doi:10.11659/jjssx.09E021011

·临床研究·

Marjolin 溃疡鳞状细胞癌中 BRAF V600E 突变的临床意义

夏 琛[1],褚志刚[2] (1.武汉大学附属同仁医院/武汉市第三医院病理科,湖北 武汉 430060;2.武汉大学附属同仁医院/武汉市第三医院烧伤科,湖北 武汉 430060)

[摘 要] **目的** 探讨 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌中 BRAF V600E 突变的临床意义。**方法** 选取 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌患者(Marjolin 溃疡组)、皮肤瘢痕患者(皮肤瘢痕组)和非 Marjolin 溃疡皮瓣移植患者(正常皮肤组)各 60 例,采用免疫组化法和荧光定量 PCR 法检测 BRAF V600E 的蛋白表达和 DNA 突变,并分析其与相关临床特征的关系。**结果** Marjolin 溃疡组 BRAF V600E 的阳性表达率(56.7%)高于皮肤瘢痕组(6.7%)和正常对照组(0),差异有统计学意义($P=0.000$)。Marjolin 溃疡组肿瘤低分化和中分化患者的 BRAF V600E 阳性表达率分别为 87.5% 和 73.7%,均高于肿瘤高分化患者(39.4%),差异有统计学意义($P=0.017$、0.015);有淋巴结转移的患者阳性表达率(88.9%)高于无淋巴结转移的患者(51.0%),差异有统计学意义($P=0.034$)。Marjolin 溃疡组 BRAF V600E 突变率(51.7%)高于皮肤瘢痕组和正常皮肤组,差异有统计学意义($P=0.000$)。Marjolin 溃疡组肿瘤低分化和中分化的患者 BRAF V600E 突变率(87.5%、73.7%)高于高分化患者(30.3%),差异有统计学意义($P=0.003$、0.004);有淋巴结转移的患者 BRAF V600E 突变率(88.9%)高于无淋巴结转移的患者(45.1%),差异有统计学意义($P=0.015$)。Marjolin溃疡鳞状细胞癌 BRAF V600E 的突变与患者性别、年龄、发病部位无关($P>0.05$)。**结论** Marjolin 溃疡鳞状细胞癌 BRAF V600E 的突变率为 51.7%,且其与肿瘤低分化和淋巴结转移有关,与性别、年龄和发病部位无关。

[关键词] Marjolin 溃疡;BRAF V600E;临床意义;鳞状细胞癌;表皮生长因子受体

[中图分类号] R739.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-09-03

Clinical significance of BRAF V600E mutation in Marjolin ulcer squamous cell carcinoma

XIA Chen[1],CHU Zhi-gang[2] (1.Department of Pathology,Tongren Hospital of Wuhan University/Wuhan Third Hospital,Wuhan Hubei 430060,China;2.Department of Burn,Tongren Hospital of Wuhan University/Wuhan Third Hosptial,Wuhan Hubei 430060,China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of BRAF V600E mutation in Marjolin ulcer squamous cell carcinoma. **Methods** Patients with Marjolin ulcer squamous cell carcinoma (the Marjolin ulcer group), patients with skin scars (the skin scar group) and patients with non-Marjolin ulcer skin flap transplantation (the normal skin group) were selected, with 60 cases in each group. The protein expression and DNA mutation of BRAF V600E were detected by immunohistochemistry and fluorescence quantitative PCR, and their relationships with related clinical features were analyzed. **Results** The positive expression rate of BRAF V600E in the Marjolin ulcer group (56.7%) was higher than that in the skin scar group (6.7%) and the normal skin group (0), with statistically significant differences ($P=0.000$). The positive expression rates of BRAF V600E for patients with poorly differentiated and moderately differentiated tumors in the Marjolin ulcer group were 87.5% and 73.7%, respectively, which were higher than those in patients with highly differentiated tumors (39.4%), with statistically significant differences ($P=0.017$, 0.015). The positive expression rate of patients with lymph node metastasis (88.9%) was higher than that of patients without lymph node metastasis (51.0%), with statistically significant difference ($P=0.034$). The mutation rate of BRAF V600E in the Marjolin ulcer group (51.7%) was higher than that in the skin scar group and the normal skin group, with statistically significant differences ($P=0.000$). The mutation rates of BRAF V600E in patients with poorly differentiated tumors and moderately differentiated tumors in the Marjolin ulcer group (87.5%, 73.7%) were higher than that in patients with highly differentiated tumors (30.3%), with statistically significant differences ($P=0.003$, 0.004); the mutation rate of BRAF V600E in patients with lymph node metastasis (88.9%) was higher than that in patients without lymph node metastasis (45.1%), with statistically significant difference ($P=0.015$). The mutation of BRAF V600E in Marjolin ulcer squamous cell carcinoma was not related to patients' gender, age, or tumor location ($P>0.05$). **Conclusion** The mutation rate of BRAF V600E in Marjolin ulcer squamous cell carcinoma is 51.7%, which is related to the poorly differentiated tumor and lymph node metastasis, without correlation with gender, age or tumor location.

