

Иванов А.А.¹, Авдалян А.М.¹, Гервальд В.Я.¹, Лушникова Е.Л.³, Зоркина Ю.Н.², Круглова Н.М.¹, Лазарев А.Ф.¹

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТИПЫ В ПРОГНОЗЕ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА СТАТУСА BRAF V600E И ИНДЕКСА ЭКСПРЕССИИ KI-67

¹Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 656049, г. Барнаул, Россия;

²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», 656043, г. Барнаул, Россия;

³ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», 630117, г. Новосибирск, Россия

Цель нашей работы – определение возможности стратификации пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) на группы прогноза в зависимости от статуса мутации BRAF V600E и индекса Ki-67. В исследование вошли 89 пациентов с ПРЩЖ, прогноз которых известен за период 2005–2015 гг., пролеченных в Алтайском краевом онкологическом диспансере и перенёвших операцию по поводу ПРЩЖ за период 2005–2013 гг. Мутация p. Val600Glu (V600E) гена BRAF определялась с помощью аллель-специфичной ПЦР в реальном времени набором Real-time-PCR-BRAF-V600E («Биолинк»). Иммуногистохимическое исследование проводили с антителами Ki-67 (клон MIB1, DAKO) на стейнере Ventana XT по стандартным протоколам. Мы выявили, что BRAF V600E не является независимым прогностическим критерием. Различные варианты ПРЩЖ в зависимости от уровня экспрессии Ki-67 в сочетании с мутацией BRAF V600E позволили выделить 3 группы молекулярных типов ПРЩЖ: с отсутствием мутации и низким индексом Ki-67 (I тип), с мутацией и низким индексом Ki-67 (II тип) и с наличием и/или отсутствием мутации и высоким уровнем Ki-67 (III тип). I молекулярный тип ПРЩЖ – самый благоприятный с точки зрения выживаемости: 10 лет проживает 100% больных. Молекулярный тип II характеризуется промежуточным прогнозом – 76% пациентов. Молекулярный тип III – самым неблагоприятным прогнозом – всего 36,8%. При многофакторном анализе выживаемости больных ПРЩЖ независимым фактором прогноза стал молекулярный тип опухоли. В этом случае $\chi^2 = 35$ при $p \leq 0,000005$.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы; BRAF V600E; экспрессия Ki-67, прогноз.

Для цитирования: Иванов А.А., Авдалян А.М., Гервальд В.Я., Лушникова Е.Л., Зоркина Ю.Н., Круглова Н.М., Лазарев А.Ф. Молекулярные типы в прогнозе папиллярного рака щитовидной железы на основе анализа статуса BRAF V600E и индекса экспрессии Ki-67. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22(4): 188–193. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-4-188-193>

Для корреспонденции: Иванов Анатолий Акимович, науч. сотр. лаборатории исследований молекулярно-генетических характеристик опухолей; 656049, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77. E-mail: Anatolij0199@yandex.ru.

Ivanov A.A.¹, Avdalyan A.M.¹, Gerval'd V.J.¹, Lushnikova E.L.³, Zorkina Yu.N.², Kruglova N.M.¹, Lazarev A.F.¹

MOLECULAR TYPES IN THE PROGNOSIS OF PAPILLARY THYROID CANCER BASED ON THE ANALYSIS OF THE STATUS OF BRAF V600E, INDEX AND KI-67 EXPRESSION

¹Altai Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul, 656049, Russian Federation;

²Altai Krai Oncology Centre, Barnaul, 656043, Russian Federation;

³Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, 630117, Russian Federation

The aim of our research was to determine the possibilities to stratify patients with papillary thyroid cancer (PTC) on the group's forecast, depending on the status of the mutation BRAF v600e and Ki-67 expression. The study included 89 PTC patients with the known prognosis for the period of 2005–2015. They were treated in the Altai regional oncology center and underwent surgery for PTC over the period of 2005–2013. Mutation p. Val600Glu (V600E) BRAF gene was determined with the use of allele-specific real-time PCR kit «Real-time-PCR-BRAF-V600E («BioLink»)». Immunohistochemical examination was performed with antibodies Ki-67 (clone MIB1, «DAKO») on stainer «Ventana XT» according to standard protocols. We revealed BRAF V600E not to be an independent predictor. Different variants of PTC, depending on the level of expression of Ki-67 in combination with a mutation of BRAF V600E was allowed to identify 3 groups of molecular types of PTC: a lack of mutation and a low Ki-67 (type I), with mutation and a low Ki-67 (type II) and with the presence and/or absence of a mutation and high level Ki-67 (type III). I molecular type PTC is the most favorable from the point of view of survival: 100% of patients live 10 years. Molecular type II is characterized by an intermediate prognosis: 76% of patients lived out up to 10 years. Molecular type III is characterized by the poor prognosis: only 36.8 percent of cases lived up to 10 years. In multivariate analysis of survival in PTC patients the independent prognostic factor happened to be the molecular type of tumor. In this case $\chi^2 = 35$ at $p \leq 0.000005$.

