

## А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2021  
УДК 616.441-006.6  
DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-4-511-517

Вопросы онкологии, 2021. Том 67, № 4

*С.В. Сергийко<sup>1</sup>, С.А. Лукьянов<sup>1</sup>, С.Е. Титов<sup>2, 3, 4</sup>, Ю.А. Веряскина<sup>2, 3</sup>, А.Ф. Романчишен<sup>6</sup>,  
А.В. Гостимский<sup>5</sup>, Е.Л. Казачков<sup>1</sup>, И.А. Пастернак<sup>1</sup>*

### Прогностические возможности молекулярно-генетического тестирования для оценки риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы у детей

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ЮУГМУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

<sup>2</sup> ИМКБ СО РАН «Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

<sup>4</sup> Акционерное общество «Вектор-Бест», г. Новосибирск

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО СПГПМУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО СПбГУ «Санкт-Петербургский государственный университет»

Оценка агрессивности и риска смерти при папиллярном раке щитовидной железы у детей в настоящее время основаны на клинических критериях. Для обеспечения более точной стратификации рисков постоянно ведется поиск новых критериев и различных молекулярно-генетических маркеров. В статье была изучена зависимость клинико-патологических проявлений папиллярного рака щитовидной железы у детей от уровня экспрессии различных микроРНК и наличия мутации BRAF. Выявлено, что мутация BRAF присутствовала в 20,4% случаев, при этом зависимости клинического поведения рака от BRAF мутации не установлено. Из 14 исследованных микроРНК статистические различия были получены для онкогенных miR-146b, -221, -31 и онкосупрессорной miR-144, которые коррелировали с такими признаками, как экстрагидроидный рост опухоли, многофокусность и метастазирование в лимфатические узлы шеи.

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы, мутация BRAF, стратификация риска рецидива, микроРНК

#### Введение

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) у детей является наиболее распространенным злокачественным новообразованием эндокринных желез, частота которого составляет 8,7 на 100 000 человек [1]. ПРЩЖ у детей обладает более агрессивным чем у взрослых клиническим течением и на момент установления диагноза, около 42% пациентов имеют опухоль,

ограниченную щитовидной железой, в 46% выявляются регионарные и 8% отдаленные метастазы [2]. При этом ПРЩЖ в детском возрасте имеет более благоприятный прогноз и низкий уровень летальности по сравнению со взрослыми [3–5]. Лечение детей с ПРЩЖ в подавляющем большинстве случаев предусматривает выполнение максимально радикальных хирургических операций в объеме тиреоидэктомии с селективной центральной лимфаденэктомией. В ряде случаев хирургическое лечение дополняется терапией радиоактивным йодом (РЙТ). Такой подход, по существующему мнению, обеспечивает высокий процент излечения, дает возможность подтвердить отсутствие заболевания неопределяемым уровнем тиреоглобулина в сыворотке крови и отсутствием очагов гиперфиксации радиофармпрепарата при послеоперационной сцинтиграфии [6]. Другие исследования, основанные на изучении отдаленных, в течение нескольких десятилетий, результатов радикального комбинированного лечения ПРЩЖ у детей показывают рост смертности от других причин. Эти смерти преимущественно были связаны со вторичными злокачественными новообразованиями, развившимися у детей, получивших РЙТ [7, 8]. Так, по данным Brown и соавт. [9], из 9901 ребенка, получившего РЙТ, нетиреоидные злокачественные новообразования в последующие 10 лет наблюдения развились у 448 детей, что в 8 раз выше, по сравнению с общей популяцией. Кроме того, агрессивная хирургическая тактика при ПРЩЖ приводит к ухудшению качества жизни, пожизненной заместительной гормонотерапии и другим отдаленным последствиям. Понимание этой проблемы привело к разработке Американской тиреоидологической ассоциацией

(АТА) руководства для лечения детей с дифференцированными формами рака щитовидной железы [10]. Коллектив авторов пришел к выводу, что лечение ПРЦЖ, которое может быть рекомендовано взрослому пациенту, не всегда целесообразно в детском возрасте. Основное внимание было уделено разработке стратегии стратификации риска и выделению групп с низким и высоким риском рецидива опухоли. Такой подход позволяет избегать агрессивной тактики лечения ПРЦЖ у детей с низким риском, и в то же время более радикально лечить пациентов с высоким риском [11]. При этом объективная оценка критериев для выделения групп риска (наличие экстра-тиреоидной инвазии, регионарных и отдаленных метастазов, многофокусный рост), к сожалению, становится возможной лишь во время операции и после гистологического исследования, что исключает возможность персонализированного подхода к хирургическому этапу лечению детей ПРЦЖ.

