DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210412

·论 著·

甲状腺乳头状癌不同临床特征和BRAF^{V600E}突变率的对比研究

孙敬[1]，郝鹏宇[2]，张贝[2]，杨云祥[2]，田江北[2]，冀雅铭[2,3]，张刚[2,3]*

（1.承德医学院，河北 承德 067000；
2.保定市第一中心医院，河北 保定 071000；
3.河北省分子病理与肿瘤早期诊断重点实验室，河北 保定 071000）

【摘要】目的 探讨BRAF^{V600E}突变率与甲状腺乳头状癌（Papillary Thyroid Carcinoma，PTC）不同临床特征的相关性。**方法** 选取保定市第一中心医院2016年12月至2019年12月诊断为PTC的病例共164例，收集相关临床病理资料，检测患者BRAF^{V600E}基因突变情况，分析BRAF^{V600E}突变率与不同临床病理特征的相关性，以期探究BRAF^{V600E}突变对PTC患者临床病理特征及预后的影响。**结果** 52（31.7%）例患者为甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎，132（80.5%）例患者发生颈淋巴结转移，48（29.3%）例患者年龄≥55岁，108（65.9%）例患者检测到BRAF^{V600E}基因突变。桥本氏甲状腺炎与PTC患者的年龄、病灶位置、肿瘤最大径及结节钙化相关，有统计学意义（P<0.05）。颈部淋巴结转移与PTC患者的年龄、BRAF^{V600E}基因突变相关，有统计学意义（P<0.05）。年龄（<55岁，≥55岁）与PTC患者的病变类型、肿瘤最大径、淋巴结转移及是否合并桥本氏甲状腺炎有一定关系（P<0.05）。**结论** BRAF^{V600E}是PTC患者癌变过程中重要的驱动基因，在PTC患者中具有一定比例的突变率。无论有无BRAF^{V600E}突变，桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌患者预后较好。当PTC出现BRAF^{V600E}突变时，颈部淋巴结转移更易出现，在淋巴结清扫术的临床决策时应更加慎重。BRAF^{V600E}基因结合55岁年龄分层对PTC预后影响不大。

【关键词】BRAF^{V600E}基因；临床病理特征；甲状腺乳头状癌；预后

中图分类号：R736.1，{R730.22} **文献标识码：**A **文章编号：**2096-8965(2021)04-0085-08

Comparative study on different clinical features and BRAF^{V600E} mutation rate of papillary thyroid carcinoma

Sun Jing[1], Hao Pengyu[2], Zhang Bei[2], Yang Yunxiang[2], Tian Jiangbei[2], Ji Yaming[2,3], Zhang Gang[2,3]*

（1. Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China;
2. Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China;
3. Key Laboratory of Molecular Pathology and Early Diagnosis of Tumor in Hebei Province, Baoding 071000, Hebei, China）

【Abstract】Objective To investigate the correlation between BRAF^{V600E} and different clinical features of Papillary Thyroid Carcinoma (PTC). **Methods** The clinical and pathological data of 164 patients diagnosed with PTC between December 2016 to December 2019 in Baoding First Central Hospital were selected, detecting the BRAF^{V600E} gene mutation in patients and analyzing the correlation between BRAF^{V600E} mutation rate and different clinicopathological characteristics in order to investigate the effect of BRAF^{V600E} mutation on clinicopathological characteristics and prognosis of PTC patients. **Results** A total of 164 PTC patients were included, 52 (31.7%) patients had papillary thyroid carcinoma combined with Hashimoto's thyroiditis, 132 (80.5%) patients developed cer-

基金项目：河北省2022年度中医药科研计划项目指令性课题（2022218）

通讯作者：张 刚（1975-），男，河北保定人，硕士生导师，主要从事胃肠肿瘤、甲状腺疾病等的研究。E-mail：86781938@qq.com

vical lymph node metastasis, 48 (29.3%) patients were≥55 years old, and 108 (65.9%) patients were detected $BRAF^{V600E}$ mutation. Hashimoto's thyroiditis was associated with the age, lesion location, maximum tumor diameter and nodular calcification in PTC patients (P<0.05) Lymph node metastasis was associated with the age and $BRAF^{V600E}$ gene mutation of PTC patients (P<0.05). Age (<55 years old, ≥55 years old) was associated with lesion type, maximum tumor diameter, lymph node metastasis and presence of Hashimoto's thyroiditis in PTC patients (P <0.05). **Conclusion** $BRAF^{V600E}$ is an important driver gene during carcinogenesis of PTC patients and has a certain proportion of mutation rate in PTC patients. The prognosis of Hashimoto's thyroiditis combined with PTC is better regardless of the presence or absence of $BRAF^{V600E}$ mutation premise. When the $BRAF^{V600E}$ mutation is present in PTC lymph node metastasis is more likely to occur and clinical decision-making is more cautious in lymphadenectomy. The $BRAF^{V600E}$ gene in combination with the cut-off of 55 years old doesn't give significance for PTC diagnosis and prognosis.

