

甲状腺乳头状癌中 BRAF^{V600E} 与 TERT 启动子联合突变的研究进展

刘英 李敏 钱秋琴 文鹏 石峰

中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院、湖南省肿瘤医院核医学科,长沙 410006

通信作者:石峰, Email: smsm3028@sina.com

【摘要】 甲状腺乳头状癌(PTC)是甲状腺癌最常见的病理类型,其发病率在全球范围内迅速增长。V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌同源体 B1 基因(BRAF)^{V600E} 突变和端粒酶逆转录酶(TERT)启动子突变是 PTC 最常见的分子标志物,越来越多的研究发现两者联合突变在 PTC 的侵袭及预后中具有协同作用。该文对 BRAF^{V600E} 与 TERT 启动子联合突变在 PTC 中协同作用的最新研究进展进行综述。

【关键词】 甲状腺肿瘤;突变;原癌基因蛋白质 B-raf;端粒酶;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.013

Research progress of BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations coexistence in papillary thyroid cancer

Liu Ying, Li Min, Qian Qiuqin, Wen Peng, Shi Feng

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410006, China

Corresponding author: Shi Feng, Email: smsm3028@sina.com

【Abstract】 Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common pathological type of thyroid cancer, and its morbidity raises rapidly in the global world. V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)^{V600E} mutation and telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations are the most common molecular markers of PTC. Nowadays, more and more studies find that the coexistence of BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations plays a synergistic role in the invasion and prognosis of PTC. This article reviews the recent advance in the synergism of BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations in PTC.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Mutation; Proto-oncogene proteins B-raf; Telomerase; Trends

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.013

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)因其发病率在全球范围内急剧增加而受到广泛关注^[1]。PTC 是一类具有高度遗传特性的恶性肿瘤^[2],目前与 PTC 有关的基因组学研究越来越多,包括受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RET)/PTC、V-raf 鼠肉瘤滤过性病毒致癌同源体 B1 (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)、大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)、维甲酸受体 β (nuclear retinoic acid receptor beta, RAR β)、第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)、端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)、配对盒基因 8 抗原(paired box gene 8, PAX8)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、微小 RNA (microRNA, miRNA)和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)等。其中,BRAF^{V600E} 突变是 PTC 最常见的基因突变类型(突变率为 31.3%~86.1%),其诊断特异性高达 100%,灵敏度达 85.1%^[3]。该位点突变引起 PTC 的主要机制是通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路来促进细胞增殖和癌变^[4]。此外,BRAF^{V600E} 突变还与 PTC 的恶性临床病理特征(如发病年龄、肿瘤大小、多灶性、腺外侵犯、淋巴结转移、TNM 分期)和不良预后(复发和死

亡)密切相关^[5-6],因此 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》(简称 2015 版《指南》)将 BRAF^{V600E} 突变与肿瘤大小、腺外侵犯等特征相结合纳入术后复发风险评估体系^[7],但由于 BRAF^{V600E} 突变预测 PTC 复发的灵敏度(65%)及阳性预测值(25%)较低,其作为独立因素评估复发风险的价值仍存在争议。除 BRAF^{V600E} 突变外,TERT 启动子 C228T 和 C250T 位点突变被认为是另外的与 PTC 不良预后相关性较强的分子标志(突变率为 7.5%~27%)^[8],上述突变会导致启动子的转录活性增强,从而促进癌症发生,且具有 TERT 启动子突变的 PTC 患者在临床病理中表现为年龄偏大、肿瘤组织较大、更易发生肿瘤腺外侵犯和远处转移、TNM 分期晚、复发率和死亡率相对较高^[9]。2015 版《指南》虽提及 TERT 突变阳性且病灶直径大于 1 cm 的 PTC 患者复发风险达 40%以上^[7],但因证据相对较少未将其纳入复发风险评估系统,国内相关指南也暂未将其作为指导 PTC 诊疗的指标^[10]。

越来越多的研究发现 BRAF^{V600E} 和 TERT 启动子联合突变在 PTC 的侵袭及预后中有协同作用,这种协同作用对 PTC 的侵袭和预后判断有重要价值,可能成为更准确的 PTC 不良预后评估的分子诊断指标^[11]。本文对 BRAF^{V600E} 和 TERT 启动子联合突变在 PTC 临床病理特征和预后中的协同作用进

