

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.011

· 临床研究 ·

77 基因联合检测评价甲状腺乳头状癌基因变异

宁艳丽¹, 黄中柯², 杜凡¹, 楼岑²

1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院钱塘院区核医学科, 浙江 杭州 310018; 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院庆春院区核医学科, 浙江 杭州 310016

通信作者: 楼岑, E-mail: 3194110@zju.edu.cn

摘要: **目的** 通过 77 基因联合检测评价甲状腺乳头状癌患者常见基因变异与临床特征的关系。**方法** 收集 2019 年 6 月至 2021 年 6 月就诊于浙江大学医学院附属邵逸夫医院的术后病理确诊为甲状腺乳头状癌、自愿接受 77 基因联合检测且具有完整的临床病理资料与随访资料的 215 例患者的临床与病理信息、基因检测结果和初始复发风险分层结果。所有患者根据是否存在基因变异分为有基因变异组 ($n=186$) 和无基因变异组 ($n=29$)。采用独立样本 t 检验、Kruskal-Wallis 检验和 χ^2 检验比较组间临床病理特征的差异。Logistic 回归分析评价甲状腺乳头状癌患者基因变异的危险因素。**结果** 215 例甲状腺乳头状癌患者中, 男性 65 例 (30.2%), 女性 150 例 (69.8%); 年龄 13~85 岁, (43.2 ± 12.7) 岁。所有甲状腺乳头状癌患者中共检出 27 种基因变异, 基因变异率为 85.6%。其中单核苷酸突变 (single-nucleotide variant, SNV) / 插入和缺失突变 (insertion or deletion, Indel) 172 例 (80.0%), 基因融合 7 例 (3.3%), SNV/Indel 伴基因融合 5 例 (2.3%); *BRAF* 基因变异最多见, 变异率为 78.1%。有基因变异组和无基因变异组仅在病灶最大径方面比较, 差异具有统计学意义 ($Z=-2.265$, $P=0.024$)。Logistic 回归分析结果显示, 影响甲状腺乳头状癌患者基因变异的因素为是否伴发良性甲状腺疾病 ($\chi^2=5.311$, $P=0.021$)。伴发良性甲状腺疾病患者更易出现基因变异。**结论** 甲状腺乳头状癌患者存在较高的基因变异率, 以 SNV/Indel 多见, 其中 *BRAF* 基因变异率为 78.1%。是否伴发良性甲状腺疾病是甲状腺乳头状癌患者基因变异的危险因素。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 基因变异; 危险因素

甲状腺癌是目前最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 已成为世界上增长最快的实体恶性肿瘤^[1]。其中甲状腺乳头状癌是最常见的分化型甲状腺癌, 约占甲状腺癌的 85%~90%^[2]。分化型甲状腺癌是一种具有最低肿瘤突变负荷的疾病, 可能仅包含单一驱动基因变异^[3-4]。亦有研究提示, 多数分化型甲状腺癌存在多种基因点突变与融合基因变异^[3, 5]。基因变异可能与分化型甲状腺癌患者病理特征以及临床预后密切相关。因此, 单基因研究已不能满足临床需求。

本研究以我国《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2021 版)》^[5] 与美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2018 年第 2 版甲状腺癌指南^[6] 为指导, 以二代基因测序技术为基础, 进行甲状腺乳头状癌患者 77 基因联合检测, 评价甲状腺乳头状癌患者多基因变异与其危险因素, 为进一步探索 77 基因联合检测在甲状

腺乳头状癌患者诊断与预后评估中的临床价值提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 6 月至 2021 年 6 月就诊于浙江大学医学院附属邵逸夫医院术后病理确诊为甲状腺乳头状癌、自愿接受 77 基因联合检测且具有完整临床病理资料与随访资料的患者的电子病历。TNM 分期参照美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 与国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 联合制定的第 8 版甲状腺癌分期标准^[7]。复发风险分层参照美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 发布的 2015 版《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌指南》^[8]; 术后治疗方案与血清促甲状腺激素 (thyroid stimulating

hormone, TSH) 抑制目标参照我国《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2021 版)》^[5]。排除标准: 有其他恶性肿瘤病史; 合并严重肝肾功能不全。术前穿刺标本与手术蜡块标本用于基因检测。

