

肺转移性甲状腺乳头状癌的基因表达及其与肺转移的关系

钱秋琴 彭晴 朱海清 潘文杰 邹震宇 石峰

中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院核医学科,长沙 410013

通信作者:石峰, Email: shifeng@hnca.org.cn

【摘要】 目的 探讨肺转移性甲状腺乳头状癌(PTC)的基因表达及其与肺转移的关系,为 PTC 患者肺转移的评估和个体化治疗提供参考。方法 回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 6 月中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 269 例 PTC 患者[男 61 例、女 208 例,年龄(38.9±11.9)岁;肺转移 60 例,无肺转移 209 例]原发灶组织切片及临床信息,对组织切片行靶向二代测序(tNGS),结合术后临床资料行单因素及多因素 logistic 回归分析肺转移的因素,并通过 χ^2 检验分析放射性碘(RAI)治疗有效组与无效组间差异。结果 60 例 PTC 肺转移患者中,B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)^{V600E}、端粒酶反转录酶(TERT)启动子及转染重排(RET)融合突变率分别是 28.3%(17/60)、25.0%(15/60)、26.7%(16/60)。单因素分析表明,年龄 ≥ 55 岁、多灶、侧颈淋巴结转移、腺外侵犯、BRAF^{V600E}突变、RET 融合、TERT 启动子突变与 PTC 肺转移有关(Wald χ^2 值:4.13~31.28,均 $P < 0.05$),而性别、大鼠肉瘤型三磷酸鸟苷酶家族(RAS)突变、肿瘤蛋白 p53(TP53)突变、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)突变、神经营养因子受体酪氨酸激酶 1(NTRK1)融合、间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合与肺转移的发生无明显统计学关联(Wald χ^2 值:0.01~3.50,均 $P > 0.05$)。多因素分析发现,TERT 启动子突变[比值比(OR)=11.86,95% CI:3.68~38.29, $P < 0.001$]、多灶(OR=5.30,95% CI:2.41~11.69, $P < 0.001$)、腺外侵犯(OR=3.98,95% CI:1.77~8.98, $P = 0.001$)、侧颈淋巴结转移(OR=3.13,95% CI:1.28~7.68, $P = 0.013$)是 PTC 肺转移危险因素,而 BRAF^{V600E}突变(OR=0.09,95% CI:0.04~0.21, $P < 0.001$)可能是保护因素。RAI 无效组中 BRAF^{V600E}突变($\chi^2 = 20.49$, $P < 0.001$)和 TERT 启动子突变($\chi^2 = 4.91$, $P = 0.027$)占比更高。结论 PTC 肺转移相关基因表达为 BRAF^{V600E}、TERT 启动子突变及 RET 融合。多灶、腺外侵犯、侧颈淋巴结转移、TERT 启动子突变是 PTC 肺转移的危险因素(TERT 为独立危险分子标志物),而 BRAF^{V600E}突变可能是其保护因素。PTC 肺转移患者伴 BRAF^{V600E}突变/TERT 启动子突变者 RAI 疗效更差。

【关键词】 甲状腺肿瘤;肿瘤转移;肺;突变;基因;放射疗法;碘放射性同位素

基金项目:湖南省科技创新计划资助(2023SK4043);湖南省自然科学基金(2024JJ5241)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240913-00321

Gene expression in pulmonary metastatic papillary thyroid cancer and its association with lung metastasis