行综述。

一、BRAF^{V600E}突变与 TERT 启动子突变的关系

多项研究证实 PTC 中 BRAF^{V600E}突变与 TERT 启动子突变间存在正相关关系^[8,12-27]。Liu 等^[8]发现 TERT 启动子 C228T 突变在 BRAF^{V600E}突变阳性和阴性的 PTC 中分别占 18.3% (19/104) 和 7.2% (11/153), 差异有统计学意义 ($P=0.0094$); 而 BRAF^{V600E}突变在 TERT C228T 突变阳性和阴性的 PTC 中分别占 63.3% (19/30) 和 37.4% (85/227), 差异也有统计学意义 ($P=0.0094$)。这一现象表明可能存在两者共同突变的趋势, 其共同突变发生率达 7.4% (19/257)。Sun 等^[14]对 455 例中国 PTC 患者进行研究, 发现 19 例 TERT 启动子突变阳性患者中有 18 例 (94.7%) 同时携带 BRAF^{V600E}突变; 在 BRAF^{V600E}突变阳性和阴性的 PTC 样本中, TERT 启动子突变的发生率分别为 5.5% (18/328) 和 0.9% (1/106; $P<0.05$), 与上述结论一致。另有 3 篇 Meta 分析也表明 2 种突变间存在正相关关系^[24-26]。然而, 有 5 项研究发现 BRAF^{V600E}突变与 TERT 启动子突变并不相关^[28-32]。Lee 等^[32]对 207 例韩国 PTC 患者进行研究发现 TERT C228T 突变在 BRAF^{V600E}突变阳性和阴性患者中的发生率分别为 15.4% (27/175) 和 9.4% (3/32); 而 BRAF^{V600E}在 TERT C228T 突变阳性与阴性患者中的发生率分别为 90.0% (27/30) 和 83.6% (148/177), 2 种突变不相关 ($P=0.584$)。还有 1 项研究发现两者呈负相关^[33]。笔者发现在两者呈正相关的研究中, 除去 2 项样本量极少的研究^[17-18], 其余 12 项研究^[8,11-16,19-23]中联合突变率为 2.8%~9.8%, 平均突变率为 6.0%, 中位突变率为 6.9%; 3 项纳入了大样本研究的 Meta 分析示联合突变率分别为 7.7%、5.8%、6.5%^[24-26]; 而结果为不相关的研究中, 突变率浮动较大 (3.2%~28%); 还有 1 项负相关的研究中突变率最小 (2.0%)^[33], 出现上述差异的原因可能是 PTC 患者的样本选择不均衡及可能存在的地域差异。

综上, 大多数研究都表明 BRAF^{V600E}与 TERT 启动子突变呈正相关, 笔者将对该部分研究进行更详细的分析。

二、联合突变在临床病理特征及预后中的协同作用

2014 年, Xing 等^[11]首次报道了 BRAF^{V600E}和 TERT 启动子联合突变在 PTC 中具有协同作用。该研究对 507 例美国 PTC 患者的突变情况进行分析, 发现 BRAF^{V600E}和 TERT 启动子单独突变分别与部分 PTC 的临床病理特征有关, 而两者联合突变时几乎与所有的高危因素如高龄、更大肿瘤直径、腺外浸润、淋巴结转移等有关, 并且远处转移及高 TNM (Ⅲ/Ⅳ) 分期比例也高于无突变组及 BRAF^{V600E}和 TERT 启动子单独突变组, 说明两者同时突变具有很强的增量效应, 这种效应在 PTC 的术后复发中表现更为明显。此外, 联合突变对疾病特异性死亡率也存在协同效应^[27]。BRAF^{V600E}与 TERT 启动子联合突变在 PTC 中的临床病理特征 (年龄、性别、肿瘤大小、多灶性、腺外侵犯、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期) 和预后 (复发和死亡) 2 个主要方面的协同作用如下。

