

BRAF V600E在甲状腺乳头状癌临床应用性中的研究进展

刘延泽^{1*}, 刘嘉琦², 李 良^{2#}

¹滨州医学院, 山东 滨州

²滨州医学院附属淄博市中心医院, 山东 淄博

收稿日期: 2022年8月15日; 录用日期: 2022年9月9日; 发布日期: 2022年9月19日

摘 要

甲状腺癌发病率在近几十年间呈增长趋势, 乳头状癌是其最常见的组织学分型。BRAF V600E突变基因已成为甲状腺乳头状癌已知的重要驱动基因, 在疾病诊断、病情评估、治疗策略、预后判断等方面起重要作用。本文对BRAF V600E在以上四个方面中的应用进展进行综述。

关键词

BRAF V600E, 甲状腺乳头状癌, 综述

Research Progress of BRAF V600E Gene Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma

Yanze Liu^{1*}, Jiaqi Liu², Liang Li^{2#}

¹Binzhou Medical University, Binzhou Shandong

²Zibo Center Hospital Affiliated to Binzhou Medical University, Zibo Shandong

Received: Aug. 15th, 2022; accepted: Sep. 9th, 2022; published: Sep. 19th, 2022

Abstract

The incidence of thyroid carcinoma has been increasing in recent decades, and papillary carcinoma is the most common histological type. BRAF V600E mutation has become a known important driver gene of papillary thyroid carcinoma, which plays a significant role in disease diagnosis, disease evaluation, treatment strategy and prognosis evaluation. This paper reviews the application progress of BRAF V600E in the above four aspects.

*第一作者。

#通讯作者。

Keywords

BRAF V600E, Papillary Thyroid Carcinoma, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是最常见的内分泌系统恶性肿瘤之一[1] [2], 中国 TC 总人群标化发病率在 1990 到 2019 这 29 年间呈增长趋势, 平均增长速度为 2.67% [3]。TC 分为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)、甲状腺髓样癌和未分化型甲状腺癌, DTC 包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡癌[3] [4]。其中 TC 最常见的类型是甲状腺乳头状癌, 占 80% 以上[5], 其侵袭性较低, 分化程度高, 恶性程度低, 患者 10 年生存率可达 90% [6]。随着细针穿刺活检技术(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)的普及, 越来越多的 PTC 在早期被发现并治疗, 但是 FNAB 过程中操作医生技术不佳或穿刺结节体积较小, 可能会出现假阴性, BRAF 基因检测联合超声引导下细针穿刺活检可提高 PTC 诊断率, 降低穿刺结果中出现假阴性的可能性[7] [8]。本文对 BRAF V600E 在 PTC 诊断、病情评估、治疗策略、预后判断四个方面发挥的作用作一综述。

2. BRAF V600E 基因突变简介

BRAF(鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体)基因是一种原癌基因, 它是 TC 发生发展过程中最常见的基因突变[2] [9], 其定位于 7q34 [10]。其对有丝分裂原活化蛋白增殖、分裂和存活过程中基因性表达起转录调控作用, 也在细胞骨架调动和细胞形态转换中起着关键作用[11]。包括 BRAF 蛋白在内的丝氨酸 - 苏氨酸激酶, 在 MAPK/ERK 信号传导级联中作为 RAS 的下游影响因子起不可或缺的作用[12], 是下游 MAPK 信号传导途径的最强激活剂[13]。BRAF 活化错误点激酶结构域突变体一个集中在突变基因第 11 外显子, 另一个集中在第 15 外显子上, 后者上的转位突变(T1799A)在 BRAF 突变方式中占 80% 以上[12], 它在 BRAF 基因的第 1 外显子中缺失了一个密码子, T1799A 突变致使蛋白质产物中 V599E 氨基酸(如今命名为 V600E)替换, 在蛋白产物中表现为赖氨酸被谷氨酸所取代, 随即 BRAF 激酶发生构型激活[12]。磷酸腺苷 P 环通常使 BRAF 处于非活性确认状态, BRAF V600E 在激活的磷酸化位点 Ser599 附近插入一个负电荷残基, 破坏磷酸腺苷 P 环与激活段的结合, 导致 BRAF 转化为催化活性形式[10]。突变后的 BRAF 基因致使下游 MEK-ERK 信号传导途径维持活化, 引致细胞增殖不受控制、恶性细胞迁移、肿瘤组织血管生成和异常细胞逃避凋亡, 在提升肿瘤侵袭性、肿瘤淋巴结转移、异型组织生长和增殖等方面起显著作用[12] [14] [15]。自 BRAF 突变发现以来, 它就在不同癌症当中被报道, 如皮肤恶性黑色素瘤、甲状腺癌、结肠癌、恶性浆液性卵巢癌、非小细胞肺癌、朗格汉斯细胞组织细胞增多症(LCH)等[12] [14] [15] [16] [17]。BRAF V600E 的发现为提高甲状腺癌临床诊断率、优化治疗策略及方案创造了机会。