Для решения этой проблемы у взрослых, в настоящее время активно ведется поиск новых генетических маркеров, позволяющих оценить степень агрессивности опухоли. В качестве подобного маркера было предложено исследовать мутационный статус BRAFV660E [6]. Однако обзор крупнейших метаанализов последних лет и собственные исследования указывают на отсутствие связи мутации BRAF с агрессивностью ПРЦЖ у взрослых пациентов [12, 13, 14].

В последние годы активно обсуждается роль микроРНК в онкогенезе различных опухолей. Они играют важную роль в развитии, дифференцировке, апоптозе и пролиферации клеток [15]. Уровень экспрессии онкогенных и онкосупрессорных микроРНК в опухолевом узле можно определять уже на дооперационном этапе — по окрашенным цитологическим стеклам пунктатов щитовидной железы [16]. В зарубежных и наших исследованиях установлено, что некоторые микроРНК были сверхэкспрессированы или подавлены при ПРЦЖ и оказались связаны с различными клинико-анатомическими характеристиками опухоли, а также коррелировали с риском развития рецидива у взрослых [16, 17]. Эти диагностические подходы еще мало изучены у детей.

Цель работы — изучить диагностические возможности посттранскрипционных микроРНК и мутационного статуса BRAFV660E для определения потенциальной агрессивности ПРЦЖ у детей.

### Материалы и методы

В исследование был включен операционный материал, полученный от 54 детей (7-17 лет) с ПРЦЖ, оперированных в 2000-2019 гг. в Центре хирургической эндокринологии ГБ №1 (Челябинск) и в Центре хирургии и онкологии органов эндокринной системы ГБ №26 (Санкт-Петербург).

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава от 18.04.2019 г., протокол № 3.

При анализе первичной медицинской документации проводилась стратификация риска и выделение групп сравнения в соответствии с рекомендациями (АТА, 2015) [10]. Диагностика ПРЦЖ осуществлялась в патологоанатомических отделениях соответствующих учреждений на серийных тканевых срезах послеоперационных препаратов окрашенных гематоксилином и эозином. Группу сравнения составили 142 взрослых пациента с ПРЦЖ.

Молекулярно-генетические исследования опухолевой ткани из послеоперационных парафиновых блоков выполнены в лаборатории ПЦР АО «Вектор-Бест» (Россия) включали определение статуса мутации BRAF V660E и уровней экспрессии 14 микроРНК методом ПЦР в реальном времени (миР-144, миР-145, миР-146b, миР-155, миР-183, миР-199b, миР-221, миР-31, миР-375, миР-451a, миР-551b, миР-7, миР-21, миР-125b). Для каждой микроРНК отдельно проводили реакцию обратной транскрипции с последующей ПЦР в реальном времени. Нормировку содержания микроРНК проводили на геометрическое среднее содержание трех референсных микроРНК (миР-197, миР-23a, миР-29b) с помощью метода 2-ΔCq. Использовалась концентрация праймеров 0,5 мкМ, концентрация флуоресцентно-меченого зонда — 0,25 мкМ. Условия термоциклирования были следующими: предварительный прогрев при 95 °С — 2 мин, 70 циклов: денатурация при 94 °С — 10 с, отжиг и элонгация: 60 °С — 15 с. Повышение экспрессии микроРНК представлено в виде относительных значений (указывает на кратность повышения), снижение в виде -1/с (указывает на кратность снижения). Выявление мутации BRAF проводилось методом аллель-специфической ПЦР на термодисклере CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США). Чувствительность обнаружения мутант-аллеля определяли с помощью контрольных образцов с известными концентрациями, соответствующими мутантному аллелю и аллелю дикого типа. Селективность составляла 0,5% от мутантного аллеля.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США) с расчетом медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25; Q75). Сравнение между группами проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Оценку специфичности и чувствительности экспрессии микроРНК в качестве маркеров риска рецидива ПРЦЖ проводили с построением ROC-кривых и оценкой показателей шкалы Area Under Curve (AUC) — площади под кривой. Отношение шансов (ОШ) определяли методом одномерного анализа, а также рассчитывали 95% доверительные интервалы.

