

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616.441-006.6+616.531

DOI: 10.17816/pmj41190-107

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НЕРАЗРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ АГРЕССИВНЫХ ВАРИАНТОВ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.В. Коротовский, С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов*

*Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,
Российская Федерация*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND UNSOLVED ISSUES IN DIAGNOSIS OF AGGRESSIVE FORMS OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

D.V. Korotovskiy, S.V. Sergiiko, S.A. Lukyanov*

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является заболеванием, благоприятным по клиническому течению и выживаемости, в сравнении с другими опухолями человека. Большая часть ДРЩЖ (до 85 %) представлена различными вариантами папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ), среди них встречаются агрессивные формы ПРЩЖ, которые характеризуются ранним лимфогенным и гематогенным метастазированием, резистентностью к радиоiodтерапии (РЙТ), а также низкими показателями безрецидивной выживаемости с высокими показателями летальности по срав-

© Коротовский Д.В., Сергийко С.В., Лукьянов С.А., 2024

тел. +7 932 303 33 39

e-mail: korotovskymd@gmail.com

[Коротовский Д.В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры общей и детской хирургии, ORCID: 0000-0003-2198-4793; eLibrary SPIN: 8004-6158; Сергийко С.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и детской хирургии, ORCID: 0000-0001-6694-9030; eLibrary SPIN: 5558-1362; Лукьянов С.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и детской хирургии, ORCID: 0000-0001-5559-9872; Scopus Author ID: 7004533175; eLibrary SPIN: 9933-8710].

© Korotovskiy D.V., Sergiiko S.V., Lukyanov S.A., 2024

tel. +7 932 303 33 39

e-mail: korotovskymd@gmail.com

[Korotovskiy D.V. (*contact person) – Resident of the Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: 0000-0003-2198-4793, eLibrary SPIN: 8004-6158; Sergiiko S.V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: 0000-0001-6694-9030, eLibrary SPIN: 5558-1362; Lukyanov S.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: 0000-0001-5559-9872, Scopus Author ID: 7004533175; eLibrary SPIN: 9933-8710].

нению с другими вариантами ПРЩЖ. Дооперационная диагностика ПРЩЖ основана на результатах ультразвукового исследования (УЗИ) и тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) с цитологическим исследованием аспирата. При этом возможности цитологического исследования в определении гистологического типа ПРЩЖ ограничены, что не позволяет спрогнозировать его агрессивность и адекватно планировать лечебную тактику. Одним из перспективных методов, показавших свою эффективность в прогнозировании агрессивности ПРЩЖ, является молекулярно-генетическое исследование клеточного материала опухоли с определением специфических мутаций в генах BRAF, TERT, RAS и количественная оценка онкогенных и онкосупрессорных микроРНК. Некоторые из этих показателей уже используются в морфологической классификации опухолей эндокринной системы. При этом в литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи молекулярно-генетического портрета ПРЩЖ с клиническими проявлениями его агрессивности (экстратиреоидный рост опухоли, раннее метастазирование и радиойодрезистентность) и его патоморфологической структурой. Проводится анализ литературных данных, касающихся диагностики агрессивных вариантов ПРЩЖ.

Ключевые слова. Агрессивные варианты, папиллярный рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое исследование, микроРНК, мутация BRAF.

Differentiated thyroid cancer (DTC) is a disease with a favorable clinical course and high survival rate compared to other epithelial tumors. The majority of DTC (up to 85 %) is represented by various subtypes of papillary thyroid cancer (PTC). Aggressive forms of PTC characterized by early lymphogenous and hematogenous metastasis, low avidity to radioiodine therapy (RIT), low relapse-free survival rates and high mortality rate compared to other types of PTC occur among them. Preoperative diagnosis of PTC is based on the results of ultrasound (US) examination and fine-needle aspiration biopsy (FNA) with cytological examination of the aspirate. At the same time, the capabilities of cytological examination in determining the histological type of PTC are limited and it does not allow to predict its aggressiveness and plan adequate treatment. Molecular genetic tests of the tumor cytological and morphological material are effective in prognosis of aggressiveness of PTC due to the determination of specific mutations in the BRAF, TERT, RAS genes and the quantitative expression of oncogenic and tumor suppressive microRNAs. Some of these indicators are already used in the morphological classification of tumors of the endocrine system.

At the same time, there are contradictory data concerning the connection of the molecular genetic portrait of PTC, the clinical manifestations of its aggressiveness (extrathyroidal invasion, early metastasis, and radioiodine resistance) and its pathomorphological structure. We tried to summarize and analyze the literature data regarding the diagnosis of aggressive variants of PTC.

Keywords. Aggressive variants, papillary thyroid carcinoma, molecular genetic test, microRNA, BRAF mutation.

ВВЕДЕНИЕ

В обзоре использованы научные публикации международной базы данных PubMed, научной электронной библиотеки eLibrary. В процедуре поиска применялись фильтры: дата публикации: с 2013 г. по настоящее время; ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, агрессивные варианты, молекулярно-генетические исследования, микроРНК, мРНК, папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, papillary thyroid carcinoma, aggressive variant, hobnail variant, diffuse sclerosing variant, tall cell variant, co-

lumnar cell variant, solid variant, BRAF, RET, RET/PTC, KRAS, NRAS, HRAS, TERT, mRNA; поисковые запросы: диагностика агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы, molecular testing of thyroid nodules, diagnosis and management of thyroid nodules.

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) представляет собой гетерогенную группу эпителиальных опухолей, характеризующиеся благоприятным течением и прогнозом, а также высокими показателями выживаемости [1].

Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПРЩЖ) – наиболее распространен-

ный тип рака щитовидной железы, для которого характерна относительно низкая агрессивность с высоким показателем 10-летней безрецидивной выживаемости [2]. У большинства пациентов с ПРЩЖ отмечается индолентное течение опухолевого процесса и чаще всего лечение заканчивается выздоровлением после хирургического вмешательства, даже при наличии метастатического поражения лимфатических узлов [3; 4]. Показатели выживаемости у больных с ДРЩЖ высокие, что связано с наличием небольшой доли пациентов, имеющих отдаленные метастазы и наличие местного рецидива с инвазивным ростом опухоли. Доля пациентов, преодолевающих порог 10-летней выживаемости, сохраняется на уровне 85 % [4–6].

У пациентов с верифицированным цитологическим диагнозом ДРЩЖ показано оперативное лечение первичной опухоли в объеме, определяемом данными предоперационного и интраоперационного обследования (гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия, шейная лимфаденэктомия 2–6-го уровня). Терапия радиоактивным йодом назначается после хирургического лечения на основании послеоперационной стратификации риска персистенции и рецидива опухоли. При развитии радиоiodодрефрактерности пациентам рекомендуется проведение таргетной терапии. Осуществление дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) рекомендуется в качестве паллиативного лечения у пациентов с нерезектабельными метастазами и метастазами, не накапливающими радиоактивный йод [7].

Использование стандартных методов дооперационной диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований щитовидной железы (ТАБ) с цитологическим исследованием биопсионного материала, не может дать четкий ответ о наличии у обследуемого пациента агрес-

сивного подтипа ПРЩЖ. Цитологическая диагностика имеет существенные ограничения и не целесообразна как метод для стратификации риска злокачественности и прогнозирования наличия у пациента агрессивного подтипа ПРЩЖ [8–10]. Несмотря на достаточно четкие патоморфологические критерии диагностики этих опухолей, на данный момент нет консенсуса среди патологов, которые позволяют точно определить агрессивность опухоли, исходя из ее морфологических особенностей. Использование методов иммуногистохимического исследования (ИГХ) также не дает четких ответов в диагностике, так как не выявлено специфических иммуногистохимических маркеров, позволяющих достоверно отнести опухоль к одному из агрессивных подтипов ПРЩЖ [11; 12].

