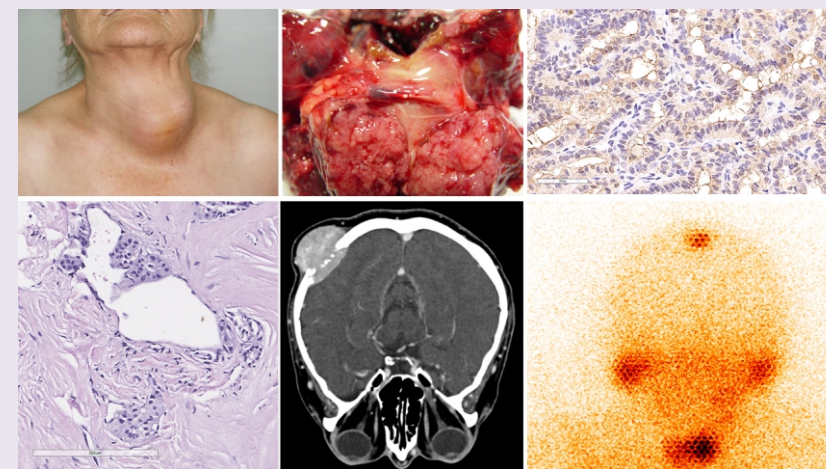


М. В. ФРИДМАН, А. В. ПРОХОРОВ

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ,
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



ISBN 978-985-21-1816-3



9 789852 118163

Минск БГМУ 2025

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

М. В. Фридман, А. В. Прохоров

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРИЧИНЫ
И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, АКТУАЛЬНЫЕ
ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**



Минск БГМУ 2025

УДК 616.441-006

Фридман, М. В. Дифференцированный рак щитовидной железы: причины и механизмы развития, актуальные проблемы диагностики и лечения / М. В. Фридман, А. В. Прохоров. – Минск : БГМУ, 2025. – 208 с. ISBN 978-985-21-1816-3.

Изложены вопросы эпидемиологии, канцерогенеза, патоморфологической и иммуногистохимической диагностики рака щитовидной железы и выбор лечебной тактики в зависимости от клинико-морфологических особенностей опухоли.

Монография предназначена для врачей-онкологов, эндокринологов, патологоанатомов, медицинских и научных работников иных специализаций, интересующихся проблемами диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы.

Рекомендовано Советом Бел. гос. мед. универ.

Рецензенты:

д-р мед. наук, проф. каф. онкологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета Н. Г. Луд;
д-р мед. наук, проф., директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии А. В. Солнцева

ISBN 978-985-21-1816-3

© Фридман М. В., Прохоров А. В., 2025
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

ПРЕДИСЛОВИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) давно перестал быть редким заболеванием, но только в относительно небольшом числе работ рассматриваются фундаментальные вопросы формирования вариантов этой специфической карциномы и объясняется процесс обретения клетками новых свойств.

Толчком к исследованию РЩЖ послужило трагическое событие — в Беларуси вследствие аварии на Чернобыльской АЭС сформировалась уникальная когорта пациентов, наблюдение за которой по-прежнему дает бесценный научный материал общемирового значения. Вспышка «детского» рака, а затем и существенный подъем заболеваемости в когорте молодых взрослых (большинство будущих пациентов были дошкольниками на момент контакта с источником облучения, РЩЖ у них развился после длительного периода латенции) обусловили высокую актуальность изучения клинико-морфологических характеристик радиогенной карциномы. В этот же период новые технологии нашли применение в практической медицине. Так, молекулярно-генетический анализ, ныне широко используемый для доказательства этиологических и клинико-морфологических различий карцином, а также с целью улучшения дооперационной верификации различных типов опухолей, за прошедшие десятилетия утвердился в качестве рутинного метода исследования.

Учитывая огромный поток постоянно обновляющейся клинической и морфологической информации о РЩЖ, пересмотр Международной гистологической классификации (WHO, 2022 г.) и потребность в обосновании и внедрении современных методов диагностики и лечения этой опухоли, авторы предприняли попытку проанализировать результаты современных научных изысканий и показали собственный подход к решению практических вопросов морфологической верификации РЩЖ в свете многолетнего личного опыта, полученного в ходе работы с пациентами Республиканского центра опухолей щитовидной железы (г. Минск).

В первой части монографии детально освещены вопросы радиационного канцерогенеза, подробно рассказана история вопроса от экспериментов на животных до молекулярно-генетических характеристик, воссозданы этапы морфологических исследований и описаны их результаты, которые и сегодня оказывают влияние на выбор лечебной тактики. Приведены и новые эпидемиологические данные, позволяющие констатировать не имеющий тенденции к стабилизации продолжающийся рост показателей заболеваемости среди трудоспособного населения, облученного в детском возрасте.

Изучение механизмов эпигенетической регуляции активности генов (аномальное метилирование/деметилирование ДНК, посттрансляционная модификация гистонов и РНК-интерференция) в настоящее время находятся на пике популярности во всем мире и в Республике Беларусь, где осуществляется проект по оценке роли некодирующих (функциональных) РНК в диагностике так называемых «фолликулярных опухолей». Изложение основ процесса РНК-интерференции и полученных другими исследователями результатов будет способствовать целенаправленному поиску перспективных молекул для внедрения в лечебно-диагностическую работу.

В богато иллюстрированном морфологическом разделе монографии представлен весь спектр высокодифференцированного рака щитовидной железы, приведены примеры дифференциальной диагностики, по принципу слайд-семинаров разобраны собственные наблюдения особенно редких и трудных для интерпретации новообразований.

В завершающей главе изложены современные представления о комплексном лечении, возможностях патогенетической терапии, особенностях послеоперационного ведения пациентов с различным клиническим течением высокодифференцированных форм рака щитовидной железы.

Для врачей-онкологов, эндокринологов, патологоанатомов, медицинских и научных работников иных специализаций, интересующихся проблемами диагностики и лечения дифференцированного РЩЖ.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы — полиэтиологическое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, сложностями дифференциальной диагностики, как правило, хорошим прогнозом. Медико-социальное значение высокодифференцированного рака определяется возрастом пациентов (опухоль нередко обнаруживается у детей и подростков, пик заболеваемости приходится на четвертую декаду жизни), полом (в основном заболевают женщины, и большинство этих пациенток предъявляют повышенные требования к качеству лечения и жизни), необходимостью пожизненно проводить супрессивную или заместительную гормональную терапию и устойчивым ростом показателей заболеваемости в определённых возрастных группах, что напрямую связано с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС, о чем подробно повествуется на страницах этой книги.

Представленная монография охватывает широкий спектр проблем, которые, как надеются авторы, будут интересны онкологам, эпидемиологам, патологоанатомам и биологам. Следует отметить, что за последние десятилетия в Республике Беларусь издавались учебники, руководства, атласы и клинические рекомендации, в той или иной степени пересекающиеся с темами, обсуждаемыми в данной книге. Тем не менее, приведенные новые данные (результаты собственных исследований и критический анализ современной научной литературы), а также большой личный опыт, отраженный в иллюстративном материале, позволяют рассчитывать, что монография не станет ненужным дополнением, а будет востребована и послужит к пользе врачей и пациентов.

Авторы выражают признательность сотрудникам патологоанатомической лаборатории Минского городского клинического онкологического центра, коллегам (хирургам, врачам-цитологам, онкоэндокринологам), научным коллабораторам и неравнодушным людям, друзьям и близким, благодаря которым стало возможным написать и издать этот труд. Все замечания будут приняты с благодарностью.

ГЛАВА 1

РАДИАЦИОННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Проблема рака щитовидной железы в Республике Беларусь остается в числе приоритетных в связи с высоким уровнем заболеваемости (по данным за 2022 г. среди 26 локализаций, учитываемых в Белорусском канцер-регистре, 8-е место — у женщин, 15-е — у мужчин) и значительной частью пациентов, заболевших в трудоспособном возрасте: за 40 лет (с 1982 по 2022 гг.) их доля (на 100 000 населения) изменились с 1,22 до 16,72, что существенно выше, чем при других злокачественных новообразованиях. По данным Globocan (<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/32-thyroid-fact-sheet.pdf>) за 2022 год, Беларусь входит в число стран с наивысшими стандартизованными по полу показателями заболеваемости.

Широко признано, что высоко дифференцированный рак щитовидной железы возникает после облучения с линейной зависимостью «доза-эффект». По-видимому, опухоли щитовидной железы из фолликулярных эпителиальных клеток развиваются как наиболее частое последствие от влияния ионизирующего облучения, что происходит либо из-за гормональной активности органа, либо из-за его анатомического расположения — при каждой рутинной рентгенограмме грудной клетки, исследованиях в стоматологии или при рентгеновском облучении лимфатических узлов шеи (например, у детей с лимфопролиферативными заболеваниями) щитовидная железа попадает в зону воздействия [1, 5, 17, 22, 47–50, 64, 65, 71, 78].

Влияние радиации на эпителиальные клетки щитовидной железы было тщательно изучено на крысах. Опухоли у животных развивались после нанесения радия, вследствие рентгеновского излучения и от других форм воздействия [16, 30, 31]. Так, в большинстве экспериментов I^{131} добавляли в виде йодида натрия к питьевой воде либо вводили в брюшную полость в дозах от 5 до 400 микрокюри для одного животного [16]. Способность щитовидной железы поглощать йод значительно варьирует: она обратно пропорциональна содержанию йода в рационе и температуре окружающей среды. Таким образом, максимальное поступление I^{131} в щитовидную железу было установлено на уровне от 15 до 60 % в разных лабораторных режимах, при этом большая часть энергии β -лучей (электронов) отмечалась в фолликулах на периферии долей и в перешейке [16, 30]. В отличие от облучения I^{131} , воздействие рентгеновских лучей (фотонов) равномерно распределяется в щитовидной железе [16]. Было отмечено, что одинаковые канцерогенные эффекты проявляются как при 30 микрокюри I^{131} , так и 1100 рад (11 Грей) рентгеновского облучения [16]. Результаты введения химического канцерогена (метилтиоурацила, обладающего антитиреоидной активностью) одновременно с I^{131} или в других комбинациях не пока-

зали усиление канцерогенного эффекта по сравнению с воздействием только I^{131} . Соответственно, можно считать, что I^{131} не только инициирует неопластические процессы в клетках щитовидной железы (радиационное воздействие приводит к целому спектру повреждений ДНК, начиная от разрывов хромосом и последующих транслокаций, и заканчивая точечными мутациями), но и способствует возникновению и росту опухолей за счет воздействия на секрецию ТТГ, которая, в свою очередь, пропорциональна дозе I^{131} [16, 30, 31].

Радиационно-индуцированные изменения щитовидной железы у крыс соответствовали опухолям и опухолеподобным состояниям, наблюдаемым и у людей. В частности, неоплазмы демонстрировали те же варианты архитектуры: макрофолликулярный, микрофолликулярный, трабекулярный, папиллярный и недифференцированный. В последнем случае отмечалась инфильтрация окружающих тканей и проникновение в просвет экстрагиреоидных вен. При всех видах радиогенного рака щитовидной железы наблюдались метастазы в лимфатических узлах и легких [16, 30, 31].

Среди выживших после атомной бомбардировки (однократное высокоэнергетическое облучение всего тела) рак щитовидной железы был одной из самых ранних разновидностей солидных злокачественных опухолей, возникновение которых напрямую связано с радиационными осадками [70]. Имеется множество сообщений, описывающих гистологические особенности рака щитовидной железы у облученных. Так, из 103 пациентов, переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки, в период с 1958 по 1979 гг. папиллярный рак щитовидной железы был диагностирован у 97 (94,2 %) человек (еще по 3 случая — фолликулярный и анапластический рак). Кроме того, папиллярная микрокарцинома — относительно распространенное субклиническое злокачественное новообразование щитовидной железы — была обнаружена среди 313 субъектов из 7659 участников когортного исследования, за которыми проводили наблюдение всю их жизнь. У этих лиц, переживших атомную бомбардировку, были заархивированы аутопсийные или хирургические материалы с 1958 по 1995 гг. В целом, 81 % этих опухолей относились к склерозирующему варианту («неинкапсулированная (скрытая) склерозирующая карцинома», как она определена в Международной гистологической классификации опухолей № 11, Всемирная организация здравоохранения, 1974 г. [36]), и 91 % этих микрокарцином были неинкапсулированными, причем псаммомные тельца встречались в 13 %, а микрокальциноз наблюдался в 23 % наблюдений. Более 95 % карцином имели папиллярную или папиллярно-фолликулярную архитектуру [35].

Влияние предшествующего радиационного воздействия в терапевтических дозах на морфологические характеристики и клинический исход у пациентов с «ятрогенным» раком щитовидной железы широко изучалось

у детей и взрослых [1, 5, 17, 22, 47–50, 64, 65, 71]. Так, Duffy и Fitzgerald были одними из первых, кто обратил внимание на связь между радиационным воздействием и последующим развитием тиреоидных злокачественных новообразований у наблюдаемых ими 28 пациентов [15]. Двадцать лет спустя еще одна группа исследователей из США сообщила о 58 пациентах (максимальный возраст на момент постановки диагноза составлял 35 лет, однако признаки и симптомы рака щитовидной железы, такие как шейная лимфаденопатия или узелки в ткани щитовидной железы, присутствовали у всех пациентов до их 16-летия; средний период наблюдения составил 12,6 лет), обследованных и получавших лечение с 1930 по 1970 гг. в Мичиганском университете по поводу рака щитовидной железы [34]. Двадцать девять из этих 58 пациентов (50 %) подверглись внешнему облучению области головы и шеи в возрасте от 1 до 8 лет по поводу увеличения тимуса в младенчестве, гиперплазии миндалин или тонзиллита, мастоидита, шейного лимфаденита, синусита и аллергического ринита, когда стандартом лечения было рентгенотерапия по поводу этих состояний. Еще у одного пациента было сделано несколько сотен рентгеновских снимков грудной клетки для оценки тяжести бронхоэктазов. Сорок три карциномы щитовидной железы имели смешанный папиллярно-фолликулярный паттерн. Восемь новообразований были представлены папиллярными структурами без четко выраженных фолликулов. Еще у пяти пациентов карциномы были «явно фолликулярными и без папиллярных элементов» (по современным представлениям, очевидно, фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы). У двух пациентов был медуллярный рак с амилоидными отложениями.

Из результатов этого же исследования: в группе облученных пациентов на момент обращения было 17 мальчиков и 12 девочек; гистологический диагноз рака (28 из 29 — папиллярный, 1 — медуллярный рак щитовидной железы) установлен в сроки от 5 до 18 лет после рентгенологического воздействия; средний интервал составил 9,6 лет (до 18 лет); у 13 из 29 пациентов было обширное двустороннее поражение лимфатических узлов шеи, а у 6 — метастазы в легких. В этой группе из 29 пациентов зарегистрировано всего два смертельных исхода. В одном наблюдении это был 7-летний мальчик, который умер от обширных метастазов в легких через девять лет после тотальной тиреоидэктомии и двусторонней радикальной диссекции лимфатических узлов шеи по поводу медуллярной карциномы. Второй пациент умер в возрасте 22 лет от первичной гепатоцеллюлярной карциномы, которая развилась через десять лет после лечения распространенной «папиллярно-фолликулярной» (в нынешних терминах — классический папиллярный рак) карциномы щитовидной железы. При аутопсии не было обнаружено остаточной карциномы щитовидной железы ни в регионарных лимфатических узлах, ни в легких [34].

Лучевая терапия также считается основным фактором риска развития рака щитовидной железы у лиц, выживших после лечения детской нейробластомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, опухолей головного мозга и лейкозов. Так, в популяционной когорте из 17 980 перенесших рак детского возраста [71] было 50 верифицированных карцином щитовидной железы: 62 % — папиллярный и 30 % — фолликулярный. Среди других типов — «оксифильная аденокарцинома» (в современных терминах ее можно интерпретировать как онкоцитарный фолликулярный рак щитовидной железы или онкоцитарный вариант папиллярного рака щитовидной железы), «карцинома» (папиллярная?) и два случая медуллярного рака щитовидной железы. В исследование Veiga et al. включено 1070 микроскопически подтвержденных случаев рака щитовидной железы в качестве вторых первичных карцином после детских не тиреоидных злокачественных новообразований: у 841 пациента (79 %) это был папиллярный рак, у 143 (13 %) — не папиллярный (у 95 — фолликулярный, у 8 — медуллярный, у 5 — анапластический, у 35 — гистологическая форма не определена); еще у 86 пациентов (8 %) диагноз карциномы установлен без гистологического исследования [78]. У взрослых (средний возраст на момент постановки диагноза ≥ 50 лет для первичных не тиреоидных злокачественных новообразований) 4333 случая папиллярных карцином щитовидной железы в качестве метастатического рака чаще всего диагностировались после диагностики и лечения рака молочной железы у женщин, рака предстательной железы и меланомы и были выявлены в период наблюдения от 1,7 лет (рак поджелудочной железы) до 6,7 лет (рак яичка). Также у 35 % взрослых пациентов метастатический папиллярный рак щитовидной железы диагностирован с региональным/диссеминированным распространением [68]. В отличие от результатов исследований рака у детей, не было обнаружено никаких доказательств того, что лучевая терапия или химиотерапия при первичном не тиреоидном раке, диагностированном во взрослом возрасте, повышают риск развития метастатического рака щитовидной железы [68].

Принято считать, что у взрослых старше 40 лет риск развития рака щитовидной железы после рентгеновского воздействия отсутствует или незначителен. Для объяснения возрастной чувствительности, наблюдаемой при карциноме щитовидной железы у детей и подростков, необходимо учитывать два основных фактора: доза облучения на клетки небольшой по объему и интенсивно растущей щитовидной железы у ребенка выше, чем у взрослого, подвергшегося облучению в такой же дозе; иными словами, щитовидная железа у детей имеет тенденцию более эффективно концентрировать и связывать йод, поскольку в детстве она растет относительно быстро.

