



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250265

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250265>

China Journal of General Surgery, 2025, 34(5):903-912.

## · 甲状腺外科专题研究 ·

# 不同基因变异型与 $BRAF^{V600E}$ 突变型甲状腺乳头状癌淋巴结转移特征比较

官青<sup>1,3</sup>, 刘琬琳<sup>1,3</sup>, 莫淼<sup>2,3</sup>, 王宇<sup>1,3</sup>

(复旦大学附属肿瘤医院 1. 头颈外科 2. 预防部, 上海 200032; 3. 复旦大学上海医学院 肿瘤学系, 上海 200032)

### 摘要

**背景与目的:**  $BRAF^{V600E}$  突变是甲状腺乳头状癌 (PTC) 中最常见的基因变异类型, 广泛用于指导手术范围及风险评估。然而, 其他基因变异在临床中的分布逐渐增多, 其与淋巴结转移的关系尚不明确。已有研究大多将  $BRAF^{V600E}$  突变与  $BRAF$  野生型进行对比, 未对具体突变类型进行分层分析, 可能影响判断的准确率。本研究旨在比较不同常见基因变异类型 PTC 与  $BRAF^{V600E}$  突变型 PTC 患者的淋巴结转移特征差异。

**方法:** 回顾性纳入 2019 年 1 月—2025 年 1 月复旦大学附属肿瘤医院接受手术并完成基因检测的 4 795 例 PTC 患者, 筛选具有单一基因变异的病例并分组。采用倾向性评分匹配 (PSM) 控制年龄、性别及 T 分期等混杂因素后, 分别比较各突变组与  $BRAF^{V600E}$  突变组的淋巴结转移数目及 N 分期。

**结果:** PSM 后, CCDC6-RET 融合组与 NCOA4-RET 融合组患者的淋巴结转移数目及 N1b 分期比例明显高于  $BRAF^{V600E}$  突变组 (均  $P<0.05$ )。ETV6-NTRK3 融合组及 RAS 突变组在淋巴结转移数目和 N 分期与  $BRAF^{V600E}$  突变组差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。

**结论:** CCDC6-RET 及 NCOA4-RET 融合型 PTC 患者的淋巴结转移负荷显著高于  $BRAF^{V600E}$  突变型, 提示其侵袭性更强; 而 ETV6-NTRK3 融合型和 RAS 突变型与  $BRAF^{V600E}$  突变型相似。术前基因分型有助于识别高转移风险患者, 为制定个体化淋巴结清扫方案提供依据。

### 关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 淋巴转移; 基因检测; 倾向性评分

中图分类号: R736.1

# Comparison of lymph node metastatic characteristics between papillary thyroid carcinomas with different genetic alterations and those with $BRAF^{V600E}$ mutation

GUAN Qing<sup>1,3</sup>, LIU Wanlin<sup>1,3</sup>, MO Miao<sup>2,3</sup>, WANG Yu<sup>1,3</sup>

(1. Department of Head and Neck Surgery 2. Department of Cancer Prevention, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 3. Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**基金项目:** 科学技术部四大慢病重大专项基金资助项目 (2024ZD0525600); 国家自然科学基金资助项目 (82473361); 上海市科委重点领域创新计划基金资助项目 (22Y21900100); 上海市抗癌协会翱翔计划基金资助项目 (SACA-AX202404)。

**收稿日期:** 2025-05-12; **修订日期:** 2025-05-24。

**作者简介:** 官青, 复旦大学附属肿瘤医院副主任医师, 主要从事甲状腺恶性肿瘤方面的研究。

**通信作者:** 王宇, Email: [neck130@hotmail.com](mailto:neck130@hotmail.com)

**Abstract**

**Background and Aims:** The BRAF<sup>V600E</sup> mutation is the most common genetic alteration in papillary thyroid carcinoma (PTC) and is widely used to guide surgical extent and risk stratification. However, other genetic variants are increasingly identified in clinical practice, and their association with lymph node metastasis (LNM) remains unclear. Most existing studies have compared BRAF<sup>V600E</sup>-mutated cases with BRAF wild-type cases without stratifying specific mutation types, potentially affecting the accuracy of risk assessment. This study aimed to compare the lymph node metastatic features between PTC patients with different common genetic alterations and those with the BRAF<sup>V600E</sup> mutation.

**Methods:** A retrospective analysis was conducted on 4 795 PTC patients who underwent surgery and genetic testing at Fudan University Shanghai Cancer Center from January 2019 to January 2025. Patients with a single genetic alteration were included and grouped accordingly. Propensity score matching (PSM) was used to control for confounding factors including age, sex, and T stage. The number of metastatic lymph nodes and N stage were compared between each mutation group and the BRAF<sup>V600E</sup> group.

**Results:** After PSM, patients in the CCDC6-RET and NCOA4-RET fusion groups had significantly higher numbers of metastatic lymph nodes and N1b stage rates compared to the BRAF<sup>V600E</sup> group (all  $P < 0.05$ ). No significant differences were observed between the ETV6-NTRK3 fusion or RAS mutation groups and the BRAF<sup>V600E</sup> group in terms of lymph node metastasis or N stage (all  $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** PTC patients harboring CCDC6-RET or NCOA4-RET fusions exhibit a significantly higher lymph node metastatic burden than those with the BRAF<sup>V600E</sup> mutation, suggesting more aggressive behavior. In contrast, ETV6-NTRK3 and RAS-mutated PTCs show similar metastatic profiles to BRAF<sup>V600E</sup>-mutated cases. Preoperative genetic profiling may help identify patients at high risk of metastasis and guide individualized lymph node dissection strategies.