Keywords: Marjolin ulcer; BRAF V600E; clinical significance; squamous cell carcinoma; epidermal growth factor receptor

[基金项目] 武汉市卫生健康委员会医学科研项目(WX19C27)

[通信作者] 夏 琛,E-mail:121420916@qq.com

Marjolin 溃疡是烧伤等因素引起的皮肤慢性溃疡恶变,发病率较高,其预后较非 Marjolin 溃疡皮肤肿瘤者差[1]。鳞状细胞癌是 Marjolin 溃疡最常见的病理类型。BRAF 是位于 7 号染色体上的致癌基因[2],BRAF 突变 90% 发生在 V600E 密码子上,突变后会引起细胞分裂和增殖能力增强,其在许多实体性肿瘤中发生突变后可调节肿瘤细胞的增殖、分化和生存,促进肿瘤细胞的侵袭和转移。BRAF 基因突变在结肠癌、恶性黑色素瘤、甲状腺癌等肿瘤中均有研究[3]。但 Marjolin 溃疡中 BRAF V600E 突变的临床意义研究尚未见报道。本研究通过观察 Marjolin 溃疡和皮肤瘢痕中 BRAF V600E 的突变情况,了解 Marjolin 溃疡中 BRAF V600E 的突变及其临床意义,以期为进一步研究 BRAF 对皮肤瘢痕和 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌发生发展的作用机制提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入我院病理科 2019 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 60 例 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌患者(Marjolin 溃疡组),其中男 31 例,女 29 例;年龄 29 ~ 70 岁,平均(56.93 ± 6.67)岁。同时纳入 60 例皮肤瘢痕患者(皮肤瘢痕组),其中男 32 例,女 28 例;年龄 28 ~ 71 岁,平均(52.73 ± 9.12)岁。选取进行非 Marjolin 溃疡皮瓣移植的 60 例患者(正常皮肤组)作为对照,其中男30 例,女 30 例;年龄 30 ~ 64 岁,平均(52.47 ± 8.47)岁。各组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Marjolin 溃疡组患者均为长期皮肤溃疡恶变为鳞状细胞癌;皮肤瘢痕组患者仅有皮肤瘢痕,无恶性病变;正常皮肤组患者为非 Marjolin 溃疡的正常皮肤。排除使用针对 BRAF V600E 突变的靶向药物患者。

1.2 试剂与仪器

鼠抗人的 BRAF V600E 单克隆一抗、辣根过氧化物酶标记羊抗鼠的多聚体二抗以及 EliVision Plus/HRP 免疫组化检测试剂盒均购自罗氏公司,人类 BRAF V600E 突变检测试剂盒购自厦门艾德生物医药科技股份有限公司,BX51 生物光学显微镜购自日本 Olympus 公司,RM2235 手动式轮转式石蜡切片机、ASP300S 全自动组织脱水机购自德国 Leica 公司。

