

实时剪切波弹性成像杨氏模量最大值诊断甲状腺乳头状癌 BRAF V600E 基因突变的价值

王南,刘辉,朱成涛,朱颖
宿迁市第一人民医院超声医学科,江苏 宿迁 223800

【摘要】目的:探究实时剪切波弹性成像(SWE)杨氏模量最大值诊断甲状腺乳头状癌(PTC)鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1(BRAF)V600E 基因突变的价值。**方法:**回顾性分析 2018 年 1 月~2019 年 6 月宿迁市第一人民医院收治的 110 例 PTC 患者共 124 个结节的临床及超声影像学资料。患者经病理学检查均确诊为 PTC,并完成了 BRAF V600E 基因检测以及 SWE 检查,临床资料完整。通过比较 V600E 基因突变型与野生型 PTC 的 SWE 检查结果,并绘制患者 E_{\max} 值的 ROC 曲线,分析 E_{\max} 值对 PTC 患者 BRAF V600E 基因突变的诊断效能。**结果:**BRAF 基因检测结果显示:124 个 PTC 结节 BRAF 基因检测 V600E 野生型共 37 个,V600E 突变型共 87 个。野生型 PTC 结节的 SWE 图像多以蓝色为主,而突变型主要表现为红橙相间彩色混杂的图像。突变组 PTC 结节 E_{\max} 、 E_{mean} 、 E_{ratio} 值均明显大于野生组,比较差异具有统计学意义($P<0.05$),ROC 曲线分析显示: E_{\max} 值诊断 V600E 突变的 $\text{AUC}=0.846>0.5$ (95%CI:0.808~0.885, $P<0.01$);Cut-off 值为 43.65 kPa,此时敏感度为 91.45%,特异性为 68.23%。以 $E_{\max}>43.65$ kPa 为临界值对 124 个结节进行诊断,结果显示:SWE 诊断 PTC 结节为 V600E 基因突变型 90 个,野生型 34 个,正确率为 86.29%;SWE 诊断结果与基因检测结果一致性显著(Kappa 值=0.665, $P<0.01$)。**结论:**PTC BRAF V600E 基因突变型与野生型的 SWE 影像学特征具有明显差异,应用 SWE 的 E_{\max} 值诊断 PTC 结节 V600E 基因突变的正确率和敏感性均较高,诊断价值显著,值得在临床上推广应用。

【关键词】实时剪切波弹性成像;甲状腺乳头状癌;V600E 基因;最大杨氏模量值

【中图分类号】R581 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1005-202X(2020)08-1040-05

Diagnostic value of the maximum Young's modulus of real-time shear wave elastography in BRAF V600E gene mutation in papillary thyroid carcinoma

WANG Nan, LIU Hui, ZHU Chengtao, ZHU Ying
Department of Ultrasound Medicine, Suqian First Hospital, Suqian 223800, China

Abstract: Objective To investigate the value of the maximum Young's modulus (E_{\max}) of real-time shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of the mutation of BRAF V600E gene in papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** The clinical and ultrasonographic data of 124 nodules from 110 PTC patients who were admitted to Suqian First Hospital from January 2018 to June 2019 were analyzed retrospectively. The patients were diagnosed with PTC by pathological examination and underwent BRAF V600E gene test and SWE, having complete clinical data. The SWE results of V600E gene mutant PTC were compared with those of wild-type PTC, and then the ROC curve of E_{\max} was plotted for analyzing the diagnostic efficacy of E_{\max} for the BRAF V600E gene mutation in PTC patients. **Results** BRAF gene test results revealed that out of 124 PTC nodules, 37 were V600E wild-type and 87 were V600E mutant. The SWE images of wild-type PTC nodules were mostly blue, while the SWE images of mutant PTC nodules were mainly characterized by red and orange. The E_{\max} , E_{mean} and E_{ratio} of the mutant PTC nodules were significantly higher than those of wild-type PTC nodules, with statistical differences ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the diagnosis of V600E mutation by E_{\max} had an $\text{AUC}=0.846>0.5$ (95%CI: from 0.808 to 0.885, $P<0.01$). Cut-off value was 43.65 kPa, and at this time, the sensitivity and the specificity were 91.45% and 68.23%. With $E_{\max}>43.65$ kPa as the critical value, 124 nodules were diagnosed, and the diagnostic results by SWE showed that there were V600E gene mutants in 90 PCT nodules and wild-type in 34 PCT nodules, with a diagnostic accuracy of 86.29%. There was a significant consistency between SWE diagnosis and genetic test results ($\text{Kappa}=0.665$, $P<0.01$). **Conclusion** The SWE imaging features of BRAF V600E gene mutant PTC are significantly