Таким образом, был сформирован консенсус, что рак щитовидной железы после внешнего радиационного воздействия (выпадение осадков после бомбардировки атомным оружием или после лечения в терапевтических дозах) не более агрессивен, чем спонтанно возникшие карциномы: у пациентов, в основном, наблюдалось локализованное заболевание, хотя у каждого четвертого (26 % взрослых, получавших лечение в детстве по поводу злокачественных новообразований, не связанных с щитовидной железой) наблюдалось прямое экстра tireоидное распространение папиллярной карциномы щитовидной железы, и у каждого третьего (35 %) были обнаружены метастазы в шейных лимфатических узлах. Риски рецидива и смерти от рака щитовидной железы были одинаковыми как в группе пациентов со спонтанной карциномой, так и у тех, кто подвергся радиационным воздействиям [55, 64–67]. Вне зависимости от этиологии папиллярной карциномы радикальное хирургическое лечение (тотальная тиреоидэктомия в комбинации с фасциально-футлярным удалением групп регионарных лимфатических узлов) обеспечивает наилучшие показатели выживаемости у детей и подростков [27].

Согласно результатам эпидемиологических исследований населения, подвергшегося воздействию осадков от ядерных взрывов, или пациентов, получавших лучевую терапию по поводу доброкачественных состояний или злокачественных опухолей, канцерогенный эффект внешнего облучения в низких и умеренных дозах имеет линейную зависимость [64, 65]. В отличие от других солидных опухолей, рак щитовидной железы обнаруживается всего через 4 года после радиационного воздействия [64, 65, 71]. Преобладал папиллярный рак щитовидной железы [70, 78]. Многие случаи, обнаруженные в ходе программ скрининга или по результатам вскрытий, представляли собой небольшие по размеру или латентно протекающие папиллярные карциномы щитовидной железы, не имеющие особого клинического значения [51]. Смерть от радиационно-ассоциированного рака щитовидной железы встречается крайне редко [1, 5, 17, 22, 35, 49, 50, 55, 64, 65, 67, 70, 71, 78].

Эпидемиология радиационно-ассоциированных заболеваний накопила много ценных данных за постчернобыльский период. Чернобыльская авария привела к значительному выбросу радиоактивных изотопов в атмосферу, особенно I^{131} , причем наибольшее загрязнение произошло в зонах на территории Белоруссии, Украины и западной части России. Основным последствием аварии для здоровья стало увеличение заболеваемости раком и другими заболеваниями щитовидной железы среди населения, подвергшегося воздействию чернобыльских осадков в этих странах [7, 19, 38, 40, 41, 43, 72, 76]. Поэтому большое внимание уделялось дозовой нагрузке на щитовидную железу, главным образом, поступлению I^{131} в течение двух месяцев после аварии («йодный удар» происходил в период с 26 апреля по 28 июля 1986 г.).

Результаты исследований продемонстрировали, что воздействие ионизирующей радиации в детстве имеет самую сильную связь с папиллярным раком щитовидной железы (1,3–35,1 случаев на 10 000 человеко-лет). Так, в результате скрининга, проводимого в Украине с 1998 по 2000 гг., относительный риск развития рака щитовидной железы составил 5,25 (95 % ДИ 1,70–27,5) на грей (Гр) радиационного облучения [72]. Более поздние исследования показали, что риск развития рака щитовидной железы сохранялся и через 30 лет после внутреннего облучения [74].

Схему попадания I^{131} в организм людей можно представить следующим образом: с травой его проглатывали коровы, и он концентрировался в коровьем молоке; дети, пьющие молоко, подверглись особенно сильному воздействию [19]. Обнаружена сильная связь между дозой, полученной в детстве после внутреннего облучения, ассоциированного с радиоактивным йодом (в результате взрыва на Чернобыльской АЭС), и последующим риском развития рака щитовидной железы, который оказался столь же высок, как и риск развития рака щитовидной железы после внешнего (взрыв атомной бомбы, облучение в терапевтических дозах) облучения [9, 40, 64].

Достоверные индивидуальные дозы на клетки щитовидной железы оценены по результатам измерений активности I^{131} , проведенных в наиболее загрязненных областях и районах Беларуси, Украины и России. Сведения о потреблении коровьего молока, молочных продуктов и овощей, а также информация о приеме стабильного йода, необходимые для оценки индивидуальных доз, воздействовавших на паренхиму щитовидной железы, были собраны посредством личных интервью с частью участников когорт (около 10 % в Беларуси и 28 % в Украине) и по данным прямых измерений индивидуальной активности I^{131} в щитовидной железе. Проведены два когортных исследования (11 732 человека в белорусско-американской (БелАм) когорте и 13 204 человека в украинско-американской (УкрАм) когорте) с участием лиц, которым на момент происхождения было 0–18 лет. Еще две когорты скрининга щитовидной железы состоят из лиц, подвергшихся воздействию внутриутробно: 2965 и 2582 человека в Беларуси и Украине соответственно. Более $\frac{2}{3}$ субъектов когорт БелАм и УкрАм получили дозовую нагрузку на щитовидную железу менее 0,5 Грей (Гр), а члены внутриутробных когорт — менее 0,05 Гр. Индивидуальные дозы на щитовидную железу варьировали в широких пределах от 0 до 39 Гр [19].

Рост заболеваемости раком щитовидной железы среди лиц, подвергшихся воздействию чернобыльских осадков в детстве и подростковом возрасте, был зарегистрирован через несколько лет после аварии, сначала в Беларуси. В 1986 г. в Беларуси проживало приблизительно 10×10^6 жителей и примерно $0,5 \times 10^6$ из них были детьми, у нескольких тысяч из которых кумулятивная дозовая нагрузка превысила 2 Гр [19].

В период с 1978 по 1985 гг. в Беларуси злокачественные новообразования щитовидной железы были диагностированы только у 5 детей, при этом наблюдался небольшой ежегодный прирост первичных случаев заболевания у взрослых. Число случаев рака щитовидной железы у детей в период с 1986 по 1989 гг. колебалось от 3 до 8 в год и увеличилось до 31 в 1990 г., до 66 — в 1991 г., до 72 — в 1992 г., до 93 — в 1993 г., до 96 — в 1994 г. и до 90 — в 1995 г. Возрастной пик заболеваемости раком щитовидной железы для 5–9-летних пациентов пришелся на 1991 г., для тех, кому на момент начала лечения было 10–14 лет, максимальные показатели заболеваемости были отмечены в 1996 г. Сначала увеличение показателей заболеваемости наблюдалось у детей, но также и у подростков проявилась аналогичная тенденция с пиком заболеваемости для 15–19-летних пациентов в 2001 г. [9, 13, 41, 43].

Первоначальные сообщения из Беларуси были встречены скептически международным сообществом: Mettler et al. не обнаружили различий в частоте узловых образований щитовидной железы между «загрязненными» и «чистыми» деревнями в Беларуси, поэтому усиление медицинского наблюдения и более чувствительные диагностические процедуры, улучшение отчетности, повышенная осведомленность и скрининг были названы среди причин, вызывающих систематическую ошибку отбора [52]. До Чернобыльской аварии в диагностике заболеваний щитовидной железы превалировало выявление пациентов по обращаемости. Главным образом делался упор на клиническом обследовании с особым вниманием к факторам риска, таким как контакт с источниками облучения в анамнезе, генетическая предрасположенность, возраст, пол, состояние лимфатических узлов, сдавление трахеи или сосудов, симптомы, связанные с параличом возвратного нерва, а также учитывались пальпационные особенности узлов щитовидной железы (размер, консистенция и фиксация). В Беларуси массовый скрининг с использованием мобильных бригад и профилактические осмотры в школах и поликлиниках стали проводиться только с 1987 г. Скрининг щитовидной железы включал ультразвуковое исследование шеи и пальпацию, проводимую врачом ультразвуковой диагностики, а также клиническое обследование эндокринологом. Во время скрининга участникам раздавались анкеты для выяснения демографических, жилищных, диетических и медицинских данных, а также были собраны образцы крови/мочи. Пациенты с узлом(ами) щитовидной железы, обнаруженным при пальпации либо методом УЗИ, размером (1) от 5 до 10 мм и с подозрением на злокачественность; (2) размером 10 мм или более; или (3) с диффузно аномальной тканью щитовидной железы и шейной лимфаденопатией направлялись в специализированные лечебные центры для дальнейшего обследования и тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем [4].

Скрининговый эффект и риск развития рака щитовидной железы при радиационном контакте были оценены для населения России, подвергшегося внутреннему воздействию радиоактивного йода [38]. Значительный риск индукции рака щитовидной железы из-за радиационного воздействия был обнаружен только для тех, кто в момент облучения были детьми и подростками (от 0 до 17 лет). Более высокий эффект скрининга (в 6,74 раза выше, чем в общей популяции) наблюдался в течение всего периода наблюдения в младшей возрастной группе (от 0 до 17 лет на момент воздействия) по сравнению с показателем 1,5 у взрослых на момент воздействия. Следует отметить, что эффект скрининга в 1991–1995 гг. для детей и подростков составил 12,8. Значительное двукратное снижение эффекта скрининга по сравнению с первым периодом (1991–1995 гг.) наблюдалось с 1996 г. [38].

Действительно, массовое применение УЗИ щитовидной железы и тонкоигольной аспирационной биопсии в первые годы после чернобыльской катастрофы выявило неожиданно большое количество пациентов детского возраста со злокачественными новообразованиями. Однако изучение географического распределения диагностированных случаев и оценки поглощенных щитовидной железой доз не оставили сомнений в том, что случаи рака щитовидной железы у детей связаны с радиационным воздействием, в частности с поступлением I^{131} [4, 9, 19, 40, 72], а также нахождением нитратов в питьевой воде, что рассматривается в роли возможного кофактора [18]. Кроме того, обнаружение метастазов в лимфатических узлах и минимального экстра tireоидного распространения карциномы щитовидной железы в большом количестве случаев подтверждает мнение о том, что повышение осведомленности не сыграло большой роли в выявлении постчернобыльского рака щитовидной железы в Беларуси. В теории скрининговый эффект подразумевает выявление ранней онкологической патологии, чего никак нельзя сказать о радиогенном папиллярном раке. Следует подчеркнуть, что папиллярный рак щитовидной железы у детей Беларуси, выявленный по результатам ультразвукового скрининга, клинически не был «гипердиагностированным», «маленьким», «ранним» или «низкого риска». Даже у больных с опухолями размером менее 10 мм болезнь в регионарной стадии распространения выявлялась в 50,8–60,5 % случаев, а минимальная экстра tireоидная инвазия диагностировалась у 31,8–43,4 % больных, оперированных в ранний (1990–1995 гг.), промежуточный (1996–1999 гг.) и поздний (1999–2005 гг.) периоды после Чернобыльской аварии [25].

Следует отметить, что на сегодняшний день актуализировались проблемы диагностики и лечения метакронных не tireоидных первичных злокачественных новообразований у больных постчернобыльским папиллярным раком щитовидной железы. По данным Белорусского канцер-

регистра, метастатические первичные злокачественные опухоли выявлены у 1,8 % (119 из 6559) больных папиллярным раком щитовидной железы. Кумулятивная заболеваемость имела тенденцию к росту с увеличением возраста когорты и варьировалась в зависимости от пола пациентов. У женщин преобладали карциномы молочной железы и половых путей, у мужчин — лимфомы/лейкозы и злокачественные новообразования пищеварительного тракта. Значительный избыточный риск выявлен для рака молочной железы у женщин, рака толстой кишки у мужчин и рака мочевой системы у мужчин (абсолютный избыточный риск [AER] = 3,23, 3,01 и 2,17 соответственно). В целом, полученные результаты [28] указывают на повышенный риск новых солидных первичных опухолей у женщин, мужчин и у лиц обоих полов (AER = 3,31, 7,19, 4,28 соответственно), а также на повышение риска возникновения злокачественных новообразований лимфоидных/кроветворных органов у женщин и у лиц обоих полов (AER = 1,24), а также и лейкемии у пациентов мужского пола (AER = 1,45).

ГЛАВА 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ПЕРИОД В БЕЛАРУСИ

Дозовую нагрузку для населения, проживавшего на загрязненных территориях, иллюстрирует рис. 1.

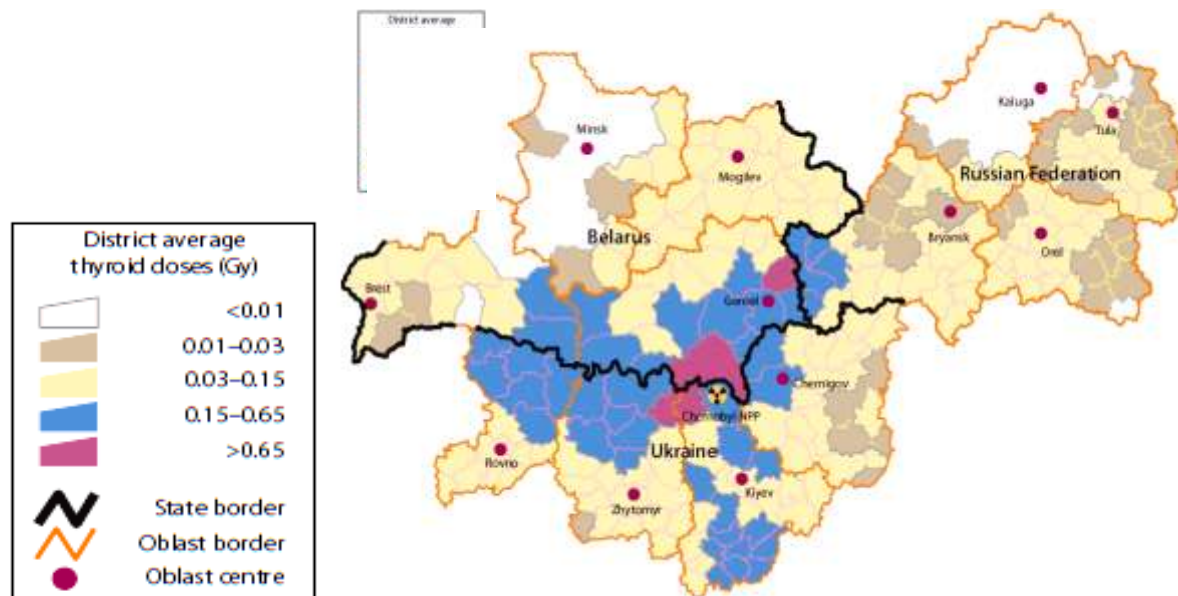


Рис. 1. Средние дозы облучения для населения, проживавшего на территориях Белоруссии, России и Украины (по данным UNSCEAR, 2008: Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident)

Пространственно-временная кластеризация, выполненная в рамках проекта МНТЦ В-1910, выявила 10 периодов, в которых заболеваемость папиллярным раком щитовидной железы у детей и подростков (от 4 до 18 лет включительно) в определенных районах Республики Беларусь значительно отличалась от принятого за стандарт уровня:

В период с 1991 по 2003 гг. кластеры заболеваемости выявлялись в Брагинском, Хойникском, Речицком, Лоевском, Наровлянском, Буда-Кошелевском и Гомельском районах Гомельской области (P-value < 0,0001).

В период с 1991 по 2003 гг. кластеры заболеваемости выявлялись в Чечерском, Кормянском, Буда-Кошелевском, Ветковском, Гомельском районах Гомельской области (P-value < 0,0001).

В период с 1993 по 2003 гг. кластеры заболеваемости выявлялись в Пинском, Ивановском, Ганцевичском, Лунинецком и Столинском районах Брестской области (P-value < 0,0001).

В период с 1991 по 2002 гг. кластеры заболеваемости выявлялись в Жлобинском, Рогачевском, Светлогорском, Буда-Кошелевском и Речицком районах Гомельской области (P-value < 0,0001).

В период с 1991 по 1996 гг. кластеры заболеваемости выявлялись в Ельском, Мозырском, Калинковичском и Наровлянском районах Гомельской области ($P\text{-value} < 0,0001$).

В период с 1994 по 2001 гг. кластер заболеваемости существовал в Житковичском районе Гомельской области ($P\text{-value} < 0,0001$).

В период с 1991 по 2002 гг. кластер заболеваемости существовал в Лельчицком районе Гомельской области ($P\text{-value} < 0,0001$).

И в период с 1995 по 1996 гг. кластеры заболеваемости выявлялись в Ивацевичском и Березовском районах Брестской области ($P\text{-value} = 0,017$).

В период с 1992 по 2000 гг. кластер заболеваемости существовал в Пинском районе Брестской области ($P\text{-value} < 0,0001$).

В период с 1993 по 2002 гг. кластеры заболеваемости выявлялись в Кормянском, Чечерском, Славгородском и Буда-Кошелевском районах Гомельской и Могилевской областей ($P\text{-value} < 0,0001$).

Нельзя не отметить, что на появление пространственно-временных кластеров оказали влияние скрининговые исследования, проводимые в рамках проектов МАГАТЭ (ICRP), НИИ радиационной медицины, ВОЗ (IPHECA), фонда Sasakawa и программы БелАм. Тем не менее, не вызывает сомнения, что именно из южных областей Республики Беларусь, в наибольшей степени подвергшихся радиоактивному поражению, для лечения ПРЦЖ поступало значительно большее количество пациентов, чем из прочих регионов, в меньшей степени испытавших «йодный удар».

Изменение показателей заболеваемости в различных возрастных группах в период реализации эффекта от «йодного удара» показывает рис. 2.

