

# Молекулярно-генетические маркеры как факторы риска развития рака щитовидной железы

М.О. Рогова, С.В. Новосад, Н.С. Мартиросян, Л.В. Трухина, Н.А. Петунина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Рак щитовидной железы (ЩЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью эндокринной системы; за последние десятилетия отмечен рост заболеваемости данной патологией, преимущественно за счет папиллярного рака. Влияние факторов внешней среды, повышение доступности медицинской помощи, в том числе чувствительных диагностических тестов, таких как УЗИ и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), могут повлиять на факт роста данной заболеваемости. Диагностическая ценность пальпации ЩЖ для выявления рака очень низкая, в то время как УЗИ ЩЖ и ТАБ позволяют выявить злокачественные образования в 20% случаев. На сегодняшний день ТАБ узла является наиболее быстрым, точным, экономически доступным и достаточно безопасным методом цитологической диагностики природы узловых образований ЩЖ на дооперационном этапе. С целью унифицирования результатов цитологического исследования в 2009 г. представлена система Bethesda для оценки результатов цитологического исследования ЩЖ. Молекулярно-генетическое тестирование образцов ТАБ может служить дополнительным надежным диагностическим критерием в случае образцов с неопределенным цитологическим диагнозом.

*Ключевые слова:* рак щитовидной железы, генетические мутации, атипия неопределенного значения.

*Для цитирования:* Рогова М.О., Новосад С.В., Мартиросян Н.С. и др. Молекулярно-генетические маркеры как факторы риска развития рака щитовидной железы. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 119–123. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000357

## Molecular markers as risk factors for thyroid cancer

M.O. Rogova, S.V. Novosad, N.S. Martirosian, L.V. Trukhina, N.A. Petunina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Thyroid cancer is the most common malignant tumor of the endocrine system. An increase in the incidence of thyroid cancer has been noted over the past decade, mainly due to papillary cancer. The influence of environmental factors, increased availability of medical care, including sensitive diagnostic tests, such as ultrasound and fine-needle aspiration (FNA), can affect the fact of the growth of this incidence. Palpation of thyroid gland has very low diagnostic value for detecting thyroid cancer, while thyroid ultrasound and FNA can detect malignant tumors in 20% of cases. Today, the FNA is the fastest, most accurate, economically accessible, and quite safe method for cytological diagnosis of the thyroid nodules. And molecular genetic testing of FNA samples could serve as an additional reliable diagnostic tool in the case of atypia of undetermined significance.

*Keywords:* thyroid cancer, genetic mutations, atypia of undetermined significance.

*For citation:* Rogova M.O., Novosad S.V., Martirosian N.S., et al. *Molecular markers as risk factors for thyroid cancer. Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 119–123. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000357

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия  
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

Узловой зоб – собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования щитовидной железы (ЩЖ), выявляемые с помощью пальпации и ультразвукового исследования (УЗИ) [1]. Узловые образования щитовидной железы являются общеклинической проблемой. Задача, стоящая перед врачом, заключается в дифференциальной диагностике между злокачественными и доброкачественными образованиями для обеспечения своевременного и соответствующего лечения каждому пациенту и в то же время сведения к минимуму риска неоправданных оперативных вмешательств на ЩЖ по поводу доброкачественных образований. Рак ЩЖ является наиболее распространенной злокачественной опухолью эндокринной системы, за последние десятилетия отмечен рост заболеваемости данной патологией, преимущественно за счет папиллярного рака, на долю которого приходится 90% всех случаев среди мужчин и женщин [2]. Влияние факторов внешней среды, повышение доступности медицинской помощи, в том числе чувствительных диагностических тестов, таких как УЗИ и тонкоигольная аспирационная био-

псия (ТАБ), могут повлиять на факт роста данной заболеваемости. Важно отметить, что диагностическая ценность пальпации ЩЖ для выявления рака очень низкая, в то время как УЗИ ЩЖ и ТАБ позволяют выявить злокачественные образования в 20% случаев [3].