3. BRAF V600E 与甲状腺乳头状癌诊断

3.1. BRAF V600E 基因突变检测方法

检测 BRAF 基因突变的方法很多[18], 测序法中的桑格(Sanger)测序法是当前临床医学界公认的检测

BRAF 最可靠的方法[19]。近年来有研究表明：检测甲状腺癌 BRAF 基因突变应用二代测序(NGS)技术可获得与荧光定量 PCR 技术相当水平的临床结果，甚至可以检测出更多种的 TC 基因突变类型，有助于进一步认识 TC 的发生发展[20]。另外有其他研究表明：检测 PTC 患者 BRAF 突变时应用微滴式数字 PCR (droplet digital PCR, ddPCR)法检测肿瘤 DNA 占比小、突变相对含量低的样本，其具有检出成功率高和灵敏度高的特点，在临床检测中可以适当进行推广，以替代桑格(Sanger)测序法[21]。针对晚期 PTC 患者可以利用 cfDNA 实现 BRAF 突变的快速检测，但其可靠程度低且价格昂贵，不适宜在临床上大规模推广使用[22]。

3.2. BRAF V600E 在甲状腺乳头状癌诊断中的作用

初次发现甲状腺结节，为方便临床医生进一步作出判断、给予相应的个体化治疗方案，应先行颈部高分辨率超声[4]。对超声检查高度怀疑恶性征象的患者，推荐行超声引导下细针穿刺活检(ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, US-FNAB) [4]。从目标病灶中获取组织成分，通过细胞学诊断判断结节性质。直径 < 5 mm 的甲状腺结节，由于结节体积过小、医生穿刺技术等原因，穿刺结果可能存在假阴性，造成漏诊。相关研究表明，BRAF V600E 基因检测联合 FNAB 能提高 PTC 诊断率，减少漏诊[7] [8]，便于制订诊断和治疗方案。

4. BRAF V600E 与病情评估

4.1. BRAF V600E 与淋巴结转移

虽然 PTC 预后良好，但是其拥有较高的颈部淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)率。LNM 对术后的危险分层、治疗评估有重要的临床意义。LNM 分为中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)与侧颈淋巴结转移。相关研究表明，BRAF V600E 表达促进了 PTC 淋巴结转移[23]，伴有 BRAF 基因突变的单侧 PTC 患者发生 CLNM 的风险可能增加[24] [25]。吴文年等对 450 例 PTC 患者进行研究，BRAF 突变提高了侧颈 LNM 转移风险：BRAF 基因突变组 387 例中有 155 例(40.1%)发生颈淋巴结转移；BRAF 基因未突变组 64 例中有 16 例(25.4%)发生颈淋巴结转移[26]。但有一部分研究显示，BRAF 突变与 LNM 是否相关尚不清楚[27] [28] [29]。因此，BRAF V600E 与 PTC 淋巴结转移是否就有统计学意义还需进一步深入研究。另外，BRAF 基因突变合并 TERT 启动子突变也与 PTC 侵袭性相关[29]。

4.2. BRAF V600E 与远处转移

PTC 的远处转移(distant metastasis, DM)并不常见，但一旦发生，它会显著降低 PTC 患者的生存率。目前，对 PTC 中 DM 的分子机制尚未有系统的研究。Xiabin Lan、Alice L Tang、Ja Seong Bae 及 Huy Gia Vuong 的研究团队对 DM 与 PTC 相关性进行研究，未发现 BRAF 与 DM 相关[30] [31] [32] [33]。

5. BRAF V600E 与治疗策略

5.1. BRAF V600E 与手术方式

通常情况下，PTC 患者需要手术治疗。BRAF V600E 突变阳性是相对高危的 PTC 类型，其侵袭性及淋巴结转移率较野生型高[11] [23] [34]，预后不良[34] [35] [36]，患者身体条件允许手术的前提下，坚决选择手术[4] [11]。

5.1.1. BRAF V600E 与预防性颈部中央区淋巴结清扫

在相关研究表明，BRAF V600E 突变基因阳性 CLNM 风险增加，建议行预防性颈中央区淋巴结清扫术(prophylactic central neck dissection, PCND) [37]。但也有研究表明，BRAF 突变的存在对复发的阳性预

