

BRAF联合 TERT 启动子突变与甲状腺乳头状癌淋巴结转移相关性 Meta 分析

李安东¹, 于建平², 李洪涛³, 李正凯², 陈为凯², 卢顺利³, 陈超³, 何清远³, 韩晓鹏²

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中心医院, 甘肃 兰州 730000; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: [目的] 探讨 BRAF 基因联合 TERT 启动子突变与甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 颈部淋巴结转移的相关性。[方法] 通过文献管理数据库检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网数据库 (CNKI)、万方数据库、维普数据库, 收集其中关于 BRAF 基因联合 TERT 启动子在 PTC 患者中表达情况及 PTC 临床病理特征相关的文献。采用 Review Manager 5.4 软件对研究结果进行 Meta 分析, 通过异质性检验选择随机效应模型合并其效应量 (RR 值) 及其 95% 置信区间 (95%CI), 并进行敏感性分析及发表偏移评估。[结果] 根据纳入及排除标准, 最终纳入 17 篇中英文文献进行 Meta 分析, 共计病例 5 660 例, 其中 BRAF 基因联合 TERT 启动子共同突变组 343 例, 其他组 5 317 例, 合并后效应量 $RR=1.26$ (95%CI: 1.07~1.48, $P=0.006$), 排除 3 篇异质性较高的文献重新计算出 $RR=1.31$ (95%CI: 1.16~1.48, $P<0.001$)。中央区淋巴结清扫数量的 5 篇文献进行单独分析, 计算得出 $RR=1.31$ (95%CI: 1.02~1.69, $P<0.05$)。[结论] BRAF 和 TERT 启动子共突变与 PTC 颈部淋巴结转移呈明显正相关, 两者共突变可显著提高 PTC 患者颈部淋巴结转移发生率, 尤其中央区淋巴结。

关键词: 甲状腺肿瘤; 淋巴结转移; BRAF; TERT; Meta 分析

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)08-0637-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.08.B003

Meta-analysis of Correlation Between Double Mutations of BRAF and TERT and Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma

LI An-dong¹, YU Jian-ping², LI Hong-tao³, LI Zheng-kai², CHEN Wei-kai², LU Shun-li³, CHEN Chao³, HE Qing-yuan³, HAN Xiao-peng²

(1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. The 940 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Lanzhou 730000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the association between the double mutation of BRAF and TERT genes and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma (PTC). [Methods] PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), CNKI, Wanfang database and VIP database were searched for articles related to the expression of BRAF and TERT in PTC patients and their clinicopathological characteristics. Meta-analysis was performed with Review Manager 5.4 software. The random effect model was selected by heterogeneity test to combine its effect size (RR) and 95% confidence interval (95%CI), and sensitivity analysis and publication offset assessment were also performed. [Results] According to inclusion and exclusion criteria, 17 Chinese and English articles were included for Meta-analysis, in which 5 660 cases were involved including 343 cases with BRAF and TERT mutations. The RR of combined effect size was 1.26 (95%CI: 1.07~1.48, $P=0.006$); if 3 studies with high heterogeneity was excluded, the RR was 1.31 (95%CI: 1.16~1.48, $P<0.001$). If 5 articles with dissected lymph nodes in the central region were separated, the RR was 1.31 (95%CI: 1.02~1.69, $P<0.05$). [Conclusion] Double mutation of BRAF and TERT genes is positively correlated with lymph node metastasis in PTC, which significantly increases the probability of lymph node metastasis in the central region.

