

Прогностическое значение тестирования соматических мутаций и различных методов лечения при высококодифференцированном раке щитовидной железы низкого риска

© В.А. Качко^{1*}, В.Э. Ванушко², Н.М. Платонова^{1, 2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Молекулярно-генетические маркеры широко исследуются в настоящее время. Их применение при прогнозировании течения заболевания, возможно, могло бы помочь врачам при принятии терапевтических решений, поскольку до сих пор остается ряд спорных вопросов в ведении пациентов с высококодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ) низкого риска. Мнения экспертов об объеме лечения таких пациентов расходятся: обсуждается адекватность гемитиреоидэктомии, необходимость удаления лимфатических узлов центральной зоны (VI уровень) и показания к назначению терапии радиоактивным йодом.

Цель: оценить частоту рецидивов при разных комплексных вариантах лечения при ВДРЩЖ низкого риска; оценить частоту встречаемости соматических мутаций в “горячих точках” генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в гистологическом материале и оценить их прогностическое значение.

Методы. Проведено проспективное наблюдательное когортное выборочное одноцентровое открытое контролируемое нерандомизированное клиническое исследование, в которое были включены пациенты с новообразованиями щитовидной железы, набранные в период с 2012 по 2014 г. Образцы гистологического материала тестировали на наличие соматических мутаций в “горячих точках” генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*. После проведенного лечения пациентов группы ВДРЩЖ наблюдали на протяжении 43–68 мес.

Результаты. В исследование были включены 90 пациентов с ВДРЩЖ низкого риска. Мутации в “горячих точках” гена *BRAF* (экзон 15, район кодонов 600–601) были обнаружены у 53 пациентов, мутации в “горячих точках” гена *NRAS* (экзон 3, кодон 61) – у 4 пациентов; мутации в “горячих точках” генов *KRAS*, *TERT* и *EIF1AX* выявлены не были. Медиана длительности наблюдения в группе ВДРЩЖ составила 56 мес. У 12 (13,3%) пациентов диагностирован рецидив рака щитовидной железы, значимых отличий по частоте рецидивов в зависимости от варианта хирургического лечения не выявлено, значимых отличий между группами *BRAF*+/*BRAF*– по частоте рецидивов не выявлено.

Заключение. Течение заболевания у пациентов с ВДРЩЖ группы низкого риска отличается крайне благоприятным прогнозом, даже в случае рецидива. В настоящем исследовании комплексные методы лечения не показали клинически значимых преимуществ перед тиреоидэктомией при лечении пациентов с микрокарциномами щитовидной железы. Не получено данных за целесообразность использования у таких пациентов тестов на мутации в “горячих точках” генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* для прогнозирования течения заболевания, хотя отсутствие выявления генов агрессивного течения заболевания, возможно, указывает на благоприятный прогноз у данных пациентов.

Ключевые слова: высококодифференцированный рак щитовидной железы, молекулярно-генетические исследования, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX*, *TERT*.

Prognostic value of somatic mutation testing and different methods of treatment of low-risk differentiated thyroid cancer

© Vera A. Kachko^{1*}, Vladimir E. Vanushko², Nadezhda M. Platonova^{1, 2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Background: Using molecular testing for prediction the course of the disease could possibly help doctors in making therapeutic decisions about the management of patients, because it remains controversial issues in low-risk differentiated thyroid cancer patients. The expert’s opinions are different on the volume of treat-

ment of these patients: the adequacy of hemithyroidectomy, the need to remove the lymph nodes of the central zone (level VI) and the need for radioiodine therapy.

Aims: to evaluate the frequency of recurrences in different complex treatment options of low-risk differentiated thyroid cancer; to evaluate the frequency of somatic mutations in the hot spots of *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* genes in histological material and to evaluate their prognostic value.

Materials and methods: A prospective, observational, cohort, sample, single-center, open-label, controlled, nonrandomized clinical trial was performed, which included patients with the thyroid neoplasms, recruited in the period from 2012 to 2014. Samples of histological material were tested for the presence of somatic mutations in hot spots of the genes *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *TERT*, and *EIF1AX*. After the treatment, the low-risk differentiated thyroid cancer patients group were observed for 43–68 months.

Results: The study included 90 patients with low-risk well differentiated thyroid cancer. Mutations in the hot spots of the *BRAF* gene (exon 15, codon area 600-601) were found in 53 patients, mutations in the hot spots of the *NRAS* gene (exon 3, codon 61) – in 3 patients; mutations in the hot spots of the *KRAS*, *TERT* and *EIF1AX* genes were not detected. The median follow-up in the well differentiated thyroid cancer group was 56 months. Recurrence diagnosed in 12 patients (13.3%), significant differences in the frequency of recurrence depending on the surgical treatment option was not revealed, significant differences in the frequency of recurrence between the groups *BRAF*+/*BRAF* was not revealed.

Conclusions: Low-risk well differentiated thyroid cancer patients have characterized a very favorable the course of disease and prognosis, even in the case of recurrence. In this study, complex treatment has not shown significant advantages over thyroidectomy in treating patients with thyroid microcarcinomas. Mutation testing of histological material in hot spots of genes *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* can't be used as an additional marker in low-risk well differentiated thyroid cancer patients to predict the course of the disease, although the lack of detection of aggressive genes of the disease may indicate a favorable prognosis in these patients.

Keywords: low-risk differentiated thyroid cancer, molecular testing, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *TERT*, *EIF1AX*.

Обоснование

Большинство пациентов с высококодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ) имеют отличный прогноз, со средней 20-летней выживаемостью после удаления опухоли выше 90%. Клиническая проблема по-прежнему заключается в выявлении подмножества опухолей, которые имеют агрессивное биологическое поведение и поэтому оказывают негативное влияние на течение заболевания и смертность пациентов.

Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВДРЩЖ у взрослых 2017 г., при опухоли от 1 до 4 см без экстрагитреоидной инвазии и/или метастатических лимфоузлов гемитиреоидэктомия является адекватным объемом операции у пациентов с ВДРЩЖ низкого риска [1]. Тем не менее по данному вопросу существует множество споров, поскольку при проведении гемитиреоидэктомии сложно проводить адекватное наблюдение за пациентом в послеоперационном периоде с использованием тиреоглобулина (ТГ). Дискутируется также проведение профилактического удаления лимфатических узлов центральной зоны (VI уровень) (ЦЛАЭ) в группе

пациентов с ВДРЩЖ низкого риска, оно показано лишь при имеющихся дооперационных данных о наличии метастазов в этой зоне или при выявлении их интраоперационно. Преимущества профилактического удаления лимфатических узлов спорны в связи с отсутствием достоверных данных о положительном влиянии на прогноз. В то же время частота метастатического поражения неизмененных по данным дооперационного обследования лимфатических узлов центральной зоны составляет 25–30%, а в условиях невыполненной ЦЛАЭ возможна проблема неточности послеоперационного стадирования по TNM.