Дифференцированный рак ЩЖ представлен эпителиальными опухолями и возникает из фолликулярных (папиллярный, фолликулярный) и парафолликулярных клеток (медулярный). Большинство видов рака ЩЖ происходят из фолликулярного эпителия, при этом наиболее распространенной является папиллярная карцинома (~80%), за ней следует фолликулярная карцинома (~15%) [4]. Анапластический рак является наиболее редкой, агрессивной формой рака ЩЖ и характеризуется наличием недифференцированных клеток с высоким уровнем митоза. Характерен для старшей возрастной группы и часто возникает в результате накопления мутаций при длительном течении дифференцированных форм [5]. За исключением семейных форм медулярного рака ЩЖ, в большинстве случаев причиной рака ЩЖ являются спорадические мутации. На сегодняшний день

день ТАБ узла является наиболее быстрым, точным, экономически доступным и достаточно безопасным методом цитологической диагностики природы узловых образований ЩЖ на дооперационном этапе. С целью унифицирования результатов цитологического исследования в 2009 г. представлена система Bethesda Thyroid Classification для оценки результатов цитологического исследования ЩЖ [6]. Система Bethesda выделяет шесть стандартных диагностических категорий с оценкой риска развития рака ЩЖ в каждой категории. Однако приблизительно в 25% случаев ТАБ не позволяет исключить рак ЩЖ, относя результаты цитологического исследования к одной из трех категорий заключений: атипия неопределенного значения (III категория); фолликулярная неоплазия (IV категория) или подозрение на злокачественную опухоль (V категория) [7]. Такие пациенты подвергаются повторным пункциям и диагностической тиреоидэктомии, что сопряжено не только с экономическими тратами, но и с риском серьезных хирургических осложнений в 2–10% случаев, а большинству из них требуется назначение пожизненной заместительной терапии левотироксином натрия. Эти данные безусловно подтверждают острую необходимость улучшения предоперационного диагностического обследования пациентов с узловым зобом, особенно с «неопределенным» цитологическим диагнозом. Ряд исследований показал возможность использования молекулярно-генетического исследования для диагностики рака ЩЖ при неопределенных и сомнительных результатах ТАБ [2–6]. С начала 2000-х годов проводятся попытки использовать молекулярно-генетические исследования для улучшения предоперационной диагностики узловых образований щитовидной железы с «неопределенным» цитологическим диагнозом. В течение последующих лет выявление новых генетических аномалий, связанных с раком ЩЖ, позволило провести одновременный анализ большого количества молекулярных изменений и разработать мутационные панели, специально предназначенные для предоперационной диагностики высокодифференцированного рака ЩЖ. Большинство из этих исследований были ретроспективными, где проверялось ограниченное количество генетических изменений, и/или на относительно небольшой группе неопределенных, сомнительных и неинформативных цитологических результатов ТАБ. Последние клинические рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации (ATA) 2016 г. рекомендуют исследовать панель из семи мутаций генов (*BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR $\gamma$* ) в качестве дополнительного метода для стратификации риска малигнизации узлового образования в случае неопределенного заключения цитологического исследования [8]. Исследования последних лет завершили разработкой, с помощью технологии секвенирования следующего поколения (NGS), новых диагностических панелей, таких как AFIRMA и ThyroSeq v3. Панель AFIRMA включает исследование экспрессии мРНК 167 генов, а ThyroSeq v3 – ДНК и РНК 112 генов на различные мутации. Данные панели показали высокую чувствительность и специфичность для ди-

агностики рака у больных с узловыми образованиями ЩЖ, которые имели «неопределенный» цитологический диагноз [9]. На сегодняшний день наиболее изученными мутациями при папиллярном раке ЩЖ являются точечные мутации генов *BRAF* и *RAS*, а также перестановки генов *RET/PTC*.