测值(positive predictive value, PPV)有限, 仅有 28% [38] [39]。因此, B-RAF 突变患者预防性颈部中央区淋巴结清扫的必要性需进一步探讨。

5.1.2. BRAF V600E 与预防性侧颈区淋巴结清扫

B-RAF 突变的患者行预防性侧颈区淋巴结清扫是否有必要? 通常情况下对 FNAB 证实的以及高度怀疑 PTC 侧颈淋巴结转移者进行治疗性侧颈淋巴结清扫, 未发现转移者对侧颈区淋巴结不做处理[38]。Shiyang Liu 等的研究表明, BRAF V600E 蛋白表达阴性更可能导致侧颈区淋巴结转移(lateral cervical lymph node metastasis, LLNM) [40]。Changjiao Yan 等人的研究显示: 在我国 2048 例 PTC 患者中, B-RAF 突变阴性突变状态与 LLNM 高度相关[41]。Chang Deng 等人研究发现 BRAF 突变阴性的 PTC 患者的 LLNM 发生率明显高于 BRAFV600E 突变阳性的 PTC 患者[42]。Xiangqian Zheng 等人的研究也显示 BRAF 突变与 LLNM 无显著关联[43], 因此 B-RAF 突变患者预防性侧颈区淋巴结清扫的必要性存在一定争议, 需进一步深入探讨。

5.1.3. BRAF V600E 与甲状腺全切术

张茂杰等人的研究表明, 甲状腺 BRAF V600E 突变阳性的患者肿瘤双侧发病率与单侧发病率并无明显差异, $P > 0.05$ [44]。《2021 年分化型甲状腺癌诊疗指南》未明确指出单侧甲状腺组织 BRAF 突变基因阳性的患者需行甲状腺全切术[37], 单侧甲状腺组织 BRAF 突变基因阳性的患者是否选择甲状腺全切术仍存在争议, 还需进一步深入研究。

5.2. BRAF V600E 与放射性碘治疗

PTC 细胞表达的钠-碘转运体(Sodium-Iodide symporter, NIS)具有捕获放射性碘的能力[45], 因此甲状腺癌可以采用放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗, 又称为“ I^{131} 治疗”。该方法有效降低 PTC 术后复发风险甚至术后死亡率[38] [46]。 I^{131} 治疗有三个目的: 一是利用具有放射性的 I^{131} 只在甲状腺组织中聚集的特点铲除手术中未切除的甲状腺组织, 以达到减小癌症复发几率的目的; 二是对高度怀疑恶性但未确诊的甲状腺组织进行辅助治疗; 三是对残留或者复发的甲状腺恶性组织进行治疗[36] [45]。但 I^{131} 治疗对部分 BRAF 基因突变的患者治疗效果有限。BRAF 基因改变被认为与 TC 中 NIS 表达减少有关[45] [47], 其激活 MAP 激酶信号通路可以降低 NIS 的表达, 导致 PTC 细胞碘摄取能力下降并产生 RAI 治疗耐药性[47]。

5.3. BRAF V600E 与靶向治疗

对于 BRAF V600E 基因突变阳性的放射性碘难治性 TC, 靶向治疗显得尤为重要[47]。其中 PTC 被归类为 MAPK 驱动的肿瘤, 两大主要信号驱动因子是 BRAF V600E 突变和 Ras 突变, 多激酶抑制剂药物(multiple kinase inhibitor drugs, MKIs)就是通过阻断 MAPK 通路发挥作用[48]。BRAF 突变阳性的 PTC 应用 MKIs 后, 药物作用于相对应靶点可使部分患者肿瘤体积缩小、无进展生存期延长[49], 但这些药物不能治愈, 因此只能用于进展性或症状性疾病患者[4] [50]。美国食品药品监督管理局(FDA)批准的 MKIs 有: 用于晚期、复发和放射性碘难治性 DTC 的 Sorafenib 和 Lenvatinib 等; 用于 MTC 的 Vandetanib 和 Cabozantinib 等[48] [51]。这四款 MKIs 主要通过 ATP 在酪氨酸激酶受体(TKR)上的结合位点竞争来发挥其抗肿瘤活性, 部分通过阻断 MAPK 通路的几个中心介质来发挥其抗肿瘤活性[51] [52] [53] [54], 这些药物可明显抑制肿瘤生长, 延长生存时间[49]。但不同研究团队所测得上述四种药物的无进展生存时间(Progress Free Survival, PFS)变化很大[55]-[60], 几乎所有使用这些新药物治疗的患者都经历了不良反应(adverse effects, AEs) [61], 其临床疗效及对患者生活质量的影响有待进一步考察。另外, Vemurafenib 选择性抑制突变 BRAF 激酶被 FDA 批准用于治疗 BRAF 突变型黑色素瘤, 是一种治疗 BRAF 突变型 PTC 潜在药物, 有

