

甲状腺乳头状癌超声图像特征及 BRAF V600E 突变与颈部淋巴结转移的关系

周 芳 张 刚 李 欢 张 哲 罗东林

摘 要 **目的** 分析甲状腺乳头状癌(PTC)超声图像特征及 BRAF V600E 突变与颈部淋巴结转移的关系。**方法** 选取于我院行甲状腺癌根治术患者 316 例,根据甲状腺癌术后病理分期(pTNM)结果,将 pN0(无颈部淋巴结转移)者归为未转移组(160 例),pN1(有颈部淋巴结转移)者归为转移组(156 例),比较两组超声图像特征、临床资料、BRAF V600E 突变情况的差异。采用多因素 Logistic 回归分析 PTC 超声图像特征、BRAF V600E 突变及各临床资料与颈部淋巴结转移的关系。**结果** 转移组 98 例(62.8%)发生 BRAF V600E 突变,未转移组 121 例(75.6%)发生 BRAF V600E 突变,两组 BRAF V600E 突变占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。转移组与未转移组年龄及病灶数目、大小、沙粒样钙化、纵横比、边缘、与被膜关系、累及腺叶比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,病灶大小、纵横比、与被膜关系、累及腺叶均为颈部淋巴结转移的危险因素($OR=3.606, 4.061, 2.149, 8.578$, 均 $P<0.05$),年龄、沙粒样钙化、病灶边缘均为颈部淋巴结转移的保护因素($OR=0.364, 0.389, 0.409$, 均 $P<0.05$)。**结论** PTC 颈部淋巴结转移与年龄及病灶大小、沙粒样钙化、纵横比、边缘、与被膜关系、累及腺叶均有关,与性别、病灶数目、BRAF V600E 突变无关。

关键词 超声检查;甲状腺乳头状癌;声像图特征;颈部淋巴结转移;基因突变

[中图分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Correlation of ultrasonographic characteristics, BRAF V600E gene mutation and cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma

ZHOU Fang, ZHANG Gang, LI Huan, ZHANG Zhe, LUO Donglin

Department of Breast and Thyroid Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China

ABSTRACT **Objective** To analyze the correlation of ultrasonographic characteristics, BRAF V600E gene mutation and cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** Three hundred and sixteen patients with thyroid cancer underwent radical thyroidectomy in our hospital were selected. According to the pathological stage (pTNM) of thyroid cancer after surgery, the patients with pN0 (without cervical lymph node metastasis) were classified as the non metastasis group ($n=160$), and patients with pN1 (with cervical lymph node metastasis) were classified as the metastasis group ($n=156$). The differences of ultrasonographic characteristics, clinical data and BRAF V600E mutation between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between PTC ultrasonographic characteristics, BRAF V600E mutation and cervical lymph node metastasis. **Results** Totally 98 cases (62.8%) in metastasis group developed BRAF V600E mutation, while 121 cases (75.6%) in non metastasis group, and the proportion of BRAF V600E mutations between two groups was statistically significant ($P<0.05$). There were statistically significant differences in terms of age, number and size of lesions, sand calcification, aspect ratio, lesion margin, the relationship between lesions and membrane, and involvement of glandular lobes between the metastasis group and the non metastasis group (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that lesion size, aspect ratio, the relationship between lesion and membrane, and the involvement of glandular lobes were risk factors for cervical lymph node metastasis ($OR=3.606, 4.061, 2.149, 8.578$, all $P<0.05$), while age,

基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技创新专项项目(cstc2017shmsA130006)

作者单位:400042 重庆市,陆军军医大学大坪医院乳腺甲状腺外科

通讯作者:罗东林,Email:ldl1967@sina.com

sand-like calcification and lesion margin were protective factors for cervical lymph node metastasis ($OR=0.364, 0.389, 0.409$, all $P<0.05$). **Conclusion** The cervical lymph node metastasis of PTC is related to the patient's age, lesion size, sand-like calcification, aspect ratio, the relationship between the lesion and membrane, and involvement of glandular lobe, but not related to gender, number of lesions, and BRAF V600E mutation.

