

На правах рукописи

КАЧКО ВЕРА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.02 - Эндокринология

14.01.12 - Онкология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2019 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители: **Ванушко Владимир Эдуардович**
доктор медицинских наук
Платонова Надежда Михайловна
доктор медицинских наук

**Официальные
оппоненты:** **Демидова Татьяна Юльевна**
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного
факультета Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Мудунов Али Мурадович
доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения опухолей головы и шеи Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
университет»

Защита состоится «___» _____ 2020 года в 14.00 часов
на заседании диссертационного совета Д208.126.01 при ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова,
дом 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России: <https://www.endocrincentr.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Платонова Надежда Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) встречается в 1% всех случаев злокачественных новообразований. Это самая частая злокачественная опухоль эндокринной системы [Brito J.P. и соавт., 2013]. Диагностика РЩЖ остается сложной проблемой и в настоящее время. Стандартным методом дооперационной диагностики РЩЖ после ультразвукового исследования (УЗИ) является прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с цитологическим исследованием пунктата [Бельцевич Д.Г. и соавт., 2017]. ТАБ позволяет оценить риск злокачественного потенциала и определить четкие показания для оперативного лечения, однако, результат зависит от точности попадания в очаг и имеет ограничения, в частности, при дифференциальной диагностике фолликулярных новообразований ЩЖ, отнесенных к диагностической категории III-V по классификации Bethesda (2009, 2017) (ФНО). Подобные цитологические заключения встречаются приблизительно в 10-40% случаев и обуславливают необходимость хирургических вмешательств с диагностической целью, хотя лишь в 10-15% случаев при гистологическом исследовании подтверждается злокачественный процесс [Ohori N.P. и соавт., 2011].

Вынужденное хирургическое лечение из-за отсутствия возможности гарантировать доброкачественный характер узлов, зачастую оказывается неоправданным постфактум, но при этом ассоциировано со всеми операционными рисками, необходимостью приёма заместительной терапии на протяжении всей дальнейшей жизни пациента. В связи с этим, и в России, и за рубежом активно ведутся исследования, имеющие своей целью уточнить характер образований и показания к оперативному лечению с помощью высокоинформативных опухолевых маркеров.

В настоящее время активно развивается новое направление в современной медицине - молекулярно-генетическая диагностика. В отличие от иммунохимических онкомаркеров, молекулярно-генетические онкомаркеры обычно являются мутантными генами опухолевого происхождения, изменения в которых имеют как качественный, так и количественный характер. Высокая

специфичность является принципиальным преимуществом молекулярно-генетических онкомаркеров перед иммунохимическими. Выявление молекулярно-генетических онкомаркеров основано на исследовании нуклеиновых кислот. Расширение наших представлений о генетической природе опухолей ЩЖ может существенно улучшить результаты их лечения. [Nikiforov Y.E. и соавт., 2011, Zhang M. и соавт., 2016, Sahli Z.T., и соавт., 2018]. Кроме того, опухолевые клетки выделяют дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) в кровотоки, причем количество ДНК в плазме крови онкологических пациентов обычно намного больше, чем у здоровых. При исследовании ДНК в опухоли и в плазме крови обнаруживаемые мутации в генах-онкомаркерах идентичны, в то время как при исследовании ДНК в плазме крови здоровых пациентов (не имеющих онкологического диагноза) такие мутации не выявляются [Diaz L.A. и соавт., 2014].

Согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных дифференцированным РЩЖ 2017 г. [Бельцевич Д.Г. и соавт., 2017] гемитиреоидэктомия – адекватный объем операции у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) группы низкого риска (без семейного анамнеза РЩЖ и облучения головы и шеи). Удаление лимфоузлов центральной зоны шеи - VI уровень (ЦЛАЭ) показано лишь при имеющихся дооперационных данных о наличии метастазов в этой зоне или при выявлении их интраоперационно. Преимущества профилактического удаления этих лимфатических узлов спорны, в связи с отсутствием достоверных данных о снижении рисков летального исхода и персистенции РЩЖ. Однако, частота метастатического поражения неизмененных по данным дооперационного обследования лимфатических узлов центральной зоны составляет 25-30%. В связи с этим необходимо проведение дополнительных исследований для решения вопроса о показаниях к ЦЛАЭ при высокодифференцированном РЩЖ (ВДРЩЖ).

Удаление остаточной ткани ЩЖ с помощью радиойодтерапии (РЙТ) облегчает раннее выявление прогрессирования заболевания при изучении сывороточного ТГ и сцинтиграфии всего тела с изотопами йода в дальнейшем.

РЙТ позволяет уничтожить микроскопические остатки опухоли, оказывает положительное влияние на прогноз. Однако для пациентов группы ВДРЦЖ низкого риска (пациенты с солитарной опухолью T1N0M0 (размером менее 2 см, без признаков экстра tireоидного распространения) РЙТ рутинно не показана в связи с тем, что не оказала влияния на прогноз (не были выявлены достоверные данные о снижении частоты рецидивов) [Бельцевич Д.Г. и соавт., 2017]. Таким образом, необходимо проведение дополнительного исследования для уточнения показаний к РЙТ в группе пациентов ВДРЦЖ низкого риска.

Цель исследования

Разработка персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов с новообразованиями щитовидной железы с использованием молекулярно-генетического тестирования.

Задачи исследования

1. Определить возможность использования молекулярно-генетического исследования для дифференциальной диагностики новообразований ЩЖ;
2. Проанализировать возможность применения молекулярно-генетического исследования для дооперационной диагностики и неинвазивного послеоперационного мониторинга течения рака щитовидной железы в группе пациентов ВДРЦЖ по циркулирующей ДНК плазмы крови;
3. Проанализировать целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования для выделения группы пациентов с неблагоприятным прогнозом в группе пациентов ВДРЦЖ;
4. Определить частоту рецидивов в группе пациентов ВДРЦЖ низкого риска в четырех группах лечения: тиреоидэтомии; тиреоидэктомии и профилактического удаления лимфоузлов центральной зоны (VI уровень); тиреоидэктомии и послеоперационной РЙТ; тиреоидэктомии, профилактического удаления лимфоузлов центральной зоны (VI уровень) и послеоперационной РЙТ.