望成为第一个用于治疗 BRAF 突变 PTC 的 BRAF 抑制剂[22]。免疫检查点抑制剂、靶向肿瘤干细胞药物等新型药物也是未来研究的新领域。

5.4. BRAF V600E 与免疫治疗

PTC 肿瘤细胞已经发展出各种免疫逃逸机制来操纵宿主免疫系统和免疫微环境, 以避免被免疫细胞识别和消除。所采用的策略包括上调免疫抑制分子、下调抗原展示或招募特定抑制细胞群[62]。

5.4.1. BRAF 抑制剂 PLX4032 和抗 PD-1 抗体联合治疗

相关研究表明: BRAFV600E 突变通过转化生长因子 Smad1/Smad3 途径损害了 tsMHCII 的表达, 从而增强了免疫逃逸。在该研究的临床前小鼠模型中, 以 PLX4032 和抗 PD-1 抗体为靶点联合治疗可促进免疫系统识别和消除 PTC, 为晚期 PTC 患者提供了一种有效的治疗策略[63]。

5.4.2. BRAF 抑制剂 PLX4720 与抗 PD-1/PDL1 抗体联合治疗

另有研究表明: PLX4720 与抗 PD-L1/PD-1 抗体联合应用可显著缩小肿瘤体积, 延长生存期, 提高抗肿瘤免疫功能[62]。

5.4.3. IL-12 免疫治疗

在 Ranjit S Parhar 等人的研究中, IL-12 免疫治疗的小鼠存活率显著提高。促炎性异二聚体细胞因子具有很强的抗肿瘤活性, 白细胞介素-12 (IL-12)是其中之一。NK 细胞和 CD8 + T 细胞参与肿瘤细胞的杀伤, 但转化生长因子- β (TGF- β)对 NK 细胞和 CD8 + T 细胞的抗肿瘤活性起遏制作用, IL-12 可完全逆转免疫抑制, 抗转化生长因子- β 抗体也可部分恢复免疫抑制, 因此 IL-12 免疫治疗对 PTC 有效, 为后续应用于甲状腺癌辅助治疗提供了可能性[64]。

6. BRAF V600E 与预后评估

BRAF 突变在超过 50% 的 PTC 病例中存在, 并且突变与预后不良有关[34] [35] [36]。相关研究已经报道了 BRAF V600E 突变与 PTC 肿瘤侵袭性之间的关联, 包括更大的肿瘤大小, 更高的甲状腺外侵和淋巴结转移率, 更高的复发率, 以及更高的癌症相关死亡率[34] [65] [66] [67]。在 Rossella Elisei 等人的研究中, BRAF V600E 基因在 60 岁以上($P = 0.02$)、存在血管侵犯($P = 0.02$)、晚期($P = 0.03$)的患者中更常见, 突变组患者较难治愈、存活率低且死亡率更高, BRAF V600E 突变是一个不依赖于其他临床病理特征的不良预后因素[67]。一部分突变的 PTC 患者甚至可能转变为预后不佳的间变性癌[68]。因此 BRAF 基因是否突变可以判断 PTC 预后风险[27] [34] [37] [38]。美国《Thyroid》杂志刊登的《成人甲状腺结节与 DTC 诊治指南(2015 版)》将 BRAF 基因突变与肿瘤体积大小、患者是否出现腺外局部侵犯等特征相结合归入术后复发风险评估体系[38]。我国《甲状腺诊疗规范(2021 年版)》将肿瘤组织类型、原发瘤体大小、患者是否出现腺体外局部侵犯、是否出现血管浸润、BRAFV600E 基因是否突变、是否出现远处转移等作为判断影响预后的几个相关重要因素[37]。

此外 Xing Chen 等人最新研究显示 WT1 具有促进携带 BRAFV600E 突变 PTC 细胞的进展和发育的功能, 是一个有前景的预后生物标志物[69]。