1.3 免疫组化法

将各组标本用 10% 中性福尔马林浸泡固定,制成石蜡切片,进行苏木素—伊红(HE)染色并用 EliVision Plus/HRP(辣根过氧化物酶)免疫组化法检测各组中 BRAF V600E 蛋白表达量。将各组的标本用 4% 中性甲醛浸泡固定 24 h 后进行常规脱水、石蜡包埋,制成 4 μm石蜡切片,然后进行脱蜡、水化、抗原高压修复,用 3% 过氧化氢去除内源性过氧化物酶,滴加 BRAF V600E 一抗(即用型),37 ℃孵育 1 h。PBS 冲洗 3 次,滴加二抗(即用型),37 ℃孵育 30 min,PBS 冲洗 3 次,滴加 DAB 显色 10 min,复染、脱水、透明、封片。100 倍光学显微镜下观察 BRAF V600E 蛋白表达情况。用已知蛋白表达阳性的组织切片(购自罗氏公司)免疫组化染色结果作为阳性对照,用 PBS 代替一抗的免疫组化染色结果作为阴性对照。每张切片的不同区域选取 10 个高倍镜视野计算阳性细胞率。BRAF V600E突变蛋白表达为细胞质内呈现棕黄色,阳性细胞率高于 5% 且细胞着色为阳性[3],阳性细胞率低于 5% 或细胞不着色为阴性。

1.4 荧光定量 PCR

使用 QIAGEN 公司的 QIAamp DNA FFPE Tissue Kit(批号 56404)试剂盒并严格按照该试剂盒说明书要求提取石蜡包埋病理组织或切片的人类基因组 DNA;取出 BRAF V600E 突变检测试剂盒中的反应混合液和阳性质控品,室温下解冻,上样,反应体系见表 1。

表 1 PCR 反应体系

阶段	反应条件	循环数/个
第一阶段	95 ℃,5 min	1
第二阶段	95 ℃,25 s;64 ℃,20 s;72 ℃,20 s	15
第三阶段	93 ℃,25 s;60 ℃,35 s;72 ℃,20 s	31

1.5 BRAF V600E 突变与临床特征的关系

分析 Marjolin 溃疡组患者 BRAF V600E 突变情况与临床特征的关系,包括性别(男、女)、年龄(<40 岁、40 ~ 60 岁、>60 岁)、发病部位(头颈部、上肢、躯干部和下肢)、肿瘤分化程度(高分化、中分化和低分化)、淋巴结转移等。

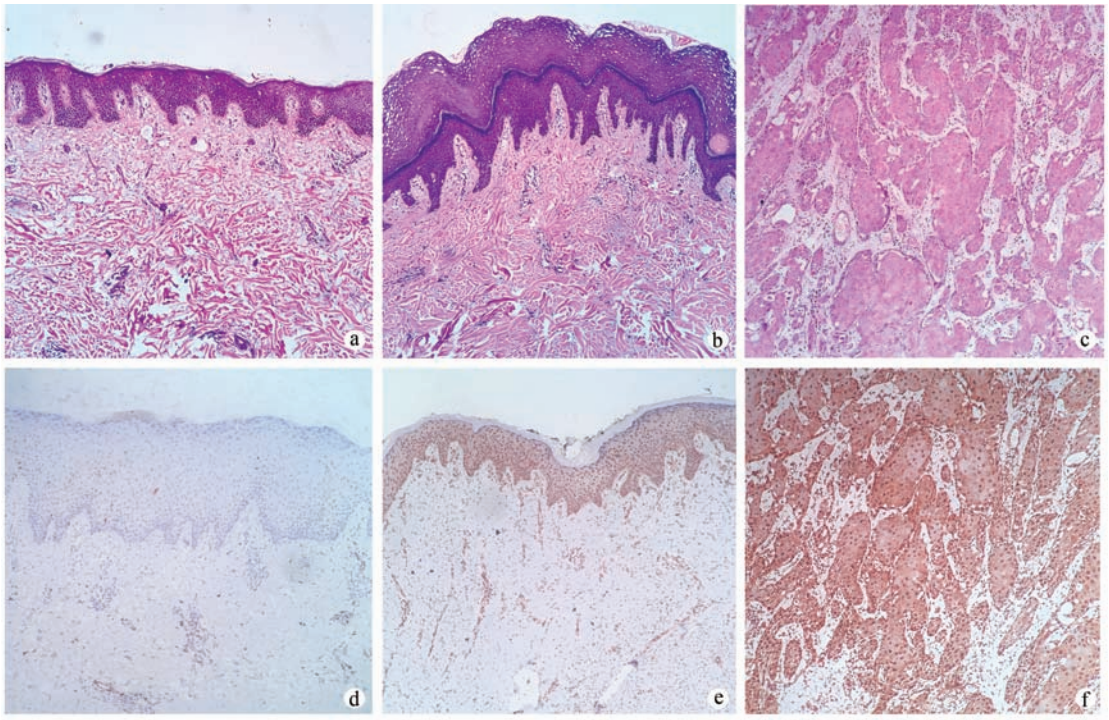
1.6 统计学分析

用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,组间和组内 BRAF V600E 阳性表达率比较采用 *Pearson* χ^2 检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 BRAF V600E 的阳性表达率比较