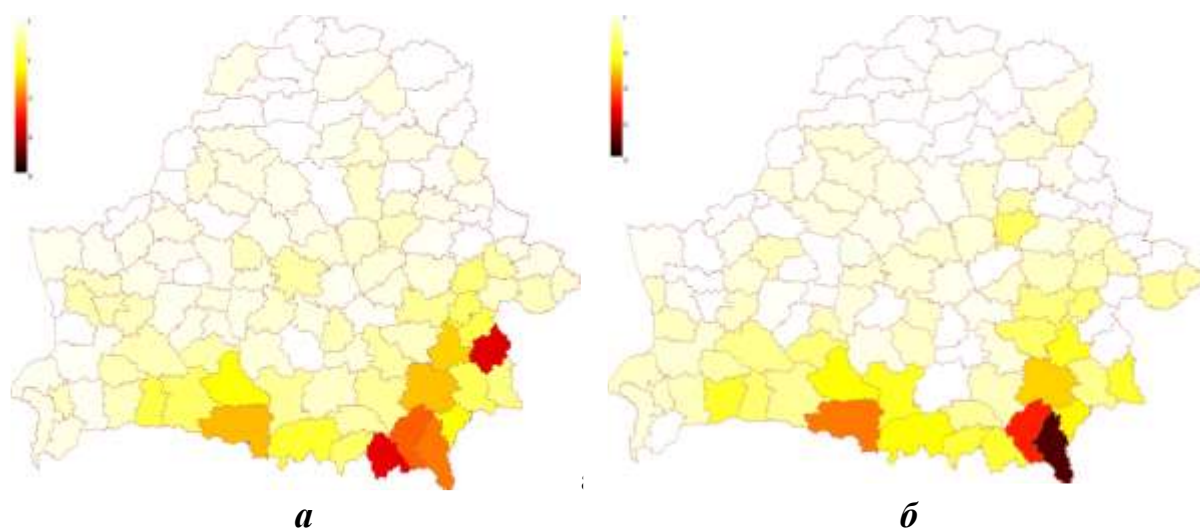


Рис. 2. Изменение показателей заболеваемости ПРЦЖ в различных возрастных группах: *а* — дети (4–14 лет), максимальные показатели заболеваемости выявлены у детей, проживавших в Наровлянском (24,4 на 100 000) и Веткаvском (24,9 на 100 000) районах Гомельской области; *б* — подростки (15–18 лет), максимальные показатели заболеваемости (62,8 на 100 000) выявлены у подростков, проживавших в Брагинском районе Гомельской области

Считая, что у части пациентов инициация канцерогенеза произошла во внутриутробном периоде, можно предположить, что этиологическая связь с постчернобыльским РЩЖ у детей и подростков, рожденных в апреле 1987 г., уже не прослеживается. Известные сложности с реконструкцией индивидуальных доз делают практически невозможным точное отнесение к той или иной группе детей, оперированных в 1989–1990 гг. по поводу РЩЖ. В указанном периоде отчетливо наметился подъем заболеваемости, но каких пациентов с уверенностью можно отнести к радиогенному раку, а каких — к спорадическому, до сих пор остается нерешенным вопросом.

О вкладе в изменение показателей заболеваемости каждой возрастной категории на момент аварии на Чернобыльской АЭС можно получить из анализа данных на рис. 3.

Заболеваемость папиллярной карциномой щитовидной железы (на 100,000 человеко-лет): стратификация по пятилетним периодам с учетом возраста пациентов на момент "йодного удара"								
5-летние периоды/ возрастная группа на момент "йодного удара"	2--6 (1980- 1984)	7--11 (1975- 1976)	12--16 (1970- 1974)	17--21 (1964- 1969)	22--26 (1960- 1964)	27--31 (1955- 1959)	32--36 (1950- 1954)	37--41 (1945- 1949)
1980-1984	0,00	0,00	0,04	0,10	0,28	0,73	0,82	0,58
1985-1990	0,09	0,18	0,27	0,41	0,95	1,11	1,27	1,67
1990-1994	2,77	1,43	1,33	1,79	2,48	3,57	4,49	3,98
1995-1999	3,11	2,45	3,29	3,94	4,81	7,40	8,93	8,11
2000-2004	3,85	4,68	6,11	7,17	9,42	12,70	14,37	12,66
2005-2009	5,94	7,18	8,54	8,86	11,70	15,33	15,33	12,67
2010-2014	8,72	9,09	10,48	11,37	12,96	14,78	14,14	10,83
2015-2019	12,38	12,10	12,25	11,50	13,22	14,18	11,62	8,57

Рис. 3. Эпидемиологический анализ изменений в заболеваемости папиллярной карциномой щитовидной железы в зависимости от возраста на момент контакта с ^{131}I (данные Белорусского канцер-регистра)

Так, для детей дошкольного возраста (до 6 лет включительно), щитовидная железа которых подверглась воздействию самых больших доз облучения, значимый подъем показателей заболеваемости произошел в 1990–1994 гг. (на тот момент их возраст составил 6–14 лет, а латентный период, соответственно, 4–8 лет). В промежутке с 2005–2009 гг. произошло удвоение показателей заболеваемости (с 2,77 до 5,94), возраст пациентов уже был 25–29 лет, а латентный период удлинился до 23 лет. Следующее удвоение имело место в период с 2015 по 2019 гг. (с 5,94 до 12,38), пациенты достигли возраста 39 лет, а латентный период — 33 лет.

Аналогичная динамика зафиксирована и для пациентов, бывших детьми младшего (7–11 лет) и среднего/старшего школьного возраста (12–16 лет). Для сравнения: у пациентов, родившихся с 1965 по 1969 гг. (на момент аварии на Чернобыльской АЭС им было 17–21 год), уровень заболеваемо-

сти в их 25–29 лет (1990–1994 гг.) был равен всего лишь 1,79, а в 35–39 лет (2000–2004 гг.) — 7,17.

В противоположность описанным изменениям заболеваемость «спорадическим» раком у детей и подростков все годы после завершения периода влияния «йодного удара» оставалась достаточно высокой, но явно уступала уровням заболеваемости среди детей и подростков, вызванной ^{131}I . Пространственно-временной кластерный анализ заболеваемости, проведенный в рамках выполнения проекта МНТЦ (рис. 4), показал, что на протяжении периода наблюдения 1991–2013 гг. выявляются кластеры в г. Минске (2002–2011 гг.), в Ветковском и Добрушском районах Гомельской области (2003–2010 гг.), Быховском районе Могилевской области (2005–2010 гг.), Шкловском районе Могилевской области и Оршанском районе Витебской области (2004–2010 гг.), Борисовском районе Минской области (2003–2008 гг.).

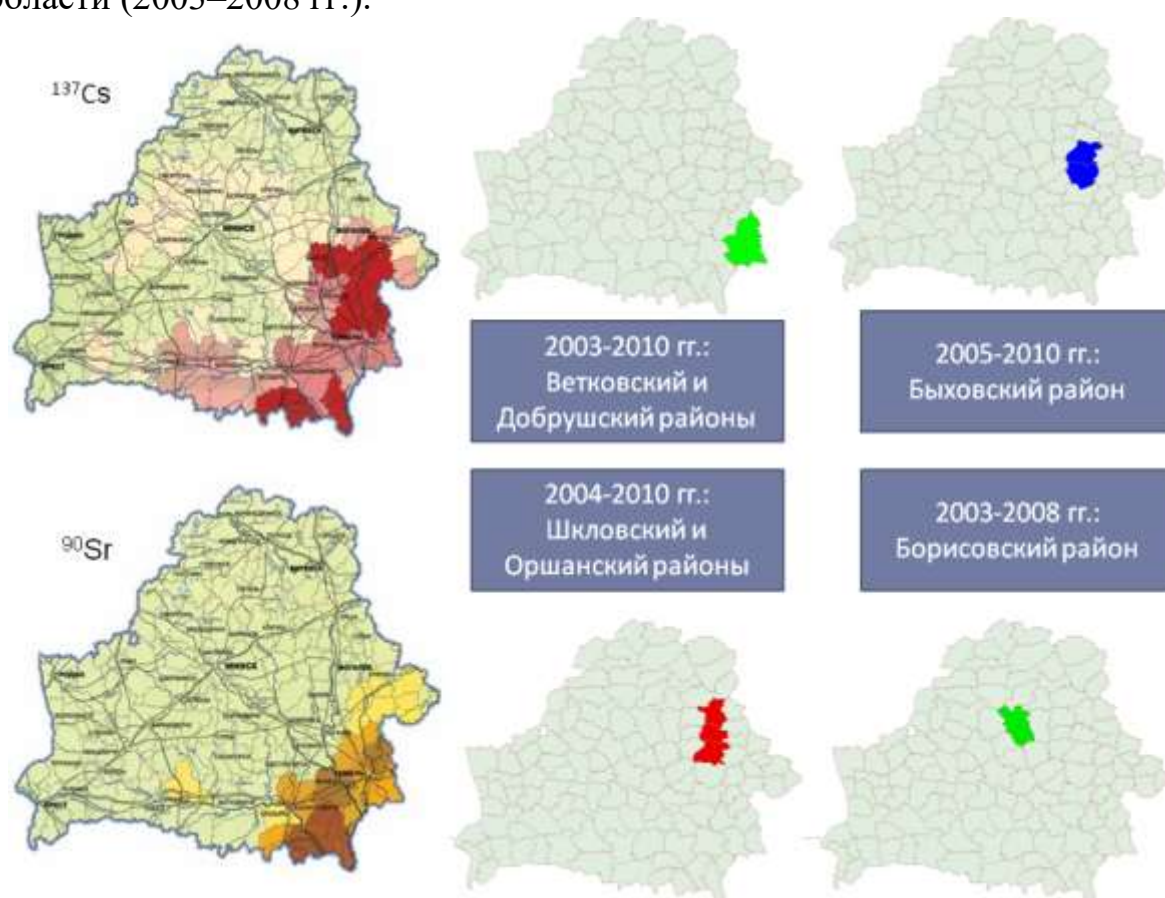


Рис. 4. Кластеры заболеваемости «спорадическим» папиллярным раком щитовидной железы расположены вне территорий, загрязненных долгоживущими изотопами

Соответственно, явной связи между выпадением долгоживущих радионуклидов и повышением уровня заболеваемости раком щитовидной железы не просматривается. Но в какой-то части случаев (у пациентов из Гомельской и Могилевской областей) полностью исключить радиационное влияние в генезе опухоли не представляется возможным.

Изучение данных Белорусского канцер-регистра за 30-летний период показало, что авария на Чернобыльской АЭС оказывала и продолжает оказывать влияние на показатели заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы и у молодых взрослых (рис. 5).

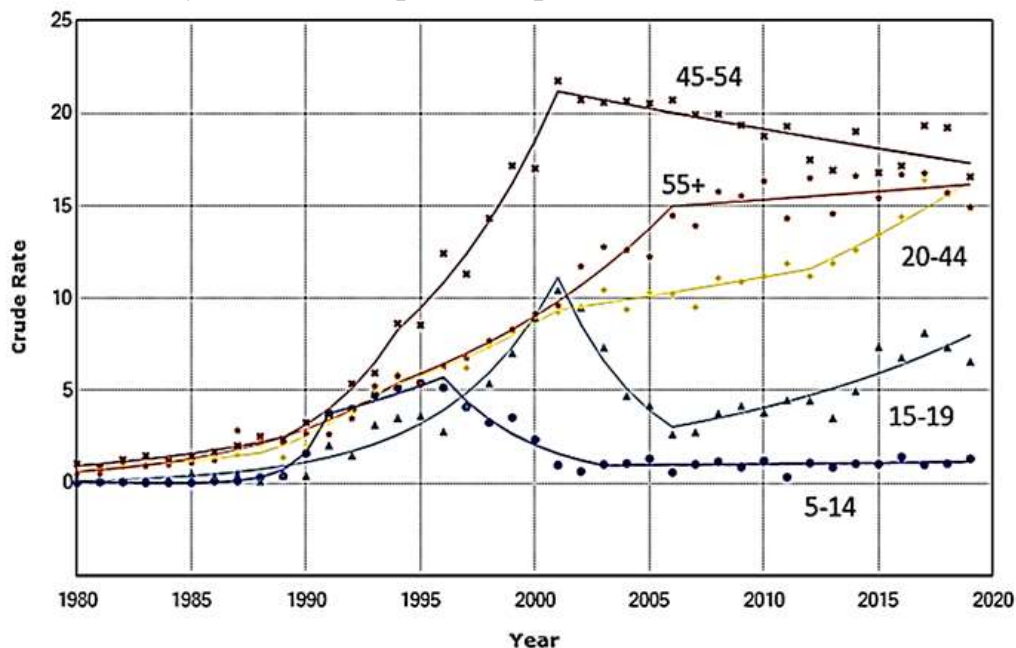


Рис. 5. Заболеваемость папиллярным раком щитовидной железы в разных возрастных группах в период 1980–2019 гг.

Так, в группе пациентов, которым на момент установления диагноза было 5–9 лет, значительные скачки происходили в промежутках 1987–1991 гг. и 1997–2019 гг. (табл. 1). С одной стороны, эти данные свидетельствуют, что кратчайший латентный период после «йодного удара» зафиксирован у детей 1978–1986 г. р., возраст на момент контакта с источником радиации — 0–8 лет; с другой стороны, очевидно действие пока не идентифицированных факторов, которые оказывают влияние на рост заболеваемости раком ЩЖ даже у той категории пациентов, что родились после полного прекращения воздействия ^{131}I на клетки ЩЖ.

Схожие тенденции можно увидеть и для пациентов следующей возрастной группы — 10–14 лет, где резкий подъем заболеваемости произошел в промежутке с 1986 по 1992 гг. ($p < 0,001$) и с 1992 по 1996 гг. ($p = 0,006$), а затем с 2002 по 2019 гг. ($p = 0,012$). Собственно, и здесь у основной массы пациентов возраст на момент аварии на ЧАЭС составил 0–8 лет.

Очевидно, что и у подростков 15–19 лет из-за той же самой группы детей, которым на момент «йодного удара» было 0–6 лет, произошел значимый рост заболеваемости в период 1980–2001 гг. ($\text{APC} = 22,9 [19,6; 26,3]$, $p < 0,001$), а также у молодых взрослых (20–24 и 25–29 лет на момент обнаружения РЩЖ), в те же периоды — 1980–2001 и 1980–2003 гг. соответственно.

Таблица 1

Годовое процентное изменение (Annual Percentage Change) частоты папиллярного рака щитовидной железы за 30-летний период (1980–2019)

Возраст, лет	Trend 1/ период	APC (95 % CI)	Trend 2/ период	APC (95 % CI)	Trend 3/ период	APC (95 % CI)	Trend 4/ период	APC (95 % CI)	Trend 5/ период	APC (95 % CI)	Trend 6/ период	APC (95 % CI)
5–9	1980–1987	9,6 (-21,7; 53,2)	1987–1991	151,4 (62,3; 289,2)	1991–1994	-4,7 (-33; 35,5)	1994–1997	-64,2 (-87,8; 4,8)	1997–2019	4,5 (0,7; 8,5)		
p-value	0,58		< 0,001		0,781		0,06		0,022			
10–14	1980–1985	-13,8 (-51; 51,6)	1985–1992	85,1 (57,6; 117,4)	1992–1996	20,9 (6,3; 37,5)	1996–1999	-17,2 (-35,4; 6,1)	1999–2002	-36,9 (-59,7; -1,4)	2002–2019	2,8 (0,7; 5)
p-value	0,592		< 0,001		0,006		0,13		0,044		0,012	
15–19	1980–2001	22,9 (19,6; 26,3)	2001–2006	-22,8 (-32,2; -12,2)	2006–2019	7,7 (4,7; 10,9)						
p-value	< 0,001		< 0,001		< 0,001							
20–24	1980–2003	14,4 (11,9; 17)	2003–2013	-4,3 (-8,3; -0,1)	2013–2019	14,8 (5,6; 24,8)						
p-value	< 0,001		0,043		0,002							
25–29	1980–1999	11,8 (9,2; 14,4)	1999–2011	5,6 (2,9; 8,3)	2011–2019	-1,7 (-5,3; 2,1)						
p-value	< 0,001		< 0,001		0,366							
30–34	1980–2000	11,7 (9,2; 14,2)	2000–2019	4,1 (2,9; 5,2)								
p-value	< 0,001		< 0,001									
35–39	1980–1993	20,9 (14,6; 27,6)	1993–2019	4,4 (3,7; 5,1)								
p-value	< 0,001		< 0,001									
40–44	1980–1995	20,5 (16,9; 24,3)	1995–2019	2,1 (1,5; 2,7)								
p-value	< 0,001		< 0,001									

Возраст, лет	Trend 1/ период	APC (95 % CI)	Trend 2/ период	APC (95 % CI)	Trend 3/ период	APC (95 % CI)	Trend 4/ период	APC (95 % CI)	Trend 5/ период	APC (95 % CI)	Trend 6/ период	APC (95 % CI)
45–49	1980–1999	18 (15,9; 20,2)	1999–2019	–0,1 (–0,8; 0,6)								
p-value	< 0,001		0,719									
50–54	1980–2002	17,4 (15,9; 19)	2002–2019	–2,3 (–3,1; –1,6)								
p-value	< 0,001		< 0,001									
55–59	1980–2003	14,9 (13; 16,9)	2003–2019	–1,3 (–2,4; –0,1)								
p-value	< 0,001		0,029									
60–64	1980–2003	13,6 (11,8; 15,4)	2003–2019	0,9 (–0,3; 2)								
p-value	< 0,001		0,148									
65–69	1980–2004	12,1 (9,8; 14,4)	2004–2019	1,3 (–0,3; 3)								
p-value	< 0,001		0,102									
70–74	1980–2012	8,1 (6,7; 9,5)	2012–2019	–1,3 (–7,3; 5,1)								
p-value	< 0,001		0,685									
75–79	1980–2012	8,1 (6,7; 9,5)	2012–2019	–1,3 (–7,3; 5,1)								
p-value	< 0,001		0,64									
80–84	1980–2019	4,6 (3,1; 6,1)										
p-value	< 0,001											
85+	1980–2019	3,4 (1,8; 5,1)										
p-value	< 0,001											

Таким образом, после аварии на Чернобыльской АЭС последовательно возникали волны, отражающие возрастное смещение группы детей, подвергшихся облучению ^{131}I (рис. 5). В настоящее время продолжается рост заболеваемости только в когорте пациентов 20–44 года, что, с одной стороны, связано с выявлением карцином с длительным латентным периодом, а с другой — с подъемом заболеваемости спорадическим папиллярным РЦЖ, пик которого приходится на возрастную группу с 20 до 50 лет.