Удаление остаточной ткани щитовидной железы (ЩЖ) с помощью радиоiodтерапии (РЙТ) облегчает раннее выявление прогрессирования заболевания при изучении сывороточного ТГ и скинтиграфии всего тела (СВТ) с изотопами йода в дальнейшем. РЙТ позволяет уничтожить микроскопические остатки опухоли, оказывает положительное влияние на прогноз. Однако для пациентов группы низкого риска (пациенты с солитарной опухолью T1N0M0 размером менее 2 см, без признаков экстрагитреоидного распро-

странения) она рутинно не показана в связи с тем, что ее значение до конца не выяснено, не были выявлены достоверные данные о снижении частоты рецидивов и риска летального исхода.

Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований для понимания оптимального объема операции, необходимости ЦЛАЭ и необходимости назначения РЙТ в группе пациентов низкого риска.

В нашем исследовании мы решили оценить панель соматических мутаций в “горячих точках” генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX*, *TERT*, поскольку их обнаружение ассоциировано не только с РЩЖ, но и с более агрессивным течением заболевания.

Ген *BRAF* кодирует цитоплазматический белок, участвующий во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов факторов роста. Мутации гена *BRAF* чаще всего локализуются в 15-м экзоне гена *BRAF* (кодоны 600–601), реже встречаются “неклассические” мутации в 11-м и 15-м экзонах гена *BRAF* (в районе кодонов 469, 570–598, 603–605) [2, 3].

Данные исследований влияния мутации в гене *BRAF* на прогноз свидетельствуют о том, что в целом *BRAF V600E*-позитивные опухоли имеют более высокий риск агрессивного течения заболевания, рецидива и смертности. Изолированно *BRAF V600E* является относительно чувствительным, но не специфическим маркером рецидива опухоли и связанной с ней смертности.

Метаанализ 14 исследований, включающий в общей сложности 2470 пациентов, показал, что мутация *BRAF V600E* встречалась в целом в 45% случаев, была статистически значимо связана с рецидивом опухоли, метастазами в лимфатические узлы, экстраклеточным распространением. Более агрессивное течение заболевания встречалось в 25% случаев *BRAF*-позитивных опухолей в сравнении с 13% *BRAF*-негативных опухолей [4].

Кроме того, в большом многоцентровом исследовании 1849 пациентов было показано, что наличие мутации *BRAF V600E* значительно связано с увеличением смертности от папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ). Общая смертность составила 5% у пациентов с му-

тацией *BRAF V600E* и 1% у пациентов без мутации *BRAF* [5].

Согласно данным обзора G. Howell (2013) [6], мутации *RAS* являются вторыми по распространенности после *BRAF*, однако их роль до конца не понятна, поскольку они встречаются при всех патоморфологических типах новообразований ЩЖ от доброкачественных до анапластического рака. Гены *NRAS* и *KRAS* кодируют цитоплазматические белки, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов факторов роста. Ген *NRAS* относится к протоонкогенам, и активирующие соматические мутации обнаруживаются в этом гене примерно в 15% случаев всех злокачественных опухолей человека. Мутации *NRAS* чаще всего локализуются в экзоне 3 (кодоны 59 и 61) и реже в экзоне 2 (кодоны 12 и 13) или в экзоне 4 (кодоны 117 и 146). Ген *KRAS* также относится к протоонкогенам, активирующие соматические мутации в этом гене обнаруживаются примерно в 30–40% случаев всех злокачественных опухолей человека. Мутации *KRAS* чаще всего локализуются в экзоне 2 (кодоны 12 и 13) и реже в экзоне 3 (кодоны 59 и 61) или в экзоне 4 (кодоны 117 и 146) [2, 3].

Суммируя данные нескольких исследований, было установлено, что частота выявления мутаций *RAS* составила 26% (54/207) при фолликулярных аденомах (ФА), 40% (71/179) при фолликулярном РЩЖ (ФРЩЖ), 11% (22/206) при ПРЩЖ, 33% (24/73) при низкодифференцированном РЩЖ, 53% (22/47) при анапластическом РЩЖ. На сегодняшний день данные о прогностической значимости *RAS*-позитивных РЩЖ противоречивы. В некоторых исследованиях выявлена клинически значимая ассоциация между *RAS*-мутацией и риском отдаленных метастазов и снижением выживаемости. Кроме того, частота выявления *RAS*-мутаций при низкодифференцированном и анапластическом РЩЖ выше, чем при других типах РЩЖ [6].

Ген *TERT* кодирует каталитическую субъединицу теломеразной обратной транскриптазы, ядерный белок, выполняющий ключевую роль в реакции поддержания длины теломер.

Мутации гена *TERT* являются новыми перспективными диагностическими и про-

гностическими маркерами РЩЖ как сами по себе, так и в сочетании с мутацией *BRAF V600E* или другими генетическими маркерами (например, мутациями *RAS*). Они оказываются клинически значимыми при лечении РЩЖ [7–9].

Мутация *TERT* ассоциирована с более агрессивным течением РЩЖ. Частота встречаемости мутации *TERT* в исследовании Х. Liu (2013) [10] составила для мутации С228Т 0% (0/85) случаев доброкачественных новообразований, 11,7% (30/257) ПРЩЖ и 37,5% (3/8) низкодифференцированного РЩЖ, 42,6% (23/54) анапластического рака и 66,7% (8/12) для обеих мутаций С228Т и С250Т (которая является менее распространенной), 13,9% (11/79) для ФРЩЖ, 46,3% (25/54) анапластического рака. Не было выявлено мутации *TERT* ни в одном из 16 образцов медуллярного РЩЖ. Мутация С228Т была ассоциирована с *BRAF V600E*-мутацией при ПРЩЖ: была обнаружена в 18,3% (19/104) *BRAF*-позитивного ПРЩЖ и в 7,2% (11/153) *BRAF*-негативного ПРЩЖ [10].