Современная 5-я редакция классификации опухолей щитовидной железы, опубликованная ВОЗ в 2022 г., описывает 13 подтипов (вариантов) ПРЩЖ. Из этих вариантов пять обозначены как агрессивные: диффузно-склерозирующий вариант (ДСВ ПРЩЖ), высококлеточный вариант (ВКВ ПРЩЖ), hobnail-вариант, или вариант «по типу сапожных гвоздей» (ХВ ПРЩЖ), столбчатоклеточный вариант (СКВ ПРЩЖ), солидный вариант (СВ ПРЩЖ). Особый статус этих опухолей обусловлен более частым лимфогенным и гематогенным метастазированием, повышенной частотой радиоiodоустойчивости, высокой частотой рецидива и низкими показателями выживаемости по сравнению с другими подтипами ПРЩЖ [13–15]. Микрокарциномы ПРЩЖ (опухоли менее 1,0 см) теперь не входят в перечень отдельных гистологических подтипов ПРЩЖ. Данные опухоли остаются предметом обсуждения и споров: являются ли они наименее агрессивными в клиническом плане, а также требуют ли они активного наблюдения или хирургического вмешательства в короткие

сроки [16; 17]. Сохраняется неопределенность, касающаяся различных вариантов папиллярного рака, относящихся как к опухолям с агрессивным, так и с неагрессивным клиническим течением (оксифильно-клеточный, ДСВ ПРЩЖ и СВ ПРЩЖ), а именно их патоморфологические характеристики и данные о клиническом течении, вызывающие у ряда специалистов сомнения об их отношении к агрессивным вариантам ПРЩЖ [18–21].

Полиморфизм опухолей щитовидной железы обусловлен различными молекулярными нарушениями на клеточном уровне, которые на сегодняшний день очень хорошо изучены. Несмотря на большое количество исследований, сосредоточенных на изучении генетической основы опухолевого процесса при ПРЩЖ, остается ряд нерешенных вопросов, в связи с чем сохраняется интерес к изучению влияния молекулярно-генетических нарушений на опухолевый процесс – его развитие и течение [22–26]. Агрессивность течения ПРЩЖ ранее связывали с мутацией в гене $BRAF^{V600E}$, но имеются данные об отсутствии связи между экспрессией гена $BRAF^{V600E}$ и агрессивным течением ПРЩЖ [27–29]. В результате изучения молекулярно-генетического состава ПРЩЖ выявлен комплекс маркеров, состоящий из онкогенных и онкосупрессорных микроРНК. Эти маркеры ассоциированы с определенным типом злокачественной опухоли щитовидной железы, в частности папиллярного и медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) [30–34]. Но на данный момент специфические маркеры, которые можно определить у пациентов с агрессивными вариантами ПРЩЖ (как в цитологическом, так и морфологическом материале), не найдены. В свою очередь выявление этих показателей помогло бы в диагностике агрессивных вариантов ПРЩЖ, обеспечило бы персонализированный под-

ход при выборе лечебной тактики и снизило бы частоту рецидивов и неблагоприятных исходов у данных пациентов.

В данном обзоре описаны проблемы, касающиеся диагностики агрессивных вариантов рака щитовидной железы, и обозначены ближайшие перспективы в улучшении дооперационной диагностики.

АГРЕССИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ПРЩЖ

Диффузно-склерозирующий вариант. ДСВ ПРЩЖ встречается почти в 6 % случаев ПРЩЖ и впервые был описан в 1985 г. [2; 15; 19]. Рост опухоли характеризуется диффузным разрастанием ткани без формирования отграниченного образования. В большинстве случаев рост опухоли проявляется диффузным поражением одной доли или всей щитовидной железы без формирования узлов [3; 18; 19]. По сравнению с классическим вариантом ПРЩЖ (кПРЩЖ), ДСВ ПРЩЖ имеет особенности и характеризуется более частым развитием на фоне тиреоидита Хашимото, более молодым возрастом пациентов и более частой встречаемостью у женщин [35]. Средний возраст пациентов составляет 30 лет с медианой 28 лет и диапазоном от 6 до 78 лет. Соотношение женщин и мужчин составляет 4,3: 1 [15; 19].

Этот вариант ПРЩЖ чаще всего наблюдался после воздействия высоких уровней ионизирующего облучения. По данным литературы, 10 % ПРЩЖ после аварии на Чернобыльской АЭС были представлены ДСВ ПРЩЖ. Этот вариант характеризуется более высоким риском экстращитовидной инвазии и отдаленного метастазирования по сравнению с кПРЩЖ (72,2 против 56,3 %, 7,3 против 4,3 % соответственно при $p < 0,001$) [2; 15]. Несмотря на такое агрессивное поведение, общая выживаемость при данном варианте аналогична классическому типу и составляет около 93 %. Рецидив рака и смертность от-

мечались в 14 и 3 % случаев соответственно, тогда как отдаленные метастазы определялись примерно в 5 % случаев [11; 13]. Выживаемость при данном варианте ниже на 6 % по сравнению с кПРЩЖ. Хорошие показатели общей выживаемости у этой группы пациентов связывают с более радикальным объемом хирургического вмешательства и проведением радиойодтерапии.

ДСВ ПРЩЖ проявляет более агрессивное клинико-патологическое поведение, имеет более высокую частоту сосудистой инвазии, экстрапиреоидное распространение, лимфатическую инвазию, метастазы в лимфатические узлы и отдаленные метастазы. В связи с этим пациенты с ДСВ ПРЩЖ имеют более высокую вероятность рецидива и худшую общую выживаемость [15].

Основной гистологической характеристикой является диффузное поражение одной или обеих долей щитовидной железы с выраженным фиброзом/склерозом, выраженной многоочаговой лимфоцитарной инфильтрацией, обширной лимфоваскулярной инвазией, большим количеством псаммомных телец и присутствием плоскоклеточной метаплазии [3; 11; 19]. Цитологическая диагностика данного варианта может быть затруднительной. Наличие плоскоклеточной дифференцировки клеток в цитологическом материале может увести от диагноза ПРЩЖ в сторону анапластической карциномы с плоскоклеточными признаками. Также у 85 % отмечается наличие тиреоидита Хашимото, что затрудняет дифференциальную диагностику с доброкачественными процессами в ЩЖ [8; 11; 30]. Изученные иммуногистохимические характеристики при ДСВ ПРЩЖ характеризуются экспрессией p63 (28,6 % случаев), p53 (42,9 %), Galectin-3 (83,7 %) и антигенэпителиальных мембран (EMA) (40,8 %) [11; 15].

Молекулярный профиль разнообразен и характеризуется наличием транслокации

RET/PTC и RET/PTC3 с мутацией BRAF^{V600E}. Изменения в гене RET наблюдаются у пациентов на поздней стадии заболевания, характеризуются плохим клиническим исходом и чаще выявляются в более молодом возрасте. Мутация BRAF также наблюдалась при ДСВ ПРЩЖ, но с меньшей частотой, чем при классическом варианте ПРЩЖ [29]. Это можно объяснить накоплением мутации и увеличением экспрессии гена BRAF с возрастом [33]. В заключение можно сказать, что ДСВ ПРЩЖ имеет разные гистопатологический и молекулярно-генетический профили по сравнению с кПРЩЖ.

