

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.011

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220905.1059.002.html>(2022-09-05)

## BRAF<sup>V600E</sup> 与分化型甲状腺癌术后<sup>131</sup>I 治疗效果的相关性研究\*

彭亮<sup>1</sup>,李长越<sup>1</sup>,杨佳宁<sup>1</sup>,包明聪<sup>1</sup>,廉英<sup>1</sup>,修先阳<sup>1</sup>,吴晓杰<sup>1</sup>,孟丹<sup>1</sup>,赵志刚<sup>1</sup>,魏晗<sup>2</sup>,何桂元<sup>2△</sup>

(1. 联勤保障部队第 967 医院核医学科,辽宁大连 116000;2. 大连市妇女儿童医疗中心生殖与遗传医学中心,辽宁大连 116000)

**[摘要]** 目的 通过回顾性分析乳头状甲状腺癌(PTC)患者肿瘤组织 BRAF<sup>V600E</sup> 突变状态与术后放射性<sup>131</sup>碘(<sup>131</sup>I)治疗的疗效,评估 BRAF<sup>V600E</sup> 与<sup>131</sup>I 治疗效果的相关性。方法 纳入 2016 年 1 月至 2020 年 6 月就诊于联勤保障部队第 967 医院行<sup>131</sup>I 治疗的分化型甲状腺癌(DTC)患者。根据 BRAF<sup>V600E</sup> 检测结果将患者分成 BRAF 突变组和 BRAF 野生型组,收集患者的性别、年龄、BMI、BRAF<sup>V600E</sup> 基因型、肿瘤最大径、包膜侵犯、临床分期、复发风险度分层、<sup>131</sup>I 治疗次数、治疗效果、不良反应、复发转移情况,比较 2 组患者的临床特征和<sup>131</sup>I 治疗效果。结果 纳入患者 115 例,其中男 80 例,女 35 例,年龄 16~72 岁,所有患者的病理类型均为 PTC,临床分期位于 T<sub>1-4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> 范围。BRAF 野生型组共 31 例,BRAF 突变组共 84 例,2 组患者年龄、性别比、BMI、肿瘤最大径、包膜侵犯及复发风险度分层差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。BRAF<sup>V600E</sup> 突变组与 BRAF 野生型组比较,首次<sup>131</sup>I 治疗疗效满意率、2 次<sup>131</sup>I 治疗累积疗效满意率及<sup>131</sup>I 治疗累积疗效满意率均无统计学差异( $P > 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示 BRAF<sup>V600E</sup> 不影响首次<sup>131</sup>I 治疗效果( $P > 0.05$ ),Kaplan-Meier 生存分析 2 组患者<sup>131</sup>I 治疗累积 ER 率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 无论 BRAF 基因突变状况,<sup>131</sup>I 治疗都是改善 PTC 患者预后的有效手段。

**[关键词]** 分化型甲状腺癌;放射性碘治疗;BRAF;突变

**[中图分类号]** R736.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3836-04

## Research on correlation between BRAF<sup>V600E</sup> and postoperative <sup>131</sup>I treatment effects in differentiated thyroid carcinoma

PENG Liang<sup>1</sup>, LI Changyue<sup>1</sup>, YANG Jianing<sup>1</sup>, BAO Mingcong<sup>1</sup>, LIAN Ying<sup>1</sup>, XIU Xianyang<sup>1</sup>,  
WU Xiaojie<sup>1</sup>, MENG Dan<sup>1</sup>, ZHAO Zhigang<sup>1</sup>, WEI Han<sup>2</sup>, HE Guiyuan<sup>2△</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, the 967th Hospital of Joint Service Support Force of the PLA, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. Reproductive and Genetic Medicine Center, Dalian Municipal Women and Children's Medical Center, Dalian, Liaoning 116000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the correlation between BRAF<sup>V600E</sup> and the effect of <sup>131</sup>I therapy by retrospectively analyzing the BRAF<sup>V600E</sup> mutation status and postoperative <sup>131</sup>I treatment effect in the patients with papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** The patients with differentiated thyroid carcinoma(DTC) receiving <sup>131</sup>I treatment in the 967th Hospital of Joint Service Support Force of the PLA, from January 2016 to June 2020 were included and divided into the BRAF mutation group and BRAF wild-type group according to the results of BRAF<sup>V600E</sup> test. The data were collected, including the gender, age, BMI, BRAF<sup>V600E</sup> genotype, maximal diameter of tumor, capsule invasion, clinical stage, recurrence risk stratification, times of <sup>131</sup>I treatment, treatment effect, adverse reactions, recurrence and metastasis. The clinical characteristics and <sup>131</sup>I treatment effect were compared between the two groups. **Results** A total of 115 cases were included, including 80 females and 35 males, aged 16—72 years old. The pathological type in all cases was PTC. The clinical stage was in the range of T<sub>1-4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. There were 31 cases of patients in the BRAF wild-type group and 84 cases of patients in the BRAF mutation group. There were no statistically significant differences in the age, sex ratio, BMI, maximal diameter of tumor, capsule invasion and recurrence risk stratification between the two groups

