

老年甲状腺乳头状癌超声表现与 BRAF 基因突变及 临床病理特征的相关性*

杨春林 蒋晓娟 孙春娟 桂佳佳 陈伟伟 张 晴**

南通大学附属肿瘤医院超声科, 江苏 南通 226001

[摘要] **目的** 分析老年甲状腺乳头状癌超声表现与 BRAF 基因突变及临床病理特征的相关性。**方法** 选取 2022 年 3 月—2024 年 4 月南通大学附属肿瘤医院收治的 121 例老年甲状腺乳头状癌患者进行回顾性分析。入组患者均行超声检查, 并采用聚合酶链反应检测 BRAF 基因, 采集患者临床病理特征、超声表现等资料, 依据 BRAF 基因检测结果将患者分为突变组 [BRAF 突变 (+)] 和野生型组 [BRAF 突变 (-)], 采用多因素 logistic 回归模型分析 BRAF 基因突变的独立预测因素。**结果** BRAF 基因检测结果显示, 突变组 80 例, 野生型组 41 例。突变组甲状腺球蛋白抗体 (TG-Ab) 异常、被膜外侵犯、颈部中央区淋巴结转移、合并良性结节、病灶方位垂直位、边缘不规则、微钙化占比均高于野生型组 ($P < 0.05$), 肿瘤最大直径长于野生型组 ($P < 0.05$); 两组在性别、年龄、促甲状腺激素异常、甲状腺球蛋白异常、甲状腺过氧化物酶抗体异常、病灶数量、合并桥本甲状腺炎、病灶位置、低回声晕、实性成分回声、甲状腺背景、血流 Rago 分型方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, TG-Ab 异常、被膜外侵犯、肿瘤最大直径、颈部中央区淋巴结转移、病灶方位为垂直位均为 BRAF 基因突变的独立预测因素 ($P < 0.05$)。**结论** 老年甲状腺乳头状癌患者 TG-Ab 异常、被膜外侵犯、肿瘤最大直径、颈部中央区淋巴结转移和病灶呈垂直位等特征与 BRAF 基因突变密切相关。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; BRAF 基因; 超声检查

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2026.01.010

To investigate the correlation between ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma and BRAF gene mutation and clinicopathological features in elderly patients

Yang Chunlin, Jiang Xiaojuan, Sun Chunjuan, Gui Jiajia, Chen Weiwei, Zhang Qing**

Department of Ultrasound, Affiliated Cancer Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

** Corresponding author: Zhang Qing, email: 233329116@qq.com

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma and BRAF gene mutation and clinicopathological features in the elderly. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 121 elderly patients with papillary thyroid carcinoma admitted to the Affiliated Cancer Hospital of Nantong University from March 2022 to April 2024. All patients underwent ultrasound examination, and polymerase chain reaction technology was used to detect the BRAF gene. The clinicopathological characteristics and ultrasound manifestations of the patients were collected. According to the results of BRAF gene detection, the patients were divided into BRAF mutation (+) (mutant group) and BRAF mutation (-) (wild type group). Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the independent predictive factors of BRAF gene mutation. **Results** The BRAF gene test results showed that there were 80 cases in the mutant group and 41 cases in the wild-type group. The abnormal thyroid globulin antibody (TG-Ab), extracapsular invasion, lymph node metastasis in the central cervical region, combined benign nodules, vertical lesion location, irregular margin, and the proportion of microcalcification in the mutant group were all higher than those in the wild-type group ($P < 0.05$), and the maximum diameter of the tumor was longer than that in the wild-type group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of gender, age, abnormal thyroid stimulating hormone, abnormal thyroglobulin, abnormal thyroid peroxidase antibody, number of lesions, combined Hashimoto's thyroiditis, lesion location, hypoechoic halo, solid component echo, thyroid background, and blood flow Rago classification ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that TG-Ab abnormality, extracapsular invasion, maximum tumor diameter, central cervical lymph node metastasis, and

收稿日期: 2025-02-25 修回日期: 2025-04-18 录用日期: 2025-05-06

* 国家自然科学基金面上项目 (82373387)

** 通信作者: 张 晴, 电子邮箱 233329116@qq.com

vertical position of the lesion were independent predictors of BRAF mutation ($P < 0.05$). **Conclusion** The characteristics such as abnormal TG-Ab, extracapsular invasion, the maximum diameter of the tumor, lymph node metastasis in the central cervical region and vertical lesion in elderly patients with papillary thyroid carcinoma are closely related to BRAF gene mutations.

