

# 甲状腺癌的相关基因 BRAF、RET、RAS 研究新进展\*

王欣怡 综述,白俊文<sup>△</sup> 审校

(内蒙古医科大学附属医院甲状腺、乳腺外科,呼和浩特 010059)

**[摘要]** 针对甲状腺癌发病率逐年上升问题,基于大量国内外参考文献,对影响甲状腺癌的相关基因展开一系列研究分析,研究结果表明 BRAF、RET、RAS 相关基因是导致甲状腺癌发生、发展的主要因素,相关基因的类型、突变、重排等因素均对甲状腺癌有较大影响。本文就甲状腺癌的相关基因研究新进展展开综述,为临床诊断甲状腺癌提供决定性信息,为甲状腺癌患者的个体化治疗方案提供科学依据。

**[关键词]** 甲状腺肿瘤;BRAF;RET;RAS;突变

**[中图分类号]** R736.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)36-4631-04

甲状腺癌是内分泌肿瘤中最常见的一类病症,其发病率呈逐年上升趋势,已成为医学专家研究的热点之一。据国家癌症中心发布的最新统计,2017 年 2 月我国大、中、小城市甲状腺癌发病率分别为 28.9%、12.9%、7.8%,其已经严重威胁着人类的健康与生存。虽然甲状腺癌的发病机制及影响因素仍未明确,但随着研究人员多年的流行病学调查和临床试验研究已经发现许多基因与甲状腺癌的发生存在密切关系<sup>[1]</sup>。最近已有报道证实高分化的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer,PTC)有高达 97% 发生基因突变<sup>[2]</sup>。这些突变在术前细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy,FNAB)细胞学标本和手术后组织病理学检测中得到越来越多的认定。许多学者认为,微观和分子分析的协同使用注定要改变这种疾病的临床治疗<sup>[3]</sup>。而 BRAF、RET、RAS 相关基因控制着甲状腺癌的发生、发展,本文基于国内外参考文献,对甲状腺癌相关基因 BRAF、RET、RAS 研究新进展进行综述。

## 1 BRAF 基因对甲状腺癌的影响

**1.1 BRAF 基因突变的类型** BRAF 是丝氨酸苏氨酸蛋白激酶,属于高度致癌 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路,通路中 RAS 的直接效应是通过二聚化诱导其活化,同时 BRAF 磷酸化并激活 MEK,其又磷酸化并激活 ERK,BRAF 的已知效应是激活 ERK 后诱发下游转录因子的磷酸化,调控基因表达,使细胞骨架重构及调节细胞代谢,最终导致细胞转化和癌变<sup>[4]</sup>。最近,也发现了非编码效应物,如小分子 RNA 和长的非编码 RNA<sup>[5]</sup>。在 BRAF 基因突变类型中 T1799A 点突变所占比例较高,T1799A 点突变主要是位于第 15 外显子之上的第 1799 位核苷酸发生 T-A 的转换,造成蛋白质产物中第 600 位的缬氨酸(V)被谷氨酸(E)替代(命名为 V600E),且这种突变多数发生于 PTC 中,同时 T1799A 突变也成为甲状腺癌分子生物学专家研究最多的一种突变类型,BRAF<sup>K601E</sup>,