В обзоре R. Liu (2016) [11] представлены данные об онкогенной роли мутации *TERT*, в нем также повторяются данные о том, что частота встречаемости мутации С228Т гораздо выше, чем С250Т. В обзоре показана ассоциация с агрессивными типами РЩЖ: общая распространенность мутаций составляет в среднем: 0% в доброкачественных опухолях ЩЖ, 11,3% при ПРЩЖ, 17,1% при ФРЩЖ, 43,2% при низкодифференцированном РЩЖ и 40,1% при анапластическом РЩЖ. Мутации *TERT* связаны с агрессивными характеристиками опухоли ЩЖ, рецидивом опухоли и смертностью пациентов, а также мутацией *BRAF V600E*. Сосуществующие мутации промотора *TERT* и *BRAF V600E* оказывают сильное синергетическое влияние на агрессивность ПРЩЖ, включая увеличение риска рецидива и смертности пациентов, в то время как любая мутация сама по себе оказывает скромное влияние [11].

В обзоре А. Jin (2018) [12] было показано, что распространенность мутации *TERT* при дифференцированных типах РЩЖ составляет 10% (425/4240), из них С228Т составляет 86,1% мутаций, С250Т – 12,0% и другие типы – 2,1%. Наличие мутации ассоцииро-

вано со значительно возрастающим риском более агрессивного течения РЩЖ. Частота встречаемости мутации *TERT* достигает 56,8% при анапластическом РЩЖ, 38,5% при низкодифференцированном РЩЖ, 9,2% при ФРЩЖ, 7,2% при ПРЩЖ и 0% при медуллярном РЩЖ. Статистически значимые ассоциации были найдены также между мутацией *TERT* и большим размером опухоли, старшим возрастом, экстратиреоидным распространением, метастазами в лимфатические узлы, отдаленными метастазами, продвинутой стадией TNM, рецидивом опухоли и мутацией *BRAF*. При одновременном обнаружении мутаций *TERT* и *BRAF* более вероятен плохой прогноз и исход [12].

Ген *EIF1AX* кодирует цитоплазматический белок, участвующий в трансляции (синтезе белка на матрице мРНК). Мутации гена *EIF1AX* были обнаружены ранее только при ПРЩЖ и анапластическом РЩЖ. Распространенность этих мутаций при других видах РЩЖ и в доброкачественных новообразованиях была неизвестна. Однако в исследовании А. Karunamurthy (2016) [13] была проанализирована частота мутаций *EIF1AX* в экзонах 2, 5 и 6 гена в серии 266 опухолей ЩЖ. Мутации *EIF1AX* были обнаружены в 2,3% (3/86) ПРЩЖ, 25% (1/4) анапластического РЩЖ, 0% (0/53) ФРЩЖ, 0% (0/12) медуллярного РЩЖ, 7,4% (2/27) ФА и 1,3% (1/80) гиперпластических узлов ЩЖ. Таким образом, данное исследование показало, что мутации *EIF1AX* обнаруживаются не только при РЩЖ, но и при доброкачественных новообразованиях. Кроме того, в нескольких случаях РЩЖ было обнаружено сочетание мутаций в генах *EIF1AX* и *RAS*. Так, при фолликулярных опухолях ЩЖ одновременное обнаружение мутаций в генах *EIF1AX* и *RAS* однозначно говорит о злокачественном характере опухоли. При анапластическом РЩЖ наличие мутации в гене *EIF1AX* является предиктором особенно агрессивного течения заболевания [13].

Цель

Оценить частоту рецидивов при различных вариантах лечения при ВДРЩЖ низкого риска (тиреоидэктомия (ТЭ), ТЭ + ЦЛАЭ, ТЭ + ЦЛАЭ + РЙТ, ТЭ + РЙТ), встречаемость соматических мутаций в “горячих точках”

генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в гистологическом материале и их прогностическое значение.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное когортное одноцентровое открытое контролируемое нерандомизированное клиническое исследование, схема представлена на рис. 1.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты обоих полов, возраст старше 18 лет, размер новообразования ЩЖ менее 2 см, отсутствие признаков метастазирования или экстрагитреоидного распространения по данным УЗИ, что соответствовало стадии T1 низкого риска (по версии TNM 2009 г.), диагноз ВДРЩЖ по результатам гистологического заключения.

Критерии исключения: некомпенсированный тиреотоксикоз, проведенная ранее операция на ЩЖ, отягощенный анамнез по наследственным и семейным формам заболеваний ЩЖ, повышенный уровень кальцитонина.

Условия проведения

В исследование включали пациентов, находившихся на лечении в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Набор пациентов в группы продолжался в течение трех лет – с 2012 по 2014 г. После проведенного лечения пациенты с ВДРЩЖ наблюдались на протяжении 43–68 мес, медиана 56 [50; 61] мес.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты до включения в исследование получали «Информацию для пациента и информированное согласие для участия в клиническом исследовании». Участие было добровольным. Всем пациентам, включенным в исследование, проводили лаборатор-

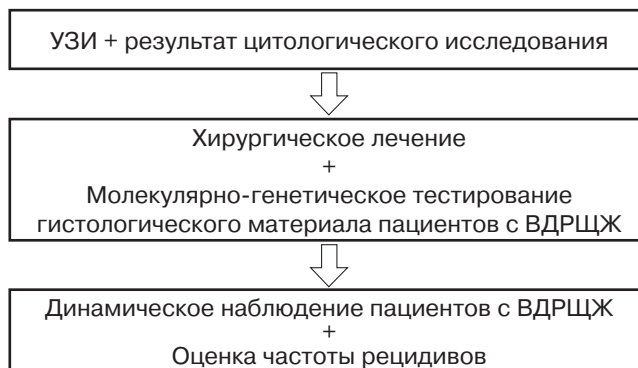


Рис. 1. Схема исследования.

но-инструментальный комплекс для подготовки, проведения и послеоперационного наблюдения. Все пациенты были прооперированы. Всем пациентам, включенным в исследование, проводили молекулярно-генетическое исследование гистологического материала.

Основные исходы исследования

Основными конечными точками исследования были: частота рецидивов в группах различных вариантов лечения (ТЭ, ТЭ + ЦЛАЭ, ТЭ + ЦЛАЭ + РИТ, ТЭ + РИТ); встречаемость соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в гистологическом материале.

Дополнительные исходы исследования

Оценка времени до развития рецидива; оценка связи рецидивов с проведением профилактического удаления лимфоузлов центральной зоны (VI уровень); оценка связи рецидивов с проведением послеоперационной РИТ; оценка связи рецидивов и выявленных мутаций.

Анализ в подгруппах

В зависимости от проведенного лечения все пациенты были распределены на группы: ТЭ, ТЭ + ЦЛАЭ, ТЭ + ЦЛАЭ + РИТ, ТЭ + РИТ. В данных подгруппах проводилась оценка связи выявленных рецидивов и проводимого лечения.

