

Влияние статуса гена *BRAF* на выбор тактики хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы

А.П. Поляков, Н.Н. Волченко, Е.Н. Славнова, А.В. Кудрявцева, М.В. Ратушный,
В.В. Ратушная, М.М. Филюшин, И.В. Ребрикова, П.А. Никифорович

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский радиологический исследовательский центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Андрей Павлович Поляков apolyakov@mail.ru

Введение. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) составляет 80 % в структуре всех высокодифференцированных раков щитовидной железы. Мутация гена *BRAF* (V600E) является одним из самых распространенных прогностических факторов ПРЩЖ. Различные исследования описывают разную степень корреляции между *BRAF* (V600E) и другими прогностическими факторами.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 60 больных с ПРЩЖ, лечившихся в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2014 по 2016 г. Пациентов отбирали по результатам пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии и полимеразной цепной реакции. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1-ю составили 45 пациентов с наличием мутации гена *BRAF* V600E, 2-ю — 15 пациентов с отсутствием данной мутации. В послеоперационном периоде проводили оценку следующих прогностических факторов: гистологический подтип ПРЩЖ, инвазия/прорастание опухоли в капсулу щитовидной железы, мультицентричность, наличие метастазирования в регионарные лимфатические узлы и отдаленных метастазов, а также стадия и категория TNM. Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета GraphPad Prism.

Результаты. Папиллярный подтип рака щитовидной железы был выявлен у 40 % пациентов, фолликулярный — у 60 % в обеих группах. Инвазия опухоли в капсулу щитовидной железы зарегистрирована в 88 и 40 % случаев в 1-й и 2-й группах соответственно; прорастание капсулы щитовидной железы — в 26 и 10 %; мультицентричность — в 20 и 10 %; микрокарциномы (0,3–1,0 см) — в 57 и 60 %; метастазирование в регионарные лимфатические узлы — в 40 и 30 %. В 1-й группе в 51 % случаев регистрировали рак щитовидной железы pT1 с инвазией в капсулу без выхода за ее пределы. У 23 % пациентов этой группы после оперативного лечения было отмечено изменение символа Т по данным планового гистологического исследования с cT1–2 до pT3. Отдаленные метастазы выявлены у 5 % пациентов в 1-й группе и у 10 % — во 2-й. Прослеживается связь мутации гена *BRAF* (V600E) с инвазией в капсулу щитовидной железы ($p < 0,05$), тогда как мультицентричность и наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы данной корреляции не продемонстрировали ($p > 0,05$).

Выводы. Мутация гена *BRAF* у пациентов с ПРЩЖ коррелирует с инвазией в капсулу щитовидной железы, в этом случае тактика лечения должна быть изменена на более агрессивную (хирургическую). Требуются дальнейшие исследования для уточнения данных.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, высокодифференцированный рак щитовидной железы, ген *BRAF*, мутации, метастазирование

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-45-48

The role of *BRAF* mutation status in surgical treatment of well-differentiated thyroid cancer

A.P. Polyakov, N.N. Volchenko, E.N. Slavnova, A.V. Kudryavtseva, M.V. Ratushnyy,
V.V. Ratushnaya, M.M. Filyushin, I.V. Rebrikova, P.A. Nikiforovich

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia;
3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Background. Papillary thyroid carcinoma (PTC) accounts for 80 % of all well-differentiated thyroid cancers. Mutation of the *BRAF* gene (V600E) is one of the most common prognostic factors for PTC. Various studies showed different degree of correlation between *BRAF* (V600E) mutation and other prognostic factors.

Materials and methods. 60 patients with PTC treated in P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute during 2014–2016 were included in this prospective study. Selection of patients was based on the results of fine-needle aspiration biopsy and polymerase chain reaction. Study participants were randomized into 2 groups: the first one included 45 patients harboring *BRAF* V600E mutation, the second one included 15 patients who lack this mutation. The following prognostic factors were evaluated in postoperative period: histological subtype of PTC, tumor invasion into the capsule of thyroid gland, multicentricity, presence of metastases in regional lymph nodes and distant metastases, TNM stage. Statistical data analysis was carried out using GraphPad Prism software.