7. 展望

TC 的基础理论研究、临床诊断标准以及治疗策略一直是医学领域的热点, 随着 BRAF V600E 基因突变研究的深入, 越来越多的诊断治疗策略被提出。BRAF V600E 作为甲状腺癌隐藏的生物特征标志物, 对甲状腺癌诊断、病情评估、治疗策略及预后判断起重要作用。目前 BRAF V600E 基因检测阳性是否需

要预防性颈部淋巴结清扫、单侧 BRAF 基因阳性患者是否行预防性甲状腺全切术仍存在一定争议, 后期需要进一步研究和探索。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] 牛佳慧. 青海地区甲状腺乳头状癌患者术前血小板参数与临床病理特征相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 青海: 青海大学, 2020.
- [3] 沈婉莹. 中国甲状腺癌流行趋势及女性患病危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2021.
- [4] 中华人民共和国卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版) [S]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2019, 13(1): 1-15.
- [5] Davies, L. and Hoang, J.K. (2021) Thyroid Cancer in the USA: Current Trends and Outstanding Questions. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 11-12. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30372-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30372-7)
- [6] 马静, 崔立刚, 王淑敏. 甲状腺乳头状癌侵袭性亚型病理分子生物学特征的研究进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2021, 18(4): 412-415.
- [7] 黄建新, 陈薇, 郑建华, 苏仙练, 方明宇, 曾宸, 陈振东. 超声引导下细针穿刺结合 BRAF^{V600E} 检测在诊断甲状腺癌的价值[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(1): 126-129.
- [8] Chen, H., Song, A., Wang, Y., He, Y., Tong, J., Di, J., et al. (2021) BRAF^{V600E} Mutation Test on Fine-Needle Aspiration Specimens of Thyroid Nodules: Clinical Correlations for 4600 Patients. *Cancer Medicine*, **11**, 40-49. <https://doi.org/10.1002/cam4.4419>
- [9] Chen, P., Pan, L., Huang, W., Feng, H., Ouyang, W., Wu, J., et al. (2020) BRAF^{V600E} and Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Cancer. *Endocrine Connections*, **9**, 999-1008. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0420>
- [10] 张婷婷, 渠宁, 史荣亮, 嵇庆海. BRAF^{V600E} 突变对甲状腺乳头状癌发生及预后的影响[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(2): 145-150.
- [11] 朱国权, 欧阳伟. BRAF^{V600E} 突变与甲状腺乳头状癌的研究进展[J]. 分子影像学杂志, 2019, 42(1): 70-76.
- [12] Mauri, G., Bonazzina, E., Amatu, A., Tosi, F., Bencardino, K., Gori, V., et al. (2021) The Evolutionary Landscape of Treatment for BRAF^{V600E} Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 137. <https://doi.org/10.3390/cancers13010137>
- [13] Mercer, K.E. and Pritchard, C.A. (2003) Raf Proteins and Cancer: B-Raf Is Identified as a Mutational Target. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, **1653**, 25-40. [https://doi.org/10.1016/S0304-419X\(03\)00016-7](https://doi.org/10.1016/S0304-419X(03)00016-7)
- [14] 罗定远, 廖健伟. 甲状腺癌基因检测与临床应用广东专家共识(2020版) [J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(3): 161-168.
- [15] 陈君君, 郑洪. BRAF 基因 V600E 突变在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(26): 91-94.
- [16] Yang, Y., Wang, D., Cui, L., Ma, H.H., Zhang, L., Lian, H.Y., et al. (2021) Effectiveness and Safety of Dabrafenib in the Treatment of 20 Chinese Children with BRAFV600E-Mutated Langerhans Cell Histiocytosis. *Cancer Research and Treatment*, **53**, 261-269. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.769>
- [17] 金凤, 陈复辉. BRAF 基因在非小细胞肺癌靶向治疗中的前景[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(7): 1319-1321.
- [18] Oh, H.S., Kwon, H., Park, S., Kim, M., Jeon, M.J., Kim, T.Y., et al. (2018) Comparison of Immunohistochemistry and Direct Sanger Sequencing for Detection of the BRAF(V600E) Mutation in Thyroid Neoplasm. *Endocrinology and Metabolism*, **33**, 62-69. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.1.62>
- [19] Kim, J.-K., Seong, C.Y., Bae, I.E., Yi, J.W., Yu, H.W., Kim, S.J., et al. (2018) Comparison of Immunohistochemistry and Direct Sequencing Methods for Identification of the BRAF^{V600E} Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **25**, 1775-1781. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6460-3>
- [20] 苏宝胜. 基于二代测序检测的甲状腺癌患者基因突变的研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [21] 时运, 王卓. ddPCR 技术和 Sanger 测序法检测甲状腺乳头状癌患者 BRAF^{V600E} 基因突变的比较分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(3):287-290.
- [22] Cabanillas, M.E., Ryder, M. and Jimenez, C. (2019) Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocrine Reviews*, **40**, 1573-1604. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00007>
- [23] Zhou, D., Li, Z. and Bai, X.F. (2018) BRAF^{V600E} and RET/PTC Promote the Activity of Nuclear Factor-κB, Inflamma-