[**Key words**] Papillary thyroid carcinoma; BRAF gene; Ultrasound examination

甲状腺乳头状癌作为甲状腺癌中最为常见的类型,近年来发病率持续攀升,在老年人中,这一增长趋势尤为显著^[1]。相较于年轻患者,老年甲状腺乳头状癌展现出独特的生物学行为,侵袭性更强,对周围组织和器官的侵犯风险更高,患者预后相对较差,复发转移率也居高不下^[2]。超声技术凭借不断革新,已成为甲状腺乳头状癌诊断不可或缺的手段,可清晰呈现肿瘤的大小、形态、边界、内部回声及血流情况等关键信息^[3]。然而,由于老年群体生理机能的衰退,老年甲状腺乳头状癌患者的超声表现与年轻患者存在明显差异,且临床病理特征也不尽相同,无疑增加诊断的复杂性与难度。近年来, BRAF 基因突变在甲状腺乳头状癌发生与发展中的作用备受关注,其中 V600E 突变被证实与肿瘤的侵袭性、复发率以及预后紧密相关^[4-5]。鉴于老年甲状腺乳头状癌独特的临床特性,探讨该群体超声表现与 BRAF 基因突变及临床病理特征的相关性,对于提高诊断准确性、优化治疗方案,进而改善老年患者的预后,有着极为重要的现实意义。本研究通过对老年甲状腺乳头状癌患者的超声特征、BRAF 基因突变状态及临床病理资料进行系统分析,旨在揭示三者之间的内在联系,为临床精准诊疗提供有力的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 3 月—2024 年 4 月南通大学附属肿瘤医院收治的 121 例老年甲状腺乳头状癌患者进行回顾性分析。纳入标准:①甲状腺乳头状癌符合相关标准^[6];②术前接受常规超声检查及穿刺洗脱液 BRAF 基因检测;③年龄 ≥ 60 岁;④临床资料完整。排除标准:①既往接受过甲状腺手术或放射治疗;②伴有其他类型的甲状腺肿瘤或恶性肿瘤;③存在严重合并症,如严重心肺疾病、肝肾功能不全等;④精神障碍或认知功能障碍。本研究经医院伦理委员会批准,伦理批号:通肿伦审(科研)2024-119。

1.2 方法

1.2.1 常规超声检查 患者平卧,颈部适度伸展,以便于观察甲状腺及周围结构。使用三星 RS85 超声诊断仪,高频线阵探头(3~12 MHz)进行扫描,超声探头从甲状腺的上极向下极逐步移动,注意观察腺体的回声特征,包括是否存在病灶。评估病灶的边界清晰度、内部结构及血流信号,使用彩色多普勒技术可帮助判断腺体血供情况。检查过程中还应注意颈部淋巴结的情况,评估其大小、形态及是否存在异常回声特征。最后记录

甲状腺病灶的相关特征,如大小、位置及数目等,整个检查过程需确保图像清晰,并保存关键图像以备后续分析。

1.2.2 BRAF 基因检测 从患者的甲状腺肿瘤组织中提取 DNA,使用特定的引物对 BRAF 基因的外显子 15 进行扩增。引物序列:正向引物 5'-TCATAATGCTTGCTCTGATAGGA-3',反向引物 5'-GGCCAAAATTTAATCAGTGGA-3'。PCR 反应体系包括 10×PCR 缓冲液、2.5 mmol/L 三磷酸脱氧核苷(Deoxyribonucleoside triphosphate, dNTP)、10 pmol/ μ L 引物、1 U Taq DNA 聚合酶和 50~100 ng 模板 DNA。反应条件为:94 °C 预变性 5 min,随后进行 35 个循环(94 °C 变性 30 s,55 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s),最后 72 °C 延伸 10 min。PCR 产物通过琼脂糖凝胶电泳进行分离,并使用 Sanger 测序法对扩增产物进行测序,以检测 BRAF 突变。以 Ct 值 < 28 为突变组 [BRAF 突变 (+)],Ct 值 ≥ 28 为野生型组 [BRAF 突变 (-)]。