Key words: papillary thyroid carcinoma; BRAF V600E was; the expression of Ki-67; survival.

For citation: Ivanov A.A., Avdalyan A.M., Gerval'd V.J., Lushnikova E.L., Zorkina Yu.N., Kruglova N.M., Lazarev A.F. Molecular types in the prognosis of papillary thyroid cancer based on the analysis of the status of BRAF V600E, index and Ki-67 expression. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal* (Russian Journal of Oncology). 2017; 22(4): 188–193. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-4-188-193>

For correspondence: Anatoly A. Ivanov, MD, Researcher of the Laboratory of Investigations of Molecular

Genetic Characteristics of Tumors of the Altai Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Barnaul, 656049, Russian Federation. E-mail: Anatolij0199@yandex.ru.

Information about authors:

Ivanov A.A., <http://orcid.org/0000-0001-5040-8854>
 Avdalyan A.M., <http://orcid.org/0000-0002-2229-1713>
 Gerval'd V.J., <http://orcid.org/0000-0001-8636-9025>
 Lushnikova E.L., <http://orcid.org/0000-0003-3283-7932>
 Zorkina Yu.N., <http://orcid.org/0000-0003-3793-1549>
 Kruglova N.M., <http://orcid.org/0000-0002-0032-1715>
 Lazarev A.F., <http://orcid.org/0000-0003-1080-5294>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study has no sponsorship.

Received 21 March 2017
 Accepted 20 April 2017

Актуальность

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – одно из самых распространённых злокачественных новообразований эндокринной системы. В Алтайском крае папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является ведущим морфологическим вариантом РЩЖ и составляет 71% всех диагностированных раков ЩЖ. ПРЩЖ имеет относительно благоприятный прогноз, но в редких случаях отмечается более агрессивное клиническое течение [1, 2]. В мировой литературе много публикаций с различными рекомендациями о возможных критериях для стратификации пациентов в группу более агрессивного течения ПРЩЖ. К таким параметрам относят возраст старше 45 лет, размер опухоли > 5 мм, мультифокальную карциному, сосудистую инвазию, а часть авторов – и наличие мутации *BRAF* V600E [3–6]. На наш взгляд, попытки отнести мутацию *BRAF* V600E к неблагоприятным прогностическим критериям на сегодняшний день преждевременны и требуются дополнительные исследования из-за множества противоречивых мнений авторов [4, 7–15]. Следовательно, необходим поиск альтернативного достоверного критерия не только для уточнения прогноза, но и для выбора правильной и оправданной тактики лечения в том или ином конкретном случае. Не исключено, что таким способом может стать деление на молекулярные подтипы по сочетанию различных клинико-морфологических и биомолекулярных параметров образований по аналогии с молекулярными подтипами при раке молочной железы.

Один из изученных прогностических критериев при ряде локализаций, таких как рак молочной железы, рак лёгкого, толстой кишки и др., – маркер пролиферативной активности (ПА) Ki-67. В отечественных и зарубежных публикациях встречаются работы по изучению уровня экспрессии Ki-67 во взаимосвязи с клинико-морфологическими критериями при ПРЩЖ, в которых авторы пытались пролить свет на эту проблему. Однако в литературе нет исследований о взаимосвязи выживаемости больных ПРЩЖ с комбинированной экспрессией Ki-67 и *BRAF* V600E в различных моделях. Таким образом, несмотря на наличие множества работ, посвящённых поиску закономерности уровня экспрессии Ki-67, а также статуса мутации *BRAF* V600E с перечисленными параметрами, выживаемость при ПРЩЖ в зависимости от состояния данных маркеров до конца не исследована и требует дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования – определение возможности стратификации пациентов с ПРЩЖ на

группы прогноза в зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E и индекса экспрессии Ki-67.

Материал и методы

В исследовании участвовали пациенты с ПРЩЖ ($n = 89$) с известным прогнозом за период 2005–2015 гг., пролеченные в Алтайском краевом онкологическом диспансере, перенёвшие операцию по поводу ПРЩЖ за период 2005–2013 гг. Средний возраст больных составил 50 лет, мужчин и женщин 13 и 87% соответственно. Инвазию в капсулу отмечали в 47%. Метастазы в регионарных лимфоузлах выявлены в 42%. За данный период был прооперирован 3101 человек, из них умерли по причине прогрессирования ПРЩЖ 35 пациентов, 24 из которых были включены в анализ. Случаи, в которых лечение ПРЩЖ осуществлялось с помощью использования радиоактивного йода, были исключены из исследования в связи с нерепрезентативностью малой выборки.