1. 临床病理特征。(1) 与年龄的关系。多项研究示 BRAF^{V600E}和 TERT 启动子联合突变者发病年龄更大^[13-15,19-22,32], 并且联合突变在 ≥45 岁人群中所占比例最高。Jin 等^[15]将 653 例 PTC 患者分成无突变、BRAF^{V600E}单独突变、TERT 启动子单独突变和两者联合突变组, 4 组发病年

龄分别为 (44.9±12.3)、(53.4±23.0)、(46.6±11.2) 和 (60.5±11.2) 岁, 联合突变者发病年龄更大。与无突变相比, BRAF^{V600E}突变 ($P=0.361$) 和 TERT 启动子突变 ($P=0.104$) 均与年龄无关, 而联合突变组 ($P<0.001$) 与年龄有关。该研究还发现 4 组中 ≥45 岁的患者所占比例分别为 51.3%、60.0%、59.6% 和 86.4%, 联合突变组占比最大, 且与无突变组的差异有统计学意义 ($P=0.002$)。国内相关指南将 45 岁作为 T 分期及预后分组的年龄分界值^[34]。

(2) 与性别的关系。目前对于联合突变是否与性别相关还存在争议。Jin 等^[15]对 653 例 PTC 患者 (504 例女性, 149 例男性) 进行研究, 发现与无突变 (76.7%) 相比, BRAF^{V600E}单独突变 (80.0%; $P>0.05$)、TERT 启动子单独突变 (77.7%; $P=0.786$) 及两者联合突变 (68.2%; $P=0.370$) 均与性别无关。还有几项研究也证实了这一结论^[13,19-20,22]。而有 2 项研究表明联合突变与男性相关, Xing 等^[11]在其研究的 142 例男性中发现, 相比无突变组 (22.6%), BRAF^{V600E}单独突变组 (28.3%; $P=0.185$) 和 TERT 启动子单独突变组 (30.8%; $P=0.348$) 与男性无关, 而联合突变 (68.6%; $P=0.001$) 与男性相关; Rusinek 等^[21]也发现联合突变与男性有关 ($P=0.006$)。有研究显示女性是 PTC 的危险因素, 且发病率一般是男性的 3 倍^[35]。出现上述不同结论的原因可能是研究中纳入的男性样本量都较小且存在入组人群的种族差异, 具体原因有待大样本多中心的探究。

(3) 与肿瘤直径的关系。联合突变与肿瘤直径的相关性也存在争议。有 7 项研究表明联合突变与更大的肿瘤直径相关^[11,13-15,19,21-22]。Song 等^[19]发现无突变、BRAF^{V600E}单独突变、TERT 启动子单独突变、两者联合突变组肿瘤直径分别为 1.0 (0.7~1.5)、1.2 (0.8~2.0)、1.0 (0.5~1.7)、3.0 (2.5~4.2) cm, 联合突变组平均肿瘤直径最大, 且较无突变、BRAF^{V600E}或 TERT 启动子单独突变差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。Ren 等^[22]也发现联合突变 [(26.2±12.6) cm] 比无突变 [(15.4±9.7) cm; $P<0.001$] 及 BRAF^{V600E}单独突变组 [(14.4±8.6) cm; $P<0.001$] 肿瘤直径更大。但 Shen 等^[20]发现, 与无突变组 [2.9 (1.9~4.0) cm] 相比, 其余 3 组均与肿瘤直径无关 [2.5 (1.5~3.6)、4 (3.0~5.0)、3 (2.4~4.2) cm, 均 $P>0.05$], 目前暂不清楚这一结果是否具有偶然性, 需要进一步验证。

(4) 与多灶性的关系。目前有 6 项研究显示联合突变与肿瘤多灶性的发生无关^[11,14-15,20,22-23]。在 507 例美国 PTC 的研究中, 无突变、BRAF^{V600E}单独突变、TERT 启动子单独突变和两者联合突变组多灶性的发生率分别为 39.7%、36.6%、32.0%、35.3%, 与无突变组相比, 其余 3 组差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)^[11]。Jin 等^[15]的研究也有同样的发现, 证实联合突变与多灶性无关。

