

თ. მუზაშვილი, მ. გაჩეჩილაძე, გ. ბურკაძე

BRAF/V600E მუტაციისა და სიმსივნისშიდა იმუნური მიკროგარემოს თავისებურებები ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

T. MUZASHVILI, M. GACHECHILADZE, G. BURKADZE

BRAF/600E MUTATION STATUS AND INTRATUMORAL IMMUNE MICROENVIRONMENT IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

BRAF/V600E is the most frequently detected mutation in thyroid papillary carcinomas, with the incidence of 45-80%. The aim of our study was to detect the peculiarities of BRAF/V600E mutation and intratumoral immune microenvironment in thyroid papillary carcinomas in cases with or without Hashimoto's thyroiditis. Standard immunohistochemistry was used to detect BRAF/V600E mutation status, and the infiltration with CD3, CD8 T cells and CD68 macrophages. In addition, we have investigated the histopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma. The results of our study indicated that thyroid papillary carcinomas with Hashimoto's thyroiditis is characterised with lower malignancy grade. The presence of Hashimoto's thyroiditis does not influence the lymphocytic infiltration. There is the trend of higher frequency of BRAF/V600E mutation in higher grade tumors. The lymphocyte and macrophage infiltration is more frequently seen in cases with BRAF/V600E mutation.

შესავალი

BRAF ცილა მიეკუთვნება RAS/MAPK სასიგნალო გზას [1]. BRAF აქტივაცია ხდება RAS-თან დაკავშირების გზით უჯრედის მემბრანაზე [2], რის შემდეგმაც აქტივირდება MAPK სასიგნალო კასკადი, რომელიც არეგულირებს უჯრედის პროლიფერაციზე, დიფერენციაციაზე და აპოპტოზზე პასუხისმგებელი გენების ექსპრესიას [3]. ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებში ქრომოსომული რეარანჟირებები, წერტილოვანი მუტაციები და დელეციები განაპირობებენ BRAF გენის აქტივაციას [4]. BRAF/V600E არის ყველაზე ხშირად გამოვლენილი მუტაცია და გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის მქონე პაციენტების 45%-80%-ში [5].

BRAF/V600E მუტაციის გამოვლენა შესაძლებელია იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიით [6]. იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით გამოვლენილი BRAF/V600E მუტაციის ინციდენტობა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომებში, სხვადასხვა კვლევების მიხედვით განსხვავებულია. კერძოდ, ერთ-ერთი მეტა ანალიზის მიხედვით პაპილური კარცინომების 1168 შემთხვევიდან BRAF/V600E მუტაცია გამოვლენილი იქნა პაპილური კარცინომის დიდ უჯრედული ვარიანტის 79%-ში, მაშინ როდესაც ეს მაჩვენებელი ფოლიკულური ვარიანტის დროს შეადგენდა 17%-ს [7]. BRAF/V600E მუტაცია ნაწილობრივ იქნა პაპილური კარცინომის პროგრესიის ყველა ეტაპზე, დაწყებული მიკროკარცინომიდან, დამთავრებული დაბალდიფერენცირებული კარცინომით [7]. BRAF/V600E მუტაცია შესაძლებელია განხილული იქნას, როგორც პროგნოზული მარკერი, რადგან ასოცირებულია არაკეთილსაიმედო პროგნოზულ პარამეტრებთან, როგორებიცაა მულტიცენტრულობა, ექსტრათირეოიდული გავრცელება და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირება [8]. გარდა მუტაციური პროფილისა, სიმსივნეების და მათ

შორის ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომების პროგრესიაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სიმსივნის იმუნური მიკროგარემო, რომელიც ძირითადად წარმოდგენილია T ლიმფოციტებით და მაკროფაგებით [9]. ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა BRAF/V600E მუტაციისა და სიმსივნისში იმუნური მიკროგარემოს თავისებურებების შესწავლა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით და ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის გარეშე.

მასალა და მეთოდები

კვლევა მოიცავდა 71 ფორმალინში დაფიქსირებულ და პარაფინში ჩაყალიბებულ პოსტოპერაციულ მასალას, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო, სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიიდან. საკვლევი მასალა გაყოფილი იქნა შემდეგ ჰისტოპათოლოგიურ ქვეჯგუფებად: კლასიკური პაპილური კარცინომა ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე (42 შემთხვევა), კლასიკური პაპილური კარცინომა ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით (29 შემთხვევა).

ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ქსოვილის 4 μ ზომის ანათლები შეღებილი იქნა სტანდარტული ჰემატოქსილინის და ეოზინის მეთოდით და შეფასებული იქნა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ (თ.მ. და გ.ბ.). შეფასდა შემდეგი ჰისტოპათოლოგიური კრიტერიუმები: ბირთვული ატიპიის არსებობა, სიმსივნის ნეკროზის არსებობა, მიტოზების სიხშირე 10 მაღალი გადიდების მხედველობის ველში, ლიმფოვასკულური ინვაზიის არსებობა, კაპსულაში ინვაზიის არსებობა, ექსტრათირეოიდული გავრცელების არსებობა. სიმსივნეები, რომელშიც დადებითად შეფასდა ორი ან მეტი ჰისტოპათოლოგიური კრიტერიუმი, ჩაითვალია მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებად. ხოლო სიმსივნეები, რომელშიც დადებითად ფასდებოდა მხოლოდ ერთი კრიტერიუმი, ჩაითვალია როგორც დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეები.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისათვის გამოყენებული იქნა მზა ანტისხეულები შემდეგი ანტიგენების წინააღმდეგ: BRAF V600E მუტაციური ფორმის წინააღმდეგ (RM8, BioSB), CD3 (LN10, Leica) T ლიმფოციტების წინააღმდეგ, CD8 (4B11, Leica) ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტების წინააღმდეგ, CD68 (514H12, Leica) მაკროფაგების წინააღმდეგ. ვიზუალიზაცია ჩატარდა ბონდ პოლიმერის სისტემის გამოყენებით (Leica).

იმუნოჰისტოქიმიური შედეგების შედეგები შეფასდა 20 მაღალი გადიდების მხედველობის ველში, მხოლოდ სიმსივნის უბანში. სიმსივნურ ქსოვილში ლიმფოციტების არარსებობა შეფასდა როგორც ნეგატიური. ლიმფოციტური ინფილტრაცია რომელიც მოიცავდა სიმსივნის $\leq 10\%$ -ს შეფასდა როგორც დაბალი ლიმფოციტური ინფილტრაცია, ხოლო რომელიც მოიცავდა $> 10\%$ -ს, შეფასდა როგორც ჭარბი ლიმფოციტური ინფილტრაცია.

ჯგუფებს შორის შედარება განხორციელდა მან-ვიტნის ტესტის გამოყენებით. არაპარამეტრული კორელაციები შეფასებული იქნა სპერმანის რანკული ტესტის გამოყენებით. P რიცხვი < 0.05 -ზე ჩაითვალია სტატისტიკურად სარწმუნოდ. ყველა სტატისტიკური ტესტი ჩატარდა SPSS V19.00 პროგრამის გამოყენებით.

შედეგები

ჰისტოპათოლოგიური პარამეტრების შეფასების შედეგად გამოვლენილია შემდეგი შედეგები: კლასიკურ პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე, ბირთვული ატიპია აღინიშნებოდა 15/42 (35,7%) შემთხვევაში; ნეკროზები აღინიშნებოდა 10/42 (23,8%); მიტოზები ≤ 2 -ზე იყო 29/42 (69%) და > 2 -ზე 13/42 (31%) შემთხვევაში; ვასკულური ინვაზია აღინიშნებოდა 12/42 (28,6%); კაფსულური ინვაზია აღინიშნებოდა 14/42 (33,3%) შემთხვევაში; ექსტრათირეოიდული გავრცელება აღინიშნებოდა 9/42 (21,4%); საერთო ჯამში მაღალი ავთვისებიანობის ხარისხი

აღნიშნებოდა 15/42 (64,2%) და დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხი აღნიშნებოდა 27/42 (35,8%) შემთხვევაში.

