

• 综述 •

## ***BRAF* V600E 和端粒酶逆转录酶启动子突变与甲状腺肿瘤临床病理特征关系的研究进展**

杨红 综述, 廖琼<sup>△</sup> 审校

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 病理科

**[摘要]** *BRAF* V600E 和端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, *TERT*) 启动子均在甲状腺肿瘤中存在一定比例的突变。在细针穿刺活检标本中检测 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子突变有助于提高细胞学诊断准确率。*BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子突变可能与甲状腺肿瘤患者的临床病理特征和相对较差的临床预后相关性, 尤其是二者双突变的甲状腺癌患者表现出更高的侵袭性和不佳的临床预后。*BRAF* V600E 突变常常会导致甲状腺癌患者的放射性碘治疗效果差或失败, 而 *BRAF* 抑制剂有可能成为伴有 *BRAF* V600E 突变的甲状腺癌患者有效的靶向治疗药物。

**[关键词]** *BRAF* V600E 突变; 端粒酶逆转录酶启动子突变; 甲状腺癌; 靶向治疗

**[中图分类号]** R736.1; R730.231 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.07.014

**引文格式:** Yang H, Liao Q. Advances in relation of clinicopathological features of thyroid tumors to *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(7): 626-631. [杨红, 廖琼. *BRAF* V600E 和端粒酶逆转录酶启动子突变与甲状腺肿瘤临床病理特征关系的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(7): 626-631.]

### **Advances in Relation of Clinicopathological Features of Thyroid Tumors to *BRAF* V600E and *TERT* Promoter Mutations**

Yang Hong, Liao Qiong

Department of Pathology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

**Corresponding author:** Liao Qiong, E-mail: nicolg@163.com

**[Abstract]** Both *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations occur in thyroid tumors. Detection of *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations in fine-needle aspiration specimens helps to improve the accuracy of cytological diagnosis. *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations may have a relationship with clinicopathological features and poor clinical outcomes of patients with thyroid tumors, and thyroid tumor with double mutation may be related to higher invasiveness and worse clinical outcomes. *BRAF* V600E mutation often leads to poor or failed radioiodine therapy in patients with thyroid cancer, and *BRAF* inhibitors may be a hopeful targeted therapy for patients with *BRAF* V600E mutation.

**[Key words]** *BRAF* V600E mutation; *TERT* promoter mutation; Thyroid cancer; Targeted therapy

近十年,随着检测手段的进步和防癌意识的增强,全球的甲状腺癌发病率均明显上升,尤其是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)。在 PTC 患者中,90% 以上的患者 5 年预后极好,仅有小于 10% 的患者预后较差<sup>[1]</sup>。同其他肿瘤一样,甲状腺肿瘤的形成也是多基因协同作用的结果,目前较多研究文献报道 *BRAF* V600E 和端粒酶逆转录酶

(telomerase reverse transcriptase, *TERT*) 启动子突变与甲状腺癌的相关性,现将 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子突变与甲状腺肿瘤的发生发展、术前诊治意义、临床病理特征以及治疗应用前景之间的关系进行综述。

#### **1 *BRAF* V600E 基因突变和 *TERT* 启动子突变的概述**

*BRAF* 是 *RAF* 基因家族中的一个重要成员,同

**[收稿日期]** 2019-11-01 **[修回日期]** 2020-05-10

**[通讯作者]** <sup>△</sup>廖琼, E-mail: nicolg@163.com

样也是通过 *RAS/RAF/MEK/ERK* 这条细胞增殖、分化信号通路发挥作用<sup>[2]</sup>。*BRAF* 基因位于染色体 7q34, 共 18 个外显子, 编码相对分子质量为 67 ~ 99 kDa 的丝氨酸/苏氨酸激酶。*BRAF* 基因的点突变可引起 *MEK/ERK* 通路信号传导紊乱, 致使细胞不断增殖, 从而发生恶性变<sup>[3]</sup>。目前, 文献报道的 *BRAF* 突变超过 40 种, 其中 90% 以上的突变都在 15 号外显子, 由位于 1 799 位的胸苷酸被腺苷酸所替代(即 T1799A), 导致 600 位密码子谷氨酸替代了之前的缬氨酸(即 V600E)<sup>[4]</sup>。