Marjolin 溃疡组中 BRAF V600E 阳性表达 34 例(56.7%),阴性表达 26 例;皮肤瘢痕组中 BRAF V600E 阳性表达 4 例(6.7%),阴性表达 56 例;正常皮肤组中 BRAF V600E 均为阴性表达。Marjolin 溃疡组 BRAF V600E 阳性表达率明显高于皮肤瘢痕组($\chi^2 = 34.660$,$P = 0.000$)和正常皮肤组($\chi^2 = 47.442$,$P = 0.000$),见图 1。



a:正常皮肤组 HE 染色;b:皮肤瘢痕组 HE 染色;c:Marjolin 溃疡组 HE 染色;d:正常皮肤组免疫组化染色(BRAF V600E呈阴性表达);e:皮肤瘢痕组免疫组化染色(BRAF V600E呈微弱阳性表达);f:Marjolin 溃疡组免疫组化染色(BRAF V600E呈强阳性表达)

图1 各组 HE 染色和免疫组化染色(×100)

2.2 Marjolin 溃疡组 BRAF V600E 的表达及其与临床特征的关系

Marjolin 溃疡组肿瘤低分化和中分化患者的 BRAF V600E 阳性表达率分别为 87.5% 和 73.7%,均高于肿瘤高分化患者(39.4%),差异具有统计学意义($\chi^2=5.679,5.964$,$P=0.017$、0.015)。Marjolin 溃疡组有淋巴结转移的患者 BRAF V600E 阳性表达率为 88.9%,明显高于无淋巴结转移的患者(51.0%),差异有统计学意义($\chi^2=4.477$,$P=0.034$)。不同性别、年龄和发病部位的 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌患者中 BRAF V600E 阳性表达率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌中 BRAF V600E 的突变情况

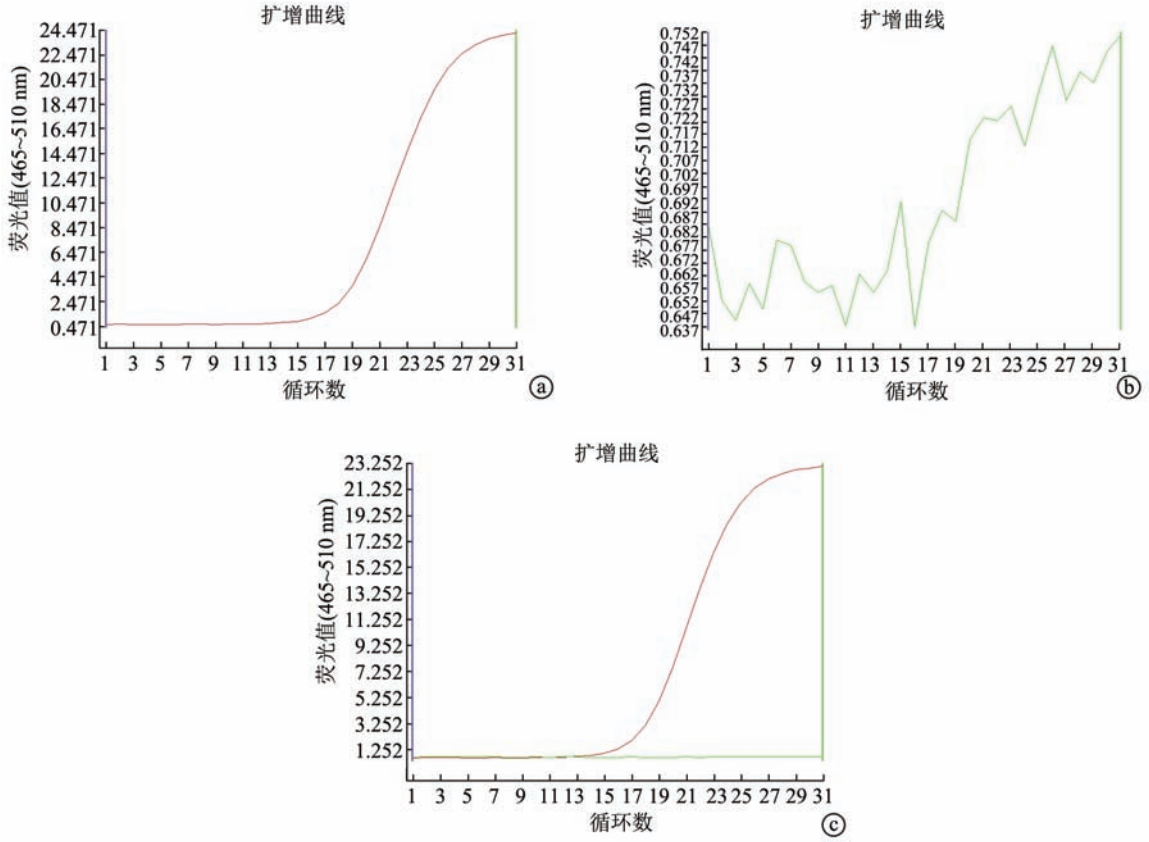
荧光定量 PCR 法检测结果显示,Marjolin 溃疡组有 31 例(51.7%)患者发生 BRAF V600E 突变,皮肤瘢痕组和正常皮肤组患者均未检测出 BRAF V600E 突变,见图 2。Marjolin 溃疡组突变率高于皮肤瘢痕组和正常皮肤组,差异有统计学意义($\chi^2=0.559$,$P=0.000$)。

