

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.11.019

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240311.1447.008\(2024-03-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240311.1447.008(2024-03-11))

细针穿刺细胞学联合多基因检测在甲状腺结节诊断中的应用效果研究

倪艳颖,沈萍,姜忠彩[△]
(航空总医院病理科,北京 100012)

[摘要] **目的** 研究超声引导下细针穿刺标本中 BRAF、RAS、TERT 基因的表达特点及其在甲状腺结节术前诊断中的应用价值。**方法** 回顾性分析航空总医院甲状腺结节细针穿刺标本 537 例。每例标本的细胞涂片和液基细胞制片行巴氏染色,并依据 Bethesda 分级系统判读结果。穿刺组织采用实时荧光定量 PCR 分析基因突变情况。**结果** Bethesda I 类结节 65 例(12.10%),II 类 153 例(28.49%),III 类 84 例(15.64%),IV 类 9 例(1.68%),V 类 73 例(13.59%),VI 类 153 例(28.49%)。BRAF V600E 突变 220 例(40.97%),NRAS 突变 21 例(3.91%),KRAS 突变 6 例(1.12%),HRAS 突变 2 例(0.37%)。其中 BRAF V600E 与 KRAS 共突变 1 例。BRAF V600E 基因突变与患者细胞学诊断结果具有相关性($P < 0.05$);年龄较小者更易发生 BRAF V600E 突变($P < 0.05$);相较于女性患者,男性更易发生 BRAF V600E 突变($P < 0.05$);甲状腺左叶的结节更易发生 KRAS 突变($P < 0.05$)。**结论** 在甲状腺细针穿刺标本中,BRAF V600E 基因突变最常见,在 RAS 基因突变中 NRAS 突变居多。

[关键词] 甲状腺结节;细针穿刺细胞学;BRAF V600E 基因;RAS 基因

[中图法分类号] R581 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)11-1695-05

Study on application effect of fine needle aspiration cytology combined with multi-gene detection in diagnosis of thyroid nodules

NI Yanying, SHEN Ping, JIANG Zhongcai[△]

(Department of Pathology, Aviation General Hospital, Beijing 100012, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression characteristics of BRAF, RAS and TERT genes in ultrasound-guided fine needle aspiration specimens and their application value in the preoperative diagnosis of thyroid nodules. **Methods** A retrospective analysis was performed on 537 cases of fine needle aspiration specimens of thyroid nodules in the Aviation General Hospital. The cell smear and liquid-based cell section preparation from each specimen conducted the Papanicolaou's stain and the results were interpreted according to the Bethesda grading system. The gene mutation situation in punctured tissues was analyzed by real-time quantitative PCR. **Results** There were 65 cases (12.10%) of Bethesda class I nodules, 153 cases (28.49%) of class II, 84 cases (15.64%) of class III, 9 cases (1.68%) of class IV, 73 cases (13.59%) of class V and 153 cases (28.49%) of class VI. There were 220 cases (40.97%) of BRAF V600E mutation, 21 cases (3.91%) of NRAS mutation, 6 cases (1.12%) of KRAS mutation and 2 cases (0.37%) of HRAS mutation. Among them, there was BRAF V600E and KRAS co-mutation in 1 case. BRAF V600E gene mutation had the correlation with cytological diagnostic results ($P < 0.05$), BRAF V600E mutation was more likely to occur in younger ones ($P < 0.05$), and BRAF V600E mutation was more common in males than in females ($P < 0.05$). KRAS mutation was more likely to occur in nodules in the left lobe of the thyroid gland ($P < 0.05$). **Conclusion** BRAF V600E gene mutation is the most common among thyroid fine needle puncture specimens, and the NRAS mutation is in the majority for RAS gene mutations.