Results. Papillary thyroid cancer was diagnosed in 40 % of the patients, follicular thyroid cancer — in 60 % in both groups. Tumor invasion into the capsule of thyroid gland was identified in 88 and 40 % of the cases in the first and second group respectively; thyroid capsular inva-

sion — in 26 and 10 %; multicentricity — in 20 and 10 %; microcarcinomas (0.3–1.0 cm) — in 57 and 60 %, metastasis to regional lymph nodes — in 40 and 30 %. 51 % of the patients in the first group were found to have pT1 thyroid cancer with tumor capsular invasion without spreading beyond. After surgical treatment 23 % of the patients from the first group had changes in tumor stage from cT1–2 to pT3 according to routine histological examination results. Distant metastases were observed in 5 % of the cases in the first group and in 10 % in the second group. We found a statistically significant association between *BRAF* (V600E) mutation and tumor invasion into the capsule of thyroid gland ($p < 0.05$). At the same time neither multicentricity nor metastases in regional lymph nodes were associated with *BRAF*-mutation ($p > 0.05$).

Conclusions. *BRAF* mutation in patients with PTC is associated with tumor invasion into the capsule of thyroid gland; this should imply the use of more aggressive treatment strategy (surgery). Further studies are needed to clarify the existing data.

Key words: papillary thyroid carcinoma, well-differentiated thyroid cancer, *BRAF* gene, mutations, metastasis

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространенной формой рака эндокринной системы. Частота его встречаемости стремительно растет во всем мире [1]. В России отмечено увеличение числа больных с данной патологией: с 55,0 на 100 тыс. населения в 2003 г. до 93,2 на 100 тыс. в 2013 г. (выявлено 9092 новых случая). Заболеваемость РЩЖ в России в 2014 г. составила 10 358 новых случаев, смертность за 2014 г. — 1117. У 30 % пациентов с высококодифференцированным РЩЖ выявляются рецидивы, из них 66 % — в первое 10-летие после проведенного лечения.

Папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ) встречается более чем у 80 % пациентов и является основным гистологическим типом [2]. Особенности и трудности лечения опухолей щитовидной железы связывают с их уникальной биологией. В основе онкогенеза лежит нарушение работы тирозинкиназного пути в клетках щитовидной железы. Большую роль в выборе тактики лечения играет индивидуальный подход. В связи с этим важное значение имеют результаты генетических тестов для определения различных специфичных мутаций с помощью полимеразной цепной реакции (real-time PCR). Молекулярная диагностика индивидуальных мутаций (*BRAF* V600E, *RET*/*PTC*, *RAS*, *PAX8*/*PPAR*) и иммуногистохимический анализ помогают повысить точность определения данных пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии (ПТАБ).

Мутация *BRAF* V600E встречается в 45 % случаев у пациентов с ПРЩЖ и является самой распространенной [3]. Ген *BRAF* кодирует киназу, входящую в семейство *RAF*, участвующее в тирозинкиназном пути щитовидной железы (*RAS*-*RAF*-*MAPK*). Активирующая мутация располагается в 15-м экзоне В-изоформы гена *RAF*-киназы, активируя переход валина в глютен с помощью аминокислоты V600 (*BRAF* V600E). Мутация данного гена активирует канцерогенез с помощью патологического *MAPK*-пути [4]. Многие исследования описывают корреляцию между мутацией и факторами риска при ПРЩЖ, невзирая на размер опухоли, рассматривая его как метод дополнительной диагностики для выработки тактики лечения [5, 6].

Основные факторы риска, ассоциированные с мутацией гена *BRAF* V600E: инвазия капсулы щитовидной железы, экстракапсулярный выход опухоли, мультицентричность, метастазирование в регионарные лимфатические узлы, III и IV стадии заболевания, рецидив [7].

