

М. А. Мусульманова^{1*}, Л. А. Пак², А. М. Рахманкулова¹, Ж. Б. Мусажанова³, А. Бауржан⁴,
С. О. Болсынбекова², А. А. Дюсупов¹, С. З. Танатаров⁴, Л. Т. Зейнелова⁴, Х. Т. Умурзаков⁵

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

¹НАО «Медицинский университет Семей» (071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²Национальный научный онкологический центр (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Керей и Жанибек хандар, 3/2; e-mail: nntsot@mail.ru)

³Казахский национальный университет им. Аль-Фараби (050040, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71; e-mail: info@kaznu.edu.kz)

⁴Центр ядерной медицины и онкологии (071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Кутжанова, 3; e-mail: mail@semeyonko.kz)

⁵Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (050022, Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Абая, 91; e-mail: kazoncology2012@gmail.com)

***Мадина Азиятовна Мусульманова** – НАО «Медицинский университет Семей»; 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103; e-mail: 87madina87@mail.ru

Цель. Оценить клинико-патологические и молекулярные факторы, ассоциированные с рецидивом папиллярного рака щитовидной железы у подростков и молодых взрослых пациентов.

Материалы и методы. Дизайн исследования – мультицентровое ретроспективное исследование. В исследование были включены 246 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, разделенных на две возрастные группы: подростки и молодые взрослые (15 – 39 лет) и пациенты старше 39 лет.

Результаты и обсуждение. У подростков и молодых взрослых отмечались большой размер первичной опухоли, более высокая частота метастазов в лимфатические узлы (43,8 против 23,4%; $p=0,007$) и рецидивов (8,9 против 2,0%; $p=0,035$). Мутация BRAF V600E встречалась реже у подростков и молодых взрослых (52,6 против 76,1%; $p=0,001$). В группе подростков и молодых взрослых рецидив был ассоциирован с метастазами в лимфатические узлы, более высокой категорией Т, мутацией TERT-р и сочетанием BRAF V600E/TERT-р.

Выводы. Результаты свидетельствуют, что у подростков и молодых взрослых папиллярный рак щитовидной железы характеризуется более агрессивным локорегионарным течением, что обосновывает необходимость комплексной клинико-молекулярной оценки риска рецидива.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы; подростки и молодые взрослые; рецидив; стратификация риска; TERTp

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием эндокринной системы, при этом на долю папиллярной формы (ПРЩЖ) приходится до 85% всех диагностируемых случаев. Несмотря на благоприятный прогноз, заболеваемость раком щитовидной железы продолжает увеличиваться во многих странах мира [1, 2]. Особое значение данная тенденция приобретает среди подростков и молодых взрослых (ПМВ) с ПРЩЖ. Согласно анализу Global Burden of Disease 2021, число новых случаев рака щитовидной железы среди молодых взрослых пациентов во всем мире увеличилось на 150% (с 19 268 случаев в 1990 г.

до 48 203 в 2021 г.), причем у женщин уровень заболеваемости в три раза выше, чем у мужчин [1].

Несмотря на высокую общую выживаемость пациентов молодого возраста, развитие рецидива заболевания остается одной из основных проблем при ПРЩЖ [3, 4]. Риск рецидива заболевания определяется совокупностью клинических и морфологических характеристик, включая размер и распространенность первичной опухоли, экстрагистереоидную инвазию, лимфоваскулярную инвазию, наличие и распространенность метастатического поражения лимфатических узлов, а также молекулярный профиль опухоли [5].

