

## · 甲状腺癌靶向治疗 ·

# BRAF<sup>V600E</sup> 突变辅助预测放射性碘难治性分化型甲状腺癌阿帕替尼治疗意义的意义

刘杰蕊<sup>1</sup> 张鑫<sup>1</sup> 孙郁青<sup>1</sup> 王昊<sup>2</sup> 程午樱<sup>1</sup> 梁军<sup>3</sup> 林岩松<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、疑难重症及罕见病国家重点实验室、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730;<sup>2</sup>青岛市市立医院肿瘤科,青岛 266011;<sup>3</sup>北京大学国际医院肿瘤内科,北京 102200

通信作者:林岩松, Email: linys@pumch.cn

**【摘要】** 目的 探讨 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (BRAF)<sup>V600E</sup> 突变在辅助预测阿帕替尼对进展期放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (RAIR-DTC) 的治疗效果方面的意义。方法 回顾性纳入 2016 年 3 月至 2023 年 3 月于北京协和医院诊治的 20 例进展期 RAIR-DTC 患者[男、女各 10 例, 年龄 51.5(46.3, 65.0) 岁], 所有患者均行阿帕替尼治疗并且进行 BRAF<sup>V600E</sup>、端粒酶反转录酶 (TERT) 启动子基因检测。收集阿帕替尼治疗过程中的患者血清学及影像学检查数据、获得无进展生存 (PFS)、总生存 (OS) 数据; 探索基因特征与阿帕替尼疗效及生存数据间的关系; 行 Kaplan-Meier 生存分析 (log-rank 检验), 采用 Mann-Whitney *U* 检验比较基因突变组与野生组间缓解持续时间 (DOR) 差异, 进行单因素及多因素 Cox 回归分析。结果 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组 (*n* = 11) 较野生组 (*n* = 9) PFS (35.3 与 9.2 个月;  $\chi^2 = 7.53, P = 0.006$ ) 和 DOR [25.8 (7.4, 35.2) 与 8.2 (2.5, 13.4) 个月; *U* = 23.00, *P* = 0.046] 更长。单因素 Cox 回归分析示 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组有更好的 PFS 获益 [风险比 (*HR*) = 0.22 (95% *CI*: 0.06~0.72), *P* = 0.013], 肺转移同时伴有骨或脑转移患者出现疾病进展或死亡的风险是仅发生肺转移患者的 3.06 (95% *CI*: 1.10~8.54, *P* = 0.033) 倍。多因素 Cox 回归分析发现仅 BRAF<sup>V600E</sup> 突变是影响 PFS 的独立因素 [*HR* = 0.23 (95% *CI*: 0.07~0.80), *P* = 0.021], 这提示伴有 BRAF<sup>V600E</sup> 突变患者的阿帕替尼疗效可能更好。TERT 启动子突变组与野生组的 PFS ( $\chi^2 = 1.34, P = 0.247$ ) 及 OS ( $\chi^2 = 0.19, P = 0.664$ ) 差异均无统计学意义。结论 伴有 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的进展期 RAIR-DTC 患者经阿帕替尼治疗后 PFS 及 DOR 较野生组更长, 表明 BRAF<sup>V600E</sup> 或许可成为潜在的指导酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗的生物学标志, 辅助细化 TKI 治疗指征。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤; 放射疗法; 碘放射性同位素; 吡啶类; 原癌基因蛋白质 B-raf; 突变; 预测  
**基金项目:** 中央高水平医院临床科研专项项目 (2022-PUMCH-B-072); 中国癌症基金会· 转录重排基因变异阳性实体瘤探索性靶向治疗研究基金 (CFCSSQ019)

临床试验注册: ClinicalTrials.gov, NCT02731352

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230615-00170

## Significance of BRAF<sup>V600E</sup> mutation in prediction of the efficacy of apatinib for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer

Liu Jierui<sup>1</sup>, Zhang Xin<sup>1</sup>, Sun Yuqing<sup>1</sup>, Wang Hao<sup>2</sup>, Cheng Wuying<sup>1</sup>, Liang Jun<sup>3</sup>, Lin Yansong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Oncology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China; <sup>3</sup>Department of Oncology, Peking University International Hospital, Beijing 102200, China

