

Survivin、VEGF、EGFR 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义

汪巧^{1,2}, 胡向阳^{1,2}, 张晓亮³, 丁婧⁴

摘要 目的 探讨存活素(Survivin)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子受体(EGFR)蛋白在甲状腺乳头状癌(PTC)中的意义。方法 采用免疫组化 Envision 法检测 100 例 PTC 以及癌旁正常甲状腺组织中的 Survivin、VEGF、EGFR 蛋白表达状况。结果 ① Survivin、VEGF 和 EGFR 在 PTC 中的阳性表达率分别为 58%、75%、84%, 显著高于癌旁正常甲状腺组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ② Survivin 和 VEGF 在伴有淋巴结转移的乳头状癌组织阳性表达率分别为 73.3%、90%, 显著高于无转移组, 与其它临床病理参数无相关性; ③ EGFR 在女性患者组织表达率为 90.2%, 显著高于男性患者 55.6%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ④ Survivin 与 EGFR 在 PTC 中表达存在正相关性($\chi^2 = 5.595, P < 0.05, r = 0.237$)。结论 Survivin、VEGF 和 EGFR 可能参与了甲状腺乳头状癌的发生发展过程, 其中 Survivin 和 VEGF 可能与肿瘤淋巴结转移有关; Survivin 和 EGFR 可能存在协同作用。VEGF、EGFR 在 PTC 组织中高表达, 为将针对 VEGF、EGFR 靶点的靶向药物用于甲状腺乳头状癌治疗的构想提供了初步的实验依据。

关键词 甲状腺乳头状癌; Survivin; VEGF; EGFR

中图分类号 R 736.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)03-0442-05

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 其发病率现在以 4% 的增幅逐年攀升, 成为近 20 年发病率增长最快的实体恶性肿瘤^[1]。其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌中最常见的一种组织学类型, 约占 70%~85%。临床对于 PTC 的治疗主要依靠手术, 而放疗、化疗基本无效, 尤其是对于晚期难治的 PTC 患者^[2]。分子靶向药物治疗成为近年来的一大热点, 它具有特

异性强、疗效可靠、损伤较小等优点, 给甲状腺癌的治疗带来巨大的潜力和广阔的前景。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是蛋白酪氨酸激酶抑制剂作用的主要靶点, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)则是肿瘤新生血管有关的靶点, 目前针对二者的靶向药物已在多种恶性肿瘤的治疗中取得了一定的疗效。调查显示国外针对 VEGFR2 靶点的 4 种靶向药物(索拉非尼、乐伐替尼、凡德尼布和卡博替尼), 已获得 FDA 批准用于晚期甲状腺髓样癌和难治性分化性甲状腺癌的治疗, 治疗结果显示明显延长患者中位无进展生存期^[3], 而国内相关研究仍然较少。存活素(Survivin)参与了肿瘤组织血管的形成, 其表达的组织差异性特点使其成为恶性肿瘤诊断和治疗的新靶点。该研究旨在通过观察 Survivin、VEGF、EGFR 三种蛋白在 PTC 中的表达, 进而探讨三者同时在调控 PTC 生长、转移方面的相关意义。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本 收集安徽医科大学第一附属医院病理科存档的 2010 年 1 月~2013 年 6 月的 PTC 手术标本病例 100 例(其中 30 例有明确的淋巴结转移)组织和 100 例癌旁正常甲状腺组织。

1.1.2 试剂 即用型 Survivin 鼠抗人单克隆抗体(克隆号 EP119)、即用型 VEGF 鼠抗人单克隆抗体(克隆号 SPM225)、即用型 EGFR 兔抗人单克隆抗体(克隆号 EP22)、EDTA 修复液(pH 8.0)、PV-6000 二步法免疫组化试剂盒和浓缩型 DAB 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法 免疫组化 Envision 两步法检测 Survivin、VEGF、EGFR 蛋白表达, 按试剂盒说明书操作, 使用已知阳性切片 Survivin、VEGF、EGFR 作为阳性对照, PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.2.1 Survivin 在 PTC 中的判读标准 Survivin 结果判读标准(按每张切片计): 以细胞核出现棕黄色着色为阳性细胞, 阳性细胞数 $\geq 10\%$ 为阳性, 否则为阴性。