Одним из наиболее распространенных молекулярных изменений при ПРЩЖ является на-

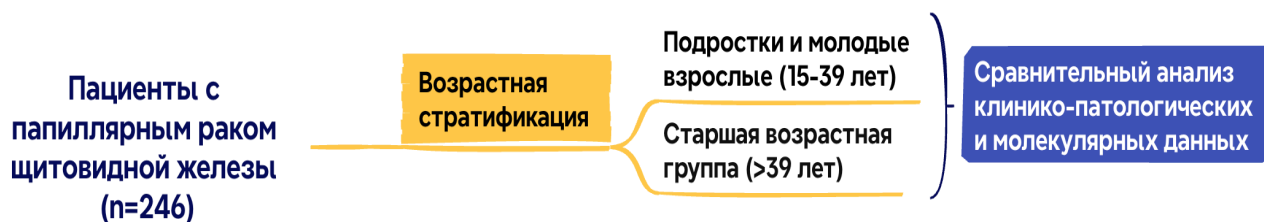


Рисунок 1 – Схема распределения пациентов с ПРЩЖ по возрастным группам

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинико-патологических и молекулярных особенностей ПРЩЖ по группам

Показатель	Группа		p
	I	II	
Медиана размера опухоли, мм (МКР)	19,5 [14,0 – 30,0]	15,0 [10,0 – 20,0]	0,024
Размер опухоли >20 мм	31/80 (38,8%)	37/165 (22,4%)	0,012
Метастазы в лимфатические узлы	28/64 (43,8%)	29/124 (23,4%)	0,007
Рецидив	7/79 (8,9%)	3/150 (2,0%)	0,035
BRAF	41/78 (52,6%)	124/163 (76,1%)	0,001
TERT-p	4/75 (5,3%)	12/155 (7,7%)	0,591
BRAF/TERT-p	3/36 (8,3%)	9/43 (20,9%)	0,207

Примечание: МКР – межквартильный размах; BRAF – мутация BRAF V600E независимо от наличия мутации промотора TERT; TERT-p – мутация промотора TERT независимо от статуса BRAF V600E; BRAF/TERT-p – сочетание мутации BRAF V600E и мутации промотора TERT

личие мутации BRAF V600E и мутации промотора гена TERT (TERTp). Активация теломеразы способствует поддержанию длины теломер и приобретению опухолевыми клетками потенциала неограниченной пролиферации.

Комплексная оценка традиционных клинико-патологических факторов совместно с молекулярными маркерами BRAFV600E и TERTp может способствовать более точной стратификации риска рецидива ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых [6, 7]. Изучение этих взаимосвязей в Казахстанской популяции представляется особенно актуальным ввиду недостаточной представленности Центральной Азии в международных исследованиях и потенциальных региональных особенностей молекулярного профиля ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых пациентов.

Цель исследования – оценить клинико-патологические и молекулярные факторы, ассоциированные с рецидивом ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мультицентровое ретроспективное исследование было проведено среди пациентов с подтвержденным диагнозом ПРЩЖ. Для проведения анализа были использованы клинико-патологические и молекулярные данные, которые были получены из образцов опухолевой ткани 246 пациентов. Образцы были собраны за период 2016 – 2020 гг.

из трех онкологических больниц Республики Казахстан: Казахстанский национальный исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы), Центр ядерной медицины и онкологии УЗ Области Абай (г. Семей) и Многопрофильный центр онкологии и хирургии (г. Усть-Каменогорск). Статистический анализ был проведен с использованием программы R software (версия 4.5.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены данные клинико-патологического и молекулярного исследования 246 пациентов с ПРЩЖ. Пациенты были распределены на две возрастные группы: I – подростки и молодые взрослые (ПМВ) в возрасте 15 – 39 лет; II – пациенты старшей возрастной группы (>39 лет).

Клинико-патологические и молекулярные характеристики пациентов подросткового и молодого взрослого возраста и пациентов старшей возрастной группы

Несмотря на более молодой возраст, у пациентов группы I отмечались признаки более агрессивного локального течения заболевания по сравнению с пациентами группы II. Медиана размера опухоли у пациентов группы I была статистически значимо больше и составила 19,5 мм [14,0 – 30,0] против 15,0 мм [10,0 – 20,0] у пациентов группы II (p=0,024). Аналогично, опухоли размером более 20 мм статистически значимо чаще выявлялись в группе I: 38,8% против 22,4% соответственно (p=0,012) (табл. 1).

