

甲状腺乳头状癌的肿瘤分子标志物研究进展

霍梦含, 阿依古扎丽·阿不力提浦, 杜国利*

新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

摘要

甲状腺乳头状癌(PTC)的发病率逐年升高,且女性发病率高于男性。甲状腺乳头状癌属于亲淋巴型肿瘤,较早且较易发生淋巴结转移。手术切除是甲状腺乳头状癌的标准治疗方案之一,接受手术治疗的患者预后一般较好,但如果发生淋巴结转移或远处转移,则会显著增加不良预后。目前对于甲状腺乳头状癌的术前诊断包括:超声、CT和细针穿刺,虽然有重要的价值,但仍有一些患者由于病灶较小、位置隐蔽或病灶病理特征不典型而无法预测,且上述检查十分依赖操作者自身经验技术。因此,需寻找与甲状腺乳头状癌发生和转移相关的肿瘤分子标志物。本文将对目前国内外常见的甲状腺乳头状癌分子标志物的研究进展进行汇总描述。

关键词

甲状腺乳头状癌, 分子标志物, 淋巴结转移

Research Progress on Tumor Molecular Markers of Papillary Thyroid Carcinoma

Menghan Huo, Ayiguzhali·Abulitipu, Guoli Du*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 21st, 2024; published: Jan. 30th, 2024

Abstract

The incidence rate of thyroid papillary carcinoma (PTC) is increasing year by year, and the incidence rate of women is higher than that of men. PTC is a lymphophilic tumor that occurs earlier and is more prone to lymph node metastasis. Surgical resection is one of the standard treatment options for PTC patients. Patients receiving surgical treatment generally have a better prognosis, but if lymph node or distant metastasis occurs, it can significantly increase the adverse prognosis.

*通讯作者。

At present, preoperative diagnosis of PTC includes ultrasound, CT and fine needle aspiration. Although they have important value, there are still some patients who cannot predict due to the small size, hidden location, or atypical pathological characteristics of the lesion, and the above examinations rely heavily on the operator's own experience and technology. Therefore, it is necessary to search for tumor molecular markers related to the occurrence and metastasis of PTC. This article will describe the research progress of common molecular markers of PTC both domestically and internationally.

Keywords

Thyroid Papillary Carcinoma, Molecular Markers, Lymph Node Metastasis

Copyright © 2024 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

甲状腺癌是内分泌系统和头颈部最常见的恶性肿瘤。2020年数据统计显示全球有58.6万例甲状腺癌病例，发病率在全球恶性肿瘤中排名第九[1]。成人及儿童均可患病，且女性发病率大幅度提高，全球甲状腺癌的年龄标准化发病率为10.1/10万女性和3.1/10万男性[2]。甲状腺癌根据组织学类别可分为：乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)、未分化型甲状腺癌(Anaplastic thyroid carcinoma, ATC)和低分化甲状腺癌(poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC)。其中PTC是甲状腺癌最常见的组织学亚型，占甲状腺癌发病率的90% [3]。PTC患者经手术治疗后预后较好，如果有淋巴结转移或远处转移，则会显著增加不良预后[4] [5]。最近的一项研究发现，有淋巴结转移证据的患者有更高的死亡风险，发生颈部淋巴结转移的PTC患者死亡风险是未发生颈部淋巴结转移患者的3.5倍[4]。对于PTC患者检查病灶特征并预测其侵袭性，目前的术前检查手段包括超声、CT和细针穿刺(FNAC)。超声检查特异性较高，而敏感性较低(灵敏性：0.593，特异性：0.911) [6]，对于中央区转移淋巴结诊断能力差，难以评估咽后、胸骨后和纵隔区域，且十分依赖操作者的自身经验技术。CT检查特异性较高，而灵敏性较低(灵敏性：0.664，特异性：0.834) [6]，对于中央区转移淋巴结诊断能力差，设备昂贵、检查费用高，且检查具有电离辐射对人体有一定的损害。FNAC灵敏性和特异性均较可观(灵敏性：0.730，特异性：0.939) [7]，但该项检查是有创操作存在一定风险，且十分依赖操作者的自身经验技术。以上三种检查虽然有重要的价值，但仍有一些患者由于转移灶较小而无法预测[8]。且部分PTC患者典型核特征不明显。同时，还有一些甲状腺良性病变也可出现细胞核的轻微形态学改变及乳头状增生[9] [10] [11]。使得PTC与甲状腺良性乳头状增生的病变在鉴别诊断上存在较大的困难。从而导致部分患者出现漏诊、误诊等情况，延误患者诊治[12]。因此，检测甲状腺乳头状癌分子标志物进行辅助诊断是十分必要的。随着对PTC相关基因及分子生物标志物的不断研究，越来越多的研究者将其检测用于PTC的筛查、诊断及预后判断等各方面。综合国内外最新研究进展，本文将综合阐述与PTC发生、发展相关的肿瘤标志物。

