

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 616-091
doi:10.18499/2225-7357-2022-11-2-70-77
3.3.2 – патологическая анатомия

Клинико-морфологические особенности опухолей щитовидной железы с мутациями в генах *NTRK*, *RAS*, *BRAF*, *RET*

М. Р. Савчук¹✉, И. Л. Плакса², Н. В. Швед³¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань, Россия²Ленинградский областной клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия³Цифровая патоморфологическая лаборатория ООО «UNIM», Москва, Россия

Аннотация. Несмотря на достаточно благоприятное клиническое течение опухолей щитовидной железы, актуальным остается вопрос своевременной и качественной диагностики. В связи с развитием персонализированного направления в медицине и появления препаратов, направленных на конкретные мутации, очень важным является их своевременное выявление. Врач-патоморфолог должен быть ориентирован на поиск определенных морфологических маркеров, которые позволяют предположить наличие тех или иных мутаций в клетках опухоли. Для сужения дифференциально-диагностического поиска важно знать механизмы развития ключевых мутаций, взаимоисключающие мутации, иметь информацию о клиническом течении заболевания. На основании этих данных следующим этапом станет более специфическая диагностика (иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы). На основании анализа данных литературы удалось выявить некоторые отличительные морфологические признаки, которые помогут патоморфологу предположить наличие той или иной мутации в опухоли. Для мутаций в генах *NTRK* такими признаками являются фолликулярный вариант папиллярного рака, ядерные псевдовключения, наличие онкоцитарного компонента, метастазы, отсутствие солидного компонента. Для предположения *RAS*-мутации следует обращать внимание на опухоли фолликулярного строения с агрессивным клиническим течением. Предположить наличие мутации в гене *RET* позволят молодой возраст пациента, метастазы в лимфатические узлы, рак щитовидной железы классического папиллярного строения. Для мутации *BRAF* характерны особенные клеточные изменения (псевдовключения в ядрах, присутствие пухлых клеток или клеток с серповидными ядрами) в раке щитовидной железы классического папиллярного строения.

Ключевые слова: *BRAF*, *RAS*, *NTRK*, *RET*, рак щитовидной железы**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Савчук М.Р., Плакса И.Л., Швед Н.В. Клинико-морфологические особенности опухолей щитовидной железы с мутациями в генах *NTRK*, *RAS*, *BRAF*, *RET* // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, №2. С. 70–77. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-2-70-77>

REVIEW ARTICLES

Review article

Clinical and morphological features of thyroid tumors with mutations in the *NTRK*, *RAS*, *BRAF*, *RET* genes

M. R. Savchuk¹✉, I. L. Plaksa², N. V. Shved³¹I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia²Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia³Digital Pathological Laboratory UNIM, Moscow, Russia

Abstract. Despite the rather favorable clinical course of thyroid tumors, the issue of timely and high-quality diagnosis is still relevant. Due to the development of personalized treatment in medicine and the emergence of drugs that target specific mutations, timely detection of these mutations is very important. The pathologist should be focused on the search for certain morphological markers that suggest the presence of certain mutations in tumor cells. To narrow the differential diagnostic search, it is important to know the mechanisms of development of key mutations, mutually exclusive mutations, to have information about the clinical course of the disease. Based on these data, the next step will be more specific diagnostics (IHC, molecular genetic methods). Based on the analysis of literature data, it was possible to identify some distinctive morphological signs that can help the pathologist to suspect the presence of a particular mutation in the tumor. For mutations in the *NTRK* genes, such signs are the follicular variant of papillary cancer, nuclear pseudo-inclusions, presence of an oncocyctic component, metastases, and the absence of a solid component. For the assumption of *RAS* mutations, attention paid to tumors of the follicular structure with an aggressive clinical course. The young age of the patient,

metastases to the lymph nodes, and cancer of the thyroid gland of the classic papillary structure will allow one to assume the presence of a mutation in the RET gene. The BRAF mutation is characterized by specific cellular changes (pseudo-inclusions in the nuclei, the presence of plump cells or cells with sickle-shaped nuclei) in a thyroid cancer with a classic papillary structure.

