



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.006
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.006
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(5):560-566.

· 专题研究 ·

甲状腺乳头状癌中 BRAF^{T1799A} 基因点突变及其与临床病理特征的关系分析

刘丽云¹, 胡月明¹, 李岩冰², 龚健³

(河北省唐山市工人医院 1. 病理科 2. 头颈外科, 河北唐山 063000; 3. 河北省唐山市第二医院 老年骨科, 河北唐山 063000)

摘要

目的: 探讨甲状腺乳头状癌 (PTC) 组织中 BRAF^{T1799A} 基因点突变情况及其与 PTC 临床病理特征之间的关系。

方法: 选取 97 例 PTC 组织以及 52 例 PTC 癌旁正常组织与 49 例结节性甲状腺肿组织, 采用巢式 PCR 法检测甲状腺组织中 BRAF^{T1799A} 基因位点突变情况, 分析 BRAF^{T1799A} 基因位点突变与 PTC 临床病理因素的关系。

结果: 97 例 PTC 组织中, 59 例 (60.82%) 出现 BRAF^{T1799A} 位点突变, 而癌旁正常组织与结节性甲状腺肿组织均无 BRAF^{T1799A} 位点突变, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。BRAF^{T1799A} 位点突变与 PTC 患者性别、年龄、肿瘤大小无明显关系 (均 $P > 0.05$), 与肿瘤临床分期、肿瘤多发灶、包膜外侵犯、淋巴结转移、规范化治疗 6 个月甲状腺球蛋白值及远处转移密切相关 ($P < 0.05$)。PTC 组织进行亚型分型结果显示, 嗜酸细胞型 1 例, 高细胞亚型 1 例, 普通型 46 例, 滤泡型 49 例; 普通型与滤泡型突变率差异无统计学意义 (63.04% vs. 61.22%, $P > 0.05$)。

结论: PTC 中 BRAF^{T1799A} 位点突变率高, 且 BRAF^{T1799A} 位点突变可能与 PTC 术后的复发转移密切相关。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; raf 激酶类; 突变
中图分类号: R736.1

Analysis of BRAF^{T1799A} gene mutation and its relations with clinicopathologic features in papillary thyroid cancer

LIU Liyun¹, HU Yueming¹, LI Yanbing², GONG Jian³

(1. Department of Pathology 2. Department of Head and Neck Surgery, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 3. Department of Geriatric Orthopedics, Tangshan Second Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract

Objective: To investigate the BRAF^{T1799A} gene mutation in papillary thyroid cancer (PTC) tissues and its relations with clinicopathologic features of PTC.

Methods: Ninety-seven samples of PTC tissue along with 52 samples of normal thyroid tissue adjacent to PTC and 49 samples of nodular goiter tissue were collected. The BRAF^{T1799A} gene mutations in these tissues were determined by nested PCR. The relations of BRAF^{T1799A} gene mutation with clinicopathologic factors

基金项目: 河北省科技计划资助项目 (152777219); 河北省卫计委医学研究基金资助项目 (20160851)。

收稿日期: 2017-11-24; 修订日期: 2018-04-19。

作者简介: 刘丽云, 河北省唐山市工人医院主治医师, 主要从事乳腺甲状腺的肿瘤病理方面的研究。

通信作者: 刘丽云, Email: liuliyun1102@sina.com

of PTC were analyzed.

Results: In the 97 samples of PTC tissue, BRAF^{T1799A} gene mutation was found in 49 samples (60.82%), while no BRAF^{T1799A} gene mutation was found in samples of normal thyroid tissue adjacent to PTC and nodular goiter tissue, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). In PTC patients, the BRAF^{T1799A} gene mutation showed no significant relation with the gender, age and tumor size (all $P > 0.05$), but was significantly related to the clinical stage, multiple foci, extra-capsular invasion, lymph node metastasis, thyroglobulin value after six months of standardized treatment and distant metastases (all $P < 0.05$). Subtype classification of PTC showed that one case was eosinophilic cytoplasm variant PTC, one case was tall cell variant PTC, 46 cases were conventional PTC, and 49 cases were follicular variant PTC; there was no significant difference in mutation rates of the BRAF^{T1799A} gene between conventional PTC and follicular variant PTC (63.04% vs. 61.22%, $P > 0.05$).