KEY WORDS Ultrasonography; Papillary thyroid carcinoma; Ultrasonographic characteristics; Cervical lymph node metastasis; Gene mutation

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 约占所有甲状腺癌的 90%^[1], 该病最常见的转移方式为颈部淋巴结转移, 出现颈部淋巴结转移的 PTC 患者病死率及复发率是无颈部淋巴结转移患者的 30 倍以上^[2]。目前临床主要应用超声检查 PTC 患者颈部淋巴结转移情况, 但研究^[3]表明超声诊断颈部淋巴结转移的灵敏度仅 38.8%, 对缺乏特征性声像图表现或早期淋巴结转移的诊断较为困难。PTC 常见的基因表达为 BRAF V600E 突变, 《2016 版甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识》指出, 可联合分子标志物 BRAF 基因检测来辅助诊断 PTC, 但并未指出其颈部淋巴结转移是否与 BRAF 基因突变有关。本研究通过回顾性分析 PTC 的超声图像特征、BRAF V600E 突变与颈部淋巴结转移的关系, 旨在为临床术前评估及手术方式的选择提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月于我院行甲状腺癌根治术及颈部淋巴结清扫术的 PTC 患者 316 例, 其中男 81 例, 女 235 例, 年龄 15~72 岁, 平均 (42.01 ± 11.47) 岁; 病灶累及单叶 278 例, 累及双叶 38 例。纳入标准: ①均行超声检查且提示有明显可疑恶性甲状腺结节; ②术后病理标本均行 BRAF 基因检测, 有明确的检测结果; ③均首次行甲状腺癌根治术及颈部淋巴结清扫术; ④均经病理检查诊断为 PTC; ⑤术前结节未经任何治疗; ⑥病历资料完整。排除标准: ①合并其他脏器恶性肿瘤; ②甲状腺无明显结节者; ③合并其他系统疾病。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查: 使用迈瑞 DC8 彩色多普勒超声诊断仪, 浅表器官探头, 频率 7~10 MHz。患者取平卧位, 先行常规超声检查, 将探头置于甲状腺位置, 多切面扫查甲状腺, 发现病灶后观测病灶数目、大小

(最大径)、边缘、与被膜关系、血流、钙化、纵横比、内部回声等情况。然后扫查双侧颈部, 观察颈部淋巴结有无异常肿大及皮髓质回声情况。多发病灶者仅纳入最大病灶进行分析。所有操作均由同一具有丰富甲状腺超声检查经验的主治医师采用单盲法独立完成, 对诊断有困难者请甲状腺专科临床医师协助诊断。

2. BRAF 基因检测: 于 PTC 根治术后, 将病理标本送至病理科, 病理科检测人员严格按照试剂盒说明书操作要求检测基因突变情况。

3. 分组标准: 根据甲状腺癌术后病理分期 (pTNM) 结果, 将 pN0 (无颈部淋巴结转移) 者归为未转移组 (160 例), pN1 (有颈部淋巴结转移) 者归为转移组 (156 例), 转移部位包括病灶同侧中央区及侧区、对侧中央区及侧区。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件, 计数资料以例或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 PTC 超声图像特征、BRAF V600E 突变及各临床资料与颈部淋巴结转移的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、淋巴结转移及 BRAF V600E 突变情况

转移组 156 例 (49.4%) PTC 患者中, 19 例伴喉前转移, 6 例伴周围组织转移, 7 例伴喉返神经侵犯, 29 例伴对侧颈部淋巴结转移。

转移组中 98 例发生 BRAF V600E 突变, 25 例未突变 (其中滤泡亚型 6 例), 33 例未检测; 未转移组中 121 例发生 BRAF V600E 突变, 6 例未突变, 33 例未检测, 两组 BRAF V600E 突变占比比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

二、PTC 颈部淋巴结转移的单因素分析

转移组与未转移组年龄及病灶数目、大小、沙粒样钙化、纵横比、边缘、与被膜关系、累及腺叶比较, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 1 和图 1。

