

Получена: 17 Мая 2022 / Принята: 19 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.034

УДК 616.441-006.6:575.224.234

ДВОЙНАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *BRAF* И ПРОМОТОРА *TERT* ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИЗНАКАМИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Мадина Мусульманова¹, Акбота Таргынова², Жанна Мусажанова^{2,3}, Сая Кайдарова¹, Гульзира Шалгимбаева¹, Арай Муканова¹, Жанар Елеубаева⁴, Лаура Пак^{1,5}, Салтанат Болсынбекова⁶, Дулат Серикбайулы⁶, Айдана Рахманкулова^{1,5}, Жанна Жалимбетова², Раушан Умирова⁷, Тамила Ахаева², Хироказу Курохама³, Масахино Накашима³

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

³ Университет Нагасаки, г. Нагасаки, Япония;

⁴ Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Республика Казахстан;

⁵ Центр ядерной медицины и онкологии, г. Семей, Республика Казахстан;

⁶ Национальный научный онкологический центр, г. Астана, Республика Казахстан;

⁷ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: нами описан случай 39-летней женщины с двойной мутацией в генах *BRAF* и промотора *TERT* с гистологическими признаками высокой степени злокачественности папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ).

Клинический случай: при помощи цитологического анализа у пациента диагностирован ПРЩЖ, и выполнена тотальная тиреоидэктомия с диссекцией лимфатических узлов. Выставлен диагноз: ПРЩЖ pT2N1bM0, I стадия. Проведена абляционная доза радиоактивным йодом. На компьютерной томографии метастазов не обнаружено. Через тринадцать месяцев отмечалось повышение уровня тиреоглобулина 75,8 нг/мл, и на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) были обнаружены множественные метастазы в легких и костях. В дальнейшем, отмечается пролонгация процесса, впоследствии которого пациент умер после установления отдаленных метастазов.

Молекулярный анализ выявил двойную мутацию *BRAFV600E* и *TERTC228T*. Пролиферативный индекс Ki-67 составил 28%. Мутация в гене *BRAF* вызвала дополнительную мутацию в промоторе гена *TERT*, что сопровождалось повышенной регуляцией пролиферативного индекса (Ki-67), и показала нам пусковой механизм генетических изменений, вызывающих прогрессирование опухоли и метастазирование.

Выводы: мы полагаем, что важный акцент следует уделять рассмотрению случаев молодых пациентов с ПРЩЖ на наличие имеющихся гистологических компонентов с признаками высокой степени злокачественности и проводить анализ пролиферативного индекса Ki-67. При наличии вышеуказанных компонентов последующий генетический анализ на мутации в генах *BRAF* и промотора *TERT* поможет определить прогноз и тактику лечения.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, гистологические признаки высокой степени злокачественности, пациент молодого возраста, двойная мутация, пролиферативный индекс Ki-67.

Abstract

***BRAF* AND *TERT* PROMOTER DOUBLE MUTATIONS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH HIGH-GRADE FEATURES: CASE REPORT OF YOUNG PATIENT**

Madina Mussulmanova¹, Akbota Targynova², Zhanna Mussazhanova^{2,3}, Saya Kaidarova¹, Gulzira Shalgimbayeva¹, Aray Mukanova¹, Zhanar Yeleubayeva⁴, Laura Pak^{1,5}, Saltanat Bolsynbekova⁶, Dulat Serikbayuly⁶, Aidana Rakhmankulova^{1,5}, Zhanna Zhalimbetova², Raushan Umirova⁷, Tamila Akhayeva², Hirokazu Kurohama³, Masahiro Nakashima³

- ¹ Semey Medical University, Semey c., the Republic of Kazakhstan;
- ² Al-Farabi Kazakh National University, Almaty c., the Republic of Kazakhstan;
- ³ Nagasaki University, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki, Japan;
- ⁴ Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty c., the Republic of Kazakhstan;
- ⁵ Center of Nuclear Medicine and Oncology, Semey c., the Republic of Kazakhstan;
- ⁶ National Research Oncology Center, Nur-Sultan c., the Republic of Kazakhstan;
- ⁷ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., the Republic of Kazakhstan.

Background: we report the case of a 39-year-old woman with BRAF and TERT promoter double-mutation, with high-grade features in papillary thyroid carcinoma (PTC).

