, the society of nuclear medicine and molecular imaging on current diagnostic and theranostic approaches in the management of thyroid cancer[J]. Thyroid, 2021, 31(7):1009-1019. doi: 10.1089/thy.2020.0826.
- [51] Vail E, Song JB, Xu J, et al. Comparison of large, medium, and small solid tumor gene panels for detection of clinically actionable mutations in cancer[J]. Target Oncol, 2020, 15(4): 523-530. doi: 10.1007/s11523-020-00743-9.
- [52] Moore DC, Guinigundo AS. Revolutionizing cancer treatment: harnessing the power of biomarkers to improve patient outcomes[J]. J Adv Pract Oncol, 2023, 14(Suppl 1): 4-8. doi: 10.6004/jadpro.2023.14.3.15.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 彭颖, 程若川. 临床甲状腺癌基因检测报告解读的现状与思考[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5):648-655. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.003

Cite this article as: Peng Y, Cheng RC. Current situation and considerations of the interpretation of clinical thyroid cancer genetic testing reports[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(5):648-655. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.003