Subject words: thyroid tumor; lymph node metastasis; BRAF; TERT; Meta-analysis

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (20JR5RA599, 21JR11RA172); 甘肃省青年科技基金计划 (21JR7RA013);

甘肃省卫生健康行业科研项目 (GSWSKY2021-015)

通信作者: 韩晓鹏, E-mail: hanxiaopeng74@163.com

收稿日期: 2022-02-09; **修回日期:** 2022-04-07

甲状腺癌作为内分泌系统最常见的恶性肿瘤,近 30 年其发病率在全球范围内增高了 169%^[1]。甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是甲状腺癌最为常见的病理分型,可占全部甲状腺癌的 90%,PTC 根据组织学又可分为滤泡亚型、高细胞亚型、柱状细胞亚型等 10 余个亚型,其中大多数亚型表现出惰性,经过规范治疗都能取得较好的疗效,但也有部分患者存在早期淋巴结转移。存在淋巴结转移的患者,复发率较高且总生存率较低^[2]。是否对所有患者进行预防性淋巴结清扫以及清扫范围的问题仍是争论的关键。不管是术前颈部超声还是 CT,对于发现淋巴结转移的准确性仍较低,特别是难以发现的微小或隐匿性淋巴结转移和跳跃性转移,最终导致患者术后复发、转移及再次手术。如何识别高风险且具有侵袭性的 PTC 成为临床亟需解决的问题。近年来,由于 PTC 的基础研究逐渐深入,特别是在基因状态及分子标志物研究上取得了重大进步,相关基因已逐步作为甲状腺癌的辅助诊断标志物和评估患者预后的预测因子,其中最具有代表性便是 *BRAF* 基因突变与 *TERT* 启动子突变。

BRAF 基因能够调节丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路的活性以促进细胞生长、分化和抗凋亡,且与许多人类恶性肿瘤的发生发展密切相关,其中也包括 PTC^[3]。研究表明 *BRAF* 基因突变在 PTC 中高表达且与不良预后有关,但仍不确定其是颈部淋巴结转移的独立危险因素^[4]。Melo 等^[5]发现 *BRAF* 突变肿瘤的淋巴结转移发生率低于 *BRAF* 野生型肿瘤,因此单纯的 *BRAF* 突变难以满足个体化诊疗的需求。*TERT* 启动子突变后能够重新激活编码端粒酶的催化逆转录酶亚基来阻止端粒缩短,维持染色体完整性和基因组稳定性,从而拮抗复制衰老和凋亡^[6]。*TERT* 突变已被作为一些癌症的共同特征,在 PTC 患者中同样也有发现^[7]。研究发现,*BRAF* 和 *TERT* 启动子突变之间存在关联,两者共突变预示着 PTC 患者较差的预后,对 PTC 恶性生物学特性有协同作用^[8]。这可能是因为获得 *TERT* 突变可以延长 *BRAF* 驱动克隆的寿命,并使额外的遗传缺陷累积,从而导致更严重的疾病。

本研究运用循证医学的研究方法,对 PTC 患者的 *BRAF* 基因和 *TERT* 启动子共突变与 PTC 患者颈部淋巴结转移相关性进行 Meta 分析,为临床评估患者风险提供一定的参考。