### Результаты

Все гистологические образцы, включённые в исследование, были идентифицированы в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей: 3 (5,5%) случая — фолликулярный вариант ПРЦЖ, 5 (9,3%) случаев папиллярной микрокарциномы, 5 (9,3%) — солидно-трабекулярный вариант, 2 (3,7%) — морулоподобный вариант, 2 (3,7%) пациента — вариант из высоких клеток, остальные 37 (68,5%) случаев — классический вариант ПРЦЖ. Сопоставление морфологических подтипов с клинико-анатомическими характеристиками ПРЦЖ не проводилось в свя-

зи с малой выборкой. Среди 54 детей было 39 (72,2%) девочки и 15 (27,8%) мальчиков (2,6:1). Медиана возраста на момент установления диагноза составила 15 [13, 25–16] лет (самому младшему пациенту было 7, старшему 17 лет). У большинства 44 (81,5%) детей выполнена тиреоидэктомия, у 19 (35,2%) из них она сочеталась с селективной лимфаденэктомией шеи (СЛАЭ) 6–7 уровня, у 11 (20,4%) — с боковой (СЛАЭ 2 — 5 уровень). У 10 (18,5%) пациентов выполнена гемитиреоидэктомия. В 5 (9,3%) случаях имел место многофокусный характер роста опухоли. У 20 (37%) больных отмечалась экстра tireоидная инвазия опухоли. При стадировании в соответствии с АТА (2015), 18 (33,3%) пациентов составили группу низкого риска, 26 (48,2%) — группу промежуточного риска, 10 (18,5%) — группу высокого риска. Доля детей с промежуточным и высоким риском рецидива ПРЦЖ составила 36 (67%) случаев.

Исследование мутации *BRAF V660E* показало ее наличие лишь у 11 (20,4%) детей. (табл. 1).

Статистически значимых различий по клинико-анатомическим характеристикам опухоли и риску рецидива ПРЦЖ у детей с мутацией *BRAF* и без неё не установлено.

Из исследованных 14 микроРНК различия в уровнях экспрессии были обнаружены для 3-х онкогенных миР-146b, -221, -31 и онкосупрессорной миР-144 (рис. 1).

Экспрессия миР-146b была достоверно выше у детей с наличием метастазов в лимфоузлах шеи (МЛУ) (Ме у детей с МЛУ 6,5[2,6; 9,8], Ме без МЛУ 2,0[–5,6; 6,0],  $p=0,02$ ). Повышенный уровень экспрессии онкогенной миР-221 также был обнаружен в опухолях с регионарными метастазами (Ме с МЛУ –2,6[–3,4; 1,2], Ме без МЛУ –6,6[–15; 2,3],  $p=0,009$ ). Кроме того, ее экспрессия возрастала в опухолях с экстра tireоидной инвазией (Ме с инвазией –2,9[–3,9; –1,2], Ме без инвазии –6,8[–17; –2,3],  $p=0,03$ ) и группе с высоким риском рецидива (Ме с высоким риском –1,1[–3,1; 1,8], Ме с низким риском –8,8[–13,4; –4,2],  $p=0,02$ ). Аналогичное увеличение экспрессии другой онкогенной миР-31 отмечено у детей группы высокого риска в отличие от группы низкого риска рецидива ПРЦЖ (Ме с высоким риском 1,0[–2,6; 1,8], Ме с низким риском –3,2[–12; –2],  $p=0,01$ ). Показатель экспрессии онкосупрессорной миР-144 коррелировал с характером роста ПРЦЖ, максимальным её уровень был в одиночных опухолях (Ме в одиночных опухолях –306 [–524; –90], Ме в многофокусных –956 [–1552; –387],  $p=0,02$ ). Таким образом, наиболее перспективными диагностическими маркерами для стратификации групп риска среди микроРНК стали миР-31 и миР-221. Для данных микроРНК был проведен ROC-анализ и рассчитаны площади под ROC-кривыми и отношения шансов между группами низкого и высокого риска (рис. 2).