У пациентов со стадией pT1 (TNM) выявляется меньшая частота мутации гена *BRAF*, чем у пациентов с pT3 (40,6 % против 67,5 %). Однако в группе с конверсией символа cT1 в pT3 и группе с исходным pT3 частота *BRAF*-мутаций была одинакова (67,3 и 67,5 %) [7].

Особое место занимает оценка мутации *BRAF* при терапии радиоактивным йодом ^{131}I . Так, при лечении первичного РЩЖ ответ на терапию ^{131}I идентичен как в группе с мутацией гена *BRAF*, так и в группе с нормальной *RAF*-киназой, в то время как при лечении рецидивных форм высококодифференцированного РЩЖ в группе с мутацией гена *BRAF* ответ на терапию ^{131}I снижен и сопровождается дальнейшим переходом в радиойод-резистентную форму (с мутацией *BRAF* — 54 %, с «диким» типом — 0 % ($p = 0,004$)) [8].

Однако по версии III фазы исследования DECISION [3] мутации *BRAF* не являются независимыми прогностическими факторами в определении отдаленных результатов лечения радиойод-резистентных больных.

Полученные данные способствуют улучшению персонализированного подхода у пациентов с РЩЖ при оценке преимуществ и недостатков тиреоид- и гемитиреоидэктомии. Частота развития рецидивов после гемитиреоидэктомии составляет от 5 до 10 %. Примерно 5–15 % пациентов с РЩЖ имеют регионарные или дистанционные метастазы. Две трети этих пациентов становятся радиойод-резистентными. Доля отдаленных рецидивов (20 лет) и регионарного метастазирования после гемитиреоидэктомии составляет от 14 до 19 %, что заметно больше, чем после тиреоидэктомии — от 2 до 6 %.

Таким образом, после органосохраняющего лечения риск рецидивирования выше, чем после тиреоидэктомии. У пациентов с *BRAF*-мутацией число рецидивов по сравнению с больными с «диким» типом

больше — 25 и 9 % соответственно ($p = 0,004$) [9]. У данных пациентов с мутацией также гораздо выше процент радиоiod-резистентности, чем у пациентов без нее, что позволяет рассматривать наличие мутации как фактор риска.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены данные 60 пациентов с ПРЩЖ, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2014 по 2016 г. Морфологический диагноз устанавливали по результатам (ПТАБ). В дальнейшем пациентам выполняли определение наличия *BRAF*-мутации с помощью полимеразной цепной реакции (real-time PCR). По результатам исследования мутации *BRAF* V600E в 15-м экзоне больные были рандомизированы на 2 группы: 1-ю составили 45 пациентов с наличием мутации гена *BRAF* V600E, 2-ю — 15 пациентов с отсутствием данной мутации.

В послеоперационном периоде на основе гистологического заключения оценивали следующие параметры: гистологический тип и подтип РЩЖ, стадия, символ Т (предоперационный/после гистологического исследования), статус регионарных лимфатических узлов, инвазия/прорастание опухоли в капсулу щитовидной железы, мультицентричность, тип выполненной операции, наличие метастазов в лимфатические узлы и отдаленных метастазов. Для обработки полученных данных использовали программу GraphPad Prism.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе пациенты женского пола составили 69 %, мужского — 31 %. Преимущественно данная группа была представлена пациентами в возрасте > 45 лет. Во 2-ю группу вошли больные только женского пола; распределение пациенток по возрастному признаку (> 45 и < 45 лет) было примерно одинаковым. В 1-й группе у больных присутствовали все 4 стадии опухолевого процесса (I — 55 %, II — 6 %, III — 19,5 %, IV — 19,5 %), во 2-й группе пациенты с IV стадией отсутствовали (I — 70 %, II — 20 %, III — 10 %).

По данным гистологического исследования папиллярный подтип опухоли выявлен в 40 % случаев, папиллярно-фолликулярный — в 60 % в обеих группах.

