

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.09.010

甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变与民族及临床病理特征的关系*

刘超宇^{1,2,3}, 黄林达^{1,2,3}, 马燕飞⁴, 潘秀虹⁵, 朱晓莹^{1,2,3△}

1. 右江民族医学院附属医院临床病理诊断与研究中心, 广西百色 533000; 2. 广西肝胆疾病分子病理学重点实验室, 广西百色 533000; 3. 广西高校肿瘤分子病理学重点实验室, 广西百色 533000; 4. 右江民族医学院附属医院腺体外科, 广西百色 533000; 5. 右江民族医学院附属医院血液内科, 广西百色 533000

摘要:目的 探讨甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变与民族及其临床病理特征的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月于右江民族医学院附属医院确诊的甲状腺癌患者 300 例作为研究对象, 收集其病理标本, 并根据患者民族将其分为壮族病例 150 例和汉族病例 150 例。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 BRAF 基因 V600E 位点的突变情况。结果 300 例甲状腺癌患者中, 突变型 221 例, 野生型 79 例。壮族和汉族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较(72.00% vs. 75.33%), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。相同民族不同性别甲状腺癌患者间 BRAF V600E 基因突变率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 相同性别不同民族甲状腺癌患者间 BRAF V600E 基因突变率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。<40 岁的甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 88.67%, 明显高于 ≥40 岁患者的 58.67%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 但不同肿瘤最大径及不同淋巴结数目的甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。同一年龄范围内不同民族甲状腺癌患者间 BRAF V600E 基因突变率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤最大径 <2 cm 的不同民族甲状腺癌患者间 BRAF V600E 基因突变率比较, 差异有统计学意义($P = 0.001$), 肿瘤最大径为 2~4 cm 的不同民族甲状腺癌患者间 BRAF V600E 基因突变率比较, 差异有统计学意义($P = 0.003$)。相同淋巴结数目的不同民族甲状腺癌患者间 BRAF 基因 V600E 位点基因突变率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不同民族甲状腺乳头状癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但不同民族甲状腺滤泡状癌及甲状腺未分化癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 百色市甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率与民族、性别、肿瘤最大径及肿瘤类型有关。

关键词: 甲状腺癌; BRAF V600E 基因突变; 壮族; 汉族; 临床病理特征

中图法分类号: R736.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)09-1235-06

Relationship of BRAF V600E gene mutation and nationality and clinicopathological characteristics in thyroid cancer*

LIU Chaoyu^{1,2,3}, HUANG Linda^{1,2,3}, MA Yanfei⁴, PAN Xiuhong⁵, ZHU Xiaoying^{1,2,3△}

1. Clinical Pathology Diagnosis and Research Center, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Molecular Pathology of Hepatobiliary Diseases, Baise, Guangxi 533000, China; 3. Guangxi University Key Laboratory of Tumor Molecular Pathology, Baise, Guangxi 533000, China; 4. Department of Extracorporeal Gland, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 5. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between BRAF V600E gene mutations and nationality and clinicopathologic characteristics of thyroid cancer patients. **Methods** Three hundred patients with thyroid cancer diagnosed at the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities from January 2021 to

* 基金项目: 2019 年度百色市科学研究与技术开放计划项目[百科字(2019)31 号-30]; 广西临床重点专科(病理)建设项目(桂卫医发[2022] 21 号)。