В зависимости от обнаружения/отсутствия мутации были выделены группы *BRAF*-положительных пациентов (*BRAF*+) и *BRAF*-нега-

тивных пациентов (*BRAF*-). В данных подгруппах проводилась оценка связи выявленных рецидивов и встречаемости мутаций.

В группе пациентов, у которых был выявлен рецидив, проводили оценку времени до развития рецидива и связи с обнаружением мутаций.

Методы регистрации исходов

Под рецидивом/персистенцией опухоли понимали выявление заболевания не ранее чем через 6 мес после первичного лечения. Рецидивы заболевания были диагностированы при динамическом наблюдении по повышению уровня ТГ >1 нг/мл. Помимо ТГ динамически оценивали уровень антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), наличие остаточной тиреоидной ткани по УЗИ, в отдельных случаях результаты СBT. Контрольное обследование пациентов проводили в течение первых 24 мес с частотой 1 раз в 3 мес, далее с частотой 1 раз в 6 мес. Определение уровня ТГ проводили иммунометрическим методом с функциональной чувствительностью не менее 0,1 нг/мл.

Гистологический материал был представлен в виде парафиновых блоков с операционным материалом. На основании данных морфологических исследований выбирали наиболее информативный блок и оценивали его на предмет соответствия критериям достоверного молекулярного исследования опухолевых клеток. Выделение ДНК из срезов с парафиновых блоков осуществляли с помощью набора реагентов “Экстракт ДНК FFPE” (ЗАО “Евроген”, Москва, РФ) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и качество выделенной ДНК оценивали с использованием набора реагентов “аХУ-Детект” (ООО НПФ “Синтол”, Москва, РФ) в соответствии с инструкцией производителя. Всего было отобрано 90 блоков от 90 пациентов. ДНК, выделенная из 90 образцов, по концентрации и качеству соответствовала критериям для достоверного ПЦР-анализа мутаций.

Секвенирование по Сэнгеру проводили в специализированной лаборатории ЗАО “Евроген Ру” на аппарате “ABI 3500” (Applied Biosystems – часть Thermo Fisher Scientific, США) с использованием рекомендованных

производителем наборов реагентов и стандартных операционных процедур. Исследовали только образцы, из которых удалось выделить достаточное количество ДНК.

Поиск мутаций в “горячих точках” генов *BRAF* (экзон 15) и *NRAS* (экзон 3, район кодона 61) в ДНК образцов проводили методом мутационно-специфической ПЦР в режиме реального времени с верификацией положительных и сомнительных результатов методом секвенирования продуктов ПЦР по Сэнгеру. Использовали наборы реагентов “Инсайдер *BRAF*” и “Инсайдер *NRAS*” (ЗАО “Евроген”) в соответствии с инструкцией производителя.

Поиск мутаций в других “горячих точках” гена *NRAS* (экзон 2, район кодонов 12 и 13; экзон 3, район кодона 59; экзон 4, район кодонов 117 и 146) и в “горячих точках” гена *KRAS* (экзон 2, район кодонов 12 и 13; экзон 3, район кодонов 59 и 61; экзон 4, район кодонов 117 и 146) в ДНК части образцов проводили методом мутационно-специфической ПЦР в режиме реального времени с верификацией положительных и сомнительных результатов методом секвенирования продуктов ПЦР по Сэнгеру. Использовали набор реагентов “Инсайдер PAN-RAS” (ЗАО “Евроген”) в соответствии с инструкцией производителя.

Поиск мутаций в “горячих точках” гена *E1F1AX* (экзон 6) в ДНК части образцов проводили методом ПЦР с последующим секвенированием продуктов ПЦР по Сэнгеру. Использовали набор реагентов “ГенСкан *E1F1AX-6*” (ООО “Евроген Лаб”) в соответствии с инструкцией производителя. Исследовали только образцы, в которых обнаружались мутации в генах *NRAS* или *KRAS*.

Поиск мутаций в “горячих точках” гена *TERT* (транскрипт NM_198253.2, промоторная область) в ДНК образцов проводили методом ПЦР с последующим секвенированием продуктов ПЦР по Сэнгеру. Использовали набор реагентов “ГенСкан *TERT*” (ООО “Евроген Лаб”) в соответствии с инструкцией производителя.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике (выписка

из протокола № 02-12 Межвузовского комитета по этике от 16.02.2012).

Статистический анализ

Размер выборки был рассчитан для уровня статистической значимости не менее 95% с ДИ $\pm 5\%$. Учитывая небольшие объемы выборок и распределения, отличающиеся от нормального, были использованы непараметрические методы анализа данных. Для оценки значимости различий данных в группах применялся метод Манна–Уитни (для двух независимых групп), для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала–Уоллиса (критерий H). Для сравнения относительных показателей использовался критерий χ^2 (хи-квадрат). Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica v 10.0 for Windows (Dell, США). Данные в тексте и в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 90 пациентов с ВДРЦЖ. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Характеристики пациентов, включенных в группы, в зависимости от варианта проведенного лечения приведены в табл. 2.

Значимых отличий между группами по возрасту, полу и исходному уровню тиреотропного гормона (ТТГ) не было. По результатам проведенного гистологического исследования закономерно выше была распространенность метастазов в регионарные лимфоузлы в группах терапии с использованием радиоактивного йода ($p < 0,01$), отли-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	51 [40; 58]
Пол (м/ж)	15/75
ТТГ, мЕд/л	1,8 [1,05; 2,55]
По данным гистологического исследования	
Количество фокусов РЦЖ	
1	68 (75,6%)
2	8 (8,9%)
3	5 (5,5%)
>3	9 (10%)
Наличие капсулы узла	43 (47,8%)
Инвазия РЦЖ	
Нет	35 (38,9%)
Инвазия в капсулу образования	19 (21,1%)
Инвазия в капсулу/ткань ЩЖ/окружающие ткани	36 (40%)
Наличие метастазов в лимфоузлы	
Нет	80 (88,9%)
1–2	6 (6,7%)
>2	4 (4,4%)
Гистологическая форма РЦЖ	
Папиллярный РЦЖ	86 (95,6%)
Фолликулярный вариант папиллярного РЦЖ	2 (2,2%)
Фолликулярный РЦЖ	2 (2,2%)

Таблица 2. Характеристика пациентов группы ВДРЦЖ, разделенных на группы в зависимости от проведенного лечения