- tory Mediators, and Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Study of 50 Patients in Inner Mongolia. *Medical Science Monitor*, **24**, 6795-6808. <https://doi.org/10.12659/MSM.909205>
- [24] Qu, H.-J., Qu, X.-Y., Hu, Z., Lin, Y., Wang, J.R., Zheng, C.F., *et al.* (2018) The Synergic Effect of *BRAF*^{V600E} Mutation and Multifocality on Central Lymph Node Metastasis in Unilateral Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Journal*, **65**, 113-120. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0110>
- [25] Howell, G.M., Nikiforova, M.N., Carty, S.E., Armstrong, M.J., Hodak, S.P., Stang, M.T., *et al.* (2013) *BRAF*^{V600E} Mutation Independently Predicts Central Compartment Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **20**, 47-52. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2611-0>
- [26] 吴文年, 白超, 杨镇玮, 罗军. *BRAF*^{V600E} 基因与甲状腺乳头状癌的相关性研究[J]. 新疆医学, 2021, 51(8): 877-881.
- [27] Li, G.-Y., Tan, H.-L., Hu, H.Y., Liu, M., Ou-Yang, D.J., *et al.* (2020) Predictive Factors for Level V Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma with *BRAF*^{V600E} Mutation and Clinicopathological Features. *Cancer Management and Research*, **12**, 3371-3378. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S247914>
- [28] Zhang, J., Yang, Y., Zhao, J., Shi, L., Xu, Y., Yu, K., *et al.* (2019) Investigation of *BRAF* Mutation in a Series of Papillary Thyroid Carcinoma and Matched-Lymph Node Metastasis with ARMS PCR. *Pathology: Research and Practice*, **215**, 761-765. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.01.006>
- [29] Ren, H.Y., Shen, Y.F., Hu, D., He, W., Zhou, J., Cao, Y., *et al.* (2018) Co-Existence of *BRAF*^{V600E} and *TERT* Promoter Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma Is Associated with Tumor Aggressiveness, but Not with Lymph Node Metastasis. *Cancer Management and Research*, **10**, 1005-1013. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S159583>
- [30] Lan, X.B., Bao, H., Ge, X., Cao, J., Fan, X., Zhang, Q., *et al.* (2020) Genomic Landscape of Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma and Novel Biomarkers for Predicting Distant Metastasis. *Cancer Science*, **111**, 2163-2173. <https://doi.org/10.1111/cas.14389>
- [31] Tang, A.L., Kloos, R.T., Aunins, B., Holm, T.M., Roth, M.Y., Yeh, M.W., *et al.* (2021) Pathologic Features Associated With Molecular Subtypes of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrine Practice*, **27**, 206-211. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.09.003>
- [32] Bae, J.S., Kim, Y.H., Jeon, S., Kim, S.H., Kim, T.J., Lee, S., *et al.* (2016) Clinical Utility of *TERT* Promoter Mutations and *ALK* Rearrangement in Thyroid Cancer Patients with a High Prevalence of the *BRAF*^{V600E} Mutation. *Diagnostic Pathology*, **11**, 21. <https://doi.org/10.1186/s13000-016-0458-6>
- [33] Vuong, H.G., Altibi, A.M., Duong, U.N., Ngo, H.T., Pham, T.Q., Tran, H.M., *et al.* (2017) Role of Molecular Markers to Predict Distant Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: Promising Value of *TERT* Promoter Mutations and Insignificant Role of *BRAF* Mutations—A Meta-Analysis. *Tumor Biology*, **39**, Article ID: 1010428317713913. <https://doi.org/10.1177/1010428317713913>
- [34] 鲁涛, 高洁, 周良锐, 陆俊良, 林岩松, 吴焕文. 甲状腺癌 RAS/BRAF/TERT 基因突变与临床病理特征的关系[J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(4): 250-254.
- [35] Tsumagari, K., Abd Elmageed, Z.Y., Sholl, A.B., Green, E.A., Sobti, S., Khan, A.R., *et al.* (2018) Bortezomib Sensitizes Thyroid Cancer to *BRAF* Inhibitor *in Vitro* and *in Vivo*. *Endocrine-Related Cancer*, **25**, 99-109. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0182>
- [36] Lu, H.-Z., Qiu, T., Ying, J.-M. and Lyn, N. (2017) Association between *BRAF*^{V600E} Mutation and the Clinicopathological Features of Solitary Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Oncology Letters*, **13**, 1595-1600. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5661>
- [37] 赫捷, 李进, 程颖, 樊嘉, 郭军, 江泽飞, 梁军, 马军, 秦叔逵, 王洁, 吴一龙, 徐瑞华, 于金明. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12): 1164-1201.
- [38] Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., Doherty, G.M., Mandel, S.J., Nikiforov, Y.E., *et al.* (2016) 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. *Thyroid*, **26**, 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [39] Xing, M.Z. (2010) Prognostic Utility of *BRAF* Mutation in Papillary Thyroid Cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **321**, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.10.012>
- [40] Liu, S.Y., Liu, C.G., Zhao, L., Wang, K., Li, S., Tian, Y., Jiao, B., *et al.* (2021) A Prediction Model Incorporating the *BRAF*^{V600E} Protein Status for Determining the Risk of Cervical Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer Patients with Central Lymph Node Metastasis. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 2774-2780. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.033>
- [41] Yan, C.J., Huang, M.L., Li, X., Wang, T. and Ling, R. (2019) Relationship between *BRAF*^{V600E} and Clinical Features in Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Connections*, **8**, 988-996. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0246>

