



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.11

文章编号: 2095-1264(2022)01-0069-08

分化型甲状腺癌中 KRAS、BRAF^{V600E} 基因突变与 ¹³¹I 放射治疗耐受的关系

张怡¹, 杨雷^{1*}, 雷学芬², 李洪勋¹, 王丽娟¹

(昆明医科大学第二附属医院¹核医学科, ²肿瘤科, 云南昆明, 650101)

摘要: **目的** 探讨分化型甲状腺癌(DTC)中鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)、鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体B(BRAF)基因突变与¹³¹I放射治疗耐受的相关性。**方法** 回顾性收集2010年3月—2015年6月于我院接受甲状腺全切除术及术后行¹³¹I放射治疗的219例DTC患者的临床资料和病理组织样本,根据患者对¹³¹I放射治疗的耐受情况分为耐受组和敏感组,检测病理组织样本中KRAS和BRAF^{V600E}基因的突变情况。**结果** 耐受组年龄≥45岁、甲状腺滤泡状癌(FTC)、远处转移及转移灶≥1 cm的患者比例显著高于敏感组,差异有统计学意义($P<0.05$)。KRAS基因突变在FTC中发生率较高,BRAF^{V600E}基因突变在甲状腺乳头状癌(PTC)中发生率较高;此外,KRAS和BRAF^{V600E}基因突变均与原发肿瘤最大直径、AJCC TNM分期、淋巴结转移、腺外侵犯、远处转移及转移灶大小有关($P<0.05$)。耐受组KRAS和BRAF^{V600E}基因突变的发生率均显著高于敏感组($P<0.05$)。年龄≥45岁、转移灶≥1 cm、KRAS和BRAF^{V600E}基因突变是DTC患者¹³¹I放射治疗耐受的独立预测因素($P<0.05$)。耐受组5年生存率显著低于敏感组,KRAS突变型患者5年生存率显著低于野生型患者,BRAF^{V600E}突变型患者5年生存率显著低于野生型患者,耐受组KRAS、BRAF^{V600E}突变型患者5年生存率均显著低于野生型患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** KRAS基因和BRAF^{V600E}基因突变是导致DTC患者¹³¹I放射治疗耐受的独立危险因素,且对患者的预后评估具有重要意义。

关键词: 分化型甲状腺癌; KRAS; BRAF^{V600E}; 基因突变; ¹³¹I放射治疗耐受

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A

Relationship between KRAS and BRAF^{V600E} gene mutations and ¹³¹I radiotherapy tolerance in differentiated thyroid carcinoma

ZHANG Yi¹, YANG Lei^{1*}, LEI Xuefen², LI Hongxun¹, WANG Lijuan¹

(¹ Nuclear Medicine Department, ² Oncology Department, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650101, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of ¹³¹I radiotherapy tolerance with mutations of Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) and v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF) genes in differentiated thyroid cancer (DTC). **Methods** The clinical data and pathological tissue samples of 219 patients with DTC who received total thyroidectomy and postoperative ¹³¹I radiotherapy in our hospital between March 2010 and June 2015 were collected retrospectively. Patients were divided into the tolerant group and the sensitive group according to their tolerance to ¹³¹I radiotherapy. KRAS and BRAF^{V600E} mutations of the pathological tissue samples were detected. **Results** The proportion of patients with age≥45 years, follicular thyroid carcinoma (FTC), distant metastasis and metastatic lesion ≥ 1 cm in the tolerant group was higher than that of the sensitive group ($P<0.05$). KRAS mutation had a high incidence in FTC, while BRAF^{V600E} mutation had a high incidence in papillary thyroid carcinoma (PTC). In addition, both KRAS and BRAF^{V600E} mutation were associated with

作者简介:张怡,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:影像医学与核医学。

*通信作者:杨雷,男,副主任医师,研究方向:影像医学与核医学。

the largest diameter of primary tumor, AJCC TNM stage, lymph node metastasis, extraglandular invasion, distant metastasis and the size of metastatic lesions ($P < 0.05$). The incidence of KRAS and BRAF^{V600E} mutations in the tolerant group was higher than that in the sensitive group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Age ≥ 45 years, the size of metastatic lesion ≥ 1 cm, KRAS or BRAF^{V600E} mutation were independent predictors of ¹³¹I radiotherapy tolerance in DTC patients ($P < 0.05$). The 5-year survival rate was lower respectively in the tolerant group, KRAS mutation group, BRAF^{V600E} mutation group, subgroup with KRAS mutation in tolerant group and subgroup with BRAF^{V600E} mutation in tolerant group ($P < 0.05$). **Conclusion** KRAS gene and BRAF^{V600E} gene mutation were independent risk factors for ¹³¹I radiotherapy tolerance in patients with DTC, and had important significance for the prognosis assessment of patients with DTC.