【**Keywords**】$BRAF^{V600E}$ gene; Clinicopathological features; Papillary Thyroid Carcinoma; Prognosis

随着彩色多普勒超声在甲状腺结节诊断中的应用，甲状腺癌（Thyroid Cancer，TC）的检出率和发病率显著增长，虽然该肿瘤预后较好，但复发率与死亡率也呈上升趋势。甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤之一，其中来源于滤泡上皮细胞的甲状腺乳头状癌（Papillary Thyroid Carcinoma，PTC）是最常见的病理类型，占TC的85%~90%[1]，因此，针对甲状腺乳头状癌分子生物学的研究成为近年来医学研究的热点。$BRAF^{V600E}$基因是目前甲状腺乳头状癌最常见的分子标志物，与肿瘤发生、发展、转移和复发密切相关[2-4]。在中国，PTC患者$BRAF^{V600E}$突变的检出率很高，且近年来在PTC中的比例还有上升的趋势[5]。

$BRAF^{V600E}$基因对于PTC患者既有诊断意义也有预后意义，其意义表现在PTC患者的不同临床特征上。PTC伴桥本甲状腺炎（Hashimoto′s Thyroiditis，HT）是近年来发病率明显增高的甲状腺病变，二者的关系也是近几年的热点话题。颈部淋巴结转移及美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）最新公布的55岁年龄切入点也均是当前讨论较多的争议性话题。而$BRAF^{V600E}$与PTC临床病理特征及预后的关系目前尚未明确，本研究基于$BRAF^{V600E}$突变率分别以PTC合并HT、颈部淋巴结转移以及55岁年龄切入点分组对比研究，探究$BRAF^{V600E}$突变在PTC患者不同临床特征的影响。

1 材料与方法

1.1 材料收集

2016年12月至2019年12月保定市第一中心医院诊治的164例经病理学证实为PTC的手术患者，经知情同意后，收集患者年龄、性别、辅助检查等资料，手术均由经验丰富的甲状腺外科专家实施，行甲状腺单侧或双侧切除加患侧中央区淋巴结清扫术，颈侧区淋巴结有转移并行颈侧区淋巴结改良治术，术后标本置中性福尔马林固定，脱蜡至水，苏木精-伊红染色法（Hematoxylin-Eosin Staining，HE）染色，经由两名有经验的病理医师采用双盲法阅片，必要时进一步行免疫组化作为辅助诊断，明确其组织学类型，并记录相关临床病理信息。甲状腺分期标准根据第八版AJCC甲状腺癌TNM分期标准进行分期[6]。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：所有入选者的临床病历资料完整；均有明确的病理检查结果及分型；年龄18~80岁；纳入研究前未接受过手术、放疗、化疗或者激素治疗；自愿签署知情同意书。

排除标准：妊娠与哺乳期妇女；临床资料与病理学资料缺项者；合并其他系统肿瘤病史；合并心、肺、肝、胃等重要脏器疾病。

1.3 $BRAF^{V600E}$基因突变检测

术后切取甲状腺肿瘤蜡块组织送检至病理科，选择Cat NO.56404分离试剂盒（武汉友芝友医疗科技有限公司，注册证编号国械注准20153400257）用来提取DNA，所提取DNA需用紫外分光光度计测定浓度及纯度，要求DNA的OD260/OD280在1.8~2.0之间。将样本提取DNA加入PCR反应混合液后置于仪器扩增（本试剂盒适用于Stratagene MX30、AB7500、LightCycler480实时荧光定量PCR仪）。结果判定：600Glu PCR反应液管突变检测Ct≥38或无Ct值，则该样本为阴性；