表1 PTC颈部淋巴结转移的单因素分析

例

| 组别 | 性别 | | 年龄 | | 病灶数目 | | 病灶大小 | | 沙粒样钙化 | | 病灶纵横比 | |
|------------|-------|-----|-------|------|--------|----|----------|----------|--------|----|--------|-----|
| | 男 | 女 | <45岁 | ≥45岁 | 单发 | 多发 | 最大径>1 cm | 最大径≤1 cm | 有 | 无 | ≥1 | <1 |
| 转移组(156) | 44 | 112 | 102 | 54 | 101 | 55 | 113 | 43 | 78 | 78 | 19 | 137 |
| 未转移组(160) | 37 | 123 | 85 | 75 | 134 | 26 | 47 | 113 | 109 | 51 | 67 | 93 |
| χ^2 值 | 1.069 | | 4.914 | | 14.969 | | 58.594 | | 10.741 | | 35.163 | |
| P值 | 0.301 | | 0.027 | | <0.01 | | 0.001 | | 0.001 | | <0.01 | |

| 组别 | 病灶与被膜关系 | | | 病灶边缘 | | 病灶累及腺叶 | | BRAF V600E突变 | | |
|------------|---------|------|------|--------|-----|--------|----|--------------|-----|-----|
| | 未贴被膜 | 紧贴被膜 | 突出被膜 | 光整 | 不光整 | 单侧 | 双侧 | 突变 | 未突变 | 未检测 |
| 转移组(156) | 20 | 113 | 23 | 81 | 75 | 124 | 32 | 98 | 25 | 33 |
| 未转移组(160) | 62 | 86 | 12 | 43 | 117 | 154 | 6 | 121 | 6 | 33 |
| χ^2 值 | 28.587 | | | 20.785 | | 20.980 | | 14.109 | | |
| P值 | <0.01 | | | <0.01 | | <0.01 | | 0.001 | | |

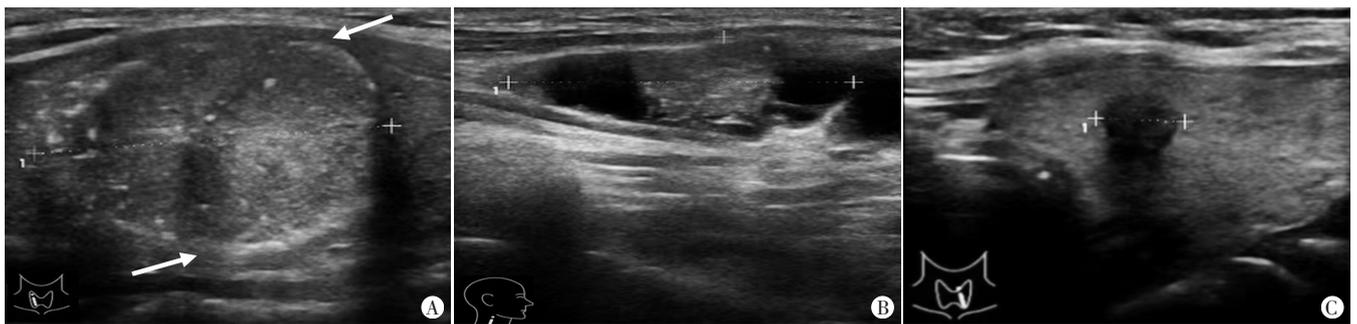


图1 两组患者超声图像
 A: 转移组患者(女, 20岁), 甲状腺右叶见一实性等回声结节, 紧贴前、后方被膜(箭头示), 边缘不光整, 内部回声不均匀, 周边及内部见多个点状强回声; B: 同图1患者, 右侧颈侧区转移淋巴结呈囊变性; C: 未转移组患者(女, 57岁), 甲状腺左叶见一低回声结节, 纵横比<1, 未紧贴被膜, 结节内未见钙化

图1 两组患者超声图像

三、PTC颈部淋巴结转移的多因素 Logistic 分析

将颈部淋巴结转移作为因变量, 年龄、病灶数目、病灶大小、沙粒样钙化、纵横比、病灶边缘、病灶与被膜关系、累及腺叶、BRAF V600E突变作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 各变量赋值见表2。结果

表明: 病灶大小、纵横比、与被膜关系、累及腺叶均为颈部淋巴结转移的危险因素 ($OR=3.606、4.061、2.149、8.578$, 均 $P<0.05$); 年龄、沙粒样钙化、病灶边缘均为颈部淋巴结转移的保护因素 ($OR=0.364、0.389、0.409$, 均 $P<0.05$)。见表3。