表2 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌 BRAF V600E 表达与临床特征的关系[例(%)]

临床特征		n	阳性	阴性	χ^2	P
性别	男	31	19(61.3)	12(38.7)	0.558	0.455
	女	29	15(51.7)	14(48.3)		
年龄	<40 岁	2	0(0)	2(100)	2.845	0.241
	40~60 岁	47	27(57.4)	20(42.6)		
	>60 岁	11	7(63.6)	4(36.4)		
发病部位	下肢	25	16(64.0)	9(36.0)	5.101	0.165
	上肢	10	7(70.0)	3(30.0)		
	头颈部	19	11(57.9)	8(42.1)		
	躯干部	6	0(0)	3(100)		
肿瘤分化程度	高分化	33	13(39.4)	20(60.6)	9.348	0.009
	中分化	19	14(73.7)	5(26.3)		
	低分化	8	7(87.5)	1(12.5)		
淋巴结转移	有	9	8(88.9)	1(11.1)	4.477	0.034
	无	51	26(51.0)	25(49.0)		

2.4 BRAF V600E 突变与 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌患者临床特征的关系

Marjolin 溃疡鳞状细胞癌低分化和中分化患者的 BRAF V600E 突变率高于高分化患者($\chi^2=8.679$、9.131,$P=0.003$、0.004),有淋巴结转移的患者 BRAF V600E 突变率高于无淋巴结转移的患者($\chi^2=5.875$,$P=0.015$)。不同性别、年龄及发病部位的 BRAF V600E 突变率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。



a:阳性样本检测图;b:阴性样本检测图;c:阴阳性质控图

图 2 BRAF V600E 基因突变的曲线图

表 3 BRAF V600E 突变与 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌患者临床特征的关系

临床特征		*n*	突变/例(%)	χ^2	*P*
性别	男	31	16(51.6)	0.001	0.993
	女	29	15(51.7)		
年龄	<40 岁	2	0(0)	2.776	0.250
	40~60 岁	47	24(51.1)		
	>60 岁	11	7(63.6)		
发病部位	下肢	25	14(56.0)	4.61	0.203
	上肢	10	7(70.0)		
	头颈部	19	10(52.6)		
	躯干部	6	0(0)		
肿瘤分化程度	高分化	33	10(30.3)	13.833	0.001
	中分化	19	14(73.7)		
	低分化	8	7(87.5)		
淋巴结转移	有	9	8(88.9)	5.875	0.015
	无	51	23(45.1)		