【收稿日期】2020-01-21
【作者简介】王南,主治医师,研究方向:超声介入,E-mail: 1139236260@qq.com
【通信作者】刘辉,副主任医师,硕士,主要从事影像学诊断研究,E-mail: lijigon81171144@163.com

different from those of wild-type. The E_{\max} of real-time SWE can achieve a high accuracy and sensitivity in the diagnosis of V600E gene mutation in PTC nodules, with significant diagnostic value and worthy of clinical application.

Keywords: real-time shear wave imaging; papillary thyroid carcinoma; V600E gene; maximum Young's modulus

前言

甲状腺乳头状癌(Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)是临床最常见的内分泌恶性肿瘤之一。PTC也是甲状腺癌的主要类型之一,约占85%,但其恶性程度最低,预后较好,术后10年生存率高达90%以上^[1],但研究发现部分PTC表现为高侵袭性、已转移及复发的特性,患者死亡率较高^[2]。近年来,针对PTC分子生物学基因的发病机制得到了深入研究并取得了重大突破,其中鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1(BRAF)基因已成为目前临床研究的热点。研究证实,MAPK信号通路的激活是细胞的异常增值和PTC发生发展的关键环节之一,而BRAF基因是MAPK通道中最强激活剂,认为BRAF V600E基因突变是PTC出现高侵袭性及复发的主要因素之一^[3-4]。而相关的研究已经证实BRAF V600E基因突变与PTC病例学特性、病情分期等均有显著相关性。因此,根据V600E基因突变分型,对高侵袭性PTC患者的治疗及预后的改善具有重要意义。但目前对于BRAF V600E基因的检测主要是通过穿刺活检或在术后获取肿瘤组织,进一步采用PCR等检测,存在较大的创伤性和滞后性^[5]。如何通过影像学技术采用非侵入性方式且简单快捷地进行早期诊断鉴别是目前临床研究的热点方向和亟待解决的问题。因此,本研究对实时剪切波弹性成像(SWE)杨氏模量最大值在PTC患者BRAF V600E基因突变中的诊断价值进行探究,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月~2019年6月于宿迁市第一人民医院收治的110例PTC患者作为研究对象,其中,男35例,女75例,年龄21~68岁,平均年龄(45.24±12.62)岁;结节数共124个,直径5.3~15.7 mm,平均(9.24±3.32) mm。纳入标准^[6]:(1)患者入院经穿刺活检或术后病灶组织病理学检测均诊断为PTC;(2)结节最大直径≥5 mm;(3)结节呈实性结构(软组织结构占总体50%以上);(4)均为初诊患者;(5)患者知情本研究内容并签署知情同意书。排除标准:(1)病历资料及影像学资料不全者;(2)既往进行了化疗、放疗、手术等相关治疗的患者。本研究经医院伦理学会批准进行。

1.2 方法

1.2.1 超声检查 超声设备采用 AixPloer 超声诊断仪,购自法国 SuperSonic Imagine 公司,L4~15 线阵探头,探头频率 4~15 MHz。