Case presentation: PTC was diagnosed via cytological analysis and total thyroidectomy and lymph node dissection were performed. Pathological diagnosis revealed PTC pT2N0M0, Stage I. An initial radioiodine ablative dose was administered. Thereafter, on computed tomography the metastases were not observed. Thirteen months later, thyroglobulin levels elevated to 75.8 ng/mL and multiple metastasis in both lungs and bone was observed on PET-CT scan. Within the next fourteen months the patient died developing multiple metastasis.

Molecular analysis revealed a double-mutation in *BRAFV600E* and *TERTC228T* mutations. The Ki-67 labeling index was 28%. BRAF mutations associated triggered an additional TERT promoter mutation with upregulated Ki-67 in primary PTC, which can be a network of genetic alterations driving tumor progression and metastasis.

Conclusions: The histologically high-grade feature components with double-mutation and upregulated Ki-67 should be considered carefully in young patients (<40 y.o.), and patients could be observed for poor prognosis.

Keywords: *papillary thyroid carcinoma, histologically high-grade feature, young patient, double mutation.*

Түйіндеме

ҚАТЕРЛІК ДӘРЕЖЕСІ ЖОҒАРЫ ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ПАПИЛЛЯРЛЫ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕГІ *BRAF* ГЕНІ ЖӘНЕ *TERT* ПРОМОТОРІНІҢ ҚОСАРЛЫ МУТАЦИЯСЫ: ЖАС ПАЦИЕНТТІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Мадина Мусульманова¹, Акбота Таргынова², Жанна Мусажанова^{2,3},
Сая Кайдарова¹, Гульзира Шалгимбаева¹, Арай Муканова¹,
Жанар Елеубаева⁴, Лаура Пак^{1,5}, Салтанат Болсынбекова⁶,
Дулат Серикбайулы⁶, Айдана Рахманкулова^{1,5},
Жанна Жалимбетова², Раушан Умирова⁷, Тамила Ахаева²,
Хироказу Курохама³, Масахино Накашима³

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ Нагасаки университеті, Нагасаки қ., Жапония;

⁴ Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

⁵ Ядролық медицина және онкология орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

⁶ Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁷ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

Кіріспе: біз гистологиялық белгілері бойынша қатерлік дәрежесі жоғары BRAF гені және TERT промоторінің қосарлы мутациясы бар 39 жастағы әйел адам қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігінің жағдайын сипаттадық (ҚБПҚ).

Клиникалық жағдай: цитологиялық анализ арқылы науқаста ҚБПҚ анықталды және лимфа түйіндерінің диссекциясымен толық тиреоидэктомия жүргізілді. Қойылған диагноз: ҚБПҚ pT2N1bM0, I кезең. Радиоактивті йодпен абляциялық ем жүргізілді. Компьютерлік томография кезінде метастаздар анықталмады. Он үш айдан кейін тиреоглобулин деңгейі 75,8 нг/мл дейін жоғарылап, позитронды-эмиссионды томография (ПЭТ-КТ) өкпедегі және сүйектердегі көптеген метастаздарды көрсетті. Келесіде, үрдістің пролонгациясы жүріп, алшақтағы метастаздар анықталғаннан кейін науқас қайтыс болды.

Молекулалық анализ *BRAFV600E* және *TERTC228T* қосарлы мутациясын анықтады. Ki-67 пролиферациялық индексі 28% болды. BRAF геніндегі мутация қосымша TERT гені промоторінің мутациясын тудырып, ол өз кезегінде пролиферациялық индексінің (Ki-67) жоғары реттелуімен қатар жүріп, ісіктің дамуын және метастаздануды шақыратын генетикалық өзгерістердің іске қосылу механизмін көрсетті.

Қорытынды: біз ҚБПҚ бар жас науқастардың жағдайында жоғары дәрежелі қатерлігі бар гистологиялық компоненттерге назар аудару және Ki-67 пролиферациялық индекс анализін жүргізу маңызды деп ойлаймыз. Жоғарыдағы компоненттер анықталатын болса, кезекті BRAF гені және TERT промоторі мутацияларының генетикалық анализі болжам жасап, ем тактикасын анықтауға жәрдемдеседі.

