



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.023  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3897.shtml

· 文献综述 ·

# 乳头状甲状腺癌与 BRAF 基因相关性的研究进展

石臣磊 综述 秦华东 审校

(哈尔滨医科大学附属第二临床医院 普外四科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

## 摘要

鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 (BRAF) 基因突变是甲状腺癌中最常见的遗传学事件, 在乳头状甲状腺癌 (PTC) 中发生率最高。目前研究证明 BRAF V600E 基因突变与 PTC 的发生、发展密切相关。并且作为 PTC 高效的风险预测分子标记物, 能够帮助外科医生制定更为个体化的治疗方案。笔者就 PTC 与 BRAF 基因相关性的最新研究进展进行综述。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(5):675-679]

## 关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; BRAF 基因; 综述文献  
中图分类号: R736.1

## Relationship between papillary thyroid carcinoma and BRAF gene: recent progress

SHI Chenlei, QIN Huadong

(The Fourth Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Corresponding author: QIN Huadong, Email: aitiantang83@126.com

## ABSTRACT

Mutation in V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) gene is the most common genetic event in thyroid cancer, particularly in papillary thyroid cancer (PTC). Recent investigations indicate that BRAF V600E gene mutation is closely related to the occurrence and development of PTC. Further, as an effective risk-predicting molecular marker for PTC, it can help surgeons make personalized treatment plan for PTC patients. Here, the authors present the recent progress involving the relationship between PTC and BRAF gene.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(5):675-679]

## KEYWORDS

Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Papillary; BRAF Gene; Review  
CLC number: R736.1

近年来, 甲状腺癌发病率的增长速度在我国迅速上升<sup>[1]</sup>, 而在美国位于人类恶性肿瘤的第1位<sup>[2]</sup>。

PTC 是甲状腺恶性肿瘤中最常见的组织病理类型, 超过 90%。正是 PTC 逐年增高的发病率导致了甲状腺癌发病率的增高, 其中以微小癌为主<sup>[2-3]</sup>。绝大多数的分化型甲状腺癌患者在接受手术和放射碘治疗后预后较好, 但其复发率仍高达 30%, 并有 8% 的病死率<sup>[4]</sup>。因此, 10 多年来学者们一直对甲状腺的致癌基因进行研究, 希望能够发现新颖而又有效的甲状腺癌的诊断方法和治疗手段。

研究证明, 参与甲状腺癌发生与发展的遗传学变化的分子机制主要是基因点突变和染色体

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (D201228);  
哈尔滨医科大学附属二院青年基金资助项目 (QN2012-07)。

收稿日期: 2013-09-05; 修订日期: 2013-10-24。

作者简介: 石臣磊, 哈尔滨医科大学附属第二临床医院主治医师, 主要从事甲状腺癌的诊断与治疗方面的研究。

通信作者: 秦华东, Email: aitiantang83@126.com

重排。大多数甲状腺癌的突变基因都位于丝裂原活化的蛋白激酶 (MAPK) 通路和磷脂酰肌醇 3-蛋白激酶 -Akt (PI3K-Akt) 通路中。BRAF 基因是 RET 和 RAS 的下游信号分子, 其编码的 B 型有丝分裂原激活的蛋白依赖性激酶 (BRAF) 是 MARK 信号通路的关键成分, 该信号通路调节细胞的生长、增殖和凋亡, 当其发生改变时则可能导致肿瘤形成。研究证明 BRAF 基因突变仅出现在 PTC 和 PTC 起源的未分化癌当中, 在其它的甲状腺恶性病理类型和良性疾病中没有被发现<sup>[5-6]</sup>, 超过 50% 的甲状腺恶性肿瘤的遗传学变化都位于 BRAF V600E 点突变<sup>[7-9]</sup>。本文将围绕 BRAF V600E 基因突变与 PTC 的临床及病理关系的最新研究进展进行介绍。