2016-01-18 接收

基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助(编号: 3101005004021)

作者单位: ¹安徽医科大学病理学教研室, 合肥 230032

²安徽医科大学第一附属医院病理科, 合肥 230022

³安徽省立医院病理科, 合肥 230001

⁴安徽省胸科医院, 合肥 230020

作者简介: 汪巧, 女, 硕士研究生;

胡向阳, 女, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: yf-hxy2013@163.com

1.2.2 VEGF、EGFR 在 PTC 中的判读标准
VEGF、EGFR 结果判读标准(按每张切片计):VEGF 阳性定位于细胞质,部分可伴有细胞核着色;EGFR 阳性定位于细胞膜,均为棕黄色颗粒。按染色阳性细胞数计分(5 级):≤5% 为 0 分,6% ~ 25% 为 1 分,26% ~ 50% 为 2 分,51% ~ 75% 为 3 分, > 75% 为 4 分;染色强度计分(4 级):无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;两积分数相乘,0 分为(-),1~4 分为(+),5~8 分为(2+),9~12 为(3+)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件进行分析。采用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率法,相关性分析采用 Pearson χ^2 检验及列联系数。

2 结果

2.1 PTC 与癌旁正常甲状腺组织 Survivin、VEGF、EGFR 蛋白表达状况

2.1.1 Survivin 蛋白的表达 Survivin 在 PTC 中着色部位在细胞核,部分伴有细胞质着色,其在 100 例 PTC 中阳性表达率为 58%,而在癌旁正常甲状腺组织未见表达(图 1A、1B)。Survivin 在 PTC 和癌旁正常甲状腺组织中的表达差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.1.2 VEGF 蛋白的表达 VEGF 在 PTC 中着色

部位在细胞质,部分伴有细胞核着色,其在 PTC 中的阳性率为 75%(图 1C),在癌旁正常甲状腺组织中 VEGF 蛋白未见表达。VEGF 在 PTC 与癌旁正常甲状腺组织间表达差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

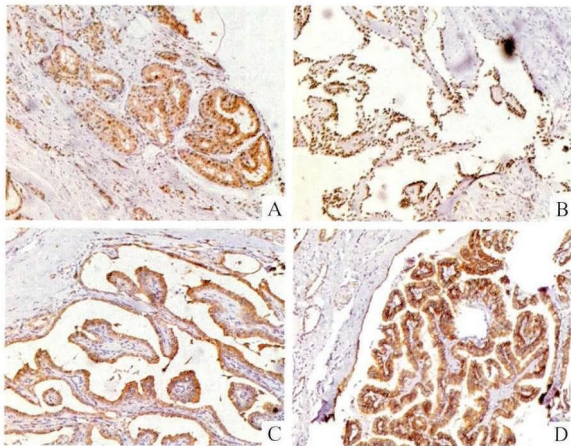


图1 PTC 中 Survivin、VEGF、EGFR 的表达 IHC × 100
A: Survivin; B: Survivin; C: VEGF; D: EGFR

2.1.3 EGFR 蛋白的表达 EGFR 在 PTC 中着色部位在细胞膜,部分伴有胞质着色,其在 PTC 中的阳性率为 84%,在癌旁正常甲状腺组织中 EGFR 蛋白未见表达(图 1D)。EGFR 在 PTC 与癌旁正常甲状腺组织间表达差异有统计学意义($P < 0.01$),各

表1 Survivin、VEGF、EGFR 蛋白在 PTC 和癌旁正常甲状腺组织中的表达状况

组别	n	Survivin		阳性率 (%)	VEGF				阳性率 (%)	EGFR				阳性率 (%)
		-	+		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
乳头状癌	100	42	58	58.0	25	66	8	1	75.0	16	43	23	18	84.0
癌旁正常	100	100	0	0.0	100	0	0	0	0.0	100	0	0	0	0.0

