

# Kết quả siêu âm tuyến giáp, chọc hút tế bào kim nhỏ, sinh thiết tức thì và xét nghiệm đột biến gen BRAF trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể nhú

## Results of ultrasound, fine-needle aspiration, frozen biopsy and BRAF mutation for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma

Lê Việt Anh, Trần Thanh Bình, Nguyễn Văn Nam

Bệnh viện Quân y 103

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Mô tả kết quả của một số xét nghiệm cận lâm sàng trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể nhú tại Bệnh viện Quân y 103. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 49 bệnh nhân ung thư tuyến giáp, phẫu thuật tại Bệnh viện Quân y 103 có chẩn đoán mô bệnh học sau mổ là ung thư tuyến giáp thể nhú, từ tháng 9/2017 đến tháng 4/2018. **Kết quả:** Tuổi trung bình là  $43,37 \pm 6,3$ . Tỷ lệ nữ/nam là 4,44. Thời gian mắc bệnh trung bình là 8,35 tháng. Nhân ở thùy phải chiếm tỷ lệ cao nhất là 57,1%, tính chất nhân giảm âm là 91,8%, tính chất vôi hoá chiếm gần 1/2 số bệnh nhân (44,9%) và chủ yếu là TIRADS 2, 3 và 4a. Tỷ lệ chẩn đoán chính xác ung thư tuyến giáp thể nhú bằng chọc hút tế bào bằng kim nhỏ và sinh thiết tức thì rất cao (93,9% và 98%). Có 14 trường hợp (28,6%) phát hiện có đột biến gen BRAF. **Kết luận:** Siêu âm, chọc hút tế bào kim nhỏ, sinh thiết tức thì và xét nghiệm đột biến gen BRAF là các xét nghiệm có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể nhú.

**Từ khóa:** Ung thư tuyến giáp thể nhú, BRAF.

### Summary

**Objective:** To investigate clinical and laboratory characteristics of papillary thyroid carcinoma. **Subject and method:** A cross-sectional prospective study on 49 papillary thyroid carcinoma patients who underwent surgery in 103 Military Hospital from September 2017 to April 2018. **Result:** The mean age was  $43.37 \pm 6.3$  with female: male ratio of 4.44. The average duration of disease was 8.35 months. Nodule located on the right lobe was 57.1%, sound attenuation was 91.8%, calcification accounted for nearly half of the patients (44.9%) and mainly TIRADS 2, 3 and 4a. The rates of diagnosis by fine-needle aspiration and frozen biopsy were high (93.9% and 98% respectively). BRAF mutation was detected in 14 cases (28.6%). **Conclusion:** Ultrasound, fine-needle aspiration, frozen biopsy and BRAF mutation are valuable tests for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma.

**Keywords:** Papillary thyroid carcinoma, BRAF.

### 1. Đặt vấn đề

Ung thư tuyến giáp (UTT) là loại ung thư hay gặp nhất trong các ung thư tuyến nội tiết. Theo Hiệp hội Quốc tế chống Ung thư (International Union

Against Cancer: IUAC), UTTG chiếm khoảng 1% các loại ung thư. Ở Việt Nam, theo IUAC (2002), tỷ lệ mắc bệnh chuẩn theo lứa tuổi là 2,7/100.000 ở nữ và 1,3/100.000 ở nam [1].

Ung thư tuyến giáp thể nhú (UTTGTN) có tiến triển thường âm thầm, giai đoạn ẩn bệnh kéo dài, khó phát hiện. Các xét nghiệm nhằm chẩn đoán và tiên lượng bệnh đóng vai trò rất quan trọng trong kế hoạch điều trị của bệnh nhân (BN). Cho nên vấn

Ngày nhận bài: 08/1/2019, ngày chấp nhận đăng: 14/1/2019

Người phản hồi: Lê Việt Anh,

Email: dr.levietanh@gmail.com - BV Quân y 103

để đặt ra là cần tìm ra các phương pháp chẩn đoán chính xác bệnh và các yếu tố tiên lượng, để có kế hoạch điều trị hiệu quả hơn.