作者简介: 刘超宇, 男, 技师, 主要从事脑神经系统疾病的分子诊断及基础研究。△ 通信作者, E-mail: 417343600@qq.com。

January 2023 were selected and divided into 150 cases of the Zhuang nationality and 150 cases of Han nationality according to the patients' nationality, and their pathologic specimens were collected. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect gene mutations at the V600E locus of the BRAF gene. **Results** Among the 300 thyroid cancer patients, 221 cases were mutated and 79 cases were wild-type. The difference of the gene mutation rate at the V600E locus of the BRAF gene of patients with thyroid cancer in the Zhuang nationality and the Han nationality (72.00% vs. 75.33%) showed no statistical significance ($P>0.05$). The difference of mutation rates at the V600E locus of the BRAF gene between different genders of the same nationality showed statistical significance ($P<0.01$); the difference of mutation rates at the V600E locus of the BRAF gene between different nationalities of the same gender showed statistical significance ($P<0.01$). The mutation rate of BRAF gene at the V600E locus in thyroid cancer patients <40 years old was 88.67%, which was significantly higher than that of 58.67% in patients ≥ 40 years old, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); however, the differences of the mutation rates of BRAF gene at the V600E locus in thyroid cancer patients with different maximum tumor diameters and different numbers of lymph nodes were not statistically significant ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in mutation rates at the V600E locus of the BRAF gene among patients with different nationalities within the same age range ($P>0.05$). The difference of mutation rates at the V600E locus of the BRAF gene between thyroid patients of different nationalities with a maximum tumor diameter of <2 cm had statistically significant difference ($P>0.05$), but the difference of mutation rates at the V600E locus of the BRAF gene between thyroid patients of different nationalities with maximum tumor diameters of 2—4 cm was statistically significant difference ($P=0.001$). The difference of mutation rates at the V600E locus of the BRAF gene among thyroid patients of different nationalities with the same number of lymph nodes showed no statistical significance ($P>0.05$). The difference of the mutation rate at the V600E locus of BRAF gene in papillary thyroid cancer patients with different nationalities was statistically significant ($P<0.05$), but the differences of mutation rate at the V600E locus of BRAF gene in patients with follicular thyroid cancer and undifferentiated thyroid cancer in patients with different nationalities were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The gene mutation rate at the V600E locus of the BRAF gene in thyroid cancer patients in Baise City is related to nationality, gender, maximum diameter of the tumor and tumor type.

Key words: thyroid cancer; BRAF V600E gene mutation; Zhuang nationality; Han nationality; clinicopathological features

甲状腺癌是临床上发病率最高的一种内分泌恶性肿瘤, 占全球每年所有诊断癌症总数的 3%^[1]。大多数甲状腺肿瘤是由滤泡细胞衍生的甲状腺恶性肿瘤, 可分为滤泡性甲状腺癌(6%~10%)、甲状腺乳头状癌(65%~93%)、未分化甲状腺癌(0.3%~6.7%)^[2]。虽然, 大部分甲状腺癌恶性程度低, 预后较好, 但仍有小部分甲状腺癌患者早期就出现淋巴结转移。因此, 如何对甲状腺结节的良恶性做出精准的判断就显得尤为重要^[3]。近年来, 随着精准医学的飞速发展, 肿瘤分子病理学诊断技术日渐成熟, 甲状腺癌的病理诊断也不再仅限于镜下判读。研究表明, 鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1(BRAF)基因是甲状腺癌中最常见的驱动突变基因, 其中翻转突变导致缬氨酸在 600 号氨基酸位置(V600E)被谷氨酸取代, 与甲状腺癌的发生、发展密切相关^[4]。BRAF V600E 基因突变是 BRAF 最常见的突变类型, 这一突变可改

变其下游编码产物, 激活 MAPK 信号通路, 进而诱导肿瘤细胞的过度增殖及分化^[5]。BRAF V600E 基因突变在甲状腺癌的不同病理类型中突变率不同, 且 BRAF V600E 基因突变与甲状腺癌的高侵袭性、高复发性及不良的临床预后明显相关, 进而影响肿瘤细胞的包膜外浸润、淋巴结转移、肿瘤多灶性及治疗的有效性^[5]。现有研究表明, 在我国不同地区及民族人群中, BRAF V600E 基因突变率存在明显差异, 且 BRAF V600E 基因突变与临床病理特征的关系也有所不同^[6]。因此, 本研究以壮族人口聚集地广西壮族自治区百色市壮族与汉族甲状腺癌患者 300 例为研究对象, 对壮族与汉族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况及其临床病理特征进行对比分析, 以期对甲状腺癌个体化诊疗提供新的临床依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2021 年 1 月至 2023 年 1