## **BRAF**

Точечные мутации гена *BRAF* выявляются в 40–45% случаев папиллярного рака ЩЖ, это наиболее распространенное молекулярно-генетическое изменение для данной злокачественной опухоли [10]. *BRAF* представляет собой серин/треонин киназу семейства белков *RAF*, один из участников сигнального пути *Ras-Raf-MAPK*. Точечные мутации *BRAF* обычно включают нуклеотид 1799, что приводит к замене валина на глутамин в остатке 600 (*V600E*) [11]. Мутация *V600E* активирует *BRAF*-киназу, что приводит к продолжительной стимуляции *MAPK*-пути и, в конечном счете, туморогенезу [12]. Впервые мутация гена *BRAF* описана для меланомы, а позже и для других раков, в том числе ЩЖ. Мутация *BRAF V600E*, как правило, представлена в классическом варианте папиллярной карциномы и высококлеточном варианте; редко – в фолликулярной карциноме [11]. Эта мутация встречается также в низкодифференцированных и анапластических карциномах ЩЖ [13]. Определение точечных мутаций *BRAF* в высокодифференцированных и низкодифференцированных опухолях может свидетельствовать о том, что данная мутация происходит в начальных этапах онкогенеза. Мутация *BRAF V600E* не идентифицирована в фолликулярных карциномах и доброкачественных образованиях ЩЖ, что может свидетельствовать о том, что данная мутация является специфическим маркером папиллярного рака и связанных с ними типов опухолей [11]. Другие мутации *BRAF*, в том числе точечная мутация *K601E*, небольшие вставки в рамке или делеции вокруг кодона 600 и *AKAP9/BRAF* перестройки встречаются в редких случаях папиллярных карцином (1–2%) [14]. Мутация *K601E* выявлена в одном случае фолликулярной аденомы [15].

Мутация *BRAF V600E* также может иметь прогностическое значение в диагностике карцином ЩЖ. Хотя ассоциация *BRAF V600E* с агрессивным течением и плохим прогнозом при папиллярном раке ЩЖ на сегодняшний день является предметом обсуждения, ряд исследований показал ассоциацию данного генетического маркера с агрессивным течением опухоли, в том числе с экстратиреоидным распространением, поздней стадией на момент постановки диагноза, метастазированием в лимфатические узлы и отдаленными метастазами [16]. *BRAF V600E* может быть независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода в лечении и рецидива опухоли, даже на первых стадиях заболевания [17], а также независимым фактором риска смертности, связанной с опухолью [18]. В исследовании G.M. Howell и соавт., включившем 219 пациентов с папиллярным раком ЩЖ, показана ассоциация *BRAF* мутации с рецидивом в группе пациентов пожилого возраста (>65 лет). С.J. O'Neill и соавт. показали больший риск повторных хирургических вмешательств у пациентов с *BRAF V600E*-позитивными опухолями [19]. В исследовании L. Yip и соавт. *BRAF*-положительные пациенты чаще нуждались

### Сведения об авторах:

Рогова Марина Олеговна – аспирант каф. эндокринологии лечебного факультета

Новосад Софья Владимировна – аспирант каф. эндокринологии лечебного факультета

Трухина Любовь Валентиновна – к.м.н., доц. каф. эндокринологии лечебного факультета; ORCID: 0000-0001-8997-4984

Петунина Нина Александровна – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета; ORCID: 0000-0001-9390-1200

### Контактная информация:

Мартиросян Нарине Степановна – к.м.н., ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета; тел.: +7(926)275-05-25; e-mail: narinagene@list.ru; ORCID: 0000-0002-0202-1257

в повторной операции по поводу рецидива/персистенции заболевания по сравнению с *BRAF*-отрицательными пациентами, в связи с чем высказано предположение, что дооперационное определение мутации *BRAF V600E* может быть показанием для расширения первоначального плана хирургического лечения, послеоперационной радиойодтерапии в более высокой дозировке, супрессивной терапии, более тщательного наблюдения [20, 21]. Показано прогностическое значение определения точечных мутаций *BRAF* при T1-папиллярных карциномах, карциномах диаметром  $\leq 2$  см, в том числе при папиллярных микрокарциномах. Мутация *BRAF V600E* ассоциирована с экстращитовидным распространением и метастазированием в лимфатические узлы при T1-папиллярных карциномах [16], есть сообщения о подобной корреляции при микрокарциномах [22]. В систематическом обзоре и метаанализе 14 публикаций, включивших 2470 пациентов с папиллярным раком ЩЖ из 9 разных стран, показано, что пациенты с *BRAF V600E*-позитивными опухолями чаще имели ассоциацию с высоким риском рецидивов по сравнению с пациентами без мутаций (24,9% против 12,6%), риск рецидива у пациентов с данной мутацией варьировал от 11 до 40 % (в среднем 26,5%), в то время как у пациентов без мутаций – от 2 до 35% (в среднем 9,5%) [23].