2. PTC相关肿瘤分子标志物

2.1. 人骨髓内皮细胞标志物(BHME-1)

人骨髓内皮细胞标志物(human bone marrow endothelial cell marker-1, HBME-1)是间皮细胞表面微绒毛的一种特征性抗原成分，其主要成分是透明质酸，由酸性氨基多聚糖蛋白组成，在大多数上皮型间皮

瘤中呈强阳性细胞膜表达。在肿瘤血管形成、肿瘤细胞增殖及转移等过程中均可发挥作用[13]。在其他肿瘤,如:肺癌、胰腺癌及乳腺癌中也有表达[14]。冯娟[12]等人通过免疫组化方法分别检测 48 例 PTC 患者及 48 例甲状腺良性病变患者组织中 HBME-1 表达情况,PTC 中阳性率为 93.75% (45/48),甲状腺良性病变患者中阳性率 20.83% (10/48)。这与许文琼[15]、佟杰[16]等人的研究结果一致。均表明 HBME-1 为良好的 PTC 诊断肿瘤分子标志物。

2.2. 血管内皮生长因子(VEGF)

血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种高度特异性的血管内皮细胞有丝分裂素,可促进血管内皮细胞的迁移增生,加速新生毛细血管形成。肿瘤的生长离不开新生血管的生成为其提供营养支持,并为转移提供的必要的通道。VEGF 可参与肿瘤演变过程,并与甲状腺癌的转移和侵袭性相关[17]。多项研究已经证实,VEGF 在 PTC 中的表达显著高于正常甲状腺组织及甲状腺良性病变。曹力钊[18]等人通过采用免疫组化 Envision 两步法分别检测 116 例甲状腺癌患者癌灶组织及癌旁 5 cm 以上正常甲状腺组织中 VEGF 的表达情况,发现 VEGF 在癌灶组织中的阳性表达率均高于癌旁组织,并且分析其与甲状腺癌患者的临床病理特征的关系中得出,VEGF 因子的阳性表达与淋巴结转移和肿瘤分期相关。白建平等人[19]通过采用免疫组化的方法比较甲状腺癌组织、甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿及癌旁组织中 VEGF 的表达情况,各组中表达情况为 70.73% (58/82),37.5% (6/10),12.12% (4/33),9.09% (2/22)。且 82 例甲状腺癌患者中有 48 例发生淋巴结转移,发生淋巴结转移的患者 VEGF 的表达率为 89.58 (43/48),这提示 VEGF 的高表达预示着高侵袭性及易转移性。因此,甲状腺组织中 VEGF 的检测可以作为甲状腺癌诊断和预后判断的有效指标之一。

2.3. 半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)

半乳糖凝集素-3 (Galectin-3, Gal-3)为 β -半乳糖苷结合蛋白中的重要成员,是一种细胞外或细胞内凝集素,主要由巨噬细胞分泌的。Gal-3 在生理和病理条件下可与细胞外基质蛋白物、细胞表面特殊分子及胞内糖蛋白相互作用。Gal-3 也被报道参与肿瘤增殖、分化、侵袭及新生血管形成在内的多个肿瘤发生发展的重要环节[20] [21]。刘星[22]等人通过实时荧光定量反应检测 87 例 PTC 患者癌灶及癌旁正常甲状腺组织中 Gal-3 的表达水平,发现 Gal-3 在癌组织中的表达水平高于癌旁组织(1.77 ± 0.48 vs 0.57 ± 0.16),并且发现 Gal-3 表达与肿瘤大小、包膜侵犯、血管浸润、淋巴结转移有关。Giannini R [23]等人通过免疫组织化学方法检测 45 个 PTC 患者组织中 Gal-3 的阳性表达率,发现阳性表达率为 93.3% (42/45),以上结果均表明 Gal-3 可作为 PTC 的检测标志物,以辅助 PTC 患者的诊断,避免漏诊、延误患者治疗。