600Glu PCR反应液管突变检测Ct<38，则计算该反应管的△Ct值。若该反应管的△Ct<9，则该样本的检测结果为突变阳性；反之则为突变阴性（见表1）。

表1 $BRAF^{V600E}$基因突变检测数值判定

反应液	阳性		阴性		阴性
	Ct	△Ct	Ct	△Ct	Ct
600Glu PCR反应液	<38	<9	<38	≥9	≥38或无Ct值

1.4 统计学方法

所有数据录入excel，采用SPSS26.0软件进行统计学分析。定量数据以平均数±标准差（Mean±SD）表示，定性资料以N（%）记录，单因素比较用χ^2检验，多因素比较使用Logistic回归分析，采用0.05检验标准，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床特征描述

根据$BRAF^{V600E}$基因扩增曲线分为阴性56（34.1%）例，$BRAF^{V600E}$基因阳性108（65.9%）例（见图1、图2）。最终入组病例164例，其中男性52（31.7%）例，女性112（71.9%）例；<55岁患者116（70.7%）例，≥55岁患者48（29.3%）例；病变位置左侧40（24.2%）例，右侧76（46.3%）例，双侧48（29.3%）例；单发病灶42（25.6%）例，多发病灶122（74.4%）例；肿瘤最大径>1 cm 104（63.4%）例，大小为（2.41±1.44）cm；≤1 cm 60（36.6%）例，大小为（0.75±0.18）cm；有结节钙化60（36.6%）例，无结节钙化104（63.4%）例；甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎52（31.7%）例，单纯乳头状癌112（68.3%）例；肿瘤T分期：T1–2期164例，T3–4期0例；肿瘤N分期：N0期32例，N1期132例；肿瘤M分期：M0期164例，M1期0例（见表2）。