Qian Qiuqin, Peng Jing, Zhu Haiqing, Pan Wenjie, Zou Zhenyu, Shi Feng

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Shi Feng, Email: shifeng@hnca.org.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the gene expression of pulmonary metastatic papillary thyroid cancer (PTC) and its association with lung metastasis, facilitating risk assessment and personalized therapeutic strategies. **Methods** A retrospective cohort study was conducted on 269 PTC patients (61 males, 208 females, age (38.9±11.9) years) treated at the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University from January 2017 to June 2020, including 60 cases with lung metastasis and 209 without. Primary tumor tissues underwent targeted next-generation sequencing (tNGS). Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify risk factors for lung metastasis, and χ^2 test was used to evaluate the differences between the effective and ineffective groups of radioactive iodine (RAI) therapy. **Results** In 60 PTC patients with lung metastasis, the mutation rates of B-Raf proto-oncogene, serine/threonine protein kinase (BRAF)^{V600E}, telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter, and rearranged in transformation (RET) fusion mutations were 28.3%(17/60), 25.0%(15/60), and 26.7%(16/60), respectively. Univariate analysis demonstrated that age ≥ 55 years, multifocality, lateral cervical lymph node metastasis, extrathyroidal extension, BRAF^{V600E} mutation, RET fusion, and TERT promoter mu-

tation were significantly associated with lung metastasis in PTC (*Wald* χ^2 values: 4.13–31.28, all $P < 0.05$). However, no significant statistical associations were observed between lung metastasis and gender, rat sarcoma type GTPase family (RAS) mutation, tumor protein p53 (TP53) mutation, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) mutation, neurotrophic tyrosine receptor kinase 1 (NTRK1) fusion, or anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion (*Wald* χ^2 values: 0.01–3.50, all $P > 0.05$). Multivariate analysis identified TERT promoter mutation (odds ratio (OR) = 11.86, 95% CI: 3.68–38.29, $P < 0.001$), multifocality (OR = 5.30, 95% CI: 2.41–11.69, $P < 0.001$), extrathyroidal extension (OR = 3.98, 95% CI: 1.77–8.98, $P = 0.001$), and lateral cervical lymph node metastasis (OR = 3.13, 95% CI: 1.28–7.68, $P = 0.013$) as independent risk factors for lung metastasis in PTC. Conversely, BRAF^{V600E} mutation emerged as a potential protective factor (OR = 0.09, 95% CI: 0.04–0.21, $P < 0.001$). The proportions of BRAF^{V600E} mutation ($\chi^2 = 20.49$, $P < 0.001$) and TERT promoter mutation ($\chi^2 = 4.91$, $P = 0.027$) were higher in the RAI ineffective group. **Conclusions** BRAF^{V600E} mutation, TERT promoter mutation and RET fusion are related gene expression in lung metastasis of PTC. Multifocality, extrathyroidal extension, lateral cervical lymph node metastasis and TERT promoter mutation are risk factors for lung metastasis of PTC (TERT is an independent molecular risk marker), while BRAF^{V600E} mutation may be a protective factor. RAI treatment efficacy of PTC patients with lung metastasis and BRAF^{V600E} mutation/TERT promoter mutation is worse.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Lung; Mutation; Genes; Radiotherapy; Iodine radioisotopes

Fund program: Science and Technology Innovation Program of Hunan Province (2023SK4043); Natural Science Foundation of Hunan Province (2024JJ5241)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240913-00321

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,全球发病率持续上升。在我国,甲状腺癌的男性发病率位列第七,女性位列第三,合计新发病率居所有恶性肿瘤第三位^[1]。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)中,80%~90%为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC),而 PTC 患者最常见的远处转移部位是肺部,约占 45%^[2]。随着全基因组测序技术的发展,甲状腺癌的遗传学研究取得明显进展,多种基因被证实与 PTC 的发生发展相关。然而,现有研究多集中于基因突变与临床病理特征的关系,如年龄、肿瘤大小、分期、淋巴结转移等,而对基因突变与远处转移风险的研究较少。近年相关研究认为部分基因突变可作为预测远处转移的分子标志物^[3-4],但多集中于 DTC 的总体转移,缺乏对肺转移的深入分析。此外,关于放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗肺转移效果的影响因素,现有研究多关注病灶摄碘能力、病理特征等,而从基因层面探讨 RAI 疗效的研究较少。因此,本研究旨在分析 PTC 肺转移患者的基因突变特征,探讨高频基因突变与肺转移的相关性,寻找预测肺转移的分子标志物,并研究基因突变对 RAI 疗效的影响,为 PTC 肺转移的早期预测、遗传机制解析及治疗策略提供新的参考依据。