Conclusion: There is a high mutation rate of BRAF^{T1799A} gene in PTC, and the BRAF^{T1799A} gene mutation may probably have a close relation with the postoperative recurrence and metastasis of PTC.

Key words

Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Papillary; raf Kinases; Mutation

CLC number: R736.1

甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC) 是临床上最为常见的一种内分泌系统恶性肿瘤^[1], 甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是其最为常见的一种, 约占TC的80%^[2]。近年来, 我国PTC发病率呈现明显逐年攀升趋势, 严重影响了我国居民的身体健康及生命安全^[3]。目前, PTC发病机制尚未完全阐明。有研究^[4]表明, BRAF基因突变与PTC患者年龄、肿瘤分期、淋巴结转移等特征密切相关, 但国内研究相对较少, 且研究结果尚缺乏一致性。本研究纳入2016年1月—2017年1月期间我院病理科收集的PTC患者的组织为研究对象, 探讨PTC组织中BRAF^{T1799A}基因点突变情况, 及其与PTC患者临床病理特征之间的关系, 试图为开展以BRAF^{T1799A}为靶点的PTC分子生物学治疗提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月—2017年1月期间我院病理科提供的97例PTC组织为研究对象, 所有标本均经病理学证实为PTC组织。其中男26例, 女71例; 年龄16~63岁, 平均年龄 (46.27 ± 7.65) 岁; 肿瘤-淋巴结-转移 (tumor-node-metastasis, TNM) 分期I~II期者45例, III~IV期者52例; 有淋巴结转移者36例, 无淋巴结转移者61例; 随访发现有远处转移者30例, 无远处转移者67例。纳入标准: (1) 所有标本患者均为于我院行甲状腺全切术+颈

部淋巴结清扫术者, 且经病理学确诊为PTC者; (2) 临床资料完整者; (3) 切除组织前未经任何放疗或者内分泌治疗; (4) 术后均在我院行规范¹³¹I清甲治疗^[5]者; (5) 患者及家属了解本研究, 并同意签署知情同意书者。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤者; (2) 肿瘤已发生远处转移, 再次行手术治疗者; (3) 妊娠期及哺乳期妇女; (4) 既往垂体疾病等不稳定性原发系统性疾病者; (5) 伴有肝脏、肾脏、肺脏、心脏等严重疾病者; (6) 研究依从性差者。选取同期52例癌旁正常组织及49例结节性甲状腺肿组织作为对照, 52例取癌旁正常组织的PTC患者中, 男16例, 女36例; 年龄17~60岁, 平均年龄 (45.28 ± 6.94) 岁。49例结节性甲状腺肿患者中, 男14例, 女35例; 年龄18~61岁, 平均年龄 (46.32 ± 7.31) 岁。3组年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

本研究经本院伦理委员会批准进行, 临床标本采集符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》^[6]。

1.2 主要试剂与仪器

DNA FFPE Tissue Kit (56404), 购自于德国QIAamp公司; PCR Mastermix, 购自于BioTeke公司; 引物由上海生工生物技术公司合成; Cycle-Pure Kit 100, 购自于美国Omega公司; 3530测序仪, 购自于美国AMI公司。

1.3 方法

采用巢式PCR法检测甲状腺组织中BRAF^{T1799A}基因位点突变情况。应用DNA FFPE Tissue Kit (56404) 提取甲状腺组织DNA, 测定所得DNA

浓度后保存于-20℃冰箱中。BRAF上游引物：5'-GGC CAA AAA TTT AAT CAG TGG A-3'，下游引物：5'-TCA TAA TGC TTG CTC TGA TAG GA-3'。巢式PCR反应体系：第1次PCR：PCR Mastermix 12.0 μL，DNA 1 μL，上游引物（25 μM）1 μL，下游引物（25 μM）1 μL，ddH₂O 10 μL。第2次PCR：PCR产物DNA 1 μL，PCR Mastermix 12.0 μL，上游引物（25 μM）1 μL，下游引物（25 μM）1 μL，ddH₂O 10 μL。按照以下反应条件进行扩增：94℃预变性，5 min；94℃变性，45 s；56℃退火，45 s；72℃延伸，45 s；35个循环，72℃延伸10 min。所得PCR产物经Cycle-Pure Kit 100纯化后，应用测序部分检测试剂盒，利用3530测序仪对其进行测序操作，具体操作严格按照试剂盒及仪器使用说明进行。