2.4. 细胞角蛋白 19 (CK19)

细胞角蛋白 19 (cytokeratin 19, CK19)是一种低分子量的细胞角蛋白,常见于正常上皮细胞和各种上皮来源的肿瘤,尤其是单层上皮和间皮,主要作用是参与细胞信号传导、维持细胞的完整性,并且调控细胞凋亡,在多种上皮组织和肿瘤中表达。国内外的许多研究证实 CK19 在多种不同来源的癌组织中均有表达,包括:肺鳞状细胞癌、乳腺癌、大肠癌、膀胱癌、PTC 等。研究表明,在 PTC 组织中 CK19 一般呈现弥漫性的强阳性表达,然而在甲状腺组织乳头状增生等其他甲状腺良性病变中 CK19 通常不表达或者呈现弱阳性表达[24] [25]。其他研究表明 CK19 在 PTC 中阳性表达率分别为:84.6% [26],100% [27],96.7% [28]。因此,考虑 CK19 是诊断甲状腺乳头状癌较好的肿瘤分子标志物。

2.5. 转录调控因子 - 转录因子叉头盒 P3 (FOXP3)

调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Treg cells)以前被称为抑制 T 细胞,是调节免疫系统的 CD4⁺T 细胞

的一个亚群,以转录调控因子-转录因子叉头盒 P3 (FOXP3)的表达为特征,这是 Treg 细胞的特异性标记。Treg 细胞对维持自我耐受性、免疫系统稳态、限制杀菌免疫和抑制抗肿瘤免疫具有重要作用[29]。在肿瘤组织中, Treg 细胞能够抑制抗肿瘤免疫反应,并促进免疫抑制肿瘤微环境的发展,从而促进免疫逃避和癌症进展[30] [31]。Treg 细胞通常在原发肿瘤、引流淋巴结和癌症患者的外周血中富集[32]。最近的研究表明, Treg 细胞频率的增加与肿瘤进展和不良预后相关[33]。Michel S [34]等人发现,在 PTC 患者血清中, Treg 细胞数量明显增加。国内外其他研究者表明 FOXP3 在 PTC 中的阳性率分别为: 43% [35]、74% [36]、100% [37]。虽然 FOXP3 在 PTC 中阳性表达率有所差异,但该类研究均提出 FOXP3 对 PTC 的诊断具有一定的提示意义。且 French [38]、Liu [39]等研究发现肿瘤组织和患者血清中 FOXP3⁺ Treg 水平升高与 PTC 外浸润和淋巴结转移相关,并认为 Treg 细胞增加与恶性肿瘤的不良预后有关。因此, FOXP3 也被认为是诊断 PTC 较好的肿瘤分子标志物。

2.6. CD44

CD44 是凋亡相关基因,是一种具有高度异质性的细胞表面糖蛋白,CD44 的表达上调与肿瘤的增殖、浸润、转移、临床分期相关,是判断肿瘤预后指标之一。CD44 还是多种肿瘤干细胞表面标记分子之一,在肿瘤恶性生物学行为中可能发挥着重要作用[40]。生物信息学分析被广泛用于甲状腺癌的研究,以阐明众多差异性表达基因的功能。肖志远[41]等人应用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库和 TIMER 数据库分析 CD44 mRNA 在甲状腺癌组织及癌旁组织中表达是否存在差异,结果发现 CD44 mRNA 在甲状腺癌组织中表达明显高于癌旁组织(灵敏度 = 89.71%, 特异度 = 75.13%),并在临床甲状腺癌患者组织中验证,结果提示:在甲状腺癌组织中阳性表达率为 69.09% (76/110),在癌旁组织中阳性表达率为 20.91% (23/110),其中在癌旁组织中表达为弱表达。并发现 CD44 mRNA 的高表达与颈部淋巴结转移和肿瘤直径大小有关。Figge J [42]等人发现在不同组织学类型的甲状腺癌中,CD44 在 PTC 患者中的阳性表达率最高,为 97% (65/67),且均为强阳性表达。Böhm JP [43]等人也得出了相同的结果。因此,可将 CD44 用于 PTC 的协助诊断中。

