

## *BRAF*<sup>V600E</sup> 基因突变在甲状腺癌中的临床应用研究进展

姚小芹 王辉

**【摘要】** B型*RAF*基因(*BRAF*)编码蛋白质的第600位密码子对应的缬氨酸被谷氨酸替代(*BRAF*<sup>V600E</sup>突变)是甲状腺乳头状癌中最常见的基因突变。很多研究表明,该突变与甲状腺乳头状癌的发生、发展和转移密切相关。该文综合阐明*BRAF*<sup>V600E</sup>突变在甲状腺乳头状癌中的术前诊断、预后判断和抑制剂治疗等方面的临床应用,以便更好地指导临床决策。

**【关键词】** 原癌基因蛋白质 B-raf; 甲状腺肿瘤; 点突变; 诊断

**Advances in clinical utility of *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation in thyroid cancer** YAO Xiao-qin, WANG Hui.  
Department of Nuclear Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: WANG Hui, Email: wanghuishanghai@hotmail.com

**【Abstract】** Valine(V) being substituted for by glutamate(E) at codon 600 in B type *RAF* gene (*BRAF*<sup>V600E</sup> mutation) is the most common genetic mutation in papillary thyroid cancer. There have been many researches shown a strong association between *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation and the occurrence, progression and metastasis of papillary thyroid cancer. This article illustrates its clinical utility on the preoperative diagnosis, prognosis evaluation and inhibitor treatment of papillary thyroid cancer, so as to instruct the clinical management better.

**【Key words】** Proto-oncogene protein B-raf; Thyroid neoplasms; Point mutation; Diagnosis

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,其发病率在各个国家有逐年上升的趋势。起源于滤泡上皮细胞的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)占甲状腺癌的80%~90%,是甲状腺癌最常见的病理类型,易较早发生颈部淋巴结的转移。PTC患者术后接受<sup>131</sup>I治疗残余甲状腺或转移灶,预后较好。

B型*RAF*基因(*BRAF*)是*RAF*(一种原癌基因,编码丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶)基因家族的成员,位于人染色体7q34,含18个外显子,编码的蛋白质含783个氨基酸残基,相对分子质量约为94×10<sup>3</sup>,属于丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶类。约95%的*BRAF*基因突变都发生在第15号外显子的1799位核苷酸上,导致编码蛋白质的第600位密码子对应的缬氨酸被谷氨酸替代(V600E),即*BRAF*<sup>V600E</sup>突变,其他位点

的突变比较少见。*BRAF*<sup>V600E</sup>突变是PTC中最常见的一种基因突变形式。*BRAF*<sup>V600E</sup>突变引起丝裂原活化的蛋白激酶通路的激活和持续活化,导致细胞无限分裂和肿瘤生成。

有文献报道,*BRAF*<sup>V600E</sup>基因的突变率在不同类型的PTC中不等,在经典型PTC中约为60%,高细胞型PTC中约为77%,滤泡变异性PTC中最低,约为12%;*BRAF*<sup>V600E</sup>突变只在PTC和比较明显的PTC来源的未分化甲状腺癌中有发现,而在滤泡状癌、髓样癌和良性甲状腺肿块(腺瘤和增生)中尚未发现<sup>[1]</sup>。研究表明,*BRAF*<sup>V600E</sup>突变与甲状腺外浸润和淋巴结转移相关<sup>[2-3]</sup>。Xing等<sup>[4]</sup>的研究显示,*BRAF*<sup>V600E</sup>突变与PTC的恶性程度存在很大的相关性。Lupi等<sup>[5]</sup>的大样本研究也支持了这一结论,他们还发现:*BRAF*<sup>V600E</sup>突变还与癌包膜的缺失存在很大关系,肿瘤缺少包膜则更容易发生转移和复发。*BRAF*<sup>V600E</sup>突变与PTC的发生、发展、预后等密切相关,其在临床中具有重要的应用价值。本文对*BRAF*<sup>V600E</sup>突变在PTC诊断、治疗和预后中的作用予以综述。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.02.006