Таблица 1. Клинико-анатомические характеристики ПРЦЖ у детей и их связь с мутацией *BRAF*

Показатель	Всего	Мутация <i>BRAF</i>		Отношение шансов (95% ДИ)	p
		есть	нет		
<b>Пол</b>					
девочки	39	6 (15,4%)	33 (84,6%)	1	0,15
мальчики	15	5 (33,3%)	10 (66,7%)	2,7 (0,7–11)	
<b>Многофокусность</b>					
одиночная	49	11 (22,5%)	38 (77,5%)	1	0,43
многофокусная	5	0 (0%)	5 (100%)	3,3 (0,2–64)	
<b>Экстратиреоидная инвазия</b>					
нет	34	6 (17,6%)	28 (82,4%)	1	0,36
есть	20	5 (25%)	15 (75%)	1,5 (0,4–5,9)	
<b>Метастазы в лимфоузлы шеи</b>					
нет	35	8 (22,9%)	27 (77,1%)	1	0,51
есть	19	3 (15,8%)	16 (84,2%)	1,6 (0,4–6,8)	
<b>Риск рецидива</b>					
низкий	18	5 (27,8%)	13 (72,2%)	Низкий/промежуточный 1,28 (0,3–5)	0,72
промежуточный	26	6 (23,1%)	20 (76,9%)	Промежуточный/высокий 6,6 (0,3–129)	0,201
высокий	10	0 (0%)	10 (100%)	Низкий/высокий 8,5 (0,4–172)	0,16