资料与方法

1. 研究对象。本病例对照研究回顾性纳入 2017 年 1 月至 2020 年 6 月间中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院核医学科 269 例 PTC 患者[男 61 例、女 208 例,

年龄(38.9±11.9)岁],分为肺转移组($n = 60$)和无肺转移组($n = 209$)。

肺转移组纳入标准:(1)甲状腺癌术后病理确诊为 PTC;(2)符合肺转移诊断标准且仅存在肺部转移;(3)具备足够处理后的组织样本,即支持切取 10 张 1 年左右 8 μm 白片;(4)样本信息完整,包括登记号、性别、年龄、血清学指标及影像学资料等。无肺转移组纳入标准:无肺转移及其他远处转移,余同肺转移组标准(1)(3)(4)。排除标准:合并其他病理类型(如髓样癌、低分化癌),或曾患第二原发肿瘤。

肺转移诊断标准(满足任一):(1)肺部术后或穿刺病理确诊;(2)¹³¹I 全身显像(whole-body scan, WBS)肺部为阳性;(3)血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)持续性升高(刺激性 Tg $\geq 10 \mu\text{g/L}$, 抑制性 Tg $\geq 1 \mu\text{g/L}$)且胸部 CT 或 PET/CT 可见肺结节[依据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1 版,肺部结节最大径 $\geq 10 \text{ mm}$],¹³¹I-WBS 肺部为阴性,由 2 位影像医学及核医学主治医师确诊。

本研究通过本院伦理委员会的伦理批准(登记编号:KYJJ-2020-195),并符合《赫尔辛基宣言》原则,所有参与者签署知情同意书。

2. 靶向二代测序(targeted next-generation sequencing, tNGS)分析。对 269 例 PTC 患者原发灶肿瘤样本行 tNGS。通过构建高通量测序文库[末端修复、poly(A)加尾处理后连接 Illumina 接头,经

PCR 扩增及磁珠纯化], 利用 425 基因 Panel 探针 (南京世和基因生物技术股份有限公司) 进行肿瘤驱动基因外显子靶向捕获, 随后在 HiSeq 4000 平台 (Illumina, 美国) 完成测序 (癌旁对照 $\geq 100\times$)。通过生物信息学分析获取肿瘤组织 DNA 突变信息, 并在比对中进一步质量控制。

3. 统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 25.0 软件分析数据, 定性资料以频数 (百分比) 表示, 采用 χ^2 检验分析组间差异; 符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素及多因素 logistic 回归分析肺转移的因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义 (双侧检验)。

结 果

1. 患者的一般临床特征。269 例 PTC 患者中, ≥ 55 岁占 9.7% (26 例); 单病灶 162 例 (60.2%)、多病灶 107 例 (39.8%); 有侧颈淋巴结转移占 62.5% (168 例), 腺外侵犯者占 53.2% (143 例), 肺转移患者占 22.3% (60 例)。

2. 基因检测结果。269 例 PTC 患者中, 81.4% (219 例) 至少携带 1 种驱动基因突变。B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine protein kinase, BRAF)^{V600E} 突变最常见 (61.3%, 165/269); 其次是基因融合 (15.2%, 41/269), 包括转染重排 (rearranged in transformation, RET) 融合 (11.5%, 31/269)、神经营养因子受体酪氨酸激酶 1 (neurotrophic tyrosine receptor kinase 1, NTRK1) 融合 (2.6%, 7/269) 和间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合 (1.1%, 3/269); 此外, 8.6% (23/269) 的患者存在端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 启动子突变; 5.6% (15/269) 为大鼠肉瘤型三磷酸鸟苷酶家族 (rat sarcoma type GTPase family, RAS) 突变; 5.2% (14/269) 为肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53) 突变; 3.7% (10/269) 为磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA) 突变; 1.5% (4/269) 为丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinase 1, AKT1) 突变; 0.7% (2/269) 为连环蛋白 $\beta 1$ (catenin beta 1, CTNNB1) 突变。