表2 Survivin、VEGF、EGFR 表达与临床病理参数间的关系

临床病理参数	n	Survivin			VEGF			EGFR		
		+	阳性率(%)	χ^2 值	+	阳性率(%)	χ^2 值	+	阳性率(%)	χ^2 值
性别										
男	18	7	38.9	3.291	12	66.7	0.361	10	55.6	10.760 *
女	82	51	62.2		63	76.8		74	90.2	
年龄(岁)										
<45	61	37	60.7	0.453	47	77.0	0.350	53	86.9	0.969
≥45	39	21	53.8		28	71.8		31	79.5	
淋巴结转移										
有	30	22	73.3	4.136 *	27	90.0	5.143 *	28	93.3	1.874
无	70	36	51.4		48	68.6		56	80.0	
肿瘤直径(cm)										
≤1	11	4	36.4	3.054	7	63.6	1.430	11	100.0	4.411
1~4	64	37	57.8		50	78.1		55	85.9	
≥4	25	17	68.0		18	72.0		18	72.0	

表3 Survivin、VEGF、EGFR 在 PTC 中表达的相关性

项目	<i>n</i>	VEGF			χ^2 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>n</i>	EGFR			χ^2 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
		+	-						+	-				
Survivin	+	58	46	12	1.368	0.117	0.242	58	53	5	5.595	0.237	0.018	
	-	42	29	13				42	31	11				
	合计	100	75	25				100	84	16				
VEGF	+	-	-	-	-	84	65	19	1.587	0.126	0.208			
	-	-	-	-	-	-	16	10	6					
合计	-	-	-	-	-	100	75	25						

标记在 PTC 与癌旁正常甲状腺组织间表达情况的比较:Survivin 组: $\chi^2 = 81.7, P < 0.01$; VEGF 组: $\chi^2 = 120, P < 0.01$; EGFR 组: $\chi^2 = 144, P < 0.01$, 见表 1。

2.2 PTC 中 Survivin、VEGF、EGFR 蛋白的表达与临床病理参数间的关系 Survivin 和 VEGF 在伴有淋巴结转移组的表达率高于无淋巴结转移组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与患者年龄、性别和肿瘤大小无相关性; EGFR 在女性患者肿瘤组织中表达高于男性患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与年龄、肿瘤大小、淋巴结转移均无相关性。见表 2。

2.3 PTC 中 Survivin、VEGF、EGFR 蛋白表达的相关性 Survivin、VEGF、EGFR 三种蛋白在 PTC 组织中表达的相关性(表 3)。PTC 中 VEGF 与 Survivin、EGFR 的蛋白表达无相关性; Survivin 与 EGFR 的蛋白表达存在关联 ($\chi^2 = 5.595, P < 0.05, r = 0.237$)。

3 讨论

Survivin 是迄今发现最强的一种凋亡抑制因子, 其作用远远大于 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 即 bcl-2 家族的作用。其主要通过两种途径抑制细胞凋亡: ① 与细胞周期蛋白激酶 p34cdc2 及 p34cdk4 发生作用, 阻断凋亡通路信号的转导^[4]; ② 直接通过抑制凋亡终末效应器 Capase3 和 Capase7 的活性, 阻断各种细胞凋亡过程^[5]。此外, VEGF 可上调血管内皮细胞中 Survivin 的表达, 上调后的 survivin 以多种方式接受来自 VEGF 的信号, 抑制血管内皮细胞的凋亡, 借以维持 VEGF 诱导肿瘤血管生成的过程。大量研究^[6]表明, Survivin 在多种恶性肿瘤中表达, 如乳腺癌、喉鳞状细胞癌等, 并且与肿瘤的恶性程度和预后重要关系。分子生物学的研究^[7]下调癌细胞株 Survivin 不仅加速细胞凋亡, 同时能增强其对化疗药物的敏感性。本实验结果显示 Survivin 在 PTC 的阳性表达率为 58%, 显著高于癌旁正常甲状腺组织, 提示 Survivin 可能参与 PTC 的发生发展过