端粒酶是一种核糖核蛋白聚合酶, 具有延长染色体末端端粒长度的作用, 主要由端粒酶 RNA 和 *TERT* 组成<sup>[5]</sup>。端粒长度在正常细胞中会随着每一次分裂而缩短, 当其缩短到一定程度时就会导致染色体降解和融合, 进而诱导细胞凋亡。正常情况下人体只有造血干细胞和生殖细胞等增生活跃的细胞中能检测出端粒酶活性, 在体细胞中则基本不能检出。在转录过程中, *TERT* 是端粒酶中的催化亚基, 其基因表达是受到了严格调控的; 但 *TERT* 启动子突变后产生的新转录因子结合位点会使 *TERT* 基因转录上调, 通过 *TERT* 的逆转录活性修复端粒长度, 阻止细胞凋亡, 最终导致肿瘤的形成。目前报道, *TERT* 启动子突变在甲状腺肿瘤细胞中主要有 C228T 和 C250T 两种, 其中 90% 都是 C228T 突变<sup>[6]</sup>。也有少量其它突变报道, 如 C228A 的突变<sup>[7]</sup>。目前, *BRAF* V600E 基因突变和 *TERT* 启动子突变都主要是通过 PCR 进行检测。

## 2 *BRAF* V600E 基因和 *TERT* 启动子在甲状腺肿瘤中的突变情况

目前研究发现 *BRAF* V600E 基因突变主要发生在 PTC 中, 不同研究得出的突变比例存在一定的差异, 从 29% 到 94% 不等<sup>[8-12]</sup>。*BRAF* V600E 突变率在不同的 PTC 组织学亚型中也有一定的差异, 经典亚型 PTC 和高/柱状细胞亚型 PTC 的 *BRAF* V600E 突变率高于滤泡亚型 PTC<sup>[13-14]</sup>。在部分低分化癌 (poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) 和未分化/间变型癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC) 中也可以检测到 *BRAF* V600E 的突变, Jeon 等<sup>[15]</sup>报道在 11 例 ATC 中有 10 例 (91%) 检测出 *BRAF* V600E 的突变; 而 Khan 等<sup>[16]</sup>在 90 例 ATC 中检测到有 34% 的病例存在 *BRAF* V600E 的突变; Gerber 等<sup>[17]</sup>通过对 23 例 PDTC 进行测序分析, 发现有

17% 的 PDTC 存在 *BRAF* V600E 突变。伴有乳头状核形态的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤 (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) 是 2017 年 WHO 的一个新命名, 归入恶性潜能未定这一类肿瘤内, 该类病变数量相对较少。Kim 等<sup>[18]</sup>报道了 32 例 NIFTP, 均未检测出 *BRAF* V600E 突变, 而黄沛飞等<sup>[19]</sup>报道了 1 例伴 *BRAF* V600E 突变的 NIFTP。目前关于 *BRAF* V600E 在甲状腺滤泡性腺瘤 (follicular adenoma, FA)、滤泡性癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC) 以及良性增生性结节中突变的研究相对较少, Caria 等<sup>[20]</sup>对 14 例 FA 和 13 例 FTC 进行基因突变分析, 发现 14 例 FA 均未检测出 *BRAF* V600E 的突变, 13 例 FTC 中有 1 例检测出 *BRAF* V600E 的突变。

*TERT* 启动子在甲状腺肿瘤患者中的突变分布和 *BRAF* V600E 有一些不同, 目前文献报道较支持 *TERT* 启动子在分化型甲状腺癌中的比例低于 PDTC 和 ATC。Jin 等<sup>[6]</sup>通过对 22 篇文献进行 Meta 分析发现 *TERT* 启动子突变在不同类型甲状腺癌中的总发生率为 10.0%, 在 PTC、FTC、PDTC 和 ATC 中的突变比例分别为 7.0%、9.2%、38.5% 和 56.8%。

甲状腺肿瘤中出现 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子双突变的研究目前报道较多是在 PTC 中, Estrada-Flórez 等<sup>[21]</sup>发现在哥伦比亚 PTC 拉丁裔患者中有 10% 的比率存在 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子双突变。Lee 等<sup>[22]</sup>和 Trybek 等<sup>[23]</sup>研究也发现在 PTC 中二者的双突变率分别为 13.0% 和 9.5%。但 Huang 等<sup>[24]</sup>则报道在中国西北地区 PTC 患者中 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子双突变率仅为 2.1%。而杨钿等<sup>[11]</sup>也报道在华西医学中心 PTC 患者中 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子双突变率也仅为 3.07%。这种差异是否因为地域原因还需要更多的研究证实。