2.2 甲状腺乳头状癌不同临床病理特征与$BRAF^{V600E}$突变率的单因素相关性分析

2.2.1 在PTC患者临床特征中与患者是否合并桥本氏甲状腺炎之间有统计学意义的是年龄、病灶位置、肿瘤最大径、结节钙化。<55岁PTC患者桥本

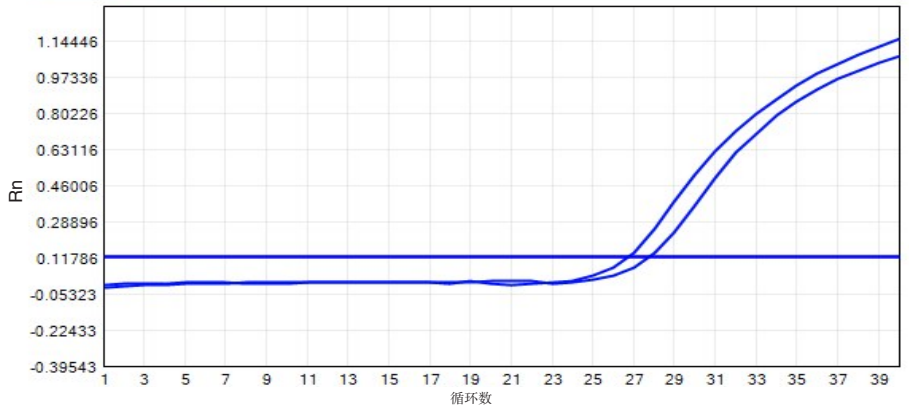


图1 $BRAF^{V600E}$基因阴性扩增曲线

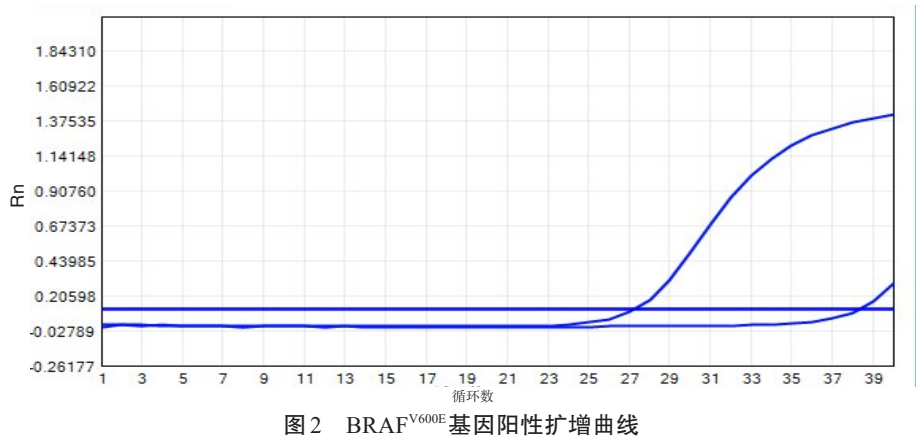


图2 $BRAF^{V600E}$基因阳性扩增曲线

表2 PTC病例的一般临床特征

临床特征		数量（%）/平均数±标准差
性别	男	52（31.7）
	女	112（68.3）
年龄	<55岁	116（70.7）
	≥55岁	48（29.3）
病变位置	左侧	40（24.2）
	右侧	76（46.3）
	双侧	48（29.3）
病变类型	单发	42（25.6）
	多发	122（74.4）
肿瘤最大径	>1 cm	104（63.4）/2.41±1.44
	≤1 cm	60（36.6）/0.75±0.18
结节钙化	有	60（36.6）
	无	104（63.4）
是否合并桥本氏甲状腺炎	是	52（31.7）
	否	112（68.3）
$BRAF^{V600E}$	阳性	108（65.9）
	阴性	56（34.1）
T分期	T1-2	164（100）
	T3-4	0（0）
淋巴结转移	N0	32（19.5）
	N1	132（80.5）
M分期	M0	164（100）
	M1	0（0）

伴发率为37.9%（44/116），≥55岁PTC患者桥本伴发率为16.7%（8/48），<55岁PTC患者更易伴发桥本氏甲状腺炎（P=0.008）。左侧病灶PTC患者桥本伴发率为10.0%（4/40），右侧病灶PTC患者桥本伴发率为42.1%（32/76），双侧病灶PTC患者桥本伴发率为33.3%（16/48），右侧病灶PTC患者更易伴发桥本氏甲状腺炎（P=0.002）。肿瘤最大径>1 cm PTC患者桥本伴发率为23.1%（24/104），肿瘤最大径≤1 cm PTC患者桥本伴发率为46.7%（28/60），肿瘤最大径≤1 cm PTC患者更易伴发桥本氏甲状腺炎（P=0.002）。病灶钙化的PTC患者桥本伴发率为38.5%（40/104），病灶无钙化的PTC患者桥本伴发率20.0%（12/60），病灶钙化的PTC患者更易伴发桥本氏甲状腺炎（P=0.014）。患者是否合并桥本氏甲状腺炎与性别、病变类型、淋巴结转移无统计学意义（P>0.05）。$BRAF^{V600E}$基因突变与患者是否合并桥本氏甲状腺炎无相关性（P>0.05）（见表3）。

2.2.2 在PTC患者临床特征中与患者颈部淋巴结是否转移（N0/N1）之间有统计学意义的是年龄，<55岁PTC患者颈部淋巴结转移率为75.9%（88/116），≥55岁PTC患者颈部淋巴结转移率为91.7%（44/48），≥55岁PTC患者颈部淋巴结转移更易出现（P=0.020）。PTC患者颈部淋巴结是否转移（N0/N1）与性别、病灶位置、病变类型、肿瘤最大径、结节钙化、有无合并桥本氏甲状腺炎无统计学意义（P>0.05）。$BRAF^{V600E}$基因突变与PTC患者颈部淋巴结是否转移（N0/N1）有相关性（P<0.05）（见表4）。

表3 甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎对其临床病理特征及$BRAF^{V600E}$突变率的影响

临床特征		合并桥本氏甲状腺炎			χ^2	P
		否（n=112）	是（n=52）	共计		
性别	男	36	16	52	0.310	0.860
	女	76	36	112		
年龄	<55岁	72	44	116	7.090	0.008
	≥55岁	40	8	48		
病灶位置	左侧	36	4	40	12.558	0.002
	右侧	44	32	76		
	双侧	32	16	48		
病变类型	单发	28	14	42	0.069	0.793
	多发	84	38	122		
肿瘤最大径	>1 cm	80	24	104	9.778	0.002
	≤1 cm	32	28	60		
结节钙化	有	64	40	104	5.989	0.014
	无	48	12	60		
淋巴结转移	N0	20	12	32	0.616	0.433
	N1	92	40	132		
$BRAF^{V600E}$	阳性	76	32	108	0.631	0.427
	阴性	36	20	56		