Научная новизна

Впервые в России определена возможность использования панели молекулярно-генетических маркеров (на наличие соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*) для диагностики и лечения пациентов с новообразованиями ЩЖ.

Впервые в России проведено проспективное исследование, направленное на оценку прогноза ВДРЩЖ в зависимости от различных вариантов лечения (тиреоидэктомия (ТЭ), тиреоидэктомия и центральная лимфодиссекция (VI уровень), тиреоидэктомия и центральная лимфодиссекция (VI уровень) и радиойодтерапия, тиреоидэктомия и радиойодтерапия).

Практическая значимость

Введение молекулярно-генетического тестирования в алгоритм диагностики и лечения пациентов может принести практическую значимость в нескольких направлениях. Во-первых, выявление специфических молекулярных маркеров, решит проблему дифференциальной диагностики ФНО с неопределенным цитологическим заключением Bethesda III-V (2009, 2017), что приведет к сокращению неоправданных операций. Во-вторых, применение молекулярно-генетической панели приведет к разработке более точных прогностических критериев для выбора оптимальной тактики лечения таких пациентов, что позволит обосновать как органосохраняющие операции, так и более агрессивные вмешательства, включая показания к ТЭ, ЦЛАЭ, РЙТ и супрессивной терапии. В-третьих, молекулярно-генетические маркеры, могут быть использованы для мониторинга персистенции РЩЖ в дополнение к имеющимся иммунохимическим маркерам (тиреоглобулин (ТГ), антитела к ТГ (АТ-ТГ)).

Положения, выносимые на защиту

1. Определение мутаций в «горячих точках» гена *BRAF* в цитологическом материале может быть использовано в качестве дополнительного маркера для уточнения характера новообразований ЩЖ у пациентов с цитологическим заключением III-V категории (Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017).

2. Молекулярно-генетическое исследование для дооперационной диагностики и неинвазивного послеоперационного мониторинга течения рака щитовидной железы в группе пациентов ВДРЦЖ по циркулирующей ДНК плазмы крови.
3. Использование молекулярно-генетического исследования для выделения группы пациентов с неблагоприятным прогнозом в группе пациентов ВДРЦЖ не целесообразно.
4. Более агрессивные вмешательства с профилактическим удалением лимфоузлов центральной зоны (VI уровень) и/или проведением РЙТ в сравнении группой тиреоидэктомии не имеют клинически значимых преимуществ перед тиреоидэктомией в группе пациентов ВДРЦЖ низкого риска.

Апробация работы и публикации

Работа выполнена на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Набор пациентов проводился в отделе хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Молекулярно-генетические исследования выполнены в ООО «Евроген Лаб». Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и научных сотрудников ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 5 сентября 2019 года.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 6 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов исследований. Основные положения диссертации были представлены на национальных специализированных медицинских конференциях и конгрессах.

1. Информативность мутационных тестов при малых опухолях щитовидной железы. XX Российский онкологический конгресс (Москва, 2016 г.)

2. Диагностический и прогностический потенциал мутационных тестов при микрокарциномах щитовидной железы. IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика» (Москва, 2017 г.)
3. Клинические и молекулярно-генетические факторы прогноза высокодифференцированного рака щитовидной железы. III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2017 г.)

**Личное участие диссертанта в получении научных результатов,
изложенных в работе**

Отбор больных для исследования по критериям включения и исключения; обсуждение методов обследования и подписание информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании; клиническое обследование пациентов, анализ предоставленной медицинской документации и набор первичного клинического материала; разработка и заполнение таблицы-базы данных пациентов; статистическая обработка полученных данных, обобщение и анализ производились лично автором на всех этапах диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме.

Кроме того, в процессе работы автор лично производил подготовку биологического материала к молекулярно-генетическим исследованиям, выделение ДНК, постановку полимеразных цепных реакций (ПЦР) для определения концентраций выделенной ДНК, а также производил постановку ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с обогащением по мутациям (WTB-PCR) с последующим секвенированием для определения мутаций в горячих точках генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и простую ПЦР (Sanger) с последующим секвенированием для определения мутаций *TERT*, *EIFAX*. Автор в процессе работы был обучен для оценки результатов данных видов ПЦР с последующим контролем опытным сотрудником лаборатории для исключения ошибок.

Изданные научные работы, в том числе написанные в соавторстве, представляют результат преимущественно личного научного вклада диссертанта.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Российского Научного Фонда: проект № 14-35-00105 с названием «Комплексное исследование молекулярной эволюции злокачественных опухолей для разработки персонифицированных подходов к ведению онкологических больных».

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Межвузовским Комитетом по Этике ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова: протокол № 02-12 от 16.02.2012.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах печатного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (12 отечественных и 175 зарубежных источника). Диссертация написана на русском языке, содержит 22 таблицы, 11 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Клиническая характеристика включенных в исследование групп

В исследование были включены 153 больных с узловыми образованиями щитовидной железы, проходивших стационарное лечение в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) (директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России – академик РАН

Дедов И.И.) в период с 2012 по 2014 гг. Всем больным было проведено оперативное вмешательство в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (руководитель – проф., д.м.н. Кузнецов Н.С.).