Keywords: Differentiated thyroid carcinoma; KRAS; BRAF^{V600E}; Gene mutation; ¹³¹I radiotherapy tolerance

前言

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)均为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),在甲状腺癌中约占 95%。尽管 DTC 的发病率高,但恶性程度低、病情进展缓慢、病程较长,因此,大部分患者在接受规范化手术切除后行 ¹³¹I 放射治疗以及甲状腺激素替代抑制疗法均可取得较好的预后。然而,临床发现不同患者肿瘤的异质性导致 ¹³¹I 放射治疗的效果有所不同,甚至可能产生耐受性。相关资料统计显示,约 57.4% 的 DTC 患者存在 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)突变,且该突变不利于预后^[1];约 45% 的 PTC 患者存在鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)突变,且该突变与甲状腺癌的侵袭性关系密切^[2]。目前,有关 KRAS、BRAF^{V600E} 突变与 DTC 患者术后 ¹³¹I 放射治疗耐受性关系的报道较为少见或存在争议。因此,本研究通过检测手术切除 DTC 组织中 KRAS、BRAF^{V600E} 基因的突变情况,旨在探讨其与 ¹³¹I 放射治疗耐受性的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2010 年 3 月—2015 年 6 月于我院接受甲状腺全切除术及术后行 ¹³¹I 放射治疗的 219 例 DTC 患者的临床资料和病理组织样本。纳入标准:①所有患者均为初发且未接受过任何相关治疗;②均经影像学和组织病理学检查确诊为 DTC;③组织标本均于液氮中妥善冷冻保存;④参照《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》^[3],术后有 ¹³¹I 放射治疗的适应证;⑤无甲状腺相关疾病史,未服用过任何甲状腺素及相关药物;⑥既往无

其它慢性疾病史;⑦临床病历资料完整,包含本研究所需检查项目以及完善可靠的随访记录;⑧患者及家属均签署知情同意书。排除标准:①治疗过程中出现不可预料或不可控的变化,以及与原发疾病无关的症状;②有吸烟、酗酒及吸毒史;③妊娠期或哺乳期妇女。本研究已获我院医学伦理委员会审核批准。

1.2 手术方式 所有患者均接受甲状腺全切除术。患者取平卧位,全身麻醉后行气管插管,垫高患者肩部使头部后仰,颈部常规消毒铺巾。于胸骨上方顺皮肤纹理作一弧形切口,将颈前肌群和胸锁乳突肌游离,充分暴露甲状腺组织,分离并切断甲状腺悬韧带,紧贴甲状腺上极切断上血管后进行结扎,显露并原位保留下甲状旁腺,若甲状腺肿块较大,可结扎上下动静脉及中静脉,并完全暴露甲状腺后背侧,对喉返神经进行全程显露和保护,完整切除甲状腺及峡部,迅速将切除组织冷冻保存。清扫区域内淋巴结,冲洗创面,彻底止血并留置引流管,逐层缝合。

1.3 ¹³¹I 放射治疗 术后 1 个月内,¹³¹I 治疗前保持低碘饮食,至促甲状腺激素 $> 30 \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,避免使用胺碘酮等药物及含碘造影剂,并对患者进行辐射安全防护指导。①肿瘤为非侵袭型组织学亚型,未侵犯周围组织和血管;肉眼可见的肿瘤彻底被清除;无局部或远处转移;清甲后全身碘显像未发现甲状腺床以外的碘摄取,均属于低危 DTC 患者,需行清甲治疗,一次性空腹口服碘(¹³¹I)化钠口服溶液(成都中核高通同位素股份有限公司,国药准字 H10983121),剂量 1.11~3.7 GBq(30~100 mCi)。②肿瘤为侵袭型组织学类型,或有血管侵犯;初次手术后病理可见肿瘤侵犯甲状腺周围软组织;颈淋巴结转移或清甲后全身碘显像发现有异常放射性摄取,均为中危 DTC 患者。③有甲状腺癌家族史;肉眼可见肿瘤侵犯周围组织或器官;伴有远处转移;肿瘤