Показатель	ТЭ (n = 17)	ТЭ + ЦЛАЭ (n = 26)	ТЭ + ЦЛАЭ + РЙТ (n = 32)	ТЭ + РЙТ (n = 15)	Значение p
Возраст, лет	54 [45; 58]	50 [40,7; 55,7]	48 [38; 58]	52 [37,5; 60]	$p = 0,825$
Пол (м/ж)	2/15	2/24	8/24	3/12	$p = 0,318$
ТТГ на момент операции, мЕд/л	1,45 [1,02; 1,87]	1,55 [1,07; 2,87]	1,8 [0,9; 2,5]	2,8 [2,0; 3,5]	$p = 0,257$
По данным гистологического исследования					
Более 1 фокуса РЦЖ, n (%)	1 (5,9%)	6 (23%)	10 (31,2%)	6 (15%)	$p = 0,126$
Наличие метастазов в лимфоузлы, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (28,1%)	1 (6,7%)	$p < 0,01$
Инвазия в капсулу/ткань ЩЖ, n (%)	8 (47%)	14 (53,8%)	24 (75%)	9 (60%)	$p = 0,272$
Максимальный размер узла, см	1,5 [0,95; 2,75]	1,1 [0,9; 1,7]	1,35 [1,1; 1,67]	1,05 [0,8; 1,52]	$p = 0,143$

чий по инвазии опухоли в капсулу и ткань ЩЖ, максимальному размеру фокуса, встречаемости более 1 фокуса РЩЖ между группами не было ($p > 0,05$).

Основные результаты исследования

Определение частоты рецидивов

После проведенного лечения пациентов наблюдали на протяжении 43–68 мес; медиана 56 [50; 61] мес. Длительность наблюдения не отличалась между группами терапии.

В общей когорте у 12 (13,3%) пациентов диагностирован рецидив РЩЖ. Группы без рецидива/с рецидивом не отличались по полу, возрасту и длительности наблюдения. Характеристика пациентов в зависимости от развития рецидива представлена в табл. 3. Частота развития рецидивов и длительность динамического наблюдения пациентов в зависимости от варианта лечения представлены в табл. 4. Получены значимые различия по частоте развития рецидивов между группами лечения.

Таблица 3. Характеристика пациентов с ВДРЩЖ ($n = 90$) в зависимости от развития рецидива

Показатель	Нет рецидива	Рецидив	Значение p
Пациенты, n	78	12	
Возраст, лет	52 [42;58]	43 [37;58]	$p = 0,261$
Пол (м/ж)	65/13	10/2	$p = 1$
ТТГ, мЕд/л	1,45 [0,82; 2,52]	2,1 [1,4; 2,5]	$p = 0,093$
Время наблюдения, мес	56 [50; 61]	59 [48; 62]	$p = 0,401$
РЙТ, n (%)	45 (57,7%)	2 (16,6%)	$p = 0,009$
ТГ (нг/мл) (среднее \pm СКО)	0,12 \pm 0,09	9,02 \pm 30,25	$p < 0,000002$
АТ-ТГ (ед/мл) (среднее \pm СКО)	28,11 \pm 36,30	29,58 \pm 16,22	$p = 0,11$
Остаточная ткань по УЗИ	0 (0%)	5 (41,7%)	$p < 0,001$
Ультразвуковые характеристики узловых образований			
Максимальный размер узла, см	1,30 [0,90;1,63]	1,15 [1,00;1,90]	$p = 0,481$
Билатеральность, n (%)	4 (5,1%)	1 (8,3%)	$p = 0,010$
Наличие кальцинатов, n (%)	34 (43,5%)	8 (66,7%)	$p = 0,136$
Гипозхогенность образования, n (%)	60 (76,9%)	9 (75,0%)	$p = 0,884$
Нечеткость/неровность контуров, n (%)	18 (23%)	1 (8,3%)	$p = 0,244$
Гистологическое исследование послеоперационного материала			
Мультифокальность (>1 фокуса), n (%)	18 (23,1%)	4 (33,3%)	$p = 0,442$
Наличие метастазов в л/у, n (%)	8 (10,3%)	2 (16,6%)	$p = 0,511$
Наличие капсулы ВДРЩЖ, n (%)	32 (41,0%)	9 (75,0%)	$p = 0,028$
Инвазия РЩЖ, n (%)	45 (57,7%)	2 (16,6%)	$p = 0,090$
<i>BRAF</i> , n (%)	44 (56,4%)	9 (75,0%)	$p = 0,224$
<i>NRAS</i> , n (%)	3 (3,8%)	1 (8,3%)	$p = 0,506$

Таблица 4. Длительность динамического наблюдения, частота рецидивов и частота встречаемости *BRAF*-мутации при различных вариантах лечения

Показатель	ТЭ ($n = 17$)	ТЭ + ЦЛАЭ ($n = 26$)	ТЭ + ЦЛАЭ + РЙТ ($n = 32$)	ТЭ + РЙТ ($n = 15$)	Значение p
Длительность наблюдения, мес	53 [49; 60]	58 [51; 62]	56 [50; 61]	59,5 [54; 62,7]	$p = 0,594$
Развитие рецидива в общей когорте, n (%)	3 (17,6%)	7 (26,9%)	2 (6,25%)	0 (0%)	$p = 0,044$
Наличие <i>BRAF</i> мутации, n (%)	9 (52,9%)	16 (61,5%)	22 (68,7%)	6 (42,8%)	$p = 0,282$
Развитие рецидива, n (%)	2 <i>BRAF</i> ⁺ и 1 <i>BRAF</i> ⁻	5 <i>BRAF</i> ⁺ и 2 <i>BRAF</i> ⁻	2 <i>BRAF</i> ⁺	0 (0%)	–

Встречаемость соматических мутаций в “горячих точках” генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в гистологическом материале

***BRAF*.** Поиск мутаций в “горячих точках” гена *BRAF* (экзон 15, район кодонов 600–601) выполнен в образцах ДНК, выделенной из гистологического материала 90 пациентов с ВДРЩЖ. Мутации обнаружены в 53 случаях, в том числе: с.1799Т>А, р.(Val600Glu, V600E) [COSMIC ID 476] – у 50 пациентов; с.1799_1800ТG>АТ, р.(Val600Asp, V600D) [COSMIC ID 477] – у 1 пациента; с.1801А>G, р.(Lys601Glu, K601E) [COSMIC ID 478] – у 1 пациента; с.1794_1796delТAC, р.(Thr599del, T599del) [COSMIC ID 1169497] – также у 1 пациента. Данные представлены в табл. 5.

По результатам гистологического исследования операционного материала у 53 пациентов с мутациями в гене *BRAF* был выявлен ПРЩЖ. Таким образом, частота встречаемости мутации в гистологическом материале составила 58,9%.