რაც შეეხება პაპილურ კარცინომას, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, მასში აღნიშნებოდა ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლების შემდეგი განაწილება: ბირთვული ატიპია აღნიშნებოდა 13/29 (44,8%) შემთხვევაში; ნეკროზები აღნიშნებოდა 7/29 (24,2%); მიტოზები ≤ 2 -ზე იყო 20/29 (69%) და >2 -ზე 9/29 (31%) შემთხვევაში; ვასკულური ინვაზია აღნიშნებოდა 12/29 (41.4%) შემთხვევაში; კაფსულური ინვაზია აღნიშნებოდა 13/29 (44.8%) შემთხვევაში; ექსტრათირეოიდული გავრცელება აღნიშნებოდა 10/29 (34.5%) შემთხვევაში; საერთო ჯამში მაღალი ავთვისებიანობის ხარისხი აღნიშნებოდა 21/29 (72.4%) და დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხი აღნიშნებოდა 8/29 (27.6%) შემთხვევაში. ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების განაწილება მოცემულია 1-ელ ცხრილში.

ცხრილი 1. ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების განაწილება ჯგუფებში.

ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები		კლასიკური პაპილური კარცინომა ჰასიმოტის თირეოიდიტის გარეშე	კლასიკური პაპილური კარცინომა ჰასიმოტოს თირეოიდიტით
ბირთვული ატიპია	არის	15 / 35.7%	13 / 44.8%
	არ არის	27 / 64.3%	16 / 55.2%
ნეკროზები	არის	10 / 23.8%	7 / 24.2%
	არ არის	32 / 76.2%	22 / 75.8%
მიტოზები	>2	13 / 31%	9 / 31%
	≤ 2	29 / 69%	20 / 69%
ვასკულური ინვაზია	არის	12 / 28.6%	12 / 41.4%
	არ არის	30 / 71.4%	17 / 58.6%
კაპსულური ინვაზია	არის	14 / 33.3%	13 / 44.8%
	არ არის	28 / 66.7%	16 / 55.2%
ექსტრათირეოიდული გავრცელება	არის	9 / 21.4%	10 / 34.5%
	არ არის	33 / 78.6%	19 / 65.5%
ავთვისებიანობის ხარისხი	დაბალი	27 / 64.2%	21 / 72.4%
	მაღალი	15 / 35.8%	8 / 27.6%
შემთხვევათა საერთო რაოდენობა		42	29

BRAF/V600E მუტაციის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე, BRAF/V600E მუტაცია გამოვლინდა 9/27 (33,3%) შემთხვევაში. ფარისებრი ჯირკვლის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე BRAF/V600E მუტაცია გამოვლინდა 9/15 (60%) შემთხვევაში. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, BRAF/V600E მუტაცია გამოვლინდა 7/21 (33,3%) შემთხვევაში. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, BRAF/V600E მუტაცია გამოვლინდა 5/8 (62,5%) შემთხვევაში.

ლიმფოციტური ინფილტრაციის გამოკვლევამ ჯგუფებში აჩვენა შემდეგი შედეგები: დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში ჰასიმოტოს

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, BRAF/V600E მუტაციის მქონე ჯგუფში CD3 პოზიტიური T ლიმფოციტების მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 1/5 (20%) შემთხვევაში, ხოლო ჭარბი ინფილტრაცია - 4/5 (80%) შემთხვევაში. CD8 პოზიტიური ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 2/5 (40%) შემთხვევაში, ხოლო ჭარბი ინფილტრაცია - 3/5 (60%) შემთხვევაში. CD68 პოზიტიური მაკროფაგებით მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 2/5 (40%) შემთხვევაში, ხოლო ჭარბი ინფილტრაცია აღინიშნებოდა 3/5 (60%) შემთხვევაში.

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, BRAF/V600E მუტაციის არმქონე ჯგუფში CD3 პოზიტიური T ლიმფოციტების, CD8 პოზიტიური ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების, CD68 პოზიტიური მაკროფაგების მცირე ინფილტრაცია აღინიშნებოდა ყველა 3/3 (100%) შემთხვევაში, ხოლო ჭარბი ინფილტრაცია არ აღინიშნებოდა არცერთ შემთხვევაში.