60 例肺转移患者中, 73.3% (44 例) 至少携带 1 种驱动基因, 其中 BRAF^{V600E} 突变占 28.3% (17/60), 明显低于对照组, 而 RET 融合 (26.7%, 16/60) 和 TERT 启动子突变率 (25.0%, 15/60) 则明显高于对

照组 (χ^2 值: 17.37~35.47, 均 $P < 0.001$)。部分患者存在联合基因突变。总体而言, 35.0% (21/60) 的肺转移患者存在基因融合, 65.0% (39/60) 存在 RET 融合或 BRAF^{V600E}/TERT 启动子突变。RET 融合与 BRAF^{V600E} 突变互斥, 且 RET 融合在肺转移组中为高表达基因。

3. PTC 患者发生肺转移的影响因素 (表 1)。单因素分析显示, 年龄 ≥ 55 岁、多灶、侧颈淋巴结转移、腺外侵犯、BRAF^{V600E} 突变、TERT 启动子突变及 RET 融合与 PTC 肺转移有关 (Wald χ^2 值: 4.13~31.28, 均 $P < 0.05$), 而性别、RAS 突变、TP53 突变、PIK3CA 突变、NTRK1 融合、ALK 融合与其无明显统计学关联 (Wald χ^2 值: 0.01~3.50, 均 $P > 0.05$)。多因素分析示, TERT 启动子突变 [比值比 (odds ratio, OR) (95% CI) = 11.86 (3.68~38.29)]、多灶 [OR = 5.30 (2.41~11.69)]、腺外侵犯 [OR = 3.98 (1.77~8.98)]、侧颈淋巴结转移 [OR = 3.13 (1.28~7.68)] 是肺转移的危险因素, 而 BRAF^{V600E} 突变明显降低肺转移风险 [OR = 0.09 (0.04~0.21)] (均 $P < 0.01$)。

另外, 269 例 PTC 患者检测结果中, 31 例 RET 融合患者以 RET/PTC3 (14 例) 和 RET/PTC1 (13 例) 为主。RET/PTC3 融合突变率 (16.7%, 10/60) 在肺转移组高于无肺转移组 (1.9%, 4/209) ($\chi^2 = 17.68$, $P < 0.001$), 而 RET/PTC1 在 2 组的阳性分布差异 (5/60 与 8/209) 无统计学意义 ($\chi^2 = 1.20$, $P = 0.274$), 提示 RET/PTC3 可能是肺转移的关键驱动因素。

4. 肺转移患者基本信息。本研究随访了 58 例 PTC 肺转移患者的 RAI 治疗情况 (1 例因不耐受停药左甲状腺素钠片, 1 例因个人原因未行 RAI 治疗), 其中男性占 32.8% (19 例), 女性占 67.2% (39 例), 年龄 (37.8 \pm 2.1) 岁。患者肺部结节 ≥ 10 mm 的 19 例, < 10 mm 的 39 例。所有患者接受单次剂量 3 700~6 660 (5 535.2 \pm 651.2) MBq, 总剂量 4 440~24 420 (20 683.0 \pm 5 294.7) MBq RAI 治疗。首次 ¹³¹I-WBS 结果显示, 38 例为阳性, 20 例为阴性。随访 6~48 个月, 56 例患者 RAI 治疗有效率为 50% (2 例失访), 包括完全缓解 8.9% (5 例) 和部分缓解 41.1% (23 例), 另 50.0% (28 例) 为无效。随访期间 58 例患者均未使用化疗或放疗治疗肺转移瘤, 其中 6 例患者因病情进展接受了靶向治疗 (根据 RECIST 1.1 版结合 Tg 水平评估疗效)。