**Key words**

Thyroid neoplasms; Carcinoma, Papillary; Lymphatic Metastasis; Genetic Testing; Propensity Score

**CLC number:** R736.1

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤，约占所有癌症的2.1%<sup>[1]</sup>。最近几十年其发病率以每年6.26%以上的速度不断上升，甲状腺癌相关病死率也以每年0.82%的速度在上升，超过其他已知的任何癌症<sup>[2]</sup>。甲状腺乳头状癌（papillary thyroid cancer, PTC）是甲状腺癌中最常见的病理类型，是一种以淋巴结转移为主要转移途径的恶性肿瘤，研究<sup>[3-4]</sup>表明，即使是肿瘤直径<1 cm且临床影像学未提示淋巴结转移的PTC患者中，中央区淋巴结转移率仍可达18.3%~50%。对于微小PTC是否需要进行预防性的淋巴结清扫仍存在争议。BRAF<sup>V600E</sup>突变是PTC中最常见的基因变异类型，可用于指导手术范围及风险评估。然而，其他基因变异在临床中的分布逐渐增多，其与淋巴结转移的关系尚不明确。因此，本研究通过倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)分析不同常见基因变异类型PTC与BRAF<sup>V600E</sup>突变型PTC患者的淋

巴结转移特征差异，旨在为PTC淋巴结清扫范围提供新的治疗决策依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床数据采集

本研究回顾性收集2019年1月2日—2025年1月23日复旦大学附属肿瘤医院头颈外科进行手术治疗的初诊PTC患者，纳入标准：(1)所有患者均接受至少一侧甲状腺腺叶切除术或全甲状腺切除术，至少患侧中央区淋巴结清扫术，临床检查提示侧颈可疑转移淋巴结的患者加做侧颈淋巴结清扫术，清扫范围至少为II~IV区淋巴结；(2)有完整的病史记录、病理诊断报告（包括颈部淋巴结分区及各区清扫淋巴结数目，转移淋巴结数目）；(3)有完整的多基因检测报告。排除标准：(1)合并甲状腺滤泡状癌、甲状腺髓样癌、甲状腺低分化癌或甲

状腺未分化癌的PTC患者；(2)合并远处转移的PTC患者；(3)合并其他恶性肿瘤病史的患者；(4)临床病理资料不全的患者。本研究收集相关信息获得复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会的批准同意(伦理批号：2201249-3)。

## 1.2 基因检测

**1.2.1 标本采集** 本研究患者进行基因检测的样本主要来源于细针穿刺样本、石蜡病理组织及手术新鲜组织。细针穿刺样本要求≥1针，保存于专用的RNA/DNA组织保存液中，冰袋(2~8℃)运输，石蜡病理组织要求“白片”连续10~15张，厚度5~10 μm，肿瘤细胞含量>20%，保存期不超过1年，室温(10~30℃)运输；手术新鲜组织要求绿豆大小(约0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm)瘤体组织1块，切取后立即保存在RNA/DNA组织保存液中冰袋(2~8℃)运输。

**1.2.2 基因检测** 石蜡组织标本采用QIAamp DNA FFPE Kit提取肿瘤组织DNA，细胞学标本和新鲜组织采用之江生物的MTG01核酸提取DNA。基因检测采用睿璟生物人甲状腺癌基因检测试剂盒NGS28，其检出变异的符合率99.5%，敏感度99.4%，特异度100%。具体过程为：KAPA HyperPrep Kit构建DNA文库，探针杂交捕获目标区域(覆盖基因编码区±10 bp)；Illumina NovaSeq 6000平台(PE150)测序，平均测序深度≥1 000×，Q30≥85%；FastQC质控，BWA比对人类参考基因组(hg19)；GATK检测SNV/InDel，CNVkit分析拷贝数变异，FusionCatcher识别基因融合；随机抽取部分样本进行复测。

**1.2.3 基因检测范围** 睿璟生物人甲状腺癌基因检测试剂盒NGS28纳入了甲状腺结节良恶性鉴别中最具特征性、发生率最高的基因变异，可检测的突变形式包括单核苷酸突变/插入或缺失突变(SNV/Indel)、基因融合(fusion)、启动子突变(promoter)。SNV/Indel包括：ALK，RET，AKT1，ATM，BRAF，CHEK2，CTNNB1，EIF1AX，EZH1，FGFR1，FLT3，GNAS，HRAS，KIT，KRAS，NRAS，PIK3CA，PTEN，SPOP，TP53，TSHR，ZNF148。fusion包括：ALK，RET，NTRK1，NTRK3，PAX8，PPARG，ROS1。其中可检测的RET融合共有7种，分别为：CCDC6(E1)-RET(E12)、CCDC6(E8)-RET(E12)、ERC1(E13)-RET(E12)、CCDC6(E8)-RET(E11)、NCOA4

(E8)-RET(E12)、SQSTM1(E6)-RET(E11)、CCDC6(E2)-RET(E12)。promoter包括：TERT。

## 1.3 基因变异分组

为排除多基因变异的影响，选取检测结果中仅有单一基因变异的病例，其中发生频率最高的依次为BRAF<sup>V600E</sup>突变、CCDC6-RET融合、ETV6-NTRK3融合、NCOA4-RET融合、RAS突变，将其分为五组，其中BRAF<sup>V600E</sup>突变组均为BRAF(NM\_004333.4)第15外显子错义突变c.1799T>A(p.Val600Glu)；CCDC6-RET融合组包括CCDC6-RET(NM\_005436.5, NM\_020975.6)第exon1\_exon12外显子融合，CCDC6-RET(NM\_005436.5, NM\_020975.6)第exon8\_exon12外显子融合，CCDC6-RET(NM\_005436.5, NM\_020975.6)第exon2\_exon12外显子融合；NCOA4-RET融合组均为NCOA4-RET(NM\_001145261.1, NM\_020975.6)第exon8\_exon12外显子发生融合；ETV6-NTRK3融合组均为ETV6-NTRK3(NM\_001987.5, NM\_002530.4)第exon4\_exon14外显子发生融合；RAS突变组包括NRAS(NM\_002524.4)第3外显子错义突变c.182A>T(p.Gln61Leu)，NRAS(NM\_002524.4)第3外显子错义突变c.181C>A(p.Gln61Lys)，HRAS(NM\_001130442.2)第3外显子错义突变c.182A>G(p.Gln61Arg)，HRAS(NM\_001130442.2)第3外显子错义突变c.181C>A(p.Gln61Lys)，KRAS(NM\_033360.3)第2外显子错义突变c.35G>A(p.Gly12Asp)，KRAS(NM\_033360.3)第3外显子错义突变c.182-183delinsGC(p.Gln61Arg)，KRAS(NM\_033360.3)第3外显子错义突变c.181C>A(p.Gln61Lys)。

## 1.4 PSM

应用SPSSAU网站(<https://spssau.com/indexs.html>)进行PSM处理，主变量选取基因变异类型，协变量选取年龄、性别、T分期，分别将CCDC6-RET融合组，NCOA4-RET融合组，ETV6-NTRK3融合组，RAS突变组一一与BRAF<sup>V600E</sup>突变组进行PSM，PSM采用最近邻法(卡钳值=0.02)，标准化偏差<20%认为匹配成功，检验水准α=0.05，PSM分组后再进行进一步的统计分析。