AKAP9-BRAF,BRAFV600E+K601del 和 BRAFV 599ins 等突变类型为少见的 BRAF 基因突变类型<sup>[6]</sup>。

**1.2 BRAF 基因的突变率** BRAF 基因在人类癌症发生中起着主控作用,所有癌症病例中携带 BRAF 基因突变所占比例约 7%,其中 PTC 占 30%~50%。最常见的突变是 V600E(90% 的病例),V 转化为赖氨酸(V600K,5%~10% 的病例)的核苷酸,或 V 转化为其他氨基酸(V600A/D/G/L/M/Q/R,约 5% 的病例)。甲状腺癌中 BRAF 基因的高突变率及特异性表明 BRAF 基因突变对甲状腺癌发病初期阶段尤为重要。根据文献报道,在所有恶性肿瘤中 BRAF V600E 突变率为 7%~9%,其中黑色素瘤中 BRAF 突变率近 60%,居于首位<sup>[7-11]</sup>,在 PTC 中突变率也较高。由于检测手段、测序方法和基因获取等因素的差异,BRAF V600E 突变率也存在差异,波动于 31.3%~86.1%<sup>[12]</sup>。虽然在 PTC 患者中 BRAF V600E 基因突变率很高,平均可达到 40%,但在甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma,PTMC)中,其突变率明显降低<sup>[13]</sup>,甚至有大量文献报道指出,在直径小于 5 mm 的 PTMC 中,BRAF V600E 突变率仅为 18%<sup>[14-16]</sup>。在甲状腺癌 BRAF V600E 基因突变检出率方面,以 PTC 最常见,为 29%~83%,还有文献报道可高达 52%~87%<sup>[17]</sup>。BRAF V600E 基因突变在散发型 PTC 中常见,而在甲状腺癌的其他病理类型及甲状腺良性结节瘤中罕见。XING 等<sup>[18]</sup>总结了 2003—2005 年 29 项科研项目中确诊的甲状腺癌患者 180 例,甲状腺良性结节 542 例,在 PTC 患者中 BRAF V600E 基因的突变率为 44%,而在甲状腺滤泡状癌及良性结节中均无 BRAF V600E 基因突变。所以,存在 BRAF 基因变异的甲状腺癌更具有侵袭性,颈淋巴结转移的症状更易发生。

**1.3 BRAF 基因突变对甲状腺癌的诊断、治疗及预后的判断应用价值** 甲状腺结节是 1 种常见的疾病,

\* 基金项目:内蒙古自治区卫生和计划生育委员会科研计划项目(201702093)。 作者简介:王欣怡(1992—),在读硕士,主要从事甲状腺、乳腺肿瘤研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:baijw2001@163.com。

随着医疗设备的提高及超声检查应用的普及,其检出率达 19%~67%<sup>[19]</sup>。绝大多数甲状腺结节是良性病变,通常无需治疗,仅甲状腺结节是恶性时需要进一步诊断及治疗。然而通常情况下甲状腺恶性病变与良性病变很难鉴别,患者容易被漏诊。因此,尽早鉴别甲状腺结节是否已经发生癌变对临床诊断具有极大的科学意义。目前,临床上广泛采用评价甲状腺结节的细胞学检查手段为甲状腺 FNAB,手术前使用 FNAB 检测 BRAF 基因突变来评估是否发生恶性病变,同时 FNAB 也是检验甲状腺肿瘤是否扩散和淋巴结是否转移的一种高效新手段,该手段得到的病例与其临床病理结果较差的 PTC 标本呈明显的相关性趋势<sup>[20]</sup>,基于该手段进行检查,能够大大提高鉴别良恶性结节的准确性,但 FNAB 本身具有局限性。具有 BRAF 基因突变侵袭特性的甲状腺癌,表现出临床分期更差,同时有进展为未分化或间变性癌的特性。因此,大多数专家学者将 BRAF 基因突变作为 1 个独立的因素来评估甲状腺癌的预后<sup>[21]</sup>。在良性甲状腺病变中 RAS 突变、RET/PTC 重排和 PAX8 用 PPAR $\gamma$  融合均可以检测出来,但由于 BRAF 基因的特异性,极有可能成为诊断甲状腺癌的指标<sup>[22]</sup>。通过 BRAF 基因突变检测可以大大增加 FNAB 检测的准确性。更重要的是,普通的 FNAB 与 BRAF 基因突变研究相结合能够加大甲状腺癌的手术前风险评估及预后的预测准确性<sup>[23]</sup>。