表4 淋巴结转移对甲状腺乳头状癌临床病理特征及$BRAF^{V600E}$突变率的影响

临床特征		淋巴结转移（N0/ N1）			χ^2	P
		N0（n=32）	N1（n=132）	合计		
性别	男	12	40	52	0.616	0.433
	女	20	92	112		
年龄	<55岁	28	88	116	5.400	0.020
	≥55岁	4	44	48		
病灶位置	左侧	12	28	40	7.629	0.220
	右侧	8	68	76		
	双侧	12	36	48		
病变类型	单发	12	30	42	2.950	0.086
	多发	20	102	122		
肿瘤最大径	>1 cm	16	88	104	3.084	0.079
	≤1 cm	16	44	60		
结节钙化	有	16	88	104	3.084	0.079
	无	16	44	60		
合并桥本氏甲状腺炎	是	12	40	52	0.616	0.433
	否	20	92	112		
$BRAF^{V600E}$	阳性	16	92	108	4.444	0.035
	阴性	16	40	56		

2.2.3 在PTC患者的各项临床特征中，与年龄（55岁年龄切入点）之间有统计学意义的是病变类型、肿瘤最大径、颈部淋巴结转移（P=0.020）、是否合并桥本氏甲状腺炎（P=0.008）等因素。单发病灶PTC患者 <55岁的比率为85.7%（36/42），≥55岁的比率为14.3%（6/42），多发病灶PTC患者<55岁的比率为65.6%（80/122），≥55岁的比率为34.4%（42/122），单发病灶多出现于<55岁PTC患者，多发病灶多出现于≥55岁PTC患者（P=0.013）。肿瘤最大径>1 cm PTC患者<55岁的比率为65.4%（68/104），≥55岁的比率为34.6%（36/104），肿瘤最大径≤1 cm PTC患者<55岁的比率为80.0%（48/60），≥55岁的比率为20.0%（12/60），肿瘤最大径≤1 cm多出现于<55岁PTC患者，肿瘤最大径>1 cm多出现于≥55岁PTC患者（P=0.048）。在各项临床特征中，年龄（55岁年龄切入点）与性别、病灶位置、结节钙化等因素之间无统计学意义（P>0.05）。$BRAF^{V600E}$基因突变与年龄（55岁年龄切入点）也无相关性（P>0.05）（见表5）。

表5 年龄对甲状腺乳头状癌临床病理特征及$BRAF^{V600E}$突变率的影响

临床特征		年龄			χ^2	P
		<55岁（n=116）	≥55岁（n=48）	合计		
性别	男	36	16	52	0.083	0.773
	女	80	32	112		
病灶位置	左侧	32	8	40	2.239	0.326
	右侧	52	24	76		
	双侧	32	16	48		
病变类型	单发	36	6	42	6.122	0.013
	多发	80	42	122		
肿瘤最大径	>1 cm	68	36	104	3.926	0.048
	≤1 cm	48	12	60		
结节钙化	有	76	28	104	0.775	0.385
	无	40	20	60		
淋巴结转移	N0	28	4	32	5.400	0.020
	N1	88	44	132		
合并桥本氏甲状腺炎	是	44	8	52	7.090	0.008
	否	72	40	112		
$BRAF^{V600E}$	阳性	72	36	108	2.525	0.112
	阴性	44	12	56		

2.3 甲状腺乳头状癌不同临床病理特征与$BRAF^{V600E}$突变率的多因素相关性分析

以$BRAF^{V600E}$突变与否为因变量，可能的影响因素为自变量进行多元Logistic回归分析，最后进入方程的因素为甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎、颈部淋巴结转移以及55岁年龄分层。本次实验数据分析可见，淋巴结转移是$BRAF^{V600E}$突变的危险因素（P=0.071），甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎与年龄≥55岁无显著关系（P>0.05）（见表6）。

表6 PTC不同临床特征病理特征与$BRAF^{V600E}$突变率的多元logistic回归分析

	回归系数（B）	标准误差（S.E）	瓦尔德（Wald）	显著性（*P*）	比数比（*OR*）
淋巴结转移	0.737	0.408	3.260	0.071	2.090
≥55岁	−0.456	0.400	1.302	0.254	0.634
合并桥本氏甲状腺炎	−0.155	0.363	0.182	0.669	0.856
常量	0.458	0.500	0.839	0.360	1.581