Материалом для исследования послужила операционная ткань, фиксированная в 10% нейтральном забуференном формалине от 6 до 24 ч и заключённая в парафин. Выделение ДНК из ткани производили с помощью набора FFPE QIAGEN по протоколу производителя на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube (QIAGEN). Мутация p. Val600Glu (V600E) с. 1799T > A [COSMIC ID 475] 15 экзона гена *BRAF* определялась с помощью аллель-специфичной ПЦР в реальном времени набором Real-time-PCR-*BRAF*-V600E («Биолинк»). Реакции и анализ результатов проводили на аппарате SFX 96 (BIORAD, США) по протоколу производителя реактивов. Иммуногистохимическое исследование – с антителами Ki-67 (клон MIB1, DAKO) на стейнере VentanaXT по стандартным протоколам. Для стандартизации исследования использовали метод тканевых матриц. При проведении окраски материала изготавливались срезы толщиной 4 мкм. В диагностике биомолекулярных параметров использовали пороговые величины, представляющие собой средние арифметические показатели маркера. Анализ выживаемости оценивали актуриальным методом Каплана–Мейера, многофакторный анализ проводили по Коксу с определением ряда статистических предикторов для многофакторных и моновариантных систем просчёта с уровнем безошибочного суждения 95% для непараметрических систем анализа. Статистически достоверным считается уровень ошибки $p \leq 0,05$ и $t \geq 2$. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Уровень ПА в образцах нашего исследования имел достаточно большой разброс, и средний показатель экспрессии Ki-67 при ПРЦЖ в нашей выборке составил $6,3 \pm 0,9\%$. По данным других авторов, индекс ПА в злокачественных опухолях щитовидной железы, в зависимости от дифференцировки ткани, был также с широким диапазоном – от 0,2 до 52% [16–18] (рис. 1, см. 1-ю полосу вклейки).

При анализе взаимосвязи уровня экспрессии Ki-67 с возрастными-половыми характеристиками выявлено, что уровень ПА у мужчин был статистически значимо выше и составил $13,8 \pm 3,6\%$, у женщин – $5,1 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$, табл. 1).

Индекс Ki-67 у пациентов с размером узла $\geq 2,1$ см был статистически значимо выше, чем при узле размером $< 2,1$ см, и составил $3,6 \pm 0,4\%$ против $2,9 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$; см. табл. 1).

Анализ взаимосвязи инвазии опухоли в капсулу и пролиферативной активности показал, что при наличии инвазии индекс Ki-67 был статистически значимо выше, чем при отсутствии инвазии: $7,7 \pm 1,7\%$ против $4,6 \pm 0,7\%$, ($p < 0,001$; см. табл. 1).

При поиске взаимосвязи наличия метастазов в регионарных лимфоузлах выявлено, что уровень пролиферативной активности выше при их наличии, чем отсутствию: $8,7 \pm 1,9\%$ против $4,8 \pm 0,9\%$ в группе без метастазов ($p < 0,001$; см. табл. 1).

Полученные нами результаты совпадают с данными других авторов, которые также находили статистически значимую корреляционную зависимость индекса Ki-67 с размером опухоли ($p = 0,003$), сосудистой инвазией, экстратиреоидным распространением и регионарными лимфатическими метастазами ($p < 0,001$) [19].

Общая 10-летняя выживаемость больных в нашей выборке ПРЦЖ составила $72 \pm 4,9\%$. При анализе 10-летней выживаемости во взаимосвязи со статусом BRAF V600E и/или индексом Ki-67 были получены интересные данные. Анализ 10-летней выжи-

Таблица 2

10-летняя выживаемость больных ПРЦЖ в зависимости от статуса гена BRAF V600E

Показатель	10-летняя выживаемость, %	p, χ^2
BRAF V600E+	$71,6 \pm 10,9$ (19 из 67)	$p > 0,5,$ $\chi^2 = 0,3$
BRAF V600E-	$77,3 \pm 6,6$ (5 из 22)	
Ki-67 $< 6,3\%$	$82,3 \pm 5,1$ (12 из 68)	$p = 0,000003^*,$ $\chi^2 = 26,6$
Ki-67 $> 6,3\%$	$36,8 \pm 19,6$ (12 из 19)	

Примечание. * – различия статистически значимы.

ваемости больных ПРЦЖ в зависимости от статуса гена BRAF статистически достоверных различий не выявил. Так, в группе с наличием мутации V600E 10-летняя выживаемость составила $71,6 \pm 10,9\%$ и практически не отличалась от таковой в группе с отсутствием данной мутации $77,3 \pm 6,6\%$ (табл. 2; рис. 2, а).

Анализ 10-летней выживаемости больных ПРЦЖ в зависимости от индекса Ki-67 выявил статистически достоверные различия. Так, в группе с Ki-67 $< 6,3\%$ 10-летняя выживаемость составила $82,3 \pm 5,1\%$, и в группе с Ki-67 $> 6,3\%$ – всего $36,8 \pm 19,6\%$ (см. табл. 2; рис. 2, б).

Наши данные совпадают с исследованиями, в которых были обнаружены корреляционные связи высокого уровня индекса Ki-67 с неблагоприятным прогнозом [20–21]. В исследовании некоторых авторов у пациентов ПРЦЖ с уровнем экспрессии Ki-67 $> 3\%$ выживаемость была достоверно ниже, чем в группе пациентов с Ki-67 $< 3\%$ ($p < 0,0001$) [20]. Вместе с тем ряд авторов не разделяют мнение о прогностической значимости индекса экспрессии Ki-67 и связи его с патоморфологическими критериями [18].