3 讨论

烧伤及各类创伤后容易形成皮肤瘢痕和溃疡,部分患者伤口长期不愈合易恶变成瘢痕癌,即 Marjolin 溃疡[4]。鳞状细胞癌是 Marjolin 溃疡最常见的病理类型,占 75%~95%[5],易发生在下肢或血运较差的区域,病程较长,比非 Marjolin 溃疡引起的鳞状细胞癌更易复发和转移[6]。目前 Marjolin 溃疡的发病机制尚不完全清楚,本课题组前期研究发现,Marjolin 溃疡中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)和 CD34 表达增高,尤其二者在癌变区组织的表达较周围组织明显增高,且 EGFR 表达与 CD34 表达呈正相关[7]。EGFR 是一种酪氨酸激酶受体,可与表皮生长因子和转化生长因子 α 结合,使细胞内的激酶磷酸化,激活下游的信号通路 RAS-RAF-MAPK,诱导肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移及血管生成[8]。RAS 是 RAF 的上游激活蛋白,通过与三磷酸鸟苷结合而呈活化状态,进而激活 RAF 蛋白,使 MEK 磷酸化并激活 ERK[9];而 BRAF 是 RAS-RAF-MAPK 信号通路中的重要调节位点[10],目前 RAF 和 RAS 基因突变在结直肠癌、甲状腺癌和肺非小细胞癌中均有发现,患者使用抗 EGFR 和 BRAF 抑制剂治疗可从中获益[11]。BRAF 基因突变主要有两种类型,一种在第 11 号外显子的甘氨酸环突变;另一种是第 15 号外显子 V600E 密码子上的缬氨酸被谷氨酸取代[12]。使用 BRAF V600E 抗体进行免疫组化检测该位点的突变是比较简便、可靠的初筛方法[13]。BRAF V600E 在许多恶性肿瘤中有突变,且其突变率和各种肿瘤的临床特征相关。文献报道,头颈部、食管和肺等鳞状细胞癌中均有 BRAF 突

变[2]。本研究推测,Marjolin 溃疡中可能存在 BRAF V600E 突变,故通过观察 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌患者不同临床特征的 BRAF V600E 表达情况,以期明确 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌中 BRAF V600E 突变的临床意义。

BRAF V600E 在甲状腺乳头状癌中的突变率为 32% ~ 65%[14],在恶性黑色素瘤中的突变率为 41%[15],在肠癌中的突变率为 4% ~20%[16];在非小细胞肺癌中的突变率为 1% ~2%[17]。本研究中 Marjolin溃疡组患者 BRAF V600E 的突变率为51.7%,明显高于皮肤瘢痕组和正常皮肤组,提示 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌中存在 BRAF V600E 突变,并且 BRAF V600E突变可能是 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌的发病机制之一。

本研究中,不同分化程度的 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌 BRAF V600E 的突变率有显著差异,低分化和中分化鳞状细胞癌阳性表达率高于高分化鳞状细胞癌,表明 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌分化程度低则 BRAF V600E 的突变率高;有淋巴结转移的 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌患者 BRAF V600E 突变率高于无淋巴结转移者,表明 Marjolin 溃疡 BRAF V600E 的突变可能与其侵袭有关。在许多恶性肿瘤中 BRAF V600E 突变与临床特征的相关性各有不同,恶性黑色素瘤中 BRAF V600E 突变与肿瘤的发生部位有关[18];结肠癌左半结肠及右半结肠 BRAF V600E 的突变率有差异,但与性别、年龄、分化程度、淋巴结转移无关[19];甲状腺乳头状癌中 BRAF V600E 突变与年龄、病灶数量、病灶部位以及淋巴结转移有关[20]。本研究结果显示,Marjolin 溃疡鳞状细胞癌患者 BRAF V600E 突变与性别、年龄和发病部位无关。Marjolin 溃疡 BRAF V600E 的突变与其恶性程度有关,推测 BRAF V600E 突变是 Marjolin 溃疡预后不良的影响因素,尚待进一步研究。

综上,Marjolin 溃疡中 BRAF V600E 的突变率高于皮肤瘢痕及正常皮肤,并且其突变与肿瘤分化程度和淋巴结转移有关,BRAF V600E 可作为评估 Marjolin 溃疡鳞状细胞癌恶性程度的指标,可为Marjolin溃疡的靶向治疗提供一定的理论依据。

[参考文献]

[1] Poulikakos PI, Rosen N. Mutant BRAF melanomas-dependence and resistance[J]. Cancer Cell, 2011, 19: 11 - 15. doi: 10.1016/j.ccr.2011.01.008.