ცხრილი 2. BRAF/V600E მუტაციის და ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილება ჯგუფებში

		71 / 100%															
		ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა								ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით							
		42 / 59.2%								29 / 40.8%							
		ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე															
		27 / 64.2%				15 / 35.8%				21 / 72.4%				8 / 27.6%			
		დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის				მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის				დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის				მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის			
		9 (33.3%)		18 (66.7%)		9 (60%)		6 (40%)		7 (33.3%)		14 (66.7%)		5 (62.5%)		3 (37.5%)	
		BRAF/V600		BRAF/WT		BRAF/V600		BRAF/WT		BRAF/V600		BRAF/WT		BRAF/V600		BRAF/WT	
	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	მცირე	ჭარბი	
CD3	2 (22.2%)	7 (77.8%)	12 (66.7%)	6 (33.3%)	2 (22.2%)	7 (77.8%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	9 (64.3%)	5 (35.7%)	1 (20%)	4 (80%)	3 (100%)	0	
CD8	3 (33.3%)	6 (66.7%)	10 (55.6%)	8 (44.4%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)	3 (50%)	3 (50%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50%)	7 (50%)	2 (40%)	3 (60%)	3 (100%)	0	
CD68	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9 (50%)	9 (50%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	3 (50%)	3 (50%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	8 (57.1%)	6 (42.9%)	2 (40%)	3 (60%)	3 (100%)	0	

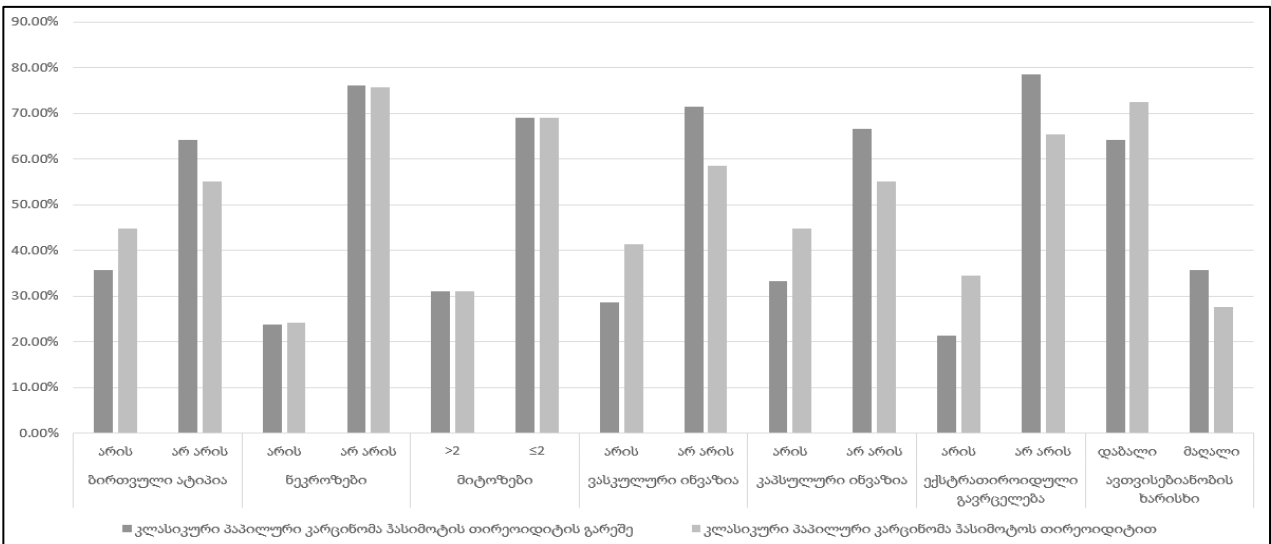
განსჯა. ჩვენ შევისწავლეთ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების, BRAF/V600E მუტაციის და ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილების თავისებურებები ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით და ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის გარეშე. ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების შედარებითი ანალიზის შედეგად, ჯგუფებში გამოვლინდა, რომ ბირთვული ატიპია დაახლოებით 10%-ით უფრო ხშირად ვლინდება პაპილურ კარცინომებში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, ვიდრე ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე. ავთვისებიანობის სხვა მახასიათებლებში, როგორებიცაა ნეკროზებისა და მიტოზების არსებობა, ვასკულური ინვაზია, კაპსულური ინვაზია და ექსტრათირეოიდული გავრცელება პაპილურ კარცინომებში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტით და ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებები ნანახი არ იქნა. რაც შეეხება ზოგადად ავთვისებიანობის ხარისხს, დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეები შედარებით უფრო ხშირად ვლინდება ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის შემთხვევაში, ვიდრე მის გარეშე.