## 1.5 统计学处理

采用SPSSAU在线平台(<https://spssau.com>)进行统计分析。计数资料用例(百分比)[n(%)]表示，组间比较采用χ<sup>2</sup>检验；符合正态分布的计

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, I类错误采用 Bonferroni 校正。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 PSM前患者基线资料

根据基因检测结果将患者分为 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组 ( $n=4331$ )、CCDC6-RET 融合组 ( $n=254$ )、NCOA4-RET 融合组 ( $n=52$ )、ETV6-NTRK3 融合组 ( $n=91$ )、RAS 突变组 ( $n=67$ )。PSM 前, 与 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组比较, 各组基线资料存在明显差异, 具体为: BRAF<sup>V600E</sup> 突变组与 CCDC6-RET 融合组在性别、T 分期、N 分期、淋巴结转移数目方面差异有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); 与 NCOA4-RET 融合组在 T 分期、N 分期、淋巴结转移数目方面差异有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); 与 ETV6-NTRK3 融合组在年龄、性别、T 分期、N 分期方面差异有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); 与 RAS 突变组在 T 分期、N 分期方面差异有统计学意义 (均  $P<0.05$ ) (表 1)。

表 1 各组患者基线资料

Table 1 Baseline data of patients in each group

| 变量   | BRAF <sup>V600E</sup> 突变组<br>(n=4331) | CCDC6-RET融合组<br>(n=254) | NCOA4-RET融合组<br>(n=52) | ETV6-NTRK融合组<br>(n=91) | RAS突变组<br>(n=67) |
|--|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| 年龄[岁, n(%)] <sup>1)</sup>                  |                                       |                         |                        |                        |                  |
| <55  | 3 607(83.28)                          | 218(85.83)              | 44(84.62)              | 83(91.21)              | 52(77.61)        |
| ≥55  | 724(16.72)                            | 36(14.17)               | 8(15.38)               | 8(8.79)                | 15(22.39)        |
| 性别[n(%)] <sup>2)</sup>                     |                                       |                         |                        |                        |                  |
| 男  | 1 391(32.12)                          | 49(19.29)               | 17(32.69)              | 76(83.52)              | 14(20.90)        |
| 女  | 2 940(67.88)                          | 205(80.71)              | 35(67.31)              | 15(16.48)              | 53(79.10)        |
| 是否多灶[n(%)]                                 |                                       |                         |                        |                        |                  |
| 是  | 988(22.81)                            | 47(18.50)               | 8(15.38)               | 18(19.78)              | 11(16.42)        |
| 否  | 3 343(77.19)                          | 207(81.50)              | 44(84.62)              | 73(80.22)              | 56(83.58)        |
| 是否累及被膜[n(%)]                               |                                       |                         |                        |                        |                  |
| 是  | 11(0.25)                              | 1(0.39)                 | 1(1.92)                | 0(0.00)                | 0(0.00)          |
| 否  | 4 320(99.75)                          | 253(99.61)              | 51(98.08)              | 91(100.00)             | 67(100.00)       |
| T分期[n(%)] <sup>3)</sup>                    |                                       |                         |                        |                        |                  |
| T1a  | 2 633(60.79)                          | 105(41.34)              | 19(36.54)              | 30(32.97)              | 50(74.63)        |
| T1b  | 1 368(31.59)                          | 107(42.13)              | 23(44.23)              | 44(48.35)              | 12(17.91)        |
| T2   | 296(6.83)                             | 34(13.39)               | 8(15.38)               | 15(16.48)              | 2(2.99)          |
| T3a  | 23(0.53)                              | 7(2.76)                 | 1(1.92)                | 2(2.20)                | 3(4.48)          |
| T3b  | 11(0.25)                              | 1(0.39)                 | 1(1.92)                | 0(0.00)                | 0(0.00)          |
| N分期[n(%)] <sup>3)</sup>                    |                                       |                         |                        |                        |                  |
| N0   | 1 871(43.20)                          | 85(33.46)               | 11(21.15)              | 37(40.66)              | 44(65.67)        |
| N1a  | 1 679(38.77)                          | 64(25.20)               | 11(21.15)              | 26(28.57)              | 18(26.87)        |
| N1b  | 781(18.03)                            | 105(41.34)              | 30(57.69)              | 28(30.77)              | 5(7.46)          |
| 淋巴结转移数目(枚, $\bar{x} \pm s$ ) <sup>4)</sup> | 2.56±4.22                             | 4.20±5.41               | 6.75±6.76              | 3.59±5.30              | 1.22±2.88        |

注: 1) BRAF<sup>V600E</sup>突变组与 ETV6-NTRK 融合组比较,  $P<0.05$ ; 2) BRAF<sup>V600E</sup>突变组与 CCDC6-RET 融合组、ETV6-NTRK 融合组比较,  $P<0.05$ ; 3) BRAF<sup>V600E</sup>突变组与 CCDC6-RET 融合组、NCOA4-RET 融合组、ETV6-NTRK 融合组、RAS 突变组比较,  $P<0.05$ ; 4) BRAF<sup>V600E</sup>突变组与 CCDC6-RET 融合组、NCOA4-RET 融合组比较,  $P<0.05$

Note: 1)  $P<0.05$  for comparison between the BRAF<sup>V600E</sup> mutation group and the ETV6-NTRK3 fusion group; 2)  $P<0.05$  for comparison between the BRAF<sup>V600E</sup> mutation group and the CCDC6-RET fusion group and ETV6-NTRK3 fusion group; 3)  $P<0.05$  for comparison between the BRAF<sup>V600E</sup> mutation group and the CCDC6-RET fusion group, NCOA4-RET fusion group, ETV6-NTRK3 fusion group, and RAS mutation group; 4)  $P<0.05$  for comparison between the BRAF<sup>V600E</sup> mutation group and the CCDC6-RET fusion group and NCOA4-RET fusion group

### 2.2 CCDC6-RET 融合组与 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组临床病理特征比较

成功匹配 254 对 CCDC6-RET 融合组和 BRAF<sup>V600E</sup>

突变组患者, PSM 前研究对象的年龄、性别、T 分期的标准化偏差分别为 11.97%、29.64%、41.65%, PSM 后分别为 2.06%、3.02%、1.49%, 下降幅度明