[Key words] thyroid nodules; fine needle aspiration cytology; BRAF V600E gene; RAS gene

甲状腺结节是内分泌系统最常见的症状之一,约 5% 的甲状腺结节为恶性,10%~30% 为不确定或可疑恶性结节。尽管大部分甲状腺乳头状癌生长缓慢,预后良好,但仍有部分患者病情进展迅速,易发生淋巴结转移^[1],因此术前的准确评估尤为重要。目前,术前诊断甲状腺结节最常用的方法是超声引导下细针穿刺活检^[2]。较无超声引导的细针穿刺细胞学检查而言,其定位准确,具有较高的灵敏度及准确率。但甲状腺细针穿刺的细胞结果存在一定的局限性,仍存在 19.7%~30.0% 的结节无法明确诊断^[3]。随着分子标志物研究的深入,基因突变分析在甲状腺结节的术前诊断中受到越来越多的重视。研究表明,甲状腺细针穿刺细胞学联合基于 PCR 技术的 BRAF V600E 基因检测可提高诊断准确率^[4]。此外,还有其他类型的基因突变在甲状腺肿瘤的发生、发展中起到重要作用,RAS 家族基因(包括 KRAS、NRAS、HRAS)突变是仅次于 BRAF V600E 的常见突变,其中 NRAS 基因突变最多^[5]。在侵袭性更强的甲状腺乳头状癌中常能检测到 TERT 驱动基因的突变^[6]。甲状腺癌的驱动基因突变除了与不同的病理亚型相关外,还有年龄特异性^[7]。然而,目前甲状腺结节中多种驱动基因的表达特点与年龄、性别及病理分型等的相关性数据较少。本研究回顾性分析 BRAF、RAS、TERT 等基因在超声引导下细针穿刺活检标本中的表达特点,并结合细胞学涂片和液基制片结果,评估多基因联合检测在甲状腺结节术前诊断中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2022 年 9 月在航空总医院进行超声引导下细针穿刺活检的 537 例患者作为研究对象。每例患者的穿刺组织均进行传统涂片、液基细胞制片及多基因联合检测。纳入标准:(1)首次进行超声引导下甲状腺细针穿刺检查;(2)术前未接受任何与甲状腺结节相关的辅助性治疗;(3)无用药过敏史。排除标准:(1)病变资料不全,不接受随访;(2)患有严重精神疾病或不配合检查;(3)处于妊娠期;(4)合并其他恶性肿瘤或凝血功能障碍。本研究经本院伦理委员会审核批准(HK2022-44)。

1.2 方法

1.2.1 细胞学涂片及薄层液基细胞制片结果

在超声引导下进行甲状腺细针穿刺。首先涂片 2 张,并立即于 95% 乙醇中固定。将穿刺物注入含有新柏氏细胞保存液(美国豪洛捷公司)的离心管中保存,采用膜式液基细胞自动制片进行制片。传统涂片和液基薄层制片行巴氏染色,并按照 Bethesda 分级系

统进行判读。细胞判读结果可分为 6 类:(1) I 级,标本无法诊断(ND)或不满意(UNS);(2) II 级,良性病变(BL);(3) III 级,意义不明确的细胞非典型性病变(AUS)或滤泡性病变(FLUS);(4) IV 级,滤泡性肿瘤(FN)或可疑滤泡性肿瘤(SFN);(5) V 级,可疑恶性肿瘤,包括可疑乳头状癌(SPTC);(6) VI 级,恶性肿瘤、乳头状癌(PTC)等。

1.2.2 多基因联合检测及结果判定

将液基制片剩余的穿刺物进行基因检测。核酸浓度测定使用 NanoDrop OneC 超微量紫外分光光度仪(美国赛默飞世尔科技公司),基因突变分析采用 ABI 7500 PCR 仪器(美国赛默飞世尔科技公司),以扩增阻滞突变系统多聚酶链式扩增(ARMS-PCR)进行检测,试剂盒为人类 KRAS/NRAS/BRAF 基因突变联合检测试剂盒和人类 TERT/HRAS 联合检测试剂盒(厦门艾德生物医药科技股份有限公司),覆盖 BRAF V600E、NRAS exon2/3 外显子的 3 个位点、KRAS exon2/3/4 外显子的 12 个位点、HRAS 61 号密码子的 6 个位点及 TERT 启动子。操作方法参照试剂盒说明书。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞学结果

