

# BRAF<sup>V600E</sup> 突变与分化型甲状腺癌患者临床病理特征及不同危险度分层预后的相关性分析

杨萌 陈平 王心宇 刘保平 王庆祝

郑州大学第一附属医院核医学科, 郑州 450052

通信作者: 王庆祝, Email: qingzhuwang@zzu.edu.cn

**【摘要】** 目的 探讨分化型甲状腺癌(DTC)患者 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)<sup>V600E</sup> 突变与临床病理特征关系, 评估 BRAF<sup>V600E</sup> 突变在预测不同危险度分层 DTC 患者<sup>131</sup>I 治疗效果及随访中的价值。方法 回顾性分析 2018 年 1 月至 2022 年 6 月间在郑州大学第一附属医院行甲状腺全切术后<sup>131</sup>I 治疗的 893 例 DTC 患者[男 205 例、女 688 例, 年龄(42.3±11.9)岁], 按照 BRAF<sup>V600E</sup> 突变情况分为突变组(729 例)和野生型组(164 例), 根据 2015 年版美国甲状腺协会(ATA)指南将患者分为低危(39 例)、中危(498 例)和高危(356 例), 并将疗效分为疗效满意(ER)和疗效不满意(NER)。采用 $\chi^2$  检验、两独立样本 *t* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验比较 2 组间差异。通过 logistic 回归分析预测不同危险度分层患者治疗效果的影响因素。结果 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组与野生型组在年龄 $\geq 45$  岁、N 分期、单侧或双侧病灶、多灶性、手术方式、淋巴结转移个数及最大径的差异有统计学意义( $\chi^2$  值: 4.45~17.40, *t* = -4.08, *z* = -3.08, 均 *P* < 0.05)。中、高危分层 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组初始<sup>131</sup>I 治疗前后刺激性甲状腺球蛋白(sTg)值均高于野生型组, 而治疗后 sTg、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)下降值( $\Delta$ sTg、 $\Delta$ TgAb)均低于野生型组, 差异均有统计学意义(*z* 值: -9.30~-2.65, 均 *P* < 0.05); 中、高危分层野生型患者中分别有 69.0% (60/87)、64.3% (45/70) 初始<sup>131</sup>I 治疗后达到 ER, 高于突变型的 57.4% (236/411)、45.8% (131/286), 差异具有统计学意义( $\chi^2$  值: 3.96、7.39, *P* 值: 0.046、0.007)。BRAF<sup>V600E</sup> 突变是中、高危患者<sup>131</sup>I 治疗效果的独立影响因素[比值比(OR): 0.411(95% CI: 0.196~0.864)、0.192(95% CI: 0.096~0.384), *P* 值: 0.019、<0.001]。结论 BRAF<sup>V600E</sup> 突变与 DTC 的高侵袭性相关, 且突变组初始<sup>131</sup>I 治疗后 sTg、TgAb 改善较差。BRAF<sup>V600E</sup> 突变是中、高危 DTC 患者<sup>131</sup>I 治疗效果的重要影响因素。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤; 突变; 原癌基因蛋白 B-raf; 预后

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230109-00004

## Correlation analysis of BRAF<sup>V600E</sup> mutation with clinical pathological features and prognosis of differentiated thyroid cancer patients with different risk stratification

Yang Meng, Chen Ping, Wang Xinyu, Liu Baoping, Wang Qingzhu

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Wang Qingzhu, Email: qingzhuwang@zzu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the relationship between B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF)<sup>V600E</sup> mutation and clinical pathological features in patients with differentiated thyroid cancer (DTC), and to evaluate the value of BRAF<sup>V600E</sup> mutation in predicting the efficacy and follow-up of <sup>131</sup>I treatment in DTC patients with different risk stratification. **Methods** From January 2018 to June 2022, 893 DTC patients (205 males, 688 females, age (42.3±11.9) years) treated with <sup>131</sup>I after total thyroidectomy in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were retrospectively analyzed. Patients were divided into BRAF<sup>V600E</sup> mutation group (*n* = 729) and wild-type group (*n* = 164). According to the 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines, patients were divided into low-risk (39 cases), medium-risk (498 cases) and high-risk (356 cases), and the curative effect was divided into excellent response (ER) and non-excellent response (NER). The  $\chi^2$  test, independent-sample *t* test and Mann-Whitney *U* test were used to compare differences between the two groups. Logistic regression analysis was performed to predict the influencing factors of treatment effect in DTC patients with different risk stratification. **Results** The differences in age $\geq 45$  years, N stage, unilateral or bilateral DTC, multifocus, mode of operation, number and size of metastatic lymph nodes were statistically significant between BRAF<sup>V600E</sup> mutation group and wild-type