\* 基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划(2019-ZD-0876);辽宁省大连市医学科学研究计划项目(1812055)。 作者简介:彭亮(1983—),主治医师,硕士,从事核医学核素治疗研究。 △ 通信作者, E-mail: he\_guiyuan@hotmail.com。

( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the ER rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). The Kaplan-Meier survival analysis showed that there was no statistically significant difference in the cumulative ER rate after  $^{131}\text{I}$  therapy between the two groups. **Conclusion** Regardless of BRAF gene mutation status,  $^{131}\text{I}$  therapy is an effective means to improve the prognosis of PTC patients.

**[Key words]** differentiated thyroid carcinoma; radioactive iodine therapy; BRAF; mutation

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)是内分泌系统常见的肿瘤,从全球数据来看,DTC的发病率逐渐增高,但其总体死亡率较低,近30年来年龄标化死亡率(age-standardized mortality rate, ASMR)和伤残调整生命年(disability-adjusted life-years, DALYs)都呈下降趋势,甲状腺癌相关死亡主要发生在65~79岁年龄<sup>[1]</sup>。数据显示我国2015年甲状腺癌的总死亡率为0.48/10万,5年生存率为84.3%,与发达国家如美国(98.7%)仍存在较大的差距<sup>[2]</sup>。早期诊断、合理有效的治疗方案及对DTC预后的评估至关重要。细针抽吸(fine needle aspiration, FNA)细胞学检查结合分子标志物的检测已用于DTC的术前诊断。乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是其最常见的病理类型,PTC肿瘤基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)提示PTC中基因突变负荷较低,基因组相对静止,是PTC惰性生物学行为,预后较好的主要原因<sup>[3]</sup>。鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体基因BRAF<sup>V600E</sup>为PTC最常见基因突变,2015年美国甲状腺协会将BRAF<sup>V600E</sup>基因突变与肿瘤大小、腺外侵犯等特征相结合纳入术后复发风险评估体系<sup>[4]</sup>。2021年最新的放射性 $^{131}\text{I}$ 碘( $^{131}\text{I}$ )治疗DTC指南(2021版)<sup>[5]</sup>中也提出BRAF基因突变诊断PTC具有很高的阳性预测值和特异性,并将其纳入复发风险度分层评估指标。研究显示BRAF<sup>V600E</sup>关联的PTC具有侵袭性临床病理特征,包括淋巴结转移、甲状腺外浸润、放射性碘亲和力和疾病复发<sup>[6]</sup>。PTC主要治疗手段包括外科手术、 $^{131}\text{I}$ 治疗、分子靶向治疗、放疗、甲状腺素抑制治疗等,其中 $^{131}\text{I}$ 治疗是PTC术后进一步治疗的可靠方案。关于BRAF<sup>V600E</sup>突变是否会影响到 $^{131}\text{I}$ 治疗的有效率目前尚无一致共识,需要更多的临床资料以提供判断依据。本研究回顾性收集PTC患者的BRAF<sup>V600E</sup>检测结果及术后 $^{131}\text{I}$ 治疗随访资料,分析BRAF<sup>V600E</sup>与 $^{131}\text{I}$ 治疗效果的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2016年1月至2020年6月就诊于联勤保障部队第967医院行 $^{131}\text{I}$ 治疗的PTC患者,所有患者已行双侧甲状腺叶切除术+双侧颈淋巴结清除术。患者纳入标准:病理类型为PTC;复发风险度分层评估为中、高风险;FNA或者术后组织行BRAF基因检测[实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法]。排除标准:随访资料不全或失访。所有患者接受 $^{131}\text{I}$ 治疗前