患者年龄为 21~79 岁,中位年龄为 44 岁。男 149 例(27.75%),女 388 例(72.25%)。传统涂片和液基细胞制片经同一病理医师按照 Bethesda 分级系统判读。其中, I 级 65 例(12.10%),镜下见炎细胞、组织细胞及少量滤泡上皮细胞(见图 1A、B)。II 级 153 例(28.49%),高倍视野下可见大量红细胞、稀薄胶质及单层片状均匀分布的滤泡上皮细胞(见图 1C、D)。III 级 84 例(15.64%),可见增生的滤泡上皮细胞,细胞核略大,轻度拥挤,核膜不规则,可见少量核沟,未见明确核内包涵体(见图 1E、F)。IV 级 9 例(1.68%),有大量嗜酸性滤泡上皮细胞,可见微滤泡结构(见图 1G、H)。V 级 73 例(13.59%),大量滤泡细胞,细胞拥挤,核增大,不规则,可见核沟及个别核内包涵体(见图 1I、J)。VI 级 153 例(28.49%),可见大量拥挤的滤泡上皮,部分呈乳头状排列,细胞核增大,淡染,可见核沟和核内包涵体(见图 1K、L)。

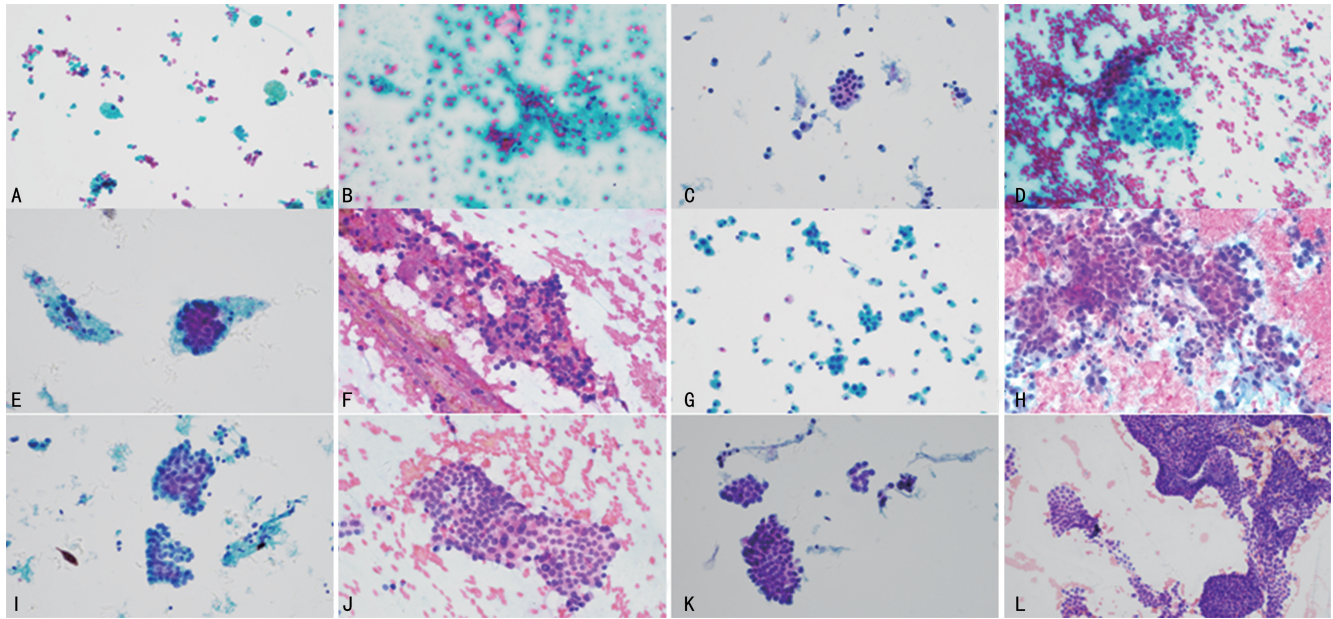
2.2 基因检测结果

所有纳入分析的样本中,BRAF V600E 突变 220 例,突变频率为 40.97%。RAS 基因突变 29 例,突变

频率为 5.40%；其中突变频率最高为 NRAS 3 号外显子，突变频率为 3.91% (21/537)；KRAS 2 号外显子突变频率为 1.12% (6/537)，HRAS 3 号外显子突变频率为 0.37% (2/537)。共检测到 1 例 BRAF 与 KRAS 的共突变。BRAF/KRAS/NRAS/HRAS/TERT 均未检测到突变者有 289 例 (53.82%)。

2.3 不同临床特征的各项突变情况比较

BRAF V600E 突变在性别、年龄、Bethesda 分级等方面比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；KRAS 突变在不同甲状腺部位方面比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；NRAS 突变在 Bethesda 分级 III 级的占比比较高 [7.14% (6/84)]，但与其他分级比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1、2。



A、C、E、G、I、K 为 I ~ VI 级的液基制片，巴氏染色；B、D、F、H、J、L 为 I ~ VI 级的细胞涂片，巴氏染色。

图 1 不同分级的巴氏染色液基制片及细胞涂片 (10×)

表 1 不同特征的 BRAF V600E、KRAS 突变情况比较 (n)

项目	n	BRAF V600E 突变				KRAS 突变			
		阴性	阳性	χ^2	P	阴性	阳性	χ^2	P
性别				8.593	0.003			0.940	0.759