Corresponding author: Lin Yansong, Email: linys@pumch.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the significance of B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF)<sup>V600E</sup> mutation in the prediction of response to apatinib treatment in advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC). **Methods** Twenty patients (10 males, 10 females, age: 51.5(46.3, 65.0) years) with advanced RAIR-DTC from Peking Union Medical College Hospital between March 2016 and March 2023 were retrospectively enrolled, and all patients were treated with apatinib and underwent genetic sequencing (including BRAF<sup>V600E</sup> and telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter). The serological and imaging data, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) data were collected during apatinib treatment. The Kaplan-Meier survival analysis (log-rank test) was

performed, and Mann-Whitney *U* test were used to analyze the differences of duration of response (DOR) between mutation group and wild-type group. Then univariate and multivariate Cox regression analyses were conducted. **Results** The PFS (35.3 vs 9.2 months,  $\chi^2=7.53$ ,  $P=0.006$ ) and DOR (25.8(7.4,35.2) vs 8.2(2.5,13.4) months,  $U=23.00$ ,  $P=0.046$ ) of the BRAF<sup>V600E</sup> mutation group were longer than those of the wild-type group. Univariate Cox regression analysis showed that the BRAF<sup>V600E</sup> mutation group had better PFS benefit (hazard ratio (HR)= 0.22 (95% CI: 0.06–0.72),  $P=0.013$ ), and the risk of disease progression or death in patients with lung metastasis and bone or brain metastasis was 3.06(95% CI: 1.10–8.54,  $P=0.033$ ) times higher than that in patients with lung metastasis alone. Further, multivariate cox regression analysis showed that only BRAF<sup>V600E</sup> mutation was an independent predictor of PFS (HR = 0.23 (95% CI: 0.07–0.80),  $P=0.021$ ), suggesting that RAIR-DTC patients with BRAF<sup>V600E</sup> mutation might have better efficacy of apatinib. There was no significant difference in PFS ( $\chi^2=1.34$ ,  $P=0.247$ ) and OS ( $\chi^2=0.19$ ,  $P=0.664$ ) between TERT promoter mutation group and wild-type group. **Conclusion** RAIR-DTC patients with BRAF<sup>V600E</sup> mutation have longer PFS and DOR after apatinib treatment than those with BRAF<sup>V600E</sup> wild-type, suggesting that BRAF<sup>V600E</sup> may be a potential biomarker to guide tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy and help to refine TKI treatment indications.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Radiotherapy; Iodine radioisotope; Pyridines; Proto-oncogene proteins B-raf; Mutation; Forecasting

**Fund program:** National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-072); Cancer Foundation of China · Research Fund for Exploratory Targeted Therapy of Transfection Rearrangement Gene Mutation Positive Solid Tumor (CFCSSSQ019)

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov, NCT02731352

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230615-00170

放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC) 患者预后较差, 10 年的生存率为 10%<sup>[1]</sup>。随着对 RAIR-DTC 相关机制研究的深入, 抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 已成为延缓 RAIR-DTC 进展的有效手段。目前已获批的 TKI 药物 (如索拉非尼、仑伐替尼、安罗替尼、多纳非尼等) 可以不同程度地延长无进展生存 (progression-free survival, PFS), 但药物缓解持续时间 (duration of response, DOR) 存在个体差异 (12.7 ~ 30.0 个月)<sup>[2-5]</sup>。本课题组前期围绕以血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 为主要靶点的抗血管生成药物阿帕替尼进行了系列研究<sup>[4,6]</sup>。本研究在前期研究的基础上, 探究进展性 RAIR-DTC 患者的 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)<sup>V600E</sup> 等特征与阿帕替尼疗效间的关系, 以寻找辅助预测 TKI 药物疗效的生物学标志。

## 资料与方法

1. 研究对象。回顾性纳入 2016 年 3 月至 2023 年 3 月于中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院行阿帕替尼治疗的 II 期临床试验 (临床试验注册号: NCT02731352) 局部进展和 (或) 转移性 (进展期) RAIR-DTC 患者 20 例 [男、女各 10 例, 年龄 51.5 (46.3, 65.0) 岁]。受试者入组及排除标准同前期研究<sup>[6]</sup>。本研究经本院伦理委员会批准 (批件号: HS970), 所有入组患者签署知情同意书。