所有入选者资料收集包括性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、病理结果、临床分期、初始复发风险分层及基因检测结果。本研究已获得本院伦理委员会批准 (批件号: 科研 20210923-33)。

1.2 基因检测

为了覆盖 >99% 的甲状腺癌基因变异, 本研究于 2019 年 9 月搜索癌症体细胞变异目录 (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, COSMIC) 数据库中的甲状腺癌相关基因, 同时检索 2019 年 9 月 30 日前中国知网 (关键词: 甲状腺、基因、遗传和分子) 与 PubMed 数据库 (关键词: thyroid、gene、genetic 和 molecular) 相关文献用于补充数据库外中国人群甲状腺癌变异基因, 共采纳 8 篇^[9-16]。基于 COSMIC 数据库和文献报道的甲状腺癌相关基因变异, 使用二代基因测序技术同时检测 77 种基因, 包括单核苷酸突变 (single-nucleotide variant, SNV)、插入和缺失突变 (insertion or deletion, Indel)、基因融合 (gene fusion) 和内参基因 (reference gene)。基因检测试剂盒由杭州迪安公司设计制作, 二代基因检测设备为 Illumina Nextseq 500 仪器 (Illumina 公司, 美国)。DNA 样本检测 29 个基因的 SNV/Indel; RNA 样本检测 44 个基因融合和 6 个内参基因, 其中, B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF) 与 RET 原癌基因 (RET proto-oncogene, RET) 行全外显子检测, 其他基因行部分外显子覆盖性检测。穿刺标本要求异形细胞 ≥ 200 个, 手术石蜡标本要求异形细胞比例 > 5%, 基因变异率 > 1.5% 记录为变异阳性。如果 SNV < 1.5%, 需增加扩增受阻突变体系聚合酶链反应 (amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction, ARMS-PCR), 结果阳性记录为基因变异阳性。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位间距) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验和 Kruskal-Wallis 检验。计数资料采用频数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。Logistic 回归

分析评价甲状腺乳头状癌患者基因变异的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺乳头状癌患者基因变异检测结果

215 例甲状腺乳头状癌患者完成 77 基因联合检测。其中, 男性 65 例 (30.2%), 女性 150 例 (69.8%); 年龄 13~85 岁, (43.2 ± 12.7) 岁; 47 例腺叶切除, 168 例接受甲状腺全切手术。对 207 个甲状腺乳头状癌结节与 111 个转移淋巴结进行基因检测, 共检查出 27 种基因变异, 其中 SNV/Indel 22 种, 基因融合 5 种, 基因变异率为 85.6%。甲状腺乳头状癌患者中, SNV/Indel 172 例 (80.0%), 基因融合 7 例 (3.3%), SNV/Indel 伴基因融合 5 例 (2.3%); 以 BRAF 基因变异最多见, 变异率为 78.1% (表 1)。

2.2 有无基因变异甲状腺乳头状癌患者临床特征比较

以是否存在基因变异将 215 例甲状腺乳头状癌患者分为有基因变异组 186 例和无基因变异组 29 例。两组临床特征比较, 仅病灶最大径差异具有统计学意义 ($Z = -2.265$, $P = 0.024$; 表 2)。

2.3 Logistic 回归分析筛选甲状腺乳头状癌患者基因变异危险因素

甲状腺乳头状癌患者基因变异的相关危险因素分析采用 logistic 回归分析进行。结果显示, 影响甲状腺乳头状癌患者基因变异的因素为是否伴发良性甲状腺疾病 ($\chi^2 = 5.311$, $P = 0.021$)。伴发良性甲状腺疾病的患者更易出现基因变异 (表 3)。

3 讨论

甲状腺癌的发病率呈逐年上升趋势^[1,5]。2021 年 1 月《柳叶刀-糖尿病及内分泌学》杂志刊登世界卫生组织国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 对包括中国在内的全球 25 个国家甲状腺癌主要亚型发病趋势的分析结果提示, 2008 年至 2012 年间, 中国女性和男性每年年龄标准化发病率分别为 25.8/10 万和 8.66/10 万^[17]。中国癌症登记处 2018 年年度报告显示, 甲状腺癌已成为威胁中国居民健康的 10 大癌症之一^[18]。而在浙江省, 2016 年甲状腺癌的发病率急剧上升至女性癌症首位^[19]。