Высококлеточный вариант. ВКВ ПРЩЖ был описан в 1976 г., но морфологические изменения, характерные для этого варианта ПРЩЖ, упоминаются в литературе с 1948 г. Данный вариант диагностируется в 3–19 % случаев. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [2; 11; 13] определяет ВКВ ПРЩЖ как опухоль, которая состоит из «клеток, высота которых в 2–3 раза больше, чем ширина» и имеет обильную эозинофильную (онкоцитоподобную) цитоплазму. Поскольку такие морфологические изменения часто присутствуют в обычных папиллярных карциномах, для выставления диагноза ВКВ ПРЩЖ высокие клетки должны составлять ≥ 30 % всех опухолевых клеток. Некоторые патоморфологи рекомендуют указывать в гистологическом заключении фокус высоких клеток независимо от процента.

Данный вариант ПРЩЖ встречается у женщин в 2,9 раза чаще и приблизительно в 1–19 % случаев всех опухолей ПРЩЖ. Также опухоли ВКВ ПРЩЖ часто имеют большие размеры [13; 15]. Средний возраст пациентов с ВКВ ПРЩЖ обычно выше, чем у пациентов с кПРЩЖ, и колеблется от 41 до 66 лет [15; 35; 36]. Из особенностей также обращает на себя внимание более высокая частота рецидивов и меньшая выживаемость, чем при

кПРЩЖ (22 и 8 %, 79 и 93 % соответственно). Это может быть связано с тем, что данный подтип наблюдается у пожилых пациентов, имеет больший размер опухоли и в связи с этим более часто диагностируется экстратиреоидная инвазия. При анализе показателей выживаемости и рецидива обнаружили, что ВКВ ПРЩЖ и кПРЩЖ имеют сходные результаты при проведении тотальной тиреоидэктомии и радиоiodтерапии [37]. В то же время при наличии в составе опухоли даже 10 % высококлеточного компонента связано с плохим клиническим исходом. Факторы, связанные с плохим клиническим прогнозом, значительно чаще встречались у пациентов с кПРЩЖ, имеющих в опухоли фокальные изменения по типу «высоких клеток», и пациентов с ВКВ ПРЩЖ, диагноз которого выставлен на основании диагностических критериев ВОЗ. В то же время, по данным некоторых источников, только опухоли с более чем 50 % компонента «высоких клеток» имеют более агрессивное течение [11; 14; 29].

Доля высококлеточного компонента, имеющая клиническое значение, все еще остается предметом дискуссии. Кроме того, важно подчеркнуть, что существует значительная субъективность и отсутствие согласия в выявлении ВКВ ПРЩЖ среди патологов [11; 15; 37], в связи с чем до сих пор остается неясным, является ли ВКВ ПРЩЖ одной из стадий развития опухолевого процесса или более агрессивным вариантом ПРЩЖ.

В дополнение к гистологической картине, описанной выше, ВКВ ПРЩЖ имеет параллельное расположение клеток, выстилающих сосочковые и удлиненные фолликулярные структуры на гистологических срезах, и создает картину трамвайных путей (tram-track sign), что при малом увеличении может напоминать трабекулярную архитектуру. Большинство опухолей ВКВ ПРЩЖ не инкапсулированы, но редко можно встре-

тить инкапсулированную опухоль. К другим гистологическим критериям относятся эозинофильная цитоплазма, четкие границы клеток и хорошо выраженные ядерные особенности ПРЩЖ. В некоторых исследованиях была предпринята попытка определить цитологические особенности ВКВ ПРЩЖ, отличающие его от кПРЩЖ. Для высококлеточного варианта характерны вытянутые клетки с онкоцитарной цитоплазмой с четкими границами, наличие множественных внутриядерных включений, придающих им вид «мыльного пузыря», рельефные ядрышки, более высокая лимфоцитарная инфильтрация [8; 9; 11].

Если говорить о молекулярно-генетических особенностях опухоли, то мутации BRAF^{V600E} встречаются в диапазоне от 80 до 100 % всех случаев ВКВ ПРЩЖ. Частота мутаций BRAF выше при наличии в опухоли более 50 % высококлеточного компонента. Также имеется вторичная мутация (обычно в гене промотора TERT) и возможно наличие транслокации RET/PTC и RET/PTC3, которая встречается в 2 раза чаще по сравнению с кПРЩЖ [28; 31–32; 38]. Также этот вариант ПРЩЖ характеризуется экспрессией miR-21 [39].

Столбчатоклеточный вариант.

СКВ ПРЩЖ редкий подтип ДРЩЖ, на долю которого приходится 0,15–0,2 % всех ПРЩЖ [15; 35]. Характерным клиническим признаком этого варианта является быстрый темп роста опухоли, связанный с экстратиреоидной инвазией и ранним развитием лимфогенного метастазирования, а также высокая частота рецидивов [40]. Этот агрессивный вариант может не реагировать на терапию радиоактивным йодом ¹³¹I [42]. СКВ ПРЩЖ описывают в классификации ВОЗ как «типично многоклеточное новообразование с папиллярными или железистыми пространствами, выстланными псевдомногослойным эпителием, с наличием в клетках вакуолиза-

ции или даже цитоплазмы без включений» [13; 14]. Иммуногистохимическая картина при данном варианте достаточно хорошо изучена. У данного варианта повышена митотическая активность и индекс Ki67 составляет 20 % и выше, также положительны такие показатели, как TTF1, тиреоглобулин, циклин D1, bcl-2, мембранный β -катенин, повышена экспрессия эстрогена и прогестерона независимо от пола пациента, а также могут быть положительными CDX2 (до 55 % случаев) [8; 11; 15; 41]. СКВ ПРЩЖ часто представлен узловым образованием либо в виде массивной неподвижной опухоли. Наиболее часто при обследовании выявляется опухолевое образование на шее без каких-либо клинических проявлений [35; 42]. Средний возраст пациентов колеблется от 34 до 49 лет.

При диагностике СКВ ПРЩЖ чаще выявляется экстратиреоидное распространение опухоли, лимфогенное и гематогенное метастазирование, а также отмечается более низкая общая выживаемость по сравнению с кПРЩЖ. Средняя выживаемость ниже, а показатель смертности выше в 8 раз по сравнению с кПРЩЖ. В некоторых исследованиях опухоли больных этого подтипа делили на инкапсулированные с минимальной инвазией и широкоинвазивные. Инкапсулированные опухоли встречались преимущественно у молодых женщин, а широкоинвазивные – у пациентов старшего возраста с почти равным соотношением по полу. Инкапсулированные опухоли были менее агрессивным, в то время как широкоинвазивные опухоли имели плохие результаты. Литературные данные показывают, что столбчато-клеточный вариант при наличии капсулы и отсутствии экстратиреоидной инвазии показывает результаты, аналогичные кПРЩЖ [43]. В связи с этим для стратификации риска и выбора лечебной тактики важно знать данные особенности морфологического строения опухоли.

Гистологическая характеристика СКВ ПРЩЖ определяется наличием значительного количества столбчатых клеток с псевдостратифицированными ядрами. Ядерные изменения, такие как псевдовключения и борозды, характерные для опухолевых клеток кПРЩЖ, не так хорошо развиты у ВКВ ПРЩЖ. Морфологическая картина СКВ ПРЩЖ может имитировать аденокарциному желудочно-кишечного тракта и эндометрия. На данный момент нет единого мнения относительно процента столбчатых клеток, необходимого для выставления диагноза. По данным разных авторов, он колеблется от 30 до 80 % [10; 11; 15; 28].