3 讨论

BRAF基因最初于1988年在人类尤因肉瘤中被发现。BRAF基因是能转染小鼠胚胎细胞成纤维细胞系NIH3T3细胞且有活性的DNA序列，由于该基因与ARAF和CRAF具有相当高的同源性，故称其为BRAF基因[6]。BRAF基因隶属于RAF（一种原癌基因，编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶）基因家族，存在多种突变类型，$BRAF^{V600E}$基因突变占总体突变类型的90%以上，这种类型的突变致使翻译蛋白第600位密码子所对应的缬氨酸（V）被谷氨酸（E）代替，生成活化的BRAF蛋白激酶推动细胞无限制分裂、增殖，最终导致肿瘤发生。$BRAF^{V600E}$基因突变仅在未分化甲状腺癌及乳头状甲状腺癌中存在，在PTC中突变率约为28%~85%[7, 8]，$BRAF^{V600E}$基因突变在PTC中出现时通常表现出不良的组织学特征，如淋巴血管侵犯、神经周围侵犯、肿瘤出芽和淋巴结转移。

本研究通过对PTC患者进行$BRAF^{V600E}$基因检测，最终结果为：$BRAF^{V600E}$基因阳性为108例，阴性为56例；在明确的PTC中，$BRAF^{V600E}$基因的突变率为65.9%，提示$BRAF^{V600E}$基因突变在PTC的发生率较高，$BRAF^{V600E}$基因突变有可能是PTC患者癌变过程中重要的驱动基因。

桥本氏甲状腺炎（Hashimoto′s Thyroiditis，HT）是一种可能造成临床甲状腺功能减低的自身免疫性疾病[9]。本研究结果显示，PTC合并HT时年龄更低、肿瘤最大径更小，表明桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌时肿瘤侵蚀性下降，患者预后更好。桥本甲状腺炎在甲状腺癌癌变过程中发挥着怎样的作用尚不明确，但两者间复杂的免疫联系已成为近年来的研究热点。HT作为免疫性疾病，自身抗原主要是甲状腺过氧化物酶和甲状腺球蛋白，目前普遍认为，HT发病是由树突状细胞（Dendritic Cell，DC）浸润并呈递自身抗原最终导致甲状腺的特异性免疫应答[10]，同时DC也存在于PTC中，这就意味着DC有可能在PTC合并HT时发挥免疫作用。DC呈递自身抗原后介导T细胞等淋巴细胞的浸润，有相关研究表明在PTC中肿瘤相关巨噬细胞与生存率等有关，NK细胞浸润与肿瘤分期呈现负相关，$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$阳性细胞毒性T细胞表现出一定的抗肿瘤潜力[11−13]。本次研究中，实验组$BRAF^{V600E}$突变率约为61%，低于对照组65%，两组突变率无显著差异，即无论有无$BRAF^{V600E}$突变前提，甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎患者的临床特征具有肿瘤良性趋向，预示桥本甲状腺炎在PTC中具有可能的抗肿瘤效应，明确桥本氏甲状腺炎对甲状腺乳头状癌分子水平的作用机制，能为PTC的治疗提供新思路。

甲状腺癌生长缓慢，较胃肠道恶性肿瘤预后良好，但较易发生颈部淋巴结转移（Lymph Node Metastasis，LNM）[14]。本次研究显示，LNM与年龄、$BRAF^{V600E}$突变有统计学联系，与性别、病灶位置、病变类型、肿瘤最大径、结节钙化、是否合并桥本氏甲状腺炎无统计学联系，表明LMN有可能是PTC在出现$BRAF^{V600E}$突变率增高时的正相关事件。BRAF突变与淋巴结转移的相关性目前存在争议，有研究表明在BRAF突变前提下，PTC分化会更差，更易发生淋巴结的转移[15, 16]。有学者认为LNM的发生和预后与$BRAF^{V600E}$突变无相关性[17]。导致出现以上结果的原因可能由于不同的样本大小及研究中的各种混杂因素。根据本次研究结果（*P*=0.035）表明，$BRAF^{V600E}$突变与颈部淋巴结转移有统计学意义，因此，我们认为BRAF突变可作为预测PTC发生颈部淋巴结转移的分子指标，即当PTC出现$BRAF^{V600E}$突变时，颈部淋巴结易出现转移，在进行淋巴结清扫术的临床决策时应更加慎重。

甲状腺癌的诊断年龄是被普遍接受的疾病特异性生存率的独立预测指标。2017年，AJCC发布了第8版甲状腺癌TNM分期，改动较大的是以55岁作为年龄切入点[18]。本次研究显示，年龄>55岁PTC患者更易发生多灶病变、肿瘤最大径更大、更