Таблица 2 – Клинико-патологические и молекулярные характеристики, ассоциированные с развитием рецидива у пациентов группы I

Показатель	С рецидивом	Без рецидива	p
Мужской пол	3/7 (42,9%)	10/72 (13,9%)	0,083
Медиана размера опухоли, мм (МКР)	22,0 [17,5 – 37,5]	17,5 [12,8 – 30,0]	0,161
Размер опухоли >20 мм	4/7 (57,1%)	26/72 (36,1%)	0,417
Метастазы в лимфатические узлы	6/7 (85,7%)	21/56 (37,5%)	0,036
Патологическая категория Т	2,0 [2,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	0,018
BRAF	4/7 (57,1%)	37/70 (52,9%)	1,000
TERT-p	3/7 (42,9%)	1/67 (1,5%)	0,002
BRAF/TERT-p	2/4 (50,0%)	1/31 (3,2%)	0,029
Ki-67, %, медиана (МКР)	3,0 [1,0 – 9,0]	4,0 [3,0 – 7,0]	0,525
Аутоиммунный тиреоидит	1/6 (16,7%)	16/28 (57,1%)	0,175
Сосудистая инвазия	0/6 (0,0%)	18/71 (25,4%)	0,326

Примечание: МКР – межквартильный размах; патологическая категория Т – категория первичной опухоли в соответствии с классификацией TNM; BRAF – мутация BRAF V600E независимо от статуса TERT-p; TERT-p – мутация промотора TERT независимо от статуса BRAF V600E; BRAF/TERT-p – сочетание мутации BRAF V600E и мутации промотора TERT; Ki-67 – индекс пролиферативной активности Ki-67; АИТ – аутоиммунный тиреоидит

Метастатическое поражение лимфатических узлов у пациентов группы I выявлялось почти в два раза чаще, чем у пациентов группы II (43,8% против 23,4%; $p=0,007$). Рецидив заболевания также наблюдался более чем в четыре раза чаще среди пациентов группы I: 8,9% против 2,0% соответственно ($p=0,035$).

Клинико-патологические и молекулярные предикторы рецидива у пациентов подросткового и молодого взрослого возраста

С целью выявления факторов, ассоциированных с развитием рецидива у пациентов молодого возраста, были сопоставлены клинико-патологические и молекулярные характеристики пациентов с рецидивом и без рецидива в группе I (табл. 2).

У пациентов группы I с рецидивом заболевания отмечались признаки более распространенного местно-регионарного опухолевого процесса по сравнению с пациентами без рецидива. Метастазы в лимфатические узлы выявлялись у 85,7% пациентов с рецидивом и у 37,5% пациентов без рецидива ($p=0,036$). Кроме того, у пациентов с рецидивом отмечалась статистически значимо более высокая патологическая категория Т ($p=0,018$).

Среди молекулярных маркеров наиболее выраженная ассоциация с рецидивом была выявлена для мутаций промотора TERT: они определялись у 42,9% пациентов с рецидивом и только у 1,5% пациентов без рецидива ($p=0,002$). Сочетание мутаций BRAF V600E и TERT-p также встречалось статистически значимо чаще у пациентов с рецидивом заболевания (50,0% против 3,2%; $p=0,029$).

В то же время наличие изолированной мутации BRAF V600E не позволяло дифференцировать пациентов с рецидивом и без рецидива

(57,1% против 52,9%; $p=1,000$). Мужской пол и размер опухоли более 20 мм несколько чаще отмечались у пациентов с рецидивом, однако различия не достигали статистической значимости. Статистически значимых ассоциаций с индексом Ki-67, аутоиммунным тиреоидитом и сосудистой инвазией также выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о значительных возрастных различиях в клинико-патологических и молекулярных характеристиках папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). Несмотря на более молодой возраст, у подростков и молодых взрослых наблюдалось более выраженное локорегиональное распространение заболевания: медиана размера первичной опухоли была статистически значимо выше, опухоли размером более 20 мм встречались чаще, а частота метастазов в лимфатические узлы была почти в два раза выше, чем у пациентов старшего возраста. Эти характеристики указывают на то, что молодой возраст при папиллярном раке щитовидной железы, несмотря на его традиционно благоприятную прогностическую роль в отношении выживаемости, связанной с опухолью, не исключает клинически более агрессивного локально-регионарного течения заболевания.