Существует несколько цитоморфологических особенностей, общих для всех опухолей СКВ ПРЩЖ: высокая клеточность, наличие папиллярных структур, средний или крупный размер клеток, одиночные клетки и псевдостратифицированные ядра (сгущение ядер). Более чем в 50 % случаев наблюдаются и другие характеристики: наличие коллоида, вытянутые клетки, темный или плотно упакованный хроматин, отсутствие или наличие легкой ядерной атипии, незаметные ядрышки и отсутствие внутриядерных инклюзий. На основании этих данных определены цитологические признаки, которые могут оказаться диагностическими: наличие гиперклеточного мазка, состоящего из папиллярных структур и рассеянных одиночных клеток без некроза; наличие скученности клеток и псевдослоистых ядер с темным хроматином без атипии, ядрышек и митоза; редкие/отсутствующие ядерные псевдовключения и преимущественно редкие/отсутствующие ядерные бороздки [8; 9].

При использовании ИГХ в этих опухолях наблюдается переменная экспрессия тиреоглобулина, но постоянная экспрессия TTF1 [41].

При дифференциальной диагностике ВКВ и СКВ ПРЩЖ особенностью последнего

является отсутствие светлой эозинофильной цитоплазмы и тонких клеточных границ, а также внутриядерных псевдовключений и ядерных борозд [15; 41]. Важно дифференцировать инкапсулированный СКВ ПРЩЖ от криброзно-морулярного варианта ДРЩЖ, поскольку последний ассоциирован с наличием семейного аденоматозного полипоза. Столбчато-клеточный вариант обычно лишен плоских морул, типичных для криброзно-морулярного варианта, и не имеет ядерной экспрессии β -катенина [14; 15].

Частота встречаемости мутации в гене BRAF^{V600E} у пациентов с СКВ ПРЩЖ составляет 33 %. Молекулярно-генетическая структура данного варианта опухолей недостаточно изучена ввиду редкой встречаемости и малого количества исследований [2; 15; 44].

Солидный (солидно-трабекулярный) вариант. Описанный в 1985 г., СВ ПРЩЖ представляет 3 % всех опухолей ПРЩЖ [2; 11]. Первоначально этот вариант был ассоциирован с молодым возрастом, транслокацией RET/PTC3 и радиационным воздействием. Но воздействие ионизирующего излучения ввиду его низкой специфичности нельзя отнести к определяющему критерию диагностики [15; 22].

СВ ПРЩЖ ассоциирован с более высоким риском метастазирования и худшим прогнозом, чем кПРЩЖ [13; 18]. Для СВ ПРЩЖ характерно наличие участков солидного и/или трабекулярного роста [11; 12; 14]. Однако термин «солидный вариант» следует использовать только в случае, когда вся или почти вся опухоль имеет солидный, трабекулярный или гнездовой (инсулярный) вид. Часто данный вариант опухоли проходит дифференцировать с фолликулярным раком, имеющим солидный компонент [21], и низкодифференцированной карциномой щитовидной железы (НДРЩЖ). У одной трети пациентов наблюдается сосудистая инвазия и экстратиреоидная инвазия [4; 47]. Результа-

ты лечения и показатели смертности и риска рецидива у пациентов с СВ ПРЩЖ сопоставимы с таковыми у пациентов с кПРЩЖ. Эти данные, а также редкая встречаемость и недостаточная изученность данного подтипа обуславливают неопределенность агрессивности данного варианта.

Одной из проблем при попытке диагностировать СВ ПРЩЖ является отсутствие единого мнения среди патологов относительно того, какая процентная доля с солидным компонентом опухоли в качестве диагностического критерия необходима для выставления СВ ПРЩЖ [11; 12; 15]. Очень важно дифференцировать СВ ПРЩЖ от НДРЩЖ, поскольку последний характеризуется гораздо меньшей выживаемостью. Хотя они имеют общий характер роста, солидный вариант характеризуется наличием морфологических изменений клеточных ядер, характерных для кПРЩЖ, и лишен высокой митотической активности и признаков некроза опухоли, характерных для НДРЩЖ.

В этом варианте ПРЩЖ обычно наблюдается транслокация RET/PTC3. Также выявлена новая мутация BRAF - триплетная делеция, приводящая к замене валина и лизина глутаматом (BRAF^{V600E}+K601) [15; 27].

Вариант по типу «сапожных гвоздей» (bobnail). ХВ ПРЩЖ описан в 2010 г. как умеренно дифференцированный вариант ПРЩЖ с агрессивным поведением и более высокими показателями смертности по сравнению с кПРЩЖ. Также ПРЩЖ с такой морфологической структурой связан с повышенным риском рецидива рака щитовидной железы [2; 15; 45]. Этот вариант характеризуется клетками с апикально расположенными ядрами опухоли, выступающими над поверхностью эпителия, микропапиллярным характером роста и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Согласно классификации эндокринных опухолей ВОЗ, для того чтобы опухоль можно было отнести

к варианту по типу «сапозных гвоздей», клетки с соответствующей морфологической структурой должны составлять не менее 30 % [8; 11; 12]. По результатам нескольких исследований средний возраст пациентов с данным вариантом составляет 57 лет. Наиболее часто заболевание проявляется жалобами на наличие объемного образования на шее и увеличение шейных лимфоузлов [6; 15]. Сосудистая инвазия выявлена в 70,8 % случаев, экстратиреоидное распространение – в 58,3 %, а метастазы в лимфатические узлы – до 75 % [15; 28; 45]. Клетки по типу «сапозных гвоздей» также наблюдаются при НДРЩЖ, что может быть признаком эволюционной трансформации кПРЩЖ в опухоль с более злокачественным потенциалом. ХВ ПРЩЖ связан не только с более агрессивным поведением, но также с рефрактерностью к радиойодтерапии, быстрым прогрессированием заболевания и более высоким уровнем смертности по сравнению с классическим ПРЩЖ [15; 35]. ХВ ПРЩЖ только в 33,3 % случаев ответил на терапию радиоактивным йодом ^{131}I .

Наличие клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и расположенными на вершине ядрами, иногда с бороздками, которые образуют выпуклость на поверхности, объясняет термин «сапозный гвоздь» и является патоморфологическим критерием постановки диагноза. Клетки по типу «сапозных гвоздей» могут различаться по размеру и форме: от мелких лимфоцитоподобных клеток до более крупных кубовидных клеток и даже высоких/столбчатых клеток. Это связано с потерей клеточной полярности и предполагает эпителиально-мезенхимальную трансформацию как возможный механизм метастазирования [9; 11; 45].

При использовании ИГХ, ХВ ПРЩЖ активно экспрессирует тиреоглобулин, TTF1 и ЕМА. Сверхэкспрессия белка p53 отмечена

в 77 % случаев. ХВ ПРЩЖ также содержит цитокератин 7, цитокератин 19 и НВМЕ-1, а средний индекс пролиферативной активности Ki67 составляет около 10 %, что свидетельствует о достаточно высокой скорости митоза [2; 46]. Классический ПРЩЖ может иметь клетки по типу «сапозных гвоздей» в значительной части опухоли и при этом сохранять медленно-прогрессирующее течение. Однако эти клетки отличаются от ХВ ПРЩЖ отсутствием других агрессивных гистологических особенностей, таких как высокая скорость митоза и экстратиреоидная инвазия. В связи с этим сохраняется неопределенность касательно агрессивности данного варианта, и чем оно обусловлено – высокой скоростью митоза и наличием широкой инвазии или наличием типичных клеток по типу «сапозных гвоздей» [12; 14; 15].