Түйінді сөздер: *қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі, жоғары дәрежелі қатерлігі бар гистологиялық белгілер, жас науқас, қосарлы мутация, Ki-67 пролиферациялық индексі.*

Библиографическая ссылка:

Мусульманова М., Таргынова А., Мусажанова Ж., Кайдарова С., Шалгимбаева Г., Муканова А., Елеубаева Ж., Пак Л., Болсынбекова С., Серикбайулы Д., Рахманкулова А., Жалимбетова Ж., Умирова Р., Ахаева Т., Курохама Х., Накашима М. Двойная мутация в гене BRAF и промотора TERT при папиллярном раке щитовидной железы с признаками высокой степени злокачественности: клинический случай пациента молодого возраста // Наука и здравоохранение. 2023. 3 (Т.25). С. 269-274. doi 10.34689/SH.2023.25.3.034

Mussulmanova M., Targynova A., Mussazhanova Zh., Kaidarova S., Shalgimbayeva G., Mukanova A., Yeleubayeva Zh., Pak L., Bolsynbekova S., Serikbayuly D., Rakhmankulova A., Zhalimbetova Zh., Umirova R., Akhayeveva T., Kurohama H., Nakashima M. BRAF and TERT promoter double mutations in papillary thyroid carcinoma with high-grade features: case report of young patient // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 269-274. doi 10.34689/SH.2023.25.3.034

Мусульманова М., Таргынова А., Мусажанова Ж., Кайдарова С., Шалгимбаева Г., Муканова А., Елеубаева Ж., Пак Л., Болсынбекова С., Серикбайулы Д., Рахманкулова А., Жалимбетова Ж., Умирова Р., Ахаева Т., Курохама Х., Накашима М. Қатерлік дәрежесі жоғары қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі кезіндегі BRAF гені және TERT промоторінің қосарлы мутациясы: жас пациенттің клиникалық жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 269-274. doi 10.34689/SH.2023.25.3.034

Введение

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее частым злокачественным новообразованием эндокринной системы [2]. По данным наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) Национального института рака, ежегодная заболеваемость ПРЩЖ утроилась с 1975 года. А в 2020 году ПРЩЖ занял пятое место по распространенности среди женщин [17].

Лечение включает хирургическую резекцию щитовидной железы с радиоодной (RAI) абляцией в отдельных случаях. ПРЩЖ, как правило, имеет индолентный характер и хороший прогноз после проведенной операции, и выживаемость у взрослых пациентов составляет 90–98% при 10-летнем наблюдении [6]. Тем не менее, у некоторых пациентов с ПРЩЖ (5–20%) развивается агрессивное метастатическое заболевание [11], требующее дальнейшего лечения. Такие пациенты имеют низкое качество жизни и более высокий уровень смертности.

Высокодифференцированные раки щитовидной железы в результате многоступенчатого процесса, включающего генетические и эпигенетические изменения, обладают возможностью дифференцироваться в конечном итоге в низкодифференцированную либо недифференцированную /анапластическую карциному [1, 3, 9, 14]. Анализ молекулярных маркеров, включая BRAFV600E и мутации промотора TERT (п-TERT), C228T и C250T, был предложен в качестве надежных прогностических биомаркеров и, как сообщалось ранее, связан с агрессивными клинико-патологическими характеристиками, что делает исследование данных биомаркеров новой областью исследований рака [16]. Однако мутации п-TERT редко встречаются у пациентов ПРЩЖ молодого возраста (30-45 лет) и клинико-патологические характеристики не были достаточно изучены [7].

В данной статье мы описываем случай молодой пациентки (39 лет) с ПРЩЖ: двойной промоторной мутацией в генах BRAF и п-TERT, гистологические признаки высокой степени злокачественности, резистентностью к радиоiodтерапии, отдаленными метастазами в легкие и кости.

Клинический случай

В 2019 году у пациентки 39 лет диагностирован ПРЩЖ. Процесс был выявлен посредством тонкоигольной аспирационной биопсии, проведенной под контролем ультразвукового сканирования. Далее выполнено оперативное лечение в объеме - тотальная тиреоидэктомия с лимфодиссекцией. Выставлен патологический диагноз pT2N1bM0, I стадия. После абляции радиоактивным I-131 в дозе 30 мКи, пациенту потребовалась терапия 100 мКи I-131. В динамике, при проведении контрольных исследований - метастазов не выявлено.