group ( $\chi^2$  values: 4.45–17.40,  $t = -4.08$ ,  $z = -3.08$ , all  $P < 0.05$ ). In medium- and high-risk stratification, the stimulated thyroglobulin (sTg) levels before and after  $^{131}\text{I}$  treatment were slightly higher in the BRAF<sup>V600E</sup> mutation group, while significantly sharp decreased of sTg and thyroglobulin antibody (TgAb) in wild-type group ( $z$  value: from  $-9.30$  to  $-2.65$ , all  $P < 0.05$ ). In medium- and high-risk stratification, 69.0% (60/87) and 64.3% (45/70) of BRAF<sup>V600E</sup> wild-type patients reached ER after  $^{131}\text{I}$  treatment, which were higher than those of mutant patients (57.4% (236/411) and 45.8% (131/286);  $\chi^2$  values: 3.96, 7.39,  $P$  values: 0.046, 0.007). BRAF<sup>V600E</sup> mutation was the independent predictor affecting the efficacy of  $^{131}\text{I}$  treatment in DTC patients with medium- and high-risk stratification (odds ratio (OR): 0.411 (95% CI: 0.196–0.864), 0.192 (95% CI: 0.096–0.384),  $P$  values: 0.019, <0.001). **Conclusions** DTC patients with BRAF<sup>V600E</sup> mutation are related to the high invasiveness, and show poor improvement in biochemical indicators after initial  $^{131}\text{I}$  treatment. In addition, BRAF<sup>V600E</sup> mutation is an important factor in predicting the therapeutic effect of  $^{131}\text{I}$  in DTC patients with medium- and high-risk stratification.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Mutation; Proto-oncogene protein B-raf; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230109-00004

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 是常见的内分泌肿瘤之一, 占每年确诊甲状腺癌总量的 90% 以上<sup>[1]</sup>。多数 DTC 患者经过甲状腺全切术、选择性 $^{131}\text{I}$  治疗及促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 抑制治疗等可获得较好预后; 然而, 约 15% 的 DTC 患者会发生复发或转移<sup>[2]</sup>。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> 基因突变是甲状腺癌最常见的突变, 约见于 45% 的 DTC 患者<sup>[3]</sup>; 其与 DTC 一系列不良临床病理因素及不良预后有关, 然而临床上鲜有报道 BRAF<sup>V600E</sup> 突变是否会影响 DTC 患者 $^{131}\text{I}$  治疗效果及是否有必要调节 $^{131}\text{I}$  治疗给予活度。因此, 本研究旨在通过分析 BRAF<sup>V600E</sup> 突变与 DTC 患者临床病理特征之间的关系, 并通过 $^{131}\text{I}$  治疗前后血清刺激性甲状腺球蛋白 (stimulated thyroglobulin, sTg) 及甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 水平及变化趋势的影响, 评估 BRAF<sup>V600E</sup> 突变在预测不同危险度分层 DTC 患者 $^{131}\text{I}$  治疗效果及随访中的价值, 为早期评估不同危险度分层 DTC 患者 $^{131}\text{I}$  治疗效果和个体化治疗提供依据。

## 资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2018 年 1 月至 2022 年 6 月间于郑州大学第一附属医院行甲状腺全切术后接受 $^{131}\text{I}$  治疗的 893 例 DTC 患者, 其中男 205 例、女 688 例, 年龄 (42.3±11.9) 岁。纳入标准: (1) 经病理确诊为 DTC 且术后均行 BRAF<sup>V600E</sup> 基因检测; (2) 术后在本科行规范化 $^{131}\text{I}$  治疗及 TSH 抑制治疗; (3) 于本科规律随访时间 ≥ 6 个月。排除标准: 临床资料不全及失访、 $^{131}\text{I}$  治疗前 TSH < 30 mU/L、伴有其他恶性肿瘤或其他系统严重疾病者。本研究通过伦理委员会批准 (批准号: 2023-KY0211-002), 符合《赫尔

