

# 甲状腺乳头状癌相关基因突变 与其临床病理特征的关系

王成晨, 向大鹏, 李志宇\*

(浙江大学医学院附属第二医院普外科, 浙江 杭州 310009)

**摘要:**目的 分析甲状腺乳头状癌相关基因与影响预后临床病理因素的关系, 探讨其对预后的影响。方法 回顾性分析 391 例甲状腺乳头状癌患者的临床资料, 分析 BRAF V600E、端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 和 RAS 等基因突变与其年龄、性别、肿瘤大小、是否有局部侵犯、是否有淋巴结转移、美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 分期、甲状腺乳头状癌风险分层系统 (Age, Metastases, External infiltration, size, AMES) 及甲状腺乳头状癌评分系统 (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, size, MACIS) 等因素的关系。结果 全部 391 例患者 BRAF V600E 和 TERT 基因的突变率分别为 73.9% 和 1.8%, 其中 135 例 p53 基因突变率为 1.5%, 另外 180 例 RAS 家族和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol kinases 3CA, PIK3CA) 基因突变阳性率分别为 2.8% 和 0%。BRAF V600E 基因突变阳性的患者的癌灶直径较大 [(0.92 ± 0.58) cm vs (0.77 ± 0.62) cm,  $P < 0.05$ ], 发生局部侵犯的比例较高 (19.0% vs 10.8%,  $P < 0.05$ )。TERT 基因突变阳性患者与阴性患者比较, 年龄较大, 局部侵犯的比例较高, 肿瘤的分期较晚, AMES 风险分层和 MACIS 评分分层相对高危 (均  $P < 0.05$ )。结论 BRAF V600E 基因的突变率较高, TERT 和 RAS 等其他基因突变率较低。BRAF V600E 和 TERT 基因突变可能提示甲状腺乳头状癌的高侵袭性, 复发风险高危, 可以为甲状腺乳头状癌的复发风险评估和死亡风险分层提供参考。

**关键词:** 甲状腺乳头状癌; 基因突变; 预后

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-1692(2019)03-0239-06

## Association of gene mutations and clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma

Wang Chengchen, Xiang Dapeng, Li Zhiyu

(Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University

School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

Corresponding to: Li Zhiyu, E-mail: zrlizy@zju.edu.cn

**Abstract: Objective** To analyze the association of gene mutations and clinicopathologic features in papillary thyroid carcinoma, and to explore its influence on prognosis. **Methods** The clinical data of 391 patients with papillary thyroid cancer were retrospectively analyzed. The relationship between gene mutations [BRAF V600E, telomerase reverse transcriptase (TERT), RAS, p53, and phosphatidylinositol kinases 3CA (PIK3CA)] and clinicopathologic features [age, sex, tumor size, local invasion, lymph node metastasis, American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage, Age, Metastases, External infiltration, size (AMES) risk stratification, and Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, size (MACIS) score] was analyzed. **Results** The mutation rates of BRAF V600E and TERT genes in 391 patients were 73.9% and 1.8%. The mutation rate of p53 gene in 135 patients was 1.5%, and the mutation rates of RAS family and

收稿日期: 2019-03-24

DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.03.009

基金项目: 浙江省科技项目计划 (2017C33052)

作者简介: 王成晨 (1992-), 男, 浙江嘉兴人, 硕士生, 从事甲状腺癌临床研究

\* 通信作者 E-mail: zrlizy@zju.edu.cn

PIK3CA gene in 180 patients were 2.8% and 0%. Patients with BRAF V600E gene mutation had a larger diameter [ $(0.92 \pm 0.58)$  cm vs  $(0.77 \pm 0.62)$  cm,  $P < 0.05$ ] and a higher proportion of local invasion (19.0% vs 10.8%,  $P < 0.05$ ). Compared with patients without TERT gene mutation, patients with TERT gene mutation were older and have higher proportion of local invasion, more advanced stage of tumors and higher AMES risk stratification and MACIS score (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** BRAF V600E gene has a higher mutation rate, and TERT and RAS have lower mutation rate. BRAF V600E and TERT gene mutations may indicate high invasiveness and a high risk of recurrence of papillary thyroid carcinoma, which may provide a reference for recurrence risk assessment and death risk stratification of papillary thyroid carcinoma.