Тринадцать месяцев спустя выявлено повышение уровня тиреоглобулина до 75,8 нг/мл. При проведении ПЭТ-КТ обнаружены множественные метастазы в обоих легких. Проведение эксцизионной биопсии легочных узлов не представлялось возможным.

В последующие четыре месяца у пациента развились множественные метастазы, в том числе в кости таза. Хирургическое лечение отдаленных метастазов было затруднено. Спустя десять месяцев пациентка умерла.

Патологический и молекулярный анализ (постоперационный)

Макроскопический анализ выявил солидную опухоль белого цвета, размером 1,6 × 2,2 см², с нечеткими границами и инвазией в ткань щитовидной железы. Экстратиреоидного распространения не обнаружено, края резекции отрицательны, выявлены инвазии в венозные и лимфатические сосуды, и метастазы в лимфатических узлах. При гистологическом исследовании в опухолевых клетках ПРЩЖ отмечаются крупные ядра, контуры ядерной мембраны неровные, и ядра по типу «матового стекла», также имеются ядерные бороздки и псевдоинклюзии. Опухоль состоит преимущественно из папиллярной структуры, менее фолликулярной (рис.1), включая солидный рост, сосуществующие с низкодифференцированными компонентами, такими как инсулярные и трабекулярные (солидные/инсулярные и трабекулярные - STI) (рис.2). Также наблюдаются онкоцитарные клетки и крибриформные (в просвете фолликулярных структур коллоид отсутствует) структуры роста (рис.2). STI

Папиллярные и фолликулярные

ГЭ

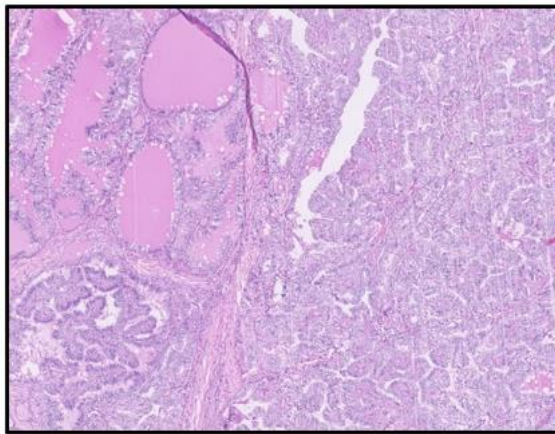


Рисунок 1. Репрезентативное гистологическое изображение первичной папиллярной опухоли щитовидной железы с указанием папиллярного и фолликулярного паттерна. Увеличение, x200. ГЭ, гематоксилин эозин окраска компонент занимает примерно 30% площади опухоли. Высокое число митоза, составляющего более пяти митотических клеток на квадратный миллиметр и присутствует некроз (рис.3). Иммуногистохимический анализ (ИГХ-а) показал экспрессию TTF-1, AE1/AE3 и тиреоглобулин, пролиферативный индекс Ki-67 (LI) составил 28% (рис.3). ИГХ-а на эстроген, прогестерон, бета-катенин и p53 отрицательны. Инвазия в сосуды подтверждена с помощью EVG (Elastica van Gieson) окраски (рис. 3). Молекулярно-генетический анализ выявил двойную мутацию *BRAFV600E* и *TERTC228T*. (рис.4).