基因变异在甲状腺癌发生和发展中占重要地位, 其中最典型的变异为 BRAF 基因变异^[3-4]。甲

表 1 215 例甲状腺乳头状癌患者基因变异检测结果 (例, %)

基 因	基因变异	基 因	基因变异
<i>BRAF</i>	168 (78.1)	<i>HRAS</i>	1 (0.5)
<i>TP53</i>	8 (3.7)	<i>TERT</i>	4 (1.9)
<i>MEN1</i>	1 (0.5)	<i>TSC2</i>	3 (1.4)
<i>KMT2C</i>	11 (5.1)	<i>NRAS</i>	1 (0.5)
<i>ATM</i>	3 (1.4)	<i>PIK3CA</i>	2 (0.9)
<i>ZFH3</i>	13 (6.0)	<i>EIF1AX</i>	1 (0.5)
<i>NOTCH1</i>	14 (6.5)	<i>TSHR</i>	1 (0.5)
<i>NCOR2</i>	13 (6.0)	<i>SPOP</i>	1 (0.5)
<i>AXIN1</i>	7 (3.3)	<i>CCDC6/RET</i>	7 (3.3)
<i>IDH1</i>	3 (1.4)	<i>NCOA4/RET</i>	5 (2.3)
<i>APC</i>	2 (0.9)	<i>ETV6/NTRK3</i>	2 (0.9)
<i>PTEN</i>	1 (0.5)	<i>TRIM33/RET</i>	1 (0.5)
<i>RET</i>	12 (5.6)	<i>TPM3/NTRK1</i>	1 (0.5)
<i>KRAS</i>	3 (1.4)		

注 *BRAF*: B-Raf 原癌基因丝 / 苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase); *TP53*: 肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53); *MEN1*: 多发性内分泌腺瘤致病因子 1 (multiple endocrine neoplasia type 1); *KMT2C*: 赖氨酸甲基转移酶 2C (lysine methyltransferase 2C); *ATM*: ATM 丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (ATM serine/threonine kinase); *ZFH3*: 锌指同源框 3 (zinc finger homeobox 3); *NOTCH1*: Notch 受体 1 (Notch receptor 1); *NCOR2*: 核受体辅助抑制因子 2 (nuclear receptor corepressor 2); *AXIN1*: 体轴发育抑制因子 (axis formation inhibitor 1); *IDH1*: 异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1); *APC*: 腺瘤息肉病 (adenomatous polyposis coli); *PTEN*: 磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog); *RET*: RET 原癌基因 (RET proto-oncogene); *KRAS*: KRAS 原癌基因 (KRAS proto-oncogene); *HRAS*: HRas 原癌基因 (HRas proto-oncogene); *TERT*: 端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase); *TSC2*: TSC 复合体亚基 2 (TSC complex subunit 2); *NRAS*: NRAS 原癌基因 (NRAS proto-oncogene); *PIK3CA*: 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 α); *EIF1AX*: 真核翻译起始因子 1A (X 连锁) (eukaryotic translation initiation factor 1A X-linked); *TSHR*: 促甲状腺激素受体 (thyroid stimulating hormone receptor); *SPOP*: 散斑型 BTB/POZ 蛋白质 (speckle type BTB/POZ protein); *CCDC6*: 卷曲螺旋结构域 6 (coiled-coil domain containing 6); *NCOA4*: 核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4); *ETV6*: ETS 变异转录因子 6 (ETS variant transcription factor 6); *NTRK3*: 神经营养受体酪氨酸激酶 3 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 3); *TRIM33*: 三结构域家族 33 (tripartite motif containing 33); *TPM3*: 原肌球蛋白 3 (tropomyosin 3)

甲状腺癌的发生和发展可能涉及多种基因变异与信号通路^[20-21]。不同甲状腺癌患者碘代谢系统呈现明显异质性。NCCN 指南已明确提出甲状腺癌患者应接受基因检测^[6]。有研究纳入癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中 496 例甲状腺乳头状癌进行基因组分析显示, 约 75%