Молекулярно-генетическая структура ХВ ПРЩЖ характеризуется наличием мутации в гене BRAF примерно в 57,1 % случаев. При молекулярно-генетическом исследовании 80 % опухолей положительны на наличие мутации BRAF^{V600E}, в то время как 20 % ассоциированы с мутацией RET/PTC1 [13; 15; 30]. Также известно, что наиболее распространенные генетические изменения у данных опухолей представлены мутациями BRAF и TP53 (72,2 и 55,6 % соответственно), за которыми по частоте следуют hTERT (44,4 %), PIK3CA (27,8 %), CTNNB1 (16,7 %), EGFR (11,1 %), AKT1 (5,5 %) и NOTCH1 (5,5 %). Структура мутаций остается неизменной как в первичной опухоли, так и в метастазах [32; 40; 46].

ЛЕЧЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ДРЩЖ, лечение всех гистологических вариантов ПРЩЖ стандартизировано: гемитиреоидэктомия при одиночных солитарных образованиях T1-T2 и тотальная

тиреоидэктомия с шейной лимфодиссекцией при подтвержденном метастатическом поражении шейных лимфоузлов, или профилактическая центральная лимфодиссекция при опухолях Т3 и Т4. В случае отношения пациента к группе умеренного или высокого риска или группе низкого риска с неопределенным опухолевым статусом показано проведение радиойодтерапии [7].

ДСВ ПРЩЖ, который чаще встречается у детей и молодых пациентов, склонен к повышенному накоплению ^{131}I , и даже пациенты с отдаленными метастазами имеют хороший прогноз. Напротив, другие варианты, которые поражают в основном пациентов пожилого возраста и имеют признаки экстраиреоидной инвазии и высокую частоту местного рецидива, являются рефрактерными к РЙТ и имеют плохой прогноз [15; 35].

Для ВКВ ПРЩЖ необходимо учитывать, что около 20 % этих опухолей являются рефрактерными к радиойодтерапии. Также имеются данные, что морфологические особенности ВКВ ПРЩЖ предполагают более высокую частоту экстраиреоидной инвазии и отдаленных метастазов, что коррелирует с увеличением частоты рецидивов и худшим прогнозом ВКВ ПРЩЖ по сравнению с кПРЩЖ. В связи с этим рекомендуется проводить более радикальное лечение, особенно на ранних стадиях заболевания. 20 % случаев ВКВ ПРЩЖ представлены опухолями с обширным экстраиреоидным распространением на прилегающую фиброзно-жировую ткань и/или скелетные мышцы. Но при всех известных данных, нет единого мнения касательно объема хирургического вмешательства при ВКВ ПРЩЖ, который считается оптимальным в плане хирургической агрессии и радикальным согласно онкологическим принципам. В том числе это касается пациентов, у которых компонент «высоких клеток» не достигает диагностического порога при гистологическом исследовании [2; 15; 48].

Что касается СКВ ПРЩЖ, важно выявлять инкапсулированные случаи, поскольку они имеют лучший исход. По отношению к СВ ПРЩЖ некоторые авторы предполагают, что лечение должно быть более радикальным с активным послеоперационным наблюдением, поскольку при данном типе опухоли наблюдается высокая частота сосудистой инвазии и рецидивов, чем при кПРЩЖ [47].

Изучая литературу и биологическое поведение всех упомянутых выше вариантов ПРЩЖ, опухоли более высокой стадии, имеющие обширную экстраиреоидную инвазию или лимфатические и/или отдаленные метастазы, характеризуются большей агрессивностью и худшим исходом. Но решение об объеме резекции щитовидной железы основывается на размере опухоли на момент поступления, а не на гистологическом варианте ПРЩЖ [26; 31; 34; 49].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Классический ПРЩЖ характеризуется медленным клиническим течением с 10-летней выживаемостью более 93–95 % [2]. Согласно современным представлениям, варианты ПРЩЖ с агрессивным поведением находятся в спектре между ПРЩЖ низкой степени злокачественности и низкодифференцированной/анапластической карциномой щитовидной железы (НДРЩЖ и АРЩЖ). Агрессивность клинического течения этих опухолей обычно связана с крупными размерами опухолей, имеющими экстраиреоидную инвазию или лимфогенные или отдаленные метастазы. Такое агрессивное поведение нередко встречается и при отсутствии экстраиреоидной инвазии опухоли и небольших размерах опухолевого узла, расположенного в пределах ткани щитовидной железы. Редкость этих опухолей и плохое понимание их биологии и молекулярно-генетической структуры может привести к

неадекватному лечению, даже при соблюдении стандартных протоколов. Определение маркеров агрессивности на этапе дооперационной диагностики данных опухолей поможет обеспечить дифференцированный выбор тактики лечения и улучшить прогноз для этих пациентов.

К сожалению, диагноз агрессивного варианта ПРЩЖ может быть подтвержден с помощью ТАБ в очень редких случаях. Однако эти цитологические заключения следует интерпретировать с осторожностью, поскольку образец ТАБ может быть нерепрезентативным для всего поражения, так как критерии диагностики некоторых вариантов должны достигать определенных пороговых значений процента морфологической структуры опухоли [8]. Практически во всех случаях диагноз агрессивных вариантов ПРЩЖ диагностируется после операции. Следовательно, патологи и хирурги должны знать о влиянии этих вариантов на стратификацию риска пациентов с ПРЩЖ.

Нет сомнений, что каждый из этих агрессивных вариантов ПРЩЖ имеет худший исход, чем классический ПРЩЖ. Требуется уточнения прогностическая ценность этих вариантов при стратификации по стадии или другим агрессивным гистологическим признакам, таким как скорость митоза и степень инвазии. На этот вопрос дан ответ для самого редкого агрессивного варианта – СКВ ПРЩЖ. Инкапсулированная форма СКВ ПРЩЖ характеризуется вялотекущим течением, в то время как широкоинвазивная форма очень агрессивна [15; 43]. Таким образом, именно инкапсуляция, а не наличие столбчатых клеток, является особенностью СКВ ПРЩЖ, определяющей результат лечения и прогноз при данном варианте опухоли. К сожалению, нет однозначного подхода к лечению других агрессивных вариантов, особенно ВКВ ПРЩЖ. Однако имеются

данные, что в отсутствие инвазивных признаков ВКВ, СКВ и ДСВ ПРЩЖ имеют общую выживаемость, аналогичную таковой при кПРЩЖ, а некоторые авторы показали, что наличие «высоких клеток» не является признаком, ухудшающим прогноз [47].

Учитывая эту неопределенность в отношении агрессивности вариантов ПРЩЖ, при принятии решения об объеме хирургического вмешательства или необходимости адъювантной радиойодтерапии важно полагаться на подтвержденные прогностические особенности, такие как размер опухоли, объем экстратиреоидной инвазии и наличие сосудистой инвазии. К сожалению, в последнее время нередки ситуации, когда экстратиреоидная инвазия выявляется микроскопически по результатам послеоперационного гистологического исследования. Данные результаты не соответствуют фундаментальным онкологическим принципам полного иссечения опухоли с отсутствием роста в крае резекции (R0), который должен оставаться золотым стандартом хирургического лечения рака щитовидной железы.

Благодаря изучению молекулярно-генетической структуры ДРЩЖ открываются новые возможности в ранней диагностике агрессивных вариантов ПРЩЖ [25–27], что позволит персонализировать подход к лечению пациентов на дооперационном этапе и позволит уменьшить риск развития рецидива и снижения выживаемости.