1.2.3 资料收集 采集患者临床病理特征、超声表现等数据。临床病理特征包括性别、年龄、促甲状腺激素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)异常、甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg)异常、甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody, TG-Ab)异常、甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)异常、病灶数量、被膜外侵犯、颈部中央区淋巴结转移、是否合并桥本甲状腺炎、是否合并良性结节、肿瘤最大直径。超声表现包括病灶位置、病灶方位、低回声晕、实性成分回声、边缘、微钙化、甲状腺背景、血流 Rago 分型。血流 Rago 分型:Ⅰ型表现为结节内部无血流信号,通常与良性结节相关,预示着较低的恶性风险;Ⅱ型则显示结节边缘有血流信号,内部相对缺乏,提示结节可能存在一定的恶性潜能,但具体风险需结合其他影像学或临床判断;Ⅲ型特征为结节内部及边缘均显示丰富的血流信号,且血流分布不均,通常提示恶性肿瘤的可能性显著增加,需进一步诊断和评估^[7]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS27.0 统计学软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或 Mann-Whitney U 检验,若不满足 χ^2 检验条件(如理论频数小于 5 等),则采用 Fisher 确切概率法。多因素分析采用 logistic 回归模型,先通过单因素分析筛选出差异有统计学意义($P < 0.05$)的变量,再将这些变量纳入模型,控制混杂因素,以此分析 BRAF

基因突变的独立影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 突变组与野生型组患者临床病理特征、超声表现比较

BRAF 基因检测结果显示, BRAF 基因突变者 80 例, 野生型 41 例。突变组 TG-Ab 异常、被膜外侵犯、颈部中央区淋巴结转移、合并良性结节、

病灶方位垂直位、边缘不规则、微钙化占比均高于野生型组 ($P<0.05$), 肿瘤最大直径长于野生型组 ($P<0.05$); 两组在性别、年龄、TSH 异常、Tg 异常、TPO-Ab 异常、病灶数量、合并桥本甲状腺炎、病灶位置、低回声晕、实性成分回声、甲状腺背景、血流 Rago 分型方面比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1、表 2。

表 1 两组临床病理特征比较
Tab. 1 Comparison of clinicopathological characteristics between the two groups

指标	突变组(80例)	野生型组(41例)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			1.590	0.207
男	24(30.00)	17(41.46)		
女	56(70.00)	24(58.54)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.29 \pm 2.51	69.41 \pm 3.15	1.458	0.148
TSH 异常[例(%)]			1.322	0.250
是	11(13.75)	9(21.95)		
否	69(86.25)	34(82.93)		
Tg 异常[例(%)]			2.912	0.088
是	21(26.25)	17(41.46)		
否	59(73.75)	24(58.54)		
TG-Ab 异常[例(%)]			5.489	0.019
是	17(21.25)	2(4.88)		
否	63(78.75)	39(95.12)		
TPO-Ab 异常[例(%)]			1.894	0.169
是	25(31.25)	18(43.90)		
否	55(68.75)	23(56.10)		
病灶数量[例(%)]			1.590	0.207
单灶	63(78.75)	28(68.29)		
多灶	17(21.25)	13(31.71)		
被膜外侵犯[例(%)]			4.593	0.032
有	31(38.75)	8(19.51)		
无	49(61.25)	33(80.49)		
颈部中央区淋巴结转移[例(%)]			4.723	0.030
有	44(55.00)	14(34.15)		
无	36(45.00)	27(65.85)		
合并桥本甲状腺炎[例(%)]			2.888	0.089
有	30(37.50)	22(53.66)		
无	50(62.50)	19(46.34)		
合并良性结节[例(%)]			4.895	0.027
有	16(20.00)	2(4.88)		
无	64(80.00)	39(95.12)		
肿瘤最大直径($\bar{x} \pm s$, cm)	2.35 \pm 0.68	1.98 \pm 0.54	2.845	0.005

表 2 两组超声表现比较 [例 (%)]