***NRAS*.** Поиск мутаций в “горячих точках” гена *NRAS* (экзон 3, район кодона 61) выполнен в образцах ДНК, выделенной из гистологического материала 90 пациентов с ВДРЩЖ. Мутации обнаружены в 4 случаях, в том числе с.182А>G, р.(Gln61Arg, Q61R) [COSMIC ID 584] – у 4 пациентов. Данные представлены в табл. 6. По результатам гистологического исследования операционного материала у 4 пациентов с мутациями в гене *NRAS* был выявлен ПРЩЖ. Таким образом, частота

Таблица 5. Частота встречаемости мутаций в “горячих точках” гена *BRAF* (экзон 15, район кодонов 600–601) в гистологическом материале

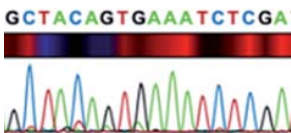
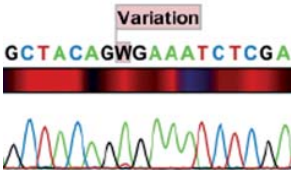
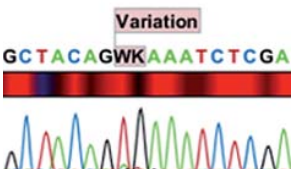
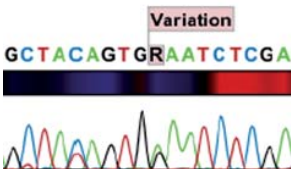
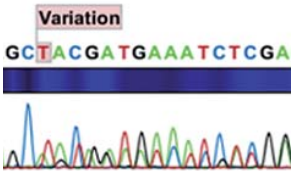
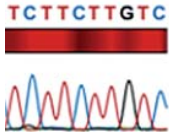
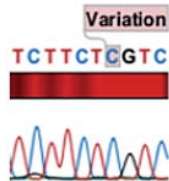
Вариант мутации	Секвеннограмма	Мутации в гистологическом материале (n = 90, n <i>BRAF</i> + = 53 (58,9%))
Нет мутации (дикий тип)		37
с.1799Т>А, р.(Val600Glu, V600E) [COSMIC ID 476]		50
с.1799_1800ТG>АТ, р.(Val600Asp, V600D) [COSMIC ID 477]		1
с.1801А>G, р.(Lys601Glu, K601E) [COSMIC ID 478]		1
с.1794_1796delТAC, р.(Thr599del, T599del) [COSMIC ID 1169497]		1

Таблица 6. Частота встречаемости мутаций в “горячих точках” гена *NRAS* (экзон 3, район кодона 61) в гистологическом материале

Вариант мутации	Секвеннограмма	Мутации в гистологическом материале ($n = 90$, $n \text{ NRAS}^+ = 4$ (4,4%))
Нет мутации (дикий тип)		86
с.182A>G, p.(Gln61Arg, Q61R) [COSMIC ID 584]		4

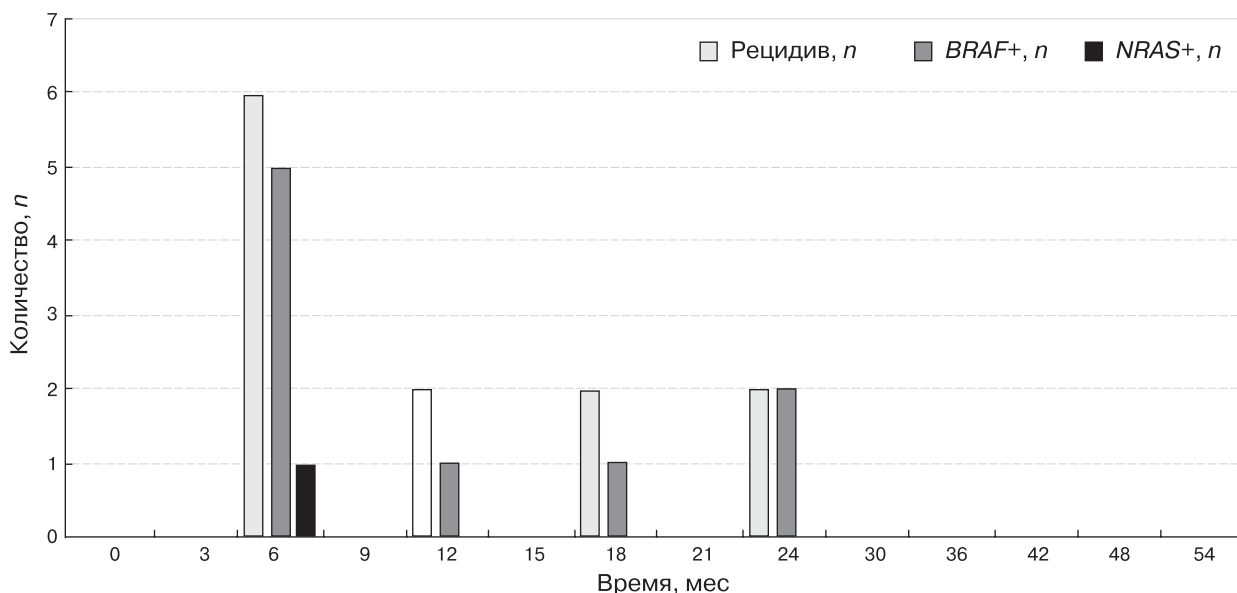
встречаемости мутации в гистологическом материале составила 4,4%.

KRAS, EIF1AX, TERT. Мутации в других “горячих точках” гена *NRAS* (экзон 2, район кодонов 12 и 13; экзон 3, район кодона 59; экзон 4, район кодонов 117 и 146), а также в “горячих точках” гена *KRAS* (экзон 2, район кодонов 12 и 13; экзон 3, район кодонов 59 и 61; экзон 4, район кодонов 117 и 146), *EIF1AX* (экзоны 1, 2 и 6) и *TERT* (транскрипт NM_198253.2, промоторная область, район позиций с.1-146 – с.1-124) не обнаружены ни в одном образце.

Дополнительные результаты исследования

Время до развития рецидива

Время до развития рецидива и встречаемость мутаций *BRAF* и *NRAS* в образцах пациентов с рецидивом представлены на рис. 2. Большая часть рецидивов была отмечена через 6 мес после первичного лечения, после 24 мес наблюдения рецидивов зарегистрировано не было. Все рецидивы ответили на РИТ, и персистенции заболевания не наблюдается ни в одном случае.