Hiện nay, Bệnh viện Quân y 103 đã sử dụng nhiều phương pháp, chủ yếu để chẩn đoán và tiên lượng ung thư tuyến giáp thể nhú là siêu âm, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA - fine needle aspiration), sinh thiết tức thì (STTT) và xét nghiệm đột biến gen BRAF. Tuy nhiên, mỗi phương pháp đều có những ưu và nhược điểm riêng. Để có những đánh giá về hiệu quả của các phương pháp này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Mô tả kết quả của một số xét nghiệm cận lâm sàng trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể nhú tại Bệnh viện Quân y 103.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Trên 49 bệnh nhân, được phẫu thuật và chẩn đoán xác định là UTTGTN, được làm xét nghiệm đột biến gen BRAF tại Khoa Phẫu thuật Lồng ngực, Bệnh viện Quân y 103 và Phòng Xét nghiệm Y học phân tử, Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng Sinh y được

học, Học viện Quân y từ tháng 9/2017 đến tháng 4/2018.

### 2.2. Phương pháp

*Phương pháp nghiên cứu:* Tiến cứu, mô tả cắt ngang, không đối chứng.

*Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

Một số đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh.

Nghiên cứu về siêu âm: Vị trí nhân, hạch, độ phản âm, tính chất vôi hoá và phân loại theo TIRADS.

Nghiên cứu về FNA, STTT và xét nghiệm đột biến gen BRAF: Tỷ lệ dương tính, âm tính giả, âm tính.

### 2.3. Xử lý số liệu

Kết quả được xử lý bằng phần mềm Epi info 2003 và SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 3. Kết quả

### 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng

Tuổi trung bình là 43,37 năm, nhỏ nhất là 18 tuổi và cao nhất là 68 tuổi.

Bệnh nhân nữ chiếm đa số là 40 bệnh nhân (81,6%), tỷ lệ nữ/ nam = 4,44.

**Bảng 1. Phân bố theo nhóm tuổi và giới tính**

| Giới \ Tuổi | < 45      |            | > 45      |            | Tổng      |            | p    |
|-------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------|
|             | SL        | Tỷ lệ %    | SL        | Tỷ lệ %    | SL        | Tỷ lệ %    |      |
| Nam         | 4         | 14,8       | 5         | 22,7       | 9         | 18,4       | 0,45 |
| Nữ          | 23        | 85,2       | 17        | 77,3       | 40        | 81,6       |      |
| <b>Tổng</b> | <b>27</b> | <b>100</b> | <b>22</b> | <b>100</b> | <b>49</b> | <b>100</b> |      |

SL: Số lượng.

*Nhận xét:* Phân bố nam và nữ với nhóm tuổi trên và dưới 45 không đồng đều, nữ chiếm ưu thế, nhất là bệnh nhân nữ dưới 45 tuổi.

**Bảng 2. Thời gian mắc bệnh**

| Thời gian mắc bệnh                                 | Số bệnh nhân | Tỷ lệ %    |
|----------------------------------------------------|--------------|------------|
| < 1 năm                                            | 40           | 81,6       |
| 1 - 3 năm                                          | 8            | 16,4       |
| ≥ 3 năm                                            | 1            | 2          |
| <b>Tổng</b>                                        | <b>49</b>    | <b>100</b> |
| <b>Trung bình: 8,35 tháng (1 tháng - 72 tháng)</b> |              |            |

*Nhận xét:* Chủ yếu thời gian mắc bệnh trong vòng 1 năm là 40 bệnh nhân (81,6%).