5. BRAF^{V600E}、TERT 突变及 RET 融合与 RAI 治疗肺转移效果的关系 (表 2)。RAI 治疗有效组均为 BRAF^{V600E} 野生型, 而无效组存在 BRAF^{V600E} 突变 ($\chi^2 =$

表 1 269 例 PTC 患者肺转移的单因素及多因素 logistic 回归分析结果

因素	肺转移组 [例(%)]	无肺转移组 [例(%)]	单因素分析			多因素分析		
			Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
性别			3.50	0.061	0.54(0.29~1.03)	-	-	-
男	19(31.7)	42(20.1)						
女	41(68.3)	167(79.9)						
年龄(岁)			4.13	0.042	2.41(1.03~5.64)	1.12	0.290	1.89(0.58~6.14)
<55	50(83.3)	193(92.3)						
≥ 55	10(16.7)	16(7.7)						
多灶			23.99	<0.001	4.68(2.52~8.67)	17.13	<0.001	5.30(2.41~11.69)
否	19(31.7)	143(68.4)						
是	41(68.3)	66(31.6)						
有无侧颈淋巴结转移			11.28	0.001	3.37(1.66~6.85)	6.24	0.013	3.13(1.28~7.68)
无	11(18.3)	90(43.1)						
有	49(81.7)	119(56.9)						
有无腺外侵犯			22.01	<0.001	5.45(2.68~11.07)	11.13	0.001	3.98(1.77~8.98)
无	11(18.3)	115(55.0)						
有	49(81.7)	94(45.0)						
BRAF ^{V600E} 突变			31.28	<0.001	0.16(0.09~0.31)	29.59	<0.001	0.09(0.04~0.21)
阴性	43(71.7)	61(29.2)						
阳性	17(28.3)	148(70.8)						
TERT 启动子突变			20.64	<0.001	8.38(3.35~20.95)	17.11	<0.001	11.86(3.68~38.29)
阴性	45(75.0)	201(96.2)						
阳性	15(25.0)	8(3.8)						
RAS 突变			1.09	0.297	1.81(0.59~5.51)	-	-	-
阴性	55(91.7)	199(95.2)						
阳性	5(8.3)	10(4.8)						
TP53 突变			0.01	0.936	0.95(0.26~3.51)	-	-	-
阴性	57(95.0)	198(94.7)						
阳性	3(5.0)	11(5.3)						
PIK3CA 突变			0.35	0.554	1.52(0.38~6.06)	-	-	-
阴性	57(95.0)	202(96.7)						
阳性	3(5.0)	7(3.3)						
RET 融合			15.26	<0.001	4.70(2.16~10.23)	0.75	0.387	1.50(0.60~3.77)
阴性	44(73.3)	194(92.8)						
阳性	16(26.7)	15(7.2)						
NTRK1 融合			1.63	0.202	2.70(0.59~12.40)	-	-	-
阴性	57(95.0)	205(98.1)						
阳性	3(5.0)	4(1.9)						
ALK 融合			2.55	0.110	7.17(0.64~80.50)	-	-	-
阴性	58(96.7)	208(99.5)						
阳性	2(3.3)	1(0.5)						

注:-表示该因素在单因素分析中无统计学意义,未纳入多因素分析;PTC 为甲状腺乳头状癌,BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶,TERT 为端粒酶反转录酶,RAS 为大鼠肉瘤型三磷酸鸟苷酶家族,TP53 为肿瘤蛋白 p53,PIK3CA 为磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α ,RET 为转染重排,NTRK1 为神经营养因子受体酪氨酸激酶 1,ALK 为间变性淋巴瘤激酶,OR 为比值比

20.49, $P<0.001$);TERT 启动子突变在无效组中占 35.7%(10/28),明显高于有效组的 10.7%(3/28)($\chi^2=4.91,P=0.027$)。上述提示 BRAF^{V600E} 突变和 TERT 突变患者疗效较差。性别、年龄、肺结节大小及 RET 融合在有效和无效组间差异无统计学意义(χ^2 值:0.08~1.02,均 $P>0.05$)。首次¹³¹I-WBS 阴性患者均为无效,而阳性患者中 28 例有效,10 例无效($\chi^2=28.49,P<0.001$)。