**Key words:** papillary thyroid cancer; gene mutation; prognosis

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤。在全球范围内,甲状腺癌的发病率正在逐年增加,已成为增长较快的实体肿瘤之一。在中国和韩国等国家,甲状腺癌的发病率在近40年内已经翻了数番。分化型甲状腺癌约占甲状腺癌的90%左右,其中甲状腺乳头状癌占很大的比例。其预后相对较好,10年生存率可达95%以上,但仍有少数患者预后不佳<sup>[1]</sup>。在这部分患者中,甲状腺乳头状癌表现出高度的侵袭性和高死亡率,其遗传背景及病理生理变化尚不清楚,其预后可能和性别、年龄、肿瘤大小、腺外浸润和远处转移等临床病理因素有关<sup>[2]</sup>。

随着分子生物学的发展,基因突变日益成为甲状腺癌相关领域的研究热门。研究发现,BRAF基因突变除和黑色素瘤以及结直肠癌等恶性肿瘤相关之外,与甲状腺癌的关系也十分密切<sup>[3]</sup>。除BRAF基因突变,RAS家族、p53基因和端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)基因等都参与甲状腺癌的发生和发展,影响其浸润、转移和复发等不同表现<sup>[4]</sup>。本研究拟分析甲状腺乳头状癌患者相关基因突变的类型和特点,探讨其基因突变与临床病理表现之间的关系,以期改进预后评估系统,并为甲状腺癌的个体化诊疗提供便利。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取于2016年12月至2017年9月在浙江大学医学院附属第二医院滨江院区普外科一病区住院行甲状腺癌根治手术、并经术后常规病理确诊为甲状腺乳头状癌的391例患者作为研究对象。其中男性96例,女性295例;年龄15~73岁,中位年龄43岁。所有患者均行BRAF和TERT基因突变检测,其中135例同时行p53基因检测,另外180例同时行RAS家族和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol kinases 3CA, PIK3CA)基因突变检测,基因检测由本院病理科完成。

### 1.2 方法

回顾性分析患者临床资料,统计其年龄、性别、是否合并结节性甲状腺肿或者桥本甲状腺炎、肿瘤大小(肿瘤最长直径)、是否多灶、是否有局部侵犯(包膜侵犯或者肌肉、神经和软组织等腺外浸润)、是否有淋巴结转移和是否有远处转移等因素,采用美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)肿瘤分期系统第8版对肿瘤进行分期<sup>[1]</sup>,采用甲状腺乳头状癌风险分层系统(Age, Metastases, External infiltration, size, AMES)及甲状腺乳头状癌评分系统(Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, size, MACIS)评估患者预后。分析相关基因突变与甲状腺乳头状癌临床病理表现的关系。

### 1.3 统计学分析

使用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料采用频数(百分比)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ ),组间比较采用 $t$ 检验。非正态分布的计量资料的比较用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

所有患者BRAF V600E和TERT基因的突变率分别为73.9%(289/391)和1.8%(7/391),TERT基因与BRAF V600E基因同时突变者仅6例。p53基因检测135例中仅2例突变,有1例同时有BRAF基因突变。另外180例患者RAS家族基因突变有5例,均和BRAF V600E基因突变共存,PIK3CA基因突变检测均为阴性(表1)。BRAF V600E基因突变阳性的患者与阴性患者比较,甲状腺乳头状癌癌灶直径较大,尤其是 $>0.5$  cm的肿瘤较多( $P < 0.05$ ),发生局部侵犯的比例较高( $P < 0.05$ )。BRAF V600E基因突变阳性和阴性患者在年龄、性别、合并疾病、多发性、淋巴结转移、肿瘤分期以及预后评估方面比

**表 1** BRAF V600E 基因突变与其他基因突变的关系 (例,%)

**Table 1** The association of BRAF V600E mutation and other gene mutations(case, %)

基因突变	BRAF V600E		P 值
	突变型	野生型	
TERT			0.777
突变型	6(2.1)	1(1.0)	
野生型	283(97.9)	101(99.0)	
RAS			0.554
突变型	5(3.5)	0(0.0)	
野生型	138(96.5)	37(100.0)	
p53			0.965
突变型	1(1.0)	1(3.1)	
野生型	102(99.0)	31(96.9)	
PIK3CA			-
突变型	0(0.0)	0(0.0)	
野生型	143(100.0)	37(100.0)	