2. 治疗方案。阿帕替尼 750 mg 组 10 例, 500 mg 组 10 例, 每天 1 次, 口服。每 4 周定义为 1 个治疗周期。每个治疗周期中允许停药次数不大于 2 次, 累计不超过 14 d。允许下调剂量: 可降至 500 mg 或 250 mg, 但不允许上调剂量。对患者持续给药直至病情进展或不能耐受药物引起的不良事件。

3. 疗效评估标准。采用实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 评估总体病情: 完全缓解 (complete response, CR) 为原发及转移肿瘤完全消失; 部分缓解 (partial response, PR) 为原发肿瘤最大径下降 30% 以上; 疾病进展 (progressive disease, PD) 为肿瘤最大径增加 20% 以上或出现新病灶; 疾病稳定 (stable disease, SD) 为肿瘤最大径缩小程度未达到 PR、CR 标准, 且进展程度未达到 PD 标准。由 2 位有经验的放射科医师分别对靶病灶最大径进行测量, 取其平均值作为靶病灶最大径 (每 4 周 1 次)。对于肺部多发转移灶, 根据 RECIST1.1 选取 2 个肺部可测量病灶作为靶病灶。客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 CR+PR 患者占比; 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 CR+PR+SD 患者占比。DOR 是从第 1 次判断为 CR 或 PR 到发现 PD 的时间; PFS 是从患者接受治疗开始到疾病进展或因任何原因死亡的时间; 总生存 (overall survival, OS) 是从患者接受治疗开始到患者因任何原因死亡的时间。

4. 基因检测与分组。收集所有患者原发肿瘤或转移部位的活组织检查标本。前期多数患者的基因

检测通过 PCR 扩增和直接 Sanger 测序分析进行,后续补充了少数患者的基因突变信息(采用甲状腺癌相关基因 panel 进行二代测序)。根据基因检测结果将患者分为 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组与野生组,端粒酶反转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变组与野生组。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 23.0 软件处理数据,非正态分布定量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,定性资料以频数(百分比)表示。采用 Kaplan-Meier 法估计 PFS 和 OS,并使用 log-rank 检验比较基因突变组与野生组间差异。采用 Fisher 确切概率法或 Mann-Whitney  $U$  非参数检验分析基因突变组及野生组间 ORR、DCR 和 DOR 的差异。采用单因素及多因素 Cox 回归分析探讨可能影响 PFS 的因素,包括患者年龄、性别、BRAF<sup>V600E</sup>、TERT 启动子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNM 分期以及远处转移灶部位等。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者基线资料。20 例患者中,甲状腺乳头状癌 18 例,滤泡状癌 2 例, BRAF<sup>V600E</sup> 突变组和野生组分别为 11 和 9 例, TERT 启动子突变组和野生组分

别为 12 和 7 例,1 例患者未检测;肺转移 18 例,骨转移 6 例,脑转移 2 例;5 例患者入组前曾接受过其他 TKI 治疗。20 例患者的中位<sup>131</sup>I 治疗累积剂量为 12.9(11.1, 21.5) GBq。

2. 疗效评估。末次疗效评估时,20 例中 PR 6 例, PD 13 例, SD 1 例。截至 2023 年 3 月,随访时间为 49.4(30.8, 72.6) 个月;中位 PFS 为 18.6(95% CI: 10.1~27.1) 个月,中位 OS 为 47.7(95% CI: 12.0~83.3) 个月;19 例患者达到 PFS, 12 例患者死亡,目前仅有 1 例在组继续接受治疗。

3. 基因特征与疗效间的关系。BRAF<sup>V600E</sup> 突变组较野生组的 PFS 更佳(35.3 和 9.2 个月; $\chi^2 = 7.53, P = 0.006$ ),而 TERT 启动子突变组与野生组间 PFS 差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.34, P = 0.247$ );2 组患者在 OS 方面差异均无统计学意义( $\chi^2$  值: 2.11、0.19,  $P$  值: 0.146、0.664; 图 1)。进一步分析示: 8 例 BRAF<sup>V600E</sup> 突变 + TERT 启动子突变患者、3 例 BRAF<sup>V600E</sup> 突变 + TERT 启动子野生患者、3 例 BRAF<sup>V600E</sup> 野生 + TERT 启动子突变患者、5 例 BRAF<sup>V600E</sup> 野生 + TERT 启动子野生患者间 PFS 和 OS 差异均无统计学意义( $\chi^2$  值: 6.56、4.90,  $P$  值: 0.087、0.180)。