## 2 RET 基因对甲状腺癌的影响

### 2.1 RET 基因突变的类型

RET 基因位于人体染色体 10q11,含 21 个外显子,RET 基因外显子 8、10、11、13、14、15、16 均可以发生突变,其中突变比例最高的为 16 号外显子<sup>[24]</sup>。RET 基因全长约为 60 kb,编码的产物为跨膜酪氨酸激酶受体,其配体为神经胶质细胞系源性的神经营养因子,包括 PSP persephin、ART urtimin、N1N neurturin 和 GDNF 4 种类型,该受体结构成分与胰岛素受体、表皮生长因子等结构相似,并存在于滤泡旁细胞中。大量实验研究显示,超过 85% 的甲状腺癌患者存在 RET 基因重新组合,其与 PTC 之间有着密切的联系,可作为特异性基因。RET 基因重组发生在甲状腺肿瘤早期阶段,其机制为:RET 基因成分中的酪氨酸激酶域融合于多种异源基因的 5'-末端,从而提高了酪氨酸激酶的活性,激活 MAPK 通路,MAPK 信号通路的激活对癌细胞的分裂、凋亡过程至关重要。在 15 种 RET/PTC 重组中,最多见的是 RET/PTC1 与 H4 融合和 RET/PTC1 与 II 融合形成的 RET/PTC3,占全部突变的 85% 以上,其中又以 RET/PTC1 型相对常见<sup>[25]</sup>。经过大量研究探索,RET 基因重新排列与电离辐射史、年龄及性别等显著相关<sup>[26]</sup>。电离辐射史中年龄小于 18 岁与 RET/PTC3 关联密切;在未接受电离辐射人群中,女性患者较男性患者更易表现出 RET/PTC1 阳性。

### 2.2 RET 基因的突变率

大量文献显示,在 PTC 中

RET 重排突变的发生率差异性较大,早期报道的高发生率似乎仅存在于一些西方欧洲国家低于 18 岁的少年并伴有辐射史。在西方许多国家,成年人 PTC 中 RET 重组突变的发生率在 5%~59%,尤其在白俄罗斯等曾有辐射暴露史的地区,其突变率高达 70%~85%,而日本小于 10%,沙特阿拉伯小于 3%<sup>[27]</sup>。通过研究分析,27 例无明确辐射暴露史中国成人 PTC 患者的癌组织中,有 15 例检出 RET 突变体,阳性率大于 50%,与中国台湾地区(55%)几乎一致<sup>[28]</sup>。由此可见,RET 突变在我国 PTC 患者中是较为常见的因素之一。也有文献显示 RET 基因发生重排在 PTC 患者中频率波动在 5%~84%<sup>[29]</sup>。通过对 76 例 PTC 患者进行试验研究,最终发生 RET 基因重排的概率为 60.5%(46/76),这个结果与其他国家的试验结果相近,试验中发现了病例有 RET 基因重排的多种形式共存的现象,且比例可达 39.5%(30/76),此前德国试验研究报道在 PTC 患者中,RET 基因多种重排形式共存极为少见,而在中国人群中 RET 重排多种形式共存的情况相对多见。可证明在 PTC 中存在 RET 基因重排时,也许就是病灶克隆的现象,但其生物学意义及特征还需要进一步研究。

### 2.3 RET 基因突变对甲状腺癌的诊断、治疗及预后的判断应用价值

以往的研究发现中国人群的 RET 基因重排发生率很低,有学者在试验中选择 63 例中国 PTC 患者进行 RET 基因筛查,发现仅有 1 例患者出现 RET 基因重排。而现阶段研究已证实上述数据不足以解释 RET 基因重组发生率的差异,由于 Southern 印迹杂交法、反转录聚合酶链反应法等实验方法不同,得出 RET 基因重组发生率也存在显著差异。虽然目前尚无足够证据证实术前应用 FNAB 测定技术检测 RET 基因重排对改善手术方式是否有效,但抑制 RET 蛋白酶活性的相关药物可用来治疗 PTC。在甲状腺癌的多种病理类型中,RET 基因的突变对甲状腺髓样癌(myeloid thyroid carcinoma, MTC)的患者影响较大,而滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)及甲状腺未分化癌(ATC)次之,且相对较少,因此对 MTC 患者应用家庭性甲状腺髓样癌(FMTC)技术对 RET 基因突变进行筛查及诊断具有特殊意义。通过 DNA 的扩增、整合及 DNA 单链多态性的研究已为甲状腺髓样癌患者的诊断提供了安全有效的 DNA 检测方法,若能通过基因检测技术检测到 RET 基因突变,可对检测阳性患者给予长期随访或进行甲状腺腺叶预防性切除术。有研究已证实 RET 基因重排与多发性内分泌腺肿瘤综合征(MEN) II 型(II a 和 II b)也存在密切联系<sup>[30]</sup>。还有研究发现,存在 RET 基因突变的 PTC 患者发生转移性及预后不良的可能性相对较大,然而另有研究证明 PTC 的临床预后与 RET 的表达并无联系<sup>[31]</sup>。