注 TERT:端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase); PIK3CA:磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol kinases 3CA)

**表 2** BRAF V600E 和 TERT 基因突变与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系(例,%)

**Table 2** The association of BRAF V600E, TERT mutations and clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma (case, %)

临床病理特征	BRAF V600E			TERT		
	突变型(n=289)	野生型(n=102)	P 值	突变型(n=7)	野生型(n=384)	P 值
诊断年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	44 ± 13	42 ± 12	0.257	53 ± 15	43 ± 13	0.049
<55 岁	224(77.5)	86(84.3)	0.145	3(42.9)	307(79.9)	0.054
≥55 岁	65(22.5)	16(15.7)		4(57.1)	77(20.1)	
性别						
女	223(77.2)	72(70.6)	0.185	6(85.7)	289(75.3)	0.846
男	66(22.8)	30(29.4)		1(14.3)	95(24.7)	
合并结节性甲状腺肿	66(22.8)	22(21.6)	0.792	6(85.7)	1(14.3)	0.945
合并桥本甲状腺炎	63(21.8)	28(27.5)	0.246	7(100.0)	0(0.0)	0.308
癌灶直径( $\bar{x} \pm s$ , cm)	0.92 ± 0.58	0.77 ± 0.62	<0.01	1.17 ± 0.59	0.88 ± 0.59	0.094
≤0.3 cm	21(7.3)	19(18.6)	0.003	0(0.0)	40(10.4)	0.521
>0.3 ~ 0.5 cm	63(21.8)	25(24.5)		1(14.3)	87(22.7)	
>0.5 cm	205(70.9)	58(56.9)		6(85.7)	257(66.9)	
多发癌灶	77(26.6)	19(18.6)	0.106	3(42.9)	93(24.2)	0.489
局部侵犯	55(19.0)	11(10.8)	0.046	4(57.1)	62(16.1)	0.018
淋巴结转移	116(40.1)	37(36.3)	0.492	1(14.3)	152(39.6)	0.333
中央区转移	112(38.8)	35(34.3)	0.426	1(14.3)	146(38)	0.373
外侧区转移	23(8.0)	11(10.8)	0.384	0(0.0)	34(8.9)	0.883
AJCC 分期						
I 期	268(92.7)	96(94.1)	0.840	5(71.4)	359(93.5)	<0.01
II 期	16(5.5)	5(4.9)		0(0.0)	21(5.5)	
III 期	5(1.7)	1(1.0)		2(28.6)	4(1.0)	
IV 期	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	
AMES 分层						
低危	278(96.2)	100(98.0)	0.371	5(71.4)	373(97.1)	0.007
高危	11(3.8)	2(2.0)		2(28.6)	11(2.9)	
MACIS 评分( $\bar{x} \pm s$ )	4.11 ± 0.86	3.95 ± 0.75	0.095	5.00 ± 1.39	4.05 ± 0.81	0.058
≤6	279(96.5)	100(98.0)	0.450	5(71.4)	374(97.4)	0.004
>6	10(3.5)	2(2.0)		2(28.6)	10(2.6)	

较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ,表 2)。TERT 基因突变阳性患者相对于阴性患者而言年龄较大( $P < 0.05$ ),局部侵犯的比例也同样较高( $P < 0.05$ ),肿瘤的分期相对较晚( $P < 0.05$ ),AMES 风险分层和 MACIS 评分分层都相对高危(均  $P < 0.05$ ),另外在性别、合并疾病、肿瘤大小、多发性以及淋巴结转移等因素方面比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ,表 2)。p53 和 RAS 基因突变情况在各项临床病理因素方面比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ,表 3)。PIK3CA 基因突变阴性率为 100%。

### 3 讨论

多数甲状腺乳头状癌预后良好,10 年疾病特异性病死率 <5%。AJCC 分期系统阐述预后相关的因素,包括患者的年龄、肿瘤大小、侵袭性、淋巴结转移

表3 RAS 和 p53 基因突变与甲状腺乳头状癌临床病理表现的关系(例,%)

Table 3 The association of RAS, p53 mutations and clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma (case, %)