月于右江民族医学院附属医院确诊的甲状腺癌患者 300 例作为研究对象,收集其病理标本,其中男 150 例、女 150 例,平均年龄(40.2±11.26)岁,肿瘤分型:乳头状癌 264 例(88.00%)、滤泡状癌 15 例(5.00%)、未分化癌 21 例(7.00%),≥40 岁 150 例、<40 岁 150 例,肿瘤最大径:<2 cm 136 例、2~4 cm 164 例,淋巴结数目:0 个 99 例、1~4 个 109 例、>4 个 92 例。根据患者民族将研究对象分为壮族 150 例和汉族 150 例。壮族病例中男 75 例,女 75 例;≥40 岁 78 例,<40 岁 72 例;肿瘤分型:乳头状癌 134 例,滤泡状癌 8 例,未分化癌 8 例;肿瘤最大径:<2 cm 66 例,2~4 cm 84 例;淋巴结数目:0 个 45 例,1~4 个 61 例,>4 个 44 例。汉族病例中男 75 例,女 75 例;≥40 岁 72 例,<40 岁 78 例;肿瘤分型:乳头状癌 130 例,滤泡状癌 7 例,未分化癌 13 例;肿瘤最大径:<2 cm 70 例,2~4 cm 80 例;淋巴结数目:0 个 54 例,1~4 个 48 例,>4 个 48 例。两组甲状腺癌患者的性别、年龄、肿瘤分型、肿瘤最大径、淋巴结数目比较,差异均无统计学意义($P<0.05$)。纳入标准:(1)均为广西百色籍常住人口;(2)术后行常规病理学检查,由 2 名病理专家阅片,并明确肿瘤大小、淋巴结数目及病理分型。排除标准:(1)合并有其他恶性肿瘤的患者;(2)合并有严重肾、肺、肝等疾病的患者^[7]。所有研究对象均知晓本研究,并签署知情同意书。本研究经右江民族医学院附属医院医学伦理委员会审批通过(批号:2023061601)。

1.2 试剂与仪器 石蜡包埋组织 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司,批号:2023021001);BRAF V600E 基因突变检测试剂盒(北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司,批号:2022120802);ABI 7500 fast 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)仪(美国 ABI 公司);超微量分光光度计(美国 ThermoScientific 公司)。

1.3 方法

1.3.1 全基因组 DNA 提取 所有患者的手术标本在离体后 30 min 内经 10% 福尔马林溶液充分固定、脱水、石蜡包埋、连续切片(4 μm)后行苏木精-伊红(HE)染色。染色后经 2 名高年资病理医师阅片明确该标本中肿瘤细胞占比,选取肿瘤细胞占比超 20% 的石蜡组织标本,连续切片 8~10 张(5 μm)制备蜡卷,蜡卷置于无酶 EP 管中,按照 DNA 提取试剂盒说明书进行全基因组 DNA 提取。提取出的 DNA 经超微量分光光度计检测,以浓度>5 ng/μL, A_{260/280} 在 1.8~2.0 为符合要求的 NDA 样本,可以进行基因检测。