1 资料与方法

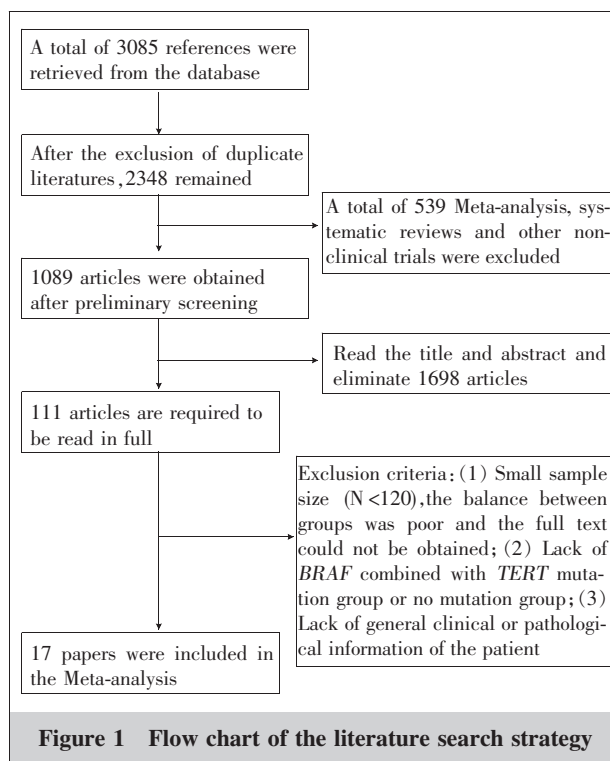
1.1 文献检索

通过计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网数据库 (CNKI)、万方数据库、维普数据库,检索截止日期为 2021 年 12 月,检索语言限定为中英文。检索中文关键词为甲状腺肿瘤、甲状腺癌、乳头状甲状腺癌、PTC、基因突变、*BRAF* 突变、*TERT* 启动子突变、*BRAF* V600E、*TERT*、临床病理特征、淋巴结转移等。在 Pubmed MeSH 检索 Thyroid Cancer, Papillary、*TERT*、*BRAF* 及其自由词和淋巴结转移、临床病理特征等 (Figure 1)。

1.2 方法

纳入标准:①截至 2021 年 12 月公开发表的期刊文献;②文献研究类型均为病例对照,并分析 *BRAF* 基因和 *TERT* 启动子共突变与 PTC 患者淋巴结转移之间的关系;③研究样本均进行 *BRAF* 基因和 *TERT* 启动子检测;④文献纳入患者为 PTC。

排除标准:①样本量较小,组间均衡性差,无法检索到全文;②仅有 *BRAF* 或 *TERT* 突变,缺少两者共突变组,或者缺少临床信息或病理结果;③个案报道、系统评价、荟萃分析和重复论文。



1.3 数据提取与评价

由2位研究者分别对文献进行独立筛选,存在分歧讨论后仍不能决定时,由第3位研究者共同讨论后确定。对筛选后的文献,采用Newcastle-Ottawa(NOS)文献质量评价量表进行评估,包括病例组和对照组的选择、比性及暴露进行评分,5分以下为低质量研究,5分及以上为高质量研究并纳入研究。对纳入的文献进行主要内容提取,包括:①纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、归属地、发表时间等;②病例组和对照组的纳入病例数以及基因突变情况。

1.4 统计学处理

采用Revman Manager 5.4软件进行异质性检验。采用 I^2 对文献的异质性进行分析,若 $I^2 \leq 50\%$,表明异质性较小,可以采用固定效应模型进行数据合并,若 $I^2 > 50\%$,表明异质性较大,采用随机效应模型进行数据合并,异质性较高的研究结果需先进行敏感性分析,以分析异质性的来源,必要时剔除异质性高的文献再进行合并。文献发表偏倚采用漏斗图进行评估,并进行Meta综合分析。本次Meta分析数据类型均为计数资料,故采用相对危险度(RR)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和95%CI。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索到文献3 085篇,根据纳排标准,排除不合格的文献,最终入选17篇文章^[8-24],纳入Meta分析(Table 1),其中英文14篇,中文3篇,共5 660例患者,BRAF联合TERT突变组343例(6.1%),其他组5 317例(93.9%)。

2.2 Meta分析结果

17篇文献皆纳入了BRAF和TERT启动子共突变组和其他组的PTC患者淋巴结转移情况($RR=1.26, 95\%CI: 1.07 \sim 1.48$)(Figure 2),异质性检验结果 $I^2=68\%$,说明存在中等异质性,进行敏感性分析后发现异质性来源于3项研究^[15-16, 22],剔除上述3篇文献后重新进行Meta分析,异质性检验结果 $I^2=30\%$,异质性降低,呈较低异质性,漏斗图未见明显偏倚(Figure 3),采用随机效应模型重新计算 $RR=1.31 (95\%CI: 1.16 \sim 1.48)$ (Figure 4)。表明BRAF和TERT共突变与PTC发生淋巴结转移呈正相关,PTC患者发生两者共突变时比其他患者更容易发生淋巴结转移。对文献中明确表明中央区淋巴结清扫数量的5篇文献进行单独分析,计算得出 $RR=1.31 (95\%CI: 1.02 \sim 1.69)$ (Figure 5)。表明BRAF和TERT共突变