男	149	73	76			147	2		
女	388	244	144			384	4		
年龄				40.692	<0.001			0.580	0.446
≤44 岁	275	126	149			271	4		
>44 岁	262	191	71			260	2		
部位				4.042	0.133			8.711	0.013
甲状腺左叶	232	143	89			228	4		
甲状腺右叶	294	165	129			293	1		
甲状腺峡	11	9	2			10	1		
Bethesda 分级				332.442	<0.001			8.725	0.121
I 级	65	64	1			62	3		
II 级	153	149	4			152	1		
III 级	84	61	23			83	1		
IV 级	9	9	0			9	0		
V 级	73	18	55			73	0		
VI 级	153	16	137			152	1		

表 2 不同特征的 NRAS、HRAS 突变情况比较(*n*)

项目	<i>n</i>	NRAS 突变				HRAS 突变			
		阴性	阳性	χ^2	<i>P</i>	阴性	阳性	χ^2	<i>P</i>
性别				0.169	0.681			0.496	0.481
男	149	144	5			148	1		
女	388	372	16			387	1		
年龄				0.012	0.913			2.107	0.147
≤44 岁	275	264	11			275	0		
>44 岁	262	252	10			260	2		
部位				0.471	0.790			0.071	0.965
甲状腺左叶	232	223	9			231	1		
甲状腺右叶	294	282	12			293	1		
甲状腺峡	11	11	0			11	0		
Bethesda 分级				16.374	0.060			5.038	0.411
I 级	65	64	1			65	0		
II 级	153	145	8			151	2		
III 级	84	78	6			84	0		
IV 级	9	7	2			9	0		
V 级	73	70	3			73	0		
VI 级	153	152	1			153	0		

3 讨 论

甲状腺结节可发生于任何年龄阶段。目前,临床对甲状腺结节评估常用 B 超、CT、核素显像等,但这些检查只能显示出病变形态,难以确定其性质。超声引导下细针穿刺活检可准确把握穿刺深度及方向,提高活检取材成功率,患者易于接受。传统细胞学涂片直接用乙醇固定,可保留细胞的近似结构及形态,但细胞丢失率高、红细胞过多、涂片不均匀及过度干燥等均会对诊断结果产生影响。液基薄层细胞学技术将穿刺物制成均匀单层的细胞薄片,可避免红细胞及胶质的干扰,但液基薄层制片对本组织结构形态的保存效果不及传统涂片,淋巴细胞分散。本研究采用超声引导下细针穿刺活检联合传统涂片和液基薄层制片,可提高甲状腺结节诊断准确性。