根据《 $^{131}\text{I}$ 治疗分化型甲状腺癌指南》<sup>[7]</sup>进行TMN分期和复发风险度分层。根据BRAF检测结果将患者分成BRAF突变组和BRAF野生型组,收集患者的一般资料和临床资料。

### 1.2 $^{131}\text{I}$ 治疗

治疗前1个月开始低碘准备,使血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)  $> 30$  mU/L。完善治疗前常规检查和签署书面知情同意后开始 $^{131}\text{I}$ 治疗,口服剂量为5.55 GBq(成都欣科医药有限公司),治疗1周左右后行全身显像(whole body scan, WBS),以明确有无转移灶。在治疗后3个月对患者情况进行评估,检测血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)及甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)水平,颈部彩超。治疗后3个月随访,如仍有残留功能性甲状腺组织,并影响Tg/TgAb的监测及疗效的判断,则进行再次治疗。 $^{131}\text{I}$ 治疗6个月左右行疗效评估,包括血清学指标及超声评估,评价结论包括:疗效满意(excellent response, ER)、疗效不明确(indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳(biochemical incomplete response, BIR)、结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR);如果判定为SIR则考虑再次 $^{131}\text{I}$ 治疗;ER、IDR、BIR按照共识定期随访,无复发及远处转移视为治愈。

### 1.3 检测指标

纳入患者的性别、年龄、BMI、BRAF<sup>V600E</sup>基因型、肿瘤最大径、包膜侵犯、临床分期、复发风险度分层、 $^{131}\text{I}$ 治疗次数、治疗效果评估、不良反应、复发转移情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS22.0软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。应用Graphpad Prism8绘制Kaplan-Meier曲线及log-rank检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况及临床特征

符合纳入标准患者115例,其中男35例,女80例,年龄16~72岁,所有患者的临床分期位于T<sub>1-4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>范围。BRAF野生型组共31例(26.96%),BRAF突变组共84例(73.04%);随访12~52个月。2组患者年龄、性别比及BMI差异无统计学意义( $P < 0.05$ );2组患者肿瘤最大径及包膜侵犯差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),复发风险度分层包括中风险及高风险,2组患者各层患者比例差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2.2 $^{131}\text{I}$ 治疗效果

BRAF<sup>V600E</sup> 突变组和 BRAF 野生型组各有 52 例 (61.90%) 和 20 例 (64.52%) 首次  $^{131}\text{I}$  治疗经评估达到 ER 并在随访期内无肿瘤复发; 再次进行  $^{131}\text{I}$  治疗的患者中, 2 组各有 21 例和 7 例治疗后达到 ER, 在随访期内未发现肿瘤复发征象。2 组间首次  $^{131}\text{I}$  治疗 ER 率、2 次  $^{131}\text{I}$  治疗累积 ER 率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。余下病例经历 3~5 次  $^{131}\text{I}$  治疗, 其中 10 例在随访期提示肿瘤复发, 二次手术后再次行  $^{131}\text{I}$  治疗, 5 例发生远处转移, 在随访期结束时, 共有 3 例 (BRAF<sup>V600E</sup> 突变组 2 例, BRAF 野生型组 1 例) 远处转移患者未能达到 ER, 2 组患者  $^{131}\text{I}$  治疗累积 ER 率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

为评估影响首次  $^{131}\text{I}$  治疗效果 (是否达到 ER) 的危险因素, 多因素 logistic 回归结果显示 BRAF<sup>V600E</sup> 基因型不影响首次  $^{131}\text{I}$  治疗效果, 但更大的肿瘤最大径和高危复发风险分层不利于 PTC 患者的首次  $^{131}\text{I}$  治疗后达到 ER ( $P < 0.05$ ), 见表 2。根据随访结束时患者经历 1 次或者多次  $^{131}\text{I}$  治疗后是否达到 ER 绘制 Kaplan-Meier 曲线, BRAF<sup>V600E</sup> 组和 BRAF 野生型组患者达到 ER 的生存分析差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 1。