检查方法:嘱咐患者取仰卧位或半侧卧位,充分暴露颈部,先行常规超声检查,频率设置为 4~15 MHz,找到病灶后显示甲状腺长轴方向并切换为弹性成像模式,缓慢移动探头,取样框上界至环状软骨,下界至锁骨上 2 cm,将病灶和周围肌肉组织和正常腺体包含在内。在弹性成像模式下,弹性由深蓝色、淡蓝色、绿色、橙色和红色逐渐增加,固定阈值为 180 kPa,在病灶颜色最红的切面嘱咐患者屏气,静置探头 3~5 s,待图像稳定后定帧并储存。选取圆形感兴趣区(尽量包括整个结节,且结节占感兴趣区 80% 以上)。将所有常规超声及 SWE 图像存盘,采用配套软件进一步测量分析。在病灶颜色最红处测量杨氏模量值: E_{\max} 、 E_{ratio} 、 E_{mean} 值等,同一切面下测量 3 次取平均值。所有检查操作均由一位高年资超声医师独立完成。

图像分析:常规超声及 SWE 检测结果分析采用单盲法由一位高年资主治医师在未知患者病理结果的情况下完成,分析结节形态、钙化及血流分布等,并进行 TI-RADS 分类。

1.2.2 BRAF 基因检测 检测标本选取患者术中切取的肿瘤组织,并送至医院病理科基因诊断室进行 BRAF 基因检测,方法采用荧光 PCR 基因扩增法。DNA 提取试剂盒(型号:FFPE DNA,货号:ADx-FF01)、V600E 突变检测试剂盒(货号:ADx-BR01)均购自厦门艾德生物医药科技股份有限公司。所有操作均严格按照试剂盒说明书进行,并依据说明书进行结果分析,统计 BRAF 基因 V600E 突变情况。

1.3 观察指标

(1)BRAF 基因检测 V600E 突变情况及 SWE 影像学表现;(2)野生型与突变型患者杨氏模量值: E_{\max} 、 E_{mean} 、 E_{ratio} 值;(3)SWE 的 E_{\max} 值诊断 PTC BRAF V600E 基因突变的正确率;(4)ROC 曲线分析 SWE 的 E_{\max} 值对 PTC BRAF V600E 基因突变的诊断效能。

1.4 诊断标准

PTC 诊断:以穿刺活检及术后病理学检测为金标准进行诊断。采用单盲法由一位 5 年以上工作经验的高年资病理科医师在不知道患者病情及超声检查

结果的情况下进行病理学诊断。

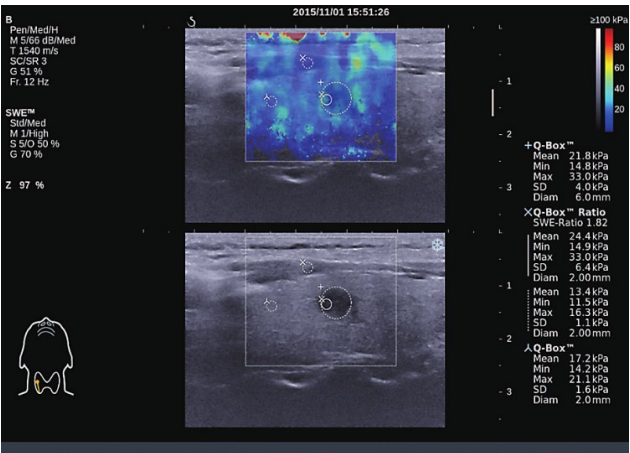
1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据统计分析,计数资料用[n(%)]表示,进行 χ^2 检验,检验水准选取双侧 $\alpha=0.05$;计量资料用均数±标准差表示,组间比较行独立样本t检验,组内比较行配对样本t检验,检验水准均选取双侧 $\alpha=0.05$;P<0.05为差异有统计学意义。E_{max}值的诊断效能采用ROC曲线分析。