Tab. 2 Comparison of ultrasound findings between the two groups [n (%)]

项目	突变组(80例)	野生型组(41例)	Z χ^2 值	P 值
病灶位置			1.871	0.600
峡部	4(5.00)	1(2.44)		
上部	30(37.50)	18(43.90)		
中部	23(28.75)	14(34.15)		
下部	23(28.75)	8(19.51)		
病灶方位			4.190	0.041
水平位	39(48.75)	28(68.29)		
垂直位	41(51.25)	13(31.71)		
低回声晕			1.829	0.176
有	10(12.50)	9(21.95)		
无	70(87.50)	32(78.05)		
实性成分回声			3.011	0.222
高回声或低回声	1(1.25)	2(4.88)		
低回声	68(85.00)	30(73.17)		
极低回声	11(13.75)	9(21.95)		
边缘			25.128	<0.001
光整或欠清晰	4(5.00)	17(41.46)		
不规则	76(95.00)	24(58.54)		
微钙化			5.941	0.015
有	62(77.50)	23(56.10)		
无	18(22.50)	18(43.90)		
甲状腺背景			1.417	0.234
正常	52(65.00)	31(75.61)		
弥漫性病变	28(35.00)	10(24.39)		
血流 Rago 分型			0.468	0.791
I 型	27(33.75)	15(36.59)		
II 型	42(52.50)	19(46.34)		
III 型	11(13.75)	7(17.07)		

2.2 多因素 logistic 回归分析 BRAF 基因突变的独立预测因素

以 TG-Ab 异常 (否 = 0, 是 = 1)、被膜外侵犯 (无 = 0, 有 = 1)、肿瘤最大直径 (连续变量)、颈部中央区淋巴结转移 (无 = 0, 有 = 1)、合并良性结节 (无 = 0, 有 = 1)、病灶方位 (水平位 = 0, 垂直位 = 1)、边缘 (光整或欠清晰 = 0,

不规则 = 1)、微钙化 (无 = 0, 有 = 1) 作为自变量, 以 BRAF 基因突变情况作为因变量 (野生型 = 0, 突变型 = 1) 进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示 TG-Ab 异常、被膜外侵犯、肿瘤最大直径、颈部中央区淋巴结转移、病灶方位为垂直位均为 BRAF 基因突变的独立预测因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 多因素 logistic 回归分析 BRAF 基因突变的独立预测因素

Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis for independent predictors of BRAF gene mutation

自变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
TG-Ab 异常	1.641	0.616	7.097	0.008	5.162	1.543~17.270
被膜外侵犯	0.839	0.329	6.499	0.011	2.314	1.214~4.411

续表 3

自变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
肿瘤最大直径	0.834	0.287	8.449	0.004	2.302	1.312~4.804
颈部中央区淋巴结转移	0.745	0.306	5.921	0.015	2.107	1.156~3.840
病灶方位垂直位	1.020	0.462	4.872	0.027	2.773	1.121~6.860