Нужно отметить, что наши данные согласуются с результатами исследования V. P. T. Nguyen и др., в котором было проанализировано 1 677 пациентов с ПРЩЖ, в том числе 400 пациентов в возрасте от 15 до 39 лет. У пациентов с ПРЩЖ статистически значимо чаще наблюдались опухоли размером более 2 см (27,0% против 18,9%), лимфатическая инвазия, а также клинически выявля-

емые и морфологически подтвержденные метастазы в регионарные лимфатические узлы. Авторы также отметили значимые возрастные различия в молекулярном профиле опухолей. Таким образом, сочетание большего размера первичной опухоли и более высокой частоты метастазирования в лимфатические узлы, наблюдаемое в исследовании, согласуется с данными крупной когорты пациентов той же возрастной категории [2].

Аналогичные результаты были получены L. Wang и др. при сравнении 463 пациентов с ПМБ и ПРЩЖ и 489 пациентов в возрасте старше 39 лет. У более молодых пациентов отмечались большие размеры первичной опухоли, более высокая частота инвазии в капсулу щитовидной железы, метастазы в центральные лимфатические узлы, а также большее количество пораженных центральных лимфатических узлов. Авторы пришли к выводу, что ПРЩЖ при ПМБ имеет более выраженную склонность к инвазии первичной опухоли и метастазированию в шейные лимфатические узлы [5]. Этот результат согласуется с результатами проведенного исследования, согласно которым метастазы в лимфатические узлы были выявлены у 43,8% пациентов с ПМБ по сравнению с 23,4% пациентов в старшей возрастной группе ($p=0,007$).

Однако важно проводить различие между локально-региональной агрессивностью ПРЩЖ и ее влиянием на долгосрочный прогноз. У молодых пациентов более высокая частота поражения регионарных лимфатических узлов не обязательно сопровождается пропорциональным увеличением опухолеспецифической смертности. Кроме того, данные недавних исследований указывают на нелинейную зависимость между возрастом и риском рецидива. Н. Huang и др., проведя анализ обширной когорты пациентов с ПРЩЖ, продемонстрировали U-образную зависимость между возрастом на момент постановки диагноза и вероятностью рецидива, причем неблагоприятные показатели выживаемости без рецидива наблюдались не только в старших, но и в самых молодых возрастных группах [8].

При внутригрупповом анализе ПМБ наиболее выраженные клиничко-патологические различия между пациентами с рецидивом и без него были связаны с распространенностью первичного опухолевого процесса. Метастазы в лимфатические узлы наблюдались у 85,7% пациентов с рецидивом по сравнению с 37,5% пациентов без рецидива ($p=0,036$), а патологическая категория Т была статистически значимо выше в группе с рецидивом ($p=0,018$). Эти данные подтверждают прогностическое значение регионарных метастазов у молодых пациентов с ПРЩЖ. В исследовании М. Tian и др., посвященном детям, подросткам и молодым взрослым, наличие метастазов в лимфатических узлах являлось независимым

фактором риска послеоперационного рецидива ($\text{Exp}[B] = 6,818$; $p=0,009$). Более того, наличие метастазов, поражение пяти и более лимфатических узлов, а также их латеральная локализация были связаны с худшей выживаемостью без рецидива [9]. Таким образом, наличие метастазов и степень поражения регионарного лимфатического коллектора могут иметь принципиальное значение для оценки риска рецидива у молодых пациентов.