## 3 *BRAF* V600E 基因和 *TERT* 启动子突变在甲状腺肿瘤术前穿刺样本中的诊治意义

细针穿刺活检 (fine-needle aspiration biopsy, FNAB) 仍是目前广泛使用的术前确诊甲状腺增生结节性质的检测手段, 大部分增生的甲状腺结节可通过 FNAB 明确良恶性, 约有 20% 的结节因细胞团“核的特征”不明显而诊断为不确定或可疑恶性。Kim 等<sup>[25]</sup>通过检测 FNAB 样本中 *BRAF* V600E 基因的突变, 并与超声检查和细胞学诊断进行比较, 发现 *BRAF* V600E 突变对甲状腺结节性质诊断的敏感

性和特异性、准确诊断恶性和良性的预测值、总的诊断准确率分别为 83.2%、98.1%、97.5%、86.6% 和 91%，建议 *BRAF* V600E 突变分析常规用于 Bethesda III 类的甲状腺结节穿刺诊断中。同样俞星等<sup>[26]</sup>也报道在细针穿刺标本中检测 *BRAF* V600E 的突变，并与术后病理诊断比较，总体准确率可达 97.8%，对于不同 Bethesda 分类的患者，尤其是临床诊断较难的 III 和 IV 类结节，*BRAF* V600E 阳性检测有助于 PTC 的判定。Yin 等<sup>[27]</sup>也发现 FNAB 标本诊断为未确定意义的滤泡病变患者，经 *BRAF* V600E 突变检测，阳性者最终均被诊断为 PTC，检测 *BRAF* V600E 可以将未确定意义的滤泡病变的诊断率从 11.59% 降低至 8.42%。同样 Su 等<sup>[28]</sup>通过 Meta 分析也发现，在 FNAB 标本中协同检测 *BRAF* V600E 可以将诊断病变性质的敏感性从 81.4% 提高到 87.4%，将假阴性病例诊断率从 8% 降到 5.2%，而假阴性病例主要在老年和滤泡亚型 PTC 患者中出现较多<sup>[29]</sup>。而对于未检测出 *BRAF* V600E 突变的阴性病例，则需综合临床和影像资料，必要时仍考虑进行手术治疗以确诊。

*TERT* 启动子突变在甲状腺增生结节术前穿刺诊断中的研究报道则相对要少一些。因 FA 和 FTC 的鉴别诊断主要看是否有包膜和/或血管的侵犯<sup>[30]</sup>，所以在术前 FNAB 标本中鉴别诊断 FA 和 FTC 是比较困难的。Liu 等<sup>[31]</sup>则对术前 FNAB 标本检测 *TERT* 启动子和 *BRAF* V600E 突变，发现良性甲状腺结节中均未发现 *TERT* 启动子的突变，而在 7.0% 的分化型甲状腺癌结节中查到 *TERT* 启动子的突变，在联合 *BRAF* V600E 检测之后，诊断敏感性上升到 38.0%；其中有 80% 在 FNAB 中诊断为不确定但检测出 *TERT* 启动子突变的患者在术后发现具有侵袭性临床病理行为，如甲状腺外侵犯、远处转移、疾病复发或死亡。

在 FNAB 标本中联合检测 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子突变的临床意义还需要更多的文献报道。Giorgenon 等<sup>[32]</sup>通过分析 45 例 FNAB 标本中的 *TERT* 启动子和 *BRAF* V600E 的突变情况，发现 *TERT* 启动子突变阳性的病例均伴有 *BRAF* V600E 突变，双突变组与 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子均未突变组以及仅有 *BRAF* V600E 突变组相比，双突变与患者年龄较大（> 55 岁）和晚期临床表现之间存在显著关联，提出在高危甲状腺结节 FNAB 标本中检测 *TERT* 启动子和 *BRAF* V600E 突变可有效提示预后不良，为后续个性化治疗提供一定的参考。