辛基宣言》的原则。

2. 研究方法及分组。收集患者基线资料, 依据 BRAF<sup>V600E</sup> 突变情况分为突变组 (729 例) 和野生型组 (164 例); 另外根据 2015 年版美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 指南复发危险度分层<sup>[4]</sup>, 将 893 例 DTC 患者分为低危 (39 例)、中危 (498 例)、高危 (356 例)。由于高水平 TgAb 的存在会干扰甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 的测定, 本研究将 TgAb > 115 kU/L 定义为 TgAb 阳性, 将患者进一步分为 TgAb 阳性组 ( $n = 339$ ) 和阴性组 ( $n = 554$ ); 低、中、高危分层中分别有 8、171、160 例纳入 TgAb 阳性组。

3. 疗效评价。对首次接受 $^{131}\text{I}$  治疗后 6~8 个月复查患者进行随访, 结合血清学指标 (Tg、TgAb) 及 $^{131}\text{I}$  诊断性全身显像 (diagnostic whole-body scan, Dx-WBS)、颈部超声或胸部 CT 评估疗效。按照 2015 版 ATA 指南<sup>[4]</sup>, 将疗效分为疗效满意 (excellent response, ER)、疗效不确切 (indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳 (biochemical incomplete response, BIR) 和结构性疗效不佳 (structural incomplete response, SIR), 将 IDR、BIR、SIR 归为疗效不满意 (non-ER, NER)。

4. 统计学处理。通过 IBM SPSS 24.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 不符合正态分布的定量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验; 定性资料以频数 (百分比) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。采用 logistic 回归分析预测不同危险度分层患者 $^{131}\text{I}$  治疗效果的影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

1. 一般临床资料比较。BRAF<sup>V600E</sup> 突变组和野生

型组在年龄 $\geq 45$ 岁、多灶性、手术方式、单侧或双侧病灶、N分期、转移淋巴结个数及最大径方面的差异均有统计学意义( $\chi^2$ 值:4.45~17.40,  $t = -4.08, z = -3.08$ , 均  $P < 0.05$ ), 而性别、腺外侵犯、淋巴结转移、原发灶大小、复发危险度分层、T分期、M分期的差异均无统计学意义( $\chi^2$ 值:0.56~4.48,  $t = -1.70$ , 均  $P > 0.05$ ; 表 1)。

2.  $^{131}\text{I}$  治疗前后 sTg、TgAb 水平及变化趋势比较(表 2)。在 554 例 TgAb 阴性患者中, 中危、高危

的 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组治疗前后 sTg 水平均高于野生型组, 而  $\Delta$ sTg 均低于野生型组, 差异具有统计学意义( $z$  值:  $-9.30 \sim -2.77$ , 均  $P < 0.05$ ); 此外, 在 87 例 sTg 呈升高趋势的患者中, BRAF<sup>V600E</sup> 突变型患者在低危、中危、高危分层中分别占 2/3、77.4% (41/53)、83.9% (26/31)。在 339 例 TgAb 阳性患者中, 中危突变组治疗前后 TgAb 水平均高于野生型组( $z$  值:  $-2.12, -3.62$ ,  $P$  值:  $0.034, < 0.001$ ), 中危、高危突变组的

表 1 DTC 患者 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组和野生型组的临床病理特征比较

组别	例数	性别		年龄		是否腺外侵犯		多灶性		手术方式		LNM		单侧或双侧病灶		原发灶大小 (cm; $\bar{x} \pm s$ )
		男	女	$\geq 45$ 岁	$< 45$ 岁	是	否	是	否	全切+侧颈 LN 清扫	全切+中央 区 LN 清扫	是	否	单侧	双侧	
突变组	729	171	558	387	342	272	457	437	292	299	430	627	102	404	325	1.30 $\pm$ 0.70
野生型组	164	34	130	103	61	51	113	113	51	49	115	147	17	120	44	1.40 $\pm$ 0.79
检验值		0.56		5.11		2.24		4.45		6.98		1.52		17.40		-1.70 <sup>a</sup>
P 值		0.453		0.024		0.135		0.033		0.008		0.217		<0.001		0.089