作者单位: 200092, 上海交通大学医学院附属新华医院核医学科

通信作者: 王辉 (Email: wanghuishanghai@hotmail.com)

## 1 $BRAF^{V600E}$ 突变可用于术前诊断

对于甲状腺结节的患者,术前常用超声检查和 $^{99}\text{Tc}^{104}\text{O}_4^-$ 核素显像来判断结节的良恶性。 $^{99}\text{Tc}^{104}\text{O}_4^-$ 核素显像有助于评价甲状腺结节的摄取能力和判断其功能状态,有研究发现,若 $^{99}\text{Tc}^{104}\text{O}_4^-$ 核素显像为“冷结节”,其中甲状腺癌占25%;若 $^{99}\text{Tc}^{104}\text{O}_4^-$ 核素显像为“冷”、“凉”结节,其中超声检查若为直径大于2 cm的实性结节,则其为恶性的概率较高<sup>[6]</sup>。即使行细针抽吸活组织检查,至少有20%的活组织检查会产生不确定的细胞学结果,无法区分甲状腺癌和良性肿瘤<sup>[7]</sup>,这些患者必须通过手术后的病理结果才能确诊。由于PTC是甲状腺癌中最常见的病理类型, $BRAF^{V600E}$ 突变又是PTC中最常见的基因突变形式,且 $BRAF^{V600E}$ 突变不存在于滤泡状癌、髓样癌及良性甲状腺肿块中,因此,在诊断PTC时,检测抽吸组织标本中的 $BRAF^{V600E}$ 突变显得尤其重要。然而,目前所有对抽吸标本中 $BRAF^{V600E}$ 突变的检查都是回顾性的,Xing等<sup>[8]</sup>的研究则是关于手术前细针抽吸活组织中的突变检测,证明对 $BRAF^{V600E}$ 突变的检测操作简单、可靠,可检测出50%的PTC。对于 $BRAF^{V600E}$ 突变阳性的PTC患者, $BRAF^{V600E}$ 突变检测抽吸标本的特异度和准确率均为100%。如果能形成系统、简便的检测甲状腺结节中 $BRAF^{V600E}$ 突变的方法,相对于手术则可以减少良性肿瘤患者的痛苦。

检测甲状腺细针抽吸活组织标本中的 $BRAF^{V600E}$ 突变能够减少良性肿瘤患者的手术创伤,但由于施行甲状腺结节穿刺具有一定的危险性,所以希望能找到更简便的检测 $BRAF^{V600E}$ 突变的方法。由于癌细胞可以释放到血液中,并随血液系统的流动而移动,因此,如果能通过血液来检测 $BRAF^{V600E}$ 突变,对于甲状腺结节患者的术前检查又是一大突破,并且可以将其列为体检指标,用以筛选甲状腺癌患者。Cradic等<sup>[9]</sup>在PTC患者的血液中检测到 $BRAF^{V600E}$ 突变,作者应用等位基因特异性实时PCR方法,检测193例甲状腺癌患者(173例PTC,20例非PTC)的血液样本中的 $BRAF^{V600E}$ 突变,其中,173例PTC患者 $BRAF^{V600E}$ 突变的检测率为11.56%(20/173),而非PTC患者的检测率为0。该检测方法具有可重复性和特异性。希望在不久的将来能够研究出灵敏度和特异度更高的在血液样本中检测