#### 4 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子突变与甲状腺肿瘤临床病理特征及预后间的关系

PTC 的预后与年龄、性别、肿块大小、甲状腺外侵犯、远处转移、淋巴结转移和 PTC 亚型等因素有关。对于 *BRAF* V600E 突变与上述预后因素之间的关系，不同的研究得出的结论存在一定的差异。Gan 等<sup>[33]</sup>发现在 ≥55 岁年龄组中，*BRAF* V600E 与肿瘤大小、PTC 亚型、TNM 分期等侵袭性 PTC 特征显著相关，而在 <55 岁的组中 *BRAF* V600E 与这些侵袭性特征的关系则无统计学意义。Wang 等<sup>[34]</sup>发现 *BRAF* V600E 突变型 PTC 中男性和女性的远处转移率和死亡率均有明显差异，提示在男性 PTC 患者中检测 *BRAF* V600E 突变可能更具有临床意义。Zhang 等<sup>[35]</sup>通过 Meta 分析 25 241 例 PTC 患者的 *BRAF* 突变状态，发现 *BRAF* V600E 阳性突变与 PTC 的多灶性、甲状腺外侵犯、TNM 分期、淋巴结转移、血管侵犯以及复发有显著相关性；与年龄（> 45 岁）、肿瘤大小和远处转移无显著关联。但 Damiani 等<sup>[36]</sup>则指出对于低风险的 PTC，*BRAF* V600E 的突变不能作为一个疾病持续存在的独立危险因素。王晶等<sup>[14]</sup>也报道 *BRAF* V600E 阳性突变仅与 PTC 的组织学亚型（经典型和高细胞型）有关，与年龄、性别、多灶、肿瘤大小、被膜侵犯、甲状腺外侵犯、临床分期均无明显相关性。

与 *BRAF* V600E 相比，*TERT* 启动子突变与 PTC 预后因素间的关系相对更密切些，杨钿等<sup>[11]</sup>发现 *TERT* 启动子突变与 PTC 患者年龄、肿块直径、甲状腺外侵犯、T 分期、AJCC 分期以及肿瘤复发/远处转移均有显著相关性，而代丽丽等<sup>[9]</sup>则报道 *TERT* 启动子突变仅与 PTC 患者年龄和肿瘤大小相关，与甲状腺被膜侵犯、甲状腺外转移、淋巴结转移均无显著相关性，但该报道只纳入了 62 例 PTC，病例数相对较少。另外，在甲状腺滤泡性肿瘤中检测 *TERT* 启动子突变可能有助于协助判断病例的复发风险。Hysek 等<sup>[37]</sup>发现部分检测出 *TERT* 启动子突变的恶性潜能不确定的滤泡性肿瘤病例发生了远处转移，表现出与伴有 *TERT* 启动子突变的微小浸润/早期 FTC 有相似的复发率。Paulsson 等<sup>[38]</sup>也认为伴有 *TERT* 启动子突变的恶性潜能不确定的滤泡性肿瘤病例将来出现复发风险高些。Hysek 等<sup>[39]</sup>对 3 例看似良性病变的甲状腺滤泡性肿瘤患者进行 *TERT* 启动子突变检测并进行回顾性分析，发现其中两例检测到 *TERT* 启动子突变的患者则都出现未来的骨骼

转移。所以 *TERT* 启动子突变筛查可作为恶性潜能未定病例有价值的辅助诊断工具。*TERT* 启动子突变还与甲状腺癌恶性程度相关,分化越差的肿瘤突变率越高<sup>[40]</sup>。Bournaud 等<sup>[41]</sup>通过对 173 例甲状腺癌患者检测 *TERT* 启动子突变发现,在 49 例具有较高侵袭性组织学特征的癌(PDTC、高细胞亚型 PTC 和广泛浸润性 FTC)中,*TERT* 启动子突变率显著高于余下 124 例不具有高侵袭性组织学特征的癌;*TERT* 启动子突变也与年龄 $\geq 45$  岁、pT4 分期、远处转移和甲状腺外浸润密切相关。

对于 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子双突变与甲状腺肿瘤预后相关因素间的关系,大部分文献认同双突变的甲状腺肿瘤具有高侵袭性、高发风险和较差的临床预后<sup>[42-43]</sup>。Estrada-Flórez 等<sup>[21]</sup>发现在哥伦比亚拉丁裔 PTC 患者中,双突变在肿瘤直径( $> 2$  cm)、淋巴结转移、甲状腺外扩展和晚期患者中更常见。Huang 等<sup>[24]</sup>在中国西北地区 PTC 患者中也发现双突变者与淋巴结转移、多灶性、远处转移、肿瘤复发、甲状腺外扩展和疾病死亡显著相关。同样 Rusinek 等<sup>[44]</sup>在波兰 PTC 患者中也发现双突变与性别、年龄、肿瘤大小、TNM 分期和淋巴结转移存在显著相关。代丽丽等<sup>[9]</sup>就报道双突变与 PTC 患者的性别、年龄、甲状腺外侵犯和淋巴结转移无显著相关性,但该报道仅纳入了 62 例 PTC,病例数相对较少。Trybek 等<sup>[45]</sup>发现双突变 PTC 患者不仅具有更强的临床侵袭能力,同时对治疗反应也更差,这可能也是双突变患者的预后差的一个原因。