**Рис. 2.** Время до развития рецидива и встречаемость мутаций *BRAF* и *NRAS* в образцах пациентов с рецидивом.

Связь рецидивов и ЦЛАЭ

При сравнении групп, в которых проводилась ТЭ ($n = 32$) и ТЭ + ЦЛАЭ ($n = 58$), статистически значимых отличий по частоте развития рецидивов не получено ($p = 0,412$).

Связь рецидивов и РЙТ

При сравнении групп, в которых проводилась РЙТ ($n = 47$) и не проводилась РЙТ ($n = 43$), получены статистически значимые отличия по частоте развития рецидивов ($p = 0,009$).

Связь мутаций и рецидивов в группе ВДРЦЖ

При сравнении в группах $BRAF^+/BRAF^-$ значимых отличий по возрасту, полу, уровню ТТГ выявлено не было. По частоте выявления подозрительных в отношении злокачественности ультразвуковых характеристик, таких как наличие кальцинатов, значимых отличий между группами $BRAF^+/BRAF^-$ отмечено не было, но гипоехогенность узлового образования значимо чаще отмечена в группе пациентов с мутацией $BRAF$ ($p = 0,007$), и неровность/нечеткость контуров узлового образования значимо чаще отмечена в группе пациентов с мутацией $BRAF$ ($p = 0,032$). При сравнении гистологических характеристик

в группах $BRAF^+/BRAF^-$ значимых отличий по частоте мультифокального поражения, метастазов в регионарные лимфоузлы, наличию капсулы и инвазии рака выявлено не было, однако чаще в этой группе выявлялось мультифокальное поражение (наличие >1 фокуса). Данные представлены в табл. 7.

По результатам динамического наблюдения значимых отличий между группами $BRAF^+/BRAF^-$ по частоте развития рецидивов не выявлено.

Данные о частоте встречаемости мутации $BRAF$ и частоте рецидивов в группах разного лечения представлены в табл. 4.

Несмотря на то что значимых отличий между группами $BRAF^+/BRAF^-$ по частоте развития рецидивов не выявлено, обращает на себя внимание тот факт, что подавляющее число рецидивов является $BRAF^+$, а именно 9 случаев из 12 являются $BRAF^+$ (75%).

Частота развития рецидивов среди пациентов с выявленной мутацией $NRAS$ составила 1 случай из 4 (25%).

В целом, из 12 случаев рецидива мутация $BRAF$ выявлена в 9 случаях и мутация $NRAS$ выявлена в 1 случае, то есть в 10 случаях из 12 (83,3%). В группе пациентов без рецидивов частота мутаций суммарно составила 47 случаев из 78 (60%).

Таблица 7. Характеристика пациентов с ВДРЦЖ ($n = 90$) в зависимости от наличия у них $BRAF$ -мутации

Показатель	$BRAF^+$	$BRAF^-$	Значение p
Пациенты, n	53	37	
Возраст, лет	51 [42,5; 57]	52 [40; 60]	$p = 0,605$
Пол (м/ж)	6/45	5/32	$p = 0,906$
ТТГ, мЕд/л	1,45 [0,82; 2,52]	2,1 [1,4; 2,5]	$p = 0,093$
Ультразвуковые характеристики узловых образований			
Максимальный размер узла, см	1,2 [1,0; 1,6]	1,3 [1,0; 1,7]	$p = 0,614$
Билатеральность, n (%)	2 (3,8%)	3 (8,1%)	$p = 0,378$
Наличие кальцинатов, n (%)	25 (47,1%)	17 (45,9%)	$p = 0,91$
Гипоехогенность образования, n (%)	46 (88,5%)	23 (62,2%)	$p = 0,007$
Нечеткость/неровность контуров, n (%)	35 (83,3%)	16 (43,2%)	$p = 0,032$
Гистологическое исследование послеоперационного материала			
Мультифокальность (>1 фокуса), n (%)	14 (26,4%)	8 (21,6%)	$p = 0,65$
Наличие метастазов в л/у, n (%)	9 (17%)	1 (2,7%)	$p = 0,38$
Наличие капсулы ВДРЦЖ, n (%)	25 (47,1%)	16 (43,2%)	$p = 0,80$
Инвазия РЦЖ, n (%)	30 (56,6%)	22 (59,4%)	$p = 0,67$
Рецидив, n (%)	9 (17,0%)	3 (8,1%)	$p = 0,24$

Нежелательные явления

У части пациентов после оперативного вмешательства отмечались клинические и лабораторные признаки транзиторной гипокальциемии, которые быстро купировались приемом препаратов кальция и витамина D.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

По результатам исследования гистологических пациентов с малыми опухолями щитовидной железы можно сделать следующие выводы:

- в наблюдаемой группе пациентов с ВДРЦЖ у 12 (13,3%) пациентов развился рецидив РЦЖ;

- частота обнаружения мутации *BRAF* в группе ВДРЦЖ в гистологическом материале составила 58,9%;

- частота обнаружения мутации *NRAS* в группе ВДРЦЖ в гистологическом материале составила 4,4%;

- у пациентов с малыми опухолями ЩЖ не были обнаружены мутации в других “горячих точках” гена *NRAS* и генов *KRAS*, *TERT*, *EIF1AX*;

- значимых отличий по частоте рецидивов в зависимости от варианта хирургического лечения не выявлено;

- значимых отличий по частоте рецидивов между группами *BRAF*⁺/*BRAF*⁻ не выявлено, однако обращает на себя внимание, что подавляющее число рецидивов является *BRAF*⁺;

- в связи с небольшим количеством пациентов с выявленной мутацией *NRAS* сделать вывод о значимости отличий по частоте рецидивов между группами *NRAS*⁺/*NRAS*⁻ нельзя.

Обсуждение основного результата исследования

Частота выявленных мутаций *BRAF* в гистологическом материале при ВДРЦЖ в нашем исследовании составила 58,9%. В подавляющем большинстве случаев выявлена мутация с.1799Т>А, р.(Val600Glu, **V600E**) (94,4%), которая является наиболее

распространенной в популяции, и в трех случаях выявлены точечные мутации с.1799_1800ТG>АТ, р.(Val600Asp, **V600D**), с.1801А>G, р.(Lys601Glu, **K601E**), с.1794_1796delТAC, р.(Thr599del, **T599del**). Все мутации выявлены при ПРЦЖ.

Частота выявленных мутаций *NRAS* в гистологическом материале при ВДРЦЖ в нашем исследовании составила 4,4%. Была выявлена наиболее часто встречающаяся мутация с.182А>G, р.(Gln61Arg, **Q61R**).