### 3.2. Giá trị của siêu âm, chọc hút tế bào kim nhỏ, sinh thiết tức thì và đột biến gen BRAF trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú

**Bảng 3. Đặc điểm tuyến giáp trên hình ảnh siêu âm**

| Dấu hiệu siêu âm  |            | Bệnh nhân    |         |
|-------------------|------------|--------------|---------|
|                   |            | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
| Vị trí            | Thùy phải  | 28           | 57,1    |
|                   | Thùy trái  | 12           | 24,5    |
|                   | Hai thùy   | 9            | 18,4    |
| Hạch              | Có         | 15           | 30,6    |
|                   | Không      | 34           | 69,4    |
| Độ phản âm        | Hỗn hợp âm | 4            | 8,2     |
|                   | Giảm âm    | 45           | 91,8    |
|                   | Tăng âm    | 0            | 0       |
|                   | Đồng âm    | 0            | 0       |
| Tính chất vôi hoá | Có         | 22           | 44,9    |
|                   | Không      | 27           | 55,1    |

*Nhận xét:* Nhân thùy phải nhiều nhất (57,1%), tỷ lệ hạch không cao (30,6%), đa số là tính chất giảm âm (91,8%), tính chất vôi hoá chiếm gần 1/2 số bệnh nhân (44,9%).

**Bảng 4. Phân loại theo TIRADS**

| TIRADS      |    | Bệnh nhân    |            |
|-------------|----|--------------|------------|
|             |    | Số bệnh nhân | Tỷ lệ %    |
| 1           |    | 1            | 2          |
| 2           |    | 14           | 28,8       |
| 3           |    | 15           | 30,6       |
| 4           | 4a | 15           | 30,6       |
|             | 4b | 1            | 2          |
|             | 4c | 1            | 2          |
| 5           |    | 2            | 4          |
| <b>Tổng</b> |    | <b>49</b>    | <b>100</b> |

*Nhận xét:* Bệnh nhân phân loại dựa trên siêu âm chủ yếu là ở TIRADS 2, 3 và 4a với tỷ lệ tương ứng là 28,8%, 30,6% và 30,6%.

*Nhận xét:* Đa số các trường hợp cho kết quả chính xác (93,9%).

**Bảng 5. Kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ**

| Kết quả FNA | Số bệnh nhân | Tỷ lệ %    |
|-------------|--------------|------------|
| Dương tính  | 46           | 93,9       |
| Âm tính giả | 3            | 6,1        |
| <b>Tổng</b> | <b>49</b>    | <b>100</b> |

**Bảng 6. Kết quả sinh thiết tức thì trong mổ**

| Kết quả STTT | Số bệnh nhân | Tỷ lệ %    |
|--------------|--------------|------------|
| Dương tính   | 48           | 98         |
| Âm tính giả  | 1            | 2          |
| <b>Tổng</b>  | <b>49</b>    | <b>100</b> |

*Nhận xét:* Hầu hết cho kết quả STTT chính xác ngay trong mổ (98%).

**Bảng 7. Kết quả xét nghiệm đột biến gen BRAF**

| Đột biến gen BRAF | Số bệnh nhân | Tỷ lệ %     |
|-------------------|--------------|-------------|
| Dương tính        | 14           | 28,6        |
| Âm tính           | 7            | 14,3        |
| <b>Tổng</b>       | <b>21</b>    | <b>42,9</b> |

*Nhận xét:* Có 21/49 bệnh nhân được làm xét nghiệm đột biến gen BRAF, trong đó có 14 trường hợp (28,6%) phát hiện là có đột biến gen BRAF.

#### 4. Bàn luận

##### 4.1. Một số đặc điểm lâm sàng

Trong UTTGTN thì tuổi và giới có liên quan đến yếu tố tiên lượng và chỉ định điều trị. Thông thường tỷ lệ nữ nhiều hơn nam giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì UTTGTN gặp ở mọi lứa tuổi, ở cả hai giới nam và nữ, chủ yếu trong độ tuổi dưới 45 tuổi: 27 BN (55,1%), trên 45 tuổi là 22 BN (44,9%). Tuổi thấp nhất trong nghiên cứu là 18 tuổi và cao nhất là 68 tuổi, tuổi trung bình là 43,37 tuổi. Bệnh nhân nữ chiếm đa số (81,6%), tỷ lệ nữ/nam = 4,44. Sự phân bố bệnh nhân nam và nữ với nhóm tuổi trên và dưới 45 là không đồng đều, với sự chiếm ưu thế của giới nữ, nhất là các bệnh nhân nữ dưới 45 tuổi có tỷ lệ cao nhất. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Trần Minh Đức (2002) [2] trên 131 trường hợp tại Bệnh viện Quân y 103 cho thấy, tuổi trung bình của các bệnh nhân UTTGTN là 45,76 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 101/30. Nghiên cứu của Phạm Văn Trung (2010) [3] ở 198 bệnh nhân UTTGTN cho thấy tuổi trung bình là 46,9 năm.