## 3 RAS 基因对甲状腺癌的影响

### 3.1 RAS 基因突变的类型

RAS 基因是一种原癌

基因,仅次于 BRAF 基因的热门研究对象,早期是从 Harvey、Kirsten 两株大鼠肉瘤病毒中克隆出来的转化基因,被称为 HRAS 和 KRAS,另一种相似的基因是在人神经母细胞瘤 DNA 感染 NIH3T3 细胞时发现的与 RAS 类似的基因,被称为 NRAS,它们分别定位在 11、12 和 1 号染色体上<sup>[32]</sup>。RAS 癌基因编码 G 蛋白样的信号传导蛋白,其产物 p21 蛋白,相对分子质量为 21 000。能够结合并水解鸟苷三磷酸的 p21 蛋白位于细胞膜内侧,作为中间介质将信号转导通路中酪氨酸激酶与丝裂原活化蛋白激酶有效结合,能够调节细胞增殖、分化和凋亡过程<sup>[33]</sup>。鸟苷三磷酸酶活性丧失的 RAS 基因能够造成生长信号失去控制而持续释放最终形成癌变<sup>[34]</sup>。

**3.2 RAS 基因的突变率** 大量研究结果表明 RAS 基因的突变率在 FTC 中为 57%,PTC 中为 21%,并以 NRAS61 的突变占优势<sup>[35]</sup>。FUKAHORI 等<sup>[36]</sup>研究发现 30%甲状腺腺瘤有 RAS 基因突变,57%的 FTC 患者有 RAS 基因突变,尤其是 NRAS\_Q61R; RIVERA<sup>[37]</sup>研究滤泡型甲状腺乳头状癌发现 36%的非浸润性癌中存在 RAS 突变,浸润性癌中仅 10%突变。JANG 等<sup>[38]</sup>也对 RAS 基因与 FTC 进行了研究,主要研究 RAS 与此类型远处转移风险及预后的关系,发现远处转移者 RAS 突变率为 61%,其突变类型均是 NRAS61 突变。

**3.3 RAS 基因突变对甲状腺癌的诊断、治疗及预后判断的应用价值** 一些研究显示甲状腺癌的外侵行为、远处脏器转移和不良预后可能与 RAS 基因突变有关联。XING 等<sup>[39]</sup>研究发现 RAS 基因突变与肿瘤去分化生长,肿瘤瘤体过大,侵犯血管生长,远处器官转移,生存率下降相关,同时分析发现 RAS 基因突变与远处转移器官位置的关系,通过实验得出发生单部位器官远处转移突变率比多器官远处转移的 RAS 突变率高,从而证明 NRAS61 可能成为预测远处转移风险的工具。RAS 基因的突变不仅仅在 PTC 中发现,也可在甲状腺其他肿瘤类型及其他组织肿瘤中发现。在 FTC 患者中,RAS 突变发生率较低,其临床价值还需要大量的实验证明。FTC 患者肿瘤的失分化及进展均与 RAS 突变有关,RAS 突变和肿瘤转移也存在密切联系,特别是骨骼发生转移,除了 FTC 和 PTC 外,RAS 基因突变在一些良性滤泡腺瘤中也可见到,因此对 FTC 的诊断并无特异性,用于良恶性肿瘤的鉴别还存在很大困难。RAS 突变可对滤泡腺瘤发展成腺癌具有一定监测作用,以及对有失分化倾向的肿瘤起到监督作用,如若腺瘤检测到 RAS 阳性,则该腺瘤不适合继续观察,应给予手术切除以防恶变。以往的研究显示,对于甲状腺实性结节的术前 FNAB 技术对确定肿物病理类型具有很大意义,而 RAS 的检测也为细胞学阴性或诊断不明确的患者提供了补充诊断<sup>[40]</sup>。