Key words: *BRAF, RAS, NTRK, RET*, thyroid cancer

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Savchuk M.R., Plaksa I.L., Shved N.V. Clinical and morphological features of thyroid tumors with mutations in the *NTRK, RAS, BRAF, RET* genes. *Journal of Anatomy and Histopathology. 2022. V. 11, №2. P. 70–77.* <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-2-70-77>

Введение

Рак щитовидной железы – опухоль, которая развивается из клеток эпителиальных тканей щитовидной железы. Наиболее частыми морфологическими вариантами эпителиальных опухолей для данной локализации являются папиллярный, фолликулярный, анапластический и медулярный. Среди вышеперечисленных вариантов превалирует папиллярный рак (60–90%), развивающийся из фолликулярных клеток щитовидной железы (тироцитов), выстилающих стенки фолликулов. Редкими типами являются анапластический и медулярный – всего около 3% от общего числа эпителиальных опухолей [5]. В структуре онкологической заболеваемости в РФ рак щитовидной железы составляет менее 2%, однако с каждым годом наблюдается увеличение числа выявляемых случаев. Согласно статистическим данным, за период 2005–2015 гг. среднегодовой темп прироста составил 1,97% общий прирост – 22,15% [6], что, в первую очередь, связано с улучшением диагностики. Однако, некоторая доля прироста обусловлена истинным увеличением заболеваемости.

Основными факторами возникновения рака щитовидной железы принято считать предшествующее наличие доброкачественных опухолей (аденом), облучение ионизирующим излучением, наследственные синдромы (например, синдром Коудена). В ряде исследований наглядно продемонстрировано влияние ионизирующего излучения (особенно в детском возрасте) на последующее возникновение опухолей щитовидной железы [1]. Отличительной особенностью является то, что опухоли могут возникать спустя 60 и более лет после воздействия повреждающего фактора [2]. В странах эндемичных по дефициту йода чаще встречаются более агрессивные варианты рака щитовидной железы. Это связано с увеличением активности щитовидной железы для усиленного поглощения и метаболизма дефицитного субстрата [3].

Папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы отличаются хорошей курябельностью и менее агрессивным течением, в отличие от медулярного и анапластического. Наиболее благоприятным с точки зрения прогноза для жизни пациента является папиллярный рак, так как он характеризуется медленным прогрессированием, хорошо под-

дается лечению даже при наличии метастазов. Десятилетняя выживаемость при раке щитовидной железы в зависимости от стадии составляет 99.8% (I стадия), 88.3% (II стадия), 72.4% (III стадия) и 71.9% (IV стадия) [4].

Несмотря на достаточно благоприятное течение, актуальным остается вопрос качественной диагностики и современных подходов к лечению. Под влиянием неблагоприятных факторов в клетках щитовидной железы могут возникать мутации, которые приводят к избыточной пролиферации клеток (мутации в генах *BRAF, RAS, RET*) или к нарушению нормального клеточного цикла и апоптоза (*PTEN*). Знание морфологических особенностей опухолей щитовидной железы, ассоциированных с определенными мутациями, помогает вывести диагностику на новый уровень за счет сужения круга дифференциально-диагностического поиска. Это ускоряет выявления мутаций, что на современном этапе крайне важно для определения прогноза и индивидуального подбора таргетных препаратов.

В литературе наиболее подробно описаны мутации в генах *BRAF, RET, RAS, NTRK* и характерные для них структурные изменения клеток. Именно внимание к морфологическим особенностям каждого случая опухоли щитовидной железы позволит вывести морфологическую диагностику на более высокий уровень и продвинуться в изучении сложного вопроса проявления мутации на микроскопическом этапе исследования.

Гены *NTRK*

NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase – нейротрофная рецепторная тирозинкиназа) – семейство протеинкиназ, состоящих из 3 тирозинкиназ: TrkA (киназы А, кодируемой геном *NTRK1*), TrkB (киназы В, кодируемой геном *NTRK2*) и TrkC (киназы С, кодируемой геном *NTRK3*). Эти тирозинкиназы фосфорилируют и активируют белки, входящие в комплекс различных сигнальных путей (наиболее значимым является путь MAPK), которые регулируют клеточный метаболизм, апоптоз, дифференцировку и пролиферацию клеток. В папиллярном раке щитовидной железы часто встречаются мутации слияния генов в результате внутриврохромосомных и межхромосомных перестроек (fusion-мутации) с участием *NTRK1, NTRK2* или *NTRK3*.