Наиболее значимые различия между пациентами с рецидивирующим и нерецидивирующим ПРЩЖ в нашем исследовании были выявлены при анализе TERT-р. Мутации промотора TERT были обнаружены у 42,9% пациентов с рецидивом и лишь у 1,5% пациентов без рецидива ($p=0,002$). Несмотря на небольшое абсолютное число TERT-р-положительных опухолей, масштаб различий указывает на высокую потенциальную прогностическую значимость этого молекулярного события в исследуемой группе. Эта картина согласуется с современными данными о неблагоприятном прогностическом значении мутаций промотора TERT при ПРЩЖ. В исследовании М. J. Kim и др., которое охватило более 10 000 пациентов с доступными данными молекулярного профилирования, TERT-р встречался редко; однако его наличие ассоциировалось с более низкой частотой положительного ответа на лечение, более высокой частотой структурно неполного ответа, рецидивами и худшей выживаемостью без прогрессирования заболевания. Связь с неблагоприятным исходом сохранялась даже после сопоставления пациентов на основе исходных клиничко-патологических характеристик [10]. Таким образом, низкая распространенность TERT-р в общей популяции пациентов с ПРЩЖ не исключает его высокой прогностической ценности у отдельных пациентов.

В проведенном исследовании была выявлена ещё более выраженная связь при сочетании мутаций BRAF V600E и TERT-р: двойная мутация была обнаружена у 50,0% пациентов с ПМБ, у которых наблюдался рецидив, и лишь у 3,2% пациентов без рецидива ($p=0,029$). Современные данные подтверждают неблагоприятное биологическое значение сочетания этих молекулярных изменений. С. Deng и др. в ходе анализа 756 пациентов показали, что опухоли с одновременным наличием мутаций BRAF V600E и TERT-р характеризовались большими размерами, значительно более высокой частотой экстрагитреоидного распространения, высокой метастатической нагрузкой на лимфатические узлы и значительно худшей выживаемостью без рецидива. Более того, статус двойной мутации оказался самым сильным независимым фактором, связанным с внещитовидным распространением и массивным поражением регионарных лимфатических узлов [7].

Анализ выявил характерные клинические и молекулярные особенности ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых. Полученные данные подтверждают целесообразность комплексной оценки клинических, патологических и молекулярных характеристик ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых пациентов и обосновывают необходимость дальнейшего изучения TERT-р в качестве потенциального маркера неблагоприятного течения заболевания в этой возрастной группе.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного анализа можно заключить, что у подростков и молодых взрослых ПРЩЖ характеризовался более выраженным локально-региональным распространением и более высокой частотой рецидивов по сравнению с пациентами старшего возраста. Наиболее значимыми предикторами рецидива были метастазы в лимфатические узлы, более высокая категория T, мутация промотора TERT и комбинация BRAF V600E/TERT-р, тогда как сама по себе мутация BRAF V600E не была связана с рецидивом. Эти данные подтверждают целесообразность применения комплексной клинической и молекулярной стратификации риска у подростков и молодых взрослых пациентов.

Вклад авторов:

М. А. Мусульманова, Л. А. Пак, Ж. Б. Мусажанова – концепция и дизайн исследования.

А. М. Рахманкулова, А. Бауржан, С. З. Танатаров, Л. Т. Зейнелова – сбор и обработка материала.

Ж. Б. Мусажанова – статистическая обработка

М. А. Мусульманова, А. М. Рахманкулова, С. О. Болсынбекова, А. А. Дюсупов – написание текста.

А. А. Дюсупов, Л. А. Пак, С. З. Танатаров, Х. Т. Умурзаков – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Этические вопросы:

Проведение исследования было одобрено Локальной этической комиссией НАО «Медицинский университет Семей» (выписка из протокола заседания №46 от 10 марта 2022 г.). Перед поступлением в стационар пациенты подписывали письменное «Информированное согласие пациента» на обезличенное распространение его медицинской информации.