#### 4 小 结

回顾大量国内外文献可以得出结论,相关基因突

变及多个基因联合叠加作用是甲状腺癌发生、发展的重要因素之一。通过甲状腺癌的相关基因 BRAF、RET、RAS 检测,能够早期对甲状腺结节良恶性进行判断,特别是针对 PTC,能够有效地避免性质不确定的甲状腺结节腺叶切除,减少了甲状腺疾病患者的有创操作检查,从而在一定程度上提高了患者的生活质量。目前基因检测技术发展迅速,通过对甲状腺癌相关基因 BRAF、RET、RAS 的检测,为甲状腺癌的诊断、治疗及预后判断提供了决定性的向导,同时甲状腺癌患者个体化治疗也将迈进一大步。

#### 参考文献

- [1] CHEN W Q,ZHENG R S,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma [J]. cell,2014,159(3):676-690.
- [3] ALZHRANI A S,ALSAADI R,MURUGAN A K,et al. TERT promoter mutations in thyroid cancer[J]. Horm Cancer,2016,7(3):165-177.
- [4] LAVOIE H,THERRIEN M. Regulation of RAF protein kinases in ERK signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2015,16(5):281-298.
- [5] FLOCKHART R J,WEBSTER D E,QU K,et al. BRAF V600E remodels the melanocyte transcriptome and induces BANC1 to regulate melanoma cell migration[J]. Genome Res,2012,22(6):1006-1014.
- [6] CANTWELL-DORRIS E R,O'LEARY J J,SHEILS O M. BRAF V600E:implications for carcinogenesis and molecular therapy[J]. Mol Cancer Ther,2011,10(3):385-394.
- [7] SHI R L,QU N,LIAO T,et al. Relationship of body mass index with BRAF (V600E) mutation in papillary thyroid cancer[J]. Tumor Biol,2016,37(6):8383-8390.
- [8] VIRK R K,VAN DYKE A L,FINKELSTEIN A A,et al. BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype-phenotype correlation[J]. Mod Pathol,2013,26(1):62-70.
- [9] HOWELL G M,CARTY S E,ARMSTRONG M J,et al. Both BRAF V600E mutation and older age ( $\geq 65$  years) are associated with recurrent papillary thyroid cancer[J]. Ann Surg Oncol,2011,18(13):3566-3571.
- [10] LANG B H,CHAI Y J,COWLING B J,et al. Is BRAF (V600E) mutation a marker for central nodal metastasis in small papillary thyroid carcinoma? [J]. Endocr Relat Cancer,2014,21(2):285-295.
- [11] FUGAZZOLA L,PUXEDDU E,AVENIA N,et al. Correlation between BRAF V600E mutation and clinicopathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italian study and review of the literature[J]. Endocr Relat Cancer,2006,13(2):455-464.
- [12] YANG L B,SUN L Y,JIANG Y,et al. The clinicopathological features of BRAF mutated papillary thyroid cancers in Chinese patients[J]. Int J Endocrinol,2015,2015:

- 642-646.
- [13] COSKUN A K. The significance of BRAF V600E mutation and preoperative ultrasound for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *World J Surg*, 2016, 40(3):759-760.
- [14] CHEN Y F, SADOW P M, SUH H, et al. BRAF (V600E) is correlated with recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review, multi-institutional primary data analysis, and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(2): 248-255.
- [15] TALLINI G, DE BIASE D, DURANTE C, et al. BRAF V600E and risk stratification of thyroid microcarcinoma: a multicenter pathological and clinical study [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(10):1343-1359.
- [16] SUN Y, SHI C L, SHI T F, et al. Correlation between the BRAF(v600E) gene mutation and factors influencing the prognosis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(12):22525-22528.
- [17] MIN H S, LEE C, JUNG K C. Correlation of immunohistochemical markers and BRAF mutation status with histological variants of papillary thyroid carcinoma in the Korean population[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(4): 534-541.
- [18] XING M Z, ALZHRANI A S, CARSON K A, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer [J]. *JAMA*, 2013, 309(14):1493-1501.
- [19] 罗健, 田莉, 陈淑媛. 高频彩超对儿童肠系膜淋巴结炎的诊断价值和临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(11):831-832.
- [20] XING M Z, CLARK D, GUAN H X, et al. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18):2977-2982.
- [21] MCLEOD D S, SAWKA A M, COOPER D S. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2013, 381(9871):1046-1057.
- [22] ROSARI R M, CAMPENÍ A, BALDARI S, et al. What is new on thyroid cancer biomarkers[J]. *Biomarker Insights*, 2008, 3:237-252.
- [23] 牛卫. 甲状腺乳头状癌 BRAF 基因突变及表达的临床意义研究[D]. 杭州:浙江大学, 2008.
- [24] KUMARASAMY V M, SHIN Y J, WHITE J, et al. Selective repression of RET proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma by a natural alkaloid berberine [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1):1-13.
- [25] MANXHUKA-KERLIU S, DEVOLLI-DISHA E, GERXHALIU A, et al. Prognostic values of thyroid tumours[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2009, 9(2):111-119.
- [26] 只璟泰, 郑向前, 高明. 甲状腺癌相关基因研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(12):951-955.
- [27] LEE C H, HSU L S, CHI C W, et al. High frequency of rearrangement of the RET proto-oncogene (RET/PTC) in Chinese papillary thyroid carcinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83:1629-1632.
- [28] TAVARES C, MELO M, CAMESELLE-TEIJEIRO J M, et al. Endocrine tumors: genetic predictors of thyroid cancer outcome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(4): R117-126.
- [29] KJELLMAN P, LEAROYD D L, MESSINA M, et al. Expression of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinoma and its correlation with clinical outcome [J]. *Br J Surg*, 2001, 88(4):557-563.
- [30] 蔡洁. 多发性内分泌腺瘤病 2 型的临床及遗传学研究[D]. 上海:上海交通大学, 2013.
- [31] PRESCOTT J D, ZEIGER M A. The RET oncogene in papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2015, 121(3): 2137-2146.
- [32] 郑荣秀, 方佩华, 吕枚. 甲状腺乳头状癌患者 ret 基因重排突变[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(2):106-109.
- [33] 吴远昊, 张守鹏. RAS 基因突变在甲状腺癌中的研究进展[J]. *中国医学工程*, 2012, 20(8):185-186.
- [34] 唐颖, 崔全才. 甲状腺癌相关基因研究进展[J]. *诊断病理学杂志*, 2010, 17(5):386-389.
- [35] GOUTAS N, VLACHODIMITROPOULOS D, BOUKA M, et al. BRAF and KRAS mutation in a Greek papillary and medullary thyroid carcinoma cohort[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(1A):305-308.
- [36] FUKAHORI M, YOSHIDA A, HAYASHI H, et al. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort [J]. *Thyroid*, 2012, 22(7):683-689.
- [37] RIVERA M, RICARTEFILHO J, KNAUF J, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(9): 1191-1200.
- [38] JANG E K, SONG D E, SIM S Y, et al. NRAS codon 61 mutation is associated with distant metastasis in patients with follicular thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2014, 24(8):1275-1281.
- [39] XING M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(3):184-199.
- [40] THEOHARIS C G, SCHOFIELD K M, HAMMERS L, et al. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution[J]. *Thyroid*, 2009, 19:1215-1224.

(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-08-01)