Трабекулярное

Солидный/инсулярный

Крибриформные

ГЭ

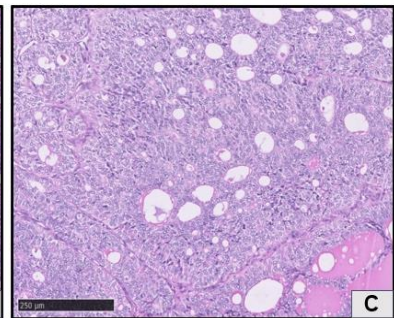
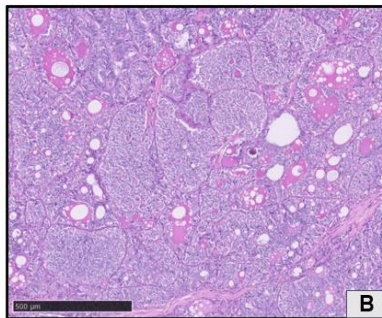
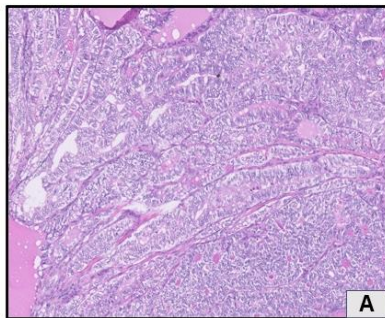
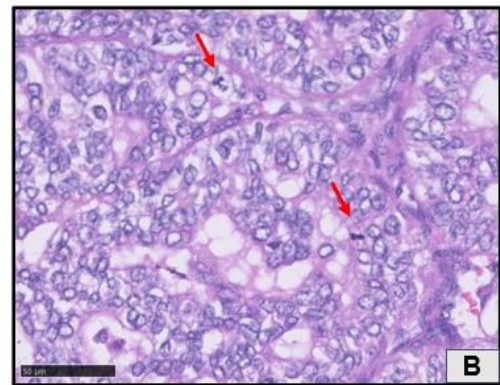
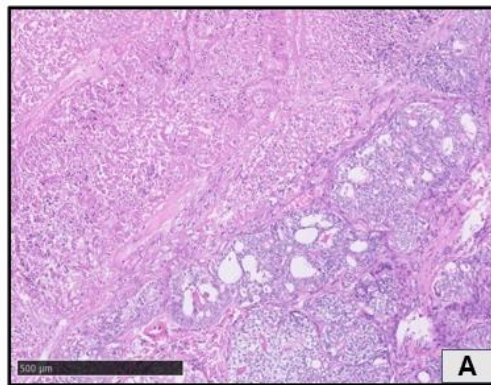


Рисунок 2. Репрезентативное гистологическое изображение первичной папиллярной опухоли щитовидной железы. (А) трабекулярные, (В) Солидный/инсулярный, (С) Крибриформные структуры. Увеличение, x200. ГЭ, гематоксилин эозин окраска.

Некроз

Митоз

ГЭ



EVG

Ki-67

ИГХ

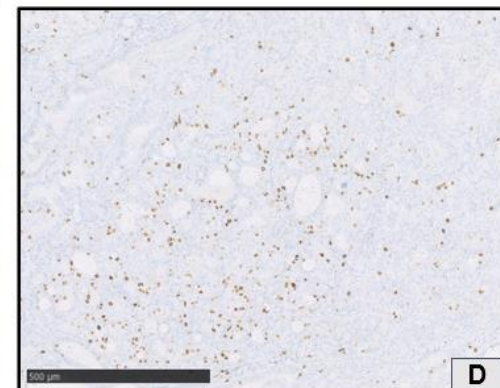
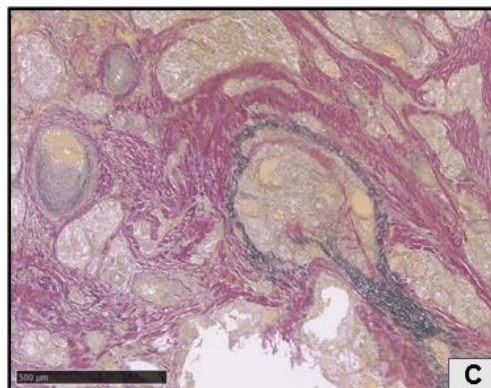


Рисунок 3. Репрезентативное гистологическое изображение первичной папиллярной опухоли щитовидной железы. ГЭ, гематоксилин эозин окраска: изображения (А) некроза, (В) митотические клетки указаны стрелкой. Иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание: (С) EVG показывает инвазию опухолевых клеток в сосуд, (D) экспрессия пролиферации Ki-67. Увеличение, А и В x 400, С и D x 200.