显且标准化偏差绝对值均<20%，匹配效果较好。PSM后两组患者的年龄、性别、肿瘤是否多灶、是否累及被膜，T分期的差异均无统计学意义（均P>0.05），N分期差异仍具有统计学意义（P<0.05）。PSM后CCDC6-RET融合组的淋巴结转移数目仍高于BRAF<sup>V600E</sup>突变组[（4.20±5.41）枚 vs. （2.98±4.96）枚，t=-2.642，P<0.05]（表2）。

**表2 PSM后CCDC6-RET融合组与BRAF<sup>V600E</sup>突变组临床病理特征比较**

**Table 2 Comparison of clinicopathologic characteristics between CCDC6-RET fusion group and BRAF<sup>V600E</sup> mutation group after PSM**

| 变量                               | BRAF <sup>V600E</sup> 突变组<br>(n=254) | CCDC6-RET<br>融合组(n=254) | $\chi^2/t$ | P     |
|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------|-------|
| 年龄[岁,n(%)]                       |                                      |                         |            |       |
| <55                              | 217(85.43)                           | 218(85.83)              |            |       |
| ≥55                              | 37(14.57)                            | 36(14.17)               | 0.016      | 0.899 |
| 性别[n(%)]                         |                                      |                         |            |       |
| 男                                | 46(18.11)                            | 49(19.29)               |            |       |
| 女                                | 208(81.89)                           | 205(80.71)              | 0.117      | 0.733 |
| 是否多灶[n(%)]                       |                                      |                         |            |       |
| 是                                | 63(24.80)                            | 47(18.50)               |            |       |
| 否                                | 191(75.20)                           | 207(81.50)              | 2.970      | 0.085 |
| 是否累及被膜                           |                                      |                         |            |       |
| 是                                | 0(0.00)                              | 1(0.39)                 |            |       |
| 否                                | 254(100.00)                          | 253(99.61)              | 1.002      | 0.317 |
| T分期[n(%)]                        |                                      |                         |            |       |
| T1a                              | 105(41.34)                           | 105(41.34)              |            |       |
| T1b                              | 107(42.13)                           | 107(42.13)              |            |       |
| T2                               | 36(14.17)                            | 34(13.39)               | 1.134      | 0.889 |
| T3a                              | 6(2.36)                              | 7(2.76)                 |            |       |
| T3b                              | 0(0.00)                              | 1(0.39)                 |            |       |
| N分期[n(%)]                        |                                      |                         |            |       |
| N0                               | 114(44.88)                           | 85(33.46)               |            |       |
| N1a                              | 89(35.04)                            | 64(25.20)               | 27.003     | <0.01 |
| N1b                              | 51(20.08)                            | 105(41.34)              |            |       |
| 淋巴结转移数目<br>(枚, $\bar{x} \pm s$ ) | 2.98±4.96                            | 4.20±5.41               | -2.642     | <0.05 |

### 2.3 NCOA4-RET融合组与BRAF<sup>V600E</sup>突变组临床病理特征比较

成功匹配52对NCOA4-RET融合组和BRAF<sup>V600E</sup>突变组患者，PSM前研究对象的年龄、性别、T分期的标准化偏差分别为12.66%、1.22%、51.99%，PSM后分别为17.11%、16.88%、4.40%，T分期标准化偏差下降幅度明显且各协变量标准化偏差绝对值均<20%，匹配效果较好。PSM后两组患者的

年龄、性别、肿瘤是否多灶、是否累及被膜，T分期的差异均无统计学意义（均P>0.05），N分期仍具有统计学意义（P<0.05）。PSM后NCOA4-RET融合组的淋巴结转移数目仍高于BRAF<sup>V600E</sup>突变组[（6.75±6.76）枚 vs. （2.56±4.22）枚，t=-3.528，P<0.05]（表3）。

**表3 PSM后NCOA4-RET融合组与BRAF<sup>V600E</sup>突变组临床病理特征较**

**Table 3 Comparison of clinicopathologic characteristics between NCOA4-RET fusion group and BRAF<sup>V600E</sup> mutation group before and after PSM**

| 变量                               | BRAF <sup>V600E</sup><br>突变组(n=52) | NCOA4-RET<br>融合组(n=52) | $\chi^2/t$ | P     |
|----------------------------------|------------------------------------|------------------------|------------|-------|
| 年龄[岁,n(%)]                       |                                    |                        |            |       |
| <55                              | 42(80.77)                          | 44(84.62)              |            |       |
| ≥55                              | 10(19.23)                          | 8(15.38)               | 0.269      | 0.604 |
| 性别[n(%)]                         |                                    |                        |            |       |
| 男                                | 13(25.00)                          | 17(32.69)              |            |       |
| 女                                | 39(75.00)                          | 35(67.31)              | 0.750      | 0.387 |
| 是否多灶[n(%)]                       |                                    |                        |            |       |
| 是                                | 10(19.23)                          | 8(15.38)               |            |       |
| 否                                | 42(80.77)                          | 44(84.62)              | 0.269      | 0.604 |
| 是否累及被膜[n(%)]                     |                                    |                        |            |       |
| 是                                | 1(1.92)                            | 1(1.92)                |            |       |
| 否                                | 51(98.08)                          | 51(98.08)              | 0.000      | 1.000 |
| T分期[n(%)]                        |                                    |                        |            |       |
| T1a                              | 20(38.46)                          | 19(36.54)              |            |       |
| T1b                              | 23(44.23)                          | 23(44.23)              |            |       |
| T2                               | 7(13.46)                           | 8(15.38)               | 9.051      | 0.999 |
| T3a                              | 1(1.92)                            | 1(1.92)                |            |       |
| T3b                              | 1(1.92)                            | 1(1.92)                |            |       |
| N分期[n(%)]                        |                                    |                        |            |       |
| N0                               | 21(40.38)                          | 11(21.15)              |            |       |
| N1a                              | 16(30.77)                          | 11(21.15)              | 0.092      | <0.05 |
| N1b                              | 15(28.85)                          | 30(57.69)              |            |       |
| 淋巴结转移数目<br>(枚, $\bar{x} \pm s$ ) | 2.88±4.10                          | 6.75±6.76              | -3.528     | <0.05 |

### 2.4 ETV6-NTRK3融合组与BRAF<sup>V600E</sup>突变组临床病理特征比较

成功匹配91对ETV6-NTRK3融合组和BRAF<sup>V600E</sup>突变组患者，PSM前研究对象的年龄、性别、T分期的标准化偏差分别为27.62%、36.99%、56%，PSM后分别为2.96%、0%、1.41%，各协变量标准化偏差下降明显且PSM后绝对值均<20%，匹配效果较好。PSM后两组患者所有临床病理特征均无统计学意义（均P>0.05）。PSM后ETV6-NTRK3融合