## 1 BRAF V600E 基因突变与 PTC 的关系

PTC 中最常见的遗传学改变主要是指发生在 RAS/BRAF/MARK 信号通路中的 BRAF 突变、RAS 突变、RET/PTC 重排, 其中 BRAF 突变的发生率最高<sup>[5-9]</sup>。研究证明, 上述任何一种遗传学事件的出现都可以导致甲状腺细胞癌变。Wan 等<sup>[10]</sup>指出 BRAF V600E 突变可通过激活 ERK1/2 的磷酸化过程, 使 BRAF 激酶活性比野生型增强 480 倍, 最终导致肿瘤的形成。其原因是 BRAF T1799 突变位点的胸腺嘧啶被腺嘌呤替代, 从而导致蛋白质产物中 600 位的赖氨酸 (V) 被谷氨酸 (E) 替代 (V600E)。V600E 氨基酸改变, 在 599 位的苏氨酸活化性磷酸化位点附近插入了一个负性调节残基, 影响了活化片段与结合 ATP 的 P 环的连接 (此连接在正常情况下维持着 BRAF 的非活化状态)<sup>[11]</sup>。

目前认为 BRAF V600E 激活 MAPK 信号通路在甲状腺癌的发生和发展中起主要作用。MAPK 信号通路的效应器激活是 PTC 发生、发展的早期分子生物学事件, 它能够引起细胞的异常增殖和分化, 最终恶变<sup>[12]</sup>。与其它的丝氨酸苏氨酸蛋白激酶一样, BRAF 在细胞外环境和细胞核之间起着连接作用, 可被多种生长因子及激素激活。生长因子与细胞表面的酪氨酸激酶受体结合, 使 2 个酪氨酸激酶受体发生二聚化, 同时它们的酪氨酸残基被磷酸化, 进而活化下游的 Grb-SOS 蛋白, 从而将受体所获得的信息转入到细胞内。SOS 接着活化下游

的 RAS 蛋白, 使 RAS-GDP 转变成 RAS-GTP, 后者再结合到 RAF 的 N 端, 此时 RAF 就会将信号传导给下游的 MEK1/2 和 ERK1/2 并导致其依次磷酸化, 最终激活 MAPK 信号通路, 导致核内转录因子及多种蛋白的磷酸化, 从而控制细胞的增殖、分化与瘤变<sup>[13-14]</sup>。

Hu 等<sup>[15]</sup>研究指出金属蛋白酶组织抑制因子 3 (TIMP3)、SLC5A8、死亡相关蛋白激酶 (DAPK) 和视黄酸受体  $\beta 2$  (RAR  $\beta 2$ ) 等肿瘤抑制基因的甲基化与 PTC 的 BRAF 基因突变关系密切。在诱发 BRAF 基因突变及形成 PTC 的侵袭性的过程中这些肿瘤抑制基因的沉默是十分重要的分子机制。PTC 的 BRAF 基因突变与基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的表达密切相关, 当这些 MMP 失表达时会极大程度的降低 PTC 的腺外侵袭性<sup>[16]</sup>。放射碘的吸收和聚集需要依靠基膜中的钠碘同向转运体 (sodium/iodide symporter, NIS) 将血液中的碘转运到细胞内。NIS 的损伤、甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白等其它的碘的新陈代谢基因损伤与 PTC 的 BRAF 基因突变密切相关<sup>[17]</sup>。Xing 等<sup>[18]</sup>最新的研究指出 BRAF 突变可以通过甲基化的形式使抑癌基因沉默, 最终导致 PTC 病灶摄碘能力下降, 使 PTC 恶性程度增加, 最终导致 PTC 病死率增加, 同时指出如何运用 BRAF V600E 基因来控制 PTC 患者的死亡风险仍有待进一步研究。

## 2 BRAF V600E 基因突变与 PTC 的临床病理关系

研究证明 BRAF V600E 基因突变与甲状腺癌高危的临床病理关系、肿瘤的复发及放射碘治疗的敏感性降低关系密切。传统的影响甲状腺癌恶性度的高危因素包括高龄、男性、较大肿瘤直径、腺外侵及、局部淋巴结转移、远处转移和高级别的病理分期。多项研究证明 BRAF 基因突变能够显著的增加肿瘤的腺外侵及、淋巴结转移和 TNM 分期<sup>[19-21]</sup>。Lupi 等<sup>[20]</sup>的研究结果指出伴随 BRAF 基因突变的 PTC 病灶的腺外侵及、淋巴结转移和高级别的 TNM 分期风险是未突变患者的 1.5~2.1 倍。Frasca 的研究组<sup>[16]</sup>采用多元回归分析甲状腺癌的高危影响因素, 在调整年龄、性别、生活环境、肿瘤大小、多病灶、