细针穿刺细胞学检查是术前判断甲状腺结节良恶性的重要手段,但仍存在 20%~30% 的结节难以确定其良恶性,其中包含 Bethesda 分级系统中的 III~V 级,这类结节难以定性为滤泡性肿瘤或恶性肿瘤,在诊断上具有一定的主观性和经验性^[8]。部分结节由于体积很小,不易被精确取样,会导致有效细胞量不足,无法明确诊断。相较于单独使用细胞学检查,术前联合 BRAF 600E 突变分析可明显提高甲状腺结节检测的准确性,尤其是具有不典型核特征的结节^[9]。本研究将穿刺针中剩余组织进行基因检测,采用扩增阻滞突变系统法,灵敏度较高,试验流程较短,便于质

量控制,1 次试验可完成多个基因检测,应用广泛。本研究中检测到的 BRAF V600E 突变,与之前研究中报道的阳性率吻合^[10]。BRAF V600E 突变在≤44 岁人群中的占比[54.18%(149/275)]高于>44 岁人群[27.10%(71/262)],差异有统计学意义($P < 0.05$),提示年龄较小者更易发生突变;BRAF V600E 突变在男性中的占比[51.01%(76/149)]明显高于女性[37.11%(144/388)],与其他文献报道相符^[11]。

对于性质不能确定的甲状腺结节,BRAF V600E 突变检测是目前实际临床工作中开展最广泛的分子分析。然而,多基因联合检测会对甲状腺结节患者的全程管理可能发挥更积极的作用^[12]。在甲状腺肿瘤中,RAS 基因是仅次于 BRAF V600E 的基因突变,其广泛存在于甲状腺滤泡癌和甲状腺乳头状癌的滤泡亚型中,在甲状腺乳头状癌的经典亚型中也会发生,被认为是对甲状腺癌的发展起重要作用的基因之一^[13]。在本研究中共检测到 RAS 突变 29 例,其中 NRAS 突变频率最高为 72.41%(21/29),这与以往的研究结果相似^[14]。本研究检测到 BRAF 与 KRAS 共突变 1 例。有研究表明,RAS 基因在肿瘤的发生、发展中发挥了重要作用,可导致肿瘤的侵袭性增加、预后更差及不良生存率^[15]。但也有很多研究报道,RAS 基因突变的甲状腺癌不具备较强的侵袭性,与淋巴结转移也无明显相关性^[16]。RAS 基因突变的预后价值存在争议,因此 RAS 突变分析不适合作为一个独立

预测因素。有研究提出,当患者存在 RAS 基因与 BRAF 共突变时,其恶性风险更高,预后更差^[17],RAS 基因的联合检测可为甲状腺结节的术前良恶性评估及治疗方案的选择提供帮助。

有研究报道,TERT 启动子突变会导致甲状腺肿瘤不良预后^[18]。相较于单突变,BRAF 600E 基因和 TERT 启动子的共突变会发挥协同作用,导致患者的生存曲线急剧下降^[19]。有文献提到,在良性的甲状腺结节中均未检测到 TERT 启动子突变,而在甲状腺癌结节中可以检测到,且与 BRAF V600E 联合检测之后,可明显提高对甲状腺结节的诊断灵敏度^[20]。本研究未检测到 TERT 突变,可能跟入组样本有关。

在甲状腺肿瘤中,常常会发生 BRAF V600E、RAS 及 TERT 等多基因的共突变,且往往都预示着较差的预后。因此,针对术前的甲状腺细针穿刺活检标本,细胞学及多基因联合检测有助于评价甲状腺结节的良恶性,也可为术后患者的预后及治疗提供更多有价值的参考信息。本研究存在一定的局限性,由于入组患者的手术信息不够全面,未能深入分析基因突变信息与淋巴结转移等临床特征的关系,这也是未来工作分析的重点。