BRAF/V600E მუტაციის იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის გარეშე, BRAF/V600E მუტაცია ვლინდება იგივე სიხშირით, რაც დაბალი ხარისხის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტით. რაც შეეხება მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომას, ჰასიმოტოს

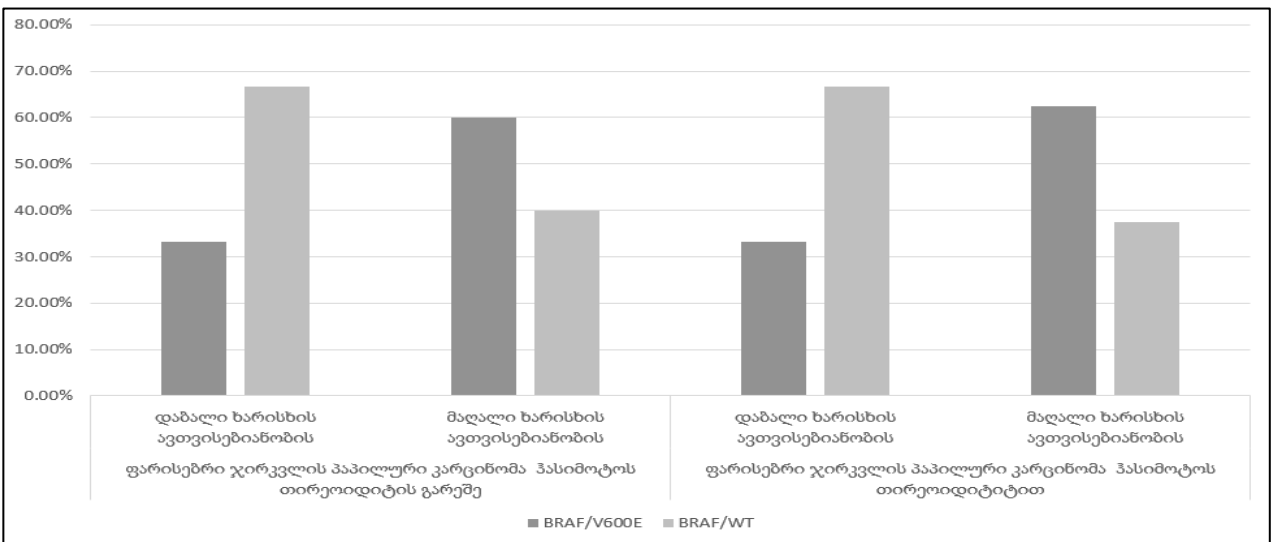
თირეოიდიტის თანაარსებობით და მის გარეშე, აქაც არ იქნა ნანახი სარწმუნო განსხვავება BRAF/V600E მუტაციის სიხშირეში. თუმცა, ორივე ჯგუფში, როგორც ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, ისე მის გარეშე, BRAF/V600E მუტაციის სიხშირე 20%-ით უფრო მაღალი იყო მაღალი ავთვისებიანობის მქონე შემთხვევებში, დაბალი ავთვისებიანობის პაპილურ კარცინომებთან შედარებით.

შედარებით განსხვავებული მონაცემები იქნა ნანახი BRAF/V600E მუტაციის გენეტიკური ანალიზის შედეგად სიმსივნის გენომის ატლასიდან მიღებული მონაცემების მიხედვით. კერძოდ, პაპილური კარცინომების იმ შემთხვევებში, რომლებიც ასოცირდებოდნენ ჰასიმოტოს თირეოიდიტთან, BRAF/V600E მუტაციის სიხშირე დაახლოებით 5-ჯერ მეტი იყო ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის შემთხვევებში, განსხვავებით ჰასიმოტოს თირეოიდიტის არარსებობისგან. იმუნოჰისტოქიმიურ და გენეტიკურ ანალიზს შორის ეს განსხვავება შესაძლებელია განპირობებული იყოს იმ ფაქტით, რომ იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით ყველა შემთხვევაში არ ხდება სარწმუნოდ BRAF/V600E მუტაციის გამოვლენა და შესაძლებელია საჭირო იყოს დამატებითი გენეტიკური ანალიზის ჩატარება.