临床病理特征	RAS			p53		
	突变型(n=5)	野生型(n=175)	P 值	突变型(n=2)	野生型(n=133)	P 值
诊断年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	44 ± 11	45 ± 13	0.985	43 ± 23	44 ± 13	0.946
<55 岁	4(80.0)	131(74.9)	1.000	1(50.0)	109(82.0)	0.812
≥55 岁	1(20.0)	44(25.1)		1(50.0)	24(18.0)	
性别						
女	5(100.0)	133(76.0)	0.475	1(50.0)	104(78.2)	0.924
男	0(0.0)	42(24.0)		1(50.0)	29(21.8)	
合并结节性甲状腺肿	2(40.0)	44(25.1)	0.817	1(50.0)	29(21.8)	0.924
合并桥本甲状腺炎	2(40.0)	33(18.9)	0.545	1(50.0)	37(27.8)	1.000
癌灶直径( $\bar{x} \pm s$ , cm)	0.94 ± 0.27	0.91 ± 0.54	0.414	1.10 ± 0.14	0.86 ± 0.60	0.180
≤0.3 cm	0(0.0)	13(7.4)	0.352	0(0.0)	14(10.5)	0.602
>0.3 ~ 0.5 cm	0(0.0)	39(22.3)		0(0.0)	31(23.3)	
>0.5 cm	5(100.0)	123(70.3)		2(100.0)	88(66.2)	
多发癌灶	3(60.0)	44(25.1)	0.217	1(50.0)	37(27.8)	1.000
局部侵犯	0(0.0)	35(20.0)	0.588	1(50.0)	20(15.0)	0.710
淋巴结转移	2(40.0)	76(43.4)	1.000	1(50.0)	47(35.3)	1.000
中央区转移	2(40.0)	74(42.3)	1.000	1(50.0)	45(33.8)	1.000
外侧区转移	0(0.0)	14(8.0)	1.000	1(50.0)	11(8.3)	0.420
AJCC 分期						
I 期	5(100.0)	155(88.6)	0.725	2(100.0)	128(96.2)	0.962
II 期	0(0.0)	15(8.6)		0(0.0)	4(3.0)	
III 期	0(0.0)	5(2.9)		0(0.0)	1(0.8)	
IV 期	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	
AMES 分层						
低危	5(100.0)	166(94.9)	1.000	2(100.0)	131(98.5)	1.000
高危	0(0.0)	6(5.1)		0(0.0)	2(1.5)	
MACIS 评分( $\bar{x} \pm s$ )	4.01 ± 0.60	4.16 ± 0.89	0.906	4.24 ± 1.10	4.03 ± 0.78	0.575
≤6	5(100.0)	167(95.4)	1.000	2(100.0)	130(97.7)	1.000
>6	0(0.0)	8(4.6)		0(0.0)	3(2.3)	

与否、淋巴结转移的区域以及是否有远处转移。但是 AJCC 和类似的分期系统评估的可能只是患者死亡风险的一部分。因为有些因素未能纳入,比如组织学特征、远处转移灶的功能状态[如放射性碘的亲合力或氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描术(fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography, FDG-PET)的显影剂利用性]、关键分子标志物和对治疗的初始反应等。AJCC 分期系统不能完全预测复发的风险,有明显的局限性,因为随访监测和治疗的方法和强度都是由个体化的复发风险评估来指导的。有研究根据分化型甲状腺癌患者对初始治疗的反应进行动态分层,可以预测其复发以及疾病特异性死亡的风险<sup>[5]</sup>。

最近的指南中用来指导甲状腺乳头状癌复发风险分层的因素更为全面<sup>[1]</sup>。在这些因素中, BRAF 和 TERT 基因突变等分子标志物的作用尤为突出。BRAF V600E 突变可以导致 BRAF 蛋白激活,该蛋