Идентификация новых молекулярных маркеров позволит не только улучшить дооперационную диагностику, но и разработать новые алгоритмы лечения с определением объемов хирургического вмешательства, которые будут радикальными и обеспечат достаточный уровень качества жизни пациентов с ПРЩЖ. На данный момент небольшое количество исследований посвящено изучению данной проблемы [24; 29–32], но

результаты этих исследований в перспективе могут повысить прогностическую точность диагностики и выявляемость агрессивных вариантов ПРЩЖ.

Выводы

Диагностика агрессивных вариантов ПРЩЖ представляет собой трудную задачу как для клиницистов, так и для экспертов смежных специальностей (цитологов и патологов). Проблемы диагностики этого спектра опухолей сохраняют свою актуальность, т.к. при лечении этих опухолей отмечается худший, чем при классическом варианте ПРЩЖ, результат и прогноз. К сожалению, даже при патоморфологическом исследовании мы сталкиваемся с проблемами определения критериев агрессивности у данных опухолей, что ставит перед специалистами ряд вопросов. Молекулярно-генетическая структура ДРЩЖ базируется на определении наличия мутаций в генах BRAF, TERT и RAS. Наличие этих мутаций лежит в основе современной классификации опухолей щитовидной железы. Неоднозначные результаты исследований, сопоставляющих наличие этих мутаций и агрессивность опухолей щитовидной железы, не позволяют принять их как диагностический критерий агрессивности опухоли ПРЩЖ. В диагностике уже применяются методы определения уровня экспрессии микроРНК, которые позволяют установить диагноз ПРЩЖ и МРЩЖ и являются высокоспецифичными и точными. В то же время маркеры, характерные для агрессивных вариантов ПРЩЖ, изучены недостаточно, и их наличие требует уточнения.

Таким образом, объем требуемого хирургического лечения и проведение радиойодтерапии у пациентов с ПРЩЖ должен определяться индивидуально с учетом всех данных, по возможности с применением методов молекулярно-генетической диагностики.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ДРЩЖ, на данный момент в дооперационную диагностику опухолей щитовидной железы не включено проведение молекулярно-генетического исследования цитологического материала. В перспективе для улучшения предоперационной диагностики и определения тактики лечения планируется использование молекулярно-генетических панелей для выявления мутаций, ассоциированных с развитием ДРЩЖ. Накопленные данные свидетельствуют о наличии мутаций и повышенной экспрессии нескольких микроРНК, характерных для опухолей ПРЩЖ. Существующие данные о молекулярно-генетических тест-системах не содержат информации о маркерах агрессивных подтипов ПРЩЖ. Исследования в данном направлении могут открыть новые возможности для таргетных методов лечения агрессивных вариантов ПРЩЖ. Но, что особенно важно, это поможет улучшить дооперационную диагностику агрессивных вариантов ПРЩЖ, результаты которой позволят индивидуально планировать и улучшить результаты лечения пациентов с ПРЩЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Roman B.R., Morris L.G., Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24 (5): 332–336. DOI: 10.1097/MED.000000000000359.
2. Nath M.C., Erickson L.A. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol.* 2018; 25 (3): 172–179. DOI: 10.1097/PAP.000000000000184
3. Kaydarova S.B., Kadyssov T.B., Urazalina N.M., Rakhyzhanova S.O., Muftiyeva G.M., Abenov A.A., Kozykenova Zh.U. Histological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid carci-

нома: a literature review. Фармация Казахстана 2023; 2: 102–108. DOI: 10.53511/pharmkaz.2023.39.97.013 / Kaydarova S.B., Kadyssov T.B., Urazalina N.M., Rakhyzhanova S.O., Muftiyeva G.M., Abenov A.A., Kozukenova Zh.U. Histological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: a literature review. *Farmatsiya Kazakhstana* 2023; 2: 102–108. DOI: 10.53511/pharmkaz.2023.39.97.013 (in Russian).

4. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г. Влияние экстрагитреодной инвазии на метастазирование при папиллярном раке щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2019; 13 (4): 183–191. DOI: 10.14341/serg12236 / Solodkiy V.A., Fomin D.K., Galusbko D.A., Asmaryan H.G. The influence of extrathyroidal extension in development of metastasis in papillary thyroid cancer. *Endocrine Surgery* 2019; 13 (4): 183–191. DOI: 10.14341/serg12236 (in Russian).

5. Мурашко Р.А., Шатохина А.С., Стукань А.И., Дулина Е.В. Дифференцированный рак щитовидной железы: гистологические особенности, молекулярные аспекты и возможности таргетной терапии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2017; 4 (2): 350–353. / Murashko R.A., Shatobina A.S., Stukan A.I., Dulina E.V. Differentiated thyroid cancer: histologic features, molecular aspects, and target treatment options. *International journal of applied and fundamental. Suregry* 2017; 4 (2): 350–353 (in Russian).

6. Mao J., Zhang Q., Zhang H., Zheng K., Wang R., Wang G. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020 15; 11: 265. DOI: 10.3389/fendo.2020.00265.

7. Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А., Поляков А.П., Кропотов М.А., Мудунов А.М., Полькин В.В., Исаев П.А., Ильин А.А.,

Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Альмов Ю.В., Романов И.С., Игнатова А.В., Бородавина Е.В., Крылов В.В., Шуринов А.Ю., Северская Н.В., Раджабова З.А., Кульбакин Д.Е., Невольских А.А., Геворков А.Р., Хмелевский Е.В., Кутукова С.И., Гузь А.О., Слепцов И.В., Черников Р.А., Степанова А.М., Фалалеева Н.А., Подвязников С.О., Рубцова Н.А., Рудык А.Н., Мусин Ш.И., Гулидов И.А., Владимирова Л.Ю., Семиглазова Т.Ю., Агабабян Т.А., Костромина Е.В. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия* 2022; 16 (2): 5–29. DOI: 10.14341/serg12792 / Choinzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A., Polyakov A.P., Kropotov M.A., Mudunov A.M., Polkin V.V., Isaev P.A., Ilyin A.A., Beltsevich D.G., Vanusbko V.E., Rumyantsev P.O., Melnichenko G.A., Alymov Yu.V., Romanov I.S., Ignatova A.V., Borodavina E.V., Krylov V.V., Shurinov A.Yu., Severskaya N.V., Radjabova Z.A., Kulbakin D.E., Nevolskikh A.A., Gevorkov A.R., Khmelevsky E.V., Kutukova S.I., Guz A.O., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Stepanova A.M., Falaleeva N.A., Podvyaznikov S.O., Rubtsova N.A., Rudyk A.N., Musin S.I., Gulidov I.A., Vladimirova L.Yu., Semiglazova T.Yu., Aghababayan T.A., Kostromina E.V. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022; 16 (2): 5–29. DOI: 10.14341/serg12792 (in Russian).

8. Абросимов А.Ю., Абдулхабилова Ф.М., Шифман Б.М. Ограничение возможностей цитологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы на дооперационном этапе. *Архив патологии* 2020; 82 (3): 24–30. DOI: 10.17116/patol20208203124 / Abrosimov A.Iu., Abdulkhabirova F.M., Shifman B.M. Limitation of possibilities of cytological diagnosis of papillary thyroid cancer at the pre-surgery stage. *Arkhiv Patologii* 2020; 82 (3):

24–30. DOI: 10.17116/patol20208203124 (in Russian).