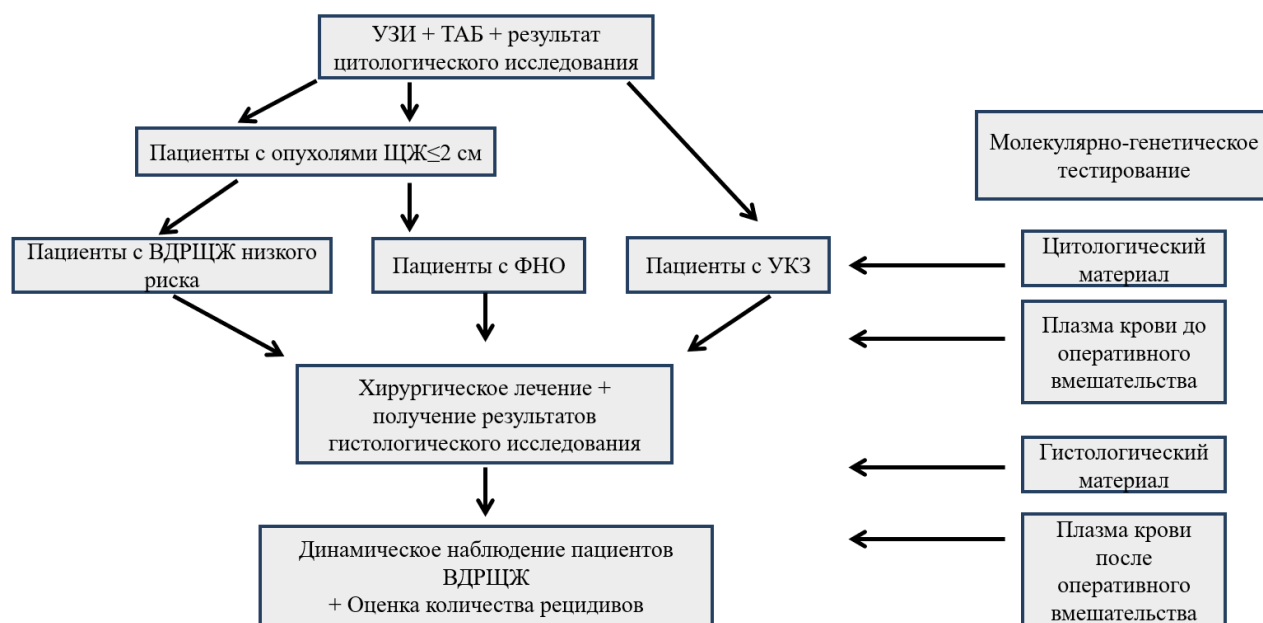


Рисунок 1 - Схема исследования (ВДРЩЖ – высокодифференцированный рак щитовидной железы, УКЗ – узловой коллоидный зоб, ФНО – фолликулярное новообразование)

Методы регистрации исходов

В рамках исследования пациентам проводили молекулярно-генетическое исследование цитологического, гистологического материала и плазмы крови.

Все цитологические стеклопрепараты были приготовлены методом мазка и окрашены по Гимзе–Романовскому. Предоставленные стеклопрепараты были оценены на предмет соответствия критериям для достоверного молекулярного исследования опухолевых клеток. Выделение ДНК из этих образцов, проводилось из выделенных участков, отмеченных цитологом, осуществляли с помощью набора реагентов серии AllPrep (Qiagen, Hilden, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Гистологический материал был предоставлен 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.

Для выделения циркулирующей ДНК производили забор периферической крови за день до и на третьи сутки после оперативного вмешательства. Кровь забирали в вакуумные пробирки с консервантом на основе EDTA. Образцы крови обрабатывали в два этапа. Вначале в срок не позднее чем через 4 часа после забора крови отделяли фракцию плазмы крови методом трехэтапного центрифугирования по стандартному протоколу. Затем из плазмы крови выделяли циркулирующую ДНК с использованием набора реагентов «QiaAmp Circulating Nucleic Acids Kit» (Qiagen, Hilden, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Концентрацию и качество выделенной ДНК оценивали с использованием набора реагентов «aXY-Детект» (ООО НПФ «Синтол», Москва, РФ) в соответствии с инструкцией производителя. ДНК, выделенная из всех 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 гистологического и цитологического материала 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 гистологического и цитологического материала 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 *TERT* (транскрипт NM_198253.2, промоторная область) в ДНК образцов гистологического и цитологического материала проводили методом ПЦР с последующим секвенированием продуктов ПЦР по Сэнгеру. Использовали набор реагентов «ГенСкан *TERT*» (ООО «Евроген Лаб») в соответствии с инструкцией производителя.

Поиск мутаций в «горячих точках» гена *EIF1AX* (экзон 6) в ДНК части образцов гистологического и цитологического материала проводили методом ПЦР с последующим секвенированием продуктов ПЦР по Сэнгеру. Использовали набор реагентов «ГенСкан *EIF1AX-6*» (ООО «Евроген Лаб») в соответствии с инструкцией производителя. Исследовали только образцы, в которых обнаруживались мутации в генах *NRAS* или *KRAS*.

Поиск мутаций в «горячих точках» экзона 15 гена *BRAF* и экзона 3 гена *NRAS* в образцах циркулирующей ДНК плазмы крови проводили методом высокочувствительной мутационно-специфической ПЦР-РВ в модификации, усиленной аллель-специфической ПЦР-РВ с одновременным подавлением амплификации аллелей «дикого типа». Использовали наборы реагентов серии «СуперИнсайдер» (ООО «Евроген Лаб», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

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

Статистический анализ полученных данных

Размер выборки был рассчитан для уровня статистической значимости не менее 95% с доверительным интервалом (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) (критерий U), 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. 95% доверительный интервал рассчитан модифицированным методом Вальда. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Оценка диагностической точности молекулярно-генетических тестов проводилась путем расчета их чувствительности, специфичности, точности, а также положительных и отрицательных прогностических значений (PPV и NPV). Чувствительность, специфичность и точность не зависят от распространенности заболевания в популяции. Показатели прогностической значимости напрямую определяются долей больных лиц в популяции. Поскольку в анализируемой

выборке доля злокачественных образований отличалась от распространенности в общей популяции, то расчеты PPV и NPV были выполнены с учетом данных различий. В структуре узловых образований РЩЖ встречается до 5% случаев [Brito J.P. и соавт., 2013]. PPV и NPV были рассчитаны следующим образом: $PPV = (\text{чувствительность} * \text{распространенность}) / ((\text{чувствительность} * \text{распространенность}) + (1 - \text{специфичность}) * (1 - \text{распространенность}))$ и $NPV = (\text{специфичность} * (1 - \text{распространенность})) / ((1 - \text{чувствительность}) * \text{распространенность} + \text{специфичность} * (1 - \text{распространенность}))$ [Altman D.G. и соавт., 1994].