组的淋巴结转移数目与  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  突变组差异无统计学意义 [ (3.59 ± 5.30) 枚 vs. (3.57 ± 4.97) 枚,  $t = -0.029$ ,  $P > 0.05$ ] (表 4)。

**表4 PSM后ETV6-NTRK3融合组与 $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$ 突变组临床病理特征比较**

**Table 4 Comparison of clinicopathologic characteristics between ETV6-NTRK3 fusion group and  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  mutation group after PSM**

| 变量                               | $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$ 突变组(n=91) | ETV6-NTRK3融合组(n=91) | $\chi^2/t$ | P     |
|----------------------------------|--|---------------------|------------|-------|
| 年龄[岁,n(%)]                       |  |                     |            |       |
| <55                              | 83(91.21)                              | 83(91.21)           |            |       |
| ≥55                              | 8(8.79)                                | 8(8.79)             | 0.000      | 0.604 |
| 性别[n(%)]                         |  |                     |            |       |
| 男                                | 15(16.48)                              | 15(16.48)           |            |       |
| 女                                | 76(83.52)                              | 76(83.52)           | 0.000      | 0.387 |
| 是否多灶[n(%)]                       |  |                     |            |       |
| 是                                | 23(25.27)                              | 18(19.78)           |            |       |
| 否                                | 68(74.73)                              | 73(80.22)           | 0.787      | 0.604 |
| 是否累及被膜[n(%)]                     |  |                     |            |       |
| 是                                | 1(1.10)                                | 0(0.00)             |            |       |
| 否                                | 90(98.90)                              | 91(100.00)          | 1.006      | 1.000 |
| T分期[n(%)]                        |  |                     |            |       |
| T1a                              | 30(32.97)                              | 30(32.97)           |            |       |
| T1b                              | 44(48.35)                              | 44(48.35)           |            |       |
| T2                               | 15(16.48)                              | 15(16.48)           | 1.333      | 0.856 |
| T3a                              | 1(1.10)                                | 2(2.20)             |            |       |
| T3b                              | 1(1.10)                                | 0(0.00)             |            |       |
| N分期[n(%)]                        |  |                     |            |       |
| N0                               | 36(39.56)                              | 37(40.66)           |            |       |
| N1a                              | 33(36.26)                              | 26(28.57)           | 1.564      | 0.457 |
| N1b                              | 22(24.18)                              | 28(30.77)           |            |       |
| 淋巴结转移数目<br>(枚, $\bar{x} \pm s$ ) | 3.57±4.97                              | 3.59±5.30           | -0.029     | >0.05 |

## 2.5 RAS突变组与 $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$ 突变组临床病理特征比较

成功匹配 67 对 RAS 突变组和  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  突变组患者, PSM 前研究对象的年龄、性别、T 分期的标准化偏差分别为 25.55%、33.95%、14.78%, PSM 后分别为 3.69%、4.86%、4.2%, 各协变量标准化偏差下降明显且 PSM 后绝对值均小于 20%, 匹配效果较好。PSM 后两组患者所有临床病理特征均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。PSM 后 RAS 突变组的淋巴结转移数目与  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  突变组差异无统计学意义 [ (1.22 ± 2.88) 枚 vs. (1.57 ± 3.21) 枚,  $t = 0.652$ ,  $P > 0.05$ ] (表 5)。

**表5 PSM后RAS突变组与 $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$ 突变组临床病理特征比较**

**Table 5 Comparison of clinicopathologic characteristics between RAS mutation group and  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  mutation group after PSM**

| 变量                               | $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$ 突变组<br>(n=67) | RAS突变组<br>(n=67) | $\chi^2/t$ | P     |
|----------------------------------|--|------------------|------------|-------|
| 年龄[岁,n(%)]                       |  |                  |            |       |
| <55                              | 53(79.10)                                  | 52(77.61)        |            |       |
| ≥55                              | 14(20.90)                                  | 15(22.39)        | 0.044      | 0.834 |
| 性别[n(%)]                         |  |                  |            |       |
| 男                                | 13(19.40)                                  | 14(20.90)        |            |       |
| 女                                | 54(80.60)                                  | 53(79.10)        | 0.046      | 0.829 |
| 是否多灶[n(%)]                       |  |                  |            |       |
| 是                                | 20(29.85)                                  | 11(16.42)        |            |       |
| 否                                | 47(70.15)                                  | 56(83.58)        | 3.399      | 0.065 |
| 是否累及被膜[n(%)]                     |  |                  |            |       |
| 是                                | 0(0.00)                                    | 0(0.00)          |            |       |
| 否                                | 67(100.00)                                 | 67(100.00)       | —          | —     |
| T分期[n(%)]                        |  |                  |            |       |
| T1a                              | 50(74.63)                                  | 50(74.63)        |            |       |
| T1b                              | 12(17.91)                                  | 12(17.91)        |            |       |
| T2                               | 4(5.97)                                    | 2(2.99)          | 1.667      | 0.644 |
| T3a                              | 1(1.49)                                    | 3(4.48)          |            |       |
| T3b                              | 0(0.00)                                    | 0(0.00)          |            |       |
| N分期[n(%)]                        |  |                  |            |       |
| N0                               | 38(56.72)                                  | 44(65.67)        |            |       |
| N1a                              | 23(34.33)                                  | 18(26.87)        | 1.140      | 0.566 |
| N1b                              | 6(8.96)                                    | 5(7.46)          |            |       |
| 淋巴结转移数目<br>(枚, $\bar{x} \pm s$ ) | 1.57±3.21                                  | 1.22±2.88        | 0.652      | >0.05 |

## 3 讨论

虽然 PTC 总体治疗效果较好, 但仍有部分患者预后较差, 其恶性程度存在明显的异质性, 因此, 在手术前对肿瘤的恶性程度进行准确的评估, 确定适合患者的手术范围至关重要, 既往研究表明年龄、性别、肿瘤最大直径、肿瘤多灶性、肿瘤被膜侵犯以及基因变异类型均可能影响淋巴结转移风险<sup>[5-10]</sup>。PTC 常见的基因变异事件如  $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$  突变、RAS 突变、CCDC6-RET 融合等均可对肿瘤的生物学行为产生不同的影响。基因检测技术在近几年发展迅猛, 通过细针穿刺标本获得的少量组织即可以进行多个常见基因变异事件的检测, 有助于在手术前对肿瘤的转移倾向进行预判, 但不同基因变异类型肿瘤转移发生的频率存