BRAF<sup>V600E</sup> 突变组与野生组的 ORR 分别为 6/

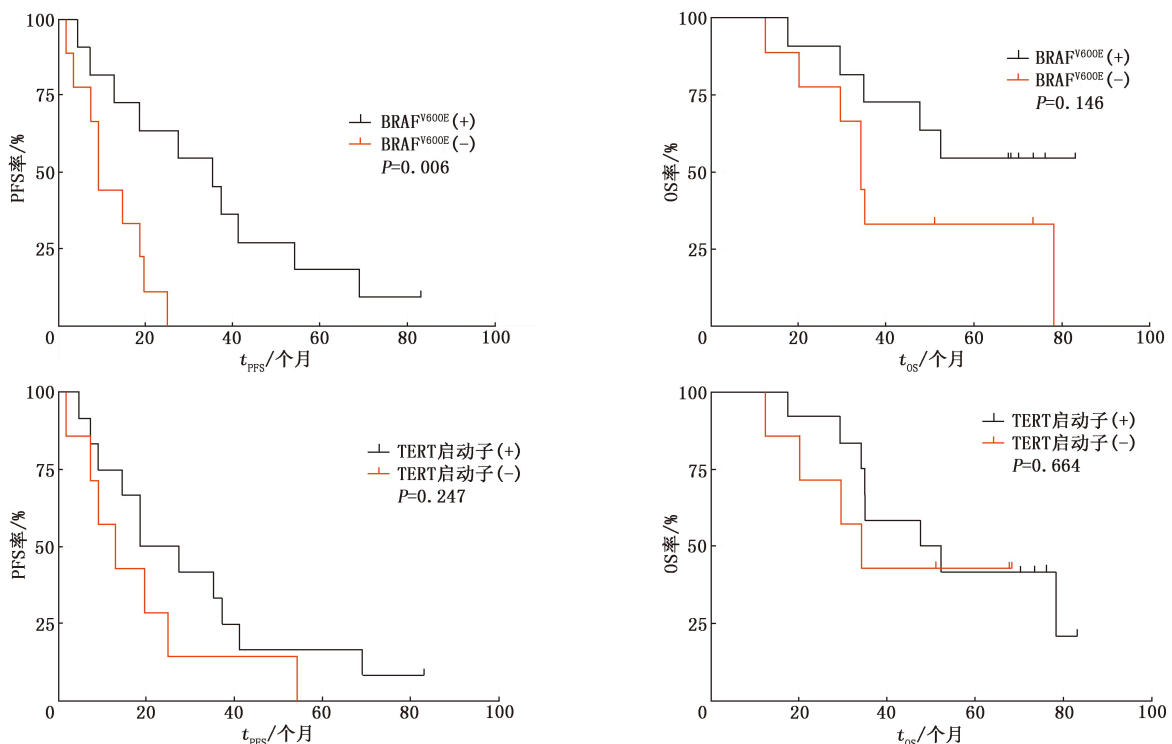


图 1 行阿帕替尼治疗的不同基因特征组进展期放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者的生存比较。B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)<sup>V600E</sup> 突变组(+ )11 例,野生组(- )9 例;端粒酶反转录酶(TERT)启动子突变组(+ )12 例,野生组(- )7 例。PFS 为无进展生存,OS 为总生存



11、1/9, DCR 分别为 6/11、2/9, 差异均无统计学意义 ( $P$  值: 0.070、0.197), 突变组 DOR 较长 [25.8 (7.4, 35.2) 与 8.2 (2.5, 13.4) 个月;  $U = 23.00, P = 0.046$ ]. TERT 启动子突变组及野生组患者的 ORR (5/12 与 2/7)、DCR (5/12 与 3/7) 及 DOR [17.9 (8.4, 33.9) 与 7.4 (2.8, 15.7) 个月] 差异均无统计学意义 ( $U = 26.00, P > 0.05$ ).