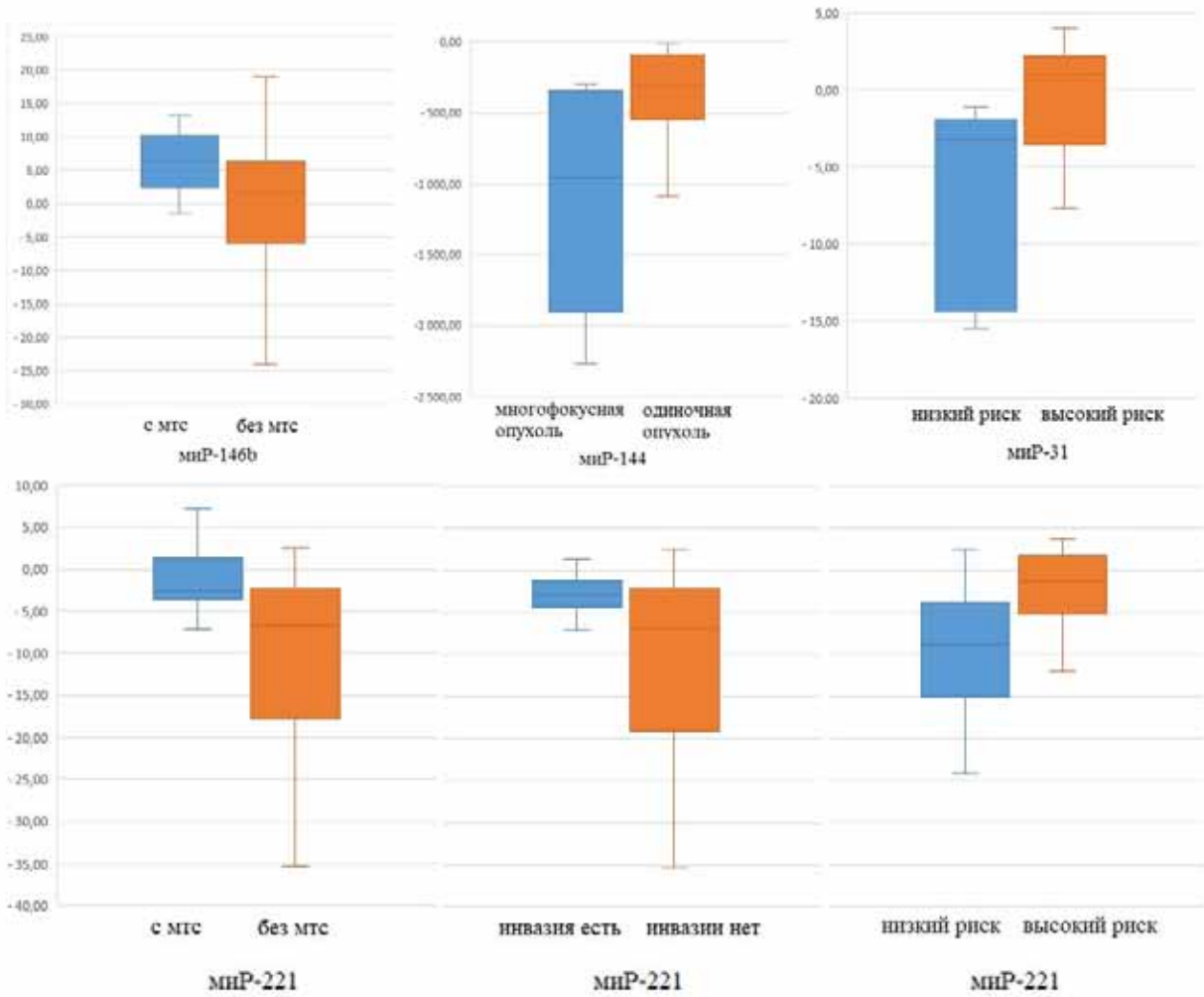


Рис. 1. Уровни экспрессии микроРНК в сравниваемых группах

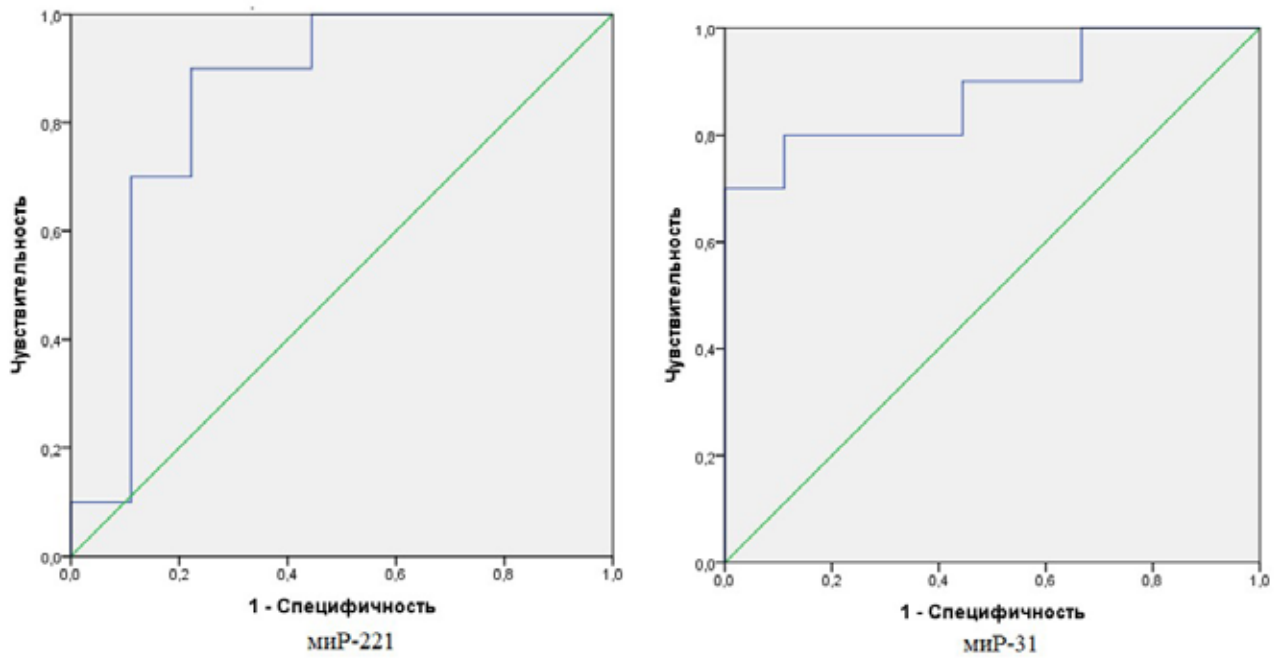


Рис. 2. ROC-анализ миР-221 и миР-31

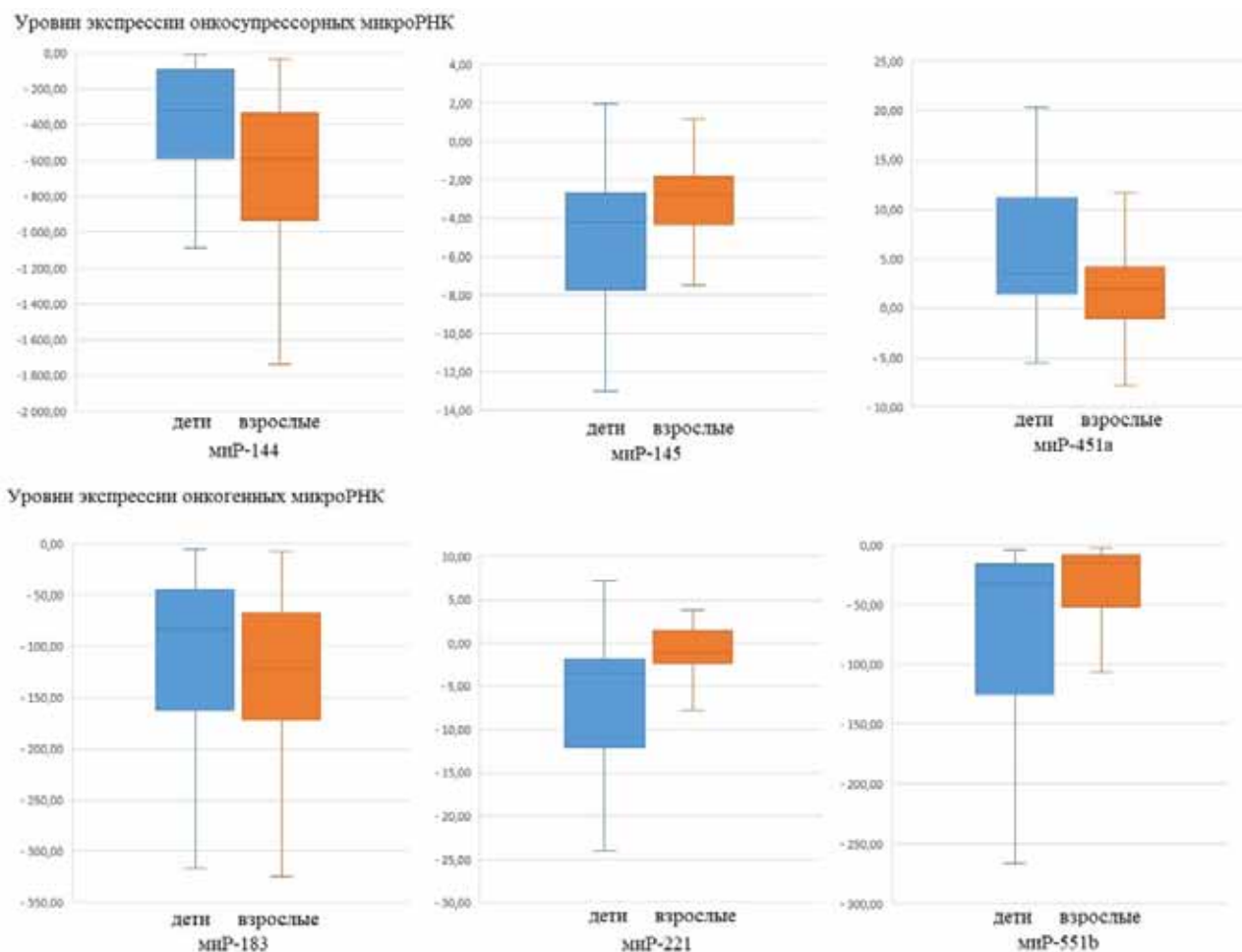


Рис. 3. Уровни экспрессии микроРНК у детей и взрослых, больных ПРЦЖ

В ходе ROC — анализа и построения характеристических кривых для miR-221 площадь под кривой (AUC) составила 0,78. Наибольшая чувствительность и специфичность, исходя из данных кривых, соответствовала значению её экспрессии — 3,6 (чувствительность — 90%, специфичность — 78%). Для miR-31 AUC составила 0,88, при значении её экспрессии более -1,8, чувствительность и специфичность составили 80% и 89% соответственно.

Проведено сравнение уровней экспрессии микроРНК у детей с контрольной группой взрослых больных ПРЦЖ (рис. 3.).

Экспрессия онкосупрессорной miR-145 оказалась статистически выше у взрослых, чем у детей, больных ПРЦЖ (Me у детей -4,2[-7,6; -2,7], Me у взрослых -2,7[-4,3; -1,8],  $p=0,0002$ ). Другие онкосупрессорные микроРНК, напротив, были повышены у детей (miR-144 Me у детей -321[-583; -99], Me у взрослых -590[-932; -336],  $p=0,00001$ ; miR-451a Me у детей 3,5[1,4; 10,9], Me у взрослых -1,9[-1; 4,1],  $p=0,0005$ ).