(5) 与腺外侵犯的关系。多项研究表明联合突变的腺外侵犯风险更大^[13,15,19-20,22-23]。Song 等^[19]观察 432 例 PTC 患者的病理组织发现无突变、BRAF^{V600E}单独突变、TERT 启动子单独突变及两者联合突变组腺外侵犯数量分别为 82 (50.6%)、162 (67.8%)、2 (40.0%)、12 (100.0%), 联合突变组中所有患者都出现了腺外侵犯, 与无突变组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明联合突变与腺外侵犯风险相关。此外, 联合突变组与 BRAF^{V600E}和 TERT 启动子单独突变组相

比,腺外侵犯数量差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),进一步证实联合突变在 PTC 的腺外侵犯风险中具有协同作用。

(6)与淋巴结转移的关系。关于 BRAF^{V600E}与 TERT 启动子联合突变与颈部淋巴结转移的关系争议较多。Xing 等^[11]发现无突变、BRAF^{V600E}单独突变、TERT 启动子单独突变及两者联合突变组淋巴结转移数分别为 58 (20.2%)、64 (42.4%)、10 (38.5%)、21 (63.6%),与无突变组相比,其余 3 组均与淋巴结转移相关(均 $P < 0.05$),联合突变会增加 PTC 颈部淋巴结的转移率。最近也有研究发现联合突变与高分期淋巴结转移($P < 0.000 1$)^[21]及侧颈淋巴结转移($P = 0.089$)^[23]呈正相关。然而,另有 4 项研究得到了与上述研究完全相反的结论^[13,15,19,22]。Ren 等^[22]认为联合突变与中央区 and 侧颈部淋巴结都无关;Song 等^[19]发现与无突变组(40.8%)相比,BRAF^{V600E}单独突变(37.1%)、TERT 启动子单独突变(60.0%)及联合突变组(58.3%)均与淋巴结转移无关(均 $P > 0.05$)。更准确的结论需更大样本量且多中心研究进行验证。

(7)与远处转移的关系。有 5 项研究表明联合突变者更易发生远处转移^[11,18-20,23]。Gandolfi 等^[18]对 43 例远处转移阳性与 78 例远处转移阴性的患者进行对照后,发现联合突变与 PTC 的远处转移相关。Song 等^[19]也发现无突变、BRAF^{V600E}单独突变、TERT 启动子单独突变及联合突变者远处转移数量分别为 1 (0.6%)、2 (0.8%)、1 (20.0%)、3 (25.0%);相比无突变组,BRAF^{V600E}单独突变和 TERT 启动子单独突变均与远处转移无关(均 $P > 0.05$),而联合突变组与远处转移风险相关($P < 0.05$),且联合突变组与 BRAF^{V600E}单独突变组有差异($P < 0.05$),推测 BRAF^{V600E}突变与 TERT 启动子突变共存于 PTC 的远处转移中且具有相互增强效应。

(8)与 TNM 分期的关系。研究表明联合突变与高 TNM (Ⅲ/Ⅳ)分期呈正相关^[13-15,19-22,32]。Song 等^[19]对 432 例 PTC 患者进行研究,发现无突变、BRAF^{V600E}单独突变、TERT 启动子单独突变及两者联合突变组中Ⅲ/Ⅳ期肿瘤发生率分别为 21.6% (35 例)、25.1% (60 例)、40.0% (2 例)、83.3% (10 例),联合突变组中高 TNM 分期发生率最高。与无突变相比,BRAF^{V600E}突变和 TERT 启动子突变都与高 TNM 分期无关(均 $P > 0.05$),而联合突变则有关($P < 0.05$),且联合突变组与 BRAF^{V600E}单独突变组的差异有统计学意义($P < 0.05$),这可能是由于 TERT 启动子突变增强了 BRAF^{V600E}突变在高 TNM 分期中的效应。

2. 疾病预后(复发和死亡)。许多研究表明 BRAF^{V600E}与 TERT 启动子联合突变在 PTC 的不良预后即癌症的复发及死亡中具有协同作用^[11,19-20,23,25-27,29,36-37]。Xing 等^[11]发现联合突变者术后复发率更高,在无突变、BRAF^{V600E}单独突变、TERT 启动子单独突变及联合突变组中肿瘤的复发率(中位随访时间为 2 年)分别为 8.7%、16.3%、19.2%和 68.6%;其对应的比值比[odds ratio, OR (95% CI)]分别为 1.00 (参考值)、2.24 (1.29~3.88)、1.69 (0.65~4.43)和 8.51 (4.84~14.97),联合突变组复发率明显提高。Liu 等^[27]分析了 1 051 例 PTC 患者(中位随访时间为 7.4 年)中 BRAF^{V600E}突变、TERT 启动子突变和 PTC 病死率的相关性,发现联合突变组的死亡率为 22.7%,远高于 BRAF^{V600E}单独突变组(2.4%)和 TERT 启动