程, 且 Survivin 表达还与淋巴结转移有关, 即发生淋巴结转移的病例表达率明显高于未发生淋巴结转移的病例 ($P < 0.05$), 提示 Survivin 的高表达可能还与肿瘤的转移及患者的预后密切相关。在本实验中 Survivin 阳性主要定位于细胞核, 部分伴有胞质着色, 通常情况下, Survivin 表达于癌细胞的胞质中, 但对生长增殖旺盛的细胞也会在细胞核中表达^[8-9], 研究^[10]表明细胞质中表达的 Survivin 主要是通过促进肿瘤细胞的凋亡达到细胞保护功能, 而细胞核中表达的 Survivin 蛋白主要是通过控制细胞分裂发挥作用, Survivin 定位于细胞核常提示着肿瘤预后较差。

VEGF 是重要的促血管生成因子, 也是最强大的血管生成诱剂, 能通过旁分泌功能刺激血管内皮细胞增殖和迁移, 促进肿瘤新生血管生成^[11]。研究^[12]表明, VEGF 在多种人类肿瘤组织, 包括甲状腺癌中存在高表达。目前, 在对 VEGF 以及相关的抑癌基因、基质酶类的相互作用深入研究的前提下, 认为 VEGF 与甲状腺肿瘤的生长和转移密切相关, 在其发生、发展和浸润等生物学行为中发挥重要作用, 且 VEGF 表达水平越高, 恶性程度也越高^[13]。本实验中, VEGF 在甲状腺乳头状癌中的阳性表达率为 75%, 显著高于癌旁正常甲状腺组织。表明 VEGF 对甲状腺乳头状癌诊断有较好的提示意义。VEGF 在乳头状癌有淋巴结转移组中的阳性表达率为 90.0%, 高于无淋巴结转移组的 68.6% ($P < 0.05$), 说明 PTC 发生、发展及淋巴结转移与 VEGF 有关。

EGFR 是原癌基因 C-erbB-1 的表达产物, 在正常生理情况下作为一类具有酪氨酸激酶活性的膜受体, 是细胞表面的传感器, EGFR 与其配体结合后, 成为细胞生长信号的发放者, 调控细胞的增殖、黏附、转移和分化过程。目前, 在甲状腺癌未分化癌、滤泡癌和髓样癌中检测到 EGFR 的高表达, 但并未检测到相一致的 EGFR 基因突变。在本实验中使用的为 EGFR 扩增型蛋白抗体, 实验结果显示 EGFR

在甲状腺乳头状癌中的阳性表达率为 84%, 显著高于癌旁正常甲状腺组织, 提示 EGFR 在 PTC 的发展过程中发挥重要作用。此外本实验中, EGFR 在女性 PTC 患者的表达水平明显高于男性患者, 女性 PTC 患者雌激素水平较高, 推测可能是 EGFR 与雌激素相互作用的结果。

综合实验结果推测: VEGF、EGFR 蛋白在 PTC 组织高表达, 为临床上将相应靶向药物应用于 PTC 治疗的构想提供了初步的实验依据, 随之可能带来的临床治疗价值值得进一步深入讨论。肿瘤是一种多因素并受多种信号影响的疾病, 癌细胞容易对高选择性抑制剂产生耐药性, 因而能阻断多个细胞生长的信号转导通路的多靶点激酶抑制剂在临床上往往能取得更好的治疗效果, 这成为肿瘤治疗和靶向药物研发的新趋势。分析 Survivin、VEGF、EGFR 三者 PTC 表达的相关性, 结果显示 Survivin 和 EGFR 呈正相关性, 提示在甲状腺乳头状癌的增殖、浸润和转移过程中 Survivin 和 EGFR 可能存在协同作用, 但目前对于二者具体相互作用机制尚未阐明。Wang et al^[14] 抑制 EGFR 高表达细胞株 PI3 激酶通路, 检测到 Survivin 蛋白水平明显降低, 而抑制 MAP 激酶途径不影响 Survivin 蛋白水平, 证实 EGFR 激活后影响 PI3 激酶通路从而影响 Survivin 蛋白的表达。研究中未显示在 PTC 中 VEGF 与 Survivin、EGFR 存在相关性, 与部分文献提到的研究结果不完全相符, 这可能与本实验的标本量过小, 实验方法有一定差异有关。由于蛋白的表达和本身构象的高度不稳定性, 需要进一步从 DNA 水平对 PTC 中 Survivin、EGFR、VEGF 的表达进行研究, 从而达到“标本兼治”。