Table 1 Characteristics of the included studies

Author	Country	BRAF with TERT mutation group	Other mutation group	BRAF with TERT mutation rate(%)	Endpoint
Censi, et al. 2019 ^[9]	Italy	8	373	2.10	CLNM
Estrada-Flórez, et al. 2019 ^[10]	The United States	14	127	9.93	LNM
Gandolfi, et al. 2015 ^[11]	Italy	12	109	9.92	LNM
Hahn, et al. 2017 ^[12]	South Korea	11	139	7.33	CLNM
Jin, et al. 2016 ^[13]	China	22	631	3.37	LNM
Liu, et al. 2020 ^[14]	China	8	197	3.90	LNM
Liu, et al. 2014 ^[15]	The United States	23	209	9.91	LNM
Matsuse, et al. 2017 ^[16]	Japan	36	319	10.14	LNM
Nasirden, et al. 2016 ^[17]	Japan	4	121	3.20	LNM
Ren, et al. 2018 ^[18]	China	12	330	3.51	CLNM
Rusinek, et al. 2018 ^[19]	Poland	13	170	7.10	CLNM
Song, et al. 2016 ^[20]	South Korea	12	406	2.87	LNM
Trybek, et al. 2019 ^[8]	Poland	54	492	9.89	LNM
Xing, et al. 2014 ^[21]	The United States	35	472	6.90	LNM
Yang, et al. 2019 ^[22]	China	10	315	3.07	LNM
Wang, et al. 2020 ^[23]	China	59	669	8.10	CLNM
Luo, et al. 2018 ^[24]	China	10	238	4.03	LNM

Notes: CLNM: cervical lymph node metastasis; LNM: lymph node metastasis

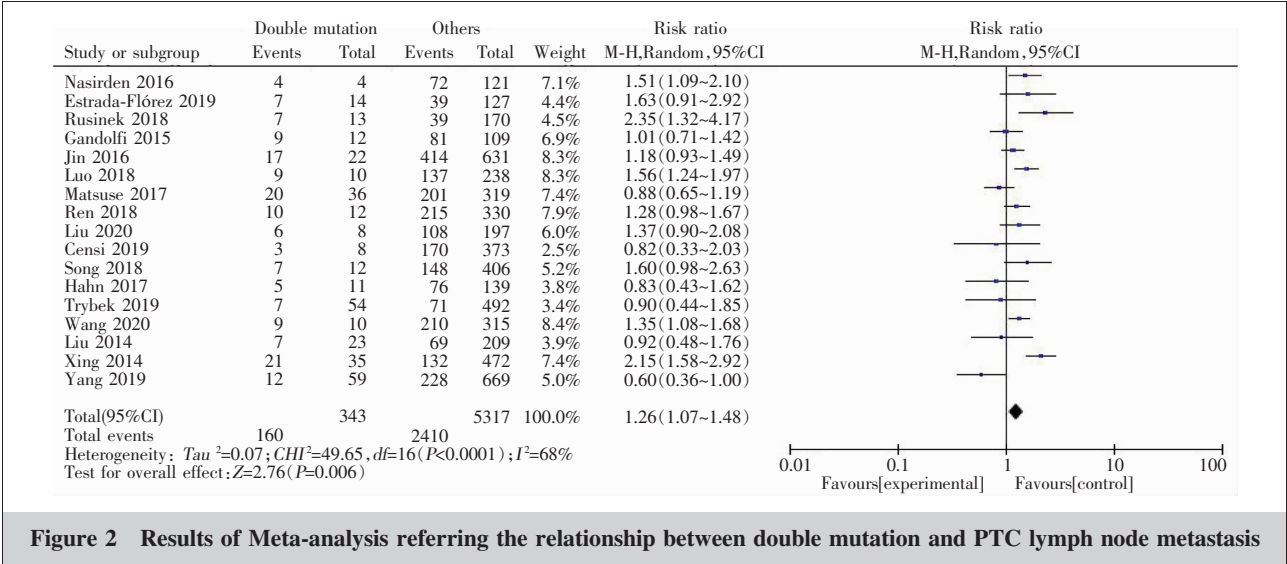


Figure 2 Results of Meta-analysis referring the relationship between double mutation and PTC lymph node metastasis