9. *Canberk S., Montezuma D., Ince U., Tastekin E., Soares P., Bongiovanni M., Schmitt F.C.* Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: An Algorithmic Cytomorphology-Based Approach to Cytology Specimens. *Acta Cytol.* 2020; 64 (4): 288–298. DOI: 10.1159/000503576.

10. *Bongiovanni M., Mermod M., Canberk S., Saggiotti C., Sykiotis G.P., Pusztaszeri M., Ragazzi M., Mazzucbelli L., Giovanella L., Piana S.* Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: Cytomorphological characteristics of 11 cases with histological correlation and literature review. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125 (6): 389–397. DOI: 10.1002/cncy.21860.

11. *Боголюбова А.В., Абросимов А.Ю., Селиванова Л.С., Белоусов П.В.* Гистологическая и молекулярно-генетическая характеристика клинически агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы. *Архив патологии.* 2019; 81 (1): 46–51. DOI: 10.17116/patol20198101146 / *Bogolyubova A.V., Abrosimov A.Iu., Selivanova L.S., Belousov P.V.* Histopathological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Arkhiv Patologii* 2019; 81 (1): 46–51. DOI: 10.17116/patol20198101146 (in Russian).

12. *Гервальд В.Я., Гервальд В.Я., Климачев В.В., Авдалян А.М., Авдалян А.М., Иванов А.А., Иванов А.А., Бобров И.П., Бобров И.П., Лепилов А.В., Черданцева Т.М., Мяделец М.Н., Лазарев А.Ф., Лазарев А.Ф., Таранина Т.С., Самуйленкова О.В., Рагулина В.Д.* Рак щитовидной железы и методы его иммуногистохимической диагностики. *Фундаментальные исследования* 2014; 10 (10): 1911–1917. / *Gervald V.J., Klimachev V.V., Avdaljan A.M., Ivanov A.A., Bobrov I.P., Lepilov A.V., Cherdantseva T.M., Mjadelc M.N., Lazarev A.F., Taranina T.S., Samujlenkova O.V., Ragulina V.D.* The thyroid cancer and its immunohistochemical diagnosis. *Fundamental*

research Journal 2014; 10 (10): 1911–1917 (in Russian).

13. *Baloch Z.W., Asa S.L., Barletta J.A., Gboussein R.A., Jublin C.C., Jung C.K., LiVolsi V.A., Papotti M.G., Sobrinho-Simões M., Tallini G., Mete O.* Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33 (1): 27–63. DOI: 10.1007/s12022-022-09707-3.

14. *Jung C.K., Bychkov A., Kakudo K.* Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022; 37 (5): 703–718. DOI: 10.3803/EnM.2022.1553.

15. *Coca-Pelaz A., Shah J.P., Hernandez-Prera J.C., Gboussein R.A., Rodrigo J.P., Hartl D.M., Olsen K.D., Shaba A.R., Zafereo M., Suarez C., Nixon I.J., Randolph G.W., Makitie A.A., Kowalski L.P., Vander Poorten V., Sanabria A., Guntinas-Lichius O., Simo R., Zbären P., Angelos P., Khafif A., Rinaldo A., Ferlito A.* Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020; 37 (7): 3112–3128. DOI: 10.1007/s12325-020-01391-1

16. *Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г.* Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы: отдельная нозология или одна из стадий развития рака? *Эндокринная хирургия* 2020; 14 (4): 19–25. DOI: 10.14341/serg12696 / *Solodkiy V.A., Fomin D.K., Galushko D.A., Asmaryan H.G.* Papillary thyroid microcarcinoma: distinct form or cancer growth stage? *Endocrine Surgery* 2020; 14 (4): 19–25. DOI: 10.14341/serg12696 (in Russian).

17. *Sutherland R., Tsang V., Clifton-Bligh R.J., Gild M.L.* Papillary thyroid microcarcinoma: is active surveillance always enough? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021; 95: 811–817. DOI: 10.1111/cen.14529

18. *Xu B., Viswanathan K., Zhang L., Edmund L.N., Ganly O., Tuttle R.M., Lubin D.,*

Ghossein R.A. The solid variant of papillary thyroid carcinoma: a multi-institutional retrospective study. *Histopathology*. 2022; 81 (2): 171–182. DOI: 10.1111/his.14668.

19. *Vuong H.G., Kondo T., Pham T.Q., Oisbi N., Mochizuki K., Nakazawa T., Hassell L., Katob R.* Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176 (4): 433–441. DOI: 10.1530/EJE-16-0863.

20. *Jublin C.C., Höög A.* Clear Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma With Associated Anaplastic Thyroid Carcinoma: Description of an Extraordinary Case. *Int J Surg Pathol*. 2019; 27 (6): 658–663. DOI: 10.1177/1066896919837678.

21. *Jin M., Song D.E., Ahn J., Song E., Lee Y.M., Sung T.Y., Kim T.Y., Kim W.B., Shong Y.K., Jeon M.J., Kim W.G.* Genetic Profiles of Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (4): 892. DOI: 10.3390/cancers13040892.

22. *Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Шифман Б.М.* Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66 (3): 33–46. DOI: 10.14341/probl12491 / *Kachko V.A., Platonova N.M., Vanusbko V.E., Shifman B.M.* The role of molecular testing in thyroid tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020; 66 (3): 33–46. DOI: 10.14341/probl12491 (in Russian).

23. *Чebодаев А.К., Шевченко С.П., Сидоров С.В., Бухтуева Н.Г.* Диагностика мутации гена BRAF у больных с папиллярным раком щитовидной железы. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2015; 13 (4): 111–113. / *Chebodaev A.K., Shevchenko S.P., Sidorov S.V., Bukhtueva N.G.* Diagnosis BRAF gene mutation in patients with papillary thyroid carcinoma. *Vestnik NSU. Series: Biology and clinical medicine* 2015; 13 (4): 111–113 (in Russian).

24. *Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Beltsevich D.G., Veryaskina Y.A., Vanusbko V.E., Urusova L.S., Mikbeenkov A.A., Kozorezova E.S., Vorobyov S.L., Sleptsov I.V.* New Opportunities for Preoperative Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma. *Biomedicines*. 2023; 11 (5): 1473. DOI: 10.3390/biomedicines11051473.

25. *Attia, A.S., Hussein, M., Issa, P.P., Elnabla A., Farhoud A., Magazine B.M., Youssef M.R., Aboueisha M., Shama M., Toraih E., Kandil E.* Association of BRAFV600E Mutation with the Aggressive Behavior of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis of 33 Studies. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 15626. DOI: 10.3390/ijms232415626

26. *Поляков А.П., Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Кудрявцева А.В., Ратушный М.В., Ратушная В.В., Филюшин М.М., Ребрикова И.В., Никифорович П.А.* Влияние статуса гена BRAF на выбор тактики хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи*. 2016; 6 (4): 45–48. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-45-48 / *Polyakov A.P., Volchenko N.N., Slavnova E.N., Kudryavtseva A.V., Ratushnyy M.V., Ratushnaya V.V., Filyushin M.M., Rebrikova I.V., Nikiforovich P.A.* The role of braf mutation status in surgical treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2016; 6 (4): 45–48. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-45-48 (in Russian).

27. *Лукьянов С.А., Сергейко С.В., Титов С.Е., Щербakov Г.О.* Влияние мутации BRAF на клинико-патологические проявления папиллярного рака щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 23 (2): 92–99. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-92-99 / *Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Shcherbakov G.O.* Influence of braf mutation on clinical and pathological manifestations of papillary thyroid cancer. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*.