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в гистологическом материале

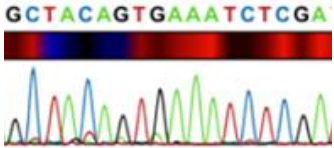
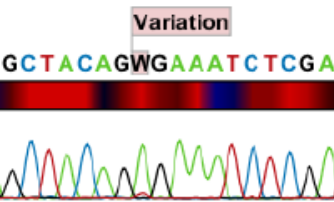
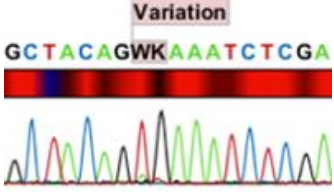
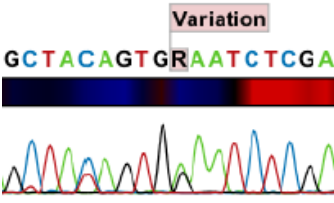
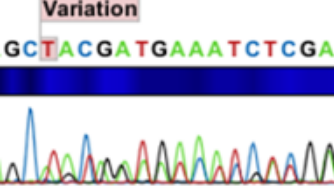
BRAF

Частота обнаружения мутации *BRAF* в общей когорте составила 35,3%. Частота выявленных мутаций *BRAF* при ВДРЩЖ составила 59%. Мутации обнаружены в 54 случаях из 153, в том числе: с.1799T>A, p.(Val600Glu, V600E) - у 51 пациента; с.1799_1800TG>AT, p.(Val600Asp, V600D) - у 1 пациента; с.1801A>G, p.(Lys601Glu, K601E) - у 1 пациента; с.1794_1796delTAC, p.(Thr599del, T599del) - также у 1 пациента. Данные представлены в таблице 1.

По результатам гистологического исследования операционного материала у 53 пациентов с мутациями в гене *BRAF* был выявлен папиллярный РЩЖ и в 1 случае выявлен узловой коллоидный зоб (УКЗ). Среди 99 пациентов без мутации в гене *BRAF* злокачественные опухоли были выявлены еще у 37 пациентов. Таким образом, чувствительность, специфичность, точность теста составили (53/90) 58,9%, 95%ДИ [48%;68%], (62/63) 98,4%, 95%ДИ [91%;99%] и ((53+62)/153) 75,2%, 95%ДИ [68%;81%], соответственно. С учетом распространенности РЩЖ в популяции, обнаружение мутаций в «горячих точках» экзона 15 гена *BRAF* (район кодонов 600–601) показало не высокую предсказательную силу в отношении злокачественного характера опухоли $PPV = 65,6\%$; отсутствие мутаций показало

высокую предсказательную силу в отношении доброкачественного характера опухоли $NPV = 94,9\%$. Без учета распространенности РЦЖ в популяции PPV в отношении злокачественного характера опухоли составила $PPV = (53/54) 98,2\%$, $95\%ДИ [79\%;100\%]$, NPV в отношении доброкачественного характера опухоли $NPV = (62/99) 62,6\%$, $95\%ДИ [52\%;71\%]$.

Таблица 1 - Частота встречаемости мутаций в «горячих точках» гена *BRAF* (экзона 15, район кодонов 600–601) в гистологическом материале

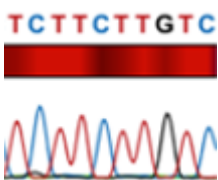
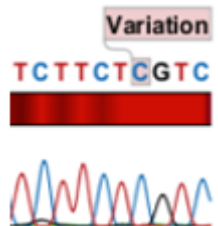
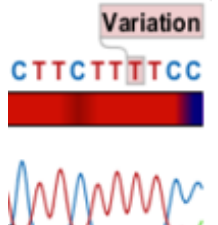
Вариант мутации	Секвенограмма	Мутации в гистологическом материале (n=153, n <i>BRAF</i> + = 54 (35,3%))		
		УКЗ (n=30)	ФА (n=33)	ВДРЦЖ (n=90)
Нет мутации (дикий тип)		29	33	37
c.1799T>A, p.(Val600Glu, V600E)		1	0	50
c.1799_1800TG>AT, p.(Val600Asp, V600D)		0	0	1
c.1801A>G, p.(Lys601Glu, K601E)		0	0	1
c.1794_1796delTAC, p.(Thr599del, T599del)		0	0	1

NRAS

Частота обнаружения мутации *NRAS* в общей когорте составила 7,8%.

Мутации обнаружены в 12 случаях, в том числе: с.182A>G, р.(Gln61Arg, Q61R) - у 11 пациентов; с.181C>A, р.(Gln61Lys, Q61K) - у 1 пациента. Данные представлены в таблице 2. По результатам гистологического исследования операционного материала злокачественные опухоли ЩЖ, а именно ПРЩ, были обнаружены у 4 пациентов с мутациями в гене *NRAS*, фолликулярная аденома (ФА) - у 6 и УКЗ - у 2; среди 141 пациента без мутации в гене *NRAS* злокачественные опухоли ЩЖ были выявлены в 86 случаях.

Таблица 2 - Частота встречаемости мутаций в «горячих точках» гена *NRAS* (экзон 3, район кодона 61) в гистологическом материале

Вариант мутации	Секвеннограмма	Мутации в гистологическом материале (n=153, n <i>NRAS</i> + =12 (7,8%))		
		УКЗ (n=30)	ФА (n=33)	ВДРЩЖ(n=90)
Нет мутации (дикий тип)		28	27	86
с.182A>G, р.(Gln61Arg, Q61R)		2	5	4
с.181C>A, р.(Gln61Lys, Q61K)		0	1	0

Таким образом, чувствительность, специфичность, точность теста составили (4/90) 4,4%, 95%ДИ [1,4%;11%], (55/141) 39,0%, 95%ДИ [31%;47%] и ((4+55)/153) 38,6% 95%ДИ [31%;46%] соответственно. С учетом распространенности РЩЖ в популяции, обнаружение мутаций в «горячих точках» экзона 3 гена *NRAS* (район

кодона 61) имеет низкую предсказательную силу в отношении злокачественного характера опухоли ЩЖ $PPV = 0,38\%$; отсутствие мутаций показало достаточно высокую предсказательную силу в отношении доброкачественного характера опухоли ЩЖ $NPV = 88,1\%$. Без учета распространенности РЩЖ в популяции PPV в отношении злокачественного характера опухоли составила $PPV = (4/12) 33,3\%$, $95\%ДИ [14\%;61\%]$, NPV в отношении доброкачественного характера опухоли $NPV = (55/63) 87,3\%$, $95\%ДИ [77\%;94\%]$, NPV в отношении злокачественного характера опухоли ЩЖ составила $NPV = (86/90) 95,6\%$, $95\%ДИ [89\%;99\%]$.

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.