病理亚型之后, BRAF 基因突变仍然是影响肿瘤腺外侵及、淋巴结转移和高级别的 TNM 分期的独立因素。即使患者的 TNM 分期为较早 I 和 II 期, BRAF 基因突变仍是影响 PTC 复发的重要因素<sup>[18, 19, 22]</sup>。对于预后较好微小乳头状癌(直径 <1 cm), 虽然 BRAF 突变率相对较低, 但其预测肿瘤恶性程度及不良预后的作用更为突出, 最显著的是大多数肿瘤的直径更容易扩大<sup>[22]</sup>。但是, 仍然有研究指出 BRAF 突变与 PTC 不良的临床病理特征无显著关系<sup>[23-24]</sup>。这种结果可能与研究样本例数、统计标准和肿瘤临床病理分级不同有关, 有待进一步将研究。

在许多欧美国家, 甲状腺全切或甲状腺近全切除术后给予放射性碘治疗是部分甲状腺癌患者的标准化治疗方案<sup>[25-26]</sup>。对于高危 PTC 患者, 放射碘治疗预防复发和死亡的作用已经得到证实。但对于低危患者, 其作用还存在争议<sup>[27]</sup>。最近, Pelttari 等<sup>[28]</sup>针对 TNM 分期为 I、II 期的 PTC 患者长达 16 年的随访研究指出, 初次治疗采取甲状腺全切及放射碘治疗, PTC 的复发与 BRAF 基因突变无明显统计学关系。Durante 等<sup>[29]</sup>认为 BRAF 基因突变能够引起钠钾同向转运体表达下降和膜定位障碍, 造成 PTC 病灶摄碘能力降低。因此, 给予伴随 BRAF 基因突变的 PTC 患者更加激进初期治疗能够显著地降低肿瘤的复发率。同时, Ricarte-Filho 等<sup>[30]</sup>的研究证明 BRAF 基因突变能够导致甲状腺癌放射性碘抵抗和肿瘤侵袭性增强, 最终使放射碘治疗剂量增加。综上推测, BRAF 基因突变可以作为预测甲状腺癌放射性碘治疗疗效的指标, 并指导临床进行放射碘治疗。

### 3 BRAF V600E 突变基因—甲状腺癌诊疗的新型分子标记物

目前, 细针穿刺细胞学检查(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)是术前从分子水平诊断甲状腺肿瘤性质的金标准。术前检测 BRAF, RAS, RET/PTC 和 PAX8/PPAR $\gamma$  等分子标记物有助于提高甲状腺肿瘤的术前诊断率, 尤其是对于一些病理分析难以确定性质的甲状腺结节<sup>[31-32]</sup>。FNAB 不能确定的结果约占全部的 10%~15%, 主要包括不确定的滤泡病变、滤泡状和嗜酸细胞性肿瘤

及可疑恶性肿瘤 3 种类型<sup>[33]</sup>。Melck 等<sup>[34]</sup>研究指出检测 FNAB 组织中的 BRAF 突变基因能够有效地提高 PTC 的术前穿刺的敏感性和准确率。其中, 敏感性、特异性、阴性预测价值和阳性预测价值分别为 15%~84%, 97.3%~100%, 17.9%~93.6%, 95.7%~100%。已经证明, 术前了解 BRAF 基因的突变情况可以更好的帮助外科医生为患者制定更加适合的治疗策略<sup>[35-36]</sup>。例如, 在切除范围方面: 甲状腺全切或者次全切, 清扫颈部淋巴结或者不清扫。在术后放射碘治疗方面: 较低剂量或者是相对较大剂量。在术后 TSH 水平抑制方面: 也可考虑根据 BRAF 突变情况控制在较低或者是相对高一些的水平上, 但这方面还缺乏足够的转化医学研究。因此, 针对不同的患者制定相应个性化的治疗策略应该是未来研究的重点方向。