未完整切除而有残留;血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平在全甲状腺切除后仍较高,则属于高危DTC患者。中、高危DTC患者¹³¹I剂量为3.7~7.4 GBq(100~200 mCi)。1周后行全身显像检查,¹³¹I治疗后3 d开始服用左旋甲状腺素,3个月后复查,若需重复治疗,根据患者身体状况间隔3~12个月再行治疗。

1.4 ¹³¹I放射治疗耐受评价 规范化¹³¹I放射治疗后3个月仍转移、复发或病灶进展的DTC患者,出现以下症状之一即可认为¹³¹I放射治疗耐受:甲状腺床外的DTC转移灶不摄取碘;以往摄碘能力强的病灶在¹³¹I放射治疗后失去摄取碘元素的能力;仅部分DTC转移灶可以摄碘,其它转移灶不能;尽管转移灶摄碘能力较强,但仍发生进展。¹³¹I放射治疗敏感包括以下两种情况:①¹³¹I放射治疗后3个月,全身显像和影像学检查示原发灶和转移灶均消失、血清Tg持续<2 ng·mL⁻¹为治愈;②原发灶缩小、转移灶缩小且数量减少、Tg降低为好转。

1.5 KRAS和BRAF^{V600E}基因突变检测 采用试剂盒 MagMAX™-96 DNA Multi-Sample Kit(Invitrogen™, 货号4413021),严格按照说明书提取DTC组织样本中的基因组DNA,经ND-8000超微量分光光度计测定,保证 $1.7 < OD_{260} / OD_{280} < 2.1$ 且浓度调整为100 ng·μL⁻¹。采用PCR方便试剂盒(江苏凯基,货号KGA1341)分别扩增KRAS和BRAF^{V600E}基因,KRAS引物上游:5'-GGCTGCAAAATGACTGA-3',下游:5'-GTCCTGCACCAGTAATATGC-3';BRAF^{V600E}引物上游:5'-TAAACTCTTCATAATGCTTGCTC-3',下游:5'-AGCCTCAATTCTTACCATCCAC-3'。将PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳,采用PCR产物和DNA片段回收试剂盒(江苏凯基,货号KGA2850)严格参照说明书进行纯化回收,将回收的PCR产物送至上海生工测序。

1.6 临床和随访资料收集 通过患者病历收集性别、年龄以及肿瘤病理参数等临床资料。结合患者病历复查资料并通过电话随访收集患者复发、转移及生存等预后信息,随访终点为患者死亡或至5年随访时间结束。参照美国癌症联合委员会甲状腺癌分期系统(第7版)进行分期。

1.7 统计学方法 采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析。计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验;DTC患者¹³¹I放射治疗耐受的影响因素采用Logistic多因素回归分析;组间生存率比较采用GraphPad

Prism软件的Log-rank(Mantel-Cox)检验,Kaplan-Meier绘制生存曲线。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹³¹I放射治疗耐受组和敏感组患者的临床病理学特征 根据患者对¹³¹I放射治疗的耐受情况分为耐受组和敏感组。两组患者的性别、原发肿瘤最大直径、AJCC TNM分期、淋巴结转移及腺外侵犯比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。耐受组年龄 ≥ 45 岁、FTC、远处转移、转移灶 ≥ 1 cm、治疗次数 > 2 次及随访时间 < 3 年的患者比例均显著高于敏感组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 KRAS、BRAF^{V600E}基因突变型和野生型患者的临床病理学特征 KRAS、BRAF^{V600E}基因突变型和野生型患者的年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。KRAS基因突变在FTC中发生率较高,BRAF^{V600E}基因突变在PTC中发生率较高;此外,KRAS和BRAF^{V600E}基因突变均与原发肿瘤最大直径、AJCC TNM分期、淋巴结转移、腺外侵犯、远处转移、转移灶大小、治疗次数及随访时间有关($P < 0.05$)(表2)。