表2 多因素 Logistic 回归赋值

| 变量 | 赋值 |
|--------------|------------------------|
| 淋巴结转移 | 0=无淋巴结转移; 1=有淋巴结转移 |
| 性别 | 0=男; 1=女 |
| 年龄 | 0=<45岁; 1=≥45岁 |
| 病灶数目 | 0=单发; 1=多发 |
| 病灶大小 | 0=最大径≤1 cm; 1=最大径>1 cm |
| 沙粒样钙化 | 0=无; 1=有 |
| 病灶纵横比 | 0=≥1; 1=<1 |
| 病灶边缘 | 0=光整; 1=不光整 |
| 病灶与被膜关系 | 0=未贴被膜; 1=紧贴被膜; 2=突出被膜 |
| 病灶累及腺叶 | 0=单侧; 1=双侧 |
| BRAF V600E突变 | 0=未检测; 1=未突变; 2=突变 |

表3 颈部淋巴结转移的多因素 Logistic 回归分析

| 变量 | 回归系数 | 标准误 | Wald χ^2 值 | P值 | OR值(95%可信区间) |
|--------------|--------|-------|-----------------|-------|---------------------|
| 性别 | -0.119 | 0.342 | 0.121 | 0.728 | 0.888(0.455~1.735) |
| 年龄 | -1.010 | 0.307 | 10.798 | 0.001 | 0.364(0.199~0.665) |
| 病灶数目 | 0.705 | 0.426 | 2.734 | 0.098 | 2.024(0.877~4.670) |
| 病灶大小 | 1.283 | 0.340 | 14.218 | 0.000 | 3.606(1.851~7.024) |
| 沙粒样钙化 | -0.945 | 0.331 | 8.168 | 0.004 | 0.389(0.203~0.743) |
| 病灶纵横比 | 1.401 | 0.408 | 11.805 | 0.001 | 4.061(1.826~9.034) |
| 病灶边缘 | -0.893 | 0.326 | 7.507 | 0.006 | 0.409(0.216~0.776) |
| 病灶与被膜关系 | 0.765 | 0.259 | 8.707 | 0.003 | 2.149(1.293~3.573) |
| 病灶累及腺叶 | 2.149 | 0.664 | 10.474 | 0.001 | 8.578(2.334~31.521) |
| BRAF V600E突变 | -0.244 | 0.185 | 1.733 | 0.188 | 0.783(0.545~1.127) |
| 常量 | -0.918 | 0.609 | 2.272 | 0.132 | 0.399(-) |

讨 论

PTC 患者易出现颈部淋巴结转移,常发生于同侧中央区^[4-5],如喉前、气管旁、气管前方及周围组织,其次是同侧颈侧区,较少发生对侧淋巴结转移。研究^[6]报道年龄>55 岁的 PTC 患者出现远处转移或气道、神经、颈部大血管受肿瘤浸润时,其死亡风险最高。为提高患者生存率及生存质量,国内外指南多推荐术前明确有颈部淋巴结转移风险的 PTC 患者积极行颈部淋巴结清扫术,故术前准确评估是否有颈部淋巴结转移风险对 PTC 患者选择合适的手术方式及预测预后均有重要的意义。

既往研究^[7]表明,PTC 年轻患者(年龄<45 岁)区域淋巴结转移率可达 50%。美国癌症联合委员会(AJCC)第 7 版癌症分期系统^[8]将 45 岁作为诊断甲状腺癌分期的年龄切点值,<45 岁患者临床分期为 I~II 期,生存率高,即年龄越小则预后越好,年龄越大则预后越差。本研究在颈部淋巴结转移的影响因素分析中也以 45 岁为年龄切点值,结果发现转移组中<45 岁者占 65.4%。研究^[9]报道 PTC 患者双侧病灶较单侧多病灶具有更强的侵袭性,颈部淋巴结转移发生率更高,且具有更高的临床分期和更低的 10 年无病生存率。前期研究^[10]表明,大多双侧肿瘤均有相同的克隆来源^[11-12],双侧病灶可能是继发于对侧病灶经甲状腺内转移的结果。近年来随着二代测序技术的发展和普及,发现单侧多灶性肿瘤的起源与双侧病灶不同,故需要更多的样本进行更深入的研究。