1.4 统计学处理

利用统计学软件SPSS 19.0进行研究数据统计学分析，计数资料采用例数（百分率）[n （%）]表示，组间比较采用 χ^2 检验；计量资料采用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同甲状腺组织 BRAF^{T1799A} 位点突变率比较

97例PTC组织中，59例出现BRAF^{T1799A}位点突变（图1），突变率为60.82%，而癌旁正常组织与结节性甲状腺肿组织均未见BRAF^{T1799A}位点突变，差异有统计学意义（ $P=0.000$ ）（表1）。

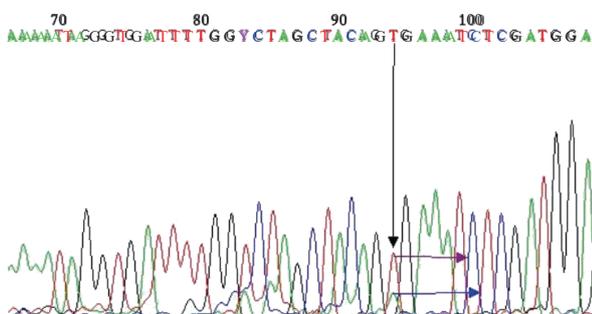


图1 BRAF^{T1799A}位点测序图(绿色为突变峰,红色为野生峰)
Figure 1 Sequencing of the BRAF^{T1799A} gene (mutation peaks shown in green and wild type peaks shown in red)

表1 不同甲状腺组织 BRAF^{T1799A} 位点突变率比较 [n （%）]
Table 1 Comparison of the BRAF^{T1799A} gene mutations among different thyroid tissues [n （%）]

组织	n	BRAF ^{T1799A} 位点	
		野生型	突变型
PTC组织	97	38 (39.18)	59 (60.82)
癌旁正常组织	52	52 (100.00)	0 (0.00)
结节性甲状腺肿组织	49	49 (100.00)	0 (0.00)
χ^2		87.509	
P		0.000	

2.2 BRAF^{T1799A} 位点突变与 PTC 临床病例特征之间的关系

BRAF^{T1799A}位点突变与PTC患者性别、年龄、肿瘤大小无明显关系（均 $P > 0.05$ ），与肿瘤临床分期、肿瘤多发灶、包膜外侵犯、淋巴结转移、规范化治疗6个月甲状腺球蛋白（Tg）值及远处转移有明显关系（均 $P < 0.05$ ）（表2）。

表2 BRAF^{T1799A} 位点突变与 PTC 临床病例特征之间的关系 [n （%）]
Table 2 Relations of BRAF^{T1799A} gene mutation with the clinical characteristics of the PTC patients [n （%）]

临床病理参数	n	BRAF ^{T1799A} 位点突变	χ^2	P
性别				
男	26	14 (53.85)	0.726	0.394
女	71	45 (63.38)		
年龄（岁）				
≥ 40	49	32 (65.31)	0.835	0.361
< 40	48	27 (56.25)		
肿瘤直径（cm）				
> 1	78	51 (65.38)	0.652	0.401
≤ 1	19	13 (68.42)		
临床分期				
I~II期	45	20 (44.44)	9.452	0.002
III~IV期	52	39 (75.00)		
形态学分型				
单灶	42	17 (40.48)	12.872	0.000
多发灶	55	42 (76.36)		
包膜外侵犯				
有	54	42 (77.78)	14.693	0.000
无	43	17 (39.53)		
淋巴结转移				
有	36	31 (86.11)	15.361	0.000
无	61	28 (45.90)		
规范化治疗6个月 Tg (ng/mL)				
≥ 2.0	50	42 (84.00)	23.260	0.000
< 2.0	47	17 (36.17)		
远处转移				
有	30	28 (93.33)	24.517	0.000
无	67	30 (44.78)		