2.3 ¹³¹I放射治疗耐受组和敏感组患者KRAS、BRAF^{V600E}基因突变情况 耐受组KRAS基因突变发生率为85.29%、敏感组为43.71%。耐受组BRAF^{V600E}基因突变发生率为91.18%、敏感组为29.14%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.4 DTC患者¹³¹I放射治疗耐受的影响因素分析 将所有临床病理参数作为自变量并进行赋值。年龄: ≥ 45 岁=1, < 45 岁=0;性别:男=1,女=0;病理类型:FTC=1,PTC=0;原发肿瘤最大直径: > 4 cm=1, ≤ 4 cm=0;AJCC TNM分期:III-IV期=1;I-II期=0;淋巴结转移:是=1,否=0;腺外侵犯:是=1,否=0;远处转移:是=1,否=0;转移灶大小: ≥ 1 cm=1, < 1 cm=0;治疗次数: > 2 次=1, ≤ 2 次=0;随访时间 ≥ 3 年=1, < 3 年=0;KRAS基因突变:是=1,否=0;BRAF^{V600E}基因突变:是=1,否=0。以¹³¹I放射治疗耐受作为因变量,Logistic多因素回归分析显示,年龄 ≥ 45 岁、转移灶 ≥ 1 cm、治疗次数 > 2 次、随访时间 < 3 年、KRAS基因突变及BRAF^{V600E}基因突变是DTC患者¹³¹I放射治疗耐受的独立预测因素($P < 0.05$)(表4)。

2.5 KRAS、BRAF^{V600E}对DTC患者的预后价值 219例DTC患者的5年总生存率为81.74%,其中,敏

表 1 ¹³¹I 放射治疗耐受组和敏感组患者的临床病理学特征

Tab. 1 Clinicopathological characteristics of patients in the ¹³¹I radiotherapy tolerant group and the sensitive group

临床病理参数	例数	敏感组(n=151)	耐受组(n=68)	χ^2	P
年龄/岁				9.999	0.002
≥45	130	79(52.32)	51(75.00)		
<45	89	72(47.68)	17(25.00)		
性别				0.230	0.632
男	66	44(29.14)	22(32.35)		
女	153	107(70.86)	46(67.65)		
病理类型				10.589	0.001
PTC	166	124(82.12)	42(61.76)		
FTC	53	27(17.88)	26(38.24)		
原发肿瘤最大直径/cm				2.648	0.104
>4	32	26(17.22)	6(8.82)		
≤4	187	125(82.78)	62(91.18)		
AJCC TNM 分期				1.204	0.272
I – II	120	79(52.32)	41(60.29)		
III – IV	99	72(47.68)	27(39.71)		
淋巴结转移				0.017	0.898
是	127	88(58.28)	39(57.35)		
否	92	63(41.72)	29(42.65)		
腺外侵犯				0.091	0.763
是	145	99(65.56)	46(67.65)		
否	74	52(34.44)	22(32.35)		
远处转移				125.085	0.000
是	69	12(7.95)	57(83.82)		
否	150	139(92.05)	11(16.18)		
转移灶大小/cm				48.643	0.000
≥1	65	23(15.23)	42(61.76)		
<1	154	128(84.77)	26(38.24)		
治疗次数				88.310	0.000
>2	73	20(13.25)	53(77.94)		
≤2	146	131(86.75)	15(22.06)		
随访时间/年				7.717	0.005
≥3	205	146(96.69)	59(86.76)		
<3	14	5(3.31)	9(13.24)		

敏感组患者 5 年生存率为 90.07%，耐受组患者为 63.24%，差异有统计学意义($\chi^2=13.763, P=0.000$)；KRAS 野生型患者 5 年生存率为 88.42%，突变型患者为 76.61%，差异有统计学意义($\chi^2=5.024, P=0.025$)；BRAF^{V600E} 野生型患者 5 年生存率为 87.61%，突变型患者为 75.47%，差异有统计学意义($\chi^2=5.399, P=0.020$)。

敏感组 KRAS 野生型患者 5 年生存率为 100%，突变型患者为 96.97%；耐受组 KRAS 野生型患者 5 年生存率为 80%，突变型患者为 37.93%，与前三组相比，差异均有统计学意义($\chi^2=103.823, P=0.000$)。敏感组 BRAF^{V600E} 野生型患者 5 年生存率为 100%，突变型患者为 97.73%；耐受组 BRAF^{V600E} 野生型患者为

表 2 KRAS、BRAF^{V600E} 基因突变和非突变患者的临床病理学特征[例(%)]

Tab. 2 Clinicopathological features of KRAS and BRAF^{V600E} gene mutation and non-mutation patients [n (%)]