В целом эпидемиологический анализ показывает, что у взрослых пациентов всех 5-летних возрастных промежутков, начиная от 30–34 и заканчивая 85 и более лет, последствия аварии на ЧАЭС для развития «техногенного» РЦЖ должны оцениваться с большой осторожностью, поскольку характер кривых полностью повторяет рисунок, характерный для возрастного распределения пациентов со спорадической формой этой опухоли. Вероятно, незначительный повышенный риск развития РЦЖ, ассоциированного с ^{131}I , будет присутствовать всегда для детей, облученных в возрасте 0–6 лет, но вклад такого рода карцином будет все меньше по мере взросления/старения этой когорты. Необходимо отметить, что с удлинением латентного периода, как показывают собственные данные, снижается и клинико-морфологическая агрессивность постчернобыльского РЦЖ.

ГЛАВА 3

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАДИОГЕННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Подробные данные о гистопатологических характеристиках постчернобыльской радиогенной карциномы щитовидной железы у 86 детей в возрасте до 15 лет на момент обращения, оперированных в Беларуси в период с 1986 по 1991 гг., были получены совместной группой белорусско-швейцарских патологоанатомов [29]. Среди этих пациентов соотношение девочек к мальчикам составило 1,3 : 1, средний возраст был 9,0 лет на момент постановки диагноза и 4,6 года на момент аварии на ЧАЭС. Средний интервал между «йодным ударом» и диагностикой карциномы составил 4,4 года. На момент операции 60,5 % детей были моложе 9 лет, а на момент аварии 93 % были моложе 9 лет. Среди 86 пациентов ни один ребенок не родился после 1986 г. Все случаи были классифицированы как папиллярный рак [29].

В цитируемом исследовании папиллярные карциномы относили к высоко дифференцированным, если они состояли преимущественно из папиллярных структур (16 % наблюдений), умеренно дифференцированным, если они содержали также участки солидного строения в объеме 50–70 % (таких пациентов было 40 %), и как низко дифференцированные, если солидные участки превышали 70 % объема опухоли (доля этих пациентов была 23 %). Карциномы с ядерными особенностями папиллярного рака и фолликулярной архитектоники были классифицированы как фолликулярный вариант папиллярной карциномы (оставшиеся 21 % пациентов в этой группе). Большинство опухолей были широко инвазивными, экспансивный рост встречался редко, при этом разрастания карциномы никогда полностью не инкапсулировались. Инвазия вен малого и среднего калибра опухолевыми эмболами выявлена у 15 % больных. Метастазы в регионарных лимфатических узлах по результатам первичного хирургического вмешательства наблюдались у 60 пациентов (70 %), еще у 4 пациентов метастазы в лимфатических узлах были выявлены в короткий период наблюдения (по-видимому, из резидуальных опухолевых элементов). Отдаленные метастазы возникли у 7 % пациентов [29].

Через два года результаты очередного морфологического исследования были представлены совместной командой патологоанатомов из Беларуси и США [56]; клинко-морфологическому анализу подверглись 84 наблюдения рака щитовидной железы, развившихся у белорусских детей, которым на момент диагностики было 5–14 лет. Все эти пациенты были оперированы за два года: в 1991 г. (23 случая) и в 1992 г. (61 случай). Папиллярный рак выявлен у 83 больных, медуллярный — у одного. В апреле 1986 г. 43 (53 %) больных проживали в ближайших к Чернобылю районах Гомельской области. Латентный интервал между облучением и первичной

операцией составил 4 года у 6 пациентов, 5 лет — у 29 и 6 лет — у 49. Одна девочка подверглась воздействию внутриутробно (мать находилась на 7 месяце беременности). Возраст всех остальных пациентов на момент лучевого воздействия колебался от 1 месяца до 9 лет. В зависимости от возраста пациентов при контакте с радиацией соотношение по полу (девочки/мальчики) значительно варьировало: в группе больных младше 3 лет он составил 1,9 : 1 по сравнению с 1 : 1 у детей 3–9 лет [56].

По архитектонике папиллярные карциномы классифицировали [56] как типичный (классический папиллярный тип), фолликулярный или солидный вариант, также выделялся смешанный вариант (приблизительно равные пропорции папиллярных, фолликулярных и солидных участков). Отдельно описывался диффузно-склеротический вариант. Опухоли относили к хорошо дифференцированным, если они состояли преимущественно из папиллярных или фолликулярных участков, или умеренно дифференцированным, если они содержали значительные доли (более 25 %) солидных, микрофолликулярных или трабекулярных структур (в немногих опухолях также определялись зоны инсулярного строения, причем в этих структурах характерные для папиллярного рака ядерные признаки были выражены в меньшей степени, но отсутствовали и высокая митотическая активность, и очаги некроза).

В опухолях оценивали множество морфологических параметров: размер; наличие капсулы; давалась характеристика границы с тканью нормальной щитовидной железы (преимущественно экспансивный рост, заметно инфильтративные края и промежуточное положение между этими двумя вариантами); распространенность внутрижелезистой диссеминации; наличие и долевое соотношение солидных, фолликулярных и сосочковых участков; внутриопухолевый фиброз; псаммомные тельца; лимфоцитарная инфильтрация в строме опухоли и по границе с окружающей тканью; плоскоклеточная метаплазия; экстрагиреоидное распространение; и инвазия кровеносных сосудов [56].

Все наблюдения были разделены на типичный папиллярный рак (14 %), солидный (34 %), фолликулярный (33 %), смешанный (10 %) и диффузно-склеротический (9 %) варианты. Проникновение опухоли в капсулу щитовидной железы удалось оценить у 74 больных, но только у 8 (11 %) из них был выявлен интратиреоидный рак без капсулярной инвазии. Вовлечение кровеносных сосудов наблюдалась у 26 (32 %) больных, у 38 (52 %) — внутрижелезистая диссеминация, обычно в одной доле, в ткани щитовидной железы, прилегающей к основной опухолевой массе, у 31 (38 %) пациента опухолевый рост сопровождался выраженным фиброзом. Метастазы в шейных лимфатических узлах отмечены у 88 % пациентов, поражения легких выявлены при клиническом обследовании у одного пациента и на аутопсии еще у одного [56].

Здесь для сравнения целесообразно привести морфологические особенности спорадического папиллярного рака щитовидной железы у детей в Беларуси: классический вариант зарегистрирован у 46 % пациентов, фолликулярный — в 20 % наблюдений. Редкие типы (высококлеточный, диффузно-склеротический и солидный) встречались приблизительно с одинаковой частотой: 13, 12 и 10 % соответственно. Инвазия кровеносных сосудов наблюдалась у 14,9 % пациентов, инвазия лимфатических сосудов — у 80,9 %, в 63,8 % наблюдений имела внутрижелезистая диссеминация, в 26,6 % опухолей был выражен фиброз. Выявлена высокая частота минимального экстракapsулярного распространения (52,7 %) и метастазов в лимфатических узлах (71,3 %) [23].

В середине 90-х годов совместная белорусско-итальянско-французская группа изучала клинко-эпидемиологические особенности рака щитовидной железы, диагностированного в Беларуси в течение первых 10 лет после чернобыльской катастрофы, с целью проанализировать, существуют ли различия между белорусским контингентом и их сверстниками из Италии и Франции [60].

Большинство пациентов из Беларуси на момент аварии были детьми, 62,9 % из них были в возрасте до 5 лет. На момент установления диагноза распределение случаев заболевания в Беларуси имело пик в возрасте 10 лет. В Беларуси, а также в Италии и Франции девочки болели несколько чаще, но в Беларуси соотношение с мальчиками составило всего 1,6/1, а у их ровесников из стран Западной Европы — 2,5/1. Папиллярные карциномы представляли большую часть злокачественных новообразований в обеих сериях, но доля этого гистологического типа была выше в Беларуси (93,9 %) по сравнению с пациентами из западноевропейских центров (82,1 %), тогда как для фолликулярных карцином наблюдалось обратное (5,3 против 15,2 % соответственно) соотношение. У белорусских пациентов отмечено более частое минимальное экстракapsулярное распространение опухоли (49,1 против 24,9 %), разница в частоте метастазов в лимфатических узлах в белорусской и западноевропейской сериях также была заметной (64,6 против 53,9 %) [60].

Морфологические особенности постчернобыльского рака щитовидной железы у детей в Беларуси и Украине подверглись дальнейшей переоценке в десятых годах XXI в., клинко-морфологические данные были приведены в соответствие с Классификацией опухолей Всемирной организации здравоохранения (2004 г.) и руководством по стадированию рака Американского объединенного комитета по раку (AJCC). 7-е изд. (2010) [3, 14]. Так, в Беларуси в исследование вошли 936 пациентов в возрасте от 4 до 18 лет включительно [24]. Были оценены три подгруппы: дети младше 10 лет — дети раннего возраста ($n = 157$ (16,8 %)); от 11 до 14 лет — дети перипубертатного возраста ($n = 364$ (38,9 %)); от 15 до 18 лет — подростки

(n = 415 (44,3 %)). У больных младшей возрастной группы по сравнению с детьми старшего возраста и подростками чаще наблюдались региональное (N1) и органное (M1) распространение. Папиллярная карцинома щитовидной железы обычно демонстрировала классический (типичный (классический папиллярный тип) + смешанный вариант (примерно равные пропорции папиллярных, фолликулярных и солидных участков)) или солидный варианты, инфильтративный рост и солидный или фолликулярный доминантный тип. Кроме того, папиллярные карциномы щитовидной железы у детей раннего возраста характеризовались обширным фиброзом, инвазией кровеносных сосудов, перитуморальной/интрагландулярной диссеминацией псаммомными тельцами и лимфоваскулярной инвазией. Для подростков были характерны интратиреоидное распространение папиллярного рака щитовидной железы, мультифокальный рост и наличие сопутствующей патологии. С увеличением возраста папиллярный паттерн становился преобладающим (19,7 против 29,9 против 38,6 %). Кроме того, по мере взросления пациентов отмечалось значительное снижение доли постчернобыльских папиллярных карцином щитовидной железы с отдаленными метастазами, внутриопухолевым фиброзом, сосудистой и лимфатической инвазией, а также увеличение числа случаев с мультифокальным ростом и фоновой патологией (у большинства пациентов выявлен аутоиммунный тиреоидит). Наблюдался рост заболеваемости больных высококлеточным вариантом (1,3 против 6,0 против 9,9 %) по сравнению с уменьшением доли случаев солидного варианта папиллярного варианта рака щитовидной железы (21,7 против 16,2 против 10,4 %), а также снижение доли пациентов с инфильтративным ростом (87,3 против 85,2 против 77,8 %) и рост числа детей и подростков с полностью/частично инкапсулированными опухолями (2,5 против 8,0 против 14,5 %) [24].

Интересно отметить, что во всех возрастных группах доминировала подкапсульная локализация опухолевых узлов, что соотносится с экспериментальными данными о распределении радиоактивных частиц в щитовидной железе; в целом, расположение карциномы в перешейке и под капсулой долей была отмечена у 72 % пациентов [24] против 63,8 % пациентов со sporadическим раком [23].

Влияние радиационного воздействия, а также источника облучения на морфологические и клинические проявления папиллярного рака щитовидной железы также было проанализировано на большой когорте белорусских детей и подростков [25]. Объектом исследования были дети и подростки (373 мужчин и 713 женщин), на момент операции перенесшие папиллярный рак щитовидной железы в возрасте от 4 до 18 лет включительно. Для анализа пациенты были разделены на три группы: с папиллярной карциномой щитовидной железы, вызванной внешним облучением

в терапевтических дозах ($n = 23$), постчернобыльская ($n = 936$) и спорадическая ($n = 127$) когорты.

У многих пациентов из группы «связанных с внешним облучением» были обнаружены опухоли с более выраженным локальным распространением (pT3–T4): (17 из 23, 73,9 %). Частота папиллярной микрокарциномы у больных всех этиологически различных групп достоверно различалась (61 % больных из группы «терапевтического воздействия», 38 % больных спорадическими папиллярными карциномами щитовидной железы и 37,5–47 % больных постчернобыльским папиллярным раком щитовидной железы). Преобладание экстратиреоидного распространения при опухолях размером менее 10 мм, по-видимому, относится к особенностям пациентов из группы, «связанной с внешним облучением». У более молодых пациентов с папиллярным раком щитовидной железы чаще всего наблюдаются метастазы в латеральных (N1b) шейных лимфатических узлах и отдаленные метастазы. Последние чаще выявлялись у больных постчернобыльским раком по сравнению с подростками из групп «внешнего радиационного» и «спорадического» папиллярного рака щитовидной железы. С другой стороны, у больных, перенесших постчернобыльский папиллярный рак щитовидной железы, постепенно снижалась частота отдаленных метастазов (14,4–13,5–5,4 % в зависимости от возраста на момент операции) [25].

Гистологические варианты и картина папиллярного рака щитовидной железы показали существенные различия между пациентами. В «спорадической» группе наибольшую долю (48,8 %) карцином составлял классический папиллярный вариант. В «постчернобыльской» группе частота конвенционального и солидного вариантов постепенно снижалась (42,6–36,9–35,9 % и 19,2–13,8–10,6 % соответственно), тогда как доля пациентов с фолликулярным, высококлеточным и онкоцитарным вариантами папиллярной карциномы неуклонно увеличивалась (26,0–33,7–34,0 %, 1,6–9,3–9,9 %, 0,3–0,6–2,2 % соответственно). Что касается архитектоники опухолей, то солидный рисунок чаще отмечался при папиллярном раке щитовидной железы среди «постчернобыльских» пациентов по сравнению с другими группами. Инвазия мелких кровеносных сосудов вблизи капсулы щитовидной железы высоко специфична (34,8 %) у лиц, оперированных по поводу «ятрогенного» папиллярного рака щитовидной железы. У детей и подростков из «постчернобыльской» группы распространенность микрососудистой инвазии снизилась (22,4–19,9–14,1 % по периодам). Кроме того, частота ряда гистологических особенностей, например, массивные внутриопухолевые фиброзные отложения, диссеминация псаммомными тельцами внутри щитовидной железы (слабовыраженная или обширная) и инвазия лимфатических сосудов, определяла разницу между «постчернобыльскими», «связанными с внешним облучением» и «спорадическими» типами. Особенно выраженные различия выявлены между детьми и под-

ростками с постчернобыльским папиллярным раком щитовидной железы, оперированных после короткого латентного периода в медианном возрасте на момент операции 11 лет, и другими группами пациентов [25].

Таким образом, подавляющее большинство постчернобыльских папиллярных карцином щитовидной железы возникало у детей, которые были очень маленькими на момент облучения, морфологические изменения и распространение опухолей коррелировали как с увеличением возраста, так и с удлинением латентного периода.

Изучались также молодые люди (19 и более лет на момент операции) с длительным латентным периодом постчернобыльской папиллярной карциномы щитовидной железы, которые во время «йодного удара» были в возрасте 0–2 года [26]. В этой группе пациентов были выделены: 1) субъекты в возрасте одного года и старше (облучение из-за потребления пищи/молока); 2) субъекты в возрасте менее одного года (облучение из-за грудного вскармливания); 3) субъекты, родившиеся в мае-июне 1986 г., которые были частично облучены внутриутробно, частично — в результате грудного вскармливания; 4) субъекты, родившиеся в период с июля 1986 г. по март 1987 г., то есть подвергшиеся воздействию внутриутробно [26].

По данным цитируемого исследования, у пациентов, достигших на момент операции возраста 19–29 лет, развилась менее агрессивная/распространенная папиллярная карцинома щитовидной железы (меньшая частота регионарных отдаленных метастазов) по сравнению с детьми и подростками [26]. Также были отмечены некоторые гистологические особенности: классический вариант папиллярного рака щитовидной железы наблюдался у 72,5 % пациентов, что значительно разнится с распределением типов карциномы в детских группах; онкоцитарный вариант папиллярного рака щитовидной железы был вторым по распространенности, что, вероятно, связано с сопутствующим лимфоцитарным тиреоидитом. При этих двух вариантах папиллярного рака экстраклеточное распространение, инфильтративный рост и лимфоваскулярная инвазия обнаруживалась у 70–80 % пациентов, но у их ровесников с высококлеточными или диффузно-склеротическими вариантами эти показатели достигали 100 % [26].

Особенности контакта с I^{131} повлияли на многие морфологические и клинические характеристики папиллярного рака щитовидной железы в этой группе пациентов. Так, наибольшая частота метастазов в центральных лимфатических узлах была выявлена у пациентов в возрасте 1–2 года на момент «йодного удара»; первичная опухоль соответствовала фолликулярному варианту, у каждого четвертого наблюдалась инвазия мелких вен. Для сравнения, у пациентов в возрасте менее одного года на момент воздействия преобладали карциномы с выраженной солидной архитектоникой. А вот для пациентов из группы, подвергшейся внутриутробному облучению, было характерно отсутствие/незначительная моноклеточная

перитумуральная инфильтрация, преобладание классической папиллярной архитектоники и ассоциация с лимфоцитарным тиреоидитом [26].

По украинским данным [7] (случаи спорадического и радиогенного папиллярного рака щитовидной железы были отобраны из одних и тех же регионов, средняя доза I^{131} в щитовидной железе в радиогенных случаях составила 984,0 мГр (SD = 2113,3 мГр) у детей, 1333,3 мГр (SD = 3438,4 мГр) у подростков и 667,5 мГр (SD = 1409,2 мГр) у взрослых). Оценка «инвазивности» (морфологически агрессивного поведения) радиогенных и спорадических папиллярных карцином щитовидной железы в сопоставленных группах показала, что у детей, подвергшихся постчернобыльскому внутреннему облучению, значительно чаще наблюдались обширное интратиреоидное распространение, а также экстратиреоидный рост, инвазия лимфатических/кровеносных сосудов, вовлечение регионарных лимфатических узлов и отдаленные метастазы. У подростков, подвергшихся воздействию I^{131} , частота экстратиреоидного распространения, лимфатической/сосудистой инвазии и отдаленных метастазов не сильно отличалась от тех же процессов у их ровесников со спорадическим раком. У облученных взрослых только экстратиреоидное распространение наблюдалось чаще, чем у их спорадических аналогов. Согласно результатам этого исследования были установлены возрастные закономерности в характеристиках при радиогенном папиллярном раке щитовидной железы: частота опухолей с доминантной папиллярной или фолликулярной архитектурой увеличивалась с возрастом пациентов, тогда как частота опухолей солидно-трабекулярной структуры уменьшалась с возрастом. Возрастные тенденции для большинства гистопатологических характеристик «инвазивности» опухолей не выявили гетерогенности между радиогенными и спорадическими опухолями. Не было обнаружено доказательств влияния дозовой нагрузки I^{131} для большинства морфологических характеристик или «инвазивности» папиллярных карцином щитовидной железы в Украине [7].