讨 论

本研究回顾性分析了 PTC 人群中原发灶基因突变和肺转移之间的关系。以往研究大多分析 PTC 肺转移与临床病理因素的相关性,发现男性、老年、大肿瘤、淋巴结转移、腺外侵犯及侵袭性病理亚型是肺转移的危险因素^[5-6],本研究单因素分析与此一致:老年、多灶、侧颈淋巴结转移、腺外侵犯与 PTC 发生

表 2 56 例 PTC 肺转移患者放射性碘治疗不同疗效组的基因表达和临床特征比较[例(%)]

组别	性别		诊断年龄		肺结节大小		BRAF ^{V600E} 突变		TERT 启动子突变		RET 融合	
	男	女	<55 岁	≥55 岁	<10 mm	≥10 mm	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
有效组(n=28)	9(32.1)	19(67.9)	24(85.7)	4(14.3)	19(67.9)	9(32.1)	28(100.0)	0(0)	25(89.3)	3(10.7)	19(67.9)	9(32.1)
无效组(n=28)	10(35.7)	18(64.3)	21(75.0)	7(25.0)	18(64.3)	10(35.7)	13(46.4)	15(53.6)	18(64.3)	10(35.7)	22(78.6)	6(21.4)
χ^2 值	0.08		1.02		0.08		20.49		4.91		0.82	
P 值	0.778		0.313		0.778		<0.001		0.027		0.365	

注:PTC 为甲状腺乳头状癌,BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶,TERT 为端粒酶反转录酶,RET 为转染重排;有效包括完全缓解及部分缓解

肺转移明显有关($Wald \chi^2$ 值:4.13~23.99,均 $P<0.05$),是肺转移的危险因素;但年龄在多因素分析中与 PTC 肺转移不相关,这可能与本研究肺转移组患者年轻化[<55 岁占比 83.3%(50/60)]有关。

通过 tNGS,本研究分析了肺转移性 PTC 的遗传变化,发现与癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据相似,大多数 PTC 患者(81.4%,219/269)至少有 1 次驱动基因突变,尤其是 BRAF^{V600E} 突变。BRAF^{V600E} 突变在 PTC 中发生率较高(45.0%~80.8%),但在甲状腺良性结节及滤泡性甲状腺癌中少见。尽管 BRAF^{V600E} 突变与临床病理特征的关系已被广泛研究^[7-8],但其与 PTC 肺转移的关系尚不明确。本研究中,肺转移组 BRAF^{V600E} 突变占 28.3%(17/60),明显低于无肺转移组(70.8%,148/209),且多因素分析示其明显降低肺转移风险($OR=0.09$,95% CI :0.04~0.21, $P<0.001$),这表明 PTC 即使存在 BRAF^{V600E} 突变,可能反而不易发生肺转移。这与陈博文等^[9]的研究一致,笔者分析认为:PTC 患者有较高的 BRAF^{V600E} 突变率,而 BRAF^{V600E} 突变更多见于淋巴结转移而非肺转移患者,所以 BRAF^{V600E} 突变可能是 PTC 肺转移的保护因素。BRAF^{V600E} 突变率与其他研究存在差异,可能是研究中组织亚型不一致所致,而且既往研究侧重于 PTC 的 BRAF^{V600E} 突变的总体转移,没有分层研究,下一步笔者希望扩大数据量,分析 PTC 亚型肺转移相关基因突变,深入解析其遗传图谱。

本研究肺转移组 16 例 RET 融合患者中,RET/PTC3 10 例、RET/PTC1 5 例。RET/PTC3 在肺转移组中的占比(16.7%,10/60)高于无肺转移组(1.9%,4/209)($\chi^2=17.68$, $P<0.001$),RET/PTC1 在 2 组间的差异无统计学意义。这与以往的研究一致,与 RET/PTC1 相比,携带 RET/PTC3 的甲状腺癌更具侵袭性行为,更有可能发生淋巴结转移和远处转移^[4]。有文献报道携带 RET 基因重排/融合的年轻甲状腺癌患者往往在早期出现被膜外侵、淋巴结转