2.3 不同 PTC 组织分型 BRAF^{T1799A} 位点突变率比较结果

对PTC组织进行具体亚型分型,结果显示,嗜酸细胞型1例,高细胞亚型1例,普通型46例中,29例出现BRAF^{T1799A}位点突变,突变率为63.04%,滤泡型49例中,30例出现BRAF^{T1799A}位点突变,突变率为61.22%,普通型与滤泡型突变率比较,差异无统计学意义($P>0.05$) (表3)。两种组织分型HE染色结果见图2。

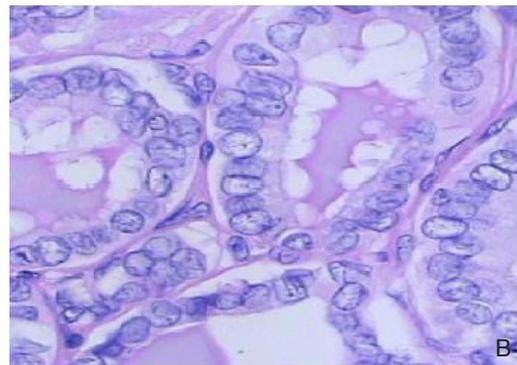
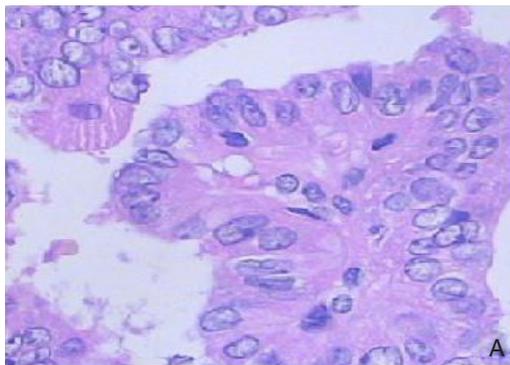


图2 PTC亚型分型HE染色结果(×400)

A: 普通型; B: 滤泡型

Figure 2 HE staining for subtype classification of PTC (×400)

A: Conventional PTC; B: Follicular variant PTC

表3 不同分型PTC组织 BRAF^{T1799A} 位点突变率比较[n(%)]
Table 3 Comparison of the BRAF^{T1799A} gene mutations between PTC tissues of different classifications [n(%)]

亚型	n	BRAF ^{T1799A} 位点	
		野生型	突变型
普通型	46	17 (36.96)	29 (63.04)
滤泡型	49	19 (38.78)	30 (61.22)
χ^2		0.033	
P		0.855	

3 讨论

PTC是临床TC中最为常见的一种类型,其主要临床表现为颈部疼痛、肿块、吞咽困难、声音嘶哑以及呼吸困难等^[7], PTC肿瘤生长缓慢,缺乏早期特征性症状,但其恶性程度较高,且具有多中心发生倾向,因此在其表现出明显症状时,往往已进展为中晚期,此时治疗疗效往往不尽人意。目前,临床治疗PTC手段以手术切除及放射性碘治疗为主^[8],但PTC晚期手术切除较为困难,且对于放化疗敏感性较低,因此,阐明PTC发病机制,从基因层面上寻找PTC诊断及治疗新靶点^[9],是目前临床亟待解决的关键性问题。近年来,基因学改变与PTC发病机制的关系被国内外学者争相报道^[10-17],其中BRAF基因突变与PTC发病之间的关系,是目前研究的重要热点之一^[11]。既往研究^[12]表明,大多数PTC发生是由NTRK1、RET/PTC以及丝氨酸-苏氨酸激酶致癌信号通路激活所致。BRAF基因是RAF激酶家族亚型成员之一,位于人类染色体7q34上,是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路下游中信号最强的激动子^[17]。BRAF基因属