子单独突变组(6.3%),而无突变组的病死率最低(0.6%)。Kim 等^[36]研究也显示在 PTC 患者中,联合突变的患者 10 年生存率比 BRAF^{V600E}($P = 0.02$)或者 TERT 启动子单独突变者($P = 0.002$)更差。这些研究显示 PTC 的复发及死亡风险顺序依次为:联合突变>BRAF^{V600E}单独突变=TERT 启动子单独突变>无突变,代表了一个强大的分子预后系统,可帮助预测患者的预后。仅有 1 项研究显示共同突变组与复发无关^[32],该研究发现 4 组复发数分别为 2 (6.9%)、10 (6.8%)、1 (33.3%)、5 (18.5%),与无突变组相比,BRAF^{V600E}单独突变组($P > 0.05$)、TERT 启动子单独突变组($P = 0.263$)及联合突变组($P = 0.244$)均与复发无关,这可能与患者入组人群和数量有关。

另有 2 项最新的 Meta 分析也证实联合突变在 PTC 中具有协同作用;Vuong 等^[25]发现联合突变与腺外侵犯、淋巴结转移、远处转移、肿瘤复发、pT3/T4、美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)Ⅲ/Ⅳ期相关,其侵袭性依次为启动子联合突变>TERT 启动子单独突变=BRAF^{V600E}单独突变>无突变;Moon 等^[26]对 4 347 例 PTC 患者进行 Meta 分析,证实 BRAF^{V600E}与 TERT 启动子联合突变对 PTC 患者较差的临床病理特征产生协同作用,主要表现在高的肿瘤分期、腺外侵犯、颈部淋巴结转移和远处转移。

综合上述研究可以得出,联合突变在 PTC 的发病年龄、肿瘤直径、腺外侵犯、远处转移、TNM 分期、复发、死亡方面均具有一定的协同作用。

三、潜在的协同作用分子机制

BRAF^{V600E}和 TERT 启动子联合突变对 PTC 恶性临床病理特征和不良预后的协同作用机制尚不十分明确。以往认为 BRAF^{V600E}突变异常激活 MAPK 通路,使细胞处于无限增殖状态,细胞更容易出现端粒危机,更能触发 TERT 启动子突变;反之,TERT 启动子突变形成的 E26 (E-twenty-six; ETS)转录因子结合位点(CCGGAA)^[38-39],当 BRAF^{V600E}突变激活 MAPK 信号通路上调 ETS 表达后^[40],ETS 与 TERT 启动子突变产生的新位点(CCGGAA)结合上调 TERT 表达从而促进 PTC 的发生^[24]。

2018 年,关于联合突变的分子机制研究有了最新的进展。Liu 等^[41]以同时携带 BRAF^{V600E}和 TERT 启动子突变的甲状腺癌和恶性黑色素瘤细胞作为模型进行一系列的研究,初步确认 BRAF^{V600E}/MAPK 通路激活 TERT 突变主要是通过 BRAF^{V600E}→MAPK 途径→FBJ 鼠科动物骨肉瘤病毒致癌基因同系物(FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog, FOS)转录因子→γ-氨基-β-羟基丁酸(γ-amino-β-hydroxybutyric acid, GABPB)→TERT 通路上调 TERT 表达。GABPB 是 BRAF^{V600E}/MAPK 通路的下游靶基因,BRAF^{V600E}/MAPK 通路可促进转录因子 FOS 的磷酸化及其与 GABPB 的 5'-非翻译区(untranslated region, UTR)的结合,激活 GABPB 和突变的 TERT^[42],但该机制还需要更多的研究。