Обсуждение

В данной работе мы описали случай пациентки 39 лет с ПРЩЖ с двойной мутацией *BRAFV600E* и *TERTC228T*. Гистологически классический ПРЩЖ состоит преимущественно из папиллярных в меньшей степени фолликулярного строения, включая солидный рост, сосуществующие с плохо дифференцированными компонентами, такими как STI, высокий индекс митоза и некроз (рис. 2, 3). Вышеуказанные гистологические структуры повышают вероятность фокальной низкодифференцированной трансформации. Двойная мутация *BRAFV600E/TERTC228T*, сопровождалась высокой пролиферацией (Ki-67 LI 28%). Терапия I-131 не увенчалась успехом, и через тринадцать месяцев было диагностировано множественное метастатическое поражение легких и тазовых костей, что и привело к смерти пациента через десять месяцев.

Несмотря на то, что ПРЩЖ имеет индолентный характер и хороший прогноз у части пациентов с ПРЩЖ (5–10%) развивается агрессивное метастатическое заболевание и устойчивость к радиоiodной (RAI) терапии. Связь гистологически агрессивных компонентов была описана, как фактор риска связанный с более высокой частотой мультифокальности, узловых и отдаленных метастазов, рецидивов и резистентности к радиоiodтерапии [8, 10, 15, 18].

Согласно Туринскому консенсусу, который был разработан, в 2006 г. должны быть выполнены следующие требования для диагностики низкодифференцированного рака щитовидной железы (НДРЩЖ):

1. STI рост;
2. отсутствие ядерных признаков папиллярной карциномы;
3. наличие хотя бы одного из следующих признаков: извитые ядра, митотическая активность $\geq 3/10$ полей зрения при высоком увеличении (HPF) и некроз [19].

Некоторые исследования показали, что даже очаговое присутствие компонентов НДРЩЖ (составляющее всего лишь 10% в высокодифференцированной опухоли) может быть связано с агрессивными особенностями и/или иметь неблагоприятный прогноз [4, 11].

Ассоциация двойной мутации в генах *BRAF* и *p-TERT* при ПРЩЖ, с неблагоприятным прогнозом была описана ранее [12]. *Matsuse M. и другие авторы* сообщили, что рецидив ПРЩЖ составляет 44.4% (4/9), когда имеют место мутации *p-TERT/BRAFV600E*, а также Ki-67 LI составлял 10% и/или выше [12]. Более того в настоящее время описано несколько случаев трансформации ПРЩЖ в низкодифференцированные раки [1, 3, 9]. Анализ молекулярных маркеров, включая *BRAFV600E* и мутации *p-TERT*, *C228T* и *C250T*, был предложен в качестве надежных прогностических биомаркеров и, как сообщается, связан с агрессивными клинико-патологическими характеристиками, что делает исследование данных биомаркеров новой областью исследований рака [16]. Вместе с тем, сосуществующие мутации промотора *p-TERT* и *BRAFV600E* оказывают заметное синергетическое влияние на агрессивность ПРЩЖ, включая увеличение случаев рецидива опухоли, высокой смертности пациентов и резистентность к

радиоiodтерапии [5], в то время как любая мутация по отдельности, как сообщается, показывала менее значительный эффект [13]. У взрослых пациентов (>55 лет), как правило, болезнь развивается более стремительно, и опухоль ведет себя агрессивнее, чем у людей молодого возраста (<50 лет). Мутации *p-TERT* или двойная мутация редко встречаются у пациентов молодого возраста (<50 лет) с ПРЩЖ, более того не была описана в литературе и прогноз остается неясным [7]. В тех редких имеющихся исследованиях определение мутаций *p-TERT* проводилось на ограниченном количестве пациентов и не отражали ситуацию с пациентами в возрасте <50 лет в клинических условиях. Поскольку текущая TNM-8 AJCC имеет ограничения в определении рисков у пациентов с ПРЩЖ, требуется предложение новой модели прогнозирования, которая включает мутационное состояние *p-TERT*.

Таким образом, у нашей пациентки наблюдалось агрессивное течение ПРЩЖ с резистентностью к лечению радиоактивным йодом и множественными метастазами в легкие и тазовые кости. Данный случай подтверждает предыдущие предположения о том, что гистологический компонент, такой как STI, некроз и высокий Ki-67 LI, можно рассмотреть как агрессивное поведение опухоли, и пациенту необходимо провести исследование на *p-TERT* и *BRAFV600E*. Гистологические признаки высокой степени злокачественности и двойная мутация с высоким Ki-67 LI при ПРЩЖ должны привлекать повышенное внимание у всех пациентов, включая молодой возраст 30-50 лет. Проведение данных исследований представляет собой многообещающий набор диагностических и прогностических маркеров, которые могут быть полезными для ведения пациентов с раком щитовидной железы. Также рассмотрение *p-TERT* в качестве таргетной противоопухолевой терапии.