丝氨酸-苏氨酸激酶类,其发生基因突变可激活MAPK信号通路,在机体细胞生长、增殖、分化、凋亡中起重要调节作用。BRAF基因位点突变异常激活MAPK信号通路时,可导致机体细胞生长、增殖分化调节失控,诱发肿瘤发生。研究^[18-19]表明,BRAF基因位点突变主要集中于PTC中,最为常见突变位点为第15外显子T1799A位点颠换突变,所致编码产物由缬氨酸变为谷氨酸(V600E),该位点编码产物异位导致BRAF基因持续性激活MAPK信号通路,从而导致肿瘤发生^[20]。目前,国内外有关BRAF基因T1799A位点突变与PTC临床病理特征之间的相关性尚存在一些争议,可能与不同样本量、流行病学因素、初诊病情评估差异等多种因素有关。

本研究纳入2016年1月—2017年1月期间我院病理科97例PTC组织为研究对象,试图探讨PTC组织中BRAF^{T1799A}基因点突变情况,及其与PTC临床病理特征之间的关系,结果发现,在97例PTC组织中,59例出现BRAF^{T1799A}位点突变,突变率为60.82%,明显高于癌旁正常组织及结节性甲状腺肿组织,说明BRAF^{T1799A}位点突变仅在PTC组织中出现,提示BRAF^{T1799A}位点突变可能是PTC发生

的重要因素之一,参与PTC发生。Cañadas-Garre等^[21]研究结果显示,BRAF^{T1799A}位点突变是PTC中最为普遍的遗传学改变,其诊断特征性使其成为了提高甲状腺细针穿刺活检诊断准确性最具潜力的遗传工具,支持本研究观点。颜康康等^[22]研究结果显示,BRAF基因位点突变与PTC临床病理分期、多灶性、淋巴结转移、疾病复发密切相关。本研究结果显示,BRAF^{T1799A}位点突变与PTC患者性别、年龄、肿瘤大小无明显关系,与肿瘤临床分期、肿瘤多发灶、包膜外侵犯、淋巴结转移、规范化治疗6个月Tg值及远处转移密切相关,与上述观点一致。Tg值、远处转移均是检测TC术后复发及转移的有效临床指标^[23],BRAF^{T1799A}位点突变与PTC患者术后规范化治疗6个月Tg值及远处转移密切相关,提示其突变对于PTC复发或转移具有一定预测作用,故其可作为客观判断PTC预后效果、复发及转移的有效指标。因此,临床上对于术前或术后病检BRAF^{T1799A}位点突变的患者,应在术后定期复查并严密监测各项指标的变化情况,以便及时发现病情进展。还有研究^[24]指出,术前US-FNAB联合多分子标志物的检测可提高其诊断PTC的敏感性及特异性,可见BRAF^{T1799A}位点突变对于术前诊断也有临床价值。本研究对PTC组织进行具体亚型分型,结果显示,嗜酸细胞型1例,高细胞亚型1例,普通型46例,滤泡型49例,且普通型与滤泡型突变率比较无显著性差异,提示该突变位点不特异性的高发于PTC普通型或者滤泡型中。

综上所述,BRAF^{T1799A}位点突变与PTC临床分期、肿瘤多发灶、包膜外侵犯、淋巴结转移、规范化治疗6个月Tg值及远处转移密切相关。可见,术前检测BRAF^{T1799A}位点突变,对于阳性病例给予高度警惕,术中可通过扩大手术切除范围等对其进行更为积极的有效治疗,术后严密追踪此类患者,督促其复查,以便及时发现病情变化,以期改善预后,使更多PTC患者受益。尽管本研究进一步地证实了BRAF^{T1799A}位点突变检测对于PTC患者预后具有积极的作用,但仍存在样本量较少等缺陷,在后续研究中将扩大样本量,从BRAF^{T1799A}位点突变对在术前诊断、术中切除范围、术后预后等维度来充分论证其突变的临床指导意义,以完善本研究结果的不足和缺憾,为改善PTC患者的生活质量提供大样本或多中心研究成果,以更好地为临床诊断、治疗PTC患者提供切实可行的依据。