Таким образом, по результатам нашего исследования частота встречаемости мутаций в «горячих точках» генов *BRAF* и *NRAS* в гистологическом материале соответствует данным литературы. Отсутствие выявления мутаций генов *KRAS*, *EIF1AX* и *TERT*, возможно, указывает на благоприятный прогноз пациентов набранной группы, поскольку эти мутации или их комбинации чаще определяют при более агрессивном течении заболевания.

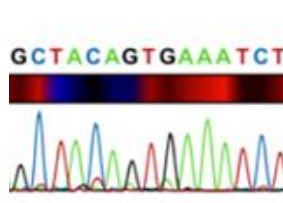
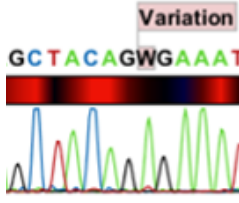
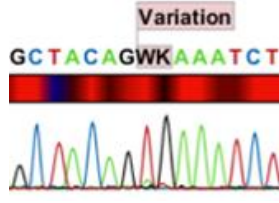
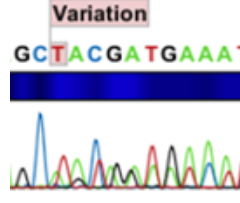
Определение частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в цитологическом материале

BRAF

Частота встречаемости мутаций в цитологическом материале (данные представлены в таблице 3): частота обнаружения мутации *BRAF* в цитологическом материале составила $39,2\%$ и а значимо выше в группе ПРЩЖ по сравнению с группами УКЗ и ФНО ($p < 0,001$).

Частота встречаемости мутаций в соответствующих образцах гистологического материала (данные представлены в таблицах 3 и 4): частота обнаружения мутации *BRAF* в гистологическом материале составила 39,2% и значимо выше в группе ПРЦЖ по сравнению с группами УКЗ и ФНО ($p < 0,001$);

Таблица 3 - Частота встречаемости мутаций в «горячих точках» гена *BRAF* (экзона 15, район кодонов 600–601) в цитологическом и гистологическом материале

Вариант мутации	Нет мутации (дикий тип)	c.1799T>A, p.(Val600Glu, V600E)	c.1799_1800TG>AT, p.(Val600Asp, V600D)	c.1794_1796delTAC, p.(Thr599del, T599del)
Секвенограмма				
Мутации в цитологическом материале (n=74, n Braf+=29 (39,2%))				
УКЗ (n=16)	16, из них по гистологии 14 - УКЗ, 1 - ПРЦЖ и 1 - ФА	0	0	0
ФНО (n=29)	22, из них по гистологии 4 - ПРЦЖ, 13 - ФА, 5 - УКЗ	5, по гистологии все ПРЦЖ	1, по гистологии ПРЦЖ	1, по гистологии ПРЦЖ
ВДРЦЖ (n=29)	7, из них по гистологии все ПРЦЖ	22, из них по гистологии все ПРЦЖ	0	0
Мутации в гистологическом материале (n=74 n Braf+=29 (39,2%))				
УКЗ(n=20)	19	1	0	0
ФА (n=14)	14	0	0	0
ВДРЦЖ (n=40)	12	26	1	1

Мутации *BRAF* в цитологическом материале обнаружены в 29 случаях из 74, в том числе: c.1799T>A, p.(Val600Glu, V600E) - у 27 пациентов; c.1799_1800TG>AT, p.(Val600Asp, V600D) - у 1 пациента; c.1794_1796delTAC, p.(Thr599del, T599del) - также у 1 пациента (таблица 3). По результатам гистологического исследования операционного материала у всех 29 пациентов с мутациями в гене *BRAF* был выявлен ПРЦЖ. Среди 45 пациентов без мутации в

гене *BRAF* злокачественные опухоли были выявлены еще у 11 пациентов. Таким образом, чувствительность, специфичность и точность теста составили (29/40) 72,5%, 95%ДИ [57%;84%], (34/34) 100%, 95%ДИ [88%;100%] и ((29+34)/74) 85,1% 95%ДИ [75%;92%], соответственно. С учетом распространенности РЩЖ в популяции, прогностическая ценность мутационного теста, выполняемого на цитологическом материале в отношении злокачественного характера опухоли, составила PPV = 100%. А прогностическая значимость отрицательного результата этого теста в отношении доброкачественного характера опухоли NPV = 95 %. Без учета распространенности РЩЖ в популяции PPV в отношении злокачественного характера опухоли составила PPV = (29/29) 100%, 95%ДИ [86%;100%], NPV в отношении доброкачественного характера опухоли NPV = (35/46) 76,0%, 95%ДИ [62%;86%].

Для группы ФНО в 7 случаях из 29 была выявлена мутация в гене *BRAF*. По результатам гистологического исследования операционного материала у всех 7 пациентов *BRAF*+ был подтвержден ПРЩЖ. Таким образом, в группе ФНО удалось установить диагноз ПРЩЖ в 24% случаев. Чувствительность, специфичность и точность теста для группы ФНО составили (7/11) 63,6%, 95%ДИ [35%;85%], (18/18) 100%, 95%ДИ [79%;100%], и ((7+18)/29) 86,2%, 95%ДИ [69%;95%], соответственно. С учетом распространенности РЩЖ в популяции, обнаружение мутации в «горячих точках» экзона 15 гена *BRAF* (район кодонов 600–601) показало высокую предсказательную силу в отношении злокачественного характера опухоли PPV = 100%. Отсутствие мутаций показало высокую предсказательную силу в отношении доброкачественного характера опухоли (с учетом распространенности РЩЖ в группе ФНО 10-15%) NPV = 96-93,9%. Без учета распространенности РЩЖ в группе ФНО PPV = 100%, 95%ДИ [59%;100%], NPV = 82%, 95%ДИ [61%;93%].