  

组别	例数	危险度分层			T 分期				N 分期			M 分期		转移 LN 个数	转移 LN 最大径
		低危	中危	高危	1	2	3	4	0	1a	1b	0	1	[个; $M(Q_1, Q_3)$ ]	(cm; $\bar{x} \pm s$ )
突变组	729	32	411	286	413	43	130	143	96	284	349	579	150	4(1, 8)	1.40 $\pm$ 1.13
野生型组	164	7	87	70	99	15	22	28	16	51	97	135	29	5(2, 11)	1.00 $\pm$ 0.80
检验值		0.67			4.48				6.85			0.70		-3.08 <sup>b</sup>	-4.08 <sup>a</sup>
P 值		0.715			0.214				0.032			0.403		<0.001	<0.001

注: <sup>a</sup> 为  $t$  值, <sup>b</sup> 为  $z$  值, 余为  $\chi^2$  值; BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶, DTC 为分化型甲状腺癌, LN 为淋巴结, LNM 为淋巴结转移; TNM 分期参照美国癌症联合会 (AJCC) (第 8 版) 制定标准<sup>[5]</sup>; 除原发灶大小、转移 LN 个数、转移 LN 最大径外, 均为例数

表 2 不同危险度分层的 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型和野生型 DTC 患者  $^{131}\text{I}$  治疗前后 sTg、TgAb 水平比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ ]

组别	例数	sTg ( $\mu\text{g/L}$ )			TgAb (kU/L)			
		治疗前	治疗后	$\Delta$ 值	例数	治疗前	治疗后	$\Delta$ 值
低危								
突变型	26	1.68 (0.51, 4.88)	0.22 (0.04, 2.27)	1.51 (0.42, 3.34)	6	168.21 (158.27, 178.34)	170.61 (148.78, 187.37)	-5.89 (-11.18, 11.51)
野生型	5	2.98 (0.04, 6.86)	0.04 (0.04, 0.53)	2.94 (0.00, 6.34)	2	168.84, 182.98	208.73, 121.12	-39.89, 61.86
$z$ 值		-0.32	-1.76	-0.70		-	-	-
P 值		0.745	0.095	0.484		-	-	-
中危								
突变型	257	4.83 (2.30, 11.12)	4.56 (1.09, 9.82)	1.02 (-3.43, 3.72)	154	260.90 (193.63, 348.30)	256.77 (124.70, 426.20)	-36.99 (-115.76, 99.53)
野生型	70	2.47 (0.14, 8.83)	0.06 (0.04, 0.65)	2.31 (0.09, 8.09)	17	214.75 (171.47, 245.01)	114.00 (57.83, 161.67)	110.24 (93.57, 155.29)
$z$ 值		-3.04	-9.30	-4.41		-2.12	-3.62	-3.28
P 值		0.001	<0.001	<0.001		0.034	<0.001	0.001
高危								
突变型	151	44.85 (21.06, 106.06)	42.84 (17.18, 108.72)	3.21 (-17.99, 15.91)	135	238.20 (192.30, 629.80)	244.44 (19.94, 812.94)	81.66 (-236.12, 182.90)
野生型	45	34.42 (17.91, 56.03)	8.89 (3.56, 15.74)	20.45 (9.23, 41.03)	25	331.60 (171.80, 851.40)	89.00 (24.62, 290.50)	212.90 (82.80, 784.50)
$z$ 值		-2.77	-6.10	-4.89		-0.73	-0.90	-2.65
P 值		0.006	<0.001	<0.001		0.466	0.386	0.008

注: TgAb 为甲状腺球蛋白抗体, sTg 为刺激性甲状腺球蛋白,  $\Delta$  值 = 治疗前 - 治疗后; - 表示由于样本量较少, 没有进行统计学分析