BRAF 突变基因能过激活 BRAF 激酶并进一步活化在 PTC 形成过程中起决定性作用的 MAPK 通路。MAPK 信号通路在甲状腺肿瘤形成中的分子机制的阐明为进一步研究 BRAF 基因奠定了基础<sup>[37]</sup>。通过使用某种药物抑制 MAPK 通路的异常激活将成为治疗甲状腺癌的新途径。目前, 包括索拉菲尼、PLX4032、RAF265、PLX4720 和 XL281 等 BRAF 基因的分子抑制剂已经先后投入临床试验, 但疗效各异<sup>[38]</sup>。事实上, 在 BRAF 基因突变发生率较高的黑色素瘤的临床试验中索拉菲尼和 PLX4032 对 BRAF 基因突变的抑制效果已取得振奋人心的结果<sup>[39-40]</sup>。体内和体外实验都证明了这些药物能够抑制细胞的增殖、活性和侵袭性。研究指出选择性的抑制药物 PLX4032 对于伴有 BRAF 突变 PTC 细胞有明显的抑制癌细胞增殖的作用<sup>[41]</sup>。但是, PLX4032 不能完全抑制下游 ERK 的活化。而且, 最近研究表明 BRAF 基因能够激活 MEK 活化过程中独有的核因子  $\kappa$ B<sup>[42]</sup>, 这为未来 MAPK 通路发病机制的研究指出了一个新的方向。最新的研究指出索拉菲尼能够使 25% 的甲状腺未分化癌患者的病情控制稳定, 并且药物毒性也在可控范围内<sup>[43]</sup>。虽然越来越多的 BRAF V600E 突变基因的选择性通路抑制剂陆续被应用于临床试验, 但这些抑制剂本身就有毒性, 有致第二肿瘤发生的可能。而且, 临床药效及耐药性仍然是学术界共同的难题。

综上所述, BRAF V600E 基因突变在 PTC 的发生、发展中起着关键作用, 而且能够有效的预测



PTC 的不良预后。因此, 仍需进一步探索 BRAF 基因突变致病的分子机制并开发高效价的分子靶向治疗药物。而且, 如何将这个特异的分子标志物加入甲状腺癌的 TNM 分期和复发危险度分层将是未来研究的重要方向。目前研究的局限性在于依据 BRAF 基因突变来指导 PTC 临床治疗的相关理论依然是推断性的, 缺乏有指导性的前瞻性临床研究, 这有待于科研人员和专科医生的进一步努力。