表 1 2 组患者  $^{131}\text{I}$  治疗效果评价

组别	n	首次 <sup>131</sup> I 治疗 ER 率	2 次 <sup>131</sup> I 治疗 ER 率	累计 <sup>131</sup> I 治疗 ER 率
BRAF <sup>V600E</sup> 突变组	84	61.90(52/84)	65.63(21/32)	97.62(82/84)
BRAF <sup>V600E</sup> 野生型组	31	64.52(20/31)	63.64(7/11)	96.77(30/31)
$\chi^2$		0.066	0.014	0.064
P		0.797	0.906	0.802

表 2 首次  $^{131}\text{I}$  治疗获得 ER 的多因素 logistic 回归分析

影响因素	OR(95%CI)	P
年龄(岁)	0.988(0.949,1.030)	0.572
性别(男=0,女=1)	2.048(0.703,5.962)	0.189
BRAF 基因型(野生型=0,V600E=1)	0.726(0.242,2.176)	0.568
肿瘤最大径(cm)	0.533(0.319,0.893)	0.017
包膜侵犯(未=0,是=1)	0.743(0.228,2.414)	0.621
复发危险分层(中=0,高=1)	0.127(0.040,0.402)	<0.001

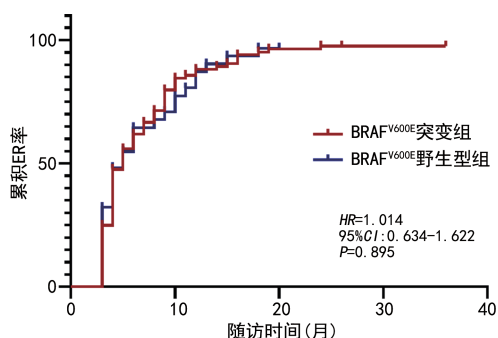


图 1 2 组患者 Kaplan-Meier 曲线

## 3 讨 论

随着大规模基因组学及转录组学的开展, 甲状腺癌的发病机制逐渐被揭示, 目前发现多种致癌驱动因素与 PTC 的发生发展及预后相关。PTC 的主要遗传学病因为体细胞丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 通路的过度激活<sup>[8]</sup>, 包括 BRAF 和 RAS 基因突变产生功能获得性改变 (gain-of-function, GOF), 以及蛋白激酶基因参与的基因融合如 RET、NTRK1、NTRK3 及 BRAF 等。1 项来自中国人群的研究显示, 88.7% 的 PTC 具有至少 1 种候选致癌驱动基因改变<sup>[9]</sup>; 其中约 72.4% 的病例携带 BRAF 突变, 2.8% 的病例具有 RAS 突变, 13.8% 的病例具有框内基因融合的特征; 同时基因改变和临床病理特征的综合分析表明, 在年轻、癌灶较大和伴随淋巴结转移的 PTC 患者中激酶基因融合的检出率显著升高。甲状腺癌的发生发展伴随着多种分子遗传学改变, 对甲状腺癌的深入了解可以为具有此类驱动基因的患者提供个体化诊断、治疗和预后评估的精准医疗。