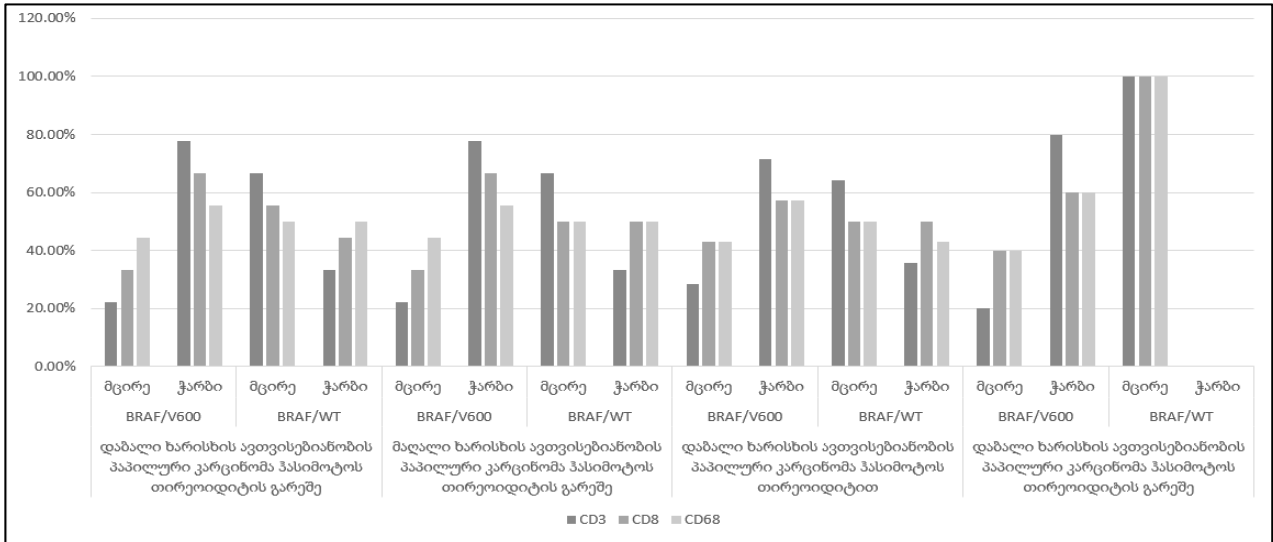
გრაფიკი 1. ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლების განაწილების თავისებურებები ჯგუფებში



გრაფიკი 2. BRAF/V600E მუტაციის განაწილების თავისებურებები ჯგუფებში. WT, მუტაციის არარსებობა



გრაფიკი 3. ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილება ჯგუფებში



ჯგუფებში ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილების ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ CD3 T ლიმფოციტებით ინფილტრაცია BRAF/V600E მუტაციის არსებობის შემთხვევებში, ყველა ჯგუფში უფრო ჭარბად იყო გამოხატული, ვიდრე BRAF/V600E მუტაციის არარსებობის შემთხვევებში. რაც შეეხება CD8 ციტოტოქსიური T ლიმფოციტებით და მაკროფაგებით ინფილტრაციას, ისიც ასევე უფრო ხშირად იქნა გამოხატული BRAF/V600E მუტაციის არსებობის შემთხვევაში ყველა ჯგუფში.