1.3.2 BRAF V600E 位点的基因突变检测 采用

qRT-PCR 对提取出的全基因组 DNA 进行 BRAF 基因 V600E 位点突变检测,检测流程中的全部操作均在标准的 PCR 实验室中进行,每次检测时同时设置阴性对照、阳性对照及外控基因。若待测样本中 BRAF 基因 V600E 位点出现明显的 S 型扩增曲线,记录 Ct 值,将 BRAF 基因 V600E 位点 Ct 值与外控基因 Ct 值相减,计算出 ΔCt 值,当 ΔCt 值≤8 时,结果判读为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 壮族、汉族病例甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况比较 BRAF 基因 V600E 位点的基因突变结果发现,300 例甲状腺癌患者中突变型 221 例,野生型 79 例。壮族病例中突变型 108 例(72.00%),野生型 42 例(28.00%);汉族病例中突变型 113 例(75.33%),野生型 37 例(24.67%),不同民族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 壮族、汉族病例 BRAF V600E 基因突变情况比较[n(%)]			
民族	<i>n</i>	突变型	野生型
壮族	150	108(72.00)	42(28.00)
汉族	150	113(75.33)	37(24.67)
χ^2		0.430	
<i>P</i>		0.512	

2.2 不同年龄、肿瘤最大径和淋巴结数量甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较 <40 岁的甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 88.67%,明显高于≥40 岁患者的 58.67%,差异有统计学意义($P<0.05$);但不同肿瘤最大径及不同淋巴结数目甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 不同性别、不同民族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况比较 壮族男性甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 86.67%、女性为 57.33%;汉族男性甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 54.67%、女性为 96.00。相同民族不同性别甲状腺癌患者间 BRAF V600E 基因突变率比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);相同性别不同民族甲状腺癌患者间 BRAF V600E 基因突变率比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 2 不同临床年龄、肿瘤最大径和淋巴结数目甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况比较[n(%)]

项目	n	年龄(岁)		肿瘤最大径(cm)		淋巴结(个)		
		≥40(n=150)	<40(n=150)	<2(n=136)	2~4(n=164)	0(n=99)	1~4(n=109)	>4(n=92)
突变型	221	88(58.67)	133(88.67)	105(77.21)	116(70.73)	73(73.74)	80(73.39)	68(73.91)
野生型	79	62(41.33)	17(11.33)	31(22.79)	48(29.27)	26(26.26)	29(26.61)	24(26.09)
χ ²		34.79		1.606		0.034		
P		0.010		0.205		0.983		

表 3 不同民族、不同性别之间 BRAF V600E 基因突变情况比较[n(%)]

项目	n	壮族		汉族	
		男(n=75)	女(n=75)	男(n=75)	女(n=75)
突变型	221	65(86.67) ^a	43(57.33) ^b	41(54.67)	72(96.00)
野生型	79	10(13.33)	32(42.67)	34(45.33)	3(4.00)
χ ²		16.005		34.477	
P		0.001		0.001	

注:与汉族男性 BRAF 基因 V600E 位点的基因突变率,χ²=18.525,P=0.001;与汉族女性 BRAF 基因 V600E 位点的基因突变率,χ²=31.342,P=0.001。

2.4 不同年龄、不同民族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况比较 ≥40 岁壮族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 53.85%,<40 岁为 91.67%;≥40 岁汉族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 63.89%,<40 岁为 85.90%。同一年龄范围内不同民族间 BRAF V600E 基因突变率比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表 4。

表 4 不同年龄、不同民族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况比较[n(%)]

项目	n	≥40 岁		<40 岁	
		壮族(n=78)	汉族(n=72)	壮族(n=72)	汉族(n=78)
突变型	221	42(53.85)	46(63.89)	66(91.67)	67(85.90)
野生型	79	36(46.15)	26(36.11)	6(8.33)	11(14.10)
χ ²		1.557		1.240	
P		0.212		0.265	

2.5 不同肿瘤最大径、不同民族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况比较 肿瘤最大径<2 cm 的壮族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 60.61%,肿瘤最大径 2~4 cm 的为 80.95%;肿瘤

最大径<2 cm 的汉族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 92.86%,肿瘤最大径 2~4 cm 的为 60.00%。肿瘤最大径<2 cm 的不同民族甲状腺癌患者间 BRAF V600E 基因突变率比较,差异有统计学意义(P=0.001),肿瘤最大径为 2~4 cm 的不同民族甲状腺患者间 BRAF V600E 基因突变率比较,差异有统计学意义(P=0.003),见表 5。