[2] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer[J]. Nature, 2002, 417: 949 - 954. doi: 10.1038/nature00766.

[3] 钟巧因,林喜娜,奚少彦,等. 甲状腺乳头状癌中 BFRF V600E 突变蛋白表达的意义[J]. 循证医学,2019,19(6):349 - 354. doi:10.12019/j.issn.1671 - 5144.2019.06.008.

[4] 张家平,江旭品. 瘢痕癌性溃疡诊断与治疗专家共识(2020 年版)[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版),2020,15(4):264 - 267. doi:10.3877/cma.j.issn.1673 - 9450.2020.04.006.

[5] Khan K, Giannone AL, Mehrabi E, et al. Marjolin's ulcer complicating a pressure sore: the clock is ticking[J]. Am J Case Rep, 2016, 17(2): 111 - 114. doi: 10.12659/AJCR.896352.

[6] Ogawa B, Chen M, Margolis J, et al. Marjolin's ulcer arising at the elbow: a case report and literature review[J]. Hand, 2006, 1(2): 89 - 93. doi: 10.1007/s11552 - 006 - 9007 - 1.

[7] 夏 琛,褚志刚. Marjolin 溃疡不同形态区域中三种血管调节相关因子的表达及其与血管生成关系的临床研究[J]. 中华烧伤杂志,2019,9(35):676 - 682. doi:10.3760/cma.j.issn.1009 - 2587.2019.09.006.

[8] Rui Y, Wang C, Zhou Z, et al. K-Ras mutation and prognosis of colorectal cancer: a meta analysis[J]. Hepatogastroenterology, 2015, 62(137): 19 - 24.

[9] Edoardo I, Anna G, Gabriella C, et al. Clinico-pathological associations and concomitant mutations of the RAS/RAF pathway in metastatic colorectal cancer[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 137. doi: 10.1186/s12967 - 019 - 1879 - 2.

[10] Avruch J, Khokhlatchev A, Kyriakis JM, et al. RAS activation of the Raf kinase: tyrosine kinase recruitment of the MAP kinase cascade[J]. Recent Prog Horm Res, 2001, 56: 127 - 155. doi: 10.1210/rp.56.1.127.

[11] 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.

[12] Guler I, Askan G, Klostergaard J, et al. Precision medicine for metastatic colorectal cancer: an evolving era[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(10): 919 - 931. doi: 10.1080/17474124.2019.1663174.

[13] 冯 勤,李忠武,刘 卉,等. 免疫组化检测 63 例原发甲状腺癌中 BRAF V600E 突变及其价值研究[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(12):1188 - 1190. doi:10.19538/J.NK2018120120.

[14] McKelvie PA, Chan F, Yu Y, et al. The prognostic significance of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma detected by mutation-specific immunohistochemistry[J]. Pathology, 2013, 45(7): 637 - 644. doi: 10.1097/PAT.0000000000000008.

[15] Marchant J, Mange A, Larrieux M, et al. Comparative evaluation of the new FDA approved THxID™-BRAF test with high resolution melting and Sanger sequencing[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 519. doi: 10.1186/1471 - 2407 - 14 - 519.

[16] Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs[J]. JAMA, 2014, 311: 1998 - 2006. doi: 10.1001/jama.2014.3741.

[17] Maro V, Antonio MB, Francesco B, et al. Biomarkers in colorectal cancer: current clinical utility and future perspectives[J]. World J Clin Cases, 2018, 6(15): 869 - 881. doi: 10.12998/wjcc.v6.i15.869.

[18] 杨馨蕊,柳剑英,苏 静. 黑素瘤 BRAFV600E 突变的临床检测方法进展[J]. 临床皮肤科杂志,2020,49(4):253 - 256. doi:10.16761/j.cnki.1000 - 4963.2020.04.020.

[19] Prasanna T, Wong R, Price T, et al. Metastasectomy and BRAF mutation: an analysis of survival outcome in metastatic colorectal cancer[J]. Curr Probl Cancer, 2021, 45(1): 100637. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2020.100637.

[20] 樊 菁,吕勇刚,赵 戈,等. 甲状腺乳头状癌 BRAF、NRAS、TERT 基因的突变特征及其与临床病理特征的相关性[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(5):769 - 773. doi:10.3969/j.issn.1672 - 4992.2021.05.011.

(编辑:龙小芬)