在较大差异,对比研究中其他混杂因素可能影响比较结果。PSM是一种用于消除非处理因素偏差的统计方法,它通过匹配处理组和控制组的特征,使得两组在干扰因素上的分布尽可能相似,从而更准确地评估处理因素的效果。本研究通过PSM法首次对比了CCDC6-RET融合、NCOA4-RET融合、ETV6-NTRK3融合以及RAS突变与BRAF<sup>V600E</sup>单基因突变之间的PTC淋巴结转移差异,发现CCDC6-RET融合组与NCOA4-RET融合组患者的淋巴结转移负荷明显高于BRAF<sup>V600E</sup>突变组,且经年龄、性别、T分期PSM后差异仍有统计学意义。然而,与BRAF<sup>V600E</sup>突变组相比, RAS突变组和ETV6-NTRK3融合组淋巴结转移负荷较轻,N分期差异有统计学意义,但经PSM后差异无统计学意义,提示单纯依据基因变异类型判断转移风险可能存在偏差,需结合T分期等临床参数综合评估。

BRAF基因是原癌基因,位于染色体7q34上编码B-RAF的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,是RAS/RAF/MEK/ERK信号级联反应的细胞内效应子,BRAF<sup>V600E</sup>(c.1799T>A)是成人PTC中最常见的基因突变,占所有BRAF突变的95%以上,BRAF<sup>V600E</sup>突变提示PTC临床预后较差,其与淋巴结转移的关系备受关注<sup>[1]</sup>。临床研究表明,BRAF<sup>V600E</sup>突变阳性患者的淋巴结转移发生率显著增高,Xing等<sup>[2]</sup>多中心研究显示,在2156例PTC患者中,BRAF<sup>V600E</sup>突变组的淋巴结转移风险较野生型组增加1.89倍(95%CI=1.56~2.29)。然而,此后的一些研究<sup>[3~6]</sup>又对这一结果提出异议,其原因有可能是由于BRAF<sup>V600E</sup>突变野生型的内部构成较复杂,基因变异类型的构成比不同,甚至是多基因变异的存在,使得不同中心的研究结果存在明显的差异,因此,有必要将不同的基因变异类型与BRAF<sup>V600E</sup>突变进行一一比对,随着多基因检测试剂盒的广泛应用,越来越多的临床数据可支持这一研究方法。

RET基因属于原癌基因,编码细胞膜受体酪氨酸激酶,RET与某些基因融合会激活RET,进而激活MAPK和PI3K/AKT信号通路。目前研究显示RET相关的融合基因有10种以上,其中RET/PTC1(CCDC6-RET)和RET/PTC3(NCOA4-RET)最常见,约占80%,无放射史病例检出率约20%,有放射史病例检出率约50%~80%,CCDC6-RET与高分化有关,多见于经典型PTC中,NCOA4-RET与肿

瘤的侵袭性相关,多见于实体型或高细胞型的PTC,这两种RET融合的PTC患者一般发病年龄比较年轻、与辐射暴露相关、发病时临床分期较早,且与中央淋巴结转移、颈侧区淋巴结转移、甲状腺外侵犯、远处转移、复发密切相关<sup>[7]</sup>。在Bulanova Pekova等<sup>[8]</sup>的研究中,993例患者中113例(11.4%)存在RET融合,儿童及青少年患者中发生率(29.8%)是成人(8.7%)的3倍以上。RET融合基因相对于NTRK融合、BRAF<sup>V600E</sup>、RAS突变等基因变异展现出更具侵袭性的生物学行为,拥有更高的淋巴结转移率(75.2%)和远处转移率(18.6%)。本研究结果提示CCDC6-RET与NCOA4-RET融合患者的淋巴结转移负荷显著高于BRAF<sup>V600E</sup>突变组( $P<0.05$ ),且经年龄,性别,T分期PSM后仍具有统计学差异,与之前的研究结果吻合。

NTRK基因编码称为TrkA(NTRK1编码),TrkB(NTRK2编码)或TrkC(NTRK3编码)的原肌球蛋白相关激酶(Trk)家族。一旦结合,NTRK1或者NTRK3就会自动磷酸化,并激活RAS和PI3K等几种靶蛋白的结合位点,从而激活MAPK/RAS/ERK和PI3K/AKT信号传导级联,控制细胞周期的进程、增殖、凋亡和存活<sup>[9]</sup>。NTRK的融合有多种,例如ETV6/NTRK3、EML4/NTRK3、RBPM3/NTRK3、SQSTM1/NTRK3、TPM3/NTRK1、IRF2BP2/NTRK1、SQSTM1/NTRK1等,其中ETV6/NTRK3融合在成人PTC中的发生率较高,仅次于RET/PTC融合,约为1%左右,在有辐射史的患者中ETV6-NTRK3的发生率在15%左右,NTRK3的融合相较于NTRK1的融合侵袭性更弱<sup>[10]</sup>。本研究结果提示ETV6-NTRK3融合组相较BRAF<sup>V600E</sup>突变组淋巴结转移负荷较高,且N分期有统计学差异( $P<0.05$ ),但在年龄,性别,T分期PSM后差异无统计学意义。

RAS基因与人类肿瘤密切相关的基因成员有N-RAS、H-RAS和K-RAS,分别定位在1、11和12号染色体上。编码位于细胞膜内表面的G蛋白,后者将信号从受体酪氨酸激酶(RTK)传递到RAS调控的途径。RAS基因中点突变是最常见的突变RAS蛋白的组成性激活,从而激活了其调节的下游信号传导途径,这是甲状腺肿瘤发生的关键信号通路,RAS在PTC中发生频率可达10%~20%,并以N-RAS基因出现的频率更高<sup>[11]</sup>。在PTC中,所有含

RAS突变的肿瘤会形成肿瘤性滤泡并且没有乳头状结构，因此被诊断为滤泡变异亚型的PTC，在对RAS突变和PTC的侵袭性相关性研究中发现RAS突变与远处转移和高病死率相关<sup>[22]</sup>。本研究结果提示RAS突变组相较BRAF<sup>V600E</sup>突变组淋巴结转移负荷较轻，且N分期差异有统计学意义( $P<0.05$ )，但在年龄、性别、T分期PSM后差异无统计学意义。