Также разнонаправлены были и уровни экспрессии онкогенных микроРНК: miR-183 оказалась выше у детей, чем у взрослых (Me у детей

-83[-158; -45], Me у взрослых -121[-170; -67],  $p=0,008$ ), в то время, как miR-221 (Me у детей -3,5[-11,4; -1,9], Me у взрослых -1 [-2,3; 1,5],  $p=0,000001$ ) и miR-551b (Me у детей -32[-119; -17], Me у взрослых -14[-51; -9],  $p=0,002$ ) были выше у взрослых.

### Обсуждение

В публикациях последних лет оценка влияния мутационного статуса гена *BRAF* на клиническое поведение ПРЦЖ у детей неоднозначна и противоречива. Так, в исследовании F. Galuppi и соавт. (2019) [18], частота этой мутации в детской популяции достигает 16% случаев, но её связи с риском рецидива ПРЦЖ авторы не обнаружили. Что согласуется с результатами нашего исследования в котором мутация *BRAF* обнаружена у 20,4% детей с ПРЦЖ. При этом, ни у одного из 10 детей с высоким риском рецидива ПРЦЖ, мутации *BRAF* не обнаружено.

Неудачи с использованием мутации *BRAF* в качестве маркера агрессивных форм ПРЦЖ заставили ученых искать новые генетические маркеры. Уже выявлено большое количество

микроРНК как с онкогенной, так и с онкосупрессорной функцией [16, 19, 20], которые коррелируют с такими признаками агрессивности опухоли, как экстратиреоидный рост, метастазирование в лимфатические узлы, отдаленные метастазы и рецидивы заболевания. Предварительные результаты, полученные авторами, указывают на большой потенциал отдельных микроРНК в прогнозе риска рецидива ПРЦЖ. При этом исследований, оценивающих роль микроРНК в онкогенезе ПРЦЖ у детей крайне мало. В одном из них Т. Franco и соавт. выявили сильную зависимость повышенной экспрессии 5 микроРНК с экстратиреоидным ростом опухоли и регионарным метастазированием [21].

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что экспрессия двух микроРНК (миР-31 и -221) была ассоциирована с высоким риском рецидива ПРЦЖ у детей, а миР-144 и миР-146b — с многофокусным ростом и наличием регионарных метастазов соответственно.

ПРЦЖ у детей характеризуется более агрессивным биологическим поведением по сравнению с карциномами взрослых: экстратиреоидным распространением, мультицентричным ростом опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах шеи [4,5]. Поэтому, логично было предположить, что уровни экспрессии онкогенных микроРНК у них должны быть выше, а онкосупрессорных ниже, чем у взрослых. Мы получили противоположные результаты. Содержание двух онкогенных микроРНК миР-221 и миР-551b в гистологических препаратах наоборот, оказалось выше у взрослых, а онкосупрессорных миР-144 и миР-451a было выше у детей. Чтобы ответить на эту загадку необходимо получить экспериментальное подтверждение участия этих микроРНК в онкогенезе рака щитовидной железы как у детей, так и у взрослых. Мы можем лишь предположить, что в детском возрасте, есть некие защитные механизмы, способные подавлять онкогенные и активировать онкосупрессорные функции организма.

### Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают данные, ранее полученные у взрослых, свидетельствующие о том, что мутация BRAF не может быть использована в качестве маркера агрессивности ПРЦЖ и подтверждают необходимость дальнейшего поиска таких прогностических маркеров. Полученные нами данные указывают на то, что такими маркерами могут стать некоторые посттранскрипционные микроРНК обладающие онкогенными или онкосупрессорными функциями. Есть все основания полагать, что в будущем молекулярно-генетическое тестирование не только после-