Из постчернобыльских клинико-морфологических исследований можно сделать несколько выводов. Так, у детей, подвергшихся воздействию высоких уровней I^{131} , наблюдались последовательные волны карциномы, каждая из которых имела разные морфологические и клинические проявления в соответствии с возрастом на момент операции и возрастом на момент воздействия вкупе с дозой I^{131} и продолжительностью латентного периода (короткий, средний, длительный). Меньшие групповые различия на морфологическом уровне выявлены между радиогенным и спорадическим раком по мере взросления и удлинения латентного периода. Однако единого структурного «портрета» радиогенного папиллярного рака щитовидной железы, который можно было бы использовать для дифференциальной диагностики этой этиологической формы папиллярного рака щитовидной железы, так и не было представлено.

ГЛАВА 4

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ РАДИОГЕННОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основные молекулярные изменения при радиационно-ассоциированном раке щитовидной железы реализуются через активацию протеинкиназы (МАРК-каскад) и сигнального пути *ETV6-NTRK3* [2, 8, 11, 12, 33, 45, 61]. У взрослых мутация *BRAF*^{V600E} была наиболее частым (30–80 %) событием. Самая высокая частота мутации *BRAF*^{V600E} была зарегистрирована в серии папиллярных карцином щитовидной железы из Восточной Азии: Южной Кореи, Китая и Японии [45, 59, 81]. Большинство клинических исследований продемонстрировали связь мутации *BRAF*^{V600E} с агрессивными клинико-патологическими характеристиками и высокой частотой рецидивов опухоли, хотя результаты противоречивы [61, 79, 80]. Мутация *BRAF*^{V600E} также несет ответственность за агрессивное клиническое поведение у пациентов с папиллярными микрокарциномами щитовидной железы и папиллярными карциномами щитовидной железы, относящимися по другим критериям к категории низкого риска [21]. Генетический ландшафт при папиллярной карциноме щитовидной железы меняется в зависимости от гистологического варианта строения опухоли и, по-видимому, дополнительные отличия вносит принадлежность к определенной этнической группе [2, 12, 59, 61].

У крыс инбредных линий BD, постнатально подвергшихся воздействию канцерогена N-этил-N-нитрозомочевина, развились папиллярные микрокарциномы щитовидной железы, по гистологическим характеристикам, размеру и незначительной тенденции к прогрессированию соответствовавшие человеческим аналогам. Секвенирование молекулы ДНК выявило мутации в экзоне 15 гена *Braf*, идентичные мутации *BRAF*^{V600E} человека в 82 % случаев. Соотношение 50 : 50 аллелей природного типа к мутантным *Braf* аллелям наблюдалось независимо от размера опухоли или возраста животного, что указывает на то, что мутация *Braf* может быть ранним или даже начальным событием в развитии папиллярных микрокарцином [44].

Воздействие радиации вызывало разрывы молекулы ДНК и ее перестройку посредством рекомбинации разорванных концов [53, 57]. Ген *RET* в норме не экспрессируется в фолликулярной клетке, и перестройки гена *PTC1/3* (*RET/PTC*) генерируются инверсией хромосомы 10, что приводит к слиянию генов между тирозинкиназным доменом гена *RET* и аминоконцевой областью гена *PTC*. «Складывание» хромосомной области 10q11.2–21 способствует пространственной близости генов *RET* и *PTC*, что может быть структурной основой реаранжировок *RET/PTC*, в результате которых тирозинкиназная часть гена оказывается под контролем активного промотора. Аналогичный эффект возникает и в результате других хромосомных перестроек, таких, например, как *ETV6-NTRK3* [46].

Таким образом, реаранжировки *RET/PTC* были обнаружены в рентген-облученных главных клетках щитовидной железы (in vitro перестроенные транскрипты не были получены из клеток, облученных в диапазоне до 10 Гр, но рентгеновское облучение в диапазоне от 50 до 100 Гр вызывало дозозависимую перестройку в четырех клеточных линиях); индукция перестроек *RET/PTC* в клетках щитовидной железы человека была продемонстрирована после воздействия гамма-излучения в дозе 0,1–10 Гр [10, 37, 53, 57].

Частота радиационных эффектов от различных источников облучения, в частности, хромосомных перестроек *RET* и *NTRK1*, а также точечных мутаций (*BRAF* и *RAS*) различалась [33]. Например, в когорте пациентов, сформированной после применения атомной бомбы, хромосомные перестройки чаще наблюдались среди тех, кто подвергся воздействию высоких доз радиации (> 500 мГр) по сравнению с теми, кто получал низкие дозы. Также было отмечено, что сначала наблюдался папиллярный рак с перестройками, а потом — с точечными мутациями (распространенность папиллярной карциномы щитовидной железы с точечными мутациями увеличивалась с возрастом на момент бомбардировок (точечная мутация *BRAF*^{V600E} выявлена в 70 % случаев), в то время как хромосомные перестройки встречались у пациентов более молодого возраста на момент бомбардировок и у более молодых пациентов рак с хромосомными перестройками развивался раньше). Таким образом, доза, возраст на момент контакта с источником облучения и время, прошедшее с момента облучения, были в значительной степени связаны с тем, какой тип молекулярного изменения (перестройки *RET/PTC* или мутация *BRAF*^{V600E}) возникал при развитии папиллярной карциномы щитовидной железы у выживших после атомной бомбардировки [32, 33].

Перестройки *RET/PTC* у пациентов, получивших внешнее облучение в детстве по медицинским показаниям (средний возраст на момент облучения 3,4 года), обнаружены в 86,7 % радиационно-ассоциированных папиллярных карциномах щитовидной железы (средний возраст на момент облучения 28,7 года) [11].

За исключением перестройки *RET/PTC3* в опухолях с преобладанием солидной архитектоники, развившихся в течение первого десятилетия после чернобыльской катастрофы, в карциномах щитовидной железы детского возраста частота перестроек, в частности *RET/PTC1*, была приблизительно одинакова, причем как в случаях, выявленных после чернобыльской катастрофы, так и в спорадических наблюдениях, возникших независимо от радиационного воздействия. Так, перестройки *RET/PTC1-3* были обнаружены в 27–37 %, *ETV6-NTRK3* — в 829 %, *AGK-BRAF* — в 11 % и *BRAF*^{V600E} — в 9–19 % спорадических случаев папиллярного рака щитовидной железы в различных популяциях (54 % в Японии). Точечная мута-

ция $BRAF^{V600E}$ была значимо связана с пожилым возрастом, классическим гистологическим строением, метастазами в лимфатических узлах и большим размером опухоли, тогда как реаранжировка $RET/PTC3$ была связана с большим размером опухоли и мультифокальностью [62].

Драйверные мутации выявлены у 21 из 26 украинских пациентов, проживавших на загрязненных территориях на момент чернобыльской аварии, всем им на момент операции было меньше 10 лет [62]: у 18 из 26 (69 %) пациентов были перестройки (15 RET/PTC [включая 6 $RET/PTC 3$, 4 $RET/PTC 1$, 2 $RET/PTC 6$, 1 $RET/PTC \Delta -3$, 1 $RET/PTC 9$ и 1 RET/PTC с неизвестным партнером], 1 $TPR-NTRK 1$ [$TRK -T2$], 1 $PAX8-PPARG$ и 1 $AKAP9-BRAF$) и у 3 из 26 (12 %) пациентов были точечные мутации/инделлы (2 $BRAF^{V600E}$ и 1 $BRAF^{V600_K601>E}$). Другие генетические аномалии, которые потенциально могли способствовать радиационно-индуцированному онкогенезу в клетках щитовидной железы, не были идентифицированы, что указывает на довольно небольшой набор аберраций, ответственных за индукцию радиогенного рака в этом органе. Образование химерных онкогенов было менее распространено у детей, которые были из тех же географических регионов, но не подвергались воздействию радиации: у них обнаружено примерно равное распределение точечных мутаций ($BRAF^{V600E}$ и $N-RAS^{Q61R}$) и перестроек ($RET/PTC 1$, $ETV6-NTRK 3$, $RET/PTC 3$, $RET/PTC \Delta$) [62, 73].

В серии папиллярных карцином щитовидной железы от необлученных детей Беларуси (34 пациента, средний возраст больных на момент операции $12,4 \pm 2,4$ лет; распределение по полу: 12/34 (35,3 %) мальчики и 22/34 (64,7 %) девочки) 23 (67,6 %) среди 34 опухолей содержали одну из взаимоисключающих мутаций, причем слияния наблюдались чаще, чем точечные замены [61]. В этом исследовании $RET/PTC3$ был связан с солидным характером роста и более высокой агрессивностью опухоли, $BRAF^{V600E}$ и $RET/PTC1$ — с классической папиллярной морфологией и невыраженными инвазивными свойствами, а $ETV6-NTRK3$ — с фолликулярным вариантом папиллярного рака низко агрессивного клинического течения. Другими словами, по результатам проведенного исследования спектр драйверных мутаций при спорадическом детском папиллярном раке оказался во многом аналогичен таковому при постчернобыльской карциноме, хотя частота тех или иных мутаций и клинико-морфологические проявления значительно разнятся [63].

Секвенирование нового поколения (NGS, RNA-Seq) клонально амплифицированных ДНК-матриц и РНК были использованы для изучения 65 папиллярных карцином щитовидной железы у пациентов в возрасте на момент операции более 18 лет из ранее упоминавшейся когорты УкрАм [20]. Целью работы было показать, какие молекулярные изменения вызываются той или иной дозой радиации, в частности, I^{131} , ответственным

за постчернобыльский канцерогенез. В этом исследовании 25 (38,5 %) пациентов имели преимущественно папиллярную, 29 (44,6 %) фолликулярную и 11 (16,9 %) солидно-трабекулярную архитектуру. Частота характеристик, связанных с инвазивностью папиллярной карциномы, была следующей: у 27 (41,5 %) было экстрагитреоидное распространение, у 21 (32,3 %) — метастазы в регионарных лимфатических узлах и у 2 (3,1 %) — поражение легких. Драйверные мутации были выявлены в 96,9 % случаев рака щитовидной железы, включая точечные мутации в 26,2 % и слияния генов в 70,8 % случаев. Средняя доза I^{131} в случаях с точечными мутациями составила 0,2 Гр (диапазон 0,013–1,05 Гр), что статистически значимо ниже, чем 1,4 Гр (диапазон 0,009–6,15 Гр) для случаев слияний. В опухолях пациентов, получивших дозу радиации более 1,1 Гр, драйверных точечных мутаций обнаружено не было. По сравнению с опухолями с точечными мутациями доля опухолей со слиянием генов росла с увеличением дозы радиации, достигая 87,8 % среди лиц, подвергшихся дозе 0,3 Гр и выше. Таким образом, в отличие от спорадического папиллярного рака щитовидной железы, обусловленного преимущественно точечными мутациями, основными движущими событиями при радиационно-ассоциированном папиллярном раке щитовидной железы являются перестройки/слияния генов. Папиллярный рак щитовидной железы со слиянием генов демонстрирует морфологические особенности большей морфологической агрессивности и меньшей частоты классической папиллярной архитектуры [20].

С другой стороны, было выявлено дозозависимое увеличение двухцепочечных разрывов клональной ДНК, что сыграло роль в инициации канцерогенеза; однако не было выявлено зависимости транскриптомных или эпигеномных характеристик от дозы, а также не было обнаружено надежного набора биомаркеров радиационно-индуцированного канцерогенеза [54].

Вызывают интерес результаты сравнительного гистопатологического анализа инвазивных свойств опухолей при радиогенных (постчернобыльских) и спорадических папиллярных карциномах щитовидной железы из Украины, а также у пациентов сопоставимых возрастных групп из Фукусимы и других префектур Японии [6]. В украинскую радиогенную группу вошли 245 больных папиллярным раком щитовидной железы, проживающих в трех регионах с высоким уровнем загрязнения I^{131} , и 165 больных спорадическим папиллярным раком щитовидной железы, который диагностировался у жителей тех же регионов, родившихся после аварии и, следовательно, не подвергшихся воздействию радиоактивного йода. В японскую серию вошли 115 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, выявленным в ходе предварительного и первого полномасштабного обследования программы УЗИ щитовидной железы у детей и подростков префектуры Фукусима, и 223 папиллярных карциномы щитовидной железы у пациентов, проживающих в других префектурах. Как украинские, так

и японские пациенты с папиллярным раком щитовидной железы были проанализированы как одна группа и три возрастные подгруппы, определенные как дети до 14 лет, подростки от 15 до 18 лет и взрослые от 19 до 23 лет на момент операции, чтобы показать различия между пациентами с радиогенным и нерадиогенным папиллярным раком щитовидной железы. Опухоли в данном исследовании были классифицированы по доминирующему гистологическому типу роста на три категории: папиллярные, фолликулярные и солидно-трабекулярные, когда соответствующий структурный компонент превышал 50 % поверхности среза опухоли. Было показано, что украинские радиогенные папиллярные карциномы щитовидной железы характеризуются более высокой частотой опухолей с преобладанием солидно-трабекулярного типа роста и большей «инвазивностью», более частым экстрагистогенным распространением, лимфатической/сосудистой инвазией, регионарными и отдаленными метастазами по сравнению со спорадическими украинскими папиллярными карциномами щитовидной железы и различия были наиболее выражены у детей. Напротив, между двумя японскими группами и возрастными подгруппами не наблюдалось существенных различий в морфологических характеристиках опухоли ее распространенности [6].

Из 138 случаев (52 мужчины и 86 женщин, возраст на момент операции < 24 лет), перенесших операцию в период с 2013 по 2016 гг. в больнице Медицинского университета Фукусимы, послеоперационная патологоанатомическая диагностика выявила 136 (98,6 %) случаев папиллярного рака щитовидной железы (из них 125 (91,9 %) наблюдений классического типа, 4 (2,9 %) — крибриформно-морулярного варианта (в настоящее время переименован в крибриформный рак щитовидной железы), 3 (2,2 %) — фолликулярного варианта, 2 (1,4 %) — диффузно-склеротического строения и 2 (1,4 %) — солидного варианта). Мутация *BRAF*^{V600E} была обнаружена в 96 (69,6 %) случаях папиллярного рака. Кроме того, онкогенные перестройки выявлены у 23 (16,7 %) больных папиллярным раком. Папиллярные карциномы щитовидной железы с мутацией *BRAF*^{V600E} были меньше ($12,8 \pm 6,8$ мм против $20,9 \pm 10,5$ мм), но имели более высокую частоту метастазирования в шейные лимфатические узлы, чем папиллярные карциномы щитовидной железы *BRAF* природного типа (86,5 против 61,9 %) у молодых Фукусимы [6].

Следует подчеркнуть, что к настоящему времени результаты масштабных эпидемиологических, клинических и морфологических исследований рака щитовидной железы после ядерной катастрофы на Фукусиме-1 в 2011 г. внесли большую путаницу в интерпретацию данных [42]. С одной стороны, в марте 2017 г. в результате крупномасштабных скрининговых исследований количество пациентов со злокачественными или подозрительными на злокачественные узлами составило 116 (из 300 473 участни-

ков), 71 (из 270 511) и 4 (из 120 596) в первом, втором и третьем опросах соответственно. В период с 2013 по 2016 гг. было зарегистрировано 145 хирургически подтвержденных случаев рака щитовидной железы и на 138 случаев проведены молекулярно-генетические исследования [69]. В качестве контроля использовалась общенациональная оценка ежегодного уровня заболеваемости, основанная на больничных данных (заболеваемость клиническим раком щитовидной железы составляла от 1 до 5 на миллион детей). Предполагаемый уровень заболеваемости раком щитовидной железы среди детей Фукусимы был примерно в 30 раз выше, чем в других районах (общая распространенность рака щитовидной железы у детей на Фукусиме определена как 37,3 на 100 000, в течение первых 5 лет после аварии показатель заболеваемости, выявленный скринингом, составил 29 случаев на 100 000 человеко-лет среди лиц в возрасте от 15 до 17 лет, 48 случаев на 100 000 человеко-лет для лиц в возрасте от 18 до 20 лет и 64 случая на 100 000 человеко-лет для лиц в возрасте от 21 до 22 лет) [58, 69, 75]. Для сравнения, по белорусским данным (результаты пространственно-временного кластерного анализа), в наиболее загрязненных районах Беларуси общий уровень заболеваемости за 1990–2005 гг. у детей достигал 24,9 на 100 000, а у подростков даже значительно выше — 62,8 на 100 000, тогда как заболеваемость раком щитовидной железы у больных до 18 лет в Беларуси составляла всего 1,29 на 100 000 в 2005–2008 гг. (заболеваемость папиллярным раком щитовидной железы у детей была 1,13 на 100 000 человек). Кроме того, папиллярные карциномы щитовидной железы, выявленные в результате программы ультразвукового исследования у лиц после инцидента на Фукусиме [77], никоим образом не были «небольшими скрытыми папиллярными карциномами, не имеющими особого клинического значения, если таковое вообще имелось» [51]. Максимальный размер опухоли достигал 60,0 мм (медиана $15,3 \pm 8,9$ мм). Минимальное экстрагиреоидное распространение наблюдалось у 63 (45,7 %) детей, подростков и молодых людей. Опухоли с pT1a обнаружены у 22 (15,9 %), pT1b — у 47 (34,1 %), pT2 — у пяти (3,6 %), pT3 — у 64 (46,4 %) пациентов. Метастазы в лимфатических узлах наблюдались у 109 (79,6 %) больных. С другой стороны, молекулярные и морфологические характеристики рака в случаях Фукусимы [39] отличаются от постчернобыльских папиллярных карцином щитовидной железы, нет данных о том, что заболеваемость раком щитовидной железы увеличивается со временем, возрастное распределение пациентов аналогично тому, что наблюдалось у детей, не подвергавшихся воздействию радиации. Кроме того, самая высокая средняя по району поглощенная доза на щитовидную железу годовалого ребенка в первый год оценивалась примерно в 50 мГр (эффективная доза 7,5 мЗв: в течение первых 4 месяцев после аварии 66,3 % жителей получили дозы < 1 мЗв, 94,9 % < 2 мЗв, 99,7 % < 5 мЗв, а максимальная доза со-

ставила 25 мЗв), что очень мало по сравнению с индивидуальными дозами щитовидной железы после аварии на ЧАЭС. Было доказано, что риск рака щитовидной железы значительно увеличивается после средней дозы, воздействующей на щитовидную железу в детстве, всего от 0,05 до 0,1 Гр (от 50 до 100 мГр), но в диапазоне доз, даже меньших 50 мГр, отношение шансов не показало статистической значимости. С другой стороны, не существует предела дозы, ниже которого повышенный риск можно полностью исключить, и этот «дозиметрический» пункт в сочетании с другими различиями между постчернобыльским папиллярным раком щитовидной железы и раком щитовидной железы после ядерной катастрофы на Фукусиме-дайти 2011 г. также не позволяет определить природу этого явления и окончательно выяснить (подтвердить или опровергнуть) связь с радиационным облучением. Нужно отметить, что множество данных добавляют веса предположению о том, что обнаруженный высокий уровень заболеваемости раком щитовидной железы у детей среди жителей префектуры Фукусима, вероятно, не связан с радиационным воздействием, а представляет собой скрининг-эффект [75, 77].