$\Delta$ TgAb 差异具有统计学意义 ( $z$  值:  $-3.28$ 、 $-2.65$ ,  $P$  值:  $0.001$ 、 $0.008$ ); 在 75 例 TgAb 呈升高趋势的患者中, BRAF<sup>V600E</sup> 突变型患者在低危、中危、高危分层中分别占 5/6、92.1% (35/38)、80.6% (25/31)。

3. BRAF<sup>V600E</sup> 突变对 DTC 患者初始<sup>131</sup>I 治疗效果的影响。BRAF<sup>V600E</sup> 突变组和野生型组在首次<sup>131</sup>I 治疗后达到 ER 的分别有 55.0% (401/729)、55.5% (91/164), 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.01$ ,  $P=0.911$ )。低危患者中 BRAF<sup>V600E</sup> 野生型组和突变组在首次<sup>131</sup>I 治疗后达到 ER 的分别有 6/7 和 71.9% (23/32), 2 组间<sup>131</sup>I 治疗效果差异无统计学意义 ( $P=0.653$ ); 中、高危患者中 BRAF<sup>V600E</sup> 野生型组在首次<sup>131</sup>I 治疗后达到 ER 的分别有 69.0% (60/87)、64.3% (45/70), 高于突变型组的 57.4% (236/411)、45.8% (131/286), 差异有统计学意义 ( $\chi^2$  值:  $3.96$ 、 $7.39$ ,  $P$  值:  $0.046$ 、 $0.007$ )。

4. Logistic 回归分析结果(表 3)。结果显示,<sup>131</sup>I 治疗前 sTg 水平是所有分层患者<sup>131</sup>I 治疗效果的影响因素,<sup>131</sup>I 治疗前 sTg、TgAb 水平越高, 患者越难达到 ER; 另外, BRAF<sup>V600E</sup> 突变为中、高危分层患者<sup>131</sup>I 治疗效果的独立影响因素, 相较于 BRAF<sup>V600E</sup> 突变者, 野生型患者达到 ER 的概率更高。

表 3 不同危险度分层 DTC 患者<sup>131</sup>I 治疗效果的影响因素

因素	OR	95% CI	P 值
低危 ( $n=39$ )			
<sup>131</sup> I 治疗前 sTg	0.763	0.716~0.812	<0.001
中危 ( $n=498$ )			
BRAF <sup>V600E</sup> 突变	0.411	0.196~0.864	0.019
LN 转移个数	0.893	0.849~0.939	<0.001
<sup>131</sup> I 治疗前 sTg	0.936	0.910~0.963	<0.001
<sup>131</sup> I 治疗前 TgAb	0.998	0.997~0.999	<0.001
高危 ( $n=356$ )			
BRAF <sup>V600E</sup> 突变	0.192	0.096~0.384	<0.001
LNM	0.216	0.092~0.058	<0.001
<sup>131</sup> I 治疗前 sTg	0.900	0.869~0.932	<0.001
<sup>131</sup> I 治疗前 TgAb	0.998	0.997~1.000	0.024

注: BRAF 为 B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶, DTC 为分化型甲状腺癌, LN 为淋巴结, LNM 为淋巴结转移, OR 为比值比, sTg 刺激性甲状腺球蛋白, TgAb 为甲状腺球蛋白抗体

## 讨 论

近年来, 分子诊断已广泛用于癌症早期诊断、放疗确定及患者术后管理中。在甲状腺癌分子诊断中, BRAF<sup>V600E</sup> 突变是 DTC 最常见的突变<sup>[6-7]</sup>。本研究发现, BRAF<sup>V600E</sup> 突变型和野生型 DTC 患者在年龄  $\geq 45$  岁、多灶性、手术方式、单侧或双侧病灶、N 分期、转移淋巴结个数及最大径等方面差异具有统计学意

义, 表明 BRAF<sup>V600E</sup> 突变与甲状腺癌高侵袭性及预后不良相关, 这与多数学者观点一致<sup>[8-10]</sup>。Li 等<sup>[11]</sup> 在对 BRAF<sup>V600E</sup> 突变与甲状腺癌临床病理特征相关 Meta 分析中发现, 突变与淋巴结转移、临床分期、腺外侵犯、原发肿瘤大小、性别、肿瘤多灶、包膜缺失相关。可能由于样本量小、随访时间短、统计标准和肿瘤临床病理分级不同等原因, 本研究中 BRAF<sup>V600E</sup> 突变与淋巴结转移、T 分期、M 分期、腺外侵犯、复发危险度分层等均无明显相关性。