参考文献

- [1] 冯红芳,陈创,孙圣荣,等. 1585例甲状腺癌的临床病理特点及总结分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(2):77-81. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20141401.
Feng HF, Chen C, Sun SR, et al. The analysis of clinicopathologic characteristics of thyroid cancer: a retrospective study of 1,585 cases[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2015, 42(2):77-81. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20141401.
- [2] 尚培中,柳勇,南润玲,等. 甲状腺乳头状癌的诊断与治疗[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(10):833-836. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2015.10.027.
Shang PZ, Liu Y, Nan RL, et al. Diagnosis and treatment of papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2015, 18(10):833-836. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2015.10.027.
- [3] 林琳. 甲状腺乳头状癌临床流行病学及病理学特点分析[D]. 济南: 山东大学, 2017.
Lin L. Analysis of Papillary Thyroid Carcinoma in Clinical Epidemiology and Pathological Features[D]. Jinan: Shandong University, 2017.
- [4] Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications[J]. Endocr Rev, 2007, 28(7):742-762.
- [5] 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, 33(2):96-115. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.003.
Chinese Society of Endocrinology, Endocrine Group of Society of Surgery of Chinese Medical Association, Committee of Head and Neck Oncology, Chinese Anti-Cancer Association, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013, 33(2):96-115. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.003.
- [6] 王福玲. 世界医学会《赫尔辛基宣言》——涉及人类受试者的医学研究的伦理原则[J]. 中国医学伦理学, 2016, 29(3):544-546. doi:10.12026/j.issn.1001-8565.2016.03.53.
Wang FL. The Helsinki Declaration of the World Medical Association—Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects[J]. Chinese Medical Ethics, 2016, 29(3):544-546. doi:10.12026/j.issn.1001-8565.2016.03.53.
- [7] Kim GR, Shin JH, Hahn SY, et al. Ultrasonographic features and clinical characteristics of Warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma[J]. Endocr J, 63(4):329-335. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0620.
- [8] 庞玉娟,刘文兴,高景利,等. 甲状腺乳头状癌的治疗进展[J]. 中