2.7. 环氧合酶-2 (COX-2)

COX 又称前列腺素过氧化物合成酶,是一种膜结合蛋白,具有环氧合酶和过氧化物合成酶两种酶的功能。COX 包含 COX-1 和 COX-2,二者具有不同的功能。COX-1 主要对消化道黏膜起保护作用。COX-2 又称为诱生型环氧化酶,参与肿瘤的发生、发展,提高肿瘤细胞与胞外基质的黏附能力,在肿瘤的侵袭和转移等恶性行为中发挥作用[44]。COX-2 已被证实多种恶性肿瘤中高表达,如:黑色素瘤[45]和结肠癌[46]。胡玮[47]等人采用 EliVisionTMplus 免疫组化 2 步法检测 COX-2 在 120 例 PTC 患者癌组织及 30 例 PTC 患者癌旁甲状腺组织中的表达水平,COX-2 在 PTC 组织中阳性率为 72.50% (87/120),在癌旁甲状腺组织阳性表达率为 3.33% (1/30)。Lo CY [48]等人运用免疫组化的方法检测 COX-2 在 PTC 患者及甲状腺良性病变患者组织中阳性表达率,结果分别为 90% (27/30), 0% (0/40)。且研究发现在伴有淋巴结转移或甲状腺外浸润的 PTC 患者 COX-2 阳性表达率也显著高于无浸润及无淋巴结转移者,这提示 COX-2 与 PTC 的恶性生物学行为相关。因此,可将其用于 PTC 的预后判断中。

3. 总结

综上所述,众多的分子生物标志物不仅有助于鉴别 PTC 与良性甲状腺病变,而且也可用于甲状腺恶性肿瘤的预后判断。但目前许多分子生物标志物在临床应用中仍存在一些局限性,如将某一标志物单独应用于 PTC 诊断时,其灵敏性和特异性仍有待提高。因此,我们应继续研究是否可以将不同的标志物联

合检测以提高 PTC 的诊断特异性, 使其更好地应用于临床, 为 PTC 患者带来便利。

参考文献

- [1] (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] Pizzato, M., Li, M., Vignat, J., *et al.* (2022) The Epidemiological Landscape of Thyroid Cancer Worldwide: GLOBOCAN Estimates for Incidence and Mortality Rates in 2020. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 264-272. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00035-3)
- [3] Cabanillas, M.E., McFadden, D.G. and Durante, C. (2016) Thyroid Cancer. *The Lancet*, **388**, 2783-2795. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
- [4] Dong, W., Horiuchi, K., Tokumitsu, H., *et al.* (2019) Time-Varying Pattern of Mortality and Recurrence from Papillary Thyroid Cancer: Lessons from a Long-Term Follow-Up. *Thyroid*, **29**, 802-808. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0128>
- [5] Liu, C., Xiao, C., Chen, J., *et al.* (2019) Risk Factor Analysis for Predicting Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Study of 966 Patients. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 622. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5835-6>
- [6] Xing, Z., Qiu, Y., Yang, Q., *et al.* (2020) Thyroid Cancer Neck Lymph Nodes Metastasis: Meta-Analysis of US and CT Diagnosis. *European Journal of Radiology*, **129**, Article No. 109103. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109103>
- [7] Eun, N.L., Son, E.J., Kim, J.-A., *et al.* (2018) Comparison of the Diagnostic Performances of Ultrasonography, CT and Fine Needle Aspiration Cytology for the Prediction of Lymph Node Metastasis in Patients with Lymph Node Dissection of Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Surgery*, **51**, 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.12.036>
- [8] 郭继云. 甲状腺癌超声诊断与病理诊断对比分析[J]. 现代医用影像学, 2017, 26(4): 1071-1073.
- [9] 王洁琼, 万宇, 刘云, 等. 细针穿刺细胞学在甲状腺癌中漏诊误诊原因及临床价值分析[J]. 西部医学, 2023, 35(11): 1572-1576. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2023.11.003>
- [10] 初霞. 甲状腺癌前病变的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(3): 594-596. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-4287.2013.03.063>
- [11] Scognamiglio, T. (2017) C Cell and Follicular Epithelial Cell Precursor Lesions of the Thyroid. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **141**, 1646-1652. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0399-RA>
- [12] 冯娟, 唐磊彬. CK19、HBME-1 和 Gal-3 在 PTMC 中的表达及意义[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(23): 66-71. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9316.2022.23.016>
- [13] 关莹. 甲状腺肿瘤标记物在桥本甲状腺炎及甲状腺乳头状癌中的应用价值分析[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(13): 153-155. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6586.2020.13.071>
- [14] 林茂华, 毛璞玉, 李婷, 等. CK19、CyclinD1、HBME-1、34 β E12、TPO、galectin-3 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(6): 617-619. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5930.2013.06.012>
- [15] 许文琼, 梅金红, 汤佳珍, 等. Galectin-3、HBME-1 和 VEGF 在甲状腺乳头状癌的表达及诊断意义[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(18): 26-30.
- [16] 佟杰, 王岩, 笪冀平. CK19、HBME-1、Galectin-3 等表达在甲状腺乳头状微小癌与良性病变鉴别诊断中的意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(8): 599-604. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2011.08.010>
- [17] Aydın, K., Ersöz Gülçelik, N., Tuncel, M., *et al.* (2019) Thyroid Volumes and Serum VEGF Levels in Dyslipidemic Patients: Effects of Statin Treatment. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **49**, 738-745. <https://doi.org/10.3906/sag-1708-106>
- [18] 曹力钊. Survivin 与 VEGF 因子在甲状腺癌中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(8): 1253-1255. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5930.2021.08.010>
- [19] 白建平, 张霆, 秦大伟. Livin 和 VEGF 在甲状腺癌中的表达及与临床病理因素的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014(16): 4485-4487. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2014.16.033>
- [20] Nangia-Makker, P., Hogan, V. and Raz, A. (2018) Galectin-3 and Cancer Stemness. *Glycobiology*, **28**, 172-181. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwy001>
- [21] Cymbaluk-Płoska, A., Gargulińska, P., Kwiatkowski, S., *et al.* (2020) Could Galectin 3 Be a Good Prognostic Factor in Endometrial Cancer? *Diagnostics (Basel)*, **10**, Article No. 635. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090635>
- [22] 刘星, 霍占江. 甲状腺乳头状癌组织中 galectin-3 与 miR-375 水平表达意义及相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 49-52, 185. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.010>