2.6 不同淋巴结数目、不同民族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况比较 0 个淋巴结的壮族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 73.33%,1~4 个为 72.13%,>4 个为 70.46%;0 个淋巴结汉族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率为 74.07%,1~4 个为 75.00%,>4 个为 77.08%。相同淋巴结数目的不同民族甲状腺患者间 BRAF V600E 基因突变率比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表 6。

2.7 不同民族、不同甲状腺癌分型患者 BRAF V600E 基因突变情况比较 不同民族甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌及甲状腺未分化癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 7。

表 5 不同肿瘤最大径、不同民族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况比较[n(%)]

项目	n	<2 cm		2~4 cm	
		壮族(n=66)	汉族(n=70)	壮族(n=84)	汉族(n=80)
突变型	221	40(60.61)	65(92.86)	68(80.95)	48(60.00)
野生型	79	26(39.39)	5(7.14)	16(19.05)	32(40.00)
χ ²		20.078		8.869	
P		0.001		0.003	

表 6 不同淋巴结数目、不同民族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变情况比较[n(%)]

项目	n	0 个		1~4 个		>4 个	
		壮族(n=45)	汉族(n=54)	壮族(n=61)	汉族(n=48)	壮族(n=44)	汉族(n=48)
突变型	221	33(73.33)	40(74.07)	44(72.13)	36(75.00)	31(70.46)	37(77.08)
野生型	79	12(26.67)	14(25.93)	17(27.87)	12(25.00)	13(29.54)	11(22.92)
χ ²		0.007		0.113		0.523	
P		0.934		0.737		0.469	

表 7 不同民族、不同甲状腺癌分型患者 BRAF V600E 基因突变情况比较[n(%)]

项目	n	乳头状癌		滤泡状癌		未分化癌	
		壮族(n=134)	汉族(n=130)	壮族(n=8)	汉族(n=7)	壮族(n=8)	汉族(n=13)
突变型	221	96(71.64)	99(76.15)	6(75.00)	5(71.43)	6(75.00)	9(69.23)
野生型	79	38(28.36)	31(23.85)	2(25.00)	2(28.57)	2(25.00)	4(30.77)
χ ²		60.696		0.024		0.081	
P		0.404		0.876		0.776	

3 讨 论

甲状腺癌是临床上常见的一种恶性肿瘤,且近年来发病率呈逐年上升趋势^[8]。2002 年报道首次 in 人类癌症中检测到 BRAF 基因突变,此后,陆续鉴定出 40 多种 BRAF 基因突变^[9-10]。大多数激活 BRAF 基因突变的病例涉及密码子 600 并导致 V600E 突变^[11]。另有研究表明,甲状腺癌 BRAF V600E 基因突变与遗传因素明显相关,其不同国家、地区及人群中的突变情况各有不同^[12-14]。

BRAF 是编码丝氨酸的特异性蛋白激酶,该激酶是影响细胞增殖、分化和成熟细胞功能的细胞信号通路的关键换能器。BRAF 基因经常在许多不同的癌症类型中发生突变,包括甲状腺癌、黑色素瘤、结直肠癌、胶质母细胞瘤等,在发生 BRAF 基因突变的癌症中观察到的激活点突变或小的框内缺失通常发生在编码蛋白激酶结构域的序列中^[15-18]。最常见的是 BRAF 突变(T1799A)编码的 BRAF V600E 突变,其中活化环内氨基酸 600 处的缬氨酸被谷氨酸取代,可使 BRAF 激酶活性持续活跃,活性增加高达 500 倍^[19-21]。突变激活的 BRAF V600E 可进一步驱动下游 MEK1/2 → ERK1/2 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的激活,为癌细胞中 BRAF → MEK → ERK 通路的组成性激活提供了促进细胞分裂周期的信号^[22-24]。在既往文献中报道了不同国家、人种甲状腺癌患者 BRAF V600E 突变情况,如希腊的甲状腺乳头状癌患者 BRAF V600E 突变率为 17%^[12]。我国西北地区甲状腺癌患者 BRAF V600E 突变率为 86.7%^[13-14]。本研究结果显示,相同民族不同性别甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);壮族病例组和汉族病例组相同性别甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。上述结果提示,百色市甲状腺癌患者 BRAF V600E 的基因突变率存在性别差异。