一般而言,PTC 病灶越大,其浸润范围越广,癌组织与淋巴管接触的风险越大,淋巴结越易发生转移。本研究中转移组病灶最大径>1 cm 者 113 例(72.4%),其中 12 例病灶巨大,几乎占据整个甲状腺腺体,在发生同侧颈部淋巴结转移的同时还发生了对侧颈部淋巴结转移。PTC 病灶被膜侵犯易发生颈部淋巴结转移。刘颂玉等^[13]报道甲状腺病灶紧贴被膜是发生颈部淋巴结转移的危险因素。本研究术前超声显示转移组中 113 例(72.4%)病灶紧贴被膜,23 例(14.8%)病灶突出被膜。由于甲状腺被膜表面富含淋巴管网,若癌细胞接触被膜,则可沿着淋巴管网路径转移至气管周围、食管周围、脊髓等,甚至还可发生周围软组织转移及喉返神经侵犯。纵横比可反映肿瘤的恶性程度,进而反映其侵袭性。既往研究^[14-15]表明,纵横比 ≥ 1 与甲状腺恶性病灶呈正相关,是颈部淋巴结转移的独立危险因素。但本研究结果显示,纵横比<1 与颈部淋巴结

转移相关,分析原因可能为本研究转移组中病灶多较大,当肿瘤发展到中后期,肿瘤细胞向横向和纵向均处于增殖分裂状态,肿瘤可倾向于呈圆形生长^[16],与甲状腺真被膜接触面更广,由于真被膜里有许多深入腺体实质的纤维束,这些纤维束又富含血管和淋巴管,利于癌细胞通过淋巴管转移至周围淋巴结。研究^[17]报道沙粒样钙化是甲状腺恶性结节的特征性表现,超声表现为最大径 ≤ 1 mm 的点状强回声,其病理基础主要为肿瘤结节坏死液化后钙盐沉积,同时与肿瘤分泌致钙物质有关。刘文等^[18]研究认为微钙化与颈部淋巴结转移有关,含微钙化的病灶侵袭性更强。但本研究无沙粒样钙化也是颈部淋巴结转移的危险因素,当甲状腺病灶突破周围包膜时,可通过周围间隙沿淋巴管转移。但研究^[19]认为病灶是否含微钙化与颈部淋巴结转移并无相关性,因此沙粒样钙化是否与颈部淋巴结转移相关需增大样本量进一步研究。

BRAF 基因编码 RAF 家族丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,是参与 MAPK 信号通路的活化剂。BRAF 基因突变大多发生在第 15 外显子 1799 位点 T→A 转换(T1799A),即密码子 600 位的缬氨酸被谷氨酸替代(V600E),引起异常磷酸化,激活 MAPK 信号通路。BRAF V600E 突变的蛋白质产物具有更高的基态激酶活性,且转化 NIH3T3 的效率高于野生型 BRAF,是 PTC 患者最常见的分子学突变类型,与 PTC 密切相关。研究^[20]发现 BRAF 基因突变类型与 PTC 的发病机制有关,与良性或滤泡性肿瘤的发病机制无关,临床可通过基因测序的方式确认病灶是否出现突变,其中 BRAF V600E 突变诊断 PTC 的准确率接近 100%。本研究转移组中 98 例(79.7%)患者发生 BRAF V600E 突变,6 例滤泡亚型未突变,未转移组中 121 例(95.3%)患者发生 BRAF V600E 突变。多因素 Logistic 回归分析结果表明,BRAF V600E 突变与颈部淋巴结转移无关,与研究^[21]结果一致,证实 BRAF V600E 突变者更易发生直接浸润,而非淋巴结转移。此外,滤泡亚型是 PTC 最常见的一种组织学分型,可分为浸润性或伴浸润的包裹性亚型和非浸润性包裹性亚型,其中非浸润性包裹性亚型存在 RAS 突变而非 BRAF 突变,恶性潜能极低,不易发生淋巴结转移,浸润性亚型更易发生淋巴结转移和 BRAF 基因突变。