临床病理参数	例数	KRAS				BRAF ^{V600E}			
		野生型(n=95)	突变型(n=124)	χ^2	P	野生型(n=113)	突变型(n=106)	χ^2	P
年龄				0.012	0.913			0.065	0.800
≥45 岁	130	56(58.95)	74(59.68)			68(60.18)	62(58.49)		
<45 岁	89	39(41.05)	50(40.32)			45(39.82)	44(41.51)		
性别				0.035	0.851			0.000	0.987
男	66	28(29.47)	38(30.65)			34(30.09)	32(30.19)		
女	153	67(70.53)	86(69.35)			79(69.91)	74(69.81)		
病理类型				10.116	0.001			9.287	0.002
PTC	166	82(86.32)	84(67.74)			76(67.26)	90(84.91)		
FTC	53	13(13.68)	40(32.26)			37(32.74)	16(15.09)		
原发肿瘤最大直径				11.753	0.001			16.191	0.000
>4 cm	32	5(5.26)	27(21.77)			6(5.31)	26(24.53)		
≤4 cm	187	90(94.74)	97(78.23)			107(94.69)	80(75.47)		
AJCC TNM 分期				62.882	0.000			39.327	0.000
I-II	120	81(85.26)	39(31.45)			85(75.22)	35(33.02)		
III-IV	99	14(14.74)	85(68.55)			28(24.78)	71(66.98)		
淋巴结转移				73.769	0.000			61.087	0.000
是	127	24(25.26)	103(83.06)			37(32.74)	90(84.91)		
否	92	71(74.74)	21(16.94)			76(67.26)	16(15.09)		
腺外侵犯				79.340	0.000			42.548	0.000
是	145	32(33.68)	113(91.13)			52(46.02)	93(87.74)		
否	74	63(66.32)	11(8.87)			61(53.98)	13(12.26)		
远处转移				37.744	0.000			47.199	0.000
是	69	9(9.47)	60(48.39)			12(10.62)	57(53.77)		
否	150	86(90.53)	64(51.61)			101(89.38)	49(46.23)		
转移灶大小				43.885	0.000			44.502	0.000
≥1 cm	65	6(6.32)	59(47.58)			11(9.73)	54(50.94)		
<1 cm	154	89(93.68)	65(52.42)			102(90.27)	52(49.06)		
治疗次数				29.150	0.000			38.624	0.000
>2 次	73	13(13.68)	60(48.39)			16(14.16)	57(53.77)		
≤2 次	146	82(86.32)	64(51.61)			97(85.84)	49(46.23)		
随访时间				5.154	0.023			5.451	0.020
≥3 年	205	93(97.89)	112(90.32)			110(97.35)	95(89.62)		
<3 年	14	2(2.11)	12(9.68)			3(2.65)	11(10.38)		

表 3 ¹³¹I 放射治疗耐受组和敏感组患者 KRAS、BRAF^{V600E} 基因的突变情况[例(%)]

Tab. 3 KRAS and BRAF^{V600E} gene mutations in the tolerant group and the sensitive group [n (%)]

组别	KRAS		BRAF ^{V600E}	
	野生型(n=95)	突变型(n=124)	野生型(n=113)	突变型(n=106)
敏感组(n=151)	85(56.29)	66(43.71)	107(70.86)	44(29.14)
耐受组(n=68)	10(14.71)	58(85.29)	6(8.82)	62(91.18)
r		33.012		72.253
P		0.000		0.000

表 4 ¹³¹I 放射治疗耐受的影响因素分析

Tab. 4 Analysis of influencing factors of ¹³¹I radiotherapy tolerance

影响因素	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄	0.957	0.836	2.719	0.012	2.329	1.208~3.745
性别	0.692	0.471	1.685	0.173	1.762	0.425~2.187
病理类型	1.146	0.729	2.322	0.081	1.358	0.263~2.749
原发肿瘤最大直径	1.752	0.863	3.598	0.324	2.434	0.548~3.672
AJCC TNM 分期	0.815	0.642	2.153	0.167	1.526	0.975~2.183
淋巴结转移	0.736	0.557	1.479	0.256	1.319	0.638~1.965
腺外侵犯	1.245	0.992	1.628	0.091	2.285	0.214~4.036
远处转移	1.196	0.739	2.542	0.083	1.356	0.263~2.749
转移灶大小	1.672	1.258	2.431	0.008	3.025	2.816~4.594
治疗次数	1.835	3.047	1.692	0.013	2.536	1.439~3.768
随访时间	-0.936	1.261	2.038	0.022	0.625	0.163~0.947
KRAS 基因突变	2.748	2.535	3.916	0.001	2.804	1.541~4.625
BRAF ^{V600E} 基因突变	3.534	2.976	4.285	0.000	4.363	2.806~5.519