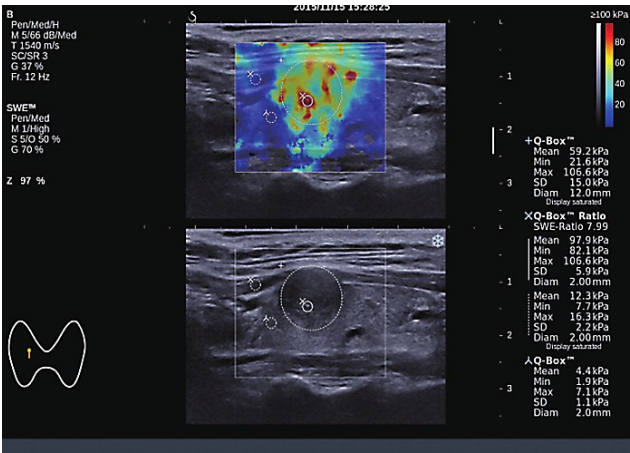
2 结果

2.1 BRAF基因V600E突变情况及其SWE影像学表现

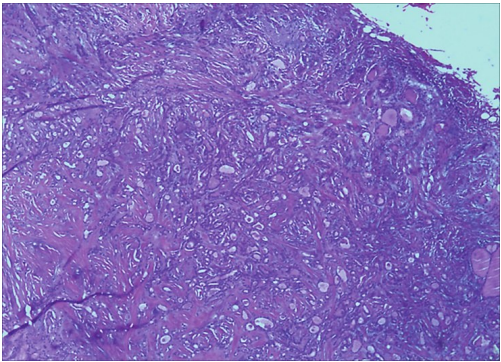
BRAF基因检测结果显示:124个PTC结节中V600E野生型共37(29.84%),V600E突变型共87个(70.16%)。野生型PTC结节的SWE图像多以蓝色为主(图1a),而突变型主要表现为红橙相间彩色混杂的图像(图1b)。



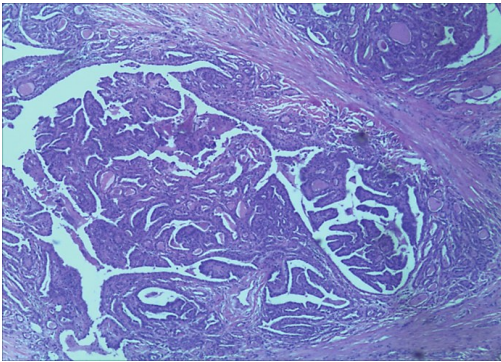
a: V600E野生型PTC结节SWE图,表现为蓝色为主



b: V600E突变型PTC结节SWE图,表现为红橙相间彩色为主



c: V600E野生型PTC结节病理图,HE染色可见腺体组织形态多为椭圆形,排列较为规则



d: V600E突变型PTC结节病理图,HE染色可见腺体组织表现为不规则形态,排列混乱,可见异常增生血管

图1 BRAF基因V600E野生型与突变型PTC结节SWE图像及病理图(HE染色×40)

Fig.1 Shear wave elastography images and pathological images of BRAF V600E wild-type and mutant PTC nodules (HE staining×40)

2.2 野生型与突变型患者E_{max}、E_{mean}、E_{ratio}值比较

突变组PTC结节E_{max}、E_{mean}以及E_{ratio}值均明显大于野生组,比较差异具有统计学意义(P<0.05),详见表1。

2.3 E_{max}值诊断PTC BRAF V600E基因突变的ROC曲线分析

做124个结节E_{max}值的ROC曲线图,结果显示:AUC=0.846>0.5(95%CI:0.808~0.885, P<0.01),具有诊断价值;根据约登指数计算法则,确定其最大截断切点,从而得到E_{max}值的Cut-off值为43.65 kPa,此时灵敏度为91.45%,特异性为68.23%,见图2。

2.4 E_{max}值诊断PTC BRAF V600E基因突变的正确率

以E_{max}值≥43.65 kPa为临界值对124个结节进行诊断,并以基因检测结果为金标准进行比较,结果显示:SWE诊断PTC结节为V600E基因突变型90个,野生型34个,正确率为86.29%;SWE诊断结果与基因检测结果一致性显著(Kappa值=0.665, P<0.01),见表2。

