



## CIRUGÍA ESPAÑOLA

[www.elsevier.es/cirugia](http://www.elsevier.es/cirugia)


## Original

# Mutación del gen BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides y su efecto en la terapia con yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ) posquirúrgica: ¿deberíamos modificar nuestra estrategia terapéutica?☆

Maite Domínguez Ayala<sup>a,\*</sup>, Amaia Expósito Rodríguez<sup>a</sup>, Amaia Bilbao González<sup>b</sup>, Pablo Mínguez Gabiña<sup>c</sup>, Teresa Gutiérrez Rodríguez<sup>a</sup>, Emilia Rodeño Ortiz de Zarate<sup>d</sup>, Maitane García Carrillo<sup>a</sup> y Borja Barrios Treviño<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

<sup>b</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Basurto - REDISSEC, Bilbao, España

<sup>c</sup>Departamento de Medicina Física, Hospital Universitario Gurutzeta-Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

<sup>d</sup>Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Gurutzeta-Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2017

Aceptado el 19 de febrero de 2018

On-line el xxx

## Palabras clave:

Mutación BRAF

Cáncer papilar de tiroides

Terapia con  $^{131}\text{I}$

Factor pronóstico

## RESUMEN

**Introducción:** La mutación BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides (CPT) parece asociarse a una resistencia al  $^{131}\text{I}$ . Nuestro principal objetivo fue cuantificar la respuesta al  $^{131}\text{I}$  tras la cirugía tanto en pacientes que presentaban la mutación (BRAF+) como en los que no presentaban el gen mutado (BRAF-).

**Método:** Estudio prospectivo de los CPT intervenidos y tratados con  $^{131}\text{I}$  desde septiembre de 2015 hasta enero de 2017. Variables: edad, género, estadio tumoral, histológicas, tiroglobulina antes de  $^{131}\text{I}$ , a las 48 h y a los 6 meses; dosis absorbida y % de actividad a los 2 y a los 7 días y tiempo de eliminación.

**Resultados:** Cuarenta y un pacientes y 67 restos tiroideos. El 61% eran BRAF+. En los estadios III y IV, el 80% eran BRAF+. En el vaciamiento ganglionar terapéutico, el 100% eran BRAF+. El número de ganglios fue superior en BRAF+: 3,4 vs 1,2 ( $p = 0,01$ ). La variante clásica fue predominante en BRAF+ (91,7% vs 8,3%;  $p = 0,03$ ). El 85,7% vs 14,3% de los BRAF+ tuvieron reacción desmoplásica ( $p = 0,02$ ). Los BRAF+ presentaban menor dosis absorbida respecto a la actividad administrada (5,4 vs 20 Gy/MBq;  $p = 0,02$ ); menor % de actividad respecto a la unidad de masa a los 2 (0,046 vs 0,103%/g;  $p = 0,02$ ) y a los 7 días (0,006 vs 0,034%/g,  $p = 0,04$ ). **Conclusiones:** La mutación del gen BRAF V600E se relaciona con una mayor resistencia al tratamiento posquirúrgico con  $^{131}\text{I}$  desde el inicio de la enfermedad.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

☆ Parte de los resultados de este estudio fueron presentados en el 29th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2016, Barcelona, 15-19 de octubre de 2016; en la VI Reunión Ibérica de la Sección de Cirugía Endocrina celebrada en Sevilla, 27-28 de abril de 2017, y en la XXI Reunión Nacional del Cirugía celebrada en Málaga, 18-20 de octubre de 2017.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maidoay@gmail.com](mailto:maidoay@gmail.com) (M. Domínguez Ayala).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.02.018>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer and its effect on postoperative radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) therapy: Should we modify our therapeutic strategy?

### ABSTRACT

#### Keywords:

BRAF mutation  
Papillary thyroid cancer  
Radioiodine therapy  
Prognostic factor

**Introduction:** The BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer (PTC) has been associated with resistance to  $^{131}\text{I}$ . Our aim was to quantify the response to  $^{131}\text{I}$  after surgery in patients who had the mutation (BRAF+) and those who did not have the mutated gene (BRAF-).

**Method:** A prospective cohort study was designed, from September 2015 to February 2016, which included patients with PTC receiving therapy after surgical treatment. Variables were described for age, gender, histology, tumor stage, thyroglobulin values before, 48 h after and 6 months after  $^{131}\text{I}$ ; absorbed dose and % activity on days 2 and 7 and elimination time.