В целом, эпидемиологические, морфологические и молекулярно-генетические данных показали существенную разницу между радиогенным и спорадическим раком (табл. 2).

Таблица 2

**Основные различия радиогенного рака щитовидной железы
в зависимости от источника облучения**

Сравниваемый показатель	Атомные бомбардировки, испытания ядерного оружия	Облучение в терапевтических дозах	Постчернобыльское облучение
Источник радиации	Гамма-лучи и нейтроны	Гамма-лучи	Бета и гамма-излучение
Продолжительность контакта с источником облучения	Одномоментно	Дни, недели	Дни, годы
Ткани, подвергнутые облучению	Все тело	Опухолевые массы, локализованные в области шеи, в грудной или брюшной полости, мантийная зона	Зависит от изотопов
Размер популяции	10^5	10^4	$> 10^7$
Возраст на момент контакта	Преимущественно взрослые	Дети и подростки	
Возраст пациентов	Преимущественно взрослые	Преимущественно взрослые	Сначала дети и подростки, в настоящее время — взрослые

Сравниваемый показатель	Атомные бомбардировки, испытания ядерного оружия	Облучение в терапевтических дозах	Постчернобыльское облучение
Гистологический тип	Папиллярный рак		
Распространенность	Микрокарцинома	Рост за пределами капсулы органа (74 % у детей-подростков, 36 % у взрослых), метастазы в лимфатических узлах (74 % у детей-подростков, 25 % у взрослых)	Отдаленные метастазы (5–25 % у детей-подростков, 3 % у взрослых), частота варьирует в зависимости от возраста, в котором произошло облучение, и от продолжительности латентного периода
Архитектоника опухоли	Классическая (папиллярная, папиллярно-фолликулярная)		В зависимости от возраста, в котором произошло облучение, и от продолжительности латентного периода
Молекулярно-генетические изменения			
У детей	Нет данных	40 % — <i>RET/PTC</i> (белорусские данные)	41,1 % — <i>RET/PTC</i> , 17,6 % — <i>BRAF^{T1799A}</i> (белорусские данные)
У взрослых	70 % — <i>BRAF^{V600E}</i> 22 % — <i>RET/PTC</i>	86,7 % — <i>RET/PTC</i>	70,8 % — хромосомные перестройки (<i>RET/PTC1</i> , <i>ETV6-NTRK3</i> , <i>STRN-ALK</i> , and <i>RET/PTC3</i>) 26,2 % — <i>BRAF^{V600E}</i> (украинские данные)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВАМ 1–4

1. *Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence* / S. Acharya, K. Sarafoglou, M. LaQuaglia [et al.] // *Cancer*. – 2003. Vol. 97 (10). – P. 2397–403.
2. *Genetic Alterations in Pediatric Thyroid Cancer Using a Comprehensive Childhood Cancer Gene Panel* / A. S. Alzahrani, M. Alswailem, A. A. Alswailem [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105(10). – dgaa389.
3. *American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual*. – 7th ed. – New York, NY: Springer, 2010.
4. *Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study* / L. N. Astakhova, L. R. Anspaugh, G. W. Beebe [et al.] // *Radiat. Res.* – 1998. – Vol. 150. – P. 349–356.

5. Black, P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer / P. Black, A. Straaten, P. Gutjahr // Medical and Pediatric Oncology. – 1998. – Vol. 31. – P. 91–95.
6. Papillary thyroid carcinoma in Ukraine after Chernobyl and in Japan after Fukushima: different histopathological scenarios / T. I. Bogdanova, V. A. Saenko, Y. Hashimoto [et al.] // Thyroid. – 2020.
7. Comparative histopathologic analysis of “radiogenic” and “sporadic” papillary thyroid carcinoma: patients born before and after the Chernobyl accident / T. I. Bogdanova, V. A. Saenko, A. V. Brenner [et al.] // Thyroid. – 2018. – Vol. 28 (7). – P. 880–890.
8. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation / A. Bounacer, R. Wicker, B. Caillou [et al.] // Oncogene. – 1997. – Vol. 15 (11). – P. 1263–1273.
9. Risk of thyroid carcinoma after exposure to ^{131}I in childhood / E. Cardis, A. Kesminiene, V. Ivanov [et al.] // J. Nat. Canc. Inst. – 2005. – Vol. 97. P. 1–9.
10. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after in vitro exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation / C. M. Caudill, Z. Zhu, R. Ciampi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. – Vol. 90 (4). – P. 2364–69.
11. RET expression in papillary thyroid cancer from patients irradiated in childhood for benign conditions / B. J. Collins, G. Chiappetta, A. B. Schneider [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87 (8). – P. 3941–3946.
12. Fusion Oncogenes are the main genetic events found in sporadic papillary thyroid carcinomas from children / M. I. Cordioli, L. Moraes, A. U. Bastos [et al.] // Thyroid. – 2017. – Vol. 27 (2). – P. 182–188.
13. Papillary thyroid cancer in childhood and adolescence with specific consideration of patients after radiation exposure / Yu. Demidchik, M. Fridman, K. W. Schmid [et al.] // In: Updates in the understanding and management of thyroid cancer / ed. by T. J. Fahey. – INTECH, 2012. – 164 p.
14. DeLellis, R. A. Tumours of the thyroid and parathyroid / R. A. DeLellis, E. D. Williams [et al.] // In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs / Eds.: R. A. DeLellis, R. V. Lloyd, P. U. Heitz, C. Eng. – Lyon : IARC Press, 2004. – P. 49–56.
15. Duffy, B. J. Jr. Cancer of thyroid in children / B. J. Jr. Duffy, P. J. Fitzgerald // J. Clin. Endocr. – 1950. № 10. – P. 1296–1308.
16. Doniach, I. Experimental induction of tumours of the thyroid by radiation / I. Doniach // British Medical Bulletin. – 1958. – Vol. 14 (2). – P. 181–183.
17. Secondary malignancies following treatment for Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence / W. Dörffel, M. Riepenhausen, H. Lüders [et al.] // Deutsches Arzteblatt International. – 2015. – Vol. 112 (18). – P. 320–327.
18. Major factors affecting incidence of childhood thyroid cancer in Belarus after the chernobyl accident: do nitrates in drinking water play a role? / V. M. Drozd, V. A. Saenko, A. V. Brenner [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10(9). – e0137226.
19. Drozdovitch, V. Radiation Exposure to the Thyroid after the Chernobyl Accident / V. Drozdovitch // Front. Endocrinol. – 2021. – Vol. 11. – 569041.
20. Investigation of the relationship between radiation dose and gene mutations and fusions in post-chernobyl thyroid cancer / A. A. Efanov, A. V. Brenner, T. I. Bogdanova [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2018. – Vol. 110 (4). – P. 371–378.
21. The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution re-

sults from a large cohort study / R. Elisei, D. Viola, L. Torregrossa [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97 (12). – P. 4390–4398.

22. *Radiotherapy* and subsequent thyroid cancer in German childhood cancer survivors: a nested case-control study / I. Finke, P. Scholz-Kreisel, U. Hennewig [et al.] // Radiation Oncology. – 2015. – Vol. 31 (10). – P. 219.

23. *Clinical* and pathologic features of “sporadic” papillary thyroid carcinoma registered in the years 2005 to 2008 in children and adolescents of Belarus / M. V. Fridman, N. N. Savva, O. V. Krasko [et al.] // Thyroid. – 2012. – Vol. 22 (10). – P. 1016–1024.

24. *Initial* presentation and late results of treatment of post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus / M. Fridman, N. Savva, O. Krasko [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99. – P. 2932–2941.

25. *Morphological* and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus: the influence of radiation exposure and the source of irradiation / M. Fridman, A. K. Y. Lam, O. Krasko [et al.] // Exp. Mol. Pathol. – 2015. – Vol. 98. – P. 527–531.

26. *Fridman, M.* Characteristics of young adults of Belarus with post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up of patients with early exposure to radiation at the 30th anniversary of the accident / M. Fridman, A. K. Lam, O. Krasko // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2016. – Vol. 85 (6). – P. 971–978.

27. *Factors* affecting the approaches and complications of surgery in childhood papillary thyroid carcinomas / M. Fridman, O. Krasko, D. I. Branovan [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 45 (11). – P. 2078–2085.

28. *Second* primary malignancies in patients with papillary thyroid carcinoma after effect of post-Chernobyl irradiation: a risk analysis of more than two decades of observations / M. Fridman, O. Krasko, L. Levin [et al.] // Cancer Epidemiol. – 2021. – Vol. 70. – 101860.

29. *Pathomorphological* findings in thyroid cancer of children from the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 (‘post-Chernobyl’) and 1991 / A. W. Furmanchuk, J. I. Averkin, B. Egloff [et al.] // Histopathology. – 1992. – Vol. 21. – P. 401–408.

30. *Goldberg, R. C.* Induction of thyroid cancer in the rat by radioactive iodine / R. C. Goldberg, I. L. Chaikoff // AMA Arch. Pathol. – 1952. – Vol. 53 (1). – P. 22–28.

31. *Hall, W. H.* The development of malignancy in experimentally-induced adenomata of the thyroid / W. H. Hall, F. Bielschowsky // British journal of cancer. – 1949. – Vol. 3 (4). – P. 534–541.

32. *RET/PTC* rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose / K. Hamatani, H. Eguchi, R. Ito [et al.] // Cancer Res. 2008. – Vol. 68 (17). – P. 7176–7182.

33. *Hamatani, K.* Thyroid cancer: molecular characteristics of radiation-associated papillary thyroid cancer, with a special reference to of atomic radiation exposure / K. Hamatani, K. Takahashi, M. Taga // Thyroid Disorders Ther. – 2015. – № 4. – P. 183.

34. *Harness, J. K.* Childhood Thyroid Carcinoma / J. K. Harness, N. W. Thompson, R. H. Nishiyama // Arch. Surg. – 1971. – Vol. 102 (4). – P. 278–284.

35. *Papillary* microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors: tumor characteristics and radiation risk / Y. Hayashi, F. Lagarde, N. Tsuda [et al.] // Cancer. – 2010. – Vol. 116 (7). – P. 1646–1655.

36. *Histological* typing of thyroid tumours № 11, by Chr. Hedinger in collaboration with L. H. Sobin. – World Health Organization, 1974. – P. 22–23.

37. *In vitro* irradiation is able to cause RET oncogene rearrangement / T. Ito, T. Seyama, K. S. Iwamoto [et al.] // Cancer Res. – 1993. – Vol. 53 (13). – P. 2940–2943.

38. *Results of the thyroid cancer epidemiological survey in Russia following the Chernobyl accident* / V. Ivanov, V. Kashcheev, S. Chekin [et al.] // In: *Thyroid cancer and nuclear accidents: long-term aftereffects of Chernobyl and Fukushima* / Eds.: S. Yamashita, G. Thomas. – Elsevier Inc., 2017. – P. 88–94.
39. *The Clinicopathological Results of Thyroid Cancer with BRAFV600E Mutation in the Young Population of Fukushima* / M. Iwadate, N. Mitsutake, M. Matsuse [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105 (12). – dgaa573.
40. *Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident* / P. Jacob, T. I. Bogdanova, E. Buglova [et al.] // *Radiat. Res.* – 2006. – Vol. 165 (1). – P. 1–8.
41. *Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident* / P. Jacob, T. I. Bogdanova, E. Buglova [et al.] // *J. Radiol. Prot.* – 2006. – Vol. 26 (1). – P. 51–67.
42. *External and internal exposure to Fukushima accident* / K. Kamiya, T. Ishikawa, S. Yasumura [et al.] // *Radiat. Prot. Dosimetry.* – 2016. – Vol. 171 (1). – P. 7–13.
43. *Kazakov, V. S. Thyroid cancer after Chernobyl* / V. S. Kazakov, E. P. Demidchik, L. N. Astakhova // *Nature.* – 1992. – Vol. 359 (6390):21.
44. *An animal model further uncovers the role of mutant BrafV600E during papillary thyroid cancer development* / B. Koelsch, S. Theurer, M. Staniszewska [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2020. – Vol. 190 (3). – P. 702–710.
45. *Molecular profiling of papillary thyroid carcinoma in Korea with a high prevalence of BRAFV600E mutation* / S. E. Lee, T. S. Hwang, Y. L. Choi [et al.] // *Thyroid.* – 2017. – Vol. 27 (6). – P. 802–810.
46. *ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer* / R. J. Leeman-Neill, L. M. Kelly, P. Liu [et al.] // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120 (6). – P. 799–807.
47. *Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study* / M. Maule, G. Scelo, G. Pastore [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute.* – 2007. – Vol. 99. – P. 790–800.
48. *Risk of second malignant neoplasms after childhood central nervous system malignant tumours: an international study* / M. Maule, G. Scelo, G. Pastore [et al.] // *European Journal of Cancer.* – 2008. – Vol. 44. – P. 830–839.
49. *Second malignancies after childhood noncentral nervous system solid cancer: results from 13 cancer registries* / M. Maule, G. Scelo, G. Pastore [et al.] // *International Journal of Cancer.* – 2011. – Vol. 129. – P. 1940–1952.
50. *Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort* / A. T. Meadows, D. L. Friedman, J. P. Neglia [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2356–2362.
51. *Meissner, W. A. Tumors of the thyroid gland* / W. A. Meissner, S. Warren // In: *Atlas of Tumor Pathology, series 2, fascicle 4.* – Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. Supplement, 1984. – S-15.
52. *Thyroid nodules in the population living around Chernobyl* / F. A. Jr. Mettler, M. R. Williamson, H. D. Royal [et al.] // *JAMA.* – 1992. – Vol. 268 (5). – P. 616–619.
53. *Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation* / T. Mizuno, K. S. Iwamoto, S. Kyoizumi [et al.] // *Oncogene.* – 2000. – Vol. 19 (3). – P. 438–443.
54. *Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident* / L. M. Morton, D. M. Karyadi, C. Stewart [et al.] // *Science.* – 2021. – Vol. 372 (6543): eabg2538.

55. Naing, S. Clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer: factors related to recurrence / S. Naing, B. J. Collins, A. B. Schneider // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19 (5). – P. 479–485.
56. Nikiforov, Y. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991–1992) from the Republic of Belarus / Y. Nikiforov, D. R. Gnepp // *Cancer*. – 1994. – Vol. 74 (2). – P. 748–766.
57. Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells / M. N. Nikiforova, J. R. Stringer, R. Blough [et al.] // *Science*. – 2000. – Vol. 290 (5489). – P. 138–141.
58. Incidence of thyroid cancer among children and young adults in Fukushima, Japan, screened with 2 rounds of ultrasonography within 5 years of the 2011 Fukushima Daiichi nuclear power station accident / A. Ohtsuru, S. Midorikawa, T. Ohira [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2019. – Vol. 145 (1). – P. 4–11.
59. Frequent BRAF V600E and absence of TERT promoter mutations characterize sporadic pediatric papillary thyroid carcinomas in Japan / N. Oishi, T. Kondo, T. Nakazawa [et al.] // *Endocr. Pathol.* – 2017. – Vol. 28 (2). – P. 103–111.
60. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France / F. Pacini, T. Vorontsova, E. P. Demidchik [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82 (11). – P. 3563–3569.
61. BRAF: a two-faced Janus / P. Pisapia, F. Pepe, A. Iaccarino [et al.] // *Cells*. – 2020. – Vol. 9 (12). – P. 2549.
62. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers / J. C. Ricarte-Filho, S. Li, M. E. Garcia-Rendueles [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123 (11). – P. 4935–4944.
63. Major oncogenic drivers and their clinicopathological correlations in sporadic childhood papillary thyroid carcinoma in Belarus / T. I. Rogounovitch, S. V. Mankovskaya, M. V. Fridman [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13 (13). – P. 3374.
64. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies / E. Ron, J. H. Lubin, R. E. Shore [et al.] // *Radiat. Res.* – 1995. – Vol. 141 (3). – P. 259–277.
65. Rose, J. Radiation treatment of patients with primary pediatric malignancies: risk of developing thyroid cancer as a secondary malignancy / J. Rose, B. C. Wertheim, M. A. Guerrero // *Am. J. Surg.* – 2012. – Vol. 204. – P. 881–887.
66. Seaberg, R. M. Influence of previous radiation exposure on pathologic features and clinical outcome in patients with thyroid cancer / R. M. Seaberg, S. Eski, J. L. Freeman // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2009. – Vol. 135 (4). – P. 355–359.
67. Previous external beam radiation treatment exposure does not confer worse outcome for patients with differentiated thyroid cancer / M. A. Shaha, L. Y. Wang, J. C. Migliacci [et al.] // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27 (3). – P. 412–417.
68. Risk of second primary papillary thyroid cancer among adult cancer survivors in the United States, 2000–2015 / S. J. Schonfeld, L. M. Morton, A. Berrington de González [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2020. – Vol. 64. – P. 101664.
69. Comprehensive survey results of childhood thyroid ultrasound examinations in Fukushima in the first four years after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident / S. Suzuki, S. Suzuki, T. Fukushima [et al.] // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26 (6). – P. 843–851.
70. Takeichi, N. A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Thyroid cancer: reports up to date and a review / N. Takeichi, H. Ezaki, K. Dohi // *J. Radiat. Res.* – 1991. – Vol. 32, Suppl. – P. 180–188.