$BRAF^{V600E}$ 突变的方法,这样可简化诊断步骤,对大样本体检患者可做出更快、更明确的诊断。

## 2 $BRAF^{V600E}$ 突变可用于判断预后

甲状腺癌患者首次甲状腺切除术后,常用 $^{131}\text{I}$ 消除残余甲状腺和转移灶,效果较好。部分患者治疗多次后, $^{131}\text{I}$ 全身扫描发现转移灶摄碘率降低或不摄碘, $^{131}\text{I}$ 无法进入转移灶内杀死肿瘤细胞,预后较差。既然 $BRAF^{V600E}$ 突变在PTC的肿瘤形成中具有重要作用,因此可作为PTC患者的一个新的预后判断因子。Xing<sup>[11]</sup>对PTC患者的大样本研究发现, $BRAF^{V600E}$ 突变与甲状腺外浸润、肿瘤的高级分期和复发具有明显的相关性,这项对PTC患者的研究结果显示, $BRAF^{V600E}$ 突变阳性患者和阴性患者的甲状腺癌复发率分别为25%和9%,两者之间差异有统计学意义。更有趣的是,该研究还发现,当 $BRAF^{V600E}$ 突变为阳性时,复发的甲状腺癌中碘摄取率降低的发生率较高。该文献证明 $BRAF^{V600E}$ 突变通过促进肿瘤浸润、转移和复发等,增加了PTC的侵袭性,而与初发肿瘤的大小无关。就PTC的远处转移而言,一项大样本随访研究表明:年龄、甲状腺外侵犯、肿瘤大于2 cm和淋巴结转移是肺转移的独立预后因子;而甲状腺外侵犯、肿瘤大于4 cm和淋巴结转移是骨转移的独立预后因子<sup>[10]</sup>。仅有一项研究在 $BRAF^{V600E}$ 突变和PTC的肺转移、骨转移(远处转移)中找到了相关性,但相关性较弱<sup>[11]</sup>。因此,可认为 $BRAF^{V600E}$ 突变是PTC的预后因子,预示着PTC患者的预后较差。

在甲状腺癌细胞摄碘、摄糖方面,Barollo等<sup>[12]</sup>发现94%的 $BRAF^{V600E}$ 突变的PTC复发患者都不摄取 $^{131}\text{I}$ ,其中73%的患者不摄取 $^{131}\text{I}$ 而摄取 $^{18}\text{F-FDG}$ ;配对研究发现,原发癌中 $BRAF^{V600E}$ 突变的发生率为79%,而复发癌中高达84%,且随访期内病死的患者均为摄 $^{131}\text{I}$ 阴性而摄 $^{18}\text{F-FDG}$ 阳性者,可能的原因是 $BRAF^{V600E}$ 突变通过某种途径导致摄碘相关的基因表达降低,如钠碘同向转运体基因、促甲状腺激素受体基因等。有文献首次证实, $BRAF$ 抑制钠碘同向转运体基因表达的机制是通过促进转化生长因子 $\beta$ 的大量分泌,进而激活Smad(一种信号转导蛋白质)信号通路的<sup>[13]</sup>。核医学界一个非常有名的“触发器现象”(flip-flop phenomenon)理论描述了甲状腺癌去分化过程中摄碘能力与摄糖能力之

间的相反关系<sup>[4]</sup>,与 Barollo 等<sup>[12]</sup>所提 73%的 PTC 患者不摄取 <sup>131</sup>I 而摄取 <sup>18</sup>F-FDG 的结论相符。Barollo 等<sup>[12]</sup>的小样本研究还发现,PTC 复发患者中 *BRAF*<sup>V600E</sup> 基因突变的发生伴随着葡萄糖转运体 1 基因的表达增加。因此推断 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变的 PTC 患者摄 <sup>131</sup>I 减少、摄糖增多,为肿瘤细胞的扩增提供能量,其恶性侵袭程度提高,同时不利于 <sup>131</sup>I 治疗。PTC 患者的转移灶由于不摄取 <sup>131</sup>I,肿瘤细胞无法被杀死,因而预后较差。