Не было выявлено мутаций в “горячих точках” генов *NRAS* (экзон 2, район кодонов 12 и 13; экзон 3, район кодона 59; экзон 4, район кодонов 117 и 146); *KRAS* (экзон 2, район кодонов 12 и 13; экзон 3, район кодонов 59 и 61; экзон 4, район кодонов 117 и 146), *TERT* (транскрипт NM_198253.2, промоторная область, район позиций с.1-146 – с.1-124), *EIF1AX*. Отсутствие выявления данных мутаций, возможно, связано с характером набранной группы пациентов, включенных в исследование, поскольку в исследование исходно набирались пациенты с ВДРЦЖ низкого риска, для которых не характерно агрессивное течение заболевания, с которым связывают выявление данных маркеров.

В наблюдаемой группе пациентов с ВДРЦЖ у 12 (13,3%) пациентов диагностирован рецидив РЦЖ, что соответствует средней частоте рецидивов в группе ВДРЦЖ от 9,6 до 25% [14].

Значимых отличий по частоте рецидивов в зависимости от варианта хирургического лечения не выявлено, то есть клинически значимых преимуществ комбинированного лечения ТЭ + ЦЛАЭ перед ТЭ при лечении пациентов с ВДРЦЖ низкого риска нет.

Представляет интерес то, что при анализе групп, получавших и не получавших РИТ, было выявлено, что риск рецидива значимо выше в группах без РИТ, что, с одной стороны, нельзя объяснить разницей клинической или гистологической картины пациентов с/без РИТ, а с другой – говорит о высокой эффективности предотвращения риска рецидива при назначении РИТ даже в случае исходно РЦЖ низкого риска. Для решения данного вопроса необходимы дополнительные проспективные исследования на большей выборке пациентов.

Значимых отличий по частоте рецидивов между группами *BRAF*+/*BRAF*- не выявлено, несмотря на то что подавляющее число рецидивов является *BRAF*+. Что согласуется с частью исследований данного маркера, где не было получено данных о влиянии на прогноз единичной мутации *BRAF*.

Отсутствие выявления генов агрессивного течения заболевания *EIF1AX* и *TERT* или их комбинаций не может однозначно говорить о том, что данные мутации нельзя использовать для прогнозирования течения заболевания пациента, поскольку в нашем исследовании все пациенты относились к группе низкого риска. Все рецидивы ответили на РИТ, и персистенции заболевания не наблюдается ни в одном случае, поэтому, возможно, отсутствие выявления мутаций указывает на благоприятный прогноз у данных пациентов.

Ограничения исследования

Поскольку в исследование были включены только пациенты с ВДРЩЖ низкого риска, то, возможно, включение пациентов с ВДРЩЖ высокого риска могло бы значимо повлиять на результаты.

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что течение заболевания у пациентов с ВДРЩЖ группы низкого риска отличается крайне благоприятным прогнозом даже в случае раннего рецидива. В настоящем исследовании комплексные методы лечения не показали клинически значимых преимуществ перед тиреоидэктомией при лечении пациентов с микрокарциномами ЩЖ, что говорит об отсутствии необходимости более агрессивного вмешательства.

Не получено данных за информативность использования у таких пациентов тестов на мутации в “горячих точках” генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* для прогнозирования течения заболевания, хотя отсутствие выявления генов агрессивного течения заболевания, возможно, указывает на благоприятный прогноз у данных пациентов.

Полученные в ходе исследования результаты позволят улучшить подходы к персона-

фицированному ведению пациентов и дают направления для дальнейших проспективных исследований.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 14-35-00105 “Комплексное исследование молекулярной эволюции злокачественных опухолей для разработки персонализированных подходов к ведению онкологических больных”).

Участие авторов: Качко В.А. – проведение, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных и написание текста; Ванушко В.Э., Платонова Н.М. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных и написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и публикацию статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам отдела молекулярной онкологии ООО “Евроген Лаб” А.Р. Зарецкому, О.В. Дрозду, Л.В. Чудаковой и Д.С. Стоклицкой за помощь в проведении исследования.

Список литературы (References)

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №1. – С. 6-27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Rummyantsev PO, et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine Surgery*. 2017;11(1):6-27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>. (In Russ.)]
2. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(3):184-199. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3431>.
3. Younis E. Oncogenesis of thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(5):1191-1199. Published. doi: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.5.1191>.
4. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:274-286.

5. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013;309:1493-1501.
6. Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. *Oncologist*. 2013;18(8):926-932.
7. Gandolfi G., Ragazzi M., Frasoldati A., et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:403-413. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0837>.
8. Liu X., Qu S., Liu R., et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1130-E1136. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4048>.
9. Liu T., Yuan X., Xu D. Cancer-Specific Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) promoter mutations: biological and clinical implications. *Genes*. 2016;7(7):38. doi: <https://doi.org/10.3390/genes7070038>.
10. Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20:603-610.
11. Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(3):R143-R155. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0533>.
12. Jin A., Xu J., Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(29):e11548. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011548>.
13. Karunamurthy A, Panebianco F, J Hsiao S, et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(4):295-301. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0043>.
14. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci*. 2019;16(3):450-460. Published 2019 Feb 28. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.29935>
15. COSMIC [Internet]. Catalogue of somatic mutations in cancer [cited 2018 Dec 12]. Available from: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>.
16. Ensembl [Internet]. Genome browser [cited 2018 Dec 12]. Available from: <http://www.ensembl.org>.

Информация об авторах (Authors info)

***Качко Вера Александровна**, аспирант [**Vera A. Kachko**]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0617-7312>; eLibrary SPIN: 5869-7470; e-mail: Veraf246@gmail.com

Ванушко Владимир Эдуардович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии [**Vladimir E. Vanushko**, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6338-7490>; eLibrary SPIN: 6097-8990; e-mail: vanushko@gmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии [**Nadezhda M. Platonova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053 -3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Как цитировать

Качко В.А., Ванушко В.Э., Платонова Н.М. Прогностическое значение тестирования соматических мутаций и различных методов лечения при высокодифференцированном раке щитовидной железы низкого риска. // Эндокринная хирургия – 2019. – Т. 13. – №2. – С. 75-88. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10220>

To cite this article

Kachko VA, Vanushko VE, Platonova NM. Prognostic value of somatic mutation testing and different methods of treatment of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocrine surgery*. 2019;13(2): 75-88. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10220>

Рукопись получена: 16.05.2019. **Рукопись одобрена:** 14.07.2019. **Опубликована online:** 27.08.2019.

Received: 16.05.2019.

Accepted: 14.07.2019.

Published online: 27.08.2019.