2015 年 ATA 指南<sup>[4]</sup> 提出, DTC 术后无论是 TSH 抑制状态下或刺激状态下血清 Tg 水平都有助于评估术后疾病持续状态并可预测肿瘤复发和转移灶。本研究结果表明, 中、高危分层 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组初始<sup>131</sup>I 治疗前后的 sTg 水平均明显高于野生型组, <sup>131</sup>I 治疗后 sTg 下降趋势不明显; 另外, sTg 水平呈上升趋势的患者中, BRAF<sup>V600E</sup> 突变型比例明显高于野生型, 这与杨珂等<sup>[12]</sup> 的报道一致; BRAF<sup>V600E</sup> 突变患者在<sup>131</sup>I 治疗后 Tg 水平改善较差且预后不良, sTg 水平较高提示可能存在淋巴结或远处转移, 有较高的复发及转移风险, 建议在首次<sup>131</sup>I 治疗时可酌情增加<sup>131</sup>I 治疗剂量, 以获得较好预后, 降低复发及转移风险, 这也与王丽君等<sup>[13]</sup> 的主张一致。本研究还表明, 中、高危分层野生型组患者初始<sup>131</sup>I 治疗后短期达到 ER 的比例高于 BRAF<sup>V600E</sup> 突变组, 且 logistic 回归分析证实 BRAF<sup>V600E</sup> 突变是中、高危分层患者<sup>131</sup>I 治疗效果的独立影响因素。虽然本研究低危患者各项数据均没有统计学意义, 但其中野生型患者达到 ER 比例明显更高, 可能是因为样本量太小导致的, 有待扩大样本量后进一步研究。

与 Tg 不同, TgAb 水平只提示免疫系统活动而不能反映患者体内肿瘤负荷<sup>[14]</sup>; 此外, 通过刺激 TSH 水平不能提高 TgAb 作为替代肿瘤标志物的敏感性。因此, 在随访中评估血清 TgAb 水平变化趋势比绝对值更重要<sup>[15-16]</sup>。本研究发现, 中、高危患者中, 与野生型相比, 突变型 TgAb 下降趋势不明显; 南楠等<sup>[17]</sup> 回顾性纳入了 95 例<sup>131</sup>I 治疗后 TgAb 阳性的 DTC 患者, 发现<sup>131</sup>I 治疗后 TgAb 水平下降越显著, 提示治疗效果越好。而本研究 75 例 TgAb 呈升高趋势的患者中, BRAF<sup>V600E</sup> 突变型在低危、中危、高危分层中分别占 5/6、92.1% (35/38)、80.6% (25/31), 明显高于野生型, 这与多数研究具有相似之处<sup>[18]</sup>。因此, 有理由建议 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的中、高危 DTC 患者适度增大<sup>131</sup>I 治疗活度, 进行更积极的治疗。<sup>131</sup>I 治疗给予活度的调节原则仍需要更多前瞻性

研究来探索制定。

本研究局限性:(1)属于回顾性研究,低危分层患者样本量较少,且为单中心研究;(2)未考虑其他基因突变协同作用的影响;(3)对于评估复发及预后随访时间较短,未对长期预后进行研究;(4) BRAF<sup>V600E</sup>野生型例数较少,未来仍需要增加该类型患者进一步研究。

综上所述, BRAF<sup>V600E</sup>突变与 DTC 患者的高侵袭性相关,能有效预测中、高危 DTC 患者初始<sup>131</sup>I 治疗效果,基于临床风险水平和基因型个体化,通过 BRAF<sup>V600E</sup>状态导向策略,有助于优化临床<sup>131</sup>I 治疗前评估和决策。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨萌:研究设计与实施,数据收集、论文撰写;陈平、王心宇:统计学分析;刘保平、王庆祝:论文修改