本研究结果还发现,不同年龄患者 BRAF V600E 基因突变率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。ZHANG 等^[25]在一项 25 241 例甲状腺乳头状癌患者的 Meta 分析中表明 BRAF 基因 V600E 突变与年龄

无关;SHEN 等^[26]进行的一项多中心研究显示,甲状腺乳头状癌患者 BRAF V600E 基因突变与年龄相关,且患者病死率与年龄的增长呈正相关。尽管本研究结果显示 BRAF V600E 基因突变与年龄相关,但有可能是因样本量小所致,仍需进一步研究。

本研究结果还发现,肿瘤最大径<2 cm 的汉族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率明显高于壮族,差异有统计学意义($P<0.05$);肿瘤最大径为 2~4 cm 的壮族甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变率明显高于汉族,差异有统计学意义($P<0.05$)。但在 3 种不同病理分型甲状腺癌患者中,壮族与汉族甲状腺癌患者 BRAF V600E 突变率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。提示病理分型并非甲状腺癌 BRAF V600E 基因突变的相关因素。但肿瘤最大径可能是影响甲状腺乳头状癌患者 BRAF V600E 基因突变率的因素之一,且该因素可能具有民族差异性。上述结果对了解 BRAF V600E 基因突变在壮族与汉族甲状腺癌患者中的分布情况,以及对甲状腺癌患者的协助诊治和预后评估可能具有重要的临床意义。

综上所述,百色市甲状腺癌患者 BRAF V600E 位点的基因突变率与民族及肿瘤病理分型无关,与年龄、性别及肿瘤最大径有关,其中年龄在不同民族间无差异,性别在相同及不同民族间均有差异,但肿瘤最大径只在不同民族间存在差异。本研究 BRAF V600E 位点基因突变的检测结果为日后深入开展甲状腺癌的个体化诊疗提供了新的临床参考依据。

参考文献

[1] BIBLE K C,KEBEBEW E,BRIERLEY J,et al. 2021 American thyroid association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer[J]. Thyroid,2021, 31(3):337-386.

[2] SCHEFFEL R S,DORA J M,MAIA A L. BRAF mutations in thyroid cancer[J]. Curr Opin Oncol,2022,34(1): 9-18.

[3] POULIKAKOS P I,SULLIVAN R J,YAEGER R. Molecular pathways and mechanisms of BRAF in cancer therapy[J]. Clin Cancer Res,2022,28(21):4618-4628.

[4] AGARWAL S,BYCHKOV A,JUNG C K. Emerging biomarkers in thyroid practice and research[J]. Cancers (Basel),2021,14(1):204.

[5] ÖZÇELİK S,BIRCAN R,SARIKAYA Ş, et al. BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer is correlated with adverse clinicopathological features but not with Iodine exposure[J]. Endokrynol Pol,2019,70(5):401-408.

[6] 曾庆欣,饶辉,王悦冬,等. 广东梅州客家人群甲状腺癌 BRAF 基因 V600E 突变特点分析:附 316 例单中心研究[J]. 新医学,2021,52(6):437-442.

[7] 鲁涛,高洁,周良锐,等. 甲状腺癌 RAS/BRAF/TERT 基因突变与临床病理特征的关系[J]. 诊断病理学杂志,2020,27(4):250-254.

[8] BALOCH Z W,ASA S L,BARLETTA J A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms[J]. Endocr Pathol,2022,33(1):27-63.