4. 单因素及多因素 Cox 回归分析。单因素 Cox 回归分析示, 与 BRAF<sup>V600E</sup> 野生组相比, 突变组有更好的 PFS 获益 [风险比 (hazard ratio, HR) = 0.22 (95% CI: 0.06~0.72),  $P = 0.013$ ], 肺转移同时伴有骨或脑转移患者出现 PD 或死亡的风险是仅有肺转移患者的 3.06 (95% CI: 1.10~8.54,  $P = 0.033$ ) 倍, 其他因素无统计学意义 (表 1)。进一步纳入 BRAF<sup>V600E</sup>、TERT 启动子、远处转移灶部位进行多因素 Cox 回归分析, 发现 BRAF<sup>V600E</sup> 是影响 RAIR-DTC 患者阿帕替尼治疗后 PFS 的独立因素 [HR = 0.23 (95% CI: 0.07~0.80),  $P = 0.021$ ].

表 1 行阿帕替尼治疗的 20 例进展期 RAIR-DTC 患者 PFS 影响因素的单因素 Cox 回归分析

因素	HR (95% CI)	P 值
年龄 (<55 岁 与 ≥55 岁)	0.85 (0.34~2.11)	0.731
性别 (男与女)	1.20 (0.48~3.00)	0.694
BRAF <sup>V600E</sup> (突变与野生)	0.22 (0.06~0.72)	0.013
TERT 启动子 (突变与野生)	0.57 (0.21~1.51)	0.257
VEGF (阳性与阴性)	0.68 (0.24~1.90)	0.461
TNM 分期 (II 期与 IV 期)	0.93 (0.36~2.38)	0.871
远处转移灶部位 (肺与肺+骨或脑)	3.06 (1.10~8.54)	0.033

注: BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶, HR 为风险比, PFS 为无进展生存, RAIR-DTC 为放射性碘难治性分化型甲状腺癌, TERT 为端粒酶反转录酶, VEGF 为血管内皮生长因子

## 讨 论

RAIR-DTC 的发生机制涉及多种基因突变及信号通路的异常激活, 如 BRAF<sup>V600E</sup>、TERT 启动子等 [7-8]。RAIR-DTC 患者预后差且治疗手段相对有限。近年来, 多种 TKI 被研发用于 RAIR-DTC 治疗。甲磺酸阿帕替尼片作为具有我国自主知识产权的小分子 TKI, 主要作用于参与调控肿瘤新生血管生成的 VEGFR2。本课题组前期研究评估了阿帕替尼在进展性 RAIR-DTC 患者中的有效性和安全性, 相比于安慰剂组, 阿帕替尼治疗组患者 PFS 明显延长 (22.2 与 4.5 个月), ORR 为 54.3%, 且初步分析发现 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组的 PFS 较野生组的更长 [4,6]。因此本研究进一步探讨 BRAF<sup>V600E</sup> 及 TERT 启动子与阿帕替尼疗效间的关系。

本研究结果示, BRAF<sup>V600E</sup> 突变组的中位 PFS 较野生组的明显更长 (35.3 与 9.2 个月), 这与前期初步分析结果一致 [6]。索拉非尼及仑伐替尼的临床研究也显示 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组 PFS 较野生组更长 [9-10]。本研究还发现 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组的 DOR 较野生组更长, 并且多因素分析表明 BRAF<sup>V600E</sup> 突变是影响 PFS 的独立因素 [HR = 0.23 (95% CI: 0.07~0.80),  $P = 0.021$ ], 这提示伴有 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的 RAIR-DTC 患者阿帕替尼疗效可能更好。另外, 野生组进展期患者经阿帕替尼治疗后 PFS 也一定程度地延长了, 只是获益不如 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组。既往有多项研究已经证实 BRAF<sup>V600E</sup> 突变主要通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路下调钠碘转运体表达, 导致患者摄碘功能降低、<sup>131</sup>I 疗效较差 [11-12]。阿帕替尼主要通过高效抑制 VEGFR2 酪氨酸激酶的活性, 阻断 VEGF 与其受体结合后的下游信号转导通路, 从而强效抗肿瘤组织血管生成。近期 1 项有关非小细胞肺癌的体内外研究揭示 BRAF<sup>V600E</sup> 是阿帕替尼的作用靶点, 给药后可以有效抑制 BRAF<sup>V600E</sup> 突变肿瘤细胞的生长、促进肿瘤细胞凋亡, 免疫组织化学检测结果表明肿瘤组织中 MAPK 的激酶 (MAPK kinase, MEK) 及细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK) 的磷酸化明显被抑制, 而对 VEGFR2 的磷酸化水平无明显影响 [13], 这或许可以从机制方面解释为何伴有 BRAF<sup>V600E</sup> 突变 RAIR-DTC 患者的阿帕替尼疗效更好。