### 3 BRAF 激酶抑制剂的临床治疗效果

索拉非尼(sorafenib)是近年来研究较多的 BRAF 激酶抑制剂。I 期的临床试验表明,部分患者对索拉非尼显示了良好的耐受性。最近 II 期的临床试验表明,服用索拉非尼对于不摄取 <sup>131</sup>I 的转移性甲状腺癌患者有 77%的获益率,70%的患者甲状腺球蛋白水平下降,并获得 79 周的无肿瘤进展中位生存期<sup>[13]</sup>。索拉非尼不仅可以通过抑制 BRAF 激酶直接发挥作用,也可通过抑制其他激酶信号通路而抑制肿瘤的形成<sup>[16]</sup>。另一项研究显示,19 例 PTC 患者服用索拉非尼后,26%部分缓解,42%病情稳定;共有 3 例患者病情进展,3 例因药物不良反应而停药<sup>[17]</sup>。由此可知,索拉非尼对 PTC 患者有一定的治疗作用,但其是否只针对 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变患者起作用,还需要反复、多期的临床试验来证实。*BRAF*<sup>V600E</sup> 突变导致甲状腺癌摄取 <sup>131</sup>I 降低,因此,术后大剂量 <sup>131</sup>I 结合索拉非尼对 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变患者可能会起到一定的治疗作用。

### 4 结论

*BRAF*<sup>V600E</sup> 突变是 PTC 中最常见的基因突变形式,其参与了 PTC 的发生、发展和转移过程。在诊断方面,*BRAF*<sup>V600E</sup> 突变不仅有助于对细针穿刺抽吸检查不能确定的 PTC 的诊断,而且可以通过血液方便地进行检测;在预后方面,*BRAF*<sup>V600E</sup> 突变不仅是肿瘤侵袭性和预后不良的指标,需要对患者长期、密切随访,而且复发患者肿瘤摄碘低,需要大剂量 <sup>131</sup>I、手术切除及其他治疗等。因此,对于有无 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变的 PTC 患者,其术前诊断、术后治疗(低剂量或大剂量 <sup>131</sup>I 治疗)、随访间隔时间等都是有所区别的。在治疗方面,对于 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变阴性的 PTC 患者,<sup>131</sup>I 治疗残余甲状腺和转移

病灶与 BRAF 激酶抑制剂靶向分子治疗均具有重要价值,对于 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变阳性的 PTC 患者,可手术切除转移灶(颈部淋巴结转移灶)或进行 BRAF 激酶抑制剂靶向分子治疗及放疗等辅助治疗。BRAF 激酶抑制剂在 PTC 患者中的治疗虽然尚需大量临床试验来证实,但其治疗效果已经初步显现<sup>[17]</sup>。

*BRAF*<sup>V600E</sup> 突变在 PTC 患者的诊断、治疗与预后方面具有重要作用,其对临床医生的治疗决策具有一定的指导作用,需要引起高度重视。

### 参 考 文 献

- [1] Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(2): 245-262.
- [2] Guan H, Ji M, Bao R, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(5): 1612-1617.
- [3] Frasca F, Nucera C, Pellegri G, et al. BRAF<sup>(V600E)</sup> mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(1): 191-205.
- [4] Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6373-6379.
- [5] Lupi C, Giannini R, Ugolini C, et al. Association of BRAF<sup>V600E</sup> mutation with poor clinicopathologic outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1): 4085-4090.
- [6] 郝丽君,方军初,洪智慧,等.<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>核素显像联合超声检查对甲状腺结节的鉴别诊断价值. *中华医学杂志*, 2011, 91(45): 3210-3213.
- [7] Selabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J of Surg*, 2003, 186(6): 702-709.
- [8] Xing M, Tufano RP, Tufano AP, et al. Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2867-2872.
- [9] Gradic KW, Milosevic D, Rosenberg AM, et al. Mutant BRAF<sup>T1799A</sup> can be detected in the blood of papillary thyroid carcinoma patients and correlates with disease status. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(12): 5001-5009.
- [10] Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, et al. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up [J/OL]. *World J Surg*, 2012[2012-01-22]. <http://www.springerlink.com/content/w642210502436521>. [published online ahead of print July 20, 2012].
- [11] Namba H, Nakashima M, Hayashi T, et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V600E, in papillary thyroid cancers. *J Clin*