Поскольку в нашем исследовании статистически достоверных различий между статусом мутации BRAF V600E и 10-летней выживаемостью не было, а также статистически достоверной разницы 10-летней выживаемости по Каплан–Мейеру в зависимости от индекса Ki-67, принято решение исследовать выживаемость в зависимости от коэкспрессии Ki-67 и статуса мутации BRAF V600E. Для этого все пациенты были разделены на 4 группы – по параметрам, характеризующим их молекулярные особенности: I группа – с отсутствием мутации и индексом Ki-67 ниже среднего уровня $6,3\%$, II группа – с отсутствием мутации и Ki-67 $> 6,3\%$, III группа – с наличием мутации и Ki-67 $< 6,3\%$; IV группа – с наличием мутации и Ki-67 $> 6,3\%$. Анализ 10-летней выживаемости изученных молекулярных типов при сравнении группы I и III показал, что 10-летняя выживаемость в I группе составила 100%, в III группе – 76,4%, различия были статистически достоверны (Log-Rank Test = 0,04, рис. 3, а).

Значимых различий 10-летней выживаемости во II и IV группах нами не было обнаружено: 36,4% во II группе и 37,5% в IV группе (Log-Rank Test = 0,8, рис. 3, б). Таким образом, ведущим параметром прогноза выживаемости в этих группах оказался высокий уровень пролиферативной активности (Ki-67 $> 6,3\%$). Учитывая этот факт, мы ре-

Таблица 1

Ассоциация уровня экспрессии Ki-67 и клиничко-патологических параметров, $p < 0,001^*$

Показатель	ИМ Ki-67
Пол:	
Женщины	$5,1 \pm 0,83$
Мужчины	$13,8 \pm 3,6$
Размер узла:	
$\geq 2,1$ см	$3,6 \pm 0,4$
$< 2,1$ см	$2,9 \pm 0,2$
Инвазия в капсулу:	
С инвазией	$7,7 \pm 1,7$
Без инвазии	$4,6 \pm 0,7$
Метастазы в регионарные лимфоузлы:	
Есть	$8,7 \pm 1,9$
Нет	$4,8 \pm 0,9$

Примечание: * – различия статистически значимы.

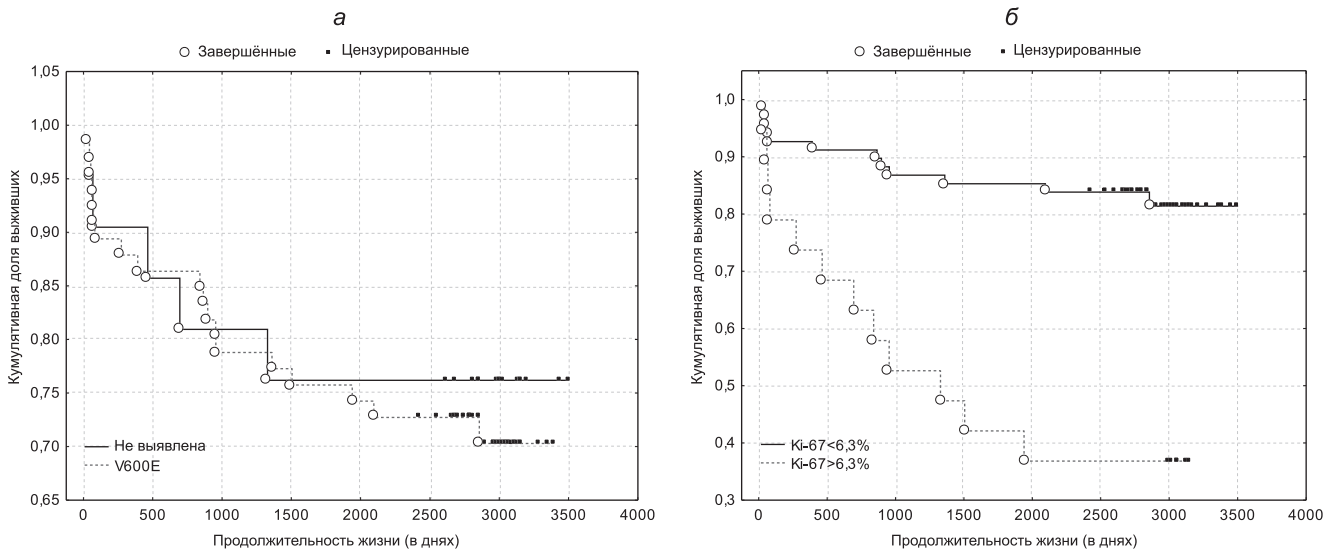


Рис. 2. Анализ 10-летней выживаемости больных ПРЦЖ по Каплан–Мейеру. *а* – в зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E; *б* – в зависимости от индекса Ki-67.