## RAS

Мутации *RAS* являются второй наиболее распространенной мутацией, обнаруженной в образцах ТАБ узлов ЩЖ. Семейство человеческих генов *RAS* включает в себя гены *HRAS*, *KRAS* и *NRAS*. Эти гены кодируют внутриклеточные G-белки, проводящие сигналы от клеточного рецептора тирозинкиназы и G-сопряженных рецепторов по *MAPK*, *PI3K/AKT* и другим сигнальным путям. Активирующие точечные мутации в генах *RAS* распространены в опухолях человека: мутации *KRAS* в кодонах 12/13 преобладают в большинстве видов рака, в то время как мутации *NRAS* в кодоне 61 и *HRAS* в кодоне 61 мутации чаще выявляются в опухолях ЩЖ. При этом мутации генов *RAS* имеют место при всех типах злокачественных опухолей ЩЖ эпителиального происхождения. Мутации *RAS* выявляются как в злокачественных, так и в доброкачественных новообразованиях ЩЖ, представлены в 40–50% фолликулярных карцином и 20–40% фолликулярных аденом [24]. Реже мутации *RAS* выявляются в онкоцитарных вариантах фолликулярных поражений. Эти мутации чаще встречаются при фолликулярном раке и фолликулярном варианте папиллярного рака. Мутации *RAS* встречаются в 10–20% папиллярных карцином ЩЖ, практически все из которых относятся к фолликулярному варианту [25–27]. Ряд исследований показал высокую частоту мутации *RAS* в низкокодифференцированном и недифференцированном папиллярном раке ЩЖ, по сравнению с высококодифференцированным, однако небольшая выборка пациентов в этих исследованиях не позволяет установить прогностическую роль. Тем не менее мутация гена *RAS* может predispose к некоторым данным, к дедифференцировке и агрессивному поведению высококодифференцированного рака, оправдывая хирургическое удаление *RAS*-положительных фолликулярных аденом [25, 27].

## RET/PTC

*RET/PTC*-положительные папиллярные карциномы, как правило, обнаруживаются в более молодом возрасте, имеют классическое папиллярное гистологическое строение и часто метастазируют в лимфатические узлы [26]. *RET*

протоонкоген кодирует клеточную мембрану рецептора тирозинкиназы и хорошо экспрессируется в парафолликулярных или С-клетках ЩЖ. В фолликулярных клетках *RET* может быть активирован с помощью хромосомной перестройки *RET/PTC*, что способствует активации *MAPK*-сигнального пути. Из 11 известных *RET/PTC*-перестроек наиболее часто в тиреоидных карциномах встречаются *RET/PTC1* и *RET/PTC3* [28]. *RET/PTC1* встречается в 60–70% всех случаев *RET/PTC*-положительных карцином, *RET/PTC3* присутствует в 20–30% случаев, а на остальные перегруппировки приходится около 5% [29]. Данные о распространенности *RET/PTC* в опухолях ЩЖ сильно варьируют. Это несоответствие может быть связано с неоднородным распределением *RET/PTC*-перестроек внутри опухоли, различной чувствительности методик обнаружения, а также разными географическими и этническими группами [30]. *RET/PTC1* наиболее часто встречается при классическом гистологическом варианте папиллярного рака ЩЖ, в то время как *RET/PTC3*-перестройка – при солидном варианте, характеризующемся более агрессивным течением при манифестации [31]. *RET/PTC*-перестройки часто встречаются при раке ЩЖ после радиационного воздействия (50–80%), а также у детей и лиц молодого возраста (40–70%). В частности, *RET/PTC3* часто встречался в случаях детского папиллярного рака ЩЖ после аварии на Чернобыльской АЭС [32]. Перестройки *RET/PTC* также определялись в фолликулярном варианте папиллярного и фолликулярного рака ЩЖ. Прогностическая роль *RET/PTC* не до конца изучена, однако опухоли, несущие перестройки *RET/PTC*, редко прогрессируют до низкокодифференцированного и недифференцированного рака ЩЖ. По некоторым данным, обнаружение *RET/PTC1* связано с благоприятным поведением папиллярного рака [33]. В отличие от *BRAF*- и *RAS*-мутаций, *RET/PTC1*-перегруппировки связаны с очень низкой вероятностью дедифференцировки в папиллярных карциномах [29], однако *RET/PTC3*-перегруппировка может predispose к дедифференцировке и более агрессивному течению [34]. Корреляция между *RET/PTC*-перегруппировкой и прогнозом папиллярного рака ЩЖ требует дальнейшего уточнения.