- 西结合心血管病电子杂志, 2016, 4(32):18-19. doi:10.3969/j.issn.2095-6681.2016.32.011.
- Pan YJ, Liu WX, Gao JL, et al. Advance in treatment of papillary thyroid carcinoma[J]. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine: Electronic, 2016, 4(32):18-19. doi:10.3969/j.issn.2095-6681.2016.32.011.
- [9] 关海霞. 甲状腺乳头状癌中的BRAF T1799A基因突变研究:转化医学的实例[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1):5-7. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.01.002.
- Guan HX. BRAF T1799A gene mutation in papillary thyroid carcinoma: a living example of translational medicine[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013, 52(1):5-7. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.01.002.
- [10] 周爱军, 王洪勇, 李振, 等. 甲状腺癌组织中BRMSI和Cx43的表达与患者临床病理及预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(2):259-264. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.02.022.
- Zhou AJ, Wang HY, Li Z, et al. Expressions of BRMSI and Cx43 in thyroid carcinoma tissue and the relationship to patients' clinical pathology and prognosis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(2):259-264. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.02.022.
- [11] Virk RK, Theoharis CG, Prasad A, et al. Morphology predicts BRAF (V600E) mutation in papillary thyroid carcinoma: an interobserver reproducibility study [J]. Virchows Archiv, 2014, 464(4): 435-442. doi: 10.1007/s00428-014-1552-3.
- [12] Landa I, Ibrahimipasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers [J]. J Clin Invest, 2016, 126(3):1052-1066. doi: 10.1172/JCI85271.
- [13] 孙永亮, 杨志英, 谭海东, 等. 甲状腺微小乳头状癌的诊治:附47例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(5):561-566. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.005.
- Sun YL, Yang ZY, Tan HD, et al. Diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma: report of 47 cases[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(5):561-566. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.005.
- [14] 孙振华, 赵志泓, 蒋华平, 等. 肿瘤微环境相关因子IL-6、IL-10、CXCR7在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(5):578-582. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.008.
- Sun ZH, Zhao ZH, Jiang HP, et al. Expressions of tumor microenvironment-associated factors IL-6, IL-10 and chemokine receptor7 in papillary thyroid carcinoma and their clinical significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(5):578-582. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.008.
- [15] 赵丹, 张宇. 甲状腺癌患者外周血CEACAM1水平及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(11):1525-1529. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.006.
- Zhao D, Zhang Y. Peripheral blood level of CEACAM1 in patients with thyroid cancer and its clinical significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1525-1529. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.006.
- [16] 刘楠楠, 姜晶, 张继红, 等. Smad4蛋白在结节性甲状腺肿与甲状腺癌并存组织中的表达及其影响[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(11):1618-1621. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.024.
- Liu NN, Jiang J, Zhang JH, et al. Expression and influence of Smad4 protein in tissues of nodular goiter with concomitant thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1618-1621. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.024.
- [17] 于景超, 秦华东, 石铁锋, 等. BRAF基因突变对甲状腺乳头状癌(PTC)中央区淋巴结转移的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(2):189-191. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2015.02.12.
- Yu JC, Qin HD, Shi TF, et al. The effects of BRAF gene mutation on PTC lymph node metastasis in central region[J]. Journal of Modern Oncology, 2015, 23(2):189-191. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2015.02.12.
- [18] Ghossein RA, Katabi N, Fagin JA. Immunohistochemical detection of mutated BRAF V600E supports the clonal origin of BRAF-induced thyroid cancers along the spectrum of disease progression[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8):E1414-1421. doi: 10.1210/jc.2013-1408.
- [19] 石臣磊, 秦华东. 乳头状甲状腺癌与BRAF基因相关性的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):675-679. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.023.
- Shi CL, Qin HD. Relationship between papillary thyroid carcinoma and BRAF gene: recent progress[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(5):675-679. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.023.
- [20] 徐晓琴, 王旭红, 荆结线. BRAFV600E基因突变与甲状腺乳头状癌的相关性研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(8):630-634. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.08.016.
- Xu XQ, Wang XH, Jing JX. Advances in the research of BRAFV600E gene mutation correlated with papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2016, 51(8):630-634. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.08.016.
- [21] Cañadas-Garre M, Becerra-Massare P, López de la Torre-Casares M, et al. Reduction of false-negative papillary thyroid carcinomas by the routine analysis of BRAF(T1799A) mutation on fine-needle aspiration biopsy specimens: a prospective study of 814 thyroid FNAB patients[J]. Ann Surg, 2012, 255(5):986-992. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824e8d70.
- [22] 颜康康, 林雪君, 李双, 等. BRAFV600E基因突变和甲状腺乳头状癌临床病理特征关联性的Meta分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(9):759-764. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.09.012.

Yan KK, Lin XJ, Li S, et al. Association of BRAFV600E mutation with clinical pathological features in papillary thyroid carcinoma: meta-analysis[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2014, 49(9):759-764. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.09.012.

[23] 徐金锴. Tg变化对甲状腺癌转移性淋巴结检测特异性分析[J]. 现代医学, 2017, 45(8):1076-1079.

Xu JK. Specificity of Tg changes in the detection of metastatic lymph nodes in thyroid carcinoma[J]. Modern Medical Journal, 2017, 45(8):1076-1079.

[24] 王文兰, 王萍, 赵世华, 等. BRAFT1799A突变、RET/PTC重排对术前诊断甲状腺乳头状癌的作用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(16):3028-3033. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.007.

Wang WL, Wang P, Zhao SH, et al. Detection of BRAFT1799A and

RET/PTC Rearrangements in Preoperative Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(16):3028-3033. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.007.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 刘丽云, 胡月明, 李岩冰, 等. 甲状腺乳头状癌中 BRAF^{T1799A} 基因点突变及其与临床病理特征的关系分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(5):560-566. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.006

Cite this article as: Liu LY, Hu YM, Li YB, et al. Analysis of BRAF^{T1799A} gene mutation and its relations with clinicopathologic features in papillary thyroid cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(5):560-566. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.006

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。

中国普通外科杂志编辑部