参考文献

- [1] 罗盛兰, 俞敏, 龚巍巍, 等. 甲状腺癌的流行现状及其危险因素[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 14(4): 317-20.
- [2] 张晓亮, 胡向阳, 杨懿, 等. HER-2、CyclinD1 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(7): 958-61.
- [3] 杨中元, 王羲, 李茵, 等. 甲状腺癌靶向治疗进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(7): 803-10.
- [4] Suzuki A, Hayashida M, Ito T, et al. Survivin initiates cell cycle entry by the competitive interaction with Cdk4/p16 (INK4a) and Cdk2/cyclin E complex activation [J]. *Oncogene*, 2000, 19(29): 3225-34.
- [5] Shin S, Sung B J, Cho Y S, et al. An anti-apoptosis protein human survivin is a direct inhibitor of caspase3 and 7 [J]. *Biochemistry*, 2001, 40(4): 1117-23.
- [6] Gorgun D, Secik F, Midili K, et al. Diagnostic and prognostic significance of survivin levels in malignant pleural effusion [J]. *Respir Med*, 2013, 107(8): 1260-5.
- [7] 韩芳, 黎莉. 靶向 Survivin 反义寡核苷酸对 MCF-7 乳腺癌细胞系 Survivin mRNA 及紫杉醇药物敏感性的影响[J]. 山东大学学报, 2008, 46(1): 36-9.
- [8] Kim Y A, Chang M, Park Y J, et al. Detection of survivin and COX-2 in thyroid carcinoma: anaplastic carcinoma shows overexpression of nuclear survivin and low COX-2 expression [J]. *Korean J Pathol*, 2012, 46(1): 55-60.
- [9] Necochea-Campion R D, Chen C S, Mirshahidi S, et al. Clinical-pathologic relevance of Survivin splice variant expression in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2): 167-74.
- [10] Engels K, Knauer S, Metzler D, et al. Dynamic intracellular Survivin in oral squamous cell carcinoma: underlying molecular mechanism and potential as an early prognostic marker [J]. *Pathol*, 2007, 211(5): 532-40.
- [11] 吴伟群, 何小杰, 李延辉, 等. VEGF 在甲状腺肿瘤中的表达及与肿瘤血管生成的关系[J]. 中国医药科学, 2013, 3(12): 23-5.
- [12] Zheng S Q, Huang P Q, Zhang Y J, et al. Role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and -9 and vascular endothelial growth factor C in lymph node metastasis of breast cancer [J]. *中华病理学杂志*, 2010, 39(4): 240-4.
- [13] Zhou Z H, Cui X N, Xing H G, et al. Changes and prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Med Prince Pract*, 2013, 22(1): 24-8.
- [14] Wang Q, Mark I, Greene. EGFR enhances Survivin expression through the phosphoinositide 3 (PI-3) kinase signaling pathway [J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2005, 79, (2): 100-7.

Expression and significance of Survivin, VEGF and EGFR in papillary thyroid carcinoma

Wang Qiao^{1,2}, Hu Xiangyang^{1,2}, Zhang Xiaoliang³, et al

(¹Dept of Pathology, Anhui Medical University, Hefei 230032; ²Dept of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ³Dep of Pathology, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001)

Abstract Objective To explore the significance of Survivin protein, EGFR protein and VEGF protein in papillary