### 参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 636-642. DOI:10.1210/jc.2012-3401.
- [3] Subash A, Sinha P, Singh A. BRAF mutation and age in differentiated thyroid cancer risk stratification; two sides of the same coin [J]. Oral Oncol, 2020, 106: 104732. DOI:10.1016/j.oraloncology.2020.104732.
- [4] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [5] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93-99. DOI:10.3322/caac.21388.
- [6] Chakraborty A, Narkar A, Mukhopadhyaya R, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation in papillary thyroid carcinoma: significant association with node metastases and extra thyroidal invasion[J]. Endocr Pathol, 2012, 23(2): 83-93. DOI:10.1007/s12022-011-9184-5.
- [7] Trybek T, Walczyk A, Gašior-Periczak D, et al. Impact of BRAF<sup>V600E</sup> and TERT promoter mutations on response to therapy in papillary thyroid cancer[J]. Endocrinology, 2019, 160(10): 2328-2338. DOI:10.1210/en.2019-00315.
- [8] Ge J, Wang J, Wang H, et al. The BRAF<sup>V600E</sup> mutation is a predictor of the effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer [J]. J Cancer, 2020, 11(4): 932-939. DOI:10.7150/jca.33105.
- [9] Liu Z, Lv T, Xie C, et al. BRAF<sup>V600E</sup> gene mutation is associated with bilateral malignancy of papillary thyroid cancer[J]. Am J Med Sci, 2018, 356(2): 130-134. DOI:10.1016/j.amjms.2018.04.012.
- [10] 周倩,王瑞华,刘保平,等.高危分化型甲状腺癌手术及<sup>131</sup>I 治疗后疗效分类及影响因素分析[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(11): 664-669. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200812-00310.
- [11] Zhou Q, Wang RH, Liu BP, et al. Classification of curative effect and analysis of influencing factors after operation and <sup>131</sup>I treatment for high-risk differentiated thyroid cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(11): 664-669. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200812-00310.
- [12] Li C, Lee KC, Schneider EB, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4559-4570. DOI:10.1210/jc.2012-2104.
- [13] 杨珂,梁智勇,孟超,等.甲状腺乳头状癌 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变与远处转移灶摄碘能力的相关性研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 287-291. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.005.
- [14] Yang K, Liang ZY, Meng C, et al. Correlation between BRAF<sup>V600E</sup> gene mutation and iodine uptake ability of distant metastatic lesions in papillary thyroid carcinoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(4): 287-291. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.005.
- [15] 王丽君,李文亮,李德宇,等. PsTg 对甲状腺乳头状癌术后功能性淋巴结转移患者<sup>131</sup>I 最佳治疗反应的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(1): 7-11. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200808-00306.
- [16] Wang LJ, Li WL, Li DY, et al. Predictive value of psTg on optimal therapeutic response of <sup>131</sup>I in patients with postoperative functional lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(1): 7-11. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200808-00306.
- [17] Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases [J]. Front Immunol, 2017, 8: 521. DOI:10.3389/fimmu.2017.00521.
- [18] Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement [J]. Thyroid, 2013, 23(10): 1211-1225. DOI:10.1089/thy.2012.0606.
- [19] Bueno F, Falcone MGG, Peñaloza MA, et al. Dynamics of serum antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid cancer [J]. Endocrine, 2020, 67(2): 387-396. DOI:10.1007/s12020-019-02112-7.
- [20] 南楠,鲜于志群,赵明,等.甲状腺球蛋白抗体与分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I 治疗效果的关系研究[J].国际放射医学核医学杂志, 2021, 45(9): 545-551. DOI:10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094.
- [21] Nan N, Xianyu ZQ, Zhao M, et al. Study on the relationship between thyroglobulin antibody and the therapeutic effect of differentiated thyroid cancer <sup>131</sup>I [J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2021, 45(9): 545-551. DOI:10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094.
- [22] Zhang N, Liang J, Lin YS. Unfavorable efficacy to <sup>131</sup>I ablation in BRAF<sup>V600E</sup> mutant papillary thyroid carcinoma with positive TgAb [J]. Oncotarget, 2017, 8(57): 97407-97415. DOI:10.18632/oncotarget.22129.

(收稿日期:2023-01-09)