表 2 有无基因变异的甲状腺乳头状癌患者临床病理特征比较 (例, %)

临床病理特征	有基因变异组 (<i>n</i> =186)	无基因变异组 (<i>n</i> =29)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	42.87 $\pm$ 12.55	45.00 $\pm$ 13.85	-0.838	0.403
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	23.17 $\pm$ 3.43	20.09 $\pm$ 8.18	0.066	0.948
性别			1.447	0.229
男性	59 (31.7)	6 (20.7)		
女性	127 (68.4)	23 (79.3)		
病灶最大径 [cm, $M(Q_1, Q_3)$]	1.00 (0.60, 1.60)	0.60 (0.35, 1.20)	-2.265	0.024
T 分期*			6.807	0.449
1a	89 (47.9)	19 (65.5)		
1b	42 (22.6)	2 (6.9)		
2	14 (7.5)	3 (10.3)		
3a	5 (2.7)	1 (3.5)		
3b	21 (11.3)	3 (10.3)		
4a	13 (7.0)	1 (3.5)		
4b	1 (5.4)	0 (0.0)		
N 分期			4.375	0.112
0	51 (27.4)	13 (44.8)		
1a	59 (31.7)	9 (31.3)		
1b	76 (40.9)	7 (24.1)		
TNM 分期			2.067	0.559
I	160 (86.0)	26 (89.7)		
II	19 (10.2)	3 (10.3)		
III	5 (2.7)	0 (0.0)		
IVA	2 (1.1)	0 (0.0)		
病灶定位			2.305	0.129
单侧	121 (65.0)	23 (79.0)		
双侧	65 (35.0)	6 (20.7)		
病灶个数			0.000	0.991
多灶	90 (48.4)	14 (48.3)		
单灶	96 (51.6)	15 (51.7)		
初始复发风险分层			1.800	0.407
低危	54 (29.0)	12 (41.4)		
中危	94 (50.5)	12 (41.4)		
高危	38 (20.4)	5 (17.2)		
伴发良性甲状腺 疾病			3.514	0.319
结节性甲状腺肿	54 (29.0)	11 (37.9)		
桥本氏甲状腺炎	24 (12.9)	5 (17.2)		

注 BMI: 体质量指数 (body mass index); * 有基因变异组 1 例因缺少首次甲状腺乳头状癌手术资料, 遂为 Tx

的甲状腺乳头状癌患者存在点突变, 15% 存在染色体重排^[22]。本研究显示, 215 例甲状腺乳头状癌患者存在 22 种点突变与 5 种基因融合变异, 基因变异率为 85.6%。其中, *BRAF* 点突变是最常见的

表3 Logistic 回归分析筛选甲状腺乳头状癌患者基因变异危险因素

因素	回归系数	标准误	χ^2 值	P 值	OR
性别	0.874	1.510	0.335	0.563	2.396
年龄	-0.033	0.052	0.400	0.527	0.968
初始复发风险分层	1.016	1.282	0.628	0.428	2.761
T 分期	-0.091	0.564	0.026	0.871	0.913
N 分期	-0.972	0.861	1.273	0.259	0.378
TNM 分期	-0.398	1.270	0.098	0.754	0.672
病灶定位	-1.947	1.884	1.067	0.302	0.143
病灶个数	-1.371	1.668	0.676	0.411	0.254
伴发良性甲状腺疾病	1.487	0.645	5.311	0.021	4.426
病灶最大径	-0.881	1.043	0.713	0.398	0.414
BMI	-0.076	0.190	0.162	0.687	0.926

注 BMI: 体质量指数 (body mass index)