При оценке факторов риска установлено, что инвазия опухоли в капсулу щитовидной железы в 1-й группе имела место у 88 % пациентов, во 2-й — у 40 %; прорастание капсулы щитовидной железы — у 26 и 10 %, мультицентричность — у 20 и 10 %; метастазы в регионарные лимфатические узлы — у 40 и 30 % соответственно. Отдаленные метастазы в 1-й группе зарегистрированы у 6 % больных, во 2-й группе — у 10 % (табл. 1).

Таблица 1. Результаты проведенного исследования

Характеристика	1-я группа	2-я группа
Число пациентов	45	15
Возраст, лет:		
> 45	61 %	50 %
< 45	39 %	50 %
Пол:		
мужской	31 %	—
женский	69 %	100 %
Стадия:		
I	55 %	70 %
II	6 %	20 %
III	19,5 %	10 %
IV	19,5 %	—
T:		
1	56 %	60 %
2	14 %	20 %
3	28 %	10 %
4	2 %	10 %
N:		
1a	19,4 %	10 %
1b	14 %	10 %
Гистологический подтип:		
папиллярный	40 %	40 %
фолликулярный	60 %	60 %
Инвазия в капсулу	88 %	40 %
Экстракапсулярный выход	26 %	10 %
Мультицентричность	20 %	10 %
Метастазирование в регионарные лимфатические узлы	40 %	30 %
Отдаленные метастазы	6 %	10 %

Таблица 2. Выявление корреляции между основными прогностическими факторами и мутацией *BRAF*

Прогностический фактор	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Мультицентричность	20 %	10 %	> 0,05
Инвазия в капсулу щитовидной железы (без выхода)	88 %	40 %	< 0,05
Прорастание капсулы	26 %	10 %	> 0,05
Метастазирование в регионарные лимфатические узлы	40 %	30 %	> 0,05

Выявлена связь наличия мутации с инвазией в капсулу щитовидной железы ($p < 0,05$), тогда как мультицентричность и наличие метастазов в регионарные

Таблица 3. Изменение символа Т на предоперационном и послеоперационном этапах (по данным ультразвукового исследования/гистологического заключения)

Символ Т	1-я группа	2-я группа
сТ3	5 %	10 %
рТ3	28 %	10 %

лимфатические узлы данной корреляции не продемонстрировали ($p > 0,05$) (табл. 2).

Особого внимания заслуживает конверсия символа Т в 1-й группе. На предоперационном этапе 5 % пациентов этой группы имели сТ3, однако при выполнении гистологического исследования произошла

конверсия в рТ3 у 28 %. Во 2-й группе переход сТ3 в рТ3 составил 10 % (табл. 3).

Заключение

Мутация гена *BRAF* способствует менее благоприятному прогнозу у больных ПРЩЖ и большей частоте рецидивирования. В группе рецидивных опухолей частота радиоiod-резистентных опухолей выше при наличии мутации *BRAF*. Наличие инвазии капсулы щитовидной железы, экстракапсулярного распространения и мультицентричность опухоли имеют статистически значимую взаимосвязь с мутацией *BRAF*.

По нашему мнению, наличие мутации *BRAF* V600E при ПРЩЖ является необходимым фактором при планировании объема хирургического лечения в сторону его расширения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hodgson N.C., Button J., Solorzano C. et al. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol* 2004;11:1093–7.
- Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006;295(18):2164–7.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949–54.
- Xing M. *BRAF* mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28(7):742–62.
- Fugazzola L., Puxeddu E., Avenia N. et al. Correlation between B-RAFV600E mutation and clinico-pathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italian study and review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(2):455–64.
- Basolo F., Torregrossa L., Giannini R. et al. Correlation between the *BRAF* V600E Mutation and Tumor Invasiveness in Papillary Thyroid Carcinomas Smaller than 20 Millimeters: Analysis of 1060 Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4197–4205. DOI: 10.1210/jc.2010-0337.
- Xing M., Westra W.H., Tufano R.P. et al. *BRAF* mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6373–9.
- Barollo S., Pennelli G., Vianello F. et al. *BRAF* in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with (131)I and 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake ability. *Eur J Endocrinol* 2010;163(4):659–63.
- Brose M.S., Schlumberger M., Peña C., Kappeler C. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.