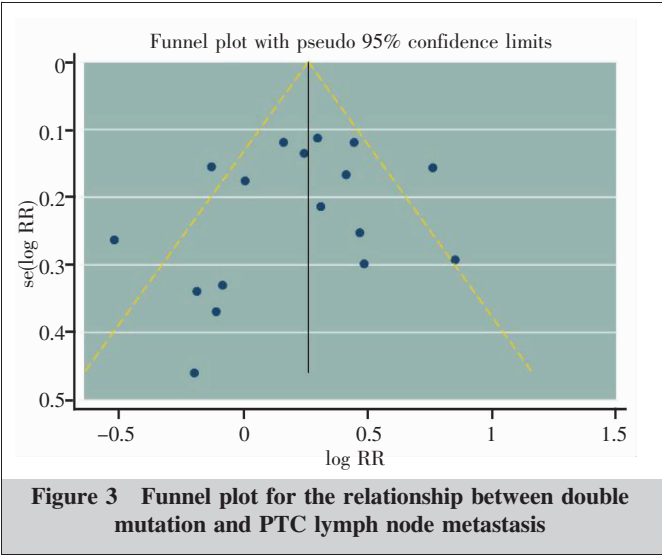


Figure 3 Funnel plot for the relationship between double mutation and PTC lymph node metastasis

与 PTC 发生中央区淋巴结转移呈正相关,PTC 患者发生两者共突变时比其他患者更容易发生颈部中央区淋巴结转移。

3 讨 论

BRAF 基因的编码蛋白是 RAS/RAF/MEK/ MAPK 信号通路的重要组成部分,可导致细胞过度生长增殖、异常分化及肿瘤的形成^[25]。目前普遍认为 *BRAF* 基因突变与 PTC 的临床病理特征密切相关,可用于 PTC 患者的危险程度和预后评估^[26]。TERT 启动子编码的端粒逆转录酶,是控制端粒延伸长度的核蛋白复合物,能够维持基因组的稳定