白质是称为 RAS/促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导途径的一部分,可以使有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase, MEK)磷酸化,从而激活下游的细胞外信号转导酶(extracellular regulated protein kinases, ERK),并使其对上游失去负反馈调节的作用,导致 RAS/MAPK 途径持续激活,促进细胞不断增殖以及肿瘤的发生。BRAF V600E 在甲状腺乳头状癌中突变率约为 40% ~ 90%<sup>[3-4]</sup>,这种差异可能与研究对象人种不同和检测方法的差异等因素有关。本研究中甲状腺乳头状癌患者的 BRAF V600E 突变率为 73.9%,在诸多报道的范围中居于较高的水平,高于欧美国家,与日韩等国家的报道接近<sup>[6]</sup>。研究证明, BRAF V600E 突变与甲状腺乳头状癌的临床病理表现相关,如肿瘤大小、侵袭性和淋巴结转移等<sup>[3]</sup>。本研究中, BRAF V600E 基因突变阳性的患

者的癌灶直径较大 $[(0.92 \pm 0.58) \text{ cm vs } (0.77 \pm 0.62) \text{ cm}, P < 0.05]$ , 发生局部侵犯的比例较高 $(19.0\% \text{ vs } 10.8\%, P < 0.05)$ , 其在年龄、性别、合并疾病、多发性和淋巴结转移方面比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。研究发现, BRAF V600E 突变阳性患者的肿瘤复发和死亡率较阴性患者有增加<sup>[7-8]</sup>。但是这一结论还存在不小的争议。本研究中, 与 BRAF V600E 野生型患者比较, 突变型患者的 MACIS 评分有增高的趋势 $[(4.11 \pm 0.86) \text{ vs } (3.95 \pm 0.75), P = 0.095]$ , 其在肿瘤分期和 AMES 风险分层方面比较, 差异也均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

端粒酶是一种反转录酶, 可以利用 RNA 模板将端粒重复序列添加到染色体末端, 使染色体复制的能力不会逐渐退化, 这是癌细胞不断增殖的机制之一。TERT 基因与恶性肿瘤的发生、进展和侵袭相关, 在侵袭性甲状腺癌中突变率较高, 如广泛侵袭性滤泡状癌和甲状腺未分化癌<sup>[9]</sup>。TERT 基因在甲状腺乳头状癌中的突变率约 9%<sup>[9]</sup>。本研究中, TERT 基因的突变率仅 1.8%。TERT 基因突变阳性患者与阴性患者比较, 年龄较大, 局部侵犯的比例较高, 肿瘤的分期相对较晚, AMES 风险分层和 MACIS 评分分层相对高危(均  $P < 0.05$ )。TERT 突变型患者甲状腺乳头状癌的侵袭性相对较高, 肿瘤的复发风险也更为高危。研究报道, MAPK 通路激活和端粒酶激活之间可能存在协同相互作用, 可以促进肿瘤的侵袭进展。同时患有 BRAF V600E 和 TERT 基因突变的甲状腺乳头状癌患者的无进展生存期短于仅 BRAF V600E 突变的患者。这种基因双重突变的发生率约为 6%, 这和甲状腺乳头状癌疾病特异性病死率(约 5%)非常接近<sup>[10]</sup>。可惜的是, 本研究中 TERT 基因与 BRAF V600E 基因同时突变者仅有 6 例, p53 基因检测 135 例中仅 2 例突变。RAS 家族基因突变有 5 例, 均和 BRAF V600E 基因突变共存。PIK3CA 基因突变检测均为阴性。由于样本量有限, 无法进行统计学分析。此外本研究甲状腺癌患者的肿瘤分期较早(AJCC 分期 I ~ II 期患者占 98.5%), 可能与国家地区性质有关, 不排除研究病例的选择偏倚。

基于本研究的分析以及其他国内外的相关报道, BRAF 和 TERT 基因突变可以为甲状腺乳头状癌的复发风险和死亡风险分层提供重要参考, 用于指导其诊治和随访等多个环节, 不过仍需在临床实践中检验其可靠性<sup>[11]</sup>。

除预后评估, 基因检测也有助于明确诊断。传

统 B 型超声和 CT 等检查在鉴别甲状腺结节良恶性以及淋巴结转移方面具有一定的局限性, 便是术前诊断价值最高的细针穿刺活检, 也仍有 20% ~ 25% 的细胞学标本无法明确良恶性, 其中约 50% 的甲状腺结节术后常规病理确诊为恶性<sup>[12]</sup>。因此需要更加精准的检查诊断方法来提高术前诊断的准确性, 精准治疗避免医疗资源的浪费, 减少患者不必要的痛苦。BRAF V600E 等基因突变检测可以作为 B 型超声和甲状腺结节细针穿刺等检查的有力补充, 提高术前诊断的准确性。