В результате возникает химерный онкопротеин, который характеризуется лиганд-независимой конститутивной активацией киназы TRK [7], что приводит к постоянной передаче сигналов по сигнальным путям, запуская каскад пролиферации и нарушение нормального клеточного цикла.

Согласно данным литературы, можно выделить следующие морфологические особенности рака щитовидной железы с мутацией в генах *NTRK*. Ребекка J. Leeman-Neill с соавт. выделили 2 группы опухолей щитовидной железы с мутацией: папиллярный рак у людей, связанных с аварией на ЧАЭС и спорадический папиллярный рак. В случае опухолей, ассоциированных с аварией на ЧАЭС, 3 из 9 были классифицированы как классический папиллярный рак, 6 из 9 – как фолликулярный вариант папиллярного рака (во всех случаях с наличием солидного компонента). В случае спорадического рака: 4 из 7 – папиллярный рак (с участками фолликулярного строения), 3 из 7 – фолликулярный вариант папиллярного рака (солидный компонент во всех случаях отсутствовал) [8].

В другом исследовании Raja R Seethala с соавторами проанализировали 12 случаев папиллярного рака щитовидной железы с подтвержденной мутацией в одном из генов *NTRK*. Морфологически 8 случаев были представлены опухолью смешанного строения (фолликулярный и папиллярный паттерн роста), в трех случаях – преимущественно фолликулярного строения, в одном случае – папиллярного. Во всех случаях наблюдались псевдовключения в ядрах и очаги клеток с оптически пустыми ядрами (так называемые Orphan Annie eye). В большинстве случаев фоном отмечался аутоиммунный тиреоидит. В половине случаев опухоль была ассоциирована с метастазами в лимфатические узлы, в 5 случаях в опухоли было обнаружено >5% опухолевого компонента. К признакам, которые встречались реже (25% случаев и менее) следует отнести кальцификаты, солидный паттерн роста, сосудистую инвазию [10].

Таким образом, наиболее достоверными признаками, которые можно использовать в практике для предварительного выявления претендентов на иммуногистохимическое исследование экспрессии *NTRK*, являются: фолликулярный вариант папиллярного рака, ядерные псевдовключения, присутствие опухолевого компонента, метастазы в лимфатические узлы. Остальные признаки (кальцификаты, папиллярный рак щитовидной железы классического папиллярного строения, сосудистая инвазия) встречались менее часто, для установления их связи с мутациями *NTRK* требуется проведение более масштабных исследований.

Для предварительного выявления fusion-мутаций с участием гена *NTRK* наиболее доступным методом является иммуноги-

стохимическое исследование. Ретроспективный анализ демонстрирует, что чувствительность ИГХ метода составляет 87,9%, а специфичность – 81,1%. При этом метод наиболее чувствителен к fusion-мутациям *NTRK1* (96%) и *NTRK2* (100%) и менее чувствителен к fusion-мутациям *NTRK3* (79%) [9].

Наименее затратным и наиболее точным методом для поиска слияния генов *NTRK* (в сравнении с полногеномным секвенированием ДНК), является таргетированная панель ДНК-секвенирования нового поколения MSK-IMPACT с чувствительностью 81,1% и специфичностью 99,9%. Ложнонегативные результаты присутствуют, когда мутации включают контрольные точки, не охватываемые анализом [9].

В исследованиях было отмечено, что наиболее высокий процент мутаций был обнаружен в опухолях, ассоциированных с радиационным воздействием – 14,5% среди опухолей, возникших после аварии на ЧАЭС [8], 6% – среди опухолей после аварии в Фукусиме. Что касается спорадического рака щитовидной железы, по результатам секвенирования слияния *ETV6/NTRK3* и *RBPM5/NTRK3* были обнаружены в 6/484 (1,2%) опухолях [12]. Однако, как в случае спорадических, так и в случае пострадиационных новообразований, опухоли с мутацией *NTRK* ведут себя более агрессивно, так как обладают местноагрессивными свойствами и демонстрируют отдаленные метастазы [10]. В связи с этим становится актуальным вопрос включения таргетной терапии в лечение опухолей с мутацией *NTRK*.

В настоящий момент есть ряд зарегистрированных таргетных препаратов (энтректиниб, ларотректиниб), которые демонстрируют высокую эффективность среди различных опухолей с fusion-мутациями в генах *NTRK* [14, 15].