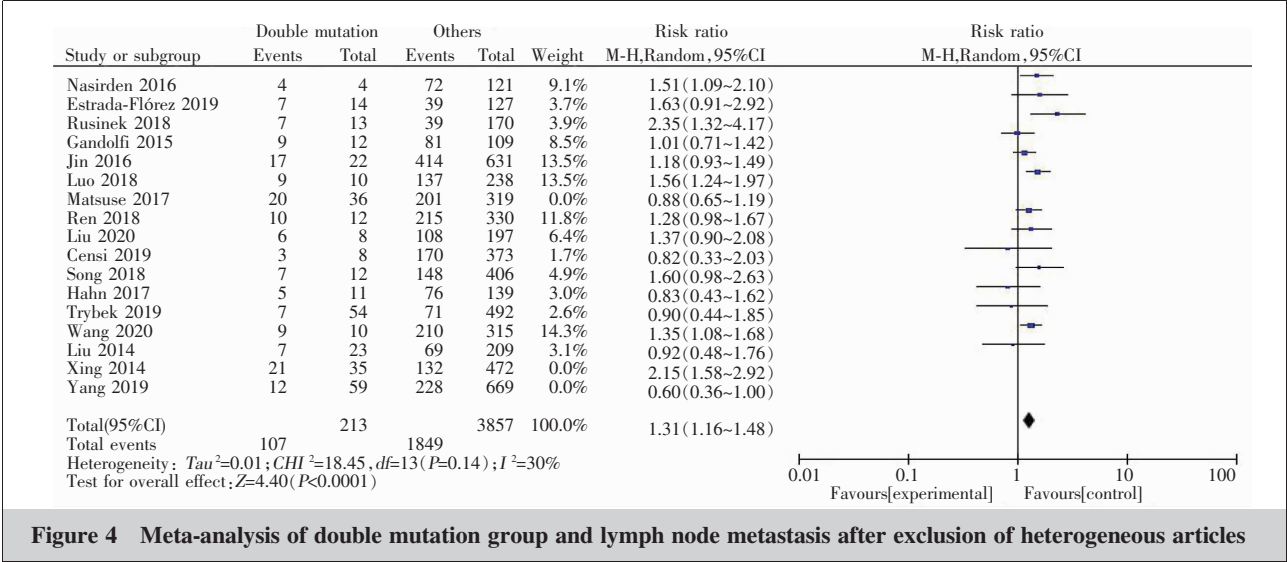


Figure 4 Meta-analysis of double mutation group and lymph node metastasis after exclusion of heterogeneous articles

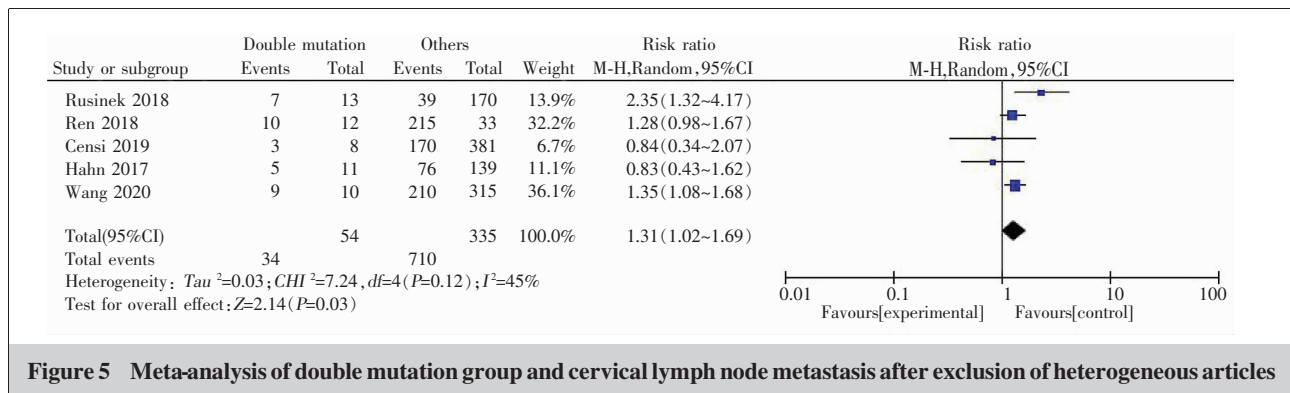


Figure 5 Meta-analysis of double mutation group and cervical lymph node metastasis after exclusion of heterogeneous articles