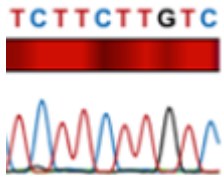
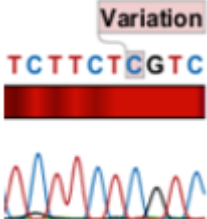
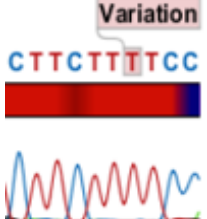
NRAS

Мутации *NRAS* в цитологическом материале обнаружены в 7 случаях, в том числе: с.182A>G, p.(Gln61Arg, Q61R) - у 5 пациентов; с.181C>A, p.(Gln61Lys, Q61K) - у 2 пациентов (таблица 4). Частота обнаружения мутации *NRAS* в

цитологическом материале составила 9,5%. Значимых отличий по частоте выявления мутации *NRAS* между группами не было. Частота обнаружения мутации *NRAS* в соответствующих образцах в гистологическом материале составила 6,8%, значимых отличий по частоте выявления мутации *NRAS* между группами не было ($p=0,06$).

По результатам гистологического исследования операционного материала злокачественные опухоли ЩЖ не были обнаружены ни у одного из 7 пациентов с мутациями в гене *NRAS* (в 4 случаях был выявлен УКЗ, в 3 - ФА); среди 67 пациентов без мутации в гене *NRAS* злокачественные опухоли ЩЖ были выявлены в 37 случаях. Таким образом, чувствительность, специфичность, точность теста составили (0/40) 0%, 95%ДИ [0%;10%], (27/34) 79,4%, 95%ДИ [63%;90%] и ((0+27)/74) 36,5%, 95%ДИ [26%;48%], соответственно.

Таблица 4 - Частота встречаемости мутаций в «горячих точках» гена *NRAS* (экзон 3, район кодона 61) в цитологическом и гистологическом материале

Вариант мутации	Нет мутации (дикий тип)	c.182A>G, p.(Gln61Arg, Q61R)	c.181C>A, p.(Gln61Lys, Q61K)
Секвенограмма			
Мутации в цитологическом материале (n=74, n Nras+=7 (9,5%))			
УКЗ (n=16)	14, из них по гистологии 12 – УКЗ, 1 – ПРЩЖ и 1 ФА	1, по гистологии 1 -УКЗ	1, по гистологии УКЗ
ФНО (n=29)	24, из них по гистологии 11 - ПРЩЖ, 10 - ФА, 3 - УКЗ	4, из них по гистологии 3 - ФА, 1 - УКЗ	1, по гистологии УКЗ
ВДРЩЖ (n=29)	29, по гистологии все ПРЩЖ	0	0
Мутации в гистологическом материале (n=74 n Nras+=5 (6,8%))			
УКЗ (n=20)	18	2	0
ФА (n=14)	11	3	0
ВДРЩЖ (n=40)	40	0	0

С учетом распространенности РЦЖ в популяции, прогностическая ценность мутационного теста, выполняемого на цитологическом материале, в отношении злокачественного характера опухоли ЦЖ составила $PPV = 0\%$, а прогностическая ценность отрицательного результата данного теста в отношении доброкачественного характера опухоли ЦЖ составила $NPV = 93,8\%$. Без учета распространенности РЦЖ в популяции PPV в отношении злокачественного характера опухоли составила $PPV = 0\%$, NPV в отношении доброкачественного характера опухоли $NPV = (27/67) 40,3\%$, $95\%ДИ [29\%;52\%]$.

В исследованных образцах не были обнаружены мутации в других «горячих точках» гена *NRAS* и генов *KRAS*, *TERT*, *EIF1AX*.

Молекулярный профиль цитологического материала в большинстве случаев совпадает с молекулярным профилем гистологического материала (92%).

Определение предсказательной силы мутационного теста по цитологическому материалу в отношении типа опухоли на дооперационном этапе:

- для цитологического материала обнаружение мутаций в «горячих точках» экзона 15 гена *BRAF* (район кодонов 600–601) показало высокую предсказательную силу в отношении ПРЦЖ, $PPV = 100\%$; отсутствие мутаций показало высокую предсказательную силу в отношении доброкачественного характера опухоли $NPV = 95\%$;

- для цитологического материала обнаружение мутаций в «горячих точках» экзона 3 гена *NRAS* (район кодона 61) имеет низкую предсказательную силу в отношении злокачественного характера опухоли, $PPV = 0\%$; отсутствие мутаций показало высокую предсказательную силу в отношении доброкачественного характера опухоли $NPV = 93,8\%$.

Таким образом, по результатам нашего исследования частота встречаемости мутаций в «горячих точках» генов *BRAF* и *NRAS* в цитологическом материале соответствует данным литературы. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что определение мутации *BRAF* в цитологическом материале

можно использовать как дополнительный маркер для диагностики ПРЦЖ. Не получено данных за информативность использования на дооперационном этапе в цитологическом материале мутаций генов *NRAS*, *KRAS*, *TERT*, *EIF1AX*.

На основании проведенных нами исследований можно заключить, что применение молекулярно-генетических панелей у пациентов ФНО не совсем оправдано, так как малоинформативно и обладает большой стоимостью. Наше исследование показало, что для дифференциальной диагностики опухолей ЦЖ достаточно изучения мутации в гене *BRAF*, которая была выявлена в 24% ФНО. Во всех этих наблюдениях был подтвержден РЦЖ. Данный подход позволит значительно снизить стоимость предоперационного молекулярно-генетического тестирования пациентов с ФНО при его относительно высоких показателях чувствительности и специфичности.

Определение частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF* и *NRAS* в плазме крови

Мутации в генах *BRAF* и *NRAS* исследовали в плазме крови в тех случаях, когда мутация была уже подтверждена в гистологическом материале.

Мутация *BRAF* в плазме крови до операции обнаружена в 1 случае. Мутация *NRAS* в плазме крови до операции обнаружена в 1 случае и, в том же клиническом наблюдении затем выявлена повторно после операции. Частота встречаемости мутаций в свободно циркулирующей ДНК плазмы крови при новообразованиях ЦЖ крайне мала и имеет низкую предсказательную силу как в отношении доброкачественного, так и злокачественного характера опухоли.

Использование свободно циркулирующей ДНК плазмы крови при тестировании исследованной выборки не показало целесообразности для диагностики в группе ВДРЦЖ низкого риска. Вопрос о потенциальной информативности данного теста в группе пациентов ПРЦЖ высокого риска в рамках настоящего исследования не ставился.