К сожалению, в настоящее время опухоли щитовидной железы с этой мутацией выявляются достаточно редко в связи с тем, что в практической деятельности врачей оценка мутаций в генах *NTRK* не является рутинной.

Гены RAS

RAS (Retrovirus Associated DNA Sequences – ретровирус-ассоциированные последовательности ДНК) – это семейство генов и кодируемых ими белков, основная роль которых – регуляция клеточной пролиферации посредством восприятия и передачи сигналов снаружи внутрь клетки. У человека основное значение в онкогенезе имеют протоонкогены *HRAS*, *KRAS*, *NRAS*. Первые два представителя были выделены из вируса саркомы мыши ученым Harvey (*HRAS*) [16] в 1964 г. и Kirsten (*KRAS*) в 1967 г. [17]. Позднее аналогичные представители были найдены в клеточной линии саркомы мочевого пузыря и легких

человека [19]. *NRAS* был выделен из ДНК клеточной линии нейроblastомы в 1983 г. [18].

Наиболее часто в протоонкогенах *HRAS*, *NRAS*, *KRAS* встречаются мутации в кодонах 12, 13, 61 [20], миссенс мутации или мутации, заменяющие глицин на другую аминокислоту. Это приводит к нарушению пространственной структуры белка и изменению его функции.

Проведен ряд исследований, позволяющих выделить наиболее вероятные морфологические особенности опухолей щитовидной железы с *RAS* мутацией. В 2003 г. Zhaowen Zhu с соавторами исследовали 76 опухолей щитовидной железы, из которых 30 были представлены фолликулярным вариантом папиллярного рака, 46 – «нефолликулярным» вариантом (43 – папиллярный рак классического папиллярного строения, 2 случая – опухоль солидного строения, 1 случай – диффузно-склерозирующий вариант папиллярного рака). Среди фолликулярного варианта в 13 случаях была выявлена *RAS* мутация (43%). Среди опухолей «нефолликулярной» группы мутация *RAS* не была выявлена. В сравнении со всеми случаями *RAS*-негативных опухолей (63 образца), опухоли с *RAS* мутацией с высокой статистической значимостью ($p < 0.01$) демонстрировали инкапсуляцию опухолевого узла, отсутствие метастазов в лимфатические узлы, а также низкодифференцированные участки ($p = 0.02$) [21].

Другое исследование демонстрирует, что в 2/3 исследуемых опухолей наблюдалась или мутация *RAS*, или мутация *BRAF*, однако не обнаружено клинико-морфологических особенностей, разграничивающих эти два вида мутаций [22]. Однако, ввиду того, что мутации *BRAF* и *RAS* оказывают противоположное влияние на путь MAPK, эти мутации являются взаимоисключающими.

Исследование 2006 года показывает, что *RAS* мутация была обнаружена в 25% случаев опухолей папиллярного строения, в 25% случаев папиллярного рака фолликулярного строения и в 33,3% фолликулярных аденом, что свидетельствует о большей специфике мутации для доброкачественных и злокачественных опухолей с фолликулярным паттерном роста [23].

Мутация *RAS* также встречается в низкодифференцированном и анапластическом раке щитовидной железы. Существует молекулярная теория развития агрессивных, низкодифференцированных форм рака щитовидной железы из высокодифференцированных, путем накопления большого количества мутаций. В исследовании было выявлено, что опухоли, включенные в исследование на основании критериев Turine для низкодифференцированной карциномы (тип строения солидный, трабекулярный или тубулярный, нет ядерных изменений характерных для папиллярного рака, высокая митотическая активность / уплотненные ядра / некроз опухоли), в

92% случаев содержали мутацию *RAS*. Также, опухоли с этой мутацией более склонны к отдаленному метастазированию (отличие от опухолей с мутацией *BRAF*, которые метастазируют в регионарные лимфатические узлы) [24].

Опухоли с *RAS* мутацией демонстрируют менее агрессивное течение, поэтому для того, чтобы предположить наличие этой мутации в патологоанатомической практике следует обращать внимание на опухоли с фолликулярным паттерном роста, отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы, наличие отдаленных метастазов, наличие плохо дифференцированных участков или некроза.

Для диагностики мутации *RAS* золотым стандартом является молекулярно-генетическое тестирование (например, ПЦР). Но в настоящее время разработано антитело для иммуногистохимической детекции мутации *NRAS Q61R*, демонстрирующее 100% специфичность по отношению к опухолям щитовидной железы [25].