Источник финансирования:

Исследование было выполнено при финансовой поддержке Института Атомной Бомбардировки при Университете Нагасаки и Программы

сетевого центра совместного использования и исследований в области медицины радиационных катастроф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jia M.J., Wang S., Li Y., Liu X.N., Jiang F., Li H.L. Global burden of thyroid cancer among adolescents and young adults, 1990-2021, and projections to 2050: an analysis based on the GBD 2021. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1503144. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1503144>

2. Nguyen V.P.T., Kurohama H., Akazawa Y., Nguyen T.N.A., Matsuda K., Matsuoka Y., Mussazhanova Z., Yokota K., Satoh S., Yamashita H., Nguyen T.N., Sailaubekova Y., Nakashima M. Clinicopathological and molecular characteristics of papillary thyroid carcinoma in adolescent and young adult patients. *Endocr. J.* 2025; 72 (2): 221-227. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ24-0504>

3. Guo K., Qian K., Shi Y., Sun T., Chen L., Mei D., Dong K., Gu S., Liu J., Lv Z., Wang Z. Clinical and Molecular Characterizations of Papillary Thyroid Cancer in Children and Young Adults: A Multicenter Retrospective Study. *Thyroid*. 2021; 31 (11): 1693-1706. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0003>

4. Gui Y., Huang D., Hou Y., Wei X., Zhang J., Wang J. Predictive Factors for Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. *Front Oncol.* 2022; 12: 833775. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.833775>

5. Wang L., Zheng Y., Ye Y., Jiang Z., Lu J., Chen G. Association between different regional lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma in adolescents and young adults. *Oncol. Lett.* 2024; 27 (5): 204. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14337>

6. Staubitz J.I., Müller C., Heymans A., Merten C., Roos B., Poplawski A., Ludt A., Strobl S., Springer E., Schad A., Roth W., Musholt T.J., Hartmann N. Approach to risk stratification for papillary thyroid carcinoma based on molecular profiling: institutional analysis. *BJS Open*. 2023; 7 (3): zrad029. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrad029>

7. Deng C., Cao Y., Deng Y., Chun L., Xinliang S. Preoperative Co-Mutation of BRAF^{V600E} and TERT Promoter Predicts Tumor Aggressiveness and Recurrence-Free Survival in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Med.* 2026; 15 (6): e72029. <https://doi.org/10.1002/cam4.72029>

8. Huang H., Liu Y., Yan D., Liu W., Liu S. The U-shaped association between age at diagnosis and recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma: A retrospective single-institution cohort study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2024; 50 (11): 108626. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108626>

9. Tian M., Wan X., Hu C., Zhi J., Hu L., Ruan X., Gao M., Zhao J., Zheng X. Risk factors for postoperative recurrence of thyroid cancer patients in children, adolescents, and young adults. *Transl. Pediatr.* 2026; 15 (3): 69. <https://doi.org/10.21037/tp-2025-1-871>

10. Kim M.J., Kim D., Lee H.S., Park S.H., Kim E.J., Kim J.K., Kang S.W., Lee J., Jeong J.J., Chung W.Y., Nam K.H. Value of TERT promoter mutations for early outcomes in papillary thyroid cancer. *Endo-*

cr. Relat. Cancer. 2026; 33 (8): e250424. <https://doi.org/10.1530/ERC-25-0424>

TRANSLITERATION

1. Jia M.J., Wang S., Li Y., Liu X.N., Jiang F., Li H.L. Global burden of thyroid cancer among adolescents and young adults, 1990-2021, and projections to 2050: an analysis based on the GBD 2021. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1503144. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1503144>
2. Nguyen V.P.T., Kurohama H., Akazawa Y., Nguyen T.N.A., Matsuda K., Matsuoka Y., Mussazhanova Z., Yokota K., Satoh S., Yamashita H., Nguyen T.N., Sailaubekova Y., Nakashima M. Clinicopathological and molecular characteristics of papillary thyroid carcinoma in adolescent and young adult patients. *Endocr. J.* 2025; 72 (2): 221-227. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ24-0504>
3. Guo K., Qian K., Shi Y., Sun T., Chen L., Mei D., Dong K., Gu S., Liu J., Lv Z., Wang Z. Clinical and Molecular Characterizations of Papillary Thyroid Cancer in Children and Young Adults: A Multicenter Retrospective Study. *Thyroid*. 2021; 31 (11): 1693-1706. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0003>
4. Gui Y., Huang D., Hou Y., Wei X., Zhang J., Wang J. Predictive Factors for Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. *Front Oncol.* 2022; 12: 833775. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.833775>
5. Wang L., Zheng Y., Ye Y., Jiang Z., Lu J., Chen G. Association between different regional lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma in adolescents and young adults. *Oncol. Lett.* 2024; 27 (5): 204. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14337>