UTTGTN thường có tiến triển âm thầm, kéo dài, do vậy các triệu chứng ban đầu thường nghèo nàn, khi phát hiện bệnh thì đã ở giai đoạn muộn [2], [3]. Bệnh nhân đến khám thường do tình cờ phát hiện khối u bất thường vùng cổ. Khi khối u đã lớn gây xâm lấn vào các cơ quan lân cận, các triệu chứng cơ năng có thể giúp ích cho chẩn đoán nhưng thường đã muộn [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì thời gian mắc bệnh trung bình là 8,35 tháng, nhỏ nhất là 1 tháng và cao nhất là 72 tháng. Trong đó, số bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trong vòng 1 năm

chiếm đa số là 40 bệnh nhân (81,6%) do chủ yếu bệnh nhân đến khám với lý do là khối u bất thường vùng cổ trước. Ngược lại với tác giả Phạm Văn Trung (2010) [3] ở 198 bệnh nhân tại Bệnh viện Quân y 103, giai đoạn 2003 - 2007 cho thấy, chỉ có 25,3% bệnh nhân được điều trị thích hợp trong vòng 1 năm kể từ khi phát hiện bệnh, 16,7% được điều trị trong vòng 1 - 3 năm và 58% bệnh nhân được điều trị sau 3 năm. Số bệnh nhân của chúng tôi thì được phát hiện sớm và điều trị trong vòng 1 năm chiếm đa số. Đây cũng là một yếu tố thuận lợi cho kết quả và tiên lượng điều trị sau này của bệnh nhân.

##### 4.2. Giá trị của siêu âm, chọc hút tế bào kim nhỏ, sinh thiết tức thì và đột biến gen BRAF ở bệnh nhân UTTGTN

###### 4.2.1. Siêu âm tuyến giáp

Một số tác giả nghiên cứu về siêu âm thường quy về u tuyến giáp như Cappelli C (2007), Moon HG (2007), thấy rằng siêu âm đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán tuyến giáp cũng như UTTG. Đây là phương tiện chẩn đoán an toàn, có độ nhạy cao, có khả năng phát hiện được các khối u có kích thước nhỏ hơn 1cm hoặc ở các vị trí sâu mà khó thăm khám bằng lâm sàng được. Siêu âm có thể gợi ý tổn thương ác tính qua các dấu hiệu như canxi hoá vi thể khối u, khối u nhân đặc, giảm âm và bờ đa cung.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì vị trí khối u có ở tất cả các vị trí, tuy phải là nhiều nhất (57,1%), tỷ lệ có hạch là không cao (30,6%). Điều này liên quan đến thời gian mắc bệnh của bệnh nhân, bệnh nhân được phát hiện sớm và khám kịp thời nên chủ yếu ở giai đoạn sớm. So với kết quả của Trần Minh Đức (2002) [2] thì khối u ở cả hai thùy là 50,4% và một thùy là 49,9%.

Một dấu hiệu quan trọng khác trong siêu âm đó là dấu hiệu phản âm, bao gồm có hỗn hợp âm, tăng âm, giảm âm, đồng âm... Ở các khối u tuyến giáp lành tính thì hầu như có đầy đủ tất cả các dấu hiệu trên. Tuy nhiên, trên tổn thương ác tính của tuyến giáp trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu chỉ gặp dấu hiệu nhân giảm âm là chính, chiếm đến 91,8%. Dấu hiệu này cũng được các tác giả như Trần Văn Tuấn [4] và Trịnh Thị Thu Hồng [5] mô tả, với độ

nhảy và độ đặc hiệu tương ứng là 66,66%, 86,66% và 46,6%, 87%.