BRAF 最早在 2003 年被提出可用于 PTC 诊断<sup>[10]</sup>, 通过 FNA 和 BRAF 突变的联合应用, 使得甲状腺结节的良恶性诊断具有更高的灵敏度和特异度, 但 BRAF 同样对 PTC 的预后具有较好的预测价值。BRAF 基因突变可导致 MAPK 信号通路过度活化<sup>[11]</sup>, 磷酸化激活 X 连锁凋亡抑制蛋白, 从而抑制肿瘤细胞凋亡; 通过其下游的 ETS 转录因子与端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 启动子突变位点结合, 上调 TERT 基因的表达, 参与甲状腺癌的发生发展。1 项纳入 32 项研究 6 372 例 PTC 患者的 meta 分析发现<sup>[12]</sup>, BRAF 基因突变与 PTC 临床分期、淋巴结转移、原发肿瘤大小、甲状腺外侵犯、肿瘤多灶、患者性别、高细胞型 PTC、经典 PTC、包膜侵犯相关。LIU 等<sup>[13]</sup>发表的纳入 63 项研究共 20 764 例患者的 meta 分析显示, 与野生型 BRAF 患者比较, BRAF<sup>V600E</sup> 突变与侵袭性临床病理因素相关, 包括甲状腺外浸润、较高的 TNM 分期、淋巴结转移和复发, 并与较低的总生存率相关。近期的 1 项全球多中心回顾性研究<sup>[14]</sup>, 分析了 2 638 例 PTC 患者 (男 623 例、女 2 015 例) 后发现在 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型患者淋巴结转移与无淋巴结转移患者的死亡率分别为 7/515 (1.4%) 和 28/363 (7.7%), 2 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); 而在 BRAF 野生型患者组, 淋巴结转移与无淋巴结转移患者的死亡率分别为 2/659 (0.3%) 和 4/321 (1.2%), 2 组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.094$ ), 提示淋巴结转移相关的死亡风险与 BRAF 状态密切相关。在本研究共纳入 115 例患者, 2 组患者的年龄、BMI 及性别比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); BRAF 突变组与野生型组相比肿瘤最大径、包膜侵犯及复发风险分层方面差异也无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 可能跟样本量较少及仅以接受  $^{131}\text{I}$

治疗的人群为研究对象造成的偏倚有关。

BRAF 突变已被报道可能导致钠/碘转运体(sodium/iodide symporter, NIS)抑制,并且推测可能为<sup>131</sup>I 难治性 DTC(radioiodine refractory-differentiated thyroid cancer, RAI-DTC)的发生机制<sup>[15]</sup>。在野生型 BRAF 患者中,NIS 主要定位于甲状腺滤泡膜上,BRAF 突变导致的 MAPK 通路过度激活可能导致 NIS 表达下调,并影响 NIS 的细胞膜定位,进而影响<sup>131</sup>I 代谢过程<sup>[16]</sup>。BRAF 突变同时也与甲状腺癌<sup>131</sup>I 抵抗相关,可能机制为下调<sup>131</sup>I 代谢相关基因表达,如甲状腺激素受体(TSHR)、NIS、甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺过氧化物酶(TPO)等<sup>[17]</sup>。在体外研究中,诱导 BRAF 基因突变能够下调 TSHR、NIS、Tg、TPO 等基因的表达,而抑制 BRAF 突变则可以恢复这些基因的表达<sup>[18]</sup>。但也有不支持这一推论的证据,ANEKPURITANANG 等<sup>[19]</sup>分析 RAI-DTC 和<sup>131</sup>I 亲和性患者的癌灶组织发现,2 组患者 BRAF<sup>V600E</sup> 突变发生比例差异无统计学意义(86.7% vs. 73.3%,  $P=0.3$ )。宋娟娟等<sup>[20]</sup>也认为,同对照组比较,对于治疗前刺激性 Tg(preablative stimulated Tg, ps-Tg)水平较高、肿瘤较大、淋巴结分期较晚的 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的 PTC 患者,<sup>131</sup>I 辅助治疗(3.7~5.5 GBq)仍旧可以起到改善预后的作用。在本项研究中,BRAF 突变和野生型患者,复发风险度分层相似,经过<sup>131</sup>I 治疗可以获得相似的 ER 率,笔者认为无论 BRAF 基因突变状况,<sup>131</sup>I 治疗都是改善 PTC 患者预后的有效手段。

PTC 的发生发展是多个基因突变效应积累、表观遗传学改变及环境因素的综合作用,故以单个基因的突变来判断疾病的预后具有一定的局限性,目前已经有较多的分子检测组合用于 PTC 的诊断、治疗及预后评估。基因突变共存可能导致产生协同作用,共存的 BRAF<sup>V600E</sup>+TERT 基因共突变可预测不良的组织病理学预后,包括疾病进展、侵袭和转移。本研究纳入的病例数较少且只涉及 BRAF 单个点突变对<sup>131</sup>I 治疗的效果评估,具有一定的局限性,对于<sup>131</sup>I 治疗效果及 PTC 预后判断还需要更多的临床和基础研究来寻找可靠的预测因素。