6. Staubitz J.I., Müller C., Heymans A., Merten C., Roos B., Poplawski A., Ludt A., Strobl S., Springer E., Schad A., Roth W., Musholt T.J., Hartmann N. Approach to risk stratification for papillary thyroid carcinoma based on molecular profiling: institutional analysis. *BJS Open*. 2023; 7 (3): zrad029. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrad029>

7. Deng C., Cao Y., Deng Y., Chun L., Xinliang S. Preoperative Co-Mutation of BRAF^{V600E} and TERT Promoter Predicts Tumor Aggressiveness and Recurrence-Free Survival in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Med.* 2026; 15 (6): e72029. <https://doi.org/10.1002/cam4.72029>

8. Huang H., Liu Y., Yan D., Liu W., Liu S. The U-shaped association between age at diagnosis and recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma: A retrospective single-institution cohort study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2024; 50 (11): 108626. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108626>

9. Tian M., Wan X., Hu C., Zhi J., Hu L., Ruan X., Gao M., Zhao J., Zheng X. Risk factors for postoperative recurrence of thyroid cancer patients in children, adolescents, and young adults. *Transl. Pediatr.* 2026; 15 (3): 69. <https://doi.org/10.21037/tp-2025-1-871>

10. Kim M.J., Kim D., Lee H.S., Park S.H., Kim E.J., Kim J.K., Kang S.W., Lee J., Jeong J.J., Chung W.Y., Nam K.H. Value of TERT promoter mutations for early outcomes in papillary thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2026; 33 (8): e250424. <https://doi.org/10.1530/ERC-25-0424>

Поступила 21.01.2026

Направлена на доработку 18.02.2026

Принята 15.03.2026

Опубликована online 30.09.2026

M. A. Mussulmanova^{1*}, L. A. Pak², A. M. Rakhmankulova¹, Zh. B. Mussazhanova³, A. Baurzhan⁴, S. O. Bolsynbekova², A. A. Dyussupov¹, S. Z. Tanatarov⁴, L. T. Zeynelova⁴, Kh. T. Umurzakov⁵

CLINICAL, PATHOLOGICAL AND MOLECULAR PREDICTORS OF RECURRENCE IN PAPILLARY THYROID CANCER IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

¹NC JSC «Semey Medical University» (071400, Republic of Kazakhstan, Semey c., Abay str., 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²National Research Oncology Center (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kerey and Zhanibek khans str., 3/2; e-mail: nnstot@mail.ru)

³Al-Farabi Kazakh National University (050040, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Al-Farabi ave., 71; e-mail: info@kaznu.edu.kz)

⁴Center for Nuclear Medicine and Oncology (071400, Republic of Kazakhstan, Semey c., Kutzhanov str., 3; e-mail: mail@semeyonko.kz)

⁵Kazakh Institute of Oncology and Radiology (050022, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Abai ave., 91; e-mail: kazoncology2012@gmail.com)

*Madina Aziyatovna Mussulmanova – NC JSC «Semey Medical University»; 071400, Republic of Kazakhstan, Semey c., Abay str., 103; e-mail: 87madina87@mail.ru

Aim. To evaluate the clinical, pathological and molecular factors associated with recurrence of papillary thyroid carcinoma in adolescents and young adults.

Materials and methods. The study design was a multicentre retrospective study. The study included 246 patients with papillary thyroid carcinoma, divided into two age groups: adolescents and young adults (aged 15 – 39 years) and patients over 39 years of age.