მიუხედავად იმისა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის დაყოფა დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ტიპებად არ მოიაზრება მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ მოწოდებულ სტანდარტულ ჰისტოპათოლოგიურ კლასიფიკაციაში, გარდა ჩვენი კვლევისა, ლიტერატურაში არსებობს ასევე მონაცემები, სადაც ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომების დეტალური ჰისტოპათოლოგიური ანალიზის შედეგად ასევე ნანახი იქნა ორი შედარებით განსხვავებული ჯგუფის არსებობა. კერძოდ, Calangiu და კოლეგების მიერ შესწავლილი იქნა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ისეთი ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები, როგორებიცაა: ბირთვული ატიპიის არსებობა/არარსებობა, სიმსივნის ნეკროზის არსებობა/არარსებობა, მიტოზების სიხშირე 10 მაღალი გადიდების მხედველობის ველში, ლიმფოვასკულური ინვაზიის არსებობა/არარსებობა, კაფსულაში ინვაზიის არსებობა/არარსებობა, ექსტრათირეოიდული გავრცელების არსებობა/არარსებობა. აღნიშნული ჰისტოპათოლოგიური კრიტერიუმების შეფასების შედეგად ასევე გამოვლინდა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომების ორი, კერძოდ დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ქვეტიპის არსებობა, ჩვენი კვლევის შედეგების მსგავსად [10]. თუმცა, განსხვავებით ჩვენი კვლევისგან, აღნიშნულ კვლევაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობა შეფასებული არ იყო. ჩვენი კვლევის შედეგებს, კერძოდ დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილური კარცინომების უფრო მაღალი სიხშირის არსებობას, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის შემთხვევაში, ეთანხმება Marotta და კოლეგების მონაცემები. მათი კვლევის შედეგების მიხედვით ნაჩვენებია, რომ BRAF/V600E მუტაციასთან ასოცირებულ პაპილურ კარცინომებში, რომლებშიც აღინიშნება ჰასიმოტოს თირეოიდიტის არსებობა, ავთვისებიანობის ნიშნები შედარებით უფრო ნაკლებადაა გამოხატული, ვიდრე იმ შემთხვევებში, რომლებშიც არ აღინიშნება ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობა [11].

ჩვენს ხელთ არსებული მონაცემების მიხედვით, ჩვენ პირველებმა შევისწავლეთ ლიმფოციტური ინფილტრაციის განაწილება ისეთ ჯგუფებში, როგორებიცაა დაბალი და

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილური კარცინომები, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით და მის გარეშე და ასევე BRAF/V600E მუტაციის სტატუსის მიხედვით. ჩვენი კვლევის შედეგებით გამოვლინდა, რომ სიმსივნისშიდა ლიმფოციტური ინფილტრაცია არ განსხვავდება ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობის შემთხვევაში. საბოლოო ჯამში უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენი კვლევა პირველია, რომელშიც დეტალურად არის შესწავლილი ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომების ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები, BRAF/V600E მუტაციის სტატუსთან და ჰასიმოტოს თირეოიდიტის კომპონენტთან ერთად, სადაც გარდა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდისა, ასევე გამოყენებულია გენეტიკური ანალიზის მეთოდებიც.

დასკვნები

ჩვენი კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომები, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით ხასიათდებიან დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხით. ჰასიმოტოს თირეოიდიტის კომპონენტის არსებობა გავლენას არ ახდენს სიმსივნისშიდა ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხზე. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში, აღინიშნება BRAF/V600E მუტაციის სიხშირის მატების ტენდენცია. ლიმფოციტური ინფილტრაცია ჭარბადაა გამოხატული BRAF/V600E მუტაციის მქონე შემთხვევებში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. M. A. Zaballos and P. Santisteban, "Key signaling pathways in thyroid cancer," 2017.
2. R. Ren *et al.*, "Activation of the RAS pathway through uncommon BRAF mutations in mucinous pancreatic cysts without KRAS mutation," *Mod. Pathol.*, vol. 34, no. 2, pp. 438–444, 2021.
3. M. Drosten and M. Barbacid, "Targeting the MAPK Pathway in KRAS-Driven Tumors.," *Cancer Cell*, vol. 37, no. 4, pp. 543–550, Apr. 2020.
4. R. D. Hall and R. R. Kudchadkar, "BRAF mutations: signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies.," *Cancer Control*, vol. 21, no. 3, pp. 221–230, Jul. 2014.
5. J. Ge *et al.*, "The BRAF V600E mutation is a predictor of the effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer.," *J. Cancer*, vol. 11, no. 4, pp. 932–939, 2020.
6. M. Paja Fano, A. Ugalde Olano, E. Fuertes Thomas, and A. Oleaga Alday, "Immunohistochemical detection of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma. Evaluation against real-time polymerase chain reaction.," *Endocrinol. diabetes y Nutr.*, vol. 64, no. 2, pp. 75–81, Feb. 2017.
7. N. Mitsutake *et al.*, "BRAF(V600E) mutation is highly prevalent in thyroid carcinomas in the young population in Fukushima: a different oncogenic profile from Chernobyl.," *Sci. Rep.*, vol. 5, p. 16976, Nov. 2015.
8. X. Gan *et al.*, "Prognostic implications of the BRAF - V600 E mutation in papillary thyroid carcinoma based on a new cut - off age stratification," pp. 631–640, 2020.
9. L. Wang, W. Li, H. Ye, and L. Niu, "Impact of Hashimoto's thyroiditis on clinicopathologic features of papillary thyroid carcinoma associated with infiltration of tumor-infiltrating lymphocytes.," *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 11, no. 5, pp. 2768–2775, 2018.
10. C. Calangiu, C. Simionescu, A. Stepan, M. Parnov, and L. Cercelaru, "The assessment of prognostic histopathological parameters depending on histological patterns of papillary thyroid carcinoma.," *Curr. Heal. Sci. J.*, vol. 40, no. 1, pp. 37–41, Jan. 2014.
11. V. Marotta *et al.*, "BRAF mutation positive papillary thyroid carcinoma is less advanced when Hashimoto's thyroiditis lymphocytic infiltration is present.," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 79, no. 5, pp. 733–738, Nov. 2013.