性。*TERT* 启动子突变后可增加端粒酶活性,引起细胞过度增殖,导致肿瘤的形成^[27]。近年来发现 *BRAF* 和 *TERT* 启动子突变在 PTC 发生发展以及恶性生物学行为中具有协同作用,导致肿瘤侵袭性增加^[28]。尽管 PTC 预后良好,但在临床中仍有部分患者的肿瘤表现出较强的侵袭性,导致远处转移甚至死亡。识别出区分侵袭性与惰性病程的预后标志物对于临床医生调整个性化治疗方案和长期监测、避免过度治疗具有重要意义。颈部淋巴结转移是 PTC 患者复发率和死亡率增高的重要危险因素,是否对所有患者行预防性颈部中央区淋巴结清扫更是现在的焦点问题。目前对于有无淋巴结转移更多的是依靠于其术前超声诊断,其特异度可达 76.4%,但灵敏度较低,尤其是对较小淋巴结的评估^[29]。以前的研究认为 PTC 淋巴结转移自中央区淋巴结开始,继而至同侧颈侧区,最后转移至对侧中央区或上纵隔区^[30]。但在临床研究发现有一些患者存在“跳跃性转移”,即患者无中央区淋巴结转移但出现同侧颈侧区淋巴结转移,这导致甲状腺癌的复发及远处转移,严重影响患者的预后^[31]。有研究发现,当 *TERT* 突变时,¹³¹I 摄取也随之减少,这表明当发生 *TERT* 突变后,PTC 患者更容易成为放射性碘难治状态^[32]。本研究中,当 *BRAF* 和 *TERT* 启动子共突变时,有 63% 的患者发生中央区淋巴结转移,有 47% 患者发生颈部淋巴结转移,其中包括颈侧区淋巴结转移。提示 *BRAF* 和 *TERT* 启动子共突变患者一旦淋巴结清扫不彻底,将有可能导致复发及远处转移,且成为碘难治状态。所以在 *BRAF* 和 *TERT* 启动子共突变患者手术中,中央区淋巴结未发现转移时,仍要警惕颈侧区淋巴结发生跳跃式转移。尽管发生跳跃式转移的概率较小,但一旦发生患者预后较差^[31]。鉴于 *TERT* 与 PTC

侵袭性相关,在现代个性化手术治疗与管理时代,术前检测 PTC 患者穿刺标本的基因表达来预测评估其恶性程度,可帮助医生对每例患者进行个体化治疗。对于两基因共突变的患者,可进行常规性颈部中央区淋巴结清扫,避免残存病灶,防止成为碘难治状态,或许有利于降低患者复发及死亡的个体风险,但需要进一步研究证明。

关于 *BRAF* 基因和 *TERT* 启动子共突变对 PTC 患者淋巴结转移的研究国内外已有不少,但缺乏相应的荟萃分析。本研究分析发现 *BRAF* 和 *TERT* 启动子共突变患者更容易发生颈部淋巴结转移,特别是中央区淋巴结转移。不同人种和地区的 PTC 患者其基因突变率有一定差异,本研究并未针对不同地区国家进行分组讨论;另外不同 PTC 亚型之间的基因突变率不同,淋巴结转移率也不同,由于缺乏相应数据,本研究也未进行分组讨论,也可能是异质性的来源。因此,考虑上述因素,今后需要更多地区、更大样本以及更明确的亚型进行前瞻性实验来证明 *BRAF* 基因和 *TERT* 启动子共突变在 PTC 患者淋巴结转移的协同作用。

参考文献:

- [1] Deng Y, Li H, Wang M, et al. Global burden of thyroid cancer from 1990 to 2017[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3 (6): e208759.
- [2] Conzo G, Pasquali D, Bellastella G, et al. Total thyroidectomy, without prophylactic central lymph node dissection, in the treatment of differentiated thyroid cancer. Clinical retrospective study on 221 cases [J]. Endocrine, 2013, 44 (2): 419-425.
- [3] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer[J]. Nature, 2002, 417(6892): 949-954.