В настоящее время не существует зарегистрированных в FDA таргетных препаратов, влияющих на опухоли с мутацией *RAS*. Ряд препаратов проходят клинические испытания и в дальнейшем могут быть использованы для лечения. Наиболее перспективными для *KRAS*-мутации являются препараты, ковалентно ингибирующие цистеин в области *KRAS-G12C*: MRTX849 (фаза I/II), AMG 510 (фаза I/II), JNJ-74699157 (фаза I), LY3499446 (фаза I/II). Для *HRAS*-мутации – типифарниб (фаза II), для *NRAS* – биниметиниб (фаза III) [26].

Таким образом, для улучшения диагностики *RAS*-мутаций следует обращать внимание на опухоли фолликулярного строения с агрессивным клиническим течением. Если в опухоли с помощью иммуногистохимического исследования не будет найдена мутация *BRAF*, высока вероятность присутствия в опухоли мутации *RAS*.

Ген *BRAF*

BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine / threonine kinase – серин-треониновая протеинкиназа B-Raf; *RAF* – Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – быстроразвивающаяся фибросаркома) – ген кодирует белок, принадлежащий семейству *RAF* серин / треониновых протеинкиназ. Этот белок играет роль в регулировании сигнального пути киназы MAP / ERK, который влияет на деление, дифференцировку и апоптоз клеток. В 2002 году была продемонстрирована роль мутации *BRAF* в развитии различных злокачественных заболеваний у человека [27].

Мутация в гене *BRAF* является одной из наиболее часто встречающихся мутаций в папиллярном раке щитовидной железы (около

45%), причем в подавляющем большинстве случаев (98–99%) мутация приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 (мутация *BRAF V600E*) [28]. Отрицательный заряд глутаминовой кислоты ведет к избыточному фосфорилированию сегмента активации *BRAF*, что приводит к увеличению его базовой активности.

В ряде исследований продемонстрирована некоторая связь морфологических особенностей опухоли с *BRAF*-мутацией. Например, описывается высокая частота встречаемости клеток с серповидными ядрами в таких опухолях, а также «пухлых» клеток (полигональных эозинофильных клеток) [29, 30].

В исследовании 2018 года показано, что для *BRAF*-мутации характерны следующие морфологические особенности: классический папиллярный гистологический вариант, периферическая или субкапсулярная локализация опухоли в ткани щитовидной железы, псевдовключения в ядрах, значительный фиброз окружающих тканей [31]. Однако, некоторые исследования демонстрируют, что фолликулярный вариант гистологического строения также характерен в опухолях с *BRAF*-мутацией (но встречается в 2 раза реже папиллярного варианта) [32]. Также для опухолей с мутацией *BRAF* наиболее характерно метастазирование в регионарные лимфатические узлы [24].

Наиболее чувствительным методом диагностики *BRAF*-мутации является молекулярно-генетическое тестирование, но в настоящий момент существуют антитела, позволяющие определить наиболее часто встречающуюся мутацию гена (VE1 antibody). По данным проведенного в 2019 г. мета-анализа выявлено, что специфичность этого метода составляет 86,3%, а чувствительность – 96,8% [33].

Для лечения опухолей щитовидной железы с *BRAF*-мутацией FDA одобрило dabrafenib и vemurafenib.

Для того, чтобы на этапе морфологического исследования предположить мутацию *BRAF* в опухолях щитовидной железы, необходимо обращать внимание на опухоли классического папиллярного строения, наличие особых клеточных и ядерных изменений (псевдовключения в ядрах, присутствие пухлых клеток или клеток с серповидными ядрами). При возможности, целесообразным будет проведение иммуногистохимического исследования для выявления мутации *BRAF V600E* как эффективного скринингового метода диагностики наиболее часто встречающейся молекулярной перестройки.

Ген *RET*

RET (rearranged during transfection – перестройка в процессе трансфекции) – кодиру-

ет рецептор с тирозинкиназной активностью (*RET-RTK*) на поверхности клеток. Ген был обнаружен в результате трансфекции клеточной линии фибробластов ДНК, выделенной из клеток лимфомы человека. В фибробластах происходила перестройка последовательности ДНК, что и дало название вышеупомянутому гену. Основная функция его состоит во взаимодействии с факторами роста во внеклеточном пространстве, вследствие чего рецептор активируется и посылает внутрь клетки сигналы, запускающие каскад реакций, индуцирующих созревание и деление.