Данная статья посвящена научно-практическому сообществу и врачам-онкологам.

Аббревиатура

ПРЩЖ: Папиллярный рак щитовидной железы

LI: маркировочный индекс

p-TERT: промотор TERT

STI: солидный/инсулярный и трабекулярный

Согласие на публикацию. От пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию его клинических данных и клинических изображений. Копия формы согласия доступна для просмотра редакторам этого журнала.

Наличие данных и материалов. Наборы данных, использованные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов.

Литература:

1. Al-Qsous W., Miller I.D. Anaplastic transformation in lung metastases of differentiated papillary thyroid carcinoma: an autopsy case report and review of the literature // Ann. Diagn. Pathol. 2010. Vol. 14, № 1. P. 41–43.
2. American Cancer Society. Thyroid Cancer [Electronic

resource] // Thyroid Cancer. 2016. URL: <https://www.cancer.org/>.

3. *Besic N., Gazic B.* Sites of metastases of anaplastic thyroid carcinoma: Autopsy findings in 45 cases from a single institution // *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc., 2013. Vol. 23, № 6. P. 709–713.

4. *Dettmer M. et al.* Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? // *Am. J. Surg. Pathol.* 2011. Vol. 35, № 12. P. 1866–1872.

5. *Durante C. et al.* Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91, № 8. P. 2892–2899.

6. *Gur E.O. et al.* Multifocality related factors in papillary thyroid carcinoma // *Asian J. Surg.* 2019. Vol. 42, № 1. P. 297–302.

7. *Ito Y. et al.* Prognostic significance of patient age in papillary thyroid carcinoma with no high-risk features // *Endocr. J.* 2022. Vol. 69, № 9. P. 1131–1136.

8. *Ito Y., Miyauchi A.* Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid // *Endocr. J.* 2009. Vol. 56, № 2. P. 177–192.

9. *Kaushal S. et al.* Anaplastic transformation of metastatic papillary thyroid carcinoma at shoulder mimicking soft tissue sarcoma // *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2011. Vol. 54, № 4. P. 796–799.

10. *Livolsi V.A.* Papillary thyroid carcinoma: An update // *Mod. Pathol.* 2011. Vol. 24. P. S1–S9.

11. *Lloyd R.V.* WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs, 4th edition. 4th ed. Lyon, France:

International Agency for Research on Cancer (IARC) Publications, 2017. Vol. 10. 355 p.

12. *Matsuse M. et al.* TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: Combination of two independent factors // *Sci. Rep.* Nature Publishing Group, 2017. Vol. 7, № 1. P. 41752.

13. *Moon S. et al.* Effects of Coexistent BRAFV600E and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis // *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc., 2017. Vol. 27, № 5. P. 651–660.

14. *Papp S., Asa S.L.* When Thyroid Carcinoma Goes Bad: A Morphological and Molecular Analysis // *Head Neck Pathol.* Humana Press Inc., 2015. Vol. 9, № 1. P. 16–23.

15. *Siegel R. et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 // *CA. Cancer J. Clin. Wiley*, 2012. Vol. 62, № 4. P. 220–241.

16. *Siegel R. et al.* Cancer statistics, 2014 // *CA. Cancer J. Clin. American Cancer Society*, 2014. Vol. 64, № 1. P. 9–29.

17. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2020 // *CA. Cancer J. Clin. American Cancer Society*, 2020. Vol. 70, № 1. P. 7–30.

18. *Sugitani I. et al.* A novel classification system for patients with PTC: Addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period // *Surgery*. Mosby Inc., 2004. Vol. 135, № 2. P. 139–148.

19. *Volante M., Rapa I., Papotti M.* Poorly differentiated thyroid carcinoma: diagnostic features and controversial issues // *Endocr Pathol*, 2008. Vol. 19, № 3. P. 150–155.

Корреспондирующий автор:

Таргынова Акбота – докторант 3 года обучения, Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан 050000, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71

E-mail: targynova.akbota@kaznu.kz

Контактный тел.: 8 701 150 85 80