易发生颈部淋巴结转移，桥本氏甲状腺炎伴发率低。$BRAF^{V600E}$基因变异的PTC患者预后较差是目前被大家广为接受的观点[19]，尤其有相关研究显示，老年PTC患者与$BRAF^{V600E}$基因突变有更明显的关联[20]，即老年PTC患者出现更差的临床结果，更高的复发率和死亡率。但本研究结果显示，55岁年龄切入点与$BRAF^{V600E}$基因突变无统计学意义，出现此结果的原因可能是本研究样本量较小以及研究对象的入选标准存在差异[21]。当前患者年龄与$BRAF^{V600E}$基因突变相关的分子机制尚不清楚[22]，因此，$BRAF^{V600E}$基因结合55岁年龄分层并不能给予PTC诊断及预后的意义。

参考文献

[1] 王宁, 刘硕, 杨雷, 等. 2018全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗(电子版), 2019, 5(1): 87-97.

[2] LIU R Y, BISHOP J, ZHU G W, 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.

[3] XING M Z. BRAF mutation and thyroid cancer recurrence [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(22): 2482-2483.

[4] XING M Z, ALZAHRANI A S, CARSON K A, et al. Association between $BRAF^{V600E}$ mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer[J]. JAMA, 2013, 309(14): 1493-1501.

[5] 倪烨钦, 荀延萍, 赵盼, 等. $BRAF^{V600E}$突变比值在预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移中的临床价值[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 44(1): 6-10.

[6] 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.

[7] HUSSAIN M R M, BAIG M, MOHAMOUD H S A, et al. BRAF gene: from human cancers to developmental syndromes[J].Saudi J Biol Sci, 2015, 22(4): 359-373.

[8] PIERRY C, CAUMONT C, BLANCHARD E, et al. Assessment of $BRAF^{V600E}$ mutation in pulmonary Langerhans cell histiocytosis in tissue biopsies and bronchoalveolar lavages by droplet digital polymerase chain reaction[J]. Virchows Arch, 2018, 472(2): 247-258.

[9] LI X Y, LI E L, DU J, et al. BRAF mutation analysis by ARMS-PCR refines thyroid nodule management[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 91(6): 834-841.

[10] 朱秦生, 邬一军. 桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状癌的免疫相关性[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(1): 103-105.

[11] RAMOS-LEVÍ A M, MARAZUELA M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms[J]. Endocrinologíay Nutrición, 2016, 63(8): 421-429.

[12] 刘皖, 李正江. 桥本氏甲状腺炎合并甲状腺癌的免疫相关研究[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 42(1): 37-41.

[13] GOGALI F, PATERAKIS G, RASSIDAKIS G Z, et al. Phenotypical analysis of lymphocytes with suppressive and regulatory properties (Tregs) and NK cells in the papillary carcinoma of thyroid[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(5): 1474-1482.

[14] FENG J, MU Z X, LI X S, et al. Research on the mechanism of T cell subsets and cytokines in hashimoto's thyroiditis[J]. American Journal of Biomedical and Life Sciences, 2020, 8(4): 83-90.

[15] 张鹏, 翟渊鹏, 李潜. 甲状腺乳头状癌$BRAF^{V600E}$突变及超声特征与颈部淋巴结转移的相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(6): 611-614.

[16] DONG S Y, CHEN J, XIA E J, et al. Clinical analysis of $BRAF^{V600E}$ mutation and its correlation with sonographic image characteristics in papillary thyroid carcinoma in Chinese coastal areas[J]. The American Surgeon, 2020, 86 (5): 450-457.

[17] CHEN P, PAN L, HUANG W, et al. $BRAF^{V600E}$ and lymph node metastases in papillary thyroid cancer[J]. Endocrine Connections, 2020, 9(10): 1999-1008.

[18] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67 (2) : 93-99.

[19] CHEN Y J, LI Y J, ZHOU X D. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: a meta-analysis[J]. International Journal of Clinical and Experimental medicine, 2016, 9 (7): 13259-13267.

[20] NIXON I J, WANG L Y, MIGLIACCI J C, et al. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well-differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(3): 373-380.

[21] 丁金旺, 罗定存, 荀延萍, 等. 基于ARMS法检测$BRAF^{V600E}$突变在甲状腺乳头状癌中的临床价值[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 24(2): 71-75.

[22] SHEN X P, ZHU G W, LIU R, et al. Patient age-associated mortality risk is differentiated by $BRAF^{V600E}$ status in papillary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(5): 438-445.

[收稿日期] 2021-07-17