四、总结

PTC 中 BRAF^{V600E}突变和 TERT 启动子突变具有正相关关系;两者联合突变在 PTC 的恶性病理特征(高龄、更大肿瘤直径、腺外侵犯、远处转移、高 TNM 分期)及不良预后(复发和死亡)中具有协同作用。相比 BRAF^{V600E}或 TERT 启动子

单独突变, 2 种突变共存可能构成一个独特的分子网络, 促进 PTC 更强的侵袭性及更差的预后, 因而同时检测两者突变在 PTC 的诊疗中可能具有重要的临床应用价值。但由于相关的多中心研究及样本量不足, 两者联合突变在 PTC 中的协同作用还存在一定的争议, 另外联合突变的协同作用分子机制尚不十分明确, 还需要不断地探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 杨雷, 王宁. 甲状腺癌流行病学研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8): 744-748. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.08.021.
Yang L, Wang N. Progress in epidemiology of thyroid cancer[J]. Chin J Prev Med, 2014, 48(8): 744-748. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.08.021.
- [2] Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, et al. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands[J]. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(21): 1600-1608. DOI:10.1093/jnci/86.21.1600.
- [3] Zhang YZ, Xu T, Dai C, et al. Value of TIRADS, BSRTC and FNA-BRAF^{V600E} mutation analysis in differentiating high-risk thyroid nodules[J]. Sci Rep, 2015, 5: 16927-16939. DOI:10.1038/srep16927.
- [4] 姬逸男, 解乃昌. BRAF 基因突变与甲状腺癌关系的研究进展[J]. 广东医学, 2009, 30(7): 1183-1185. DOI:10.3969/j.issn.1001-9448.2009.07.077.
Ji YN, Xie NC. Research progress on the relationship between BRAF mutation and thyroid carcinoma[J]. Guangdong Med J, 2009, 30(7): 1183-1185. DOI:10.3969/j.issn.1001-9448.2009.07.077.
- [5] Gandolfi G, Sancisi V, Piana S, et al. Time to re-consider the meaning of BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. Int J Cancer, 2015, 137(5): 1001-1011. DOI:10.1002/ijc.28976.
- [6] Lin KL, Wang OC, Zhang XH, et al. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinico-pathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12): 3294-3300. DOI:10.1245/s10434-010-1129-6.
- [7] 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. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [8] Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers[J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(4): 603-610. DOI:10.1530/ERC-13-0210.
- [9] Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK, et al. TERT promoter mutations in thyroid cancer[J]. Horm Cancer, 2016, 7(3): 165-177. DOI:10.1007/s12672-016-0256-3.
- [10] 林岩松. 有关分化型甲状腺癌核医学相关诊治的指南更新[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(3): 172-177. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.006.
Lin YS. Updates regarding nuclear medicine in guidelines for differentiated thyroid carcinoma management[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(3): 172-177. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.006.
- [11] Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAFV600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25): 2718-2726. DOI:10.1200/JCO.2014.55.5094.
- [12] Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5): E754-765. DOI:10.1210/jc.2013-3734.
- [13] Liu X, Qu S, Liu R, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAFV600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): E1130-1136. DOI:10.1210/jc.2013-4048.
- [14] Sun J, Zhang J, Lu J, et al. BRAFV600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma in Chinese patients[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153319. DOI:10.1371/journal.pone.0153319.
- [15] Jin L, Chen E, Dong S, et al. BRAF and TERT promoter mutations in the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma: a study of 653 patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(14): 18346-18355. DOI:10.18632/oncotarget.7811.
- [16] Vinagre J, Almeida A, Pópulo H, et al. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2185. DOI:10.1038/ncomms3185.
- [17] Crescenzi A, Trimboli P, Modica DC, et al. Preoperative assessment of TERT promoter mutation on thyroid core needle biopsies supports diagnosis of malignancy and addresses surgical strategy[J]. Horm Metab Res, 2016, 48(3): 157-162. DOI:10.1055/s-0035-1548873.
- [18] Gandolfi G, Ragazzi M, Frasoldati A, et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(4): 403-413. DOI:10.1530/EJE-14-0837.
- [19] Song YS, Lim JA, Choi H, et al. Prognostic effects of TERT promoter mutations are enhanced by coexistence with BRAF or RAS mutations and strengthen the risk prediction by the ATA or TNM staging system in differentiated thyroid cancer patients[J]. Cancer, 2016, 122(9): 1370-1379. DOI:10.1002/cncr.29934.
- [20] Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(1): 41-52. DOI:10.1530/ERC-16-0402.
- [21] Rusinek D, Pfeifer A, Krajewska J, et al. Coexistence of TERT promoter mutations and the BRAFV600E 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): pii: E2647. DOI:10.3390/ijms19092647.
- [22] Ren H, Shen Y, Hu D, et al. Co-existence of BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma is associated with tumor aggressiveness, but not with lymph node metastasis[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 1005-1013. DOI:10.2147/CMAR.S159583.
- [23] Hahn SY, Kim TH, Ki CS, et al. Ultrasound and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas with BRAF and TERT promoter mutations[J]. Oncotarget, 2017, 8(65): 108946-108957. DOI:10.18632/oncotarget.22430.
- [24] Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(3): R143-155. DOI:10.1530/ERC-15-0533.