- [23] Giannini, R., Faviana, P., Cavinato, T., *et al.* (2003) Galectin-3 and Oncofetal-Fibronectin Expression in Thyroid Neoplasia as Assessed by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction and Immunocytochemistry in Cytologic and Pathologic Specimens. *Thyroid*, **13**, 765-770. <https://doi.org/10.1089/105072503768499662>
- [24] 焦志波. 桥本氏甲状腺炎合并甲状腺微小乳头状癌与甲状腺微小乳头状癌临床病理特征的相关研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [25] 张婵. CK19、TTF-1、VEGF 联合检测在甲状腺癌组织中的表达及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 邯郸: 河北工程大学, 2020.
- [26] Calangiu, C.M., Simionescu, C.E., Stepan, A.E., *et al.* (2014) The Expression of CK19, Vimentin and E-cadherin in Differentiated Thyroid Carcinomas. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **55**, 919-925.
- [27] Alshenawy, H.A. (2014) Utility of Immunohistochemical Markers in Diagnosis of Follicular Cell Derived Thyroid Lesions. *Pathology and Oncology Research*, **20**, 819-828. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9760-3>
- [28] Huang, L., Wang, X., Huang, X., *et al.* (2018) Diagnostic Significance of CK19, Galectin-3, CD56, TPO and Ki67 Expression and BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma. *Oncology Letters*, **15**, 4269-4277. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7873>
- [29] Li, C., Yuan, J., Zhu, Y.-F., *et al.* (2016) Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **40**, 245-252. <https://doi.org/10.1159/000452541>
- [30] Elkord, E., Alcantar-Orozco, E.M., Dovedi, S.J., *et al.* (2010) T Regulatory Cells in Cancer: Recent Advances and Therapeutic Potential. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **10**, 1573-1586. <https://doi.org/10.1517/14712598.2010.529126>
- [31] Nishikawa, H. and Sakaguchi, S. (2014) Regulatory T Cells in Cancer Immunotherapy. *Current Opinion in Immunology*, **27**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.12.005>
- [32] Núñez, N.G., Tosello Boari, J., Ramos, R.N., *et al.* (2020) Tumor Invasion in Draining Lymph Nodes Is Associated with Treg Accumulation in Breast Cancer Patients. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3272. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17046-2>
- [33] Whiteside, T.L. (2012) What Are Regulatory T Cells (Treg) Regulating in Cancer and Why? *Seminars in Cancer Biology*, **22**, 327-334. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.03.004>
- [34] Michel, S., Benner, A., Tariverdian, M., *et al.* (2008) High Density of FOXP3-Positive T Cells Infiltrating Colorectal Cancers with Microsatellite Instability. *British Journal of Cancer*, **99**, 1867-1873. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604756>
- [35] Ugolini, C., Elisei, R., Proietti, A., *et al.* (2014) FoxP3 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma: A Possible Resistance Biomarker to Iodine 131 Treatment. *Thyroid*, **24**, 339-346. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0589>
- [36] Ma, S., Wang, Q., Ma, X., *et al.* (2016) FoxP3 in Papillary Thyroid Carcinoma Induces NIS Repression through Activation of the TGF- β 1/Smad Signaling Pathway. *Tumor Biology*, **37**, 989-998. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3848-6>
- [37] Zhang, X., Guo, M., Yang, J., *et al.* (2019) Increased Expression of GARP in Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Pathology*, **30**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9557-0>
- [38] French, J.D., Weber, Z.J., Fretwell, D.L., *et al.* (2010) Tumor-Associated Lymphocytes and Increased FoxP3+ Regulatory T Cell Frequency Correlate with More Aggressive Papillary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 2325-2333. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2564>
- [39] Liu, Y., Yun, X., Gao, M., *et al.* (2015) Analysis of Regulatory T Cells Frequency in Peripheral Blood and Tumor Tissues in Papillary Thyroid Carcinoma with and without Hashimoto's Thyroiditis. *Clinical and Translational Oncology*, **17**, 274-280. <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1222-6>
- [40] 王敏, 姜藻. CD44 与肿瘤关系的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2009, 36(8): 579-582. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2009.08.007>
- [41] 肖志远, 宋冰, 马鑫雨, 等. 细胞凋亡相关基因 CD44 在甲状腺癌组织中的表达及其与肿瘤侵袭和免疫细胞浸润关系的生物信息学分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(2): 473-481. <https://doi.org/10.13481/j.1671-587X.20230224>
- [42] Figge, J., del Rosario, A.D., Gerasimov, G., *et al.* (1994) Preferential Expression of the Cell Adhesion Molecule CD44 in Papillary Thyroid Carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*, **61**, 203-211. <https://doi.org/10.1006/exmp.1994.1037>
- [43] Böhm, J.P., Niskanen, L.K., Pirinen, R.T., *et al.* (2000) Reduced CD44 Standard Expression Is Associated with Tumour Recurrence and Unfavourable Outcome in Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Pathology*, **192**, 321-327. [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)999:999<::AID-PATH711>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1096-9896(2000)999:999<::AID-PATH711>3.0.CO;2-1)