- [42] Deng, C., Li, S., Yang, Z.X., Dou, Y., Hu, D.X., Zhu, J., Wang, D.H. and Su, X.L. (2021) Multi-Gene Assay and Clinical Characteristics Research in Papillary Thyroid Carcinoma. *Gland Surgery*, **10**, 242-251. <https://doi.org/10.21037/gS-20-589>
- [43] Zheng, X.Q., Peng, C., Gao, M., Zhi, J., Hou, X., Zhao, J., *et al.* (2019) Risk Factors for Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Study of 1,587 Patients. *Cancer Biology & Medicine*, **16**, 121-130. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0125>
- [44] 张茂杰, 赵代伟, 叶晖. 甲状腺乳头状癌 *BRAF* 基因突变检测及临床价值[J]. 中国细胞生物学学报. 2020, 42(6): 1040-1047.
- [45] Ravera, S., Reyna-Neyra, A., Ferrandino, G., Amzel, L.M. and Carrasco N. (2017) The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annual Review of Physiology*, **79**, 261-289. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034125>
- [46] Michael Tuttle, R., Ahuja, S., Avram, A.M., Bernet, V.J., Bourguet, P., Daniels, G.H., *et al.* (2019) Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*, **29**, 461-470. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597>
- [47] Liu, J.R., Liu, Y.Q., Lin, Y.S. and Liang, J. (2019) Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy. *Endocrinology and Metabolism*, **34**, 215-225. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.215>
- [48] Naoum, G.E., Morkos, M., Kim, B. and Arafat, W. (2018) Novel Targeted Therapies and Immunotherapy for Advanced Thyroid Cancers. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0786-0>
- [49] Haddad, R.I., Nasr, C., Bischoff, L., Busaidy, N.L., Byrd, D., Callender, G., *et al.* (2018) NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 1429-1440. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089>
- [50] Cabanillas, M.E. and McFadden, D.G. (2016) Cosimo Durante. Thyroid Cancer. *Lancet*, **388**, 2783-2795. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
- [51] Valerio, L., Pieruzzi, L., Giani, C., Agate, L., Bottici, V., Lorusso, L., *et al.* (2017) Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art. *Clinical Oncology Royal College of Radiologists*, **29**, 316-324. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.02.009>
- [52] Bikas, A., Vachhani, S., Jensen, K., Vasko, V. and Burman, K.D. (2016) Targeted Therapies in Thyroid Cancer: An Extensive Review of the Literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **9**, 1299-1313. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1204230>
- [53] Viola, D., Valerio, L., Molinaro, E., Agate, L., Bottici, V., Biagini, A., *et al.* (2016) Treatment of Advanced Thyroid Cancer with Targeted Therapies: Ten Years of Experience. *Endocrine-Related Cancer*, **23**, R185-R205. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0555>
- [54] Christine Kaae, A., Kreissl, M.C., Krüger, M., Infanger, M., Grimm, D. and Wehland, M. (2021) Kinase-Inhibitors in Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer-Focus on Occurrence, Mechanisms, and Management of Treatment-Related Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 12217. <https://doi.org/10.3390/ijms22212217>
- [55] Balmelli, C., Railic, N., Siano, M., Feuerlein, K., Cathomas, R., Cristina, V., *et al.* (2018) Lenvatinib in Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer—A Retrospective Analysis of the Swiss Lenvatinib Named Patient Program. *Journal of Cancer*, **9**, 250-255. <https://doi.org/10.7150/jca.22318>
- [56] Gianoukakis, A.G., Dutcus, C.E., Batty, N., Guo, M. and Baig, M. (2018) Prolonged Duration of Response in Lenvatinib Responders with Thyroid Cancer. *Endocrine-Related Cancer*, **25**, 699-704. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0049>
- [57] Kim, M.J., *et al.* (2018) Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid*, **28**, 340-348. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0356>
- [58] Molina-Vega, M., García-Alemán, J., Sebastián-Ochoa, A., Mancha-Doblas, I., Trigo-Pérez, J.M. and Tina-hones-Madueño, F. (2018) Tyrosine Kinase Inhibitors in Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Experience in Clinical Practice. *Endocrine*, **59**, 395-401. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1499-7>
- [59] Hu, M.I., Elisei, R., Dedecjus, M., Popovtzer, A., Druce, M., Kapiteijn, E., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Two Starting Doses of Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Endocrine-Related Cancer*, **26**, 241-250. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0258>
- [60] Takahashi, S., Kiyota, N., Yamazaki, T., Chayahara, N., Nakano, K., Inagaki, L., *et al.* (2019) A Phase II Study of the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Patients with Advanced Thyroid Cancer. *Future Oncology*, **15**, 717-726. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0557>