Về vấn đề vôi hoá thì theo tác giả Mary Frates C và cộng sự (2008) [7], dấu hiệu vôi hoá có thể gặp ở 1/3 trường hợp, tuy nhiên quan trọng nhất lại là dấu hiệu vôi hoá vi thể (dấu hiệu vi vôi hoá). Dấu hiệu này được định nghĩa là những chấm cản quang rõ nét đo được có đường kính  $< 0,5\text{mm}$ . Vôi hoá xuất hiện trong bướu giáp nhân là dấu hiệu gợi ý nguy cơ ác tính cao. Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3 cho thấy, có 22 trường hợp (44,9%) có vôi hoá trên siêu âm. Điều này cũng tương đương với nghiên cứu của Trần Văn Tuấn là 38,9% [4], của Trịnh Thu Hồng là 30,6% [5].

Đánh giá phân loại TIRADS dựa trên siêu âm thì nhiều nghiên cứu nhận thấy giá trị của nó dựa trên các dấu hiệu gợi ý như có thành phần đặc, sinh echo kém hoặc rất kém, có múi hoặc đường viền không đều, vôi hoá, u có chiều cao lớn hơn chiều rộng. Giá trị tiên đoán dương tính và số dấu hiệu siêu âm nghi ngờ khác nhau là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Dựa vào bảng phân loại TIRADS của chúng tôi ở Bảng 4 với 49 bệnh nhân thì chủ yếu là gặp TIRADS 2, 3 và 4a, cụ thể là ở độ TIRADS 2 - 3 là 29 bệnh nhân chiếm 59,4%, 15 bệnh nhân là TIRADS 4a chiếm 30,6%, duy nhất 1 trường hợp TIRADS 5. Điều này cũng như các nghiên cứu trước cho rằng độ TIRADS có vai trò chẩn đoán được UTTGTN. Nghiên cứu của Boniface Moifo và cộng sự (2013) cho thấy, từng dấu hiệu trong bảng phân loại TIRADS có độ đặc hiệu chẩn đoán ung thư khá cao từ 98 - 100%.

Như vậy, các dấu hiệu phản ánh tính chất ác tính của tuyến giáp trên siêu âm là: Nhân ở một thùy, nhân giảm âm, có vôi hoá và dựa theo phân loại theo TIRADS.

#### 4.2.2. Đặc điểm tế bào học

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì có 46 bệnh nhân (93,9%) có kết quả FNA dương tính, chỉ có duy nhất 3 bệnh nhân (6,1%) là âm tính giả. Qua đó cho thấy, đây là phương pháp cho kết quả chẩn đoán chính xác tương đối cao.

Tương tự với nghiên cứu của các tác giả khác, theo nghiên cứu của Trần Minh Đức (2002) [2], tỷ lệ chẩn đoán đúng là 83,2% và chẩn đoán sai là 21/131

(9,2%). Trong nghiên cứu của Phạm Đình Duy và cộng sự [6], độ nhạy và độ âm tính giả của FNA là 81,6% và 18,4%. Như vậy, hầu hết các tác giả đều công nhận giá trị của chọc hút tế bào kim nhỏ trước mổ như một định hướng để chẩn đoán UTTGTN với giá trị trên 80%.

#### 4.2.3. Sinh thiết tức thì

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 48 bệnh nhân (98%) có kết quả sinh thiết tức thì trong mổ dương tính, chỉ có duy nhất 1 (2%) trường hợp là âm tính giả. Qua đó cho thấy, đây là phương pháp cho kết quả chẩn đoán chính xác rất cao và rất đáng tin cậy.