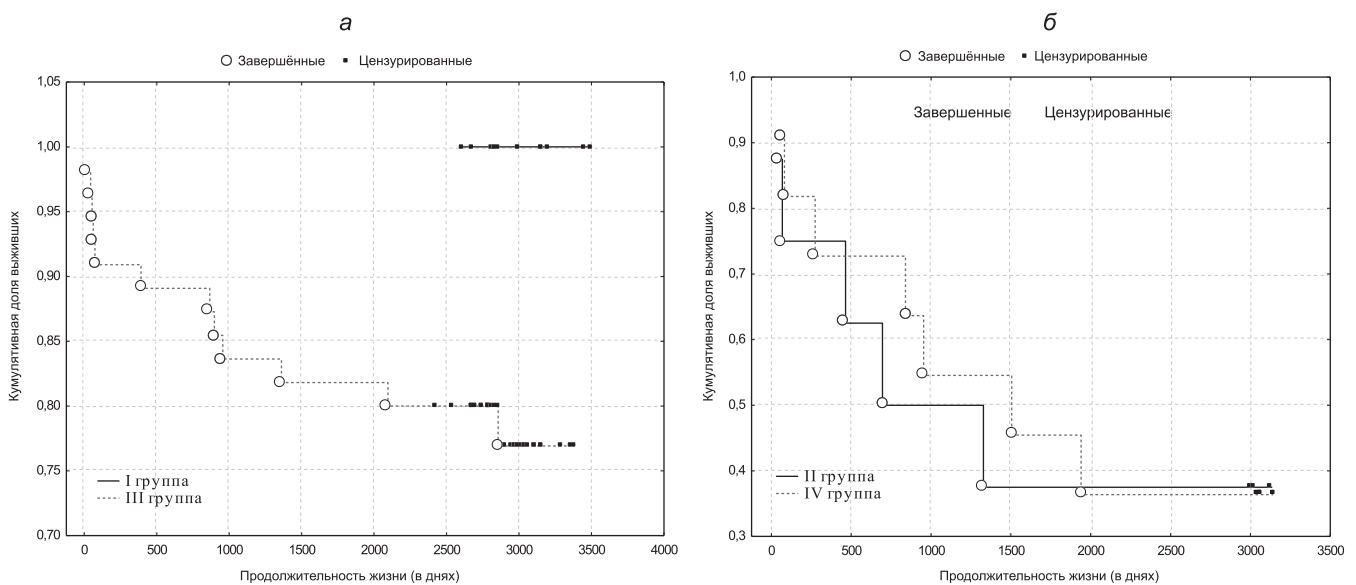


Рис.3. Анализ 10-летней выживаемости больных ПРЦЖ по Каплан–Мейеру в зависимости от группы: *а* – I группа (с отсутствием мутации и индексом Ki-67 < 6,3%), III группа (с наличием мутации и Ki-67 < 6,3%); *б* – II группа (с отсутствием мутации и Ki-67 > 6,3%), IV группа (с наличием мутации и Ki-67 > 6,3%).

шили объединить II группу с отсутствием мутации и Ki-67 > 6,3% и IV группу с наличием мутации и Ki-67 > 6,3% и сформировать 3 группы прогноза выживаемости в зависимости от молекулярных характеристик (по принципу молекулярных типов при РМЖ). При исследовании 10-летней выживаемости в 3 группах прогноза на основании молекулярных типов мы получили интересные данные. В первой группе прогноза (с отсутствием мутации и Ki-67 < 6,3%) 10-летняя выживаемость составила 100%. Во второй группе прогноза (с наличием мутации и Ki-67 < 6,3%) 10-летняя выживаемость имела более

скромные цифры и составила 76,4% (рис. 4, *а*).

Результат исследования выживаемости в группе с Ki-67 > 6,3% вне зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E имел поражающе низкие цифры и составил всего 36,8% (Log-Rank Test для всех 3 групп $p = 0,001$, рис. 4, *б*).

Многофакторный анализ выживаемости по Коксу позволил выделить независимый прогностический критерий. Им стал биомолекулярный критерий, объединивший параметр индекса Ki-67 и статус гена *BRAF*, так как показатель χ^2 здесь был самым высоким (35, $p = 0,000005$).