83.33%, 突变型患者为 38.71%, 与前三组相比, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=108.340, P=0.000$) (图 1)。

3 讨论

目前, 给予不同剂量的 ¹³¹I 放射治疗是晚期 DTC 患者术后的主要治疗方式。¹³¹I 不仅可清除手术残留肿瘤组织, 还能清除转移灶, 甚至在不明确有无病灶时进行辅助治疗。然而临床发现, 不少 DTC 患者对 ¹³¹I 放射治疗无明显反应, 甚至产生耐受性。年龄被广泛认为是影响甲状腺癌患者预后的危险因素。本研究结果显示, ¹³¹I 放射治疗耐受组 ≥ 45 岁的患者比例明显高于敏感组, 与既往文献报道一致^[4]。

低龄患者往往病程较短、肿瘤恶性程度较低、免疫力较好, 使得机体对辐射所致伤害的修复和耐受能力增强, ¹³¹I 放射治疗的敏感性较高。越来越多资料显示, 接受规范化治疗的多数 DTC 患者均获得了良好预后, 但仍有约 23% 的患者出现远处转移, 其中约 1/3 的患者发展为碘难治性 DTC^[5]。因此, 远处转移 DTC 患者发生碘耐受的机制成为近年来国内外学者关注的热点。在 DTC 的两种常见病理类型中, PTC 较多见但远处转移率低, FTC 较少见但更容易发生远处转移, 且恶性程度高。多项研究表明, DTC 的病理类型、远处转移及转移灶大小是影响 ¹³¹I 放射治疗效果的重要因素^[6], 而本研究结果佐证了

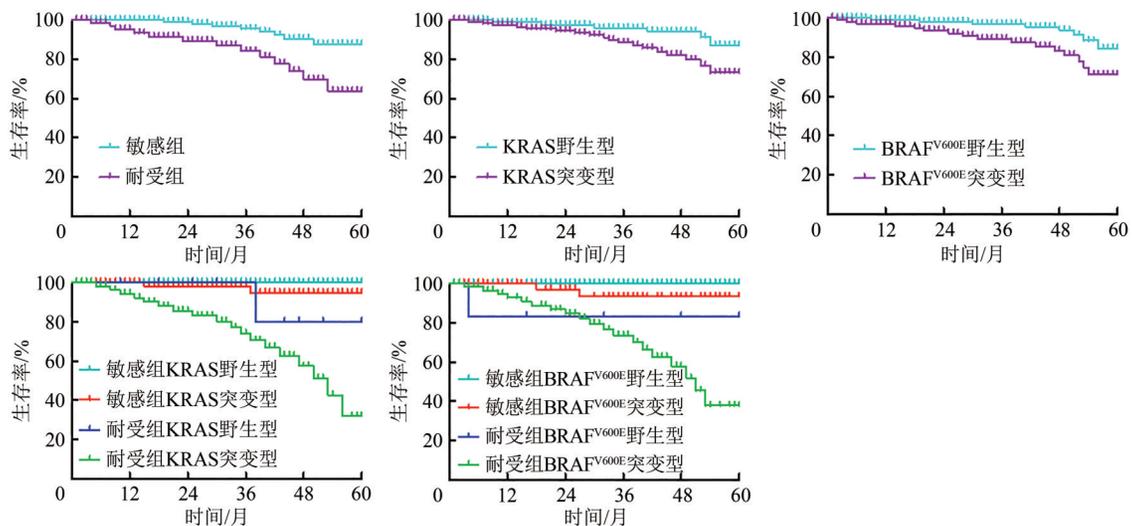


图 1 KRAS、BRAF^{V600E} 对 DTC 患者的预后价值

Fig. 1 Prognostic value of KRAS and BRAF^{V600E} for DTC patients

上述结论。分析其原因,远处转移灶细胞失分化程度高,形态和功能发生退行性改变,浓聚碘的能力降低甚至丧失;FTC 本身易发生远处转移,且有学者发现 FTC 细胞中钠碘同向转运体(sodium iodide symporter, NIS)表达水平明显降低,进而导致其摄取碘的能力下降;转移灶越大,肿瘤细胞的增殖能力越强,同时发生去分化改变,加之缺氧抵抗反应,最终丧失摄碘特性。