## 参考文献

- [1] BAO W Q, ZI H, YUAN Q Q, et al. Global burden of thyroid cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories from 1990 to 2019[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(18): 2494-2503.
- [2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19-28.
- [3] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 676-690.
- [4] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 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[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [5] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218-241.
- [6] LIU C, CHEN T, LIU Z. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 241.
- [7] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4): 264-278.
- [8] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 676-690.
- [9] LIANG J, CAI W, FENG D, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population[J]. *J Pathol*, 2018, 244(2): 215-226.
- [10] KIMURA E T, NIKIFOROVA M N, ZHU Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer; genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC- RAS- BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(7): 1454-1457.
- [11] LI D D, ZHANG Y F, XU H X, et al. The role of BRAF in the pathogenesis of thyroid carcinoma[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, 20: 1068-1078.
- [12] LI C, LEE K C, SCHNEIDER E B, et al. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4559-4570.
- [13] LIU C, CHEN T, LIU Z. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 241.

- [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(6): 880-895.
- [19] 蔡原, 邓呈亮. 脂肪干细胞无细胞提取液的治疗用途: 皮肤老化、创面愈合、瘢痕恢复乃至神经再生[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 13(25): 2097-2102.
- [20] KONSTANTINOW A, ARNOLD A, DJABALI K, et al. Therapy of ulcer cruris of venous and mixed venous arterial origin with autologous, adult, native progenitor cells from subcutaneous adipose tissue: a prospective clinical pilot study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(12): 2104-2118.
- [21] BRUNO A, DELLI SANTI G, FASCIANI L, et al. Burn scar lipofilling: immunohistochemical and clinical outcomes [J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24(5): 1806-1814.
- [22] KHOURI R J, KHOURI R K. Current clinical applications of fat grafting[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2017, 140(3): 466e-486.
- [23] ANDREWS C J, KEMPF M, KIMBLE R, et al. Skin thickness measurements increase with excision and biopsy processing procedures [J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(2): 338-340.
- [24] BJARNSHOLT T. The role of bacterial biofilms in chronic infections[J]. *APMIS Suppl*, 2013(136): 1-51.
- [25] 杨丽, 代小凤, 何小英, 等. 表皮样囊肿超声及临床病理特点[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(11): 142-144.
- [26] LEE H J, JANG Y J. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 711-721.
- [27] HACKL F, BERGMANN J, GRANTER S R, et al. Epidermal regeneration by micro-graft transplantation with immediate 100-fold expansion[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2012, 129(3): 443e-452.
- [28] 李少琿, 张万福, 胡晓龙, 等. 负压伤口疗法在难固定部位中厚皮移植术中的临床应用[J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(7): 528-533.
- [29] BROWN J E, HOLLOWAY S L. An evidence-based review of split-thickness skin graft donor site dressings[J]. *Int Wound J*, 2018, 15(6): 1000-1009.
- [30] 刘爱蓬, 刘衍松, 曹天勇. 磺胺嘧啶银应用在植皮手术供皮区的效果观察[J]. *当代医学*, 2021, 27(9): 45-47.

(收稿日期: 2022-06-22 修回日期: 2022-08-16)

(上接第 3839 页)

- [14] TAO Y, WANG F, SHEN X, et al. BRAF<sup>V600E</sup> status sharply differentiates lymph node metastasis-associated mortality risk in papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): 3228-3238.
- [15] RIESCO-EIZAGUIRRE G, RODRÍGUEZ I, DE LA VIEJA A, et al. The BRAF<sup>V600E</sup> oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(21): 8317-8325.
- [16] TAVARES C, COELHO M J, ELOY C, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7: 78-90.
- [17] XING M. Genetic-guided risk assessment and management of thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 109-124.
- [18] LIU D, HU S, HOU P, et al. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1341-1349.
- [19] ANEKPURITANANG T, UATAYA M, CLAIMON A, et al. The association between radioiodine refractory in papillary thyroid carcinoma, sodium/iodide symporter expression, and BRAF<sup>V600E</sup> mutation[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3959-3969.
- [20] 宋娟娟, 慕转转, 鲁涛, 等. <sup>131</sup>I 辅助治疗对 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型非远处转移性甲状腺乳头状癌患者疗效的初步探讨[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 212-217.

(收稿日期: 2022-06-08 修回日期: 2022-08-08)