2020; 23 (2): 92–99. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-92-99 (in Russian).

28. Roman S., Sosa J.A. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013 Jan; 25 (1): 33–8. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b7c6b.

29. 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; 11 (2): 70–77. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-2-70-77. / 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; 11 (2): 70–77. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-2-70-77 (in Russian).

30. Качко В.А. Соматические мутации в «горячих точках» генов BRAF, KRAS, NRAS, EIF1AX и TERT при новообразованиях щитовидной железы. *Focus Эндокринология* 2020; 1 (2): 26–33. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0013 / Kachko V.A. Somatic mutations in the «hot spot» of BRAF, KRAS, NRAS, EIF1AX и TERT genes in thyroid neoplasms. *Focus Endocrinology* 2020; 1 (2): 26–33. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0013 (in Russian).

31. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., Веряскина Ю.А., Важенин А.В. Молекулярно-генетические маркеры агрессивности папиллярного рака щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник* 2019; 22 (3): 15–22. / Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Veryaskina Y.A., Vazhenin A.V. Molecular genetics markers of papillary thyroid cancer aggressiveness. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik* 2019; 22 (3): 15–22 (in Russian).

32. Рогова М.О., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В., Парамонова Н.Б., Ипполитов Л.И., Тельнова М.Э., Петунина Н.А., Титов С.Е.,

Веряскина Ю.А. Молекулярно-генетический анализ в стратификации риска рака щитовидной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (26): 32–36. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-26-32-36 / Rogova M.O., Martirosian N.S., Trukhina L.V., Paramonova N.B., Ippolitov L.I., Telnova M.E., Petunina N.A., Titov S.Ye., Veryaskina Yu.A. Molecular Genetic Analysis in Thyroid Cancer Risk Stratification. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2020; 16 (26): 32–36. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-26-32-36 (in Russian).

33. Titov S., Veryaskina Y.A., Ivanov M.K., Sergiyko S.V., Katanyan G.A., Veryaskina Y.A., Ivanov M.K. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *Journal of Clinical Pathology* 2020; 73 (11): 722–727. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206445.

34. Papaioannou M., Chorti A.G., Chatzikyriakidou A., Giannoulis K., Bakkar S., Pappavramidis T.S. MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer: What Is New in Diagnosis and Treatment. *Front Oncol*. 2022; 11: 755097. DOI: 10.3389/fonc.2021.755097.

35. Hernandez-Prera J.C. The evolving concept of aggressive histological variants of differentiated thyroid cancer. *Semin Diagn Pathol*. 2020; 37 (5): 228–233. DOI: 10.1053/j.semdp.2020.03.002.

36. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Севрюков Ф.С., Сидорин А.В., Полькин В.В., Ильин А.А., Северская Н.В., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток (tall cell): обзор литературы и клинические наблюдения. *Опухоли головы и шеи*. 2020.10 (3): 48–54. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-48-54 / Borodavina E.V., Isaev P.A., Sevrukov F.S., Sidorin A.V., Polkin V.V., Ilyin A.A., Severskaya N.V., Agababayan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.

Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: literature review and case reports. *Head and Neck Tumors (HNT)* 2020; 10 (3): 48–54. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-48-54 (in Russian).

37. *Cartwright S., Fingeret A.* Contemporary evaluation and management of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020; 27 (5): 351–357. DOI: 10.1097/MED.0000000000000559.

38. *Beck A.C., Rajan A., Landers S., Kelley S., Bellizzi A.M., Lal G., Sugg S.L., Howe J.R., Chan C.H., Weigel R.J.* Expression of cancer stem cell markers in tall cell variant papillary thyroid cancer identifies a molecular profile predictive of recurrence in classic papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2022; 171 (1): 245–251. DOI: 10.1016/j.surg.2021.03.076.

39. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014; 159 (3): 676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050.

40. *Vuong H.G., Le H.T., Le T.T.B., Le T., Hassell L., Kakudo K.* Clinicopathological significance of major fusion oncogenes in papillary thyroid carcinoma: An individual patient data meta-analysis. *Pathol Res Pract.* 2022; 240: 154180. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154180.

41. *Wenig B.M., Thompson L.D., Adair C.F., Shmookler B., Heffess C.S.* Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer.* 1998; 82 (4): 740–53.

42. *Волченко Н.Н., Суркова В.С., Юдакова М.Е., Геворгян Г.С., Москвичева Л.И., Сулова Т.Е.* Столбчатоклеточный вариант папиллярной карциномы щитовидной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2020; 9 (2): 58–61. DOI: 10.17116/onkolog2020902158 / *Volchenko N.N., Surkova V.S., Yudakova M.E., Gevorgyan G.S., Moskvicheva L.I., Suslova T.E.* Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *P.A. Herzen*

Journal of Oncology 2020; 9 (2): 58–61. DOI: 10.17116/onkolog2020902158 (in Russian).

43. *Gaertner E.M., Davidson M., Wenig B.M.* The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 940–7.

44. *Janovitz T., Williamson D.F.K., Wong K.S., Dong F., Barletta J.A.* Genomic profile of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Histopathology.* 2021; 79 (4): 491–498. DOI: 10.1111/his.14374.

45. *Donaldson L.B., Yan F., Morgan P.F., Kaczmar J.M., Fernandes J.K., Nguyen S.A., Jester R.L., Day T.A.* Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021; 72 (1): 27–39. DOI: 10.1007/s12020-020-02505-z.

46. *Amacher A.M., Goyal B., Lewis J.S. Jr., El-Mofty S.K., Chernock R.D.* Prevalence of a hobnail pattern in papillary, poorly differentiated, and anaplastic thyroid carcinoma: a possible manifestation of high-grade transformation. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39 (2): 260–5. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000329

47. *Limberg J., Ullmann T.M., Stefanova D., Buicko J.L., Finnerty B.M., Zarnegar R., Fabey T.J. 3rd, Beninato T.* Does Aggressive Variant Histology Without Invasive Features Predict Overall Survival in Papillary Thyroid Cancer?: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg.* 2021; 274 (3): e276–e281. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003632.

48. *Lee I.A., Moon G., Kang S., Lee K.H., Lee S.M., Kim J.K., Lee C.R., Kang S.W., Jeong J.J., Nam K.H., Chung W.Y.* Predictive Factors Indicative of Hemithyroidectomy and Close Follow-Up versus Bilateral Total Thyroidectomy for Aggressive Variants of Papillary Thyroid Cancer. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (11): 2757. DOI: 10.3390/cancers14112757.

49. *Мурашко П.А., Шатохина А.С., Стукань А.И., Андреев Д.В., Дулина Е.В.*

Предикторы агрессивного течения дифференцированного рака щитовидной железы. Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2017; 7 (3): 121–126. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-121-126 / Murashko R.A., Shatokhbina A.S., Stukan A.I., Andreev D.V., Dulina E.V. Predictors of aggressive differentiated thyroid cancer. A report of a case of papillary thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)* 2017;

7 (3): 121–126. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-121-126 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 18.11.2023

Одобрена: 13.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Коротовский, Д.В. Клинико-морфологические особенности и неразрешенные проблемы диагностики агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы / Д.В. Коротовский, С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 90–107. DOI: 10.17816/pmj41190-107

Please cite this article in English as: Korotovskiy D.V., Sergiiko S.V., Lukyanov S.A. Clinical and morphological features and unsolved issues in diagnosis of aggressive forms of papillary thyroid carcinoma. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 90-107. DOI: 10.17816/pmj41190-107