3 讨论

影像学技术特别是SWE超声检查技术的不断革新和广泛应用,使得微小恶性结节如乳腺癌、甲状腺

表1 野生型与突变型患者E_{max}值、E_{mean}值、E_{ratio}值比较($\bar{x} \pm s$, kPa)
Tab.1 Comparison of E_{max}, E_{mean} and E_{ratio} between patients with wild-type versus mutant PTC nodules (Mean±SD, kPa)

组别	n	E _{max}	E _{mean}	E _{ratio}
突变组	87	98.32±31.39	33.32±15.15	4.05±2.15
野生组	37	38.44±14.54	28.24±12.08	3.29±1.18
t值	-	14.51	2.14	2.52
P值	-	0.00	0.04	0.01

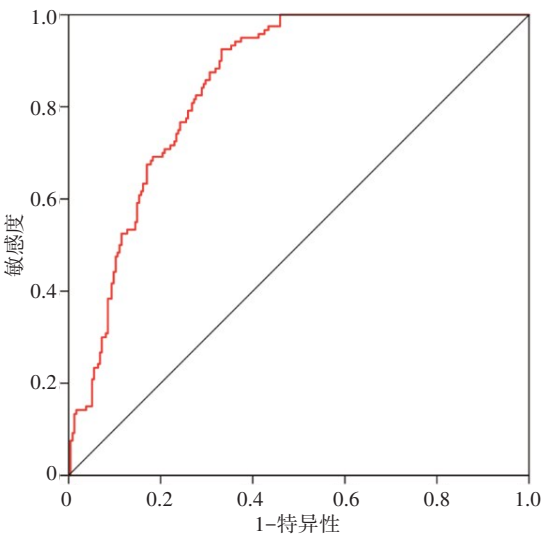


图2 E_{max}值诊断PTC BRAF V600E基因突变的ROC曲线图
Fig.2 ROC curve of E_{max} for diagnosis of PTC BRAF V600E gene mutation

表2 E_{max}值诊断PTC BRAF V600E基因突变的正确率
Tab.2 Accuracy of using E_{max} to diagnose PTC BRAF V600E gene mutation

SWE 诊断	金标准		正确率/%
	突变型(n=87)	野生型(n=37)	
突变型(n=90)	80	10	86.29
野生型(n=34)	7	27	
P值*	0.00		

*表示 Kappa 检验, K=0.665

癌等检出率显著提高^[7],这也使得PTC成为我国目前发病率增长最快的恶性实体肿瘤之一,而高侵袭的PTC发生甲状腺包膜外侵犯、甲状腺周围组织浸润、淋巴结转移甚至远处转移的病例也不断增多^[8]。Kim等^[9]研究显示,约29%~84%的PTC及PTC起源的未分化癌发生了BRAF V600E基因突变,而其他类型的甲状腺癌几乎没有发现这种突变行为。本研究突变型占70.16%(87例),也与Adeniran等^[10]报道的75%较为一致。BRAF V600E基因突变后对

MAPK通道具有强烈的激活作用,从而导致V600E突变型PTC更具有侵袭性、转移性和更高的复发性^[3, 11-12]。因此,术前准确筛选出BRAF V600E基因突变型的PTC患者,进一步确定是否进行常规中央区淋巴结清扫及其他针对性的治疗,是改善患者预后、降低肿瘤复发率的关键。