TERT 启动子突变在 RAIR-DTC 患者中的发生率较高 [14], BRAF<sup>V600E</sup> 与 TERT 启动子突变同时存在时具有协同作用, 两者同时突变可能造成 <sup>131</sup>I 疗效更差 [15-16], 本研究中 TERT 启动子突变组与野生组疗效及生存数据差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 但突变组 PFS 及 DOR 较野生组稍长。依据 BRAF<sup>V600E</sup> 及 TERT 启动子突变状态将患者分成 4 组, 4 组间 PFS 及 OS 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 推测可能与每组样本量较少有关。

本研究存在以下局限性: 纳入患者数较少; 分析的基因特征仅包含 BRAF<sup>V600E</sup> 和 TERT 启动子; 对基因突变负荷及全身肿瘤代谢负荷的评估尚需完善, 后续将纳入更多阿帕替尼治疗的 RAIR-DTC 患者, 深入探索可以辅助预测靶向治疗疗效的相关标志物。

总之, 本研究发现 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组的 PFS 及 DOR 较野生组更长, 表明伴有 BRAF<sup>V600E</sup> 的进展期 RAIR-DTC 患者阿帕替尼疗效可能更好, BRAF<sup>V600E</sup>

有望成为潜在的指导 TKI 治疗生物学标志,以辅助细化 TKI 药物治疗指征。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 刘杰蕊:研究设计与实施、数据采集、统计学分析、论文撰写;张鑫:研究设计与指导、论文修改;孙郁青:数据采集及分析;王昊、梁军:研究指导;程午樱:研究指导、经费支持;林岩松:研究设计与指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2892-2899. DOI: 10.1210/jc.2005-2838.
- [2] Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(5): 643-650. DOI: 10.1530/EJE-12-0405.
- [3] Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a clinical outcomes and biomarker assessment [J]. *Cancer*, 2015, 121(16): 2749-2756. DOI: 10.1002/cncr.29395.
- [4] Lin Y, Qin S, Li Z, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 242-250. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6268.
- [5] Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(6): 699-704. DOI: 10.1530/ERC-18-0049.
- [6] Lin YS, Zhang X, Wang C, et al. Long-term results of a phase II trial of apatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(8): e3027-e3036. DOI: 10.1210/clinem/dgab196.
- [7] Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS [J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6251-6277. DOI: 10.7150/thno.57689.
- [8] Liu J, Liu Y, Lin Y, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019, 34(3): 215-225. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.3.215.
- [9] Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 213-221. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.013.
- [10] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9940): 319-328. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
- [11] Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications [J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(7): 742-762. DOI: 10.1210/er.2007-0007.
- [12] Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1 [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4885-4893. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0727.
- [13] Chen J, Zhai J, Li M, et al. *In vitro* and *in vivo* analyses on anti-NISCLC activity of apatinib: rediscovery of a new drug target V600E mutation [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 21. DOI: 10.1186/s12935-022-02723-7.
- [14] 王婷婷, 蔡刚明, 潘懿, 等. 端粒酶反转录酶启动子突变在放射性碘难治性甲状腺乳头状癌中的意义 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(2): 90-95. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210427-00137.  
Wang TT, Cai GM, Pan Y, et al. Clinical significance of telomerase reverse transcriptase promoter mutation in radioactive iodine refractory papillary thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(2): 90-95. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210427-00137.
- [15] Liu R, Zhang T, Zhu G, et al. Regulation of mutant TERT by BRAF<sup>V600E</sup>/MAP kinase pathway through FOS/GABP in human cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 579. DOI: 10.1038/s41467-018-03033-1.
- [16] Liu J, Liu R, Shen X, et al. The genetic duet of BRAF<sup>V600E</sup> and TERT promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(2): 177-182. DOI: 10.2967/jnumed.119.227652.

(收稿日期: 2023-06-15)