由于大量的研究表明BRAF<sup>V600E</sup>与侵袭性生物学行为和不良预后有关，一些研究建议对于这些患者可能获益于预防性的淋巴结清扫<sup>[23-24]</sup>。Yip等<sup>[25]</sup>比较了106例BRAF<sup>V600E</sup>突变的患者与同时期的100例BRAF野生型的患者，所有患者均未进行预防性淋巴结清扫术，术后11例突变患者因复发/持续性疾病接受了二次手术，野生型患者中仅3例发生此情况。另一方面，Barbaro等<sup>[26]</sup>对110例患者进行术前穿刺检查检测BRAF<sup>V600E</sup>突变，并对所有患者进行全甲状腺切除术及预防性中央区淋巴结清扫术，术后病理提示BRAF<sup>V600E</sup>并不是淋巴结转移的独立危险因素。有学者<sup>[27-28]</sup>认为是否进行预防性的中央区淋巴结清扫需要结合BRAF<sup>V600E</sup>突变，临床病理特征如患者年龄、肿瘤是否多灶、是否有包膜外侵犯等综合考虑。但笔者认为，此前研究结果出现争议的主要原因是对于BRAF<sup>V600E</sup>野生型的患者没有进行详细区分，虽然TCGA也曾将PTC的基因分为BRAF-like和RAS-like两类，但只是从差异表达基因的改变上有明显差别，具体的临床表现仍缺乏数据支持<sup>[29-30]</sup>。BRAF<sup>V600E</sup>野生型的患者中可以是如CCDC6-RET，NCOA4-RET等淋巴结转移负荷高于BRAF<sup>V600E</sup>的基因变异类型，也可以是RAS突变，ETV6-NTRK3等淋巴结转移负荷低于或近似于BRAF<sup>V600E</sup>的基因变异类型。此外，一些发生频率不高的基因变异类型如TERT启动子突变，TP53突变，ALK融合等单基因变异，甚至是同时发生的多基因变异事件，都没有研究进行一一对照，本研究在这一方面仍有不足，今后在进一步积累临床病例的基础上需要进行更加详细地分析，完善患者的长期随访资料。

本研究中CCDC6-RET、NCOA4-RET、ETV6-NTRK3、RAS突变各组样本量相对较小，尤其是RAS突变组，包含3种RAS突变，具有一定的局限性，可能因样本量不足导致假阴性。另外，组间多次比较容易产生I类错误，如采用Bonferroni法校

正，本研究中四个组分别与对照组比较淋巴结转移数目和N分期，共比较8次，严格的参考标准为 $0.05/8=0.00625$ ，根据该标准CCDC6-RET融合组与BRAF<sup>V600E</sup>突变组N分期仍有差异，NCOA4-RET与BRAF<sup>V600E</sup>突变组淋巴结转移数目仍有差异，其余阳性结果不满足该标准，有待进一步的数据夯实结果。

综上所述，在条件匹配的前提下，CCDC6-RET融合，NCOA4-RET融合的PTC患者淋巴结转移负荷高于BRAF<sup>V600E</sup>突变患者，RAS突变，ETV6-NTRK3融合的PTC患者淋巴结转移负荷近似于BRAF<sup>V600E</sup>突变患者，术前检测基因变异类型有助于淋巴结清扫范围的决策。

**作者贡献声明：**官青负责数据统计及论文撰写；刘琬琳负责临床资料收集及筛选；莫森负责统计学指导；王宇负责课题设计。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(11):646-653. doi:[10.1038/nrendo.2016.110](https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.110).
- [2] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2012/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/). Based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
- [3] Zhang C, Li BJ, Liu Z, et al. Predicting the factors associated with central lymph node metastasis in clinical node-negative (CN0) papillary thyroid microcarcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020, 277(4):1191-1198. doi:[10.1007/s00405-020-05787-1](https://doi.org/10.1007/s00405-020-05787-1).
- [4] Kim BY, Choi N, Kim SW, et al. Randomized trial of prophylactic ipsilateral central lymph node dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid microcarcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020, 277(2): 569-576. doi: [10.1007/s00405-019-05702-3](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05702-3).
- [5] 马鑫雨, 柴芳, 肖智远, 等. 甲状腺乳头状癌患者侧颈区淋巴结转移影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5):682-689. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.007](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.007).
- Ma XY, Chai F, Xiao ZY, et al. Analysis of influencing factors for lateral neck lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32