目前,BRAF V600E基因突变情况的金标准诊断仍然依赖于穿刺活检或术后的肿瘤组织标本,进一步应用多重等位基因特异PCR方法、荧光PCR扩增、RT-PCR等进行检测确定,上述方法均存在较多的弊端,一方面无法避免造成机体的创伤,同时也存在明显的滞后性,实用性较差等^[5, 13]。近年来,有学者提出PTC在常规超声中的特征性表现,即灰阶图像中的极低回声、边缘不规则模糊、结节内微钙及纵横比>1可作为区分PTC恶性的征象^[13-14]。但目前缺乏足够的临床数据验证,其可行性有待论证。国外最近的研究显示^[15],二维超声图像与V600E突变型的PTC相关性更高,对V600E突变的诊断具有良好的应用前景。研究发现,肿瘤组织的硬度与细胞外基质有关,而在细胞外基质的调节机制中能够增强磷脂酰肌醇-3的表达,活化的磷脂酰肌醇-3与恶性肿瘤的发生发展具有明显相关性^[16-17]。而超声波弹性成像技术既具有超声检查的优点,又能够检测病灶的硬度变化。国内罗志艳等^[18]研究表明,压力式弹性成像测量PTC结节的弹性评分与BRAF突变有明显的相关性。本研究采用实时剪切波成像技术,根据横波在不同硬度组织中传播速度的不同来判断组织硬度,并将组织硬度以不同色彩直观表现出来,具有更高的直观性,能够大大降低操作者的主观差异^[19-20]。研究结果显示:野生型PTC结节的SWE图像多以蓝色为主,而突变型主要表现为红橙相间彩色混杂的图像,且突变组PTC结节E_{max}、E_{mean}、E_{ratio}值均明显大于野生组,表明BRAF V600E突变型PTC的SWE图像具有显著的特异性。进一步绘制患者E_{max}的ROC曲线图,结果显示AUC=0.846>0.5(95%CI: 0.808~0.885),具有诊断效能;其Cut-off值为43.65 kPa,此时敏感度为91.45%,特异性为68.23%。以E_{max}≥43.65 kPa为临界值对124个PTC结节进行诊断,正确率较高为86.29%,与基因检测结果一致性显著(Kappa值=0.665, P<0.01)。进一步表明SWE对PTC BRAF V600E基因突变诊断的可行性和有效性。