Определение частоты рецидивов и оценка связи выявленных мутаций и рецидивов в группе ВДРЦЖ

Частота рецидивов была оценена в группе пациентов ВДРЦЖ в четырех группах лечения: тиреоидэктомии (ТЭ); тиреоидэктомии и профилактического удаления лимфоузлов центральной зоны (VI уровень) (ТЭ + ЦЛАЭ); тиреоидэктомии и послеоперационной РЙТ (ТЭ + РЙТ); тиреоидэктомии, профилактического удаления лимфоузлов центральной зоны (VI уровень) и послеоперационной РЙТ (ТЭ + ЦЛАЭ + РЙТ). Схема комплексных методов лечения представлена на рисунке 2.

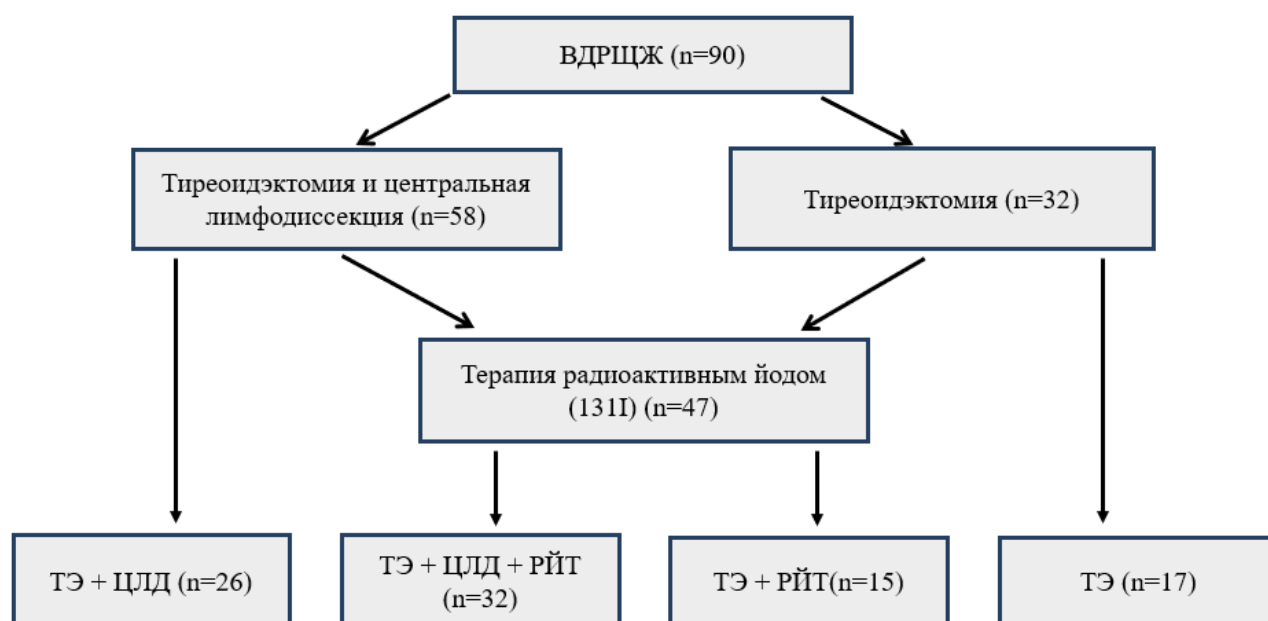


Рисунок 2 - Схема: комплексные методы лечения

После проведенного лечения пациентов наблюдали на протяжении 43 – 68 месяцев; медиана 56 [50; 61] месяцев (таблица 5). Длительность наблюдения не отличалась между группами терапии. В наблюдаемой группе пациентов с ВДРЦЖ у 12 пациентов (13,3 %) развился рецидив РЦЖ.

При сравнении всех четырех групп лечения (ТЭ, ТЭ + ЦЛАЭ, ТЭ + ЦЛАЭ + РЙТ, ТЭ + РЙТ) получены различия между группами терапии ($p=0,044$). Однако, при попарном сравнении отличий между ТЭ и ТЭ + ЦЛАЭ не получено ($p=0,496$),

между ТЭ и ТЭ + ЦЛАЭ + РЙТ не получено ($p=0,210$), между ТЭ и ТЭ + РЙТ не получено ($p=0,088$).

Таблица 5 - Длительность динамического наблюдения, частота рецидивов и частота встречаемости *BRAF* мутации при различных вариантах лечения (n, %)

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]	$p=0,594$
Число рецидивов (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 (40,0%)	$p=0,282$
Развитие рецидива при наличии мутации <i>BRAF</i> (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%)	-

Соответственно, группы более агрессивного вмешательства с профилактическим удалением лимфоузлов центральной зоны (VI уровень) и/или проведением РЙТ не показали клинически значимых преимуществ перед тиреоидэктомией у пациентов ВДРЦЖ группы низкого риска.

При сравнении групп, в которых проводилась ТЭ (n=32) или ТЭ+ЦЛАЭ (n=58) статистически значимых отличий по частоте развития рецидивов не получено ($p=0,412$). При сравнении групп, в которых проводилась РЙТ (n=47) или не проводилась РЙТ (n=43) получены статистически значимые отличия по частоте развития рецидивов ($p=0,009$). Это может объяснять полученные различия между всеми группами лечения. Однако, в связи с небольшим числом пациентов в группах, не является основанием для категорических утверждений.

Большая часть рецидивов была отмечена через 6 месяцев после первичного лечения, после 24 месяцев наблюдения рецидивов зарегистрировано не было. Все рецидивы ответили на РЙТ и персистенции заболевания не наблюдается ни в одном случае, на основании чего можно сделать заключение о том, что течение заболевания у пациентов ВДРЦЖ группы низкого риска отличается крайне благоприятным прогнозом даже в случае раннего рецидива.

Время до развития рецидива, *BRAF*⁺/*NRAS*⁺ в образцах пациентов с рецидивом представлено на рисунке 3.