Мутации в гене *RET* вызывают множественную эндокринную неоплазию второго типа (синдром Сиппла), одним из проявлений которой является медуллярный рак щитовидной железы. Однако, эта мутация встречается также и в папиллярном раке щитовидной железы. По данным масштабной работы по геномной характеристике папиллярного рака, в 6,8% образцов (33/484) обнаруживалось слияние генов (сопоставление кодирующих 5' концов гена *RET* с концами других генов) [12]. Слияние генов приводит к повышению активности *RET-RTK*, что, в свою очередь, ведет к усиленной пролиферации клеток.

В зависимости от того с каким геном соединится ген *RET*, выделяют несколько видов мутаций, наиболее частыми из которых являются *RET/PTC1* (соединение с геном *D10S170*, известным как H4) и *RET/PTC3* (*RFG/ELE1*). Согласно данным литературы, первый вид перестройки более характерен для опухолей классического папиллярного строения и имеет относительно благоприятное клиническое течение, а то время как второй вид перестройки свойственен опухолям солидного строения и имеет более агрессивное поведение и неблагоприятный клинический прогноз [35].

В масштабном исследовании клинико-морфологических особенностей папиллярного рака щитовидной железы с наиболее часто встречающимися мутациями обнаружены следующие закономерности, отличающие опухоли с *RET/PTC* перестройкой от других опухолей: более молодой возраст пациентов (в среднем 26,3 года), наличие метастазов в лимфатические узлы в 77% случаев, преимущественно классическое папиллярное строение, отсутствие опухолей с высококлеточным компонентом, отсутствие отдаленных метастазов [36].

Для лечения некоторых опухолей щитовидной железы с *RET*-мутацией FDA одобрила таргетный препарат селперкатениб [11]. Препарат показал высокую эффективность при наличии метастазов в головном мозге.

Для детекции мутации предпочтительно использовать метод FISH, так как он дает более точные результаты, в сравнении с ПЦР [34]. Также существуют антитела для выполнения иммуногистохимического исследова-

Таблица 1

Сравнительная таблица клинико-морфологических характеристик опухолей щитовидной железы с мутациями в генах *BRAF*, *RAS*, *RET*, *NTRK*

Мутация	Клинические особенности, течение	Путь метастазирования	Морфологический вариант	Дополнительный морфологический компонент	Ядерные изменения	Дополнительно
NTRK	Связь с ионизирующим облучением	Регионарные лимфатические узлы	Фолликулярный, смешанный	Онкоцитарный компонент >5%	Псевдовключения в ядрах, оптически-пустые ядра	–
RAS	Агрессивное клиническое течение	Отдаленные метастазы	Фолликулярный с инкапсуляцией узла	Солидный	Уплотнение ядер	Обширные участки некроза, высокая митотическая активность
BRAF	Достаточно агрессивное течение (в т.ч. высокоагрессивные микрокарциномы)	Регионарные лимфатические узлы	Классический папиллярный	–	Всеядовключения, «пухлые» клетки, серповидные ядра	Фиброз окружающих тканей
RET/PTC1	Относительно благоприятное течение	Регионарные лимфатические узлы	Классический папиллярный	–	–	Отсутствие «высоких клеток»
RET/PTC3	Агрессивное течение, молодой возраст	Регионарные лимфатические узлы	Преобладание солидного	–	–	Отсутствие «высоких клеток»

ния, что незаменимо на этапе скрининга.

На этапе патологоанатомического исследования предположить наличие мутации *RET* можно по следующим критериям: молодой возраст пациента, метастазы в лимфатические узлы, рак щитовидной железы классического папиллярного строения, отсутствие «высоких клеток».

Заключение

Определение морфологических особенностей опухоли помогает заподозрить те или иные мутации, хоть и является достаточно сложной задачей. Рационализация диагностики предполагает наличие гипотезы перед проведением тех или иных диагностических мероприятий (ИГХ, ПЦР, секвенирование).