SNV 变异类型,变异率为 78.1%。相关研究也提示,甲状腺乳头状癌患者存在高达 95% 的 $BRAF^{V600E}$ 基因突变^[23]。TCGA 研究结果提示,甲状腺乳头状癌患者常见基因变异还包括 RAS 基因变异 (13%)、 RET 基因重排 (6%)、神经生长受体酪氨酸激酶 3 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 3, $NTRK3$) 基因融合 (1.5%) 与 $NTRK1$ 基因融合 (1.3%) 等^[22]。一项纳入 168 例高复发风险分层的甲状腺乳头状癌患者的研究结果提示, $BRAF^{V600E}$ 基因突变 119 例 (70.8%), RET 融合变异 13 例 (7.7%), 端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, $TERT$) 启动子变异 11 例 (6.5%), RAS 基因变异 10 例 (6.0%), 其他基因变异涉及肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, $TP53$)、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, $PIK3CA$)、磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, $PTEN$) 与 $NTRK1$ 等^[24]。虽本研究常见基因变异与上述研究基本相似,但因入选患者复发风险分层与地域不同,基因变异率存在一定差异。因此,大样本多基因联合检测更有助于评估甲状腺乳头状癌患者多基因变异,为甲状腺癌诊断、鉴别诊断与预后评估提供重要的理论基础。

已有研究提示, $BRAF^{V600E}$ 可作为甲状腺乳头状癌高风险的生物标志物^[3, 23]。 $BRAF$ 基因变异还可能与肿瘤发生、增殖和进展等生物学行为与过程有关^[3, 5, 25]。此外,多种基因变异也可能具有相似作用^[26], 如 $TP53$ 、 RAS 、 $PIK3CA$ 、 $PTEN$ 和 ALK ^[3]。 $BRAF^{V600E}$ 伴 $TERT$ 启动子变异在 >45 岁

和 TNM 分期为 III 或 IV 期的甲状腺乳头状癌患者中更多见, $BRAF^{V600E}$ 伴 RAS 基因变异仅与甲状腺乳头状癌患者临床病理特征中的多灶有关^[24]。 RET 基因重排与性别、TSH 水平及淋巴结转移相关^[27]。本研究以是否存在基因变异分组。结果显示,是否存在基因变异的甲状腺乳头状癌患者间比较,仅在病灶最大径方面差异具有统计学意义 ($P<0.05$),而在年龄、TNM 分期及是否多灶等临床病理特征方面差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。本研究结果与上述研究结果存在一定的差异^[24, 27], 原因可能在于本研究采用多基因变异联合分析,未行单基因分析,遂研究结果尚不能代表单基因变异与甲状腺乳头状癌患者临床与病理学特征的相关性。基因变异一定程度上可提示甲状腺癌分化程度降低与高侵袭性^[5, 26], 但本研究纳入患者包括低危、中危与高危,研究样本量略少,随访时间略短,研究结果缺乏代表性,需延长随访时间进一步评估甲状腺乳头状癌患者基因变异与临床特征的关系。

良性甲状腺疾病与甲状腺癌发生密切相关^[28]。本研究以 logistic 回归分析筛选甲状腺乳头状癌患者基因变异危险因素。结果显示,是否伴发良性甲状腺疾病是甲状腺乳头状癌患者基因变异的危险因素 ($P<0.05$)。2018 年,一项丹麦的全国性队列研究分析 1978 年至 2013 年丹麦医院及癌症中心 >800 万例良性甲状腺疾病患者数据,评价良性甲状腺疾病伴发甲状腺癌的风险^[28]。结果显示,除甲状腺功能减退外,良性甲状腺疾病可导致甲状腺癌标准发病率提高,如常见的结节性甲状腺肿。另有研究提示,对于甲状腺功能亢进患者,甲状腺结节与伴发甲状腺癌发病率呈正相关^[29]。因此,有学者提出,对结节的常规复查有利于甲状腺癌的早期确诊^[28]。此外, Kim 等^[30] 的研究纳入 1 780 例甲状腺乳头状癌患者,评价桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状癌及其 $BRAF^{V600E}$ 突变的相关性。结果显示, 11.5% 的甲状腺乳头状癌患者伴发桥本氏甲状腺炎,而桥本氏甲状腺炎与 $BRAF^{V600E}$ 突变相关性较低,与女性甲状腺乳头状癌密切相关。桥本氏甲状腺炎作为最常见的自身免疫性甲状腺疾病,与甲状腺癌发生亦可能存在因果关系^[31]。原因可能在于:正常及癌变的甲状腺细胞均可能诱发甲状腺自身免疫^[32];桥本氏甲状腺炎可导致甲状腺结构受损,影响甲状腺激素的产生从而刺激 TSH 分泌,长期高水平的 TSH 刺激可能增加甲状腺癌发生风险;桥本氏甲状腺炎血清甲状腺过氧化物酶抗