综上所述,病灶大小、纵横比、与被膜关系、累及腺叶均为 PTC 发生颈部淋巴结转移的危险因素,BRAF V600E 突变与颈部淋巴结转移无关。若 PTC 患者年龄<45 岁,超声表现为病灶最大径>1 cm、无沙

粒样钙化、纵横比 <1 、边缘不光整、紧贴或突出被膜、累及双侧腺叶时应警惕同侧颈部淋巴结转移,同时还应注意对侧颈部淋巴结转移可能,避免漏诊。但本研究为回顾性分析,仅纳入了行颈部淋巴结清扫术病例,易造成结果偏倚,有待后续多中心、大样本的前瞻性研究证实。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193.
- [2] 黄美玲, 李永平, 凌瑞. BRAF V600E 基因突变与乳头状甲状腺癌淋巴结转移相关性的 Meta 分析[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(2): 145-151.
- [3] 张晓晓, 詹维伟, 周伟, 等. 术前超声检查评估甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的临床价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2014, 11(11): 52-56.
- [4] Maksimovic S, Jakovljevic B, Gojkovic Z. Lymph node metastases papillary thyroid carcinoma and their importance in recurrence of disease[J]. *Med Arch*, 2018, 72(2): 108-111.
- [5] Chang YW, Lee HY, Kim HS, et al. Extent of central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma in the isthmus [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2018, 94(5): 229-234.
- [6] Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (eighth edition): what changed and why?[J]. *Thyroid*, 2017, 27(6): 751-756.
- [7] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Relationship between prognosis of papillary thyroid carcinoma patient and age: a retrospective single-institution study[J]. *Endocr J*, 2012, 59(5): 399-405.
- [8] 刘媛超, 丁汉, 王义增, 等. 甲状腺癌 AJCC/TNM 分期系统第 8 版与第 7 版在分化型甲状腺癌诊治中应用比较[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(6): 639-642.
- [9] Wang W, Su X, He K, et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: an updated study with more than 2000 consecutive patients[J]. *Cancer*, 2016, 122(2): 198-206.
- [10] Wang W, Wang H, Teng X, et al. Clonal analysis of bilateral, recurrent, and metastatic papillary thyroid carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(9): 1299-1309.
- [11] 王志民, 刘剑, 杜月明, 等. 高频二维超声及彩色多普勒超声声像图对甲状腺癌颈部淋巴结转移的诊断价值[J]. *癌症进展*, 2018, 16(13): 1612-1615.
- [12] 王微, 刘振华, 廖海燕, 等. 超声弹性成像及超声造影对甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(13): 2156-2160.
- [13] 刘颂玉, 吴芳芳, 徐闪闪. 甲状腺癌超声特征与颈部淋巴结转移的相关性[J]. *影像科学与光化学*, 2020, 38(4): 647-651.
- [14] Papapostolou KD, Evangelopoulou CC, Ioannidis IA, et al. Taller-than-wide thyroid nodules with microcalcifications are at high risk of malignancy[J]. *In Vivo*, 2020, 34(4): 2101-2105.
- [15] Li J, Sun P, Huang T, et al. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in cN0T1/T2 papillary thyroid carcinoma: a nomogram based on clinical and ultrasound characteristics[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(6): 1272-1279.
- [16] Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, et al. The combined role of ultrasound and frozen section in surgical management of thyroid nodules read as suspicious for papillary thyroid carcinoma on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study[J]. *World J Surg*, 2009, 33(5): 950-957.
- [17] Ferreira LB, Gimba E, Vinagre J, et al. Molecular aspects of thyroid calcification[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7718.
- [18] 刘文, 闫雪晶, 程若川, 等. 术前临床及超声检查特征对甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移预测价值研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(10): 1197-1201.
- [19] 温泉. 甲状腺乳头状癌伴颈部淋巴结转移的超声表现与 BRAF V600E 突变相关性的研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2016.
- [20] Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(7): 1454-1457.
- [21] 郭荣荣, 郭江红, 兰慧娟, 等. 甲状腺癌超声特征与 BRAF V600E 基因突变相关性分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(9): 622-627.

(收稿日期: 2022-05-12)