综上所述,应用SWE的E_{max}值诊断PTC结节V600E基因突变具有较高的正确率和敏感性,诊断价值显著,值得在临床上推广应用。

【参考文献】

- [1] KIM J K, SEONG C Y, BAE I E, et al. Comparison of immunohistochemistry and direct sequencing methods for identification of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 82(33): 132-136.
- [2] 董丽儒, 杨虎, 李双, 等. 甲状腺乳头状癌 BRAF V600E 基因突变及相关蛋白的表达[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 34(4): 231-235.
DONG L R, YANG H, LI S, et al. BRAF V600E gene mutation and expression of related proteins in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2017, 34(4): 231-235.
- [3] KWAK J Y, HAN K H, YOON J H, et al. Thyroid imaging reporting and data system for us features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk[J]. *Radiology*, 2011, 260(3): 892-899.
- [4] MAIA F F, MATOS P S, PAVIN E J, et al. Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology[J]. *Clin Endocrinol*, 2015, 82(3): 439-442.
- [5] 喻玲, 武心萍, 丁文波, 等. 甲状腺乳头状癌 BRAF V600E 基因突变与其弹性超声的相关性[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 22(9): 9-12.
YU L, WU X P, DING W B, et al. Correlation between BRAF V600E gene mutation of papillary thyroid carcinoma and its elasticity ultrasound[J]. *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*, 2017, 22(9): 9-12.
- [6] PARK V Y, KIM E K, LEE H S, et al. Real-time PCR Cycle threshold values for the BRAF V600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma may be associated with central lymph node metastasis: a retrospective study[J]. *Medicine*, 2015, 94(33): 115-119.
- [7] 宗书, 汪静, 王悦, 等. 179 例甲状腺乳头状癌患者 BRAF V600E 基因突变回顾性分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 12(13): 39-41.
ZONG S, WANG J, WANG Y, et al. Retrospective analysis of BRAF V600E gene mutation in 179 patients with papillary thyroid cancer[J]. *Modern Oncology*, 2017, 12(13): 39-41.
- [8] CAO Y M, GU J, ZHANG Y S, et al. Aberrant hypermethylation of the HOXD10 gene in papillary thyroid cancer with BRAF V600E mutation[J]. *Oncol Rep*, 2017, 27(26): 107-110.
- [9] KIM M H, BAE J S, LIM D J, et al. Quantification of BRAF V600E alleles predicts papillary thyroid cancer progression[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(6): 891-902.
- [10] ADENIRAN A J, ZHU Z, GANDHI M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(2): 216-222.
- [11] 刘丽云, 龚健, 徐晋珩, 等. 甲状腺乳头状癌 BRAF 基因突变及 BRAF、MUC15、RKIP 蛋白表达的临床意义[J]. *中国临床研究*, 2017, 18(30): 1454-1457.
LIU L Y, GONG J, XU J H, et al. Clinical significance of BRAF gene mutation and expression of BRAF, MUC15, RKIP protein in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Research*, 2017, 18(30): 1454-1457.
- [12] 杭菁, 袁涛, 叶新华, 等. 常规超声及实时剪切波弹性成像超声表现与甲状腺乳头状癌 BRAF 基因突变的关系探讨[J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(2): 37-40.
HANG J, YUAN T, YE X H, et al. The relationship between conventional ultrasound and real-time shear wave elastography ultrasound manifestations and BRAF gene mutations in papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Clinical Ultrasound Medicine*, 2019, 21(2): 37-40.
- [13] 刘芳, 任卫东. 实时剪切波弹性成像对原发性干燥综合征患者腮腺病变的诊断价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018, 41(8): 564-567.
LIU F, REN W D. The diagnostic value of real-time shear wave elastography for parotid lesions in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. *Chinese Journal of Clinical Medical Imaging*, 2018, 41(8): 564-567.
- [14] KIM T H, PARK Y J, LIM J A, et al. The association of the BRAF V600E mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer*, 2012, 118(7): 1764-1773.
- [15] 赵爽, 王鸿雁. BRAF V600E 基因突变及 B-raf 蛋白表达在甲状腺乳头状癌病理诊断中的应用价值[J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 18(33): 115-119.
ZHAO Y, WANG H Y. Application value of BRAF V600E gene mutation and B-raf protein expression in the pathological diagnosis of papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Diagnostic Pathology*, 2018, 18(33): 115-119.
- [16] 赵焕, 郭会芹, 张智慧, 等. BRAF V600E 基因及蛋白检测细针穿刺标本对辅助细胞学诊断甲状腺乳头状癌的价值[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(1): 18-22.
ZHAO H, GUO H Q, ZHANG Z H, et al. The value of BRAF V600E gene and protein detection fine needle aspiration specimens in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma by auxiliary cytology[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2019, 54(1): 18-22.
- [17] BEIŠA A, BEIŠA V, STOŠKUS M, et al. The value of the repeated examination of BRAF V600E mutation status in diagnostics of papillary thyroid cancer[J]. *Endokrynol Pol*, 2016, 67(1): 35-40.
- [18] 罗志艳, 洪玉蓉, 闻卿, 等. 甲状腺乳头状癌 BRAF V600E 突变与其超声特征的相关性研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(9): 785-789.
LUO Z Y, HONG Y R, WEN Q, et al. Correlation between BRAF V600E mutation of thyroid papillary carcinoma and its ultrasound characteristics[J]. *Chinese Journal of Ultrasound Imaging*, 2016, 25(9): 785-789.
- [19] 陈顺军, 宋乐乐, 贺军领, 等. 剪切波弹性成像诊断甲状腺癌术后经¹³¹I 治疗后颈部淋巴结良恶性的价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(2): 54-56.
CHEN S J, SONG L L, HE J L, et al. The value of shear wave elastography in diagnosis of benign and malignant cervical lymph nodes after ¹³¹I treatment of thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2019, 27(2): 54-56.
- [20] ABD ELMAGEED Z Y, SHOLL A B, TSUMAGARI K, et al. Immunohistochemistry as an accurate tool for evaluating BRAF-V600E mutation in 130 samples of papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2017, 161(4): 1122-1128.

(编辑:陈丽霞)