原癌基因 KRAS 是鼠类肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma viral oncogene, RAS) 基因家族成员之一,而 BRAF 基因是其下游关键作用因子。有报道称,在 DTC 中,KRAS 突变主要与滤泡结构关系密切,因此 KRAS 在 FTC 中的突变率明显高于 PTC,而 PTC 中滤泡亚型肿瘤 KRAS 突变率高于其他亚型; BRAF^{V600E} 突变则主要发生于经典型 PTC 中^[7]。尽管本研究可能因研究对象纳入标准的差异导致 KRAS、BRAF^{V600E} 突变在 DTC 两种病理类型中的所占比例有所差异,但结果仍与上述报道一致。研究表明,RAS、迅速加速纤维肉瘤(rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)、丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)以及胞外信号调控激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路是 DTC 最主要的发生机制^[8]。KRAS、BRAF^{V600E} 均属于上述通路,且二者发生突变时,会激活上述通路,导致细胞持续增殖、去分化等异常生物学行为。赵跃等^[9]报道称,KRAS 基因突变与甲状腺肿瘤体积大、去分化、血管侵犯及远处转移有关。Arnold 等^[10]研究发现,结直肠癌术后 KRAS 突变型发生转移的风险明显高于野生型。一项关于 DTC 的 Meta 分析结果显示, BRAF^{V600E} 基因突变与临床分期、淋巴结转移显著相关^[11]。一项单中心大样本的回顾性分析显示, BRAF^{V600E} 突变与经典型 PTC 的肿瘤直径、腺外侵犯、淋巴结转移均呈正相关^[12]。另一项多中心回顾性研究则表明, BRAF^{V600E} 突变与肿瘤复发关系密切^[13]。以上报道均支持本研究结果。尽管本研究结果显示,治疗次数>2 次、随访时间<3 年是 DTC 患者¹³¹I 放射治疗耐受的独立预测因素($P<0.05$),但其原因可能是由于 DTC 患者对¹³¹I 放射治疗耐受而导致治疗次数增加、随访时间缩短。

冯志平等^[14]研究显示, KRAS 基因突变率在¹³¹I 放射治疗耐受的 DTC 患者中明显增加,可能是通

过下调 p21 蛋白表达而使肿瘤细胞异常增殖及凋亡失控,且 KRAS 突变与 DTC 临床分期和预后不良密切相关。Domínguez 等^[15]报道,原发灶 BRAF^{V600E} 突变的 PTC 患者,远处转移灶对¹³¹I 放射治疗的反应差,摄碘能力下降,提示 BRAF^{V600E} 突变可用于预测 PTC 远处转移患者的临床疗效。此外, BRAF 可能参与了远处转移灶中 NIS 的表达和定位调控,而 BRAF^{V600E} 基因突变可使 NIS 表达下调并发生膜定位障碍,最终导致细胞摄碘能力显著下降^[16]。本研究结果显示,¹³¹I 放射治疗耐受组的 KRAS、BRAF^{V600E} 突变发生率明显高于敏感组,是 DTC 患者¹³¹I 放射治疗耐受的独立预测因素。相关资料显示,DTC 患者 10 年生存率约为 90%,其中 PTC 可高达 95%^[17]。本研究中,DTC 患者 5 年总生存率低于早期资料报道,可能与本研究纳入的研究对象中 FTC 所占比例较大有关。本研究中,¹³¹I 放射治疗耐受组、KRAS 突变患者、BRAF^{V600E} 突变患者的 5 年生存率均明显降低,耐受组 KRAS 突变和 BRAF^{V600E} 突变患者 5 年生存率更低,与早期国内外报道的 KRAS 和 BRAF^{V600E} 突变可导致甲状腺癌患者临床预后不良以及生存率降低相符^[18]。

综上所述, KRAS 基因和 BRAF^{V600E} 基因突变是导致 DTC 患者¹³¹I 放射治疗耐受的独立危险因素,且对 DTC 患者的预后评估具有重要意义,为¹³¹I 放射治疗耐受的 DTC 患者的治疗提供了新思路。今后将扩大研究中心、加大样本量,并深入研究可能的作用机制,以期为实现 DTC 的个体化治疗奠定基础,从而使更多患者受益。

参考文献

- [1] MINNA E, BRICH S, TODOERTI K, et al. Cancer associated fibroblasts and senescent thyroid cells in the invasive front of thyroid carcinoma [J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 112. DOI: 10.3390/cancers12010112.
- [2] PERDAS E, STAWSKI R, NOWAK D, et al. Potential of liquid biopsy in papillary thyroid carcinoma in context of miRNA, BRAF and p53 mutation [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(14): 1721-1729. DOI: 10.2174/1389450119666180226124349.
- [3] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(2): 96-115. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-2848.2013.02.003.
- [4] SHANGGUAN L J, FANG S W, ZHANG P P, et al. Impact factors for the outcome of the first ¹³¹I radiotherapy in patients with papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy [J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(3): 177-183. DOI: 10.1007/s12149-018-01321-w.