移和远处转移,分期较高^[10]。另有研究者纳入 20 例远处转移和 40 例非远处转移 PTC 患者进行全外显子和 425 个基因面板测序,RET 融合(约占 13.6%)与远处转移相关,多因素分析(控制相关混杂因素)示 RET 融合是远处转移的独立危险因素^[4]。本研究单因素分析显示,RET 融合与肺转移相关,但多因素分析未发现其相关性,这可能与研究纳入的其他变量(如多灶及淋巴结转移)有关,也可能与 2 组样本量差别较大有关,后期将扩大样本量再次验证。

TERT 启动子突变是本研究中的另一重要发现。以往研究多数探讨 TERT 启动子突变与临床病理特征的关系,认为 TERT 启动子突变与老年患者、较大肿瘤长径、高分期、远处转移、无病生存期降低和疾病特异性死亡率增加相关^[11-12]。本研究主要分析其与肺转移的关系,结果发现 TERT 启动子突变是肺转移中常见的分子改变。TERT 启动子突变在肺转移组中占 25.0%(15/60),高于无肺转移组(3.8%,8/209),多因素分析显示 TERT 启动子突变是肺转移的独立危险因素($OR=11.86$,95% CI :3.68~38.29, $P<0.001$),表明 TERT 启动子突变可能是 PTC 肺转移的重要生物标志物。宁艳丽等^[13]报道,TERT 启动子在甲状腺良性病变中突变率为 0,但随着肿瘤恶性程度的增高而增加,表明 TERT 启动子突变与侵袭性和转移扩散有很强的相关性。另有研究发现,TERT 启动子突变与肿瘤恶性程度、远处转移及不良预后密切相关^[14-15],提示其可能是预测 PTC 肺转移的重要分子标志物。

在 RAI 疗效与基因突变关系方面,治疗有效组与无效组间的 TERT 启动子突变情况、BRAF^{V600E} 突变情况有所差异(均 $P<0.05$),而 RET 融合在 2 组间无明显差异。此外,2 组间首次¹³¹I-WBS 结果亦有差异($\chi^2=28.49$, $P<0.001$),这表明首次¹³¹I-WBS 对 RAI 疗效有一定的预测作用。总之,PTC 肺转移患者发生 BRAF^{V600E} 突变、TERT 启动子突变可能预后更差。本研究前述结果示,BRAF^{V600E} 突变可能是肺转移的保护因素,表明携带该突变者肺转移风险较