参考文献

- [1] LIN P, HE R Q, HUANG Z G, et al. Role of global aberrant alternative splicing events in papillary thyroid cancer prognosis[J]. *Aging*, 2019,11(7):2082-2097.
- [2] 王也,姜睿盈,底锦熙,等. RAS、BRAF、TERT 基因在甲状腺细针穿刺样本中的表达特点[J]. *诊断病理学杂志*,2020,27(11):769-774.
- [3] BONGIOVANNI M, BELLEVICINE C, TRONCONE G, et al. Approach to cytological indeterminate thyroid nodules[J]. *Gland Surg*,2019,8(Suppl. 2):98-104.
- [4] WU Y, XU T, CAO X, et al. BRAF V600E vs. TIRADS in predicting papillary thyroid cancers in Bethesda system I, III, and V nodules[J]. *Cancer Biol Med*,2019,16(1):131-138.
- [5] RINGEL M D. New horizons: emerging therapies and targets in thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol Metab*,2021,106(1):382-388.
- [6] LIU J, LIU R, SHEN X, et al. The genetic duet of BRAF V600E and TERT promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer[J]. *Nucl Med*,2020,61(2):177-182.
- [7] WEI X, WANG X, XIONG J, et al. Risk and prognostic factors for BRAF V600E mutations in papillary thyroid carcinoma[J]. *Biomed Res Int*,2022,2022:9959649.
- [8] CIBAS E S, ALI S Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology[J]. *Thyroid*, 2009,19(11):1159-1165.
- [9] LI Y, WANG Y, LI L, et al. The clinical significance of BRAF V600E mutations in pediatric papillary thyroid carcinomas[J]. *Sci Rep*,2022,12(1):12674.
- [10] WANG Y, WU X, LI J, et al. Diagnostic performance of combination of ultrasound elastography and BRAF gene detection in malignant thyroid nodule: a retrospective study[J]. *Int J Exp Pathol*,2020,13(12):2962-2972.
- [11] 鲁涛,高洁,周良锐,等. 甲状腺癌 RAS/BRAF/TERT 基因突变与临床病理特征的关系[J]. *诊断病理学杂志*,2020,27(4):250-254.
- [12] MUKHTAR N, ALHAMOUDI K, ALSWAILEM M, et al. How do BRAF V600E and TERT promoter mutations interact with the ATA and TNM staging systems in thyroid cancer? [J]. *Front Endocrinol*,2023,14:1270796.
- [13] MINNA E, DEVECCHI A, PISTORE F, et al. Genomic and transcriptomic analyses of thyroid cancers identify DICER1 somatic mutations in adult follicular-patterned RAS-like tumors[J]. *Front Endocrinol*,2023,14:1267499.
- [14] HARAHAP A S, SUBEKTI I, PANIGORO S S, et al. Profile of BRAF V600E, BRAF K601E, NRAS, HRAS, and KRAS mutational status, and clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma in Indonesian national referral hospital[J]. *Appl Clin Genet*, 2023,16:99-110.
- [15] MEHRZAD R, NISHINO M, NUCERA C, et al. Invasive follicular variant of papillary thyroid cancer harboring the NRAS mutation Q61K and presenting with bone metastasis: a case report[J]. *Int J Surg Case Rep*,2017,38:180-184.
- [16] RAVELLA L, LOPEZ J, DESCOTES F, et al. Cytological features and nuclear scores: diagnostic tools in preoperative fine needle aspiration of indeterminate thyroid(下转第 1704 页)