- [61] Ancker, O.V., Krüger, M., Wehland, M., Infanger, M. and Grimm, D. (2019) Multikinase Inhibitor Treatment in Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 10. <https://doi.org/10.3390/ijms21010010>
- [62] Gunda, V., Gigliotti, B., Ndishabandi, D., Ashry, T., McCarthy, M., Zhou, Z., *et al.* (2018) Combinations of *BRAF* Inhibitor and Anti-PD-1/PD-L1 Antibody Improve Survival and Tumour Immunity in an Immunocompetent Model of Orthotopic Murine Anaplastic Thyroid Cancer. *British Journal of Cancer*, **119**, 1223-1232. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0296-2>
- [63] Zhi, J.T., Zhang, P.T., Zhang, W., Ruan, X., Tian, M., Guo, S., *et al.* (2021) Inhibition of *BRAF* Sensitizes Thyroid Carcinoma to Immunotherapy by Enhancing tsMHCII-Mediated Immune Recognition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 91-107. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa656>
- [64] Parhar, R.S., Zou, M.J., Al-Mohanna, F.A., Baitei, E.Y., Assiri, A.M., Meyer, B.F., *et al.* (2016) IL-12 Immunotherapy of *Braf*^{V600E}-Induced Papillary Thyroid Cancer in a Mouse Model. *Laboratory Investigation*, **96**, 89-97. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.126>
- [65] Song, E.Y., Jin, M., Jang, A., Jeon, M.J., Song, D.E., Yoo, H.J., *et al.* (2021) Mutation in Genes Encoding Key Functional Groups Additively Increase Mortality in Patients with *BRAF*^{V600E}-Mutant Advanced Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancers*, **13**, 5846. <https://doi.org/10.3390/cancers13225846>
- [66] Choi, Y.-S., Choi, S.-W. and Yi, J.-W. (2021) Prospective Analysis of *TERT* Promoter Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma at a Single Institution. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 2179. <https://doi.org/10.3390/jcm10102179>
- [67] Elisei, R., Ugolini, C., Viola, D., Lupi, C., Biagini, A., Giannini, R., *et al.* (2008) *BRAF*^{V600E} Mutation and Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: A 15-Year Median Follow-Up Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 3943-3949. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0607>
- [68] Oishi, N., Kondo, T., Ebina, A., Sato, Y., Akaishi, J., Hino, R., *et al.* (2017) Molecular Alterations of Coexisting Thyroid Papillary Carcinoma and Anaplastic Carcinoma: Identification of *TERT* Mutation as an Independent Risk Factor for Transformation. *Modern Pathology*, **30**, 1527-1537. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.75>
- [69] Chen, X., Lin, S., Lin, Y., Wu, S., Zhuo, M., Zhang, A., *et al.* (2022) *BRAF*-Activated WT1 Contributes to Cancer Growth and Regulates Autophagy and Apoptosis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03260-7>