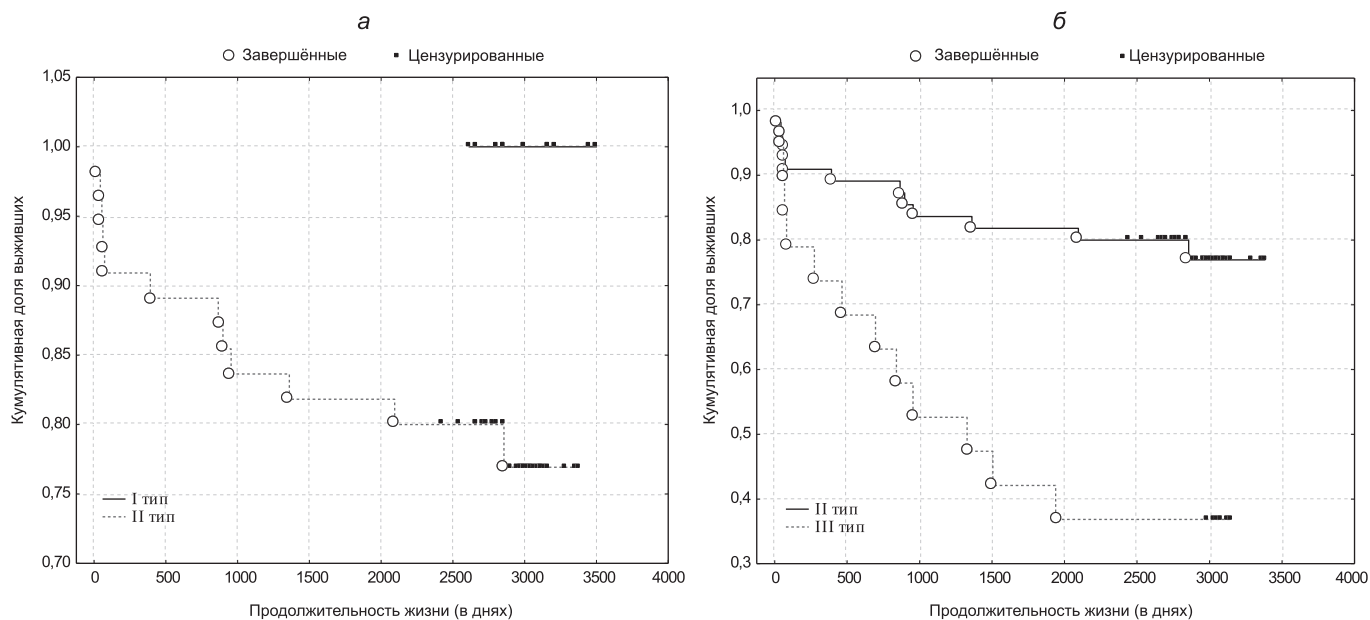


Рис.4. Анализ 10-летней выживаемости больных ПРЦЖ по Каплан–Мейеру в зависимости от группы прогноза на основании молекулярных типов: а – I тип (с отсутствием мутации и индексом Ki-67 < 6,3%), II тип (с наличием мутации и Ki-67 < 6,3%); б – II тип (с наличием мутации и Ki-67 < 6,3%), III тип (с Ki-67 > 6,3% вне зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E).

Таким образом, нами выявлено, что мутация в гене *BRAF* V600E не является независимым прогностическим критерием. Эти результаты совпадают с мнениями ряда авторов, которые также не выявили зависимости между мутацией *BRAF* V600E и агрессивным течением ПРЦЖ [11–13, 15]. В то же время другие исследователи находили данную зависимость [4, 8–10]. Этот радикально противоположный разброс объясним с точки зрения того, что данные авторы не рассматривали мутацию *BRAF* V600E в связи с Ki-67 (пролиферативной активностью). Наше исследование позволило выделить биомолекулярные прогностические типы ПРЦЖ, связанные с ПА и мутацией *BRAF* V600E (по аналогии с РМЖ). Пациенты I группы с отсутствием мутации и Ki-67 < 6,3% имеют самый оптимистичный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий 100%. Пациентов с ПРЦЖ, имеющих экспрессию Ki-67 < 6,3% и наличие мутации, можно отнести к

промежуточной группе прогноза с 10-летней выживаемостью, составляющей 76%. Напротив, пациенты группы с Ki-67 > 6,3% вне зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E имеют крайне неблагоприятный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий всего 37%. Внутренние механизмы связи мутации *BRAF* V600E и экспрессии Ki-67 клеток опухоли довольно сложны и требуют дальнейшего изучения, но факт, что комбинированная оценка данных маркеров в различных моделях приведет к более адекватной стратификации пациентов на группы прогноза, очевиден.

Выводы

1. Мутация в гене *BRAF* V600E не является независимым прогностическим критерием.

2. Различные варианты ПРЦЖ в зависимости от уровня экспрессии Ki-67 в сочетании с мутацией *BRAF* V600E позволили выделить 3 группы молекулярных типов ПРЦЖ: с отсутствием мутации и низким индексом Ki-67 (I тип), с мутацией и низким индексом Ki-67 (II тип) и с наличием и/или отсутствием мутации и высоким уровнем Ki-67 (III тип).

3. Молекулярный тип ПРЦЖ I типа является самым благоприятным с точки зрения выживаемости: до 10 лет доживает 100% больных. Молекулярный тип II характеризуется промежуточным прогнозом: до 10 лет доживает 76% больных. Молекулярный тип III характеризуется самым неблагоприятным прогнозом: до 10 лет доживает всего 36,8%.

4. При многофакторном анализе выживаемости больных ПРЦЖ независимым фактором прогноза является молекулярный тип опухоли. В этом случае $\chi^2 = 35$ при $p \leq 0,000005$.