- [25] 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. DOI:10.1111/cen.13413.
- [26] Moon S, Song YS, Kim YA, et al. Effects of coexistent BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis[J]. Thyroid, 2017, 27(5): 651-660. DOI:10.1089/thy.2016.0350.
- [27] Liu R, Bishop J, Zhu G, et al. Mortality risk stratification by combining BRAFV600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(2): 202-208. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.3288.
- [28] Liu T, Wang N, Cao J, et al. The age- and shorter telomere-dependent TERT promoter mutation in follicular thyroid cell-derived carcinomas[J]. Oncogene, 2014, 33(42): 4978-4984. DOI:10.1038/onc.2013.446.
- [29] Nasirden A, Saito T, Fukumura Y, et al. In Japanese patients with papillary thyroid carcinoma, TERT promoter mutation is associated with poor prognosis, in contrast to BRAF^{V600E} mutation[J]. Virchows Arch, 2016, 469(6): 687-696. DOI:10.1007/s00428-016-2027-5.
- [30] de Biase D, Gandolfi G, Ragazzi M, et al. TERT promoter mutations in papillary thyroid microcarcinomas [J]. Thyroid, 2015, 25(9): 1013-1019. DOI:10.1089/thy.2015.0101.
- [31] Muzza M, Colombo C, Rossi S, et al. Telomerase in differentiated thyroid cancer: promoter mutations, expression and localization[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 399: 288-295. DOI:10.1016/j.mce.2014.10.019.
- [32] 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. DOI:10.1089/thy.2015.0488.
- [33] 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): E1562-E1566. DOI:10.1210/jc.2013-2383.
- [34] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 32(2): 96-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.003.
- Chinese Society of Endocrinology, Endocrine Group of Surgery Branch of Chinese Medical Association, Committee for Head and Neck Oncology of Chinese Anti-Cancer Association, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(2): 96-115. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.003.
- [35] Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity [J]. Future Oncol, 2010, 6(11): 1771-1779. DOI:10.2217/fon.10.127.
- [36] Kim TH, Kim YE, Ahn S, et al. TERT promoter mutations and long-term survival in patients with thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(10): 813-823. DOI:10.1530/ERC-16-0219.
- [37] Bullock M, Ren Y, O'Neill C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of recurrence and death due to papillary thyroid carcinomas[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85(2): 283-290. DOI:10.1111/cen.12999.
- [38] Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma [J]. Science, 2013, 339(6122): 957-959. DOI:10.1126/science.1229259.
- [39] Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma [J]. Science, 2013, 339(6122): 959-961. DOI:10.1126/science.1230062.
- [40] Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(3): 184-199. DOI:10.1038/nrc3431.
- [41] Liu R, Zhang T, Zhu G, et al. Regulation of mutant TERT by BRAFV600E/MAP kinase pathway through FOS/GABP in human cancer [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 579. DOI: 10.1038/s41467-018-03033-1.
- [42] Akincilar SC, Khattar E, Boon PL, et al. Long-range chromatin interactions drive mutant TERT promoter activation [J]. Cancer Discov, 2016, 6(11): 1276-1291. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0177.

(收稿日期:2019-06-26)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目:国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。

本刊编辑部