## 5 *BRAF* V600E 突变在甲状腺肿瘤治疗中的应用前景

目前甲状腺癌常规治疗包括手术治疗、放射性碘治疗和内分泌抑制治疗,而放疗和化疗效果均不明显。研究发现 *BRAF* V600E 突变可导致甲状腺特异性钠碘转运体活性降低,从而使肿瘤细胞摄碘能力下降,导致放射性碘治疗效果差或失败<sup>[46-47]</sup>。

对其它治疗和碘治疗失败的患者,尤其是检测出 *BRAF* V600E 突变的分化较差的甲状腺癌患者,采用 *BRAF* 抑制剂作为靶向药物治疗,从临床角度来看是可以尝试并让部分患者获益的。早期用于对放射性碘治疗抵抗的 ATC 的多靶点酪氨酸激酶抑制剂主要有索拉非尼(Sorafenib)和乐伐替尼(Lenvatinib),不仅可抑制酪氨酸激酶活性,还能抑制血管内皮生长因子受体的激酶活性。乐伐替尼临床证实具有较好的无病进展生存率,对总生存率也有一

定的作用,但因其抑制谱太广,具有较多的毒副作用<sup>[48]</sup>。所以临床需要更具针对性的 *BRAF* 突变抑制剂,如维莫非尼(Vemurafenib)和达拉非尼(Dabrafenib)。维莫非尼主要用于 *BRAF* 基因突变、放射性碘治疗无效的甲状腺癌,而达拉非尼主要用于 *BRAF* 基因突变的转移性甲状腺癌。这种放射性碘治疗失败的甲状腺癌和复发转移的甲状腺癌虽然对 *BRAF* 抑制剂具有较好的临床效果,但是这类病人数量相对较少,用于临床研究以及和其他治疗方案相比较的数据较少,对于原发性或继发性耐药这方面的报道就更少。Ofir Dovrat 等<sup>[49]</sup>报告长期使用维莫非尼可导致获得性耐药。总之,携带 *BRAF* 突变的甲状腺癌与携带 *BRAF* 突变的黑色素瘤不同,它对 *BRAF* 抑制剂的敏感性较低,容易产生原发性或获得性耐药,对于携带 *BRAF* 突变的甲状腺癌使用 *BRAF* 抑制剂,以及克服耐药性和增强 *BRAF* 单药抑制剂的活性等方面需要更多的研究。

综上所述,*BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子突变均与甲状腺癌的发生发展存在一定的关系,并且可能与甲状腺癌的高侵袭性临床病理特征和预后不佳存在一定相关性,尤其是双突变的患者。检测 *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子突变有助于甲状腺肿瘤术前穿刺活检组织明确诊断,并对术后患者的临床预后及治疗提供一定的参考,同时利用 *BRAF* 抑制剂进行靶向治疗也是未来甲状腺癌精准治疗的方向。

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

### [参考文献]

- [1] 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.