-
- [44] Cornetta, A.J., Russell, J.P., Cunnane, M., *et al.* (2002) Cyclooxygenase-2 Expression in Human Thyroid Carcinoma and Hashimoto's Thyroiditis. *Laryngoscope*, **112**, 238-242. <https://doi.org/10.1097/00005537-200202000-00008>
- [45] Gipsyanti, N., Aziz, A., Hernowo, B.S., *et al.* (2021) High Expression of COX-2 Associated with the Depth of Invasion on Acral Melanoma by Increasing TGF- β 1. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **14**, 209-216. <https://doi.org/10.2147/CCID.S285564>
- [46] 马西, 杜鹏程, 宁登, 等. IL-13、COX2 和 PI3 K/Akt 信号通路与结肠癌侵袭转移的关系[J]. 广东医学, 2020, 41(16): 1637-41. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.20200666>
- [47] 胡玮, 尚培中, 李伟, 等. 甲状腺乳头状癌 CK19 和 COX-2 表达的临床病理研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(4): 436-40. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn.115807-20210203-00042>
- [48] Lo, C.-Y., Lam, K.-Y., Leung, P.P., *et al.* (2005) High Prevalence of Cyclooxygenase 2 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma. *European Journal of Endocrinology*, **152**, 545-550. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01883>