- [5] GOSAIN R, ALEXANDER J S, GILL A, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer in the elderly [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(10): 82. DOI: 10.1007/s11912-018-0736-4.
- [6] FLEEMAN N, HOUTEN R, CHAPLIN M, et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1209. DOI: 10.1186/s12885-019-6369-7.
- [7] 王欣怡, 白俊文. 甲状腺癌的相关基因 BRAF、RET、RAS 研究新进展 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(36): 4631-4634. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.36.017.
- [8] LI Y K, ZHANG Y Y, XIAO S S, et al. Mps1 is associated with the BRAF^{V600E} mutation but does not rely on the classic RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway in thyroid carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 9978-9986. DOI: 10.3892/ol.2018.8561.
- [9] 赵跃, 吴冰杰, 王朵朵, 等. 基于 TCGA 数据库分析 BRAF^{V600E} 和 RAS 基因突变与甲状腺乳头状癌临床病理特征的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(1): 1-4. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20181204.002.
- [10] ARNOLD D, LUEZA B, DOUILLARD J Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1713-1729. DOI: 10.1093/annonc/mdx175.
- [11] 黄美玲, 李永平, 凌瑞. BRAF^{V600E} 基因突变与乳头状甲状腺癌淋巴结转移相关性的 Meta 分析 [J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(2): 145-151. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.02.A014.
- [12] PESSÔA-PEREIRA D, SILVA MEDEIROS M FDA, LIMA V M S, et al. Association between BRAF^{V600E} mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma: a Brazilian single-centre case series [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2019, 63(2): 97-106. DOI: 10.20945/2359-3997000000120.
- [13] ZHAO C Y, JIA Z Y. Clinical value of BRAF^{V600E} in thyroid carcinoma and the effect of telomerase reverse transcriptase promoter mutations [J]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2019, 36(2): 338-342. DOI: 10.7507/1001-5515.201804002.
- [14] 冯志平, 陈富坤, 杨传周, 等. KRAS 基因突变与分化型甲状腺癌¹³¹I 放疗耐受性及预后的关系 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(2): 213-219. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.012.
- [15] DOMÍNGUEZ AYALA M, EXPÓSITO RODRÍGUEZ A, BILBAO GONZÁLEZ A, et al. BRAF^{V600E} mutation in papillary thyroid cancer and its effect on postoperative radioiodine (¹³¹I) therapy: should we modify our therapeutic strategy? [J]. *Cir Esp (Engl Ed)*, 2018, 96(5): 276-282. DOI: 10.1016/j.ciresp.2018.02.018.
- [16] AZOUZI N, CAILLOUX J, CAZARIN J M, et al. NADPH oxidase NOX4 is a critical mediator of BRAF^{V600E}-induced down-regulation of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(15): 864-877. DOI: 10.1089/ars.2015.6616.
- [17] DANYSH B P, RIEGER E Y, SINHA D K, et al. Long-term vemurafenib treatment drives inhibitor resistance through a spontaneous KRAS G12D mutation in a BRAF^{V600E} papillary thyroid carcinoma model [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30907-30923. DOI: 10.18632/oncotarget.9023.
- [18] FARAHATI J, MÄDER U, GILMAN E, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma [J]. *Nuklearmedizin*, 2019, 58(2): 86-92. DOI: 10.1055/a-0859-7454.

收稿日期: 2020-08-14 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 张怡, 杨雷, 雷学芬, 等. 分化型甲状腺癌中 KRAS、BRAF^{V600E} 基因突变与¹³¹I 放射治疗耐受的关系 [J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(1): 69-76. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.11.

Cite this article as: ZHANG Yi, YANG Lei, LEI Xuefen, et al. Relationship between KRAS and BRAF^{V600E} gene mutations and ¹³¹I radiotherapy tolerance in differentiated thyroid carcinoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(1): 69-76. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.11.