71. *Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study* / A. J. Taylor, A. P. Croft, A. M. Palace [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 125 (10). – P. 2400–2405.
72. *A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening* / M. D. Tronko, G. R. Howe, T. I. Bogdanova [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98 (13). – P. 897–903.
73. *Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl: dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology* / M. Tronko, T. Bogdanova, V. Saenko [et al.]. – Nagasaki : IN-TEX, 2014. – P. 65–135.
74. *Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident* / M. Tronko, A. V. Brenner, T. Bogdanova [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2017. – Vol. 141 (8). – P. 1585–1588.
75. *Thyroid cancer detection by ultrasound among residents ages 18 years and younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014* / T. Tsuda, A. Tokinobu, E. Yamamoto, E. Suzuki [et al.] // *Epidemiology*. – 2016. – Vol. 27. – P. 316–322.
76. *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2008 Report. Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. Sales № E.11.IX.3.* – New York : United Nations, 2011.
77. *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2020 Report. Annex B: Levels and effects of radiation exposure due to the accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station: implications of information published since the UNSCEAR 2013 Report.* – URL://www.unscear.org/docs/publications/2020/UNSCEAR_2020_AnnexB_AdvanceCopy.pdf.
78. *A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer* / L. H. Veiga, J. H. Lubin, H. Anderson [et al.] // *Radiation Research*. – 2012. – Vol. 178. – P. 365–376.
79. *Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer* / M. Xing, A. S. Alzahrani, K. A. Carson [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309 (14). – P. 1493–1501.
80. *Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer* / M. Xing, A. S. Alzahrani, K. A. Carson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33 (1). – P. 42–50.
81. *The clinicopathological features of BRAF mutated papillary thyroid cancers in chinese patients* / L. B. Yang, L. Y. Sun, Y. Jiang [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2015: 642046.

ГЛАВА 5

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ (Фолликулярно-клеточной) тиреоидной карциноме

В последние десятилетия в качестве причин возникновения онкологических заболеваний все большая роль отводится функциональным нарушениям экспрессии генов. На сегодняшний день наиболее изучены три механизма эпигенетической регуляции генетической активности: аномальное метилирование/деметиличрование ДНК, посттрансляционная модификация гистонов и РНК-интерференция.

АНОМАЛЬНОЕ МЕТИЛИРОВАНИЕ/ДЕМЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ

Метилирование ДНК — это ковалентное присоединение метильной группы к цитозинового остатку в составе цитозин-гуанидиновых (СрG) динуклеотидов в цепи ДНК после её репликации. Реакция обратимая, находится под контролем семейств ДНК-метилтрансфераз и ДНК-гликозилаз. В норме встречаются два типа распределения СрG-участков: большая часть их количества составляют метилированные СрG-динуклеотиды, равномерно распределенные по всей ДНК и выявляемые чаще всего в межгенных фрагментах, и районы повышенной концентрации СрG, называемые СрG-островками, обычно неметилированные и обнаруживаемые преимущественно в промоторных областях структурных генов.

В случае злокачественного новообразования дисбаланс метилирования ДНК заключается, с одной стороны, в общем гипометилировании генома опухолевой клетки, с другой — в локальном гиперметилировании промоторов ряда генов, участвующих в различных клеточных процессах (рис. 6). Понижение тотального уровня метилирования генома приводит к гиперэкспрессии факторов роста и клеточных онкогенов, пребывающих в здоровой клетке в метилированном (неактивном) состоянии. Помимо этого, гипометилирование больших участков генома активирует мобильные генетические элементы или транспозоны (особые участки ДНК, способные мигрировать по геному), за счет чего увеличивается хромосомная нестабильность, сопровождающаяся потерей генов-супрессоров, гиперамплификации онкогенов и/или появлению химерных генов с онкогенными функциями. Попутно с гипометилированием генома происходит аномальное метилирование СрG-островков в области промоторов генов. В норме около 80 % СрG-динуклеотидов не метилированы, т. е. транскрипционно активны. Метилирование в этих участках вызывает инактивацию («выключение») генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, дифференцировки и апоптоза, и приводит к неконтролируемой пролиферации клеток [1].

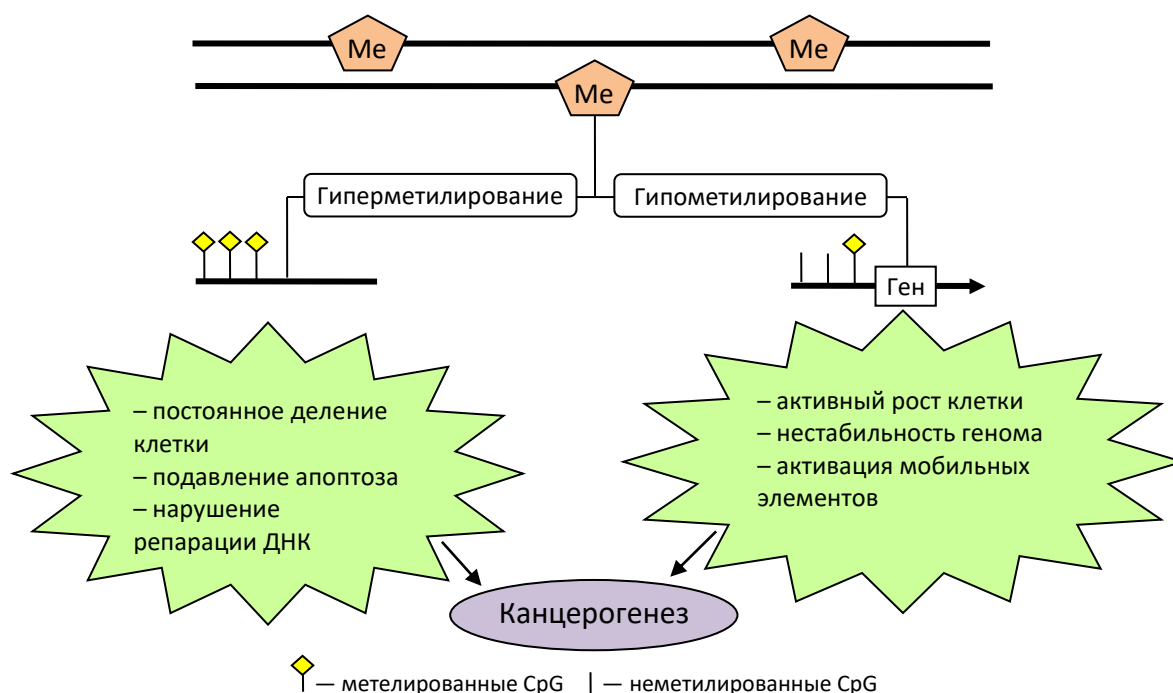


Рис. 6. Эффекты гипо- и гипермети́лирования в злокачественной клетке

Аберрантное метилирование ДНК часто наблюдается в злокачественных тиреоидных новообразованиях [2], что указывает на вовлечение данного процесса в патогенез рака щитовидной железы (РЩЖ) и может быть основой для поиска дополнительных биологических маркеров данной патологии. Так, в 30 % тиреоидных карцином выявлено аномальное метилирование гена *CDKN2A* (от англ. *Cyclin Dependent Kinase iNhibitor 2A*) [3, 4]. В опухолях фолликулярного строения было широко распространено гипермети́лирование промоторных районов генов-супрессоров *RASSF1A* (от англ. *RAS association domain family, Splicing isoform A*) и *PTEN* (от англ. *Phosphatase and TENsin homolog*) [4, 5]. В папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) преобладающим событием оказалось гипермети́лирование следующих генов: *TIMP3* (от англ. *Tissue Inhibitor of matrix of Metalloproteinase 3*), *DAPK* (от англ. *Death-Associated Protein Kinase*), *RARβ2* (от англ. *Retinoic Acid Receptor β2*), *SLC5A5* (от англ. *SoLute Carrier family 5 member 5*, ранее обозначаемого как *NIS*; от англ. *Na⁺/I⁻ Symporter*) и *TSHR* (от англ. *Thyroid Stimulating Hormone Receptor*). При этом избыточное метилирование, как правило, выявлялось в карциномах, опухолевые клетки которых содержали также мутантные формы одного из генов: *RET* (от англ. *REarranged during Transfection*), *RAS* (от англ. *RAS viral oncogene homolog*) или *BRAF* (от англ. *v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) [4–7]. Кроме того, при исследовании случаев папиллярного рака, имеющих мутацию T1799A в гене *BRAF*, обнаружили взаимосвязь гипермети́лирования генов *TIMP3*, *DAPK* и *RARβ2* с экстратиреоидным характером

роста новообразования, стадией заболевания и метастазированием в регионарные лимфатические узлы шеи и отдаленные органы. Предполагается, что именно избыточное метилирование вышеуказанных генов может обуславливать инвазивные свойства *BRAF*-положительной опухоли [6, 7]. Wang et al. (2014) показали, что гиперметилирование гена *RUNX3* (от англ. *RUNX family transcription factor 3*) на участках CpG-1397, -1406, -1415 и -1417 увеличивает риск рецидива ПРЦЖ [8]. Метилирование промотора гена *PTEN* согласуется с уменьшением уровня экспрессии одноименного белка при фолликулярном раке щитовидной железы (ФРЦЖ) и ассоциировано с мутациями генов PI3K/Akt-сигнального пути [9]. Mancikova et al. (2014) оценили профиль метилирования ДНК в 83 высокодифференцированных тиреоидных опухолях [10]. В образцах ФРЦЖ было обнаружено 460 гиперметилированных CpG-участков, входящих в состав 416 генов, а в ПРЦЖ — 39 гиперметилированных CpG-островков, располагающихся в 31 гене. Полногеномное исследование паттернов метилирования при папиллярной тиреоидной карциноме, выполненное Ellis et al., позволило установить, что данная злокачественная опухоль сопровождалась изменением метилирования в 2837 сайтах, с преобладанием процесса гипометилирования над гиперметилированием (2585 сайтов против 252 сайтов соответственно). Причем фолликулярный вариант ПРЦЖ характеризовался слабым изменением паттерна метилирования, в то время как для классического варианта папиллярного рака наблюдалось изменение в большом числе сайтов. Так, при впервые диагностированном ПРЦЖ выявлено 2837 метилированных участков, а в случаях рецидива заболевания — 3819 [11]. Дальнейшие исследования фолликулярно-клеточной тиреоидной карциномы позволили расширить эти данные. Обнаружено, что ПРЦЖ характеризуется изменением метилирования в 3015 сайтах, из них в 2773 выявлено гипометилирование, а в 242 — гиперметилирование. В ФРЦЖ зафиксирован дисбаланс метилирования в 5575 сайтах, причем гипометилирование — в 1475, а гиперметилирование — в 4100. При этом часть участков встречалась в обоих морфологических типах рака, указывая на то, что в процессе тиреоидного опухолеобразования задействованы сходные механизмы. В то же время удалось идентифицировать и характерные профили метилирования для каждой опухоли. В случае папиллярной карциномы специфическая панель состояла из 113 сайтов, в фолликулярном раке — из 1200 сайтов [12]. Также был разработан классификатор, основанный на сигнатуре метилирования 21 гена, позволяющий выявлять пациентов с высоким риском рецидива высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЦЖ; табл. 3). Чувствительность разработанной прогностической модели составила 63 %, а специфичность — 92 % [13].

Таблица 3

**Гены, статус метилирования которых ассоциирован с плохим прогнозом
высокодифференцированной тиреоидной карциномы**

Гены	Локализация	Статус метилирования
<i>OR2M3</i> (Olfactory Receptor family 2 subfamily M member 3)	1q44	Гипометилирован
<i>OR2T6</i> (Olfactory Receptor family 2 subfamily T member 6)	1q44	«то же»
<i>OR4K15</i> (Olfactory Receptor family 4 subfamily K member 15)	14q11.2	« »
<i>OR6K2</i> (Olfactory Receptor family 6 subfamily K member 2)	1q23.1	« »
<i>OR9G4</i> (Olfactory Receptor family 9 subfamily G member 4)	11q12.1	« »
<i>OR52B2</i> (Olfactory Receptor family 52 subfamily B member 2)	11p15.4	« »
<i>OR52M1</i> (Olfactory Receptor family 52 subfamily M member 1)	11p15.4	« »
<i>LAIR2</i> (Leukocyte Associated Immunoglobulin like Receptor 2)	19q13.42	« »
<i>FFAR2</i> (Free Fatty Acid Receptor 2)	19q13.12	« »
<i>ADGRE2</i> (ADhesion G protein-coupled Receptor E2)	19p13.12	« »
<i>HRH1</i> (Histamine Receptor H1)	3p25.3	« »
<i>PFKFB2</i> (6-PhosphoFructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Biphosphatase 2)	1q32.1	« »
<i>NLRP11</i> (NLR family Pyrin domain containing 11)	19q13.42– q13.43	« »
<i>THSD7B</i> (THromboSpondin type 1 Domain containing 7B)	2q22.1	« »
<i>RTN3</i> (ReTiculoN 3)	11q13.1	« »
<i>DCD</i> (DermCiDin)	12q13.2	« »
<i>CXXC5</i> (CXXC finger protein 5)	5q31.2	« »
<i>GPR21</i> (G Protein-coupled Receptor 21)	9q33.2 18q23	Гиперметилиро- ван
<i>MBP</i> (Myelin Basic Protein)	11q12.1	«то же»
<i>YPEL4</i> (YiPpEe Like 4)	16p13.3	« »
<i>ATP6V0C</i> (ATPase H ⁺ transporting V0 subunit C)		« »

**ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ ГИСТОНОВ
В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ**

Гистоны (H2A, H2B, H3 и H4) — это ядерные белки, являющиеся ключевыми компонентами нуклеосомы и осуществляющие упаковку нитей ДНК в ядре. Посттрансляционная ковалентная модификация «хвостов» гистонов (короткие концевые пептидные участки, лежащие на поверхности глобулярного белка) способна изменять структуру хроматина и, следовательно, влиять на процессы репликации и транскрипции ДНК. Наиболее частые эпигенетические видоизменения при канцерогенезе включают ацетилирование, метилирование и фосфорилирование. Установлено, что ацетилирование и/или фосфорилирование гистонов ассоциировано с транскрипционно активным хроматином (эухроматином), в то время как функциональные последствия метилирования приводят либо к активации, либо к репрессии генов, в зависимости от места модификации [13, 14].

Ацетилирование лизина в положении 9 и 14 в гистоне H3 (H3K9ac и H3K14ac соответственно) оказалось характерно для карцином щитовидной железы (папиллярных, фолликулярных и недифференцированных) [13, 14]. Уровень ацетилирования H3K18ac также увеличивался при злокаче-

ственных тиреоидных новообразованиях, за исключением анапластического рака. Это указывает на то, что данная модификация может играть роль при прогрессировании заболевания [15]. В экспериментах *in vitro* обнаружено, что основные структурные мутации генов *BRAF*, *RAS* и *RET*, характерные для ВДРЩЖ, повышают уровни ацетилирования лизина в положении 9, 14 и 18 в гистоне H3. Выявлено также, что экспрессия тиреотропного гормона увеличивает ацетилирование H3K18ac, но снижает ацетилирование H3K9ac, H3K14ac и H4K12ac в неопухолевых клетках щитовидной железы [16]. Таким образом, гормональная стимуляция и активация онкогена в процессе неопластической трансформации могут вызывать модификацию гистонов в тиреоидных клетках. Известно, что мутация T1799A в гене *BRAF* ингибирует работу симпортера йодида натрия (NIS), причем деацетилирование гистонов рассматривалось в качестве одного из основных механизмов подавления активности гена *SLC5A5* (от англ. *SoLute Carrier family 5 member 5*), кодирующего NIS [14]. Однако результаты экспериментального исследования [16], наоборот, продемонстрировали повышенное ацетилирование гистонов в опухолевых тканях и линиях клеток щитовидной железы, содержащих мутированную форму гена *BRAF*, и, поэтому, противоречили вышеуказанной гипотезе. Zhang et al. (2014), используя метод иммунопреципитации хроматина, исследовали статус ацетилирования по остаткам лизина в положении 9, 14 и 18 в гистоне H3 и в положении 16 гистона 4 на промоторе гена *SLC5A5* при *BRAF*-положительных карциномах. Они доказали, что с одной стороны, мутация *BRAF*^{T1799A} способствует усилению общего ацетилирования гистонов в опухолевых клетках, а, с другой — вызывает деацетилирование гистонов в промоторе гена *SLC5A5*, обуславливая формирование йодрезистентной формы тиреоидного рака [17].

Метилирование гистонов также играет важную роль при канцерогенезе. Во многих злокачественных новообразованиях человека характерным изменением является триметилирование лизина в положении 20 в гистоне H4 (H4K20me3) [18, 19]. В образцах ПРЩЖ обнаружена повышенная экспрессия N-лизин-метилтрансфераза 5A (KMT5A), которая метилирует H4K20me3. Ингибирование данного фермента снижает не только уровень экспрессии гена *SREBP* (от англ. *Sterol-Regulatory Element-Binding Protein*), основного модулятора метаболизма липидов, но и его целевых генов (*SCD* (от англ. *Stearoyl-CoA Desaturase*), *FASN* (от англ. *Fatty Acid Synthase*) и *ACC* (от англ. *Acetyl-CoA Carboxylase alpha*)), тем самым ухудшая липидный обмен в опухолевых клетках [20].