现代医学倡导预防性、预测性、个体化和参与性的“4P”医疗模式。在未来, 甲状腺癌的诊疗将更为完善。针对每例患者制定个体化诊疗方案, 实现疾病预防的普及, 提供精准的分子诊断, 完成精细高质量的手术, 进行科学的危险分层和评估, 完善随访管理, 带来更好的治疗效果。

在本研究中, BRAF V600E 基因的突变率较高, TERT 和 RAS 等其他基因突变率较低。BRAF V600E 和 TERT 基因突变可能提示甲状腺乳头状癌的高侵袭性, 复发风险高危。BRAF V600E 和 TERT 基因检测可以为甲状腺乳头状癌的复发风险和死亡风险分层提供一定的参考, 需结合其他临床病理因素进一步评估。

#### 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] James F, Samuel W. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11): 1054-1067.
- [3] Tufano R, Teixeira G, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2012, 91(5): 274-286.
- [4] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma [J]. *Cell*, 2014, 159(3): 676-690.
- [5] Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association

staging system[J]. Thyroid,2010,20(12):1341-1349.

[6] Du LB, Wang YQ, Sun XH, et al. Thyroid cancer: trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang province, southeast China[J]. BMC Cancer, 2018,18(1):291.

[7] Kim TH, Park YJ, Lim JA, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer;a meta-analysis[J]. Cancer,2012,118(7):1764-1773.

[8] Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer[J]. JAMA,2013,309(14):1493-1501.

[9] Landa I, Ganly I, Chan TA, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer; higher prevalence in advanced forms of the disease [J]. J Clin Endocrinol Metab,2013,98(9):1562-1566.

[10] 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.

[11] Yarchoan M, LiVolsi VA, Brose MS. BRAF mutation and thyroid cancer recurrence [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(1):7-8.

[12] Negro R, Piana S, Ferrari M, et al. Assessing the risk of false-negative fine-needle aspiration cytology and of incidental cancer in nodular goiter[J]. Endocr Pract,2013,19(3):444-450.

### 第十届《实用肿瘤杂志》编辑委员会名单

(以姓氏汉语拼音为序)

- 特聘荣誉主编** 郑 树
- 特聘荣誉编委** 曹雪涛 董志伟 樊代明 高玉堂 谷铎之 顾建人 黄 强 李树玲 廖美琳 陆道培  
 陆士新 莫善兢 彭淑牖 邱蔚六 沈铭昌 孙 燕 汤钊猷 万德森 王红阳 吴金民  
 吴孟超 徐光炜 余应年 曾 毅 曾益新
- 主 编** 张苏展
- 副 主 编** 来茂德 秦叔逵 徐瑞华 邵志敏 孙伟劲(美国) 阎 云(中国台湾) 范伟民(美国)  
 袁 瑛(常务)
- 编 辑 委 员** 蔡 真 曹 江 晁 明 陈 坤 陈丽荣 崔焌辉 邓甬川 丁克峰 傅小龙 高永良  
 洪德飞 黄 建 黄忠诚 江泽飞 李 进 李民驹 梁 军 林茂芳 刘陶文 刘银坤  
 刘颖斌 刘云鹏 楼文晖 陆 舜 马胜林 毛伟敏 闵华庆 潘文胜 钱可大 钦伦秀  
 师英强 石一复 宋 鑫 王理伟 王胜资 王青青 王晓稼 王 新 魏启春 吴秉铨  
 吴 明 夏景林 谢 幸 熊 斌 徐林仙 徐 农 徐少明 薛卫成 杨迪生 叶招明  
 殷咏梅 殷正丰 余 海 余英豪 郁宝铭 曾昭冲 张 宏 张汝刚 张肇达 章士正  
 赵家宏 赵小英 周彩存 周建军 周志祥
- 通讯编辑委员** 白雪莉 陈 功 陈益定 顾艳宏 郭元彪 郝春芳 胡 跃 李 健 刘红利 邱 萌  
 孙立峰 孙凌宇 王风华 王六红 王宁菊 王 屹 吴 斌 杨 升 张敬东 张 俊  
 张小田 朱 辉 朱 骥 朱益民