

## **Retrospektive Bestimmung der BRAF-V600E Mutation bei papillären Schilddrüsenkarzinomen von 2007-2015**

### **Förderphase**

2016

### **Antragstellende**

Dr. Navid Tabriz, PD Dr. Dirk Weyhe (Universitätsklinik für Viszeralchirurgie)

### **Zusammenfassung**

Die BRAF V600E Mutation (BRAF+) ist die häufigste genetische Ursache des papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC) und kann in bis zu 80% der Fälle auftreten. Einige Studien zeigen, dass der Nachweis einer BRAF V600E Mutation als Charakteristik eines aggressiveren Tumors mit höherer Rezidivwahrscheinlichkeit und Lymphknotenmetastasen assoziiert ist, so dass bei präoperativem Mutationsnachweis in der Feinnadelpunktion eine ausgedehntere operative Strategie verfolgt werden sollte. Der Stellenwert dieser molekularen Diagnostik wird allerdings weiterhin kontrovers diskutiert. Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie zur Analyse von histologischen Präparaten bei PTC der Jahre 2007-2016. Es wurde untersucht, inwieweit BRAF+ bei PTC im eigenen Kollektiv bestand und welchen Einfluss ein positiver Mutationsnachweis auf verschiedene Outcome-Parameter hat.

N = 382 Patienten wurden zw. 01/2007 und 12/2016 am Pius-Hospital Oldenburg nach ICD-Code C73 behandelt. N = 270 Patienten wurden um schriftliche Erlaubnis zur Bestimmung des BRAF V600E Mutationsstatus angeschrieben. Die Einwilligung wurde von n=189 Pat. erteilt. Die Daten wurden u. a. bzgl. präoperativer Diagnostik, postoperativem TNM-Status, Tumorwachstumscharakteristika und Tumorrezidivrate analysiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug in beiden Gruppen 5 Jahre. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden. BRAF+ Patienten waren signifikant älter (5,6 Jahre). BRAF+ Tumore waren signifikant kleiner (14,4mm vs. 18,3mm;  $p < 0.004$ ). Sie zeigen allerdings ein stärkeres multifokales (30,6% vs. 17%;  $p = 0.038$ ) und extrakapsuläres Tumorwachstum (pT3b und pT4a; BRAF+ 22,4% vs. BRAF- 10,2%;  $p = 0.038$ ). Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des N-Status ( $p > 0.05$ ). BRAF+ Tumore zeigen aber eine höhere Infiltrationsrate des lateralen LK-Kompartiments (12,2% vs. 5,7%;  $p = 0.073$  n.s.). Fernmetastasen traten nur in der BRAF + -Gruppe auf (3,1% vs. 0%;  $p = 0.144$  n.s.). Trotz des aggressiveren Tumorwachstums zeigt sich keine relevanter Unterschiede in Bezug auf makroskopisch sichtbare Tumorrezidive. Bei einer multiplen log. Regression mit iterativer Vorwärts- und Rückwärtsselektion konnte ein Modell, welches Vorhandensein von Lymphknoten- oder Fernmetastasen und die Angabe über die Anzahl von 6 oder mehr metastasierten Lymphknoten enthält, das Auftreten von Rezidiven am besten erklären ( $\text{Chi}^2(4) = 31.67$ ;  $p < 0.001$ ).

Die Ergebnisse in Bezug auf maligne Lymphknoten, Tumorinvasivität und die Multifokalität deuten darauf hin, dass eine BRAF-Mutation mit einem aggressiveren Tumorverhalten assoziiert ist, die Rezidivrate jedoch nicht beeinflusst. Bei BRAF+ Ergebnis einer FNP sollte eine chirurgische Therapie folgen. Die Ausdehnung dieser Operation bleibt allerdings weiterhin unklar. Gerade in Bezug auf Mikrokarzinome bleibt zu diskutieren, inwieweit BRAF+ Mikrokarzinome beobachtet werden können oder die Resektion bei BRAF+ Tumoren ausgedehnt werden sollte.