- (6):639-643.
- [12] HATIRLI H, YASA B, YASA E. Microleakage and penetration depth of different fissure sealant materials after cyclic thermo-mechanic and brushing simulation[J]. *Dent Mater J*, 2018, 37(1):15-23.
- [13] CHO J S, COVEY D, ABDELMEGID F, et al. Effects of the preparation technique and type of material on the penetrability of sealants [J]. *Gen Dent*, 2015, 63(4):e18-22.
- [14] HAZNEDAROGLU E, MENTES A R, TANBOGA I. In vitro evaluation of microleakage under a glass ionomer surface protector cement after different enamel treatment procedures [J]. *Oral Health Dent Manag*, 2012, 11(1):16-22.
- [15] SINGH A, KONARK, PATIL V, et al. Comparative evaluation of occlusal pits and fissures morphology modification techniques before application of sealants: an in vitro study[J]. *Indian J Dent Res*, 2020, 31(2):247-251.
- [16] 刘芳. 2 种窝沟封闭术预防儿童龋病的效果评价[J]. *广东牙病防治*, 2016, 24(1):44-46.
- [17] 孙琦. 窝沟釉质成形封闭术的临床观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(10):1020-1021.
- [18] HASANUDDIN S, REDDY E R, MANJULA M, et al. Retention of fissure sealants in young permanent molars affected by dental fluorosis: a 12-month clinical study[J]. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2014, 15(5):309-315.
- [19] 林柳, 韦江平, 邝晓岚, 等. 不同封闭剂行儿童磨牙窝沟封闭效果比较[J]. *现代仪器与医疗*, 2017, 23(2):90-91, 102.
- [20] 何苗. 应用釉质成形术结合窝沟封闭术的临床效果观察[J]. *当代医学*, 2011, 17(16):20-21.
- [21] 朱宗霞, 廖燕. 恒磨牙早期窝沟龋 5 种充填方法的临床效果比较[J]. *西南医科大学学报*, 2020, 43(6):615-618.
- [22] 符恋, 顾明. 光固化流动树脂与传统窝沟封闭剂在窝沟封闭中的应用效果对比研究[J]. *中国美容医学*, 2022, 31(1):123-125.
- [23] 林萍. 光固化流动树脂在窝沟封闭治疗中的应用效果[J]. *医疗装备*, 2022, 35(18):104-106.
- [24] 曹慧珍, 束陈斌, 汪隼. 光固化封闭剂与光固化流体树脂窝沟封闭临床效果评价[J]. *上海口腔医学*, 2011, 20(5):545-547.
- [25] 闫文娟, 郑佳佳, 陈小贤. 释氟高流动树脂在儿童早期釉质龋窝沟封闭中的应用[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(5):911-914.
- [26] 贾翠玲, 贾爱玲, 肖菲. 釉质成形窝沟封闭术防龋效果的临床观察[J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(16):1919-1921.
- [27] BALAPRASANNAKUMAR. A comparison of enameloplasty sealant technique and conventional sealant technique: an in-vivo study[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2013, 5(Suppl. 1):69-72.
- [28] 俞畅, 葛立宏, 赵彦. 应用釉质成形术对年轻恒牙深窝沟治疗的临床研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2008, 22(1):76-78.

(收稿日期:2023-11-22 修回日期:2024-02-17)

(编辑:冯甜)

(上接第 1699 页)

- nodules with RAS or BRAF K601E mutations? [J]. *Cytopathology*, 2021, 32(1):37-44.
- [17] ZHAO L, WANG L, JIA X, et al. The coexistence of genetic mutations in thyroid carcinoma predicts histopathological factors associated with a poor prognosis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:540238.
- [18] MAO J, HUANG X, OKLA M K, et al. Risk factors for TERT promoter mutations with papillary thyroid carcinoma patients: a meta-analysis and systematic review[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:1721526.
- [19] 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.
- [20] CHUNG J H. BRAF and TERT promoter mutations: clinical application in thyroid cancer [J]. *Endocr J*, 2020, 67(6):577-584.

(收稿日期:2023-08-30 修回日期:2024-02-19)

(编辑:张芑捷)