### 参考文献

- [1] 罗胜兰, 俞敏, 龚巍巍. 甲状腺癌的流行现状及其危险因素[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 14(4):317-322.
- [2] 石臣磊, 石铁锋, 吴佳奇, 等. 桥本甲状腺炎对乳头状甲状腺癌颈淋巴结转移的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(5):580-584.
- [3] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002[J]. JAMA, 2006, 295(18):2164-2167.
- [4] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer[J]. Am J Med, 1994, 97(5):418-428.
- [5] Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2005, 12(2):245-262.
- [6] Liu D, Liu Z, Condouris S, et al. BRAF V600E maintains proliferation, transformation, and tumorigenicity of BRAF-mutant papillary thyroid cancer cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(6): 2264-2271.
- [7] Tang KT, Lee CH. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications[J]. J Chin Med Assoc, 2010, 73(3):113-128.
- [8] O'Neill CJ, Bullock M, Chou A, et al. BRAF(V600E) mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patients with papillary thyroid cancer[J]. Surgery, 2010, 148(6):1139-1145.
- [9] Salvatore G, De Falco V, Salerno P, et al. BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(5):1623-1629.
- [10] Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF[J]. Cell, 2004, 116(6):855-867.
- [11] Michaloglou C, Vredeveld LC, Mooi WJ, et al. BRAF(E600) in benign and malignant human tumours[J]. Oncogene, 2008, 27(7):877-895.
- [12] Giordano TJ, Kuick R, Thomas DG, et al. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis[J]. Oncogene, 2005, 24(44):6646-6656.
- [13] Vasko V, Espinosa AV, Scouten W, et al. Gene expression and functional evidence of epithelial-to-mesenchymal transition in papillary thyroid carcinoma invasion[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(8):2803-2808.
- [14] Nucera C, Lawler J, Parangi S. BRAF(V600E) and microenvironment in thyroid cancer: a functional link to drive cancer progression[J]. Cancer Res, 2011, 71(7):2417-2422.
- [15] Hu S, Liu D, Tufano RP, et al. Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer[J]. Int J Cancer, 2006, 119(10):2322-2329.
- [16] Frasca F, Nucera C, Pellegriti G, et al. BRAF(V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2008, 15(1):191-205.
- [17] Oler G, Cerutti JM. High prevalence of BRAF mutation in a Brazilian cohort of patients with sporadic papillary thyroid carcinomas: correlation with more aggressive phenotype and decreased expression of iodide-metabolizing genes[J]. Cancer, 2009, 115(5):972-980.
- [18] Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer[J]. JAMA, 2013, 309(14):1493-1501.
- [19] Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(12):6373-6379.
- [20] Lupi C, Giannini R, Ugolini C, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(11):4085-4090.
- [21] Kim SJ, Lee KE, Myong JP, et al. BRAF V600E mutation is associated with tumor aggressiveness in papillary thyroid cancer[J]. World J Surg, 2012, 36(2):310-317.
- [22] Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Both BRAF V600E mutation and older age ( $\geq 65$  years) are associated with recurrent papillary thyroid cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(13):3566-3571.
- [23] Kim TY, Kim WB, Song JY, et al. The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 63(5):588-593.
- [24] Liu RT, Chen YJ, Chou FF, et al. No correlation between BRAFV600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas in Taiwan[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 63(4):461-466.
- [25] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM,

- et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):1167-1214.
- [26] Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Differentiated thyroid cancer:ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(Suppl 4):143-146.
- [27] Chow SM, Law SC, Chan JK, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality[J]. *Cancer*, 2003, 98(1):31-40.
- [28] Peltari H, Schalin-Jäntti C, Arola J, et al. BRAF V600E mutation does not predict recurrence after long-term follow-up in TNM stage I or II papillary thyroid carcinoma patients[J]. *APMIS*, 2012, 120(5):380-386.
- [29] Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2840-2843.
- [30] 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.
- [31] Theoharis C, Roman S, Sosa JA. The molecular diagnosis and management of thyroid neoplasms[J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(1):35-41.
- [32] 刘剑鸣, 王志明, 李新营. 甲状腺癌分子生物学的研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(5):564-568.
- [33] Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference[J]. *Diagn Cytopathol*, 2008, 36(6):425-437.
- [34] Melck AL, Yip L, Carty SE. The utility of BRAF testing in the management of papillary thyroid cancer[J]. *Oncologist*, 2010, 15(12):1285-1293.
- [35] 黄伟, 吴高松. 甲状腺癌相关 BRAF 基因研究的新进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(5):559-563.
- [36] Dutenhefner SE, Marui S, Santos AB, et al. BRAF, a tool in the decision to perform elective neck dissection?[J]. *Thyroid*, 2012.[Epub ahead of print]
- [37] Saji M, Ringel MD. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 321(1):20-28.
- [38] Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2009, 283(2):125-134.
- [39] Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(29):4714-4719.
- [40] Smalley KS. PLX-4032, a small-molecule B-Raf inhibitor for the potential treatment of malignant melanoma[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11(6): 699-706.
- [41] Salerno P, De Falco V, Tamburrino A, et al. Cytostatic activity of adenosinetriphosphate-competitive kinase inhibitors in BRAF mutant thyroid carcinoma cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1):450-455.
- [42] Bommarito A, Richiusa P, Carissimi E, et al. BRAFV600E mutation, TIMP-1upregulation, and NF-kappaB activation: closing the loop on the papillary thyroid cancer trilogy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(6):669-685.
- [43] Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5):600-604.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 石臣磊, 秦华东. 乳头状甲状腺癌与 BRAF 基因相关性的研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(5):675-679. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.023

**Cite this article as:** SHI CL, QIN HD. Relationship between papillary thyroid carcinoma and BRAF gene: recent progress [J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(5):675-679. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.023