Stathmin 在胰腺癌中的表达及意义

黄敏^{1,2}, 余跃¹, 张旭², 丁飞¹, 高萌¹, 许朝¹, 胡闻³

摘要 目的 探讨 Stathmin 在胰腺癌中的表达水平以及其与临床、病理特征方面的关系。方法 通过免疫组化法和原位杂交技术分别检测 40 例胰腺癌组织、27 例胰腺癌旁正常组织中 Stathmin 及其 mRNA 的表达情况。结果 Stathmin 在胰腺癌组织的阳性率显著高于胰腺癌旁正常组织 (77.5% vs 7.4%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Stathmin mRNA 的表达阳性率也明显高于癌旁正常组织 (80.0% vs 7.4%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同分化程度、有无淋巴结转移、有无远处转移以及 TNM 分期等方面胰腺癌组织之间的 Stathmin 表达差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 Stathmin 及其 mRNA 在胰腺癌组织的高水平表达, 与胰腺癌的分化程度、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期密切相关, 提示 Stathmin 可能参与了胰腺癌发生、发展, Stathmin 对胰腺癌的早期诊断及预后判断有重要意义。

关键词 胰腺癌; Stathmin; 免疫组化; 原位杂交

2016-01-07 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1508085SQH224)

作者单位: ¹ 安徽医科大学附属省立医院消化内科, 合肥 230001

² 安徽省蚌埠市第三人民医院消化内科, 蚌埠 233000

³ 安徽医科大学附属省立医院病理科, 合肥 230001

作者简介: 黄敏, 硕士研究生;

余跃, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail:

yuyuemd@hotmail.com

中图分类号 R 735.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)03-0446-04

胰腺癌为常见消化道恶性肿瘤之一, 5 年生存率仅 6%^[1]。Stathmin 化学本质是一种微管不稳定磷蛋白, 在细胞周期不同阶段通过磷酸化和去磷酸化作用来影响细胞内微管系统动力状态, 从而对细胞周期的进程变化发挥了至关重要作用。研究^[2]显示 Stathmin 在多种人类恶性肿瘤中呈高水平表达, 但在胰腺癌的过表达现象国内外研究却鲜有报道。该研究通过采用免疫组化、原位杂交方法分析 Stathmin 及 mRNA 在胰腺癌组织高水平表达情况, 探讨其与临床、病理特征方面的关系, 旨在为胰腺癌的早期诊断、预后判断提供一种新的生物标志物。

1 材料与方法

1.1 临床资料与组织标本 选取安徽医科大学附属省立医院 2009 年 4 月 ~ 2014 年 5 月经手术切除治疗, 临床资料完整的胰腺癌患者 40 例, 均经病理组织学检查证实。其中男 23 例, 女 17 例; 年龄 41 ~ 73 (60.52 ± 7.54) 岁; 肿瘤 2 ~ 8 cm; 高、中分化组 18 例, 低分化组 22 例; 无淋巴结转移组 19 例, 有

thyroid carcinoma (PTC). **Methods** Immunohistochemical staining was performed in 100 specimens of PTC and 100 specimens of adjacent normal thyroid tissue to examine the expression of Survivin protein, VEGF protein and EGFR protein. **Results** ① The positive ratios of Survivin, EGFR and VEGF in PTC were 58%, 75% and 84%, which were significantly higher than the expression levels of adjacent normal thyroid tissue. There was all statistical difference between them ($P < 0.05$). ② The positive ratios of Survivin and VEGF in PTC with lymph node metastasis were 73.3% and 90%, which were prominently higher than those without lymph node metastasis. No relationships were found between expression of the makers and other clinicopathological features in PTC. ③ The positive expression rates of EGFR in female patients was 90.2%, dramatically higher than that of male patients 55.6%. There was statistical difference between them ($P < 0.05$). ④ The expressions of Survivin and VEGF were positively correlated in PTC ($\chi^2 = 5.595$, $P < 0.05$, $r = 0.237$). **Conclusion** The Survivin, VEGF and EGFR may be involved in the occurrence and development process of PTC, Moreover, Survivin and VEGF may promote the procedure of cancer cell spreading to lymph nodes; there may exist synergistic effect between Survivin and EGFR. The over expression of Survivin, VEGF and EGFR in PTC may provide preliminary experimental basis for the treatment of PTC, which using corresponding targeted drugs.

Key words papillary thyroid carcinoma; Survivin; VEGF; EGFR