3 讨论

本研究发现, BRAF 基因突变型患者的 TG-Ab 异常、被膜外侵犯、颈部中央区淋巴结转移、合并良性结节、肿瘤最大直径、病灶方位垂直位、边缘不规则、微钙化占比均高于野生型。BRAF 突变组的患者表现出更高的 TG-Ab 异常率, 分析原因, TG-Ab 的异常通常反映甲状腺的自身免疫性特征^[8]。在甲状腺乳头状癌中, BRAF 突变可能导致异常的免疫调控。BRAF 信号转导的持续激活可能通过改变细胞因子环境和免疫浸润来增强自身免疫反应, 这种改变可能进一步促进甲状腺细胞的异常增殖和分化^[9]。BRAF 基因突变组更易表现出被膜外侵袭, 分析原因, BRAF 突变激活下游信号通路, 如 RAF/MEK/ERK, 促进细胞增殖和迁移^[10]。被膜外侵犯反映了癌细胞突破组织边界的能力, 可能由于基质金属蛋白酶的上调, 可以降解细胞外基质和基底膜, 赋予细胞更高的侵袭能力^[11]。BRAF 可能与其他细胞黏附分子和基质成分的相互作用影响细胞与周围环境的关系, 助长侵袭行为。BRAF 突变可增强癌细胞的迁移能力, 促进基质金属蛋白酶的表达, 从而破坏细胞外基质, 增加癌细胞侵入淋巴管的能力; 此外, BRAF 突变还可能通过改变肿瘤微环境, 抑制免疫监视, 进一步促进颈部中央淋巴结的转移^[12-13]。而且, BRAF 突变通过改变趋化因子和其受体的表达, 可以诱导癌细胞向淋巴结迁移, 增加转移的发生率。本研究显示, 突变组病灶更大。BRAF 突变促进细胞周期进程, BRAF V600E 通过激活 MAPK/ERK 信号通路, 显著促进细胞周期进程, 该通路的激活导致细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 的上调, 加速 G1 期向 S 期的过渡; 此外, BRAF 突变抑制细胞周期抑制因子如 p21 和 p27 的表达, 进一步解除对细胞周期的抑制, 通过这些机制, BRAF 突变使细胞增殖失控, 推动肿瘤的快速生长和进展^[14-15]; BRAF 突变可能增加肿瘤的血管生成, 通过增强血管内皮生长因子等表达, 为更大病灶的形成提供支持^[16]。本研究显示, 突变组病灶方位为垂直者更常见。垂直生长模式可能与细胞骨架重组和极性丧失有关^[17]。BRAF 基因的变异干扰了细胞黏附分子的正常分布, 并破坏了紧密连接的结构, 从而导致了细胞的非规则性聚集和垂直方向的生长模式^[18]。异常的信号传导可能与异常的组织结构和生长方向有关。本研究显示, BRAF 突变组的微钙化占比高于野生型, 可能

与 BRAF 突变引起的细胞行为改变密切相关, BRAF 突变通过激活 MAPK 信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及代谢异常, 导致细胞外基质重塑和钙盐沉积增加; 此外, BRAF 突变可能影响细胞极性丧失和细胞骨架重组, 促使肿瘤细胞呈现垂直生长模式, 进一步加剧局部微环境的改变, 从而增加微钙化的形成, 这些机制共同作用, 使得 BRAF 突变组微钙化发生率显著高于野生型^[19]。总而言之, BRAF 基因突变通过复杂的信号传导路径和细胞行为影响, 显著改变了甲状腺乳头状癌的病理特征和临床表现, 这些生物学机制的深入了解对制定更为精准的治疗策略具有重要意义。

综上所述, 老年甲状腺乳头状癌患者的 BRAF 基因突变与多种超声表现及临床病理特征密切相关, 其中包括 TG-Ab 异常、被膜外侵犯、肿瘤最大直径、颈部中央区淋巴结转移和病灶呈垂直位等特征, 这些临床病理和超声特征与 BRAF 基因突变紧密相关, 临床医生可借助对这些特征的评估, 初步预测患者是否存在 BRAF 基因突变, 不仅能够帮助医生更准确地判断病情, 还能为后续治疗方案的选择提供关键依据, 避免盲目治疗, 实现对老年甲状腺乳头状癌患者的精准诊疗。但是本研究也存在不足之处: 首先, 本研究可能不足以全面代表老年甲状腺乳头状癌患者的多样性, 特别是不同人种和地区之间的差异; 其次, 作为回顾性研究, 可能存在选择偏倚和信息偏倚, 影响结果的普遍性; 最后, 由于未能深入探讨 BRAF 突变与其他基因或分子标志物的相互作用, 可能限制了对复杂生物学机制的全面理解。未来的研究应趋向于更大规模的多中心研究, 并结合基因组分析以验证和扩展这些发现。

参考文献

- [1] 贾颖国, 骆鹏飞, 马伟, 等. 基于 SEER 数据库年龄 ≥ 55 岁 N1b 期甲状腺乳头状癌患者疾病特异生存期预测模型构建及风险分层 [J]. 中国癌症防治杂志, 2025, 17(1):95-102.
Jia Y G, Luo P F, Ma W, et al. Development of cancer-specific survival prediction model and risk stratification for patients aged ≥ 55 years with N1b stage papillary thyroid carcinoma based on the SEER database [J]. Chin J Oncol Prevent Treat, 2025, 17(1):95-102.
- [2] Proietti A, Signorini F, Giannini R, et al. Outcomes of the tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma in patients with different ages: a 17-year mono-institutional ex-