体水平亦可能影响甲状腺癌的发生；桥本氏甲状腺炎可能改变免疫微环境，如出现特异性抑制性 T 淋巴细胞功能障碍，从而降低局部免疫监视诱导甲状腺癌的发生。因此，临床工作中应重视甲状腺基础疾病的诊断与治疗^[31-32]。这可能会对甲状腺癌的发生和发展具有一定的临床意义。

甲状腺乳头状癌患者存在高变异率的 SNV/Indel。影响甲状腺乳头状癌患者基因变异的因素为是否伴发良性甲状腺疾病。然而，甲状腺乳头状癌患者基因变异的危险因素尚需进一步研究。本研究存在一定的局限性，笔者将扩大研究样本量、延长随访时间并结合单基因与多因素分析的方法进一步评估基因变异对甲状腺乳头状癌患者诊断与长期随访价值。

参考文献：

- [1] He J, Zhou MX, Li XY, et al. SLC34A2 simultaneously promotes papillary thyroid carcinoma growth and invasion through distinct mechanisms[J]. *Oncogene*, 2020, 39(13): 2658-2675.
- [2] Pusztaszeri M, Auger M. Update on the cytologic features of papillary thyroid carcinoma variants[J]. *Diagn Cytopathol*, 2017, 45(8): 714-730.
- [3] 余幼林, 余军林, 沈雄山, 等. 生物信息学分析甲状腺癌免疫基因构建预后评估模型及对免疫细胞浸润的影响[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(1): 50-59.
- [4] Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes[J]. *Nature*, 2017, 545(7653): 175-180.
- [5] 中华医学会核医学分会, 高再荣, 李思进. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2021 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218-241.
- [6] Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN guidelines insights: thyroid carcinoma, version 2.2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(12): 1429-1440.
- [7] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual*[M]. 8th ed. Cham: Springer International Publishing, 2017.
- [8] 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.
- [9] Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules[J]. *Cancer*, 2018, 124(8): 1682-1690.
- [10] Yakushina VD, Lerner LV, Lavrov AV. Gene fusions in thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2018, 28(2): 158-167.
- [11] Huillard O, Tenenbaum F, Clerc J, et al. Restoring radioiodine uptake in *BRAF*^{V600E}-mutated papillary thyroid cancer[J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(4): 285-287.
- [12] Ye L, Zhou XY, Huang FJ, et al. The genetic landscape of benign thyroid nodules revealed by whole exome and transcriptome sequencing[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15533.
- [13] Greco A, Miranda C, Pagliardini S, et al. Chromosome 1 rearrangements involving the genes *TPR* and *NTRK1* produce structurally different thyroid-specific *TRK* oncogenes[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1997, 19(2): 112-123.
- [14] Gao XH, Liu QZ, Chang WJ, et al. Expression of ZNF148 in different developing stages of colorectal cancer and its prognostic value: a large Chinese study based on tissue microarray[J]. *Cancer*, 2013, 119(12): 2212-2222.
- [15] Kim MJ, Kim SK, Park HJ, et al. PDGFRA promoter polymorphisms are associated with the risk of papillary thyroid cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(5): 1267-1270.
- [16] Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors[J]. *Thyroid*, 2005, 15(6): 531-544.
- [17] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 225-234.
- [18] 赫捷, 国家癌症中心. 2018 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [19] 袁瑞玉, 葛明华, 杜灵彬. 2016 浙江省肿瘤登记年报[M]. 北京: 清华大学出版社, 2019.
- [20] 余幼林, 余军林, 沈雄山, 等. 生物信息学分析甲状腺癌免疫基因构建预后评估模型及对免疫细胞浸润的影响[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(1): 50-59.
- [21] 柴武斌, 陈超, 黄海波. 基于生物信息学挖掘间变性甲状腺癌预后生物标志物及潜在的分子机制和免疫机制[J]. *实用肿瘤杂志*, 2023, 38(4): 382-392.
- [22] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 676-690.
- [23] Chung JH. *BRAF* and *TERT* promoter mutations: clinical application in thyroid cancer[J]. *Endocr J*, 2020, 67(6): 577-584.
- [24] Li M, Jia HT, Qian QQ, et al. Genomic characterization