## Pax8/PPAR $\gamma$

*Pax8/PPAR $\gamma$* -перегруппировка происходит в результате транслокации t(2; 3)(Q13, P25), что приводит к слиянию гена *Pax8* и рецептора гена – активатора пролиферации пероксисом (*PPAR $\gamma$* ) [35]. Эта перегруппировка идентифицируется в 30–40% случаев обычных фолликулярных карцином и реже в онкоцитарных вариантах. *Pax8/PPAR $\gamma$* -положительные фолликулярные карциномы чаще выявляются в более молодом возрасте, имеют небольшой размер и чаще дают сосудистую инвазию [36, 37]. *Pax8/PPAR $\gamma$* -перегруппировка также присутствует в небольшом проценте случаев фолликулярного варианта папиллярных карцином [37] и фолликулярных аденом [36]. *Pax8/PPAR $\gamma$* -положительные фолликулярные аденомы обычно имеют толстую капсулу и иммунофенотипическую характеристику злокачественных новообразований ЩЖ; предполагается, что эти опухоли представляют собой рак *in situ* или ранее не диагностированную фолликулярную карциному [36]. *Pax8/PPAR $\gamma$*  и *RAS* точечные мутации являются непересекающимися мутациями в фолликулярных карциномах; это говорит о том, что такие злокачественные опухоли возникают по двум различным молекулярным путям, каждый из которых инициирован либо *Pax8/PPAR $\gamma$* -перегруппировкой, либо мутацией *RAS* [36].



В некоторых исследованиях перегруппировка ассоциировалась с мультифокальным течением и сосудистой инвазией, однако нет достаточных данных о прогностической роли *Pax8/PPAR $\gamma$*  при высокодифференцированном раке [38]. Присутствие *Pax8/PPAR $\gamma$*  в фолликулярных опухолях не всегда может указывать на злокачественное поражение, но является основанием для тщательного поиска сосудистой или капсульной инвазии [36].