Results and discussion. Adolescents and young adults were found to have larger primary tumours, a

higher incidence of lymph node metastases (43.8% versus 23.4%; $p=0.007$) and a higher rate of recurrence (8.9% versus 2.0%; $p=0.035$). The BRAF V600E mutation was less common in adolescents and young adults (52.6% versus 76.1%; $p=0.001$). In the group of adolescents and young adults, recurrence was associated with lymph node metastases, a higher T stage, the TERT-p mutation, and the BRAF V600E/TERT-p combination.

Conclusions. The obtained results indicate that in adolescents and young adults, papillary thyroid carcinoma is characterized by a more aggressive locoregional course, which justifies the need for a comprehensive clinical and molecular assessment of the risk of relapse.

Key words: papillary thyroid carcinoma; adolescents and young adults; recurrence; risk stratification; TERTp

М. А. Мусульманова^{1*}, Л. А. Пак², А. М. Рахманкулова¹, Ж. Б. Мусажанова³, А. Бауржан⁴,
С. О. Болсынбекова², А. А. Дюсупов¹, С. З. Танатаров⁴, Л. Т. Зейнелова⁴, Х. Т. Умурзаков⁵

ЖАСӨСПІРІМДЕР МЕН ЖАС ЕРЕСЕКТЕРДЕГІ ПАПИЛЛЯРЛЫ ҚАЛҚАНША БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ РЕЦИДИВІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ, ПАТОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ ПРЕДИКТОРЛАРЫ

¹КеАҚ «Семей Медицина Университеті» (071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Абай к-сі, 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²Ұлттық ғылыми онкология орталығы (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Керей және Жәнібек хандар к-сі, 3/2; e-mail: nntsot@mail.ru)

³Өл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті (050040, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Өл-Фараби пр-сі, 71; e-mail: info@kaznu.edu.kz)

⁴Ядролық медицина және онкология орталығы (071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Құтжанов к-сі, 3; e-mail: mail@semeyonko.kz)

⁵Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (050022, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Абай даңғ., 91; e-mail: kazoncology2012@gmail.com)

***Мадина Азиятовна Мусульманова** – КеАҚ «Семей Медицина Университеті»; 071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Абай к-сі, 103; e-mail: 87madina87@mail.ru

Зерттеу мақсаты. Жасөспірімдер мен жас ересектерде папиллярлы қалқанша безінің қатерлі ісігінің қайталануымен байланысты клиникалық, патологиялық және молекулярлық факторларды бағалау.

Материалдар және әдістер. Зерттеу дизайны: көп орталықты ретроспективті зерттеу. Зерттеуге папиллярлы қалқанша безінің қатерлі ісігі бар 246 науқас енгізілді, олар екі жас тобына бөлінді: жасөспірімдер мен жас ересектер (15 – 39 жас) және 39 жастан асқан науқастар.

Нәтижелер және талқылау. Жасөспірімдер мен жас ересектерде бастапқы ісіктердің үлкен көлемі, лимфа түйіндеріне метастаз тарауының жиілігі жоғары (43,8% қарсы 23,4%; $p=0,007$) және рецидивтің пайда болу жиілігі жоғары (8,9% қарсы 2,0%; $p=0,035$) екені анықталды. BRAF V600E мутациясы жасөспірімдер мен жас ересектерде сирек кездесті (52,6% қарсы 76,1%; $p=0,001$). Жасөспірімдер мен жас ересектер тобында рецидив лимфа түйіндерінің метастаздарымен, жоғары Т сатысымен, TERTp мутациясымен және BRAF V600E/TERT-p комбинациясымен байланысты болды.

Қорытынды. Алынған нәтижелер жасөспірімдер мен жас ересектерде қалқанша безінің папиллярлы обыры агрессивті жергілікті аймақтық таралуға бейім ағыммен сипатталатынын көрсетеді, бұл рецидивтің пайда болу қаупін кешенді түрде клиникалық және молекулалық бағалау қажеттілігін негіздейді.

Кілт сөздер: папиллярлы қалқанша безінің қатерлі ісігі; жасөспірімдер мен жас ересектер; рецидив; тәуекелдерді стратификациялау; TERTp