В то же время, эффективное выявление мутаций помогает увеличивать базу случаев с теми или иными молекулярными перестройками, что, в свою очередь, позволяет наиболее точно определить соответствующие морфологические изменения. Невозможно сделать однозначные выводы на малой выборке, поэтому проблема поиска морфологических критериев требует дальнейшего развития. От точности патоморфологической диагностики напрямую зависит эффективность лечения и увеличение продолжительности жизни паци-

ентов. В связи с этим более внимательный анализ комплекса факторов и морфологии опухоли является первостепенной задачей современного клинического патоморфолога (табл. 1).

Список источников / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017 [Kaprin A.D., Starinskii V.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') – М.: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2017] (in Russian).
- Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation Between Genetic Alterations and Microscopic Features, Clinical Manifestations, and Prognostic Characteristics of Thyroid Papillary Carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*. 2006 Feb;30(2):216–22. doi: 10.1097/01.pas.0000176432.73455.1b
- Agrawal N, Akbani R, Aksoy B Arman, Ally A, Arachchi H, Asa Sylvia L, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014 Oct;159(3):676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050
- Al-Salama ZT, Keam SJ. Entrectinib: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Aug 1;79(13):1477–83. doi:10.1007/s40265-019-01177-y

5. Amin MB, Edge SB, American. AJCC cancer staging manual. Switzerland: Springer; 2017.
6. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, Yauseyenko VV, Veyalkin IV, Yeudachkova TI, et al. Risk of Thyroid Nodules in Residents of Belarus Exposed to Chernobyl Fallout as Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Mar 22;102(7):2207–17 doi:10.1210/jc.2016-3842
7. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, Magalhães J, Roque L, Trovisco V, et al. PAX8-PPARγ Rearrangement Is Frequently Detected in the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Jan;91(1):213–20. doi:10.1210/jc.2005-1336
8. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018 Oct 17;15(12):731–47. doi:10.1038/s41571-018-0113-0
9. Cox AD, Der CJ. Ras history. *Small GTPases*. 2010 Jul;1(1):2–27. doi:10.4161/sgtp.1.1.12178
10. Crescenzi A, Fulciniti F, Bongiovanni M, Giovannella L, Trimboli P. Detecting N-RAS Q61R Mutated Thyroid Neoplasias by Immunohistochemistry. *Endocrine Pathology*. 2017 Jan 7;28(1):71–4. doi:10.1007/s12022-016-9466-z
11. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* [Internet]. 2002 Jun;417(6892):949–54. doi:10.1038/nature00766
12. Der CJ, Krontiris TG, Cooper GM. Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1982 Jun 1;79(11):3637–40. doi: 10.1073/pnas.79.11.3637
13. FDA Approves Selpercatinib; Pralsetinib May Soon Follow. *Cancer Discovery*. 2020 Jun 3;10(7):OF1–1. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2020-052.
14. Harvey JJ. An Unidentified Virus which causes the Rapid Production of Tumours in Mice. *Nature*. 1964 Dec;204(4963):1104–5. doi: 10.1038/2041104b0
15. Hall A, Marshall CJ, Spurr NK, Weiss RA. Identification of transforming gene in two human sarcoma cell lines as a new member of the ras gene family located on chromosome 1. *Nature*. 1983 Jun;303(5916):396–400. doi:10.1038/303396a0
16. Hsiao SJ, Nikiforov Y. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocrine Related Cancer*. 2014;21(5):T301-T313. doi:10.1530/ERC-14-0166
17. Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera N, Neriishi K, Yamada M, et al. Association of Radiation Dose With Prevalence of Thyroid Nodules Among Atomic Bomb Survivors Exposed in Childhood (2007–2011). *JAMA Internal Medicine*. 2015 Feb 1;175(2):228–36. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6692. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jan 1;180(1):167. PMID: 25545696.
18. Kirsten WH, Mayer LA. Morphologic responses to a murine erythroblastosis virus. *J Natl Cancer Inst* 1967; 39:311–35. doi: 10.1093/jnci/39.2.311
19. Kombak FE, Ozkan N, Ugurlu MU, Kaya H. Brafv600e immunohistochemistry in papillary thyroid carcinomas: relationship between clinical and morphological parameters. *Turkish Journal of Pathology*. 2019. doi:10.5146/tjpath.2018.01448
20. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Journal of Clinical Investigation*. 2016 Feb 15;126(3):1052–66. doi:10.1172/JCI85271
21. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer*. 2013 Dec 10;120(6):799–807. doi: 10.1002/cncr.28484
22. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019 Jun 11;69(5): 363–385. doi:10.3322/caac.21565
23. Mitro SD, Rozek LS, Vatanasapt P, Suwanrungruang K, Chitapanarux I, Srisukho S, et al. Iodine deficiency and thyroid cancer trends in three regions of Thailand, 1990–2009. *Cancer Epidemiology*. 2016 Aug;43:92–99. doi:10.1016/j.canep.2016.07.002
24. Mitsutake N, Fukushima T, Matsuse M, Rogounovitch T, Saenko V, Uchino S, et al. BRAFV600E mutation is highly prevalent in thyroid carcinomas in the young population in Fukushima: a different oncogenic profile from Chernobyl. *Scientific Reports*. 2015 Nov 20;5(1):16976. doi: 10.1038/srep16976
25. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020 Jun 11;19(8):533–52. doi:10.1038/s41573-020-0068-6
26. Musholt TJ, Staubitz JI, Antonio Cámara RJ, Musholt PB, Humberg D, Springer E, et al. Detection of RET rearrangements in papillary thyroid carcinoma using RT-PCR and FISH techniques - A molecular and clinical analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019 Jun;45(6):1018–24. doi: 10.1016/j.ejso.2018.11.009
27. Nechifor-Boilă AC, Szász EA, Descotes F, Berger N, Zahan AE, Loghin A, Ceteraş DM, Borda A. Morphological features predictive for BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinomas. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):747–753. PMID: 30534813.
28. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocrine Pathology*. 2002;13(1):3–16. doi:10.1385/ep:13:1:03
29. Park JY, Kim WY, Hwang TS, Lee SS, Kim H, Han HS, et al. BRAF and RAS Mutations in Follicular Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Pathology*. 2013 Apr 30;24(2):69–76. doi:10.1007/s12022-013-9244-0
30. Ricciuti B, Genova C, Crinò L, Libra M, Leonardi GC. Antitumor activity of larotrectinib in tumors harboring NTRK gene fusions: a short review on the current evidence. *OncoTargets and Therapy*. 2019 Apr;Volume 12:3171–9. doi:10.2147/OTT.S177051
31. Rossi ED, Bizzarro T, Martini M, Capodimonti S, Cenci T, Fadda G, et al. Morphological features that can predict BRAFV600E-mutated carcinoma in paediatric thyroid cytology. *Cytopathology*. 2016 Jun 3;28(1):55–64. doi:10.1111/cyt.12350
32. Rossi ED, Bizzarro T, Martini M, Capodimonti S, Fadda G, Larocca LM, et al. Morphological parameters able to predict BRAFV600E-mutated malignancies on thyroid fine-needle aspiration