- [4] 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.
- [5] Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, et al. TERT, BRAF, and NRAS in primary thyroid cancer and metastatic disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6): 1898–1907.
- [6] Greider CW, Blackburn EH. Tracking telomerase [J]. *Cell*, 2004, 116(2 Suppl): S83–S86.
- [7] Harley CB. Telomerase and cancer therapeutics [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(3): 167–179.
- [8] Trybek T, Walczyk A, Gąsior-Perczak D, et al. Impact of BRAF V600E and TERT promoter mutations on response to therapy in papillary thyroid cancer [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(10): 2328–2338.
- [9] Censi S, Barollo S, Grespan E, et al. Prognostic significance of TERT promoter and BRAF mutations in TIR-4 and TIR-5 thyroid cytology [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(1): 1–11.
- [10] Estrada-Flórez AP, Bohórquez ME, Vélez A, et al. BRAF and TERT mutations in papillary thyroid cancer patients of Latino ancestry [J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(9): 1310–1317.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Liu R, Li Y, Chen W, et al. Mutations of the TERT promoter are associated with aggressiveness and recurrence/distant metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4): 50.
- [15] Liu X, Qu S, Liu R, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): E1130–E1136.
- [16] Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, et al. TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41752.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Rusinek D, Pfeifer A, Krajewska J, et al. Coexistence of TERT promoter mutations and the BRAF V600E 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): 2647.
- [20] 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.
- [21] Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): 2718–2726.
- [22] 杨钊, 陈昶, 潘南方, 等. BRAF V600E 和 TERT 启动子突变与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2019, 50(6): 919–924.
Yang D, Chen C, Pan NF, et al. BRAF V600E mutation and TERT promoter mutation in papillary thyroid carcinomas and their association with clinicopathological characteristics [J]. *Journal of Sichuan University(Medical Science Edition)*, 2019, 50(6): 919–924.
- [23] 王旭红, 彭琛, 李乐, 等. BRAF V600E 和 TERT 启动子突变与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(11): 557–562.
Wang XH, Peng C, Li L, et al. Relationship between BRAF V600E, TERT promoter mutations and the clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2020, 47(11): 557–562.
- [24] 罗春华, 林云, 贺峥, 等. 甲状腺乳头状癌 BRAF V600E 及 TERT 启动子突变的预后意义 [J]. *中国医药指南*, 2018, 16(32): 7–9.
Luo CH, Lin Y, He Z, et al. Prognostic significance of

- BRAF V600E and TERT promoter mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. Guide of China Medicine, 2018, 16(32): 7-9.
- [25] Bonaldi E, Gargioli C, De Cecco L, et al. BRAF inhibitors induce feedback activation of RAS pathway in thyroid cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5744.
- [26] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范 (2018 年版)[J]. 中华普通外科学文献 (电子版), 2019, 13(1): 1-15.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Norms for diagnosis and treatment of thyroid cancer (2018 Edition) [J]. Chinese Archives of General Surgery (Electronic Edition), 2019, 13(1): 1-15.
- [27] Zhang H, Hu N. Telomerase reverse transcriptase induced thyroid carcinoma cell proliferation through PTEN/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 1345-1352.
- [28] Liu R, Bishop J, Zhu G, et al. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E 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.
- [29] Yoo RE, Kim JH, Bae JM, et al. Ultrasonographic indeterminate lymph nodes in preoperative thyroid cancer patients: malignancy risk and ultrasonographic findings predictive of malignancy[J]. Korean J Radiol, 2020, 21(5): 598-604.
- [30] Propst EJ, Wasserman JD, Gorodensky J, et al. Patterns and predictors of metastatic spread to the neck in pediatric thyroid carcinoma [J]. Laryngoscope, 2021, 131(3): E1002-E1009.
- [31] Sapuppo G, Tavarelli M, Russo M, et al. Lymph node location is a risk factor for papillary thyroid cancer-related death[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(11): 1349-1353.
- [32] Meng Z, Matsuse M, Saenko V, et al. TERT promoter mutation in primary papillary thyroid carcinoma lesions predicts absent or lower ¹³¹I uptake in metastases[J]. IUBMB Life, 2019, 71(7): 1030-1040.

关于假冒《肿瘤学杂志》编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知:有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《肿瘤学杂志》编辑身份,谎称需对在线文章进行数据抽查,作者的文章将有可能成为被抽查的对象,让作者尽快添加工作人员为微信好友,以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利,并在此郑重声明:

(1)《肿瘤学杂志》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信,所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是:0571-88122280 / 88122281,请广大作者提高警惕,如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为,请及时先与本刊联系,或拨打报警电话及时举报,注意甄别,谨防上当!

(3)《肿瘤学杂志》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail 信箱投稿、QQ 投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等,均通过《肿瘤学杂志》官方邮箱(zlxzz04@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜,请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。