Т. МУЗАШВИЛИ, М. ГАЧЧИЛАДЗЕ, Г. БУРКАДЗЕ
**ОСОБЕННОСТИ BRAF/V600E МУТАЦИИ И ИНТРАОПУХОЛЕВОЙ ИММУННОЙ
МИКРОСРЕДЫ В ПАПИЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С
СОЧЕТАНИЕМ ТИРЕОИДИТА ХАШИМОТО**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

Резюме

BRAF/V600E мутация самая часто выявляемая мутация в карциномах щитовидной железы, которая встречается в 45%-80%-ах пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы. Целью нашего исследования было изучение особенностей BRAF/V600E мутаций и интраопухолевого иммунной среды в папиллярной карциноме щитовидной железы в сочетании и без сочетания тиреоидита Хашимото. Стандартным иммуногистохимическим методом был изучен статус BRAF/V600E мутаций, инфильтрация CD3, CD8 лимфоцитами и CD68 макрофагами. Также были изучены гистопатологические характеристики папиллярной карциномы щитовидной железы. Результаты исследования показали, что папиллярные карциномы щитовидной железы с сочетанием тиреоидита Хашимото характеризуются низкой степенью злокачественности. Наличие компонента тиреоидита Хашимото не воздействует на степень интраопухолевого лимфоцитарной инфильтрации. В опухолях с высокой степенью злокачественности отмечается тенденция возрастания частоты BRAF/V600E мутаций. Лимфоцитарная инфильтрация резко выражена в случаях BRAF/V600E мутаций.

თ. მუზაშვილი, მ. გაჩეჩილაძე, გ. ბურკაძე

**BRAF/V600E მუტაციისა და სიმსივნისშიდა იმუნური მიკროგარემოს თავისებურებები
ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში ჰასიმოტოს თირეოიდიტის
თანაარსებობით**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომებში BRAF/V600E არის ყველაზე ხშირად გამოვლენილი მუტაცია, რომელიც გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის მქონე პაციენტების 45%-80%-ში. ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა BRAF/V600E მუტაციისა და სიმსივნისშიდა იმუნური მიკროგარემოს თავისებურებების შესწავლა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაში, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით და თანაარსებობის გარეშე. BRAF/V600E მუტაციის სტატუსი, CD3, CD8 ლიმფოციტებით და CD68 მაკროფაგებით ინფილტრაცია შესწავლილი იქნა სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდის გამოყენებით. გარდა ამისა, შესწავლილ იქნა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები. ჩვენი კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომები, ჰასიმოტოს თირეოიდიტის თანაარსებობით, ხასიათდებიან დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხით. ჰასიმოტოს თირეოიდიტის კომპონენტის არსებობა გავლენას არ ახდენს სიმსივნისშიდა ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხზე. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში, აღინიშნება BRAF/V600E მუტაციის სიხშირის მატების ტენდენცია. ლიმფოციტური ინფილტრაცია ჭარბადაა გამოხატული BRAF/V600E მუტაციის მქონე შემთხვევებში.