- (5):682–689. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.007](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.007).
- [6] 储冰峰,胡瑛君.甲状腺乳头状癌颈部淋巴转移的性别与年龄相关差异基因与通路分析[J].中国普通外科杂志,2024,33(11):1825–1834. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.009](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.009).
- Chu BF, Hu YJ. Gender-and age-related differential genes and pathways in cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(11): 1825–1834. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.009](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.009).
- [7] 师帅,付言涛.cN0期甲状腺乳头状癌中央组淋巴结预防性清扫的研究进展[J].中国普通外科杂志,2020,29(11):1376–1384. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012).
- Shi S, Fu YT. Research progress of prophylactic central lymph node dissection in CN0 papillary thyroid cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2020, 29(11): 1376–1384. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012).
- [8] 孔令欣,王照华,殷文斌,等.甲状腺微小乳头状癌侧颈淋巴结转移相关危险因素与预测指标分析[J].中国普通外科杂志,2021,30(5):537–542. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.005](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.005).
- Kong LX, Wang ZH, Yin WB, et al. Analysis of risk factors and predictive variables for lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(5): 537–542. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.005](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.005).
- [9] 倪雅琼,王涛,王兴越,等.多灶性甲状腺乳头状癌患者临床特征及发生颈部转移性淋巴结的危险因素[J].浙江大学学报:医学版,2022,51(2):225–232. doi:[10.3724/zdxbyxb-2021-0389](https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2021-0389).
- Ni YQ, Wang T, Wang XY, et al. Clinical features of multifocal papillary thyroid carcinoma and risk factors of cervical metastatic lymph nodes[J]. Journal of Zhejiang University: Medical Sciences, 2022, 51(2):225–232. doi:[10.3724/zdxbyxb-2021-0389](https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2021-0389).
- [10] 马文卿,周平,梁永平,等.甲状腺微小乳头状癌中央区颈部淋巴结转移风险评分系统的初步构建[J].中国普通外科杂志,2018,27(6):752–760. doi:[10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.015](https://doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.015).
- Ma WQ, Zhou P, Liang YP, et al. Preliminary construction of risk scoring system for estimation of central cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2018, 27(6): 752–760. doi: [10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.015](https://doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.015).
- [11] Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, et al. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations[J]. Oncogene, 2018, 37(24):3183–3199. doi: [10.1038/s41388-018-0171-x](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0171-x).
- [12] Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF<sup>V600E</sup> mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer[J]. JAMA, 2013, 309(14): 1493–1501. doi: [10.1001/jama.2013.3190](https://doi.org/10.1001/jama.2013.3190).
- [13] Lu HZ, Qiu T, Ying JM, et al. Association between BRAFV600E mutation and the clinicopathological features of solitary papillary thyroid microcarcinoma[J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1595–1600. doi:[10.3892/ol.2017.5661](https://doi.org/10.3892/ol.2017.5661).
- [14] Goh X, Lum J, Yang SP, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer-Prevalence and clinical correlation in a South-East Asian cohort[J]. Clin Otolaryngol, 2019, 44(2): 114–123. doi: [10.1111/coa.13238](https://doi.org/10.1111/coa.13238).
- [15] Liu SY, Liu CG, Zhao L, et al. A prediction model incorporating the BRAFV600E protein status for determining the risk of cervical lateral lymph node metastasis in papillary thyroid cancer patients with central lymph node metastasis[J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47 (11):2774–2780. doi:[10.1016/j.ejso.2021.08.033](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.033).
- [16] Wei XJ, Wang XD, Xiong J, et al. Risk and prognostic factors for BRAF<sup>V600E</sup> mutations in papillary thyroid carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:9959649. doi:[10.1155/2022/9959649](https://doi.org/10.1155/2022/9959649).
- [17] Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(4):192–202. doi:[10.1038/nrendo.2016.11](https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.11).
- [18] Bulanova Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, et al. RET fusion genes in pediatric and adult thyroid carcinomas: cohort characteristics and prognosis[J]. Endocr Relat Cancer, 2023, 30(12): e230117. doi:[10.1530/ERC-23-0117](https://doi.org/10.1530/ERC-23-0117).
- [19] Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy[J]. Cancer Discov, 2015, 5(1):25–34. doi:[10.1158/2159-8290.CD-14-0765](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0765).
- [20] Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, et al. NTRK fusion genes in thyroid carcinomas: clinicopathological characteristics and their impacts on prognosis[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8):1932. doi: [10.3390/cancers13081932](https://doi.org/10.3390/cancers13081932).
- [21] Suarez HG, du Villard JA, Severino M, et al. Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors[J]. Oncogene, 1990, 5(4):565–570.
- [22] Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, et al. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations[J]. Am J Clin Pathol, 2003, 120(1):71–77. doi: [10.1309/ND8D-9LAJ-TRCT-G6QD](https://doi.org/10.1309/ND8D-9LAJ-TRCT-G6QD).
- [23] Melck AL, Yip L, Carty SE. The utility of BRAF testing in the management of papillary thyroid cancer[J]. Oncologist, 2010, 15 (12):1285–1293. doi:[10.1634/theoncologist.2010-0156](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0156).
- [24] Joo JY, Park JY, Yoon YH, et al. Prediction of occult central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma by preoperative BRAF analysis using fine-needle aspiration biopsy: a prospective study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11):3996–4003. doi: [10.1210/jc.2012-2444](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2444).
- [25] Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, et al. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF

- mutation[J]. *Surgery*, 2009, 146(6): 1215–1223. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.011.
- [26] Barbaro D, Incensi RM, Materazzi G, et al. The BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer with positive or suspected pre-surgical cytological finding is not associated with advanced stages or worse prognosis[J]. *Endocrine*, 2014, 45(3): 462–468. doi: 10.1007/s12020-013-0029-5.
- [27] Dutenhofner SE, Marui S, Santos ABO, et al. BRAF: a tool in the decision to perform elective neck dissection?[J]. *Thyroid*, 2013, 23(12):1541–1546. doi:10.1089/thy.2012.0304.
- [28] Lee JW, Koo BS. The prognostic implication and potential role of BRAF mutation in the decision to perform elective neck dissection for thyroid cancer[J]. *Gland Surg*, 2013, 2(4):206–211. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2013.11.02.
- [29] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3):676–690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050.
- [30] Lim J, Lee HS, Park J, et al. Different molecular phenotypes of progression in BRAF- and RAS-like papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2023, 38(4):445–454. doi: 10.3803/EnM.2023.1702.

(本文编辑 熊杨)

**本文引用格式:**官青, 刘琬琳, 莫森, 等. 不同基因变异型与BRAF<sup>V600E</sup>突变型甲状腺乳头状癌淋巴结转移特征比较[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(5): 903–912. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250265

**Cite this article as:** Guan Q, Liu WL, Mo M, et al. Comparison of lymph node metastatic characteristics between papillary thyroid carcinomas with different genetic alterations and those with BRAF<sup>V600E</sup> mutation[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(5):903–912. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250265

## 欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005-6947 (Print) /ISSN 2096-9252 (Online) /CN 43-1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由中华人民共和国教育部主管, 中南大学、中南大学湘雅医院主办。名誉主编赵玉沛院士、陈孝平院士, 主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴咸中、郑树森、黄洁夫、董家鸿、窦科峰、樊嘉、夏家辉等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有指南与共识、述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘(AJ)、荷兰《文摘与引文索引》(Scopus)收录、日本科学技术振兴集团(中国)数据库(JSTChina)、中国科学引文数据库(CSCD)、中文核心期刊要目总览(中文核心期刊)、中国科技论文与引文数据库(中国科技论文统计源期刊)、中国核心学术期刊(RCCSE)、中国学术期刊(光盘版)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文科技资料目录(医药卫生)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、万方数据-数字化期刊群、中国学术期刊影响因子年报统计源期刊、中国生物医学文献检索系统(CBM-disc 光盘版、网络版)等。期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 2017年、2020年、2023年连续入选第4届、第5届、第6届“中国精品科技期刊”; 入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》(2019、2020、2021、2022、2023版), 2020年入选中国科协我国高质量科技期刊(临床医学)分级目录。多次获奖后又被评为“2020年度中国高校百佳科技期刊”“2022年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”“2024年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”, 2021年获湖南省委宣传部、湖南省科技厅“培育世界一流湘版科技期刊建设工程项目(梯队期刊)”资助, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本(A4幅面), 每期140页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话: 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: [pw84327400@vip.126.com](mailto:pw84327400@vip.126.com)