#### 4.2.4. Xét nghiệm đột biến gen BRAF

Qua nghiên cứu, người ta thấy rằng đột biến gen BRAF là dấu ấn phân tử có giá trị trong chẩn đoán và theo dõi tiên lượng UTTGTN nói chung và UTTGTN nói riêng. Đột biến gen này chỉ xuất hiện ở các tế bào UTTGTN mà không thấy ở các tế bào tuyến giáp lành tính [3]. Xác định được đột biến này sẽ hạn chế được các trường hợp chẩn đoán UTTGTN bị bỏ sót, nâng cao chất lượng khám chữa bệnh, theo dõi và quản lý bệnh nhân.

Theo nghiên cứu của Pelizzo MR và cộng sự (2014) [8] tiến hành trên 224 bệnh nhân UTTGTN, giai đoạn T1 - T2 không có di căn hạch (No). Kết quả cho thấy, tỷ lệ đột biến gen BRAF là 47,8%.

Niederer-Wust SM và cộng sự (2015) [9] khi nghiên cứu về đột biến gen BRAF ở các bệnh nhân UTTGTN có kích thước khối u  $\geq 1\text{cm}$  cho thấy, tỷ lệ đột biến gen BRAF là 75/116 (65%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì chỉ có 21/49 bệnh nhân tiến hành làm xét nghiệm đột biến gen BRAF. Kết quả có tới 14 bệnh nhân có đột biến gen BRAF trong mẫu xét nghiệm.

Như vậy, kết quả của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả trên. Tuy nhiên, so với một số nghiên cứu khác thì cũng khá phù hợp, như của tác giả Elisei R và cộng sự (2012) [10] cho thấy trong tổng số 319 bệnh nhân UTTGTN không có di căn hạch và di căn xa thì tỷ lệ đột biến gen BRAF là 33,2%.

Kết quả của chúng tôi tuy cũng có sự tương đồng nhất định nhưng vì số lượng các bệnh nhân

được làm xét nghiệm đột biến gen BRAF còn ít nên khả năng đánh giá, so sánh còn chưa được cao và toàn diện.

## 5. Kết quả

Siêu âm, chọc hút tế bào kim nhỏ, sinh thiết tức thì và xét nghiệm đột biến gen BRAF là các xét nghiệm có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể nhú.

## Tài liệu tham khảo

1. Bộ môn ngoại Lồng ngực - Tim mạch, Học viện Quân y (2016) *Bệnh học ngoại Lồng ngực - Tim mạch*. Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr. 257-270.
2. Trần Minh Đức (2002) *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị ngoại khoa*. Luận án Tiến sỹ y học, Học viện Quân y.
3. Phạm Văn Trung (2010) *Nghiên cứu các chỉ số có giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng kết quả điều trị ngoại khoa ung thư tuyến giáp*. Luận án Tiến sỹ y học, Học viện Quân y.
4. Trần Văn Tuấn, Nguyễn Đình Tuấn (2010) *Khảo sát hình ảnh siêu âm và chọc hút tế bào kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm các khối bất thường tuyến giáp tại Bệnh viện Trung ương Huế*. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, tập 14, phụ bản số 4, tr. 518-521.
5. Trịnh Thị Thu Hồng, Vương Thừa Đức (2009) *Hình ảnh siêu âm trong dự đoán ung thư bướu đa nhân*. Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh 14(1), tr. 55-59.
6. Phạm Đình Duy, Nguyễn Công Minh (2009) *Nghiên cứu chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp*. Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh 6(13).
7. Kim BM, Kim MJ, Kim EK (2008) *Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications*. J Ultrasound Med 227(10): 1425-1430.
8. Pelizzo MR, Dobrinja C, Casal Ide E et al (2014) *The role of BRAF (V600E) mutation as poor prognostic factor for the outcome of patients with intrathyroid papillary thyroid carcinoma*. Biomed Pharmacother 68(4): 413-417.
9. Niederer-Wust SM, Jochum W, Forbs D et al (2015) *Impact of clinical risk scores and BRAF V600E mutation status on outcome in papillary thyroid carcinoma*. Surgery 157(1): 119-125.
10. Elisei R, Viola D, Torregrossa L et al (2012) *The BRAF (V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study*. J Clin Endocrinol Metab 97(12): 4390-4398.