低,但若此类患者发生肺转移,其预后可能更差。由于双基因突变样本量不足,未分析其对疗效的影响。

本研究的局限性在于,样本来源均为原发灶,而非转移灶,且样本量有限,无法全面评估其他基因与肺转移的关系。此前有研究纳入 10 例 PTC 患者,其 PTC 原发灶和转移灶的 BRAF^{V600E} 基因检查结果一致^[16],提示原发灶或能代替转移灶行基因检测,但由于肿瘤异质性等原因亦可能有所不同。未来需扩大样本量,并进一步分析 PTC 亚型肺转移的基因突变特征。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 钱秋琴:研究设计、论文撰写;彭晴:研究实施、论文修改;朱海清:数据统计分析;潘文杰、邹震宇:病理标本基因检测、病例收集分析;石峰:研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chin J Oncol, 2024, 46(3): 221-231. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [2] 陈玲,朱有志,郑珂,等. BRAF^{V600E}/端粒酶反转录酶在甲状腺乳头状癌肺转移中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(8): 1455-1458. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.08.036.
Chen L, Zhu YZ, Zheng K, et al. BRAF^{V600E}/telomerase reverse transcriptase protein expression in lung metastasis of papillary thyroid carcinoma and clinical significance[J]. Chin J Exp Surg, 2019, 36(8): 1455-1458. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.08.036.
- [3] Bandoh N, Goto T, Kato Y, et al. BRAF^{V600E} mutation co-existing with oncogenic mutations is associated with aggressive clinicopathologic features and poor prognosis in papillary thyroid carcinoma[J]. Asian J Surg, 2024, 47(1): 413-419. DOI:10.1016/j.asjsur.2023.09.049.
- [4] Lan X, Bao H, Ge X, et al. Genomic landscape of metastatic papillary thyroid carcinoma and novel biomarkers for predicting distant metastasis[J]. Cancer Sci, 2020, 111(6): 2163-2173. DOI:10.1111/cas.14389.
- [5] 杜成成. 分化型甲状腺癌肺转移危险因素及¹³¹I 治疗反应的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021. DOI:10.27157/d.cnki.ghzku.2021.004440.
Du CC. Analysis of risk factors and therapeutic response of ¹³¹I therapy for lung metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma[D]. Wuhan: Huazhong Univ Sci & Technol, 2021. DOI:10.27157/d.cnki.ghzku.2021.004440.
- [6] Alzahrani AS, Alswailem M, Moria Y, et al. Lung metastasis in pediatric thyroid cancer: radiological pattern, molecular genetics, response to therapy, and outcome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(1): 103-110. DOI:10.1210/je.2018-01690.
- [7] Yan C, Huang M, Li X, et al. Relationship between BRAF^{V600E} and clinical features in papillary thyroid carcinoma[J]. Endocr Connect, 2019, 8(7): 988-996. DOI:10.1530/EC-19-0246.
- [8] Deng C, Li S, Yang Z, et al. Multi-gene assay and clinical characteristics research in papillary thyroid carcinoma[J]. Gland Surg, 2021, 10(1): 242-251. DOI:10.21037/gs-20-589.
- [9] 陈博文,马温惠,杨治平,等. 分化型甲状腺癌肺转移危险因素研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(8): 473-477. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230911-00045.
Chen BW, Ma WH, Yang ZP, et al. Risk factors for lung metastasis of differentiated thyroid cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(8): 473-477. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230911-00045.
- [10] 钱秋琴,刘英,文鹏,等. RET 重排与甲状腺乳头状癌关系的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(3): 289-292, 299. DOI:10.3969/j.issn.2095-1264.2021.03.07.
Qian QQ, Liu Y, Wen P, et al. Research progress on the relationship between RET rearrangement and papillary thyroid carcinoma[J]. Anti-Tumor Pharmacy, 2021, 11(3): 289-292, 299. DOI:10.3969/j.issn.2095-1264.2021.03.07.
- [11] Ebina A, Togashi Y, Baba S, et al. TERT promoter mutation and extent of thyroidectomy in patients with 1-4 cm intrathyroidal papillary carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8): 2115. DOI:10.3390/cancers12082115.
- [12] Yang J, Gong Y, Yan S, et al. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2020, 67(1): 44-57. DOI:10.1007/s12020-019-02117-2.
- [13] 宁艳丽,黄中柯,杜凡,等. 77 基因联合检测评价甲状腺乳头状癌基因变异[J]. 实用肿瘤杂志, 2024, 39(1): 63-68. DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.011.
Ning YL, Huang ZK, Du F, et al. Evaluation of genetic variations in papillary thyroid carcinoma using a 77-gene combined detection panel[J]. J Pract Oncol, 2024, 39(1): 63-68. DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.011.
- [14] Mao J, Huang X, Okla MK, et al. Risk factors for TERT promoter mutations with papillary thyroid carcinoma patients: a meta-analysis and systematic review[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 1721526. DOI:10.1155/2022/1721526.
- [15] Haroon Al Rasheed MR, Xu B. Molecular alterations in thyroid carcinoma[J]. Surg Pathol Clin, 2019, 12(4): 921-930. DOI:10.1016/j.path.2019.08.002.
- [16] 韩静,魏建国,高献争,等. 肺转移性甲状腺癌 56 例临床病理学特征及预后[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(5): 505-507. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20210119-00052.
Han J, Wei JG, Gao XZ, et al. Clinicopathological features and prognosis of 56 small biopsy specimens of pulmonary metastatic thyroid carcinoma[J]. Chin J Pathol, 2021, 50(5): 505-507. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20210119-00052.

(收稿日期:2024-09-13)