операционного гистологического, но и дооперационного цитологического материала узловых образований щитовидной железы, позволит прогнозировать «клиническое поведение» опухоли и персонализировать лечебную тактику у детей с ПРЦЖ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Diesen DL, Skinner MA. Pediatric thyroid cancer: Seminars in pediatric surgery // Elsevier. 2012;44-50.
2. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA et al. Pediatric thyroid carcinoma: Incidence and outcomes in 1753 patients // J Surg Res. 2009;156:167-72.
3. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines // Semin Nucl Med. 2016;46(2):147-64.
4. Chan CM, Young J, Prager J et al. Pediatric Thyroid Cancer // Adv Pediatr. 2017;64(1):171-90.
5. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D. Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease? // Hormones (Athens). 2007;6(3):200-9.
6. Клинические рекомендации. Рак щитовидной железы. Год утверждения 2020. Возрастная категория: Дети. ID: KP74/1 <https://doi.org/10.26907/2542-0260.2020.74.1>
7. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008 // World J. Surg. 2010;34:1192-1202.
8. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients // Br J Cancer. 2003;89:1638-1644.
9. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer // J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:504-515.
10. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ et al: Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on pediatric thyroid cancer // Thyroid. 2015;25:716-759.
11. Tracy ET, Roman SA. Current management of pediatric thyroid disease and differentiated thyroid cancer // Current opinion in oncology. 2016;28:37-42.
12. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е. и др. Влияние мутации BRAF на клинико-патологические проявления папиллярного рака щитовидной железы // Таврический Медико-биологический вестник. 2020;23(2):85-92.
13. Yan C, Huang M, Li X, Wang T, Ling R. Relationship between BRAF V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma // Endocr Connect. 2019;8(7):988-996. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0246>
14. Ma H, Wang R, Fang J et al. A meta-analysis evaluating the relationship between B-type Raf kinase mutation and

- cervical lymphatic metastasis in papillary thyroid cancer // *Medicine* (Baltimore). 2020;99(5):e18917. [https://doi: 10.1097/MD.00000000000018917](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018917)
15. Mansoori B, Mohammadi A, Shirjang S, Baradaran B. Micro-RNAs: The new potential biomarkers in cancer diagnosis, prognosis and cancer therapy // *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)*. 2015;61:1–10.
  16. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е. и др. Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований // *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):93–100.
  17. Acibucu F, Dökmetaş HS, Tutar Y et al. Correlations between the expression levels of micro-RNA146b, 221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2014;122:137–143. [https://doi: 10.1055/s-0034-1367025](https://doi.org/10.1055/s-0034-1367025).
  18. Galuppini F, Vianello F, Censi S et al. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Genetic and Clinical Scenario // *Front. Endocrinol*. 2019;10:552. [https://doi: 10.3389/fendo.2019.00552](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00552)
  19. He H et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma // *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(52):19075–19,080. [https://doi: 10.1073/pnas.0509603102](https://doi.org/10.1073/pnas.0509603102)
  20. Pallante P, Visone R, Ferracin M et al. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas // *Endocr Rel at Cancer*. 2006;13:497–508. [https://doi: 10.1677/erc.1.01209](https://doi.org/10.1677/erc.1.01209)
  21. Franco AT, Labourier E, Ablordeppey KK et al. miRNA expression can classify pediatric thyroid lesions and increases the diagnostic yield of mutation testing // *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun;67(6):e28276. [https://doi: 10.1002/pbc.28276](https://doi.org/10.1002/pbc.28276). Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196952

*S.V. Sergiyko<sup>1</sup>, S.A. Lukyanov<sup>1</sup>, S.E. Titov<sup>2, 3, 4</sup>,  
Yu.A. Veryaskin<sup>2, 3</sup>, A.F. Romanchishen<sup>6</sup>,  
A.V. Gostimskiy<sup>5</sup>, E.L. Kazachkov<sup>1</sup>, I.A. Pasternak<sup>1</sup>*

### **Prognostic possibilities of molecular genetic testing for assessing the risk of recurrence of papillary thyroid cancer in children**

<sup>1</sup> South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> Institute of molecular and cell biology of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Novosibirsk State University, Russia

<sup>4</sup> JSC "Vector-best", Novosibirsk, Russia

<sup>5</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

<sup>6</sup> Saint Petersburg State University", Russia

The assessment of aggressiveness and risk of death in papillary thyroid cancer in children is currently based on clinical criteria. To ensure a more accurate risk stratification, new criteria and various molecular genetic markers are constantly being sought. The article studied the dependence of the clinical and pathological manifestations of papillary thyroid cancer in children on the level of expression of various microRNAs and the presence of the BRAF mutation. It was found that the BRAF mutation was present in 20.4% of cases, while the dependence of the clinical behavior of cancer on the BRAF mutation was not established. Of the 14 microRNAs studied, statistical differences were obtained for oncogenic miR-146b, -221, -31, and oncosuppressive miR-144, which correlated with signs such as extrathyroid tumor growth, multi-focus, and metastasis to the neck lymph nodes.

**Key words:** papillary thyroid cancer, BRAF mutation, relapse risk stratification, microRNA

Поступила в редакцию 13.03.2021 г.