- [2] Crispo F, Notarangelo T, Pietrafesa M, *et al.* *BRAF* inhibitors in thyroid cancer: Clinical impact, mechanisms of resistance and future perspectives[J]. *Cancers*(Basel), 2019, 11(9):1388.
- [3] Hussain MRM, Baig M, Mohamoud HSA, *et al.* *BRAF* gene: From human cancers to developmental syndromes[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2015, 22(4):359-373.
- [4] Caronia LM, Phay JE, Shah MH. Role of *BRAF* in thyroid oncogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(24):7511-7517.
- [5] Colebatch AJ, Dobrovic A, Cooper WA. *TERT* gene: Its function and dysregulation in cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(4):281-284.
- [6] Jin A, Xu J, Wang Y. The role of *TERT* promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer[J]. *Medicine*(Baltimore), 2018, 97(29):e11548.
- [7] Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, *et al.* Spectrum of *TERT* promoter mutations and mechanisms of activation in thyroid cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(13):5831-5839.
- [8] Xie H, Wei BJ, Shen H, *et al.* *BRAF* mutation in papillary thyroid carcinoma (PTC) and its association with clinicopathological features and systemic inflammation response index (SIRI) [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(8):2726-2736.
- [9] 代丽丽, 张国安, 韩莎, 等. *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子突变与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(6):673-676.
- [10] 何丹, 朱坪, 刘林, 等. 藏族人群甲状腺微小乳头状癌 *BRAF* V600E 基因突变及临床意义[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(3):233-237.
- [11] 杨钿, 陈昶, 潘南方, 等. *BRAF* V600E 和 *TERT* 启动子突变与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2019, 50(6):919-924.
- [12] Rusinek D, Chmielik E, Krajewska J, *et al.* Current advances in thyroid cancer management. Are we ready for the epidemic rise of diagnoses? [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1817.
- [13] 窦蕊, 张丽丽, 史完全, 等. 甲状腺乳头状癌不同组织学亚型 *BRAF* 突变与超声特征的相关性研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2019, 28(2):133-137.
- [14] 王晶, 刘龙腾, 崔娣, 等. *BRAF* V600E 突变与甲状腺乳头状癌发生及预后相关因素分析[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(4):288-292.
- [15] Jeon MJ, Chun SM, Kim D, *et al.* Genomic alterations of anaplastic thyroid carcinoma detected by targeted massive parallel sequencing in a *BRAF* V600E mutation-prevalent area [J]. *Thyroid*, 2016, 26(5):683-690.
- [16] Khan SA, Ci B, Xie Y, *et al.* Unique mutation patterns in anaplastic thyroid cancer identified by comprehensive genomic profiling[J]. *Head Neck*, 2019, 41(6):1928-1934.
- [17] Gerber TS, Schad A, Hartmann N, *et al.* Targeted next-generation sequencing of cancer genes in poorly differentiated thyroid cancer[J]. *Endo Connect*, 2018, 7(1):47-55.
- [18] Kim M, Jeon MJ, Oh HS, *et al.* *BRAF* and *RAS* mutational status in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive subtype of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma in Korea[J]. *Thyroid*, 2018, 28(4):504-510.
- [19] 黄沛飞, 郭亮, 苏畅, 等. 具有乳头状核特点的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤伴 *BRAF* 基因突变 1 例报道[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(5):902-904.
- [20] Caria P, Vanni R. Cytogenetic and molecular events in adenoma and well-differentiated thyroid follicular-cell neoplasia[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 203(1):21-29.
- [21] Estrada-Flórez AP, Bohórquez ME, Vélez A, *et al.* *BRAF* and *TERT* mutations in papillary thyroid cancer patients of Latino ancestry[J]. *Endo Connect*, 2019, 8(9):1310-1317.
- [22] Lee SE, Hwang TS, Choi YL, *et al.* Prognostic significance of *TERT* promoter mutations in papillary thyroid carcinomas in a *BRAF* V600E mutation-prevalent population[J]. *Thyroid*, 2016, 26(7):901-910.
- [23] Trybek T, Walczyk A, Gaśior-Perczak D, *et al.* Impact of *BRAF* V600E and *TERT* Promoter Mutations on Response to Therapy in Papillary Thyroid Cancer[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(10):2328-2338.
- [24] Huang ML, Yan CJ, Xiao JJ, *et al.* Relevance and clinicopathologic relationship of *BRAF* V600E, *TERT* and *NRAS* mutations for papillary thyroid carcinoma patients in Northwest China[J]. *Diag Pathol*, 2019, 14(1):74.
- [25] Kim DS, Kim DW, Heo YJ, *et al.* Utility of including *BRAF* mutation analysis with ultrasonographic and cytological diagnoses in ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules [J]. *PLoS ONE*, 2018, 13(8):e0202687.
- [26] 俞星, 王勇, 谢秋萍, 等. 细针穿刺标本 *BRAF* V600E 基因突变预测甲状腺乳头状癌的准确信度研究[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(4):305-308.
- [27] Yin L, Tang Y, Yu S, *et al.* The role of *BRAF* V600E in reducing AUS/FLUS diagnosis in thyroid fine needle aspiration[J]. *Endo Pathol*, 2019, 30(4):312-317.
- [28] Su X, Jiang X, Xu X, *et al.* Diagnostic value of *BRAF* V600E-mutation analysis in fine-needle aspiration of thyroid nodules: A meta-analysis[J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9:2495-2509.
- [29] Paek SH, Kim BS, Kang KH, *et al.* False-negative *BRAF* V600E mutation results on fine-needle aspiration cytology of papillary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1):202.
- [30] Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metabol Clin North Am*, 2019, 48(1):1-22.
- [31] Liu RY, Xing MZ. Diagnostic and prognostic *TERT* promoter mutations in thyroid fine needle aspiration biopsy[J]. *EndoRelat Cancer*, 2014, 21(5):825-830.
- [32] Giorgenon TMV, Carrijo FT, Arruda MA, *et al.* Preoperative detection of *TERT* promoter and *BRAF* V600E mutations in papillary thyroid carcinoma in high-risk thyroid nodules[J]. *Arch Endocrin Metab*, 2019, 63(2):107-112.
- [33] Gan XX, Shen F, Deng XY, *et al.* Prognostic implications of the *BRAF* V600E mutation in papillary thyroid carcinoma based on a new cutoff age stratification[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1):631-640.
- [34] Wang F, Zhao SH, Shen XP, *et al.* *BRAF* V600E confers male sex disease-specific mortality risk in patients with papillary thyroid

- cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(27):2787-2795.
- [35] Zhang Q, Liu SZ, Guan Y, *et al.* Meta-analyses of association between *BRAF* V600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(2):763-776.
- [36] Damiani L, Lupo S, Rossi R, *et al.* Evaluation of the role of *BRAF* V600E somatic mutation on papillary thyroid cancer disease persistence: A prospective study[J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(5):251-257.
- [37] Hysek M, Paulsson JO, Jatta K, *et al.* Clinical routine *TERT* promoter mutational screening of follicular thyroid tumors of uncertain malignant potential (FT-UMPs): A useful predictor of metastatic disease[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(10):1443.
- [38] Paulsson JO, Mu N, Shabo I, *et al.* *TERT* aberrancies: A screening tool for malignancy in follicular thyroid tumours[J]. *Endocrine-related cancer*, 2018, 25(7):723-733.
- [39] Hysek M, Paulsson JO, Wang N, *et al.* *TERT* promoter mutational screening as a tool to predict malignant behaviour in follicular thyroid tumours—three examples from the clinical routine [J]. *Virchows Arch*, 2018, 473(5):639-643.
- [40] Xing M, Liu R, Liu X, *et al.* *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25):2718-2726.
- [41] Bournaud C, Descotes F, Decaussin-Petrucci M, *et al.* *TERT* promoter mutations identify a high-risk group in metastasis-free advanced thyroid carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 108:41-49.
- [42] Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, *et al.* Prognostic implication of *BRAF* and *TERT* promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma—A meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(5):411-417.
- [43] Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, *et al.* *TERT*, *BRAF*, and *NRAS* in primary thyroid cancer and metastatic disease[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2017, 102(6):1898-1907.
- [44] Rusinek D, Pfeifer A, Krajewska J, *et al.* Coexistence of *TERT* promoter mutations and the *BRAF* V600E alteration and its impact on histopathological features of papillary thyroid carcinoma in a selected series of Polish patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2647.
- [45] Trybek T, Walczyk A, Gąsior-Perczak D, *et al.* Impact of *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations on response to therapy in papillary thyroid cancer[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(10):2328-2338.
- [46] Ayala MD, Rodríguez AE, González AB, *et al.* *BRAF* V600E mutation in papillary thyroid cancer and its effect on postoperative radioiodine (<sup>131</sup>I) therapy: Should we modify our therapeutic strategy? [J]. *Cir Esp*, 2018, 96(5):276-282.
- [47] Liu JJ, Liu RY, Shen XP, *et al.* The genetic duet of *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations robustly predicts the loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(2):177-182.
- [48] Valerio L, Pieruzzi L, Giani C, *et al.* Targeted therapy in thyroid cancer: State of the art [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017, 29(5):316-324.
- [49] Ofir Dovrat T, Sokol E, Frampton G, *et al.* Unusually long-term responses to vemurafenib in *BRAF* V600E mutated colon and thyroid cancers followed by the development of rare *RAS* activating mutations[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(10):871-874.