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.012

· 临床研究 ·

基于直肠癌对 pinnacle auto-planning 的结果进行再优化的可行性研究

花蕾, 陈刚, 肖寒, 潘向鸥, 张建英

复旦大学附属中山医院放疗科, 上海 200030

通信作者: 张建英, E-mail: zhang.jianying@zs-hospital.sh.cn

摘要: **目的** 尝试对 pinnacle 自动计划 (auto-planning, AP) 的结果进行再优化, 探讨通过降低“基于经验”的优化参数得到更具剂量学优势的 AP 计划的可行性。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2021 年 12 月在本科室接受术前放疗的直肠癌患者 35 例, 用 Pinnacle 9.10 AP 功能进行回顾性计划设计。将医师的临床处方 (clinical prescription, CP) 作为优化参数, 设为第一参考组 (CP 组); 将已用于临床治疗的人工计划 (manual plan, MP) 的结果代替物理师的一般经验作为优化参数, 设为第二参考组 [初始经验 (initial experience, IE) 组]; 将小肠的 MP 结果降低 1 Gy 以及其他危及器官 MP 结果降低 15% 作为优化参数设置对照组 [测试 (test, T) 组]。保持其他优化条件不变, 三组分别设计 AP 计划。根据各组所得靶区和正常组织的剂量学参数, 采用秩和检验分别比较 CP 组和 T 组以及 IE 组和 T 组的结果。**结果** 三组剂量分布均处于临床可接受范围。T 组正常组织的受量 (包括: 小肠的最大剂量、V30 和平均剂量; 膀胱的 V40 和平均剂量; 双侧股骨头的平均剂量) 均优于 2 个参考组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 基于经验的 AP 计划存在再优化的空间, 将 MP 结果适当降低作为优化参数是一种简单可行的方式。

关键词: 直肠癌; 自动计划; 优化参数; 剂量学

自动计划 (auto-planning, AP) 通过提高物理师的工作效率及计划质量使患者受益。Pinnacle 是目前主流的具备 AP 功能的系统之一, 是一种基于步进式优化算法的 AP 系统^[1-4]。采用用户输入作为初始优化参数, 在模拟资深物理师的思维模式的基础上进行计划设计, 如在计划过程中添加

各种辅助器官以及使用不同的优化函数。Pinnacle AP 的优化结果与优化参数的设置直接相关。该参数通常由医师及物理师结合临床经验或借助一些辅助工具如 PLAN IQ 等给出^[5-9]。但假如优化参数并非最优, AP 的输出结果同样会存在再优化空间。临床工作中, 笔者曾尝试将人工计划 (manual

- of high-recurrence risk papillary thyroid carcinoma in a southern Chinese population[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 49.
- [25] Cuccurullo V, di Stasio GD, Cascini GL. PET/CT in thyroid cancer—the importance of *BRAF* mutations[J]. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2020, 23(2): 97–102.
- [26] 沈晨天, 罗全勇. 分化型甲状腺癌精准治疗: 生物标志物图谱描绘下的¹³¹I 治疗管理[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 193–195.
- [27] Khan MS, Qadri Q, Makhdoomi MJ, et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinico-pathological correlations[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 507–513.
- [28] Kitahara CM, Farkas DK, Jørgensen JOL, et al. Benign thyroid diseases and risk of thyroid cancer: a nationwide cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6): 2216–2224.

- [29] Papanastasiou A, Sapalidis K, Goulis DG, et al. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91(4): 571–577.
- [30] Kim SJ, Myong JP, Jee HG, et al. Combined effect of Hashimoto's thyroiditis and *BRAF*^{V600E} mutation status on aggressiveness in papillary thyroid cancer[J]. *Head Neck*, 2016, 38(1): 95–101.
- [31] 李磊, 崔思倩, 张慧强, 等. 桥本甲状腺炎与甲状腺癌关系研究进展[J]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2022, 16(4): 308–312.
- [32] Jackson D, Handelsman RS, Farrá JC, et al. Increased incidental thyroid cancer in patients with subclinical chronic lymphocytic thyroiditis[J]. *J Surg Res*, 2020, 245: 115–118.

(收稿日期: 2022-05-12)