**Results:** 41 patients giving in total 67 thyroid remnants were included. 61% were BRAF+. In stages III and IV, 80% were BRAF+. In lateral resection, 100% were BRAF+. The number of nodes was higher in BRAF+: 3.4 vs 1.2 ( $P = .01$ ). The classic variant was predominant in BRAF+ (91.7% vs 8.3%,  $P = .03$ ). 85.7% vs 14.3% of BRAF+ had desmoplastic reaction ( $P = .02$ ). The BRAF+ had a lower absorbed dose than the administered activity (5.4 Gy/MBq vs 20 Gy/MBq,  $P = .02$ ); lower % activity with respect to the unit of mass at 2 (0.046%/g vs 0.103%/g,  $P = .02$ ) and at 7 days (0.006%/gr vs 0.034%/gr,  $P = .04$ )

**Conclusions:** The mutation of the BRAF V600E gene is related with greater resistance to postoperative treatment with  $^{131}\text{I}$  since the onset of the disease.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La mutación del gen BRAF V600E es la alteración genética más frecuente en el cáncer papilar de tiroides (CPT) (del 23 al 83%)<sup>1,2</sup>. El papel de esta mutación como marcador pronóstico en la estratificación de riesgo molecular del cáncer de tiroides es prometedor<sup>3</sup>. Además, se ha asociado a características clinicopatológicas más agresivas<sup>4</sup>, aumento de recidiva<sup>5</sup>, refractariedad al  $^{131}\text{I}$  en enfermedad metastásica<sup>6</sup> e incluso mortalidad<sup>7</sup>. Sin embargo, la Asociación Americana de Tiroides en su última actualización (ATA)<sup>8</sup>, aunque reconoce su papel como marcador de riesgo de recidiva, aún no recomienda el estudio rutinario del estado mutacional del tumor.

La mutación consiste en la sustitución de valina por glutamato en la posición 600 de la proteína b-raf. Se ha asociado a la disminución de la captación de  $^{131}\text{I}$ , debido en parte a la activación de la vía de señalización proteincinasa activada por mitógenos (MAPK)<sup>9</sup>. Esta vía de señalización de la que forma parte el oncogén BRAF junto con otros, como RET/PTC y RAS, es esencial para la homeostasis de las células tiroideas. La activación constitutiva de la vía MAPK mediante estas oncoproteínas induce un crecimiento anormal y una resistencia a señales proapoptóticas<sup>10</sup>. Las bases moleculares que explican las relaciones entre los diversos componentes, aun siendo complejas y controvertidas, son de gran relevancia clínica por su relación directa tanto con la desdiferenciación de los tumores tiroideos como con la resistencia a la terapia con  $^{131}\text{I}$ . Esta resistencia es mediada fundamentalmente por BRAF al estimular la inducción de la secreción de factor de crecimiento tumoral (TGF- $\beta$ ) que reprime la expresión del

simpotador sodio/yodo o NIS, necesario para la captación de yodo en la célula, además de promover cambios necesarios para la migración y la invasión celular<sup>11,12</sup>. Esta pérdida de expresión es la base de la refractariedad al tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . Como consecuencia, los CPT mutados presentan una disminución de la avidéz por el  $^{131}\text{I}$ <sup>13</sup>, por lo que sería razonable pensar que, para este grupo de pacientes, una cirugía más agresiva sería la mejor opción terapéutica<sup>14</sup>. En este sentido, la mayor parte de los estudios miden esta resistencia al tratamiento con  $^{131}\text{I}$  en fase de recidiva tumoral o en cánceres metastásicos, no al inicio de la terapia posquirúrgica. La valoración de esta respuesta se obtiene exclusivamente con mediciones indirectas de los valores séricos de tiroglobulina, no existiendo en la literatura estudios que cuantifiquen el efecto de la mutación en las imágenes obtenidas mediante TAC o SPECT-TAC. Sin embargo, existen otros métodos para estimar la cuantificación de la respuesta al tratamiento, como es la dosimetría. Mediante esta metodología se pueden obtener variables tan importantes como la dosis absorbida, parámetro estrechamente relacionado con la destrucción celular y, por tanto, con el efecto del tratamiento<sup>15</sup>. Una medición más detallada de la absorción del  $^{131}\text{I}$  y del comportamiento de la mutación BRAF V600E tras el tratamiento posquirúrgico con el radiofármaco puede establecer definitivamente el valor pronóstico de la mutación y, por tanto, una modificación de la estrategia terapéutica.

Los objetivos de este estudio son: 1) describir las características de los pacientes con CPT según su estado mutacional; 2) cuantificar la respuesta del  $^{131}\text{I}$  administrado tras la cirugía, y 3) obtener un modelo predictivo de estratificación de riesgo que defina a los pacientes con mayor riesgo de resistencia al  $^{131}\text{I}$ .

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8826307>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8826307>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)