[9] CAPDEVILA J,AWADA A,FÜHRER-SAKEL D, et al. Molecular diagnosis and targeted treatment of advanced follicular cell-derived thyroid cancer in the precision medicine era[J]. Cancer Treat Rev,2022,106:102380.

[10] FALLAHI P,FERRARI S M,GALDIERO M R, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer[J]. Semin Cancer Biol,2022,79:180-196.

[11] SINGH A,HAM J,PO J W, et al. The genomic landscape of thyroid cancer tumorigenesis and implications for immunotherapy[J]. Cells,2021,10(5):1082.

[12] MOND M,ALEXIADIS M,FULLER P J, et al. Mutation profile of differentiated thyroid tumours in an Australian urban population[J]. Int Med J,2014,44(8):727-734.

[13] ARGYROPOULOU M,VESKOUKIS A S,KARANAT-SIOU P M, et al. Low prevalence of TERT promoter, BRAF and RAS mutations in papillary thyroid cancer in the Greek population[J]. Pathol Oncol Res,2020,26(1):347-354.

[14] HUANG M L,YAN C J,XIAO J J, et al. Relevance and clinicopathologic relationship of BRAF V600E, TERT and NRAS mutations for papillary thyroid carcinoma patients in Northwest China[J]. Diagn Pathol,2019,14(1):74.

[15] LAM A K. Papillary thyroid carcinoma:current position in epidemiology,genomics,and classification[J]. Methods Mol Biol,2022,2534:1-15.

[16] TAO Y B,WANG F,SHEN X P, et al. BRAF V600E status sharply differentiates lymph node metastasis-associated mortality risk in papillary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab,2021,106(11):3228-3238.

[17] HONG S B,XIE Y B,CHENG Z, et al. Distinct molecular subtypes of papillary thyroid carcinoma and gene signature with diagnostic capability[J]. Oncogene,2022,41(47):5121-5132.

[18] IVKOVIĆ I,LIMANI Z,JAKOVČEVIĆ A, et al. Prognostic significance of BRAF V600E mutation and CPSF2 protein expression in papillary thyroid cancer[J]. Biomedicines,2022,11(1):53.

[19] WANG T T,SHI J Y,LI L C, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals Inter-Tumor heterogeneity in bilateral papillary thyroid carcinoma[J]. Front Immunol,2022,13:840811.

[20] MCKELVEY B A,ZEIGER M A,UMBRICHT C B. Characterization of TERT and BRAF copy number variation in papillary thyroid carcinoma:an analysis of the cancer genome Atlas study[J]. Genes Chromosomes Cancer,2021,60(6):403-409.

[21] DA SILVA T N,RODRIGUES R,SARAMAGO A, et al. Target therapy for BRAF mutated anaplastic thyroid cancer:a clinical and molecular study[J]. Eur J Endocrinol,2023,188(1):lvac011.

[22] LEE M,UNTCH B R,XU B, et al. Genomic and transcriptomic correlates of thyroid carcinoma evolution after BRAF inhibitor therapy[J]. Mol Cancer Res,2022,20(1):45-55.

[23] GEROPOULOS G,PSARRAS K,PAPAIIOANNOU M, et al. Circulating microRNAs and clinicopathological findings of papillary thyroid cancer:a systematic review[J]. In Vivo,2022,36(4):1551-1569.

[24] ELIA G,PATRIZIO A,RAGUSA F, et al. Molecular features of aggressive thyroid cancer[J]. Front Oncol,2022,12:1099280.

[25] ZHANG Q,LIU SZ,ZHANG Q, et al. Meta-analyses of association between BRAF(V600E)mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem,2016,38(2):763-776.

[26] SHEN X,ZHU G,LIU R, et al. Patient age-associated mortality risk is differentiated by BRAF V600E status in papillary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol,2018,36(5):438-445.