## TERT

Впервые мутация *TERT* описана в 2013 г. при различных вариантах рака ЩЖ [39]. Частота точечных мутаций *TERT C228T* и *C250T* при дифференцированном раке ЩЖ, по данным разных авторов, достигает 7,5–25%, эта частота выше при низкодифференцированных и недифференцированных карциномах, что может указывать на агрессивное течение опухоли. Исследование Т. Liu и соавт. показало отсутствие мутации *C228T* в доброкачественных опухолях и при медулярном раке ЩЖ. При этом мутация *C228T* определялась в 11,7% случаев папиллярных карцином, 11,4% фолликулярных карцином, в 37,5% случаев низкодифференцированных раков и 42,6% анапластических карцином. Мутация *C250T* встречается намного реже [39]. В крупном исследовании показано, что сосуществование *BRAF V600E*- и *TERT*-мутаций связано с агрессивным течением рака ЩЖ и плохими клиническими исходами папиллярного рака ЩЖ [40]. В американской и китайской когортах пациентов отмечена связь мутации промотора *TERT* и мутации *BRAF V600E* с папиллярным раком ЩЖ, кроме того, отмечено частое сосуществование в опухолях обеих мутаций [41, 42]. Аналогичные данные наблюдались в португальской популяции [43]. Однако ряд исследований показал обратную зависимость между мутациями промотора *TERT* и *BRAF V600E*, а сосуществование *TERT*- и *BRAFV600E*-мутаций не ассоциировалось с повышенной агрессивностью или худшими исходами по сравнению с наличием только мутации *TERT* [44].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Румянцев П.О., Фадеев В.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узловой зоба у взрослых (2015 год). *Эндокринная хирургия*. 2016;1(10):5-12 [Beltsevich DG, Vanushko VE, Melnichenko GA, Rummyantsev PO, Fadeyev VV, et al. Russian Association of Endocrinologists Clinic Guidelines for Thyroid Nodules Diagnostic and Treatment. *Endokrinnyaya Khirurgiya = Endocrine Surgery*. 2016;1(10):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.14341/serg201615-12
2. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Apr;26(4):632-41. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520
3. Miki H, Oshimo K, Inoue H, et al. Diagnosis and surgical treatment of small papillary carcinomas of the thyroid gland. *J Surg Oncol*. 1993 Oct;54(2):78-80; discus. 80-1. doi: 10.1002/jso.2930540204
4. Nikiforov YE. Thyroid tumors: Classification and general considerations. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, eds. *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. P. 94-102.
5. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1351-61. doi: 10.1089/thy.2009.0240
6. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov;132(5):658-65. doi: 10.1309/AJCPHLMWI3JV4LA
7. Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3390-7. doi: 10.1210/jc.2011-1469
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. Review
9. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, Barbi de Moura M, Callenberg K, Santana dos Santos L, Gooding WE, Yip L, Ferris RL, Nikiforov YE. Analytical Performance of the ThyroSeq v3 Genomic Classifier for Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules. *Cancer*. 2018. doi: 10.1002/cncr.31245
10. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC – RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(7):1454-7.
11. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(2):245-62. doi: 10.1677/erc.1.0978
12. Knauf JA, Ma X, Smith EP, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res*. 2005;65(10):4238-45. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0047

## Заключение

Молекулярное тестирование на распространенные мутации в образцах ткани ЩЖ, полученных методом ТАБ, может значительно повысить точность цитологической диагностики узловых образований ЩЖ. Однако данная методика требует валидации на каждой популяции. Наиболее перспективной является возможность использования молекулярно-генетического анализа при цитологическом заключении «атипия неопределенного значения» или фолликулярных изменениях. N.P. Otori и соавт. оценили наличие *BRAF*- и *RAS*-мутаций, *RET/PTC*- и *Pax8/PPAR $\gamma$* -перестроек в 117 образцах ТАБ ЩЖ [38]. Молекулярный анализ и последующая морфологическая верификация показали, что вероятность рака ЩЖ при атипии неопределенного значения у пациентов с любой из этих мутаций в узле составила 100%, в то время как без какой-либо мутации – лишь 7,6%. Эти данные позволяют предположить, что молекулярно-генетическое тестирование образцов ТАБ может служить дополнительным надежным диагностическим критерием в случае образцов с неопределенным цитологическим диагнозом.

На сегодняшний день наиболее распространенные генетические маркеры включают мутацию гена *BRAF*, точечные мутации *RAS* и *RET/PTC*, а также *Pax8/PPAR $\gamma$* -перегруппировки. Последние рекомендации АТА, опубликованные в 2016 г., показали целесообразность использования молекулярно-генетической диагностики образца, полученного методом ТАБ, с применением панели, состоящей из генов *BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR $\gamma$* , как дополнительного метода для стратификации риска малигнизации узловых образований в случае «неопределенной» цитологии [8]. Эти и другие новые молекулярные маркеры, вероятно, улучшат как диагностику злокачественных новообразований ЩЖ, так и тактику интраоперационного и послеоперационного ведения больных с раком ЩЖ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

13. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4393-7. doi: 10.1210/jc.2003-030305
14. Hou P, Liu D, Shan Y, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(4):1161-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1125
15. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene.* 2003;22(29):4578-80. doi: 10.1038/sj.onc.1206706
16. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4197-205. doi: 10.1210/jc.2010-0337
17. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6373-9. doi: 10.1210/jc.2005-0987
18. Elisei R, Ugolini C, Viola D, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3943-9. doi: 10.1210/jc.2008-0607
19. O'Neill CJ, Bullock M, Chou A, et al. BRAF(V600E) mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patients with papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2010;148(6):1139-45, discus. 1145-6. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.005
20. Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, et al. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation. *Surgery.* 2009;146(6):1215-23. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.011
21. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321(1):86-93. doi: 10.1016/j.mce.2009.10.012
22. Lee X, Gao M, Ji Y, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(2):240-5. doi: 10.1245/s10434-008-0233-3
23. Xing M. BRAF V600E mutation and papillary thyroid cancer. *JAMA.* 2013 Aug 7;310(5):535. doi: 10.1001/jama.2013.8592
24. Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TW, Harris PE. Prevalence of RAS mutations in thyroid neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(4):529-35. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00704.x
25. Basolo F, Pisaturo F, Pollina LE, et al. N-RAS mutation in poorly differentiated thyroid carcinomas: correlation with bone metastases and inverse correlation to thyroglobulin expression. *Thyroid.* 2000;10(1):19-23. doi: 10.1089/thy.2000.10.19
26. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):216-2. doi: 10.1097/01.pas.0000176432.73455.1b
27. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of RAS mutations. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(1):71-7. doi: 10.1309/nd8d-9laj-trct-g6qd
28. Powell DJ Jr, Russell J, Nibu K, et al. The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids. *Cancer Res.* 1998;58(23):5253-8.
29. Tallini G, Santoro M, Helie M, et al. RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes. *Clin Cancer Res.* 1998;4(2):287-94.
30. Nikiforov YE. RET/PTC Rearrangement in Thyroid Tumors. *Endocr Pathol.* 2002;13(1):3-16. doi: 10.1385/EP:13:1:03
31. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):4116-22. doi: 10.1210/jcem.83.11.5271
32. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3211-6. doi: 10.1210/jc.86.7.3211
33. Saad A, Falciglia M, Steward DL, Nikiforov YE. Amiodarone induced thyrotoxicosis and thyroid cancer: clinical, immunohistochemical, and molecular genetic studies of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(7):807-10. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<807:atatcc>2.0.co;2
34. Mochizuki K, Kondo T, Nakazawa T, et al. RET rearrangements and BRAF mutation in undifferentiated thyroid carcinomas having papillary carcinoma components. *Histopathology.* 2010;57(3):444-50. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03646.x
35. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, et al. PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science.* 2000;289(5483):1357-60. doi: 10.1126/science.289.5483.1357
36. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2318-26. doi: 10.1210/jc.2002-021907
37. French CA, Alexander EK, Cibas ES, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol.* 2003;162(4):1053-60. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63902-8
38. Otori NP, Nikiforova MN, Schoedel KE, et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of "follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance". *Cancer Cytopathol.* 2010;118(1):17-23. doi: 10.1002/ency.20063
39. Liu T, Wang N, Cao J, et al. The age- and shorter telomere-dependent TERT promoter mutation in follicular thyroid cell-derived carcinomas. *Oncogene.* 2014 Oct 16;33(42):4978-84. doi: 10.1038/onc.2013.446
40. Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 1;32(25):2718-26. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5094
41. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, Sun H, El Nagar AK, Xing M. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(4):603-10. doi: 10.1530/ERC-13-0210
42. Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, Murugan AK, Guan H, Yu H, Wang Y, Sun H, Shan Z, Teng W, Xing M. TERT Promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1130-6. doi: 10.1210/jc.2013-4048
43. Vinagre J, Almeida A, Pópulo H, et al. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nat Commun.* 2013;4:2185. doi: 10.1038/ncomms3185
44. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, et al. TERT Promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E754-E765. doi: 10.1210/jc.2013-3734

Поступила 29.04.2019