Таблица 3

Клинико-морфологические и биомолекулярные маркеры в прогнозе ПРЦЖ

Маркер	χ^2	p
Мутация <i>BRAF</i> V600E	0,3	0,5
Индекс Ki-67	26,6	0,000003*
Молекулярный тип	11,3	0,0007*
Группа прогноза	35	0,000005*

Примечание: * – различия статистически значимы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

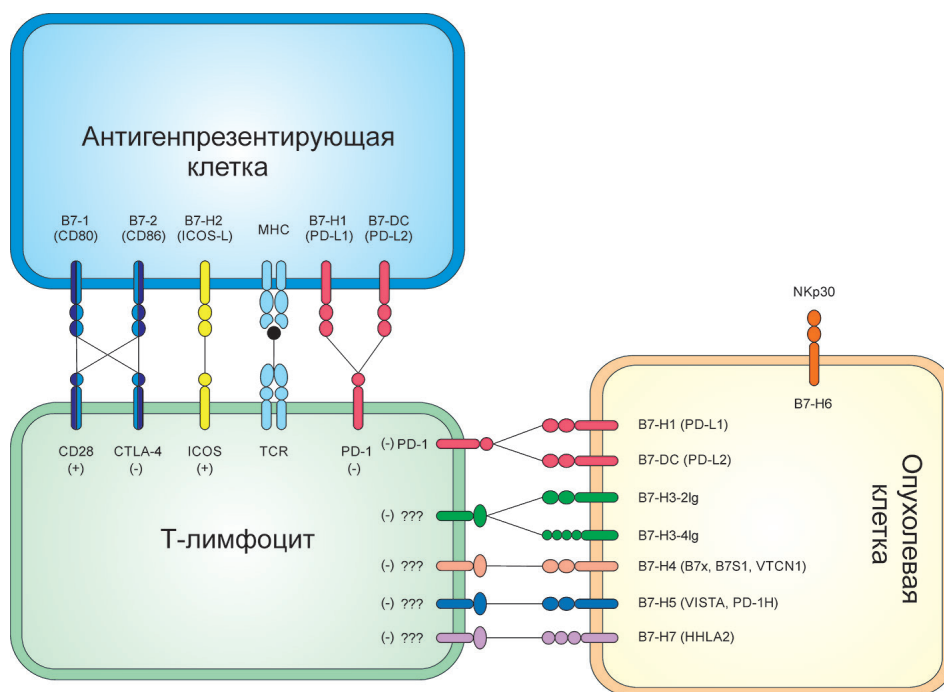
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pellegriti G., Scollo C., Lumera G., Regalbuto C., Vigneri R., Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89(8): 3713–20.
- Page C., Biet A., Boute P., Cuvelier P., Strunski V. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009; 266(12): 1959–63.
- Yu X.M., Wan Y., Sippel R.S., Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18445 cases. *Annals of Surgery*. 2011; 254(4): 653–60.
- Basolo F., Torregrossa L., Giannini R., Miccoli M., Lupi C., Sensi E. 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): 4197–205.
- Lee K.J., Cho Y.J., Kim S.J. et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World Journal of Surgery*. 2011; 35(2): 318–23.
- Vasileiadis I., Karakostas E., Charitoudis G. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathological characteristics and implications for treatment in 276 patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2012; 42(6): 657–64.
- Kebebew E., Weng J., Bauer J., Ranvier G., Clark O.H., Duh Q.Y. et al. The prevalence and prognostic value of *BRAF* mutation in thyroid cancer. *Annals of Surgery*. 2007; 246: 466–70.
- Nikiforova M., Kimura E., Gandhi M., Biddinger P., Knauf J., Basolo F. et al. *BRAF* Mutations in Thyroid Tumors Are Restricted to Papillary Carcinomas and Anaplastic or Poorly Differentiated Carcinomas Arising from Papillary Carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(11): 5399–404.
- Xing M., Westra W., Tufano R., Cohen Y., Rosenbaum E., Rhoden K. et al. *BRAF* Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(12): 6373–9.
- Lupi C., Giannini R., Ugolini C., Proietti A., Berti P., Minuto M. et al. Extensive Clinical Experience. Association of *BRAF* V600E Mutation with Poor Clinicopathological Outcomes in 500 Consecutive Cases of Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(11): 4085–90.
- Ahn D., Park J.S., Sohn J.H., Kim J.H., Park S.K., Seo A.N. et al. *BRAF*V600E mutation does not serve as a prognostic factor in Korean patients with papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2012; 39: 198–203.
- Puxeddu E., Moretti S., Elisei R., Romei C., Pascucci R., Martinelli M. *BRAF*V599E Mutation Is the Leading Genetic Event in Adult Sporadic Papillary Thyroid Carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89(5): 2414–20.
- Liu R., Chen Y., Chou F., Li C., Wu W., Tsai P. et al. No correlation between *BRAF*V600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas in Taiwan. *Clin. Endocrinol.* 2005; 63: 461–6.
- Ito Y., Miyauchi A. Prognostic Factors of Papillary and Follicular Carcinomas in Japan Based on Data of Kuma Hospital. *J. Thyroid. Res.* 2012; 973497.
- Barbaro D., Incensati R.M., Materazzi G., Boni G., Grosso M., Panicucci E. et al. The *BRAF* V600E mutation in papillary thyroid cancer with positive or suspected pre-surgical cytological finding is not associated with advanced stages or worse prognosis. *Endocrine*. 2014; 45(3): 462–8.
- Wallin G., Backdahl M., Christensson B., Grimelius L., Auer G. Nuclear protein content and Ki-67 immunoreactivity in nonneoplastic and neoplastic thyroid cells. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 1992; 14(4): 296–303.
- Basolo F., Pollina L., Fontanini G., Fiore L., Pacini F., Baldanzi A. Apoptosis and proliferation in thyroid carcinoma: correlation with bcl-2 and p53 protein expression. *Br. J. Cancer*. 1997; 75(4): 537–41.
- Katoh R., Bray C.E., Suzuki K., Komiyama A., Hemmi A., Kawaoi A. et al. Growth activity in hyperplastic and neoplastic human thyroid determined by an immunohistochemical staining procedure using monoclonal antibody MIB-1. *Hum. Pathol.* 1995; 26(2): 139–46.
- Saki N., Bonab H.P., Ranjbari N., Rahim F., Nikakhlagh S. Correlation of KI-67/MIB-1 in the Papillary Macro and Microcarcinomas of the Thyroid Gland with the Prognosis of the Patients. *Asian Journal of Cell Biology*. 2015; 10: 13–8.
- Ito Y., Miyauchi A., Kakudo K., Hirokawa M., Kobayashi K., Miya A. Prognostic significance of ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 2010; 34: 3015–21.
- Sugitani I., Yanagisawa A., Shimizu A., Kato M., Fujimoto Y. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. *World J. Surg.* 1998; 22(7): 731–7.