- Endocrinol Metab, 2003, 88(9): 4393-4397.
- [12] Barollo S, Pennelli G, Vianello F, et al. BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with  $^{131}\text{I}$  and 2-[ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake ability. Eur J Endocrinol, 2010, 163(4): 659-663.
- [13] Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, et al. The BRAF<sup>V600E</sup> oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. Cancer Res, 2009, 69 (21): 8317-8325.
- [14] Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. J Nucl Med, 37 (9): 1468-1472.
- [15] Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol, 2008, 26 (29): 4714-4719.
- [16] Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol, 2009, 27 (10): 1675-1684.
- [17] Hahn O, Stadler W. Sorafenib. Curr Opin Oncol, 2006, 18 (6): 615-621.

(收稿日期: 2012-01-22)

## $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 在肾上腺转移癌诊断中的价值及其诊断标准探讨

罗家伦 徐慧琴 何延辉 薛央扬 赵学峰 岳峤

**【摘要】 目的** 研究  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 对肾上腺转移性癌的诊断价值, 并探讨其最佳诊断标准。**方法** 对 59 例术后病理或临床随访确诊为肾上腺转移癌及 18 例肾上腺良性病变患者行  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 检查, 分别测量肾上腺病灶的大小、SUV<sub>max</sub> 及正常肝组织的 SUV<sub>max</sub>, 进行综合分析。**结果** 59 例肾上腺转移癌患者共 78 个肾上腺病灶, SUV<sub>max</sub> 为  $7.05 \pm 5.26$ , 18 例良性病变患者共 21 个肾上腺病灶, SUV<sub>max</sub> 为  $2.27 \pm 1.35$ , 两者之间的差异有统计学意义 ( $t=7.199$ ,  $P<0.01$ ); 肾上腺转移癌与良性病灶的大小(短径)分别为  $(1.52 \pm 1.05)$  cm 和  $(1.66 \pm 0.91)$  cm, 两者之间的差异无统计学意义 ( $t=0.529$ ,  $P>0.05$ )。受试者工作特征曲线分析, 以肾上腺病灶 SUV<sub>max</sub>>3.1 作为良恶性的诊断标准, 其诊断灵敏度、特异度和准确率分别为 83.3%、90.5% 和 84.9%; 以肾上腺病灶 SUV<sub>max</sub> 与正常肝组织的 SUV<sub>max</sub> 比值>1 作为良恶性诊断标准, 则诊断的灵敏度、特异度、准确率分别为 96.2%、90.5% 和 95.0%; 肾上腺转移癌病灶大小(短径)与其 SUV<sub>max</sub> 相关系数为 0.501。肾上腺转移癌在双侧肾上腺的分布比例为: 左侧 30 例(50.8%), 右侧 10 例(17.0%), 双侧 19 例(32.2%)。**结论**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 对于肾上腺转移瘤的诊断具有较高的灵敏度及准确率; 以肾上腺病灶 SUV<sub>max</sub> 与正常肝组织的 SUV<sub>max</sub> 比值>1 为标准, 可较好地诊断出肾上腺转移瘤的良恶性; 肾上腺转移癌病灶的大小与其 SUV<sub>max</sub> 有一定相关性, 病灶常累及左侧。

**【关键词】** 肾上腺肿瘤; 肿瘤转移; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18

**Diagnostic value and diagnostic criteria of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT in adrenal metastasis** LUO Jia-lun, XU Hui-qin, HE Yan-hui, XUE Yang-yang, ZHAO Xue-feng, YUE Qiao. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: XU Hui-qin, Email: hfxuhuiqin@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT in the diagnosis of the adrenal metastasis and study its diagnostic criteria. **Methods** Fifty-nine patients with adrenal metastasis and 18

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.02.007

基金项目: 安徽省科技计划项目(10021303025)

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院核医学科

通信作者: 徐慧琴 (Email: hfxuhuiqin@163.com)