- perience[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(7):2152.
- [3] 李娃娃, 吴响枫, 王云, 等. 常规超声联合超声造影评估甲状腺乳头状癌术前颈部淋巴结转移的应用价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2024, 40(5):498-502.
Li J J, Wu Y F, Wang Y, et al. The application value of conventional ultrasound combined with contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of cervical lymph node metastasis before operation in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Ultrasound Med*, 2024, 40(5):498-502.
- [4] 伍小芳, 张苗苗, 赵若兰, 等. 甲状腺乳头状癌临床及超声特征与中央区淋巴结转移及 BRAF V600E 基因突变的相关性研究[J]. *肿瘤影像学*, 2024, 33(3):256-262.
Wu X F, Zhang M M, Zhao R L, et al. The correlation between clinical and ultrasound features of papillary carcinoma of the thyroid and central lymph node metastasis and BRAF V600E gene mutation[J]. *Oncoradiol*, 2024, 33(3):256-262.
- [5] 张洁, 任红臻, 郭艳英. 甲状腺乳头状癌患者 BRAF V600E 突变与术后 TSH 抑制治疗达标所需 L-T4 剂量的关系[J]. *山东医药*, 2022, 62(32):37-40.
Zhang J, Ren H Z, Guo Y Y. Relationship between BRAF V600E mutation and L-T4 dosage required for TSH inhibition treatment reaching the standard after operation in patients with thyroid papillary carcinoma[J]. *Shandong Med J*, 2022, 62(32):37-40.
- [6] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12):1856-1883.
- [7] Ijaz K, Yin F. Papillary thyroid carcinoma with squamous dedifferentiation: a potential diagnostic pitfall[J]. *Anti-cancer Res*, 2023, 43(1):255-258.
- [8] Chahardoli R, Saboor-Yaraghi A A, Amouzegar A, et al. Can supplementation with vitamin d modify thyroid autoantibodies(anti-TPO Ab, anti-Tg Ab) and thyroid profile(T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A double blind, randomized clinical trial[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(5):296-301.
- [9] Subbiah V, Kreitman R J, Wainberg Z A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4):406-415.
- [10] van Tilburg C M, Kilburn L B, Perreault S, et al. LOGGIC/FIREFLY-2: a phase 3, randomized trial of tovorafenib vs. chemotherapy in pediatric and young adult patients with newly diagnosed low-grade glioma harboring an activating RAF alteration[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):147.
- [11] Tchekmedyian V, Dunn L, Sherman E, et al. Enhancing radioiodine incorporation in BRAF-mutant, radioiodine-refractory thyroid cancers with vemurafenib and the anti-ErbB3 monoclonal antibody CDX-3379: results of a pilot clinical trial[J]. *Thyroid*, 2022, 32(3):273-282.
- [12] Li J, Liu J, Yu X, et al. BRAF(v600e) mutation combined with thyroglobulin and fine-needle aspiration in diagnosis of lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(11):1892-1897.
- [13] Dummer R, Brase J C, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3):358-372.
- [14] Brose M S, Cabanillas M E, Cohen E E, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9):1272-1282.
- [15] Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4):510-520.
- [16] Algazi A P, Cha E, Ortiz-Urda S M, et al. The combination of axitinib followed by paclitaxel/carboplatin yields extended survival in advanced BRAF wild-type melanoma: results of a clinical/correlative prospective phase II clinical trial [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(8):1326-1331.
- [17] Tao H, Zhu M, Lau K, et al. Oscillatory cortical forces promote three dimensional cell intercalations that shape the murine mandibular arch[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1703.
- [18] Mahalingam D, Malik L, Beeram M, et al. Phase II study evaluating the efficacy, safety, and pharmacodynamic correlative study of dual antiangiogenic inhibition using bevacizumab in combination with sorafenib in patients with advanced malignant melanoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(1):77-84.
- [19] Yin L, Zhang W, Bai W, et al. Relationship between morphologic characteristics of ultrasonic calcification in thyroid nodules and thyroid carcinoma [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(1):20-25.