Поступила 21.03.17
Принята к печати 20.04.17

К ст. А.И. Шаповала и соавт.



Молекулы семейства B7.

Активация Т-клеток начинается с распознавания пептидных антигенов и главного комплекса гистосовместимости (МНС, от англ. major histocompatibility complex), представленных на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Костимуляторные сигналы, обеспечиваемые взаимодействием CD28 с B7-1 и B7-2, а также ICOS с B7-H2, усиливают активацию Т-лимфоцитов. При активации Т-клеток увеличивается экспрессия рецепторов, ингибирующих иммунный ответ, PD-1, взаимодействующий с B7-H1 B7-DC, и др., пока не известны рецепторы, связывающиеся с B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Наличие ингибиторных рецепторов необходимо, чтобы контролировать иммунный ответ против клеток собственного организма и снижать аутоиммунные реакции. Ингибиторные рецепторы также называют точками контроля иммунного ответа. Лиганды, взаимодействующие с ингибиторными рецепторами, могут экспрессироваться на негемопоэтических клетках организма и опухолях. Блокировка точек контроля иммунного ответа может приводить к усилению противоопухолевого иммунитета, но также существует риск развития аутоиммунных реакций. На рисунке костимулирующие рецепторы обозначены символом (+), ингибирующие – символом (-).

К ст. А.А. Иванова и соавт.

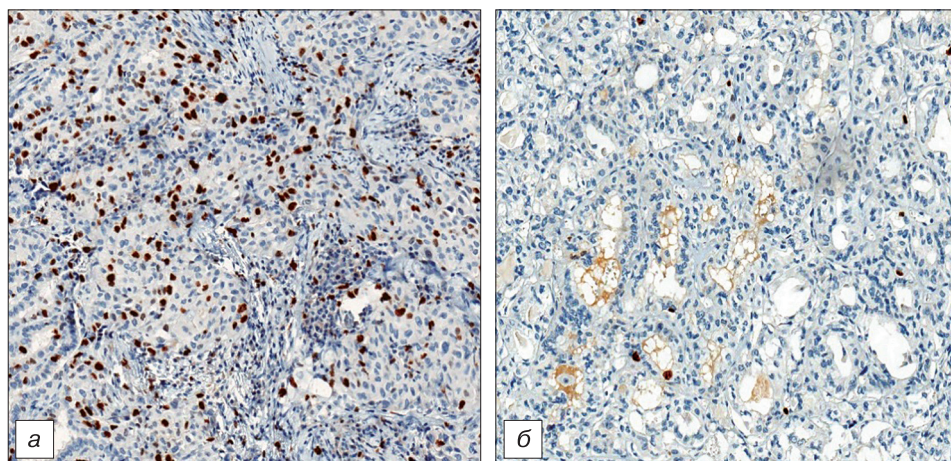


Рис.1. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67:

a – образец с отсутствием мутации *BRAF* V600E и высоким уровнем пролиферативной активности (18,7%), увеличение $\times 200$; *б* – образец с наличием мутации *BRAF* V600E и низким уровнем пролиферативной активности (1,9%), увеличение $\times 200$.