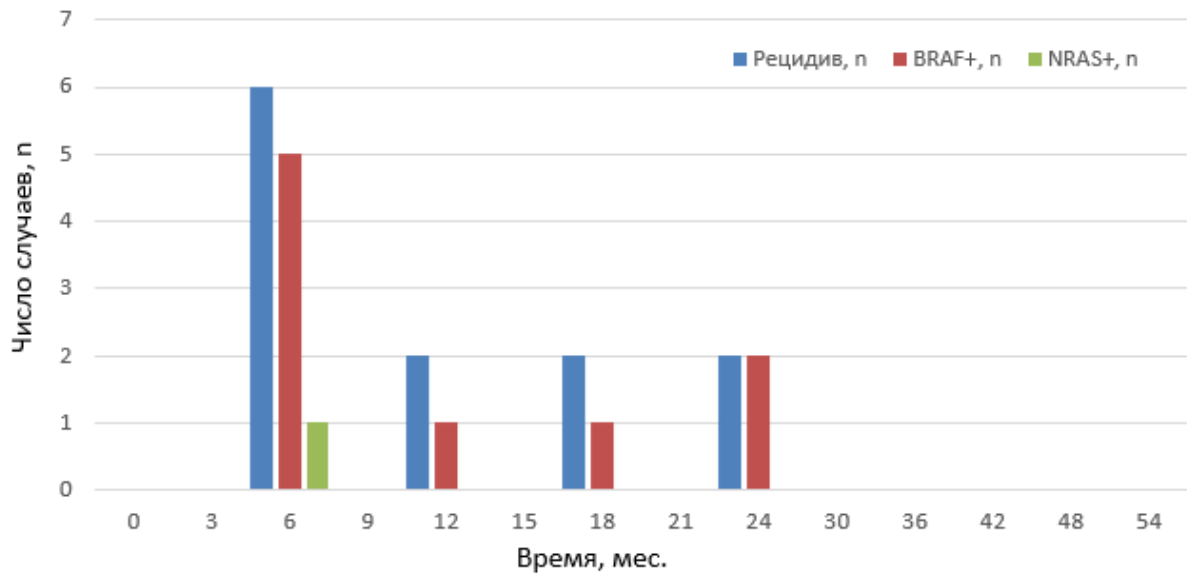


Рисунок 3 - Время до развития рецидива и встречаемость мутаций *BRAF* и *NRAS* в образцах пациентов с рецидивом

Группы без рецидива/с рецидивом не отличались по полу, возрасту и длительности наблюдения. Характеристика пациентов в зависимости от развития рецидива представлена в таблице 6.

Значимых отличий по частоте рецидивов между группами *BRAF*⁺/*BRAF*⁻ не выявлено, однако обращает на себя внимание тот факт, 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*⁻ не представляется возможным.

Таким образом, не получено данных за информативность использования тестов на мутации в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* для выделения группы пациентов с неблагоприятным прогнозом. Однако, в нашем исследовании отсутствие выявления генов агрессивного течения заболевания или их комбинаций, возможно, связано с характером набранной группы и/или указывает на благоприятный прогноз у данных пациентов.

Таблица 6 - Характеристика пациентов с ВДРЦЖ (n=90) в зависимости от развития рецидива

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

ВЫВОДЫ

1. Выявление мутаций в «горячих точках» гена *BRAF* позволяет поставить на дооперационном этапе диагноз папиллярного рака щитовидной железы у пациентов с цитологическим заключением III-V категории (Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017): чувствительность 63,6%, 95%ДИ [35%;85%], специфичность 100% 95%ДИ [79%;100%], PPV = 100%, 95%ДИ [59%;100%], NPV = 82%, 95%ДИ [61%;93%]. Мутация в гене *BRAF* выявлена в 24% таких наблюдений, во всех гистологически подтвержден папиллярный рак щитовидной железы. Использование всей молекулярно-генетической панели (*BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*) не показало преимуществ перед изолированным определением мутации в гене *BRAF*.
2. Использование молекулярно-генетического исследования циркулирующей ДНК плазмы крови для дооперационной диагностики и неинвазивного мониторинга течения заболевания в группе пациентов ВДРЩЖ не оправдано: частота встречаемости мутаций в свободно циркулирующей ДНК плазмы крови при новообразованиях ЩЖ крайне мала.
3. Использование молекулярно-генетического исследования для выделения группы пациентов с неблагоприятным прогнозом в группе пациентов ВДРЩЖ не показало целесообразности: не были выявлены мутации, характерные для агрессивного течения заболевания.
4. У пациентов с ВДРЩЖ группы низкого риска не получено различий по числу рецидивов между группами более агрессивного вмешательства с профилактическим удалением лимфоузлов центральной зоны (VI уровень) и/или проведением РЙТ в сравнении группой тиреоидэктомии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы, отнесенных к диагностической категории III-V (Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017) рекомендовано использовать определение мутации в гене *BRAF*.

2. Для дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы, отнесенных к диагностической категории III-V (Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017), использование всей молекулярно-генетической панели (*BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*) не целесообразно, так как не несет положительной диагностической информации при увеличении стоимости исследования.
3. При ВДРЩЖ группы низкого риска рекомендовано хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии, более агрессивная лечебная тактика (ЦЛАЭ, РЙТ) не оправданна, так как не показала различий по частоте рецидивов, а также может приводить к увеличению числа послеоперационных осложнений.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 6 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертаций:

1. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в динамическом наблюдении пациентов с узловым зобом. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2012, том 8, № 3, С. 30-43.
2. Терминологические и классификационные аспекты бетесдовской системы классифицирования цитологических заключений щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2012, том 8, № 4, С. 18-24.
3. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2015, том 11, №2, С.11-24.
4. Клинические и молекулярно-генетические факторы прогноза высокодифференцированного рака щитовидной железы // Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием “Инновационные технологии в эндокринологии”», 2017, С. 350.
5. Диагностический и прогностический потенциал мутационных тестов при микрокарциномах щитовидной железы // Сборник материалов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Молекулярная диагностика 2017, том 1, С 144-145.

6. Диагностика новообразований щитовидной железы // Эндокринная хирургия, 2018, том 12, №3, С.109-127.
7. Тестирование соматических мутаций: роль в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы // Эндокринная хирургия, 2019, Т. 13, №1, С.26-41.
8. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NPV – отрицательная прогностическая ценность (negative predictive value)

PPV – положительная прогностическая ценность (positive predictive value)

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ВДРЩЖ – высокодифференцированный рак щитовидной железы

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДИ – доверительный интервал

ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

РЙТ – радиоiodтерапия

РЩЖ – рак щитовидной железы

ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭ – тиреоидэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

УКЗ – узловой коллоидный зоб

ФА – фолликулярная аденома

ФНО – фолликулярное новообразование

ЦЛАЭ – центральная лимфаденэктомия