- cytology: Our institutional experience. *Cancer Cytopathology*. 2014 Aug 25;122(12):883–91. doi: 10.1002/cncy.21475
33. Seethala RR, Chiosea SI, Liu CZ, Nikiforova M, Nikiforov YE. Clinical and Morphologic Features of ETV6-NTRK3 Translocated Papillary Thyroid Carcinoma in an Adult Population Without Radiation Exposure. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017 Apr;41(4):446–57. doi:10.1097/PAS.0000000000000814
34. Singarayer R, Mete O, Perrier L, Thabane L, Asa SL, Van Uum S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Performance of BRAF V600E Immunohistochemistry in Thyroid Histopathology. *Endocrine Pathology*. 2019 Jul 12;30(3):201–18. doi: 10.1007/s12022-019-09585-2.
35. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Modern Pathology*. 2019 Aug 2;33(1):38–46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7
36. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular Profile and Clinical-Pathologic Features of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2003 Jul;120(1):71–7. doi: 10.1309/nd8d9lajtrctg6qd

Информация об авторах

✉ Савчук Мария Руслановна; savchuk@genetico.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6684-2532>
Плакса Игорь Леонидович; i.plaksa2014@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6600-0933>
Швед Нина Викторовна; nika2485@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6462-1875>

Information about the authors

✉ Mariya R. Savchuk; savchuk@genetico.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6684-2532>
Igor' L. Plaksa; i.plaksa2014@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6600-0933>
Nina V. Shved nika2485@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6462-1875>

Статья поступила в редакцию 11.08.2021; одобрена после рецензирования 23.12.2021; принята к публикации 4.06.2022.
The article was submitted 11.08.2021; approved after reviewing 23.12.2021; accepted for publication 4.06.2022.