Tsai et al. (2019) при иммуногистохимическом исследовании образцов опухолевой ткани выявили в 63 % случаев ПРЩЖ и 41 % случаев ФРЩЖ высокую экспрессию энхансера *zeste* гомолога 2 (*EZH2*), сопровождаемую метилированием лизина в положении 27 в гистоне H3 (H3K27me3). Ими было установлено также, что избыточное образование H3K27me3 увеличи-

вает частоту экстрагистеоидного распространения опухоли и её метастазирования в регионарные лимфатические узлы [21].

Ещё один модификатор гистонов, который активно изучается в качестве маркера онкогенеза, — лизин-специфическая гистон-деметилаза 1 А (KDM1A). Она регулирует экспрессию генов при деметилировании моно- и диметилированных гистонов H3. Zhang et al. (2019) обнаружили высокую экспрессию KDM1A в ткани ПРЦЖ и выявили связь с метастатическим поражением опухолью лимфатических узлов за счёт активации матриксной металлопротеиназы-9 через подавление экспрессии белка TIMP-1 путем деметилирования диметилированного по лизину в положении 4 в гистоне H3 (H3K4me2) в области промотора гена *TIMP-1* [22].

Повышенный уровень метилирования H3K9me одновременно со снижением ацетилирования H3K9ac и гиперметилированием CpG-участка в промоторной области фактора транскрипции щитовидной железы-1 наблюдался в подгруппе клеток папиллярного рака, неэкспрессирующих данный белок [23]. Отметим также, что высокий пролиферативный потенциал опухолевых клеток был зафиксирован при фосфорилировании гистона H3, причем наибольшая активность наблюдалась при метастатическом ПРЦЖ по сравнению с микрокарциномой и инкапсулированным фолликулярным вариантом папиллярной карциномы [24].

РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Около 2 % РНК, считываемой с генома человека, относится к матричной РНК (мРНК), т. е. транслируется в белки. Остальная её часть не содержит открытых рамок считывания и составляет некодирующую (функциональную) РНК. В зависимости от длины и функции она подразделяется на несколько групп.

Очень короткие (18–25 нуклеотидов) молекулы, получившие название микроРНК (от англ. *microRNA*, *miRNA*), короткие интерферирующие РНК или инРНК (20–25 нуклеотидов; от англ. *small interfering RNA*, *siRNA*) и пиРНК (26–32 нуклеотида; от англ. *PIWI-interacting RNA*, *piRNA*) относятся к малым функциональным РНК, играющих важную роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. В основе их действия лежит способность к связыванию с мРНК целевого гена по принципу полной или частичной комплементарности, что приводит к деградации мРНК-мишени (при полном соответствии оснований) и/или угнетению трансляции (при частичном соответствии). Это явление получило название РНК-интерференция. Для микроРНК и инРНК характерен также ещё один способ инактивации экспрессии генов — они могут индуцировать метилирование CpG-островков в промоторных областях структурных генов [25].

МикроРНК. Данные молекулы участвуют не только в ключевых процессах жизнедеятельности клетки, но и в патогенезе многих заболеваний, в том числе и онкологических. При этом в злокачественных новообразованиях наблюдается изменение экспрессии различных микроРНК, а сами они могут выступать в качестве онкогенов или генов-супрессоров опухолевого роста. В 2005 г. He et al. получили первые доказательства потенциальной роли микроРНК при развитии тиреоидной карциномы [26]. Авторы исследования обнаружили сверхэкспрессию *miR-34*, *-146*, *-155*, *-181b*, *-221* и *-222* в папиллярном раке по сравнению со здоровой тканью щитовидной железы. Вскоре эти результаты подтвердились в двух других работах [27, 28]. Так, для ПРЩЖ было установлено значительное повышение экспрессии *miR-146b*, *-155*, *-181b*, *-221*, *-222* и *-224*, а для ФРЩЖ — *miR-155*, *-197*, *-224*, *-346*. Примечательно, что степень увеличения экспрессии некоторых из перечисленных микроРНК в трансформированных клетках зависела от типа структурных мутаций, характерных для высокодифференцированной тиреоидной карциномы [28]. Dettmer et al. (2013) изучили активность 748 микроРНК в 27 и 17 случаях классического и фолликулярного варианта ПРЩЖ соответственно. В целом, аберрантная экспрессия микроРНК продемонстрировала схожие тенденции в данных злокачественных новообразованиях. Для обеих опухолей наиболее высокие уровни экспрессии выявлены для *miR-99b-3p*, *-146b-3p*, *-146b-5p*, *-181a-2-3p*, *-221*, *-222*, *-222-5p*, *-375*, *-542-5p* и *-551*, а наиболее низкие — для *miR-138*, *-144-5p*, *-199-5p*, *-204*, *-219-5p*, *-451* и *-1179*. Интересно, что некоторые из вышеуказанных молекул (например, *miR-146b-3p*, *-146b-5p*, *-138*) показали одинаковую активность в классическом и фолликулярном варианте ПРЩЖ. В то время как уровень экспрессии других микроРНК (например, *miR-181a-2-3p* и *-221*) оказался вдвое выше в папиллярном раке с преобладанием фолликулярного компонента по сравнению с опухолями сосочкового строения. Обнаружены также четыре микроРНК (*miR-125a-3p*, *-153*, *-623*, *-1271*), дифференциально экспрессирующиеся в фолликулярном варианте папиллярной карциномы [29]. Mancikova et al. (2015) провели оценку активности 808 микроРНК в 127 тиреоидных образованиях, включая 26 фолликулярных аденом, 23 ФРЩЖ и 78 ПРЩЖ. Несмотря на существенное перекрытие паттернов экспрессии изученных микроРНК, им удалось идентифицировать молекулы, уровень экспрессии которых специфичен для папиллярных и фолликулярных опухолей. Для новообразований фолликулярного строения характерна активация *miR-96*, *-182*, *-183* и инактивация *miR-1247*. В то же время в этих опухолях гиперэкспрессия *miR-515* зафиксирована только для аденомы, а подавление *miR-150* — для фолликулярной карциномы. В образцах ПРЩЖ был повышен уровень экспрессии *miR-21*, *-31*, *-146b*, *-222*, но снижен *miR-451a*, *-486*, *-1179*. Отметим также, что для данного типа рака наблюдаемая супрессия *miR-7* и *-204* ассоциирована с наличием мута-

ции *BRAFT*^{1799A} в опухолевых клетках [30]. В табл. 4 представлены некоторые микроРНК, дифференциально экспрессирующиеся в ткани фолликулярно-клеточного рака щитовидной железы, а также их предполагаемые мишени.

Таблица 4

**Некоторые микроРНК, дифференциально экспрессирующиеся
в высокодифференцированной тиреоидной карциноме
и их предполагаемые мишени**

Активация микроРНК	Мишень микроРНК, гены	Инактивация микроРНК	Мишень микроРНК, гены
Папиллярный рак			
miR-21	<i>TGFB1, RASA1, BCL2, TP53, PTEN, PDCD4, TPM1</i>	miR-7	<i>MMP9, AMOT, CDH11, CTSS</i>
miR-146a, -146b	<i>KIT, GABPA, DNMT3A, TRAF6</i>	miR-204	<i>MMP15, CLIP1, CDH11, BRD4</i>
miR-181a	<i>NRF1, COX11, COQ10B, LAMC1</i>	miR-214	<i>PSMD10</i>
miR-221	<i>KIT</i>	miR-451a	<i>PSMBB</i>
miR-222	<i>PTEN, PPP2R2A</i>	miR-486	<i>TENM1</i>
		miR-1179	<i>ESP8, ANXA4, HPN, MMP13</i>
Фолликулярный рак			
miR-137	<i>NCOA2, KIT, KDM1A, CTBP1, CXCL12, MITF, ESRRA</i>	miR-7-5p	<i>SNCA, EGFR, IRS1, KLF4, IRS2, RAF1</i>
miR-182	<i>HOXA9, EP300, AKT3, TIMP2</i>	miR-130b-5p	<i>CGNL1, ANKRD28, TFRC</i>
miR-183	<i>PDCD4, DKK3, SMAD4</i>	miR-144-5p	<i>SYNPO2</i>
miR-663b	<i>CCND2, LRRC58</i>	miR-150	<i>FGF12, PRKCA, TGFB1</i>
miR-767-5b	<i>RNF138, SH3GLB1, PEG10, SFT2D3, MYCN</i>	miR-1179	<i>CDK6, USP46, ID2, BLOC1S2</i>
		miR-328-3p	<i>ADNP, ARL6IP1</i>

В ряде опубликованных работ был проведен анализ связи aberrантной экспрессии микроРНК с клинико-морфологическими характеристиками ВДРЩЖ. Так, Liu et al. (2018) показали, что в папиллярной тиреоидной карциноме низкий уровень экспрессии *miR-214* коррелирует с большим размером опухолевого узла и метастатическим поражением лимфоузлов шеи [31].

Аналогичные результаты были получены при изучении активности *miR-1266* в ПРЩЖ [32]. В другом исследовании установлено, что агрессивное течение папиллярного рака обусловлено сверхэкспрессией *miR-31*, *-146b*, *-155*, *-221*, *-222* и супрессией — *miR-1*, *-34b*, *-130b*, *-138*. Было обнаружено также, что комбинация повышенной экспрессии *let-7a* вместе с пониженной экспрессией *miR-192* связана с высоким риском рецидива ВДРЩЖ [30]. По результатам исследования, проведенного Rosignolo и соавт. (2017), оказалось, что риск рецидива ПРЩЖ был связан с повышенной экспрессией *miRNA-146b-5p*, *miRNA-222-3p* в сочетании с пониженной экспрессией *miRNA-1179* и *miRNA-7-2-3p* [33]. В то же время высокий уровень экспрессии *miR-181a-2-3p* и *miR-99b-3p*, выявленный одновременно с подавлением активности *miR-222*, ассоциирован с благоприятным исходом при фолликулярном варианте папиллярной тиреоидной карциномы [29].

Показатели общей выживаемости среди пациентов с более высокими уровнями экспрессии *miRNA-146b* оказались значительно хуже, чем среди больных, у которых отмечались более низкие уровни этой микроРНК в опухолях [34].

В последние годы активное развитие технологии высокопроизводительного секвенирования и методов биоинформатики позволило существенно расширить перечень микроРНК, участвующих в патогенезе ВДРЦЖ, а также определить их предполагаемые гены-мишени. Хотелось бы обратить внимание на три недавно опубликованные работы. Yusof et al. (2019), проанализировав 1079 микроРНК, выявили 252 молекулы, дифференциально экспрессирующиеся в ткани папиллярной тиреоидной карциномы. Гиперэкспрессия зафиксирована для 134 микроРНК, а супрессия — для 118. Им также удалось обнаружить дерегуляцию 16 микроРНК, ранее не описанных в ПРЦЖ, и предсказать ещё 74 молекулы, которые могут участвовать в развитии данного типа рака [35]. В другом исследовании образцов ПРЦЖ найдена аберрантная экспрессия 139 микроРНК, из них активность 33 молекул была повышена, а 106 — понижена. Авторы работы представили также список предполагаемых генетических мишеней для этих микроРНК [36]. Hu et al. (2019) провели тестирование 348 микроРНК в образцах фолликулярной аденомы и ФРЦЖ. Анализ показал, что повышенный уровень экспрессии в ФРЦЖ характерен для *miR-767-5p*, *miR-663b*, *miR-137*, а пониженный — для *miR-7-2-3p*, *miR-7-5p*, *miR-130-5p*, *miR-144-5p*, *miR-1179*, *miR-328-3p*. Авторы работы полагают, что вышеуказанные микроРНК можно рассматривать в качестве потенциальных маркеров фолликулярной тиреоидной карциномы [37].

Продолжаются также фундаментальные исследования, в которых уточняется роль микроРНК в механизме патогенеза РЦЖ. Так, на культуре клеток ПРЦЖ и ФРЦЖ обнаружено, что экспрессия *miRNA-574-5p* активирует ген *FOXN3* (от англ. *Forkhead Box Protein N3*), который, в свою очередь, вызывает экспрессию белка β-катенина, приводя к активизации Wnt-сигнального каскада [38]. В исследовании Li et al. (2020) выявили низкий уровень экспрессии *miRNA-193a-3p* в опухолевых клетках щитовидной железы. При этом снижение *miRNA-193a-3p* также было достоверно связано с возрастом, полом и наличием метастазов. Биоинформационный анализ полученных данных показал, что низкая экспрессия *miRNA-193a-3p* может увеличивать экспрессию циклина D1, способствуя росту раковых клеток [39].

ИНТЕРФЕРИРУЮЩИЕ РНК и пиРНК

В отличие от микроРНК данные об участии двух других членов семейства малых регуляторных РНК в развитии ВДРЦЖ пока малочисленны. Известно, что интерферирующие РНК (инРНК) — это короткие двух-

цепочечные РНК, которые транскрибируются из транспозонов или генерируются при разрушении экзогенных двухцепочечных РНК. Они играют важную роль в процессах противовирусной защиты и регуляции экспрессии генов. Антисмысловая цепь такой молекулы посредством белкового комплекса RISC (от англ. RNA-Induced Silencing Complex) с высокой специфичностью связывается с комплементарным участком матричной РНК-мишени и приводит к деградации последней, предотвращая трансляцию мРНК на рибосомах. Установлено, что пиРНК — наиболее крупный класс малых некодирующих РНК. Они обнаружены в комплексах с белками семейства PIWI (от англ. P-element Induced Wimpy testis), за что и получили своё название. За способность к сайленсингу транспозонов их долгое время рассматривали только в качестве «стражей генома». Однако появление новых данных показывает, что изменение экспрессии пиРНК является отличительной чертой многих заболеваний, включая рак [40, 41]. Yusof et al. (2019), проведя анализ 110 пиРНК, выявили 19 молекул, которые имели разную экспрессию при сравнении образцов ПРЩЖ с нормальной тканью щитовидной железы. Из них повышенный уровень экспрессии зафиксирован для 8 пиРНК, а пониженный — для 11 [42]. Chang et al. (2000) показали, что *piRNA-13643* и *piRNA-21238* относятся к потенциальным диагностическим маркерам папиллярной тиреоидной карциномы [43]. В недавно опубликованной работе в ФРЩЖ обнаружена повышенная концентрация *piRNA-43994*, *piRNA-60577*, *piRNA-43996*, *piRNA-61648* и низкое содержание *piRNA-3315*, *piRNA-31143*, *piRNA-31142* и *piRNA-31115* [44].

Длинная некодирующая РНК

К группе регуляторных РНК относятся также длинные некодирующие РНК (от англ. *long non coding RNA*, *lncRNA*). Это одноцепочечные молекулы, состоящие в среднем из 200 и более нуклеотидов. Большая часть их транскриптов подвергается полиаденилированию и сплайсингу и располагается в ядре. Установлено, что *lncRNA* играют важную роль во многих клеточных процессах, таких как активация и подавление экспрессии генов, импринтинг и деметилирование ДНК, РНК-интерференция, ремоделирование хроматина и др. [45]. Также некоторые из них вовлечены в канцерогенез [46].

Впервые об участии длинных некодирующих РНК в патогенезе фолликулярно-клеточного тиреоидного рака сообщили Yang et al. в 2016 г. Они сравнили экспрессию *lncRNA* в образцах ПРЩЖ и прилегающей нормальной ткани и обнаружили 675 дифференциально экспрессируемых *lncRNA*, из которых 312 демонстрировали повышенную экспрессию, а 363 — пониженную [47]. Дальнейшие исследования позволили определить механизмы действия некоторых длинных некодирующих РНК. В табл. 5 представлены одни из наиболее изученных *lncRNA*, участвующие в возникновении и прогрессировании ВДРЩЖ.

**Некоторые длинные некодирующие РНК, участвующие в развитии
высокодифференцированной тиреоидной карциномы**

№	Символ	Локализация	Уровень экспрессии	Тип ВДРЦЖ	Ссылка
1	<i>HOTAIR</i>	12q13.3	Высокий	ПРЦЖ, ФРЦЖ	[48–52]
2	<i>MALAT1</i>	11q13.1	«то же»	ПРЦЖ, ФРЦЖ	[54–56]
3	<i>H19</i>	11p15.5	« »	ПРЦЖ	[58, 59]
4	<i>NEAT1</i>	11q13.1	« »	ПРЦЖ	[60–62]
5	<i>HCP5</i>	6p21.33	« »	ФРЦЖ	[63]
6	<i>BANCR</i>	9q21.11-12	« »	ПРЦЖ	[64–67]
7	<i>MEG3</i>	14q32.2	Низкий	ПРЦЖ	[68–71]
8	<i>PTCSC2</i>	9q22	« то же»	ПРЦЖ	
9	<i>PTCSC3</i>	14q13.3	« »	ПРЦЖ	

Одним из примеров *lncRNA*, задействованной в патогенезе ВДРЦЖ, является транскрипт *HOTAIR* (от англ. *HOX Antisense Intergenic RNA*). Его повышенная экспрессия обнаружена в клетках папиллярной и фолликулярной тиреоидной карциномы [48–52].

Кроме того, более высокие уровни экспрессии *HOTAIR* в плазме крови положительно коррелировали с худшими показателями 5-летней выживаемости у пациентов с диагнозом РЦЖ [51]. Установлено, что данная *lncRNA* участвует в двух механизмах эпигенетической регуляции экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста. Во-первых, *HOTAIR* относится к специфическим негативным регуляторам ряда гомеобоксных генов, играющих ключевую роль в процессах апоптоза, подвижности и ангиогенеза, поэтому нарушение их экспрессии часто оказывает онкогенное действие [46]. Во-вторых, она принимает участие в метилировании/деметиловании гистонов, неспецифически подавляя активность генов-супрессоров, в частности гена *PTEN* [51]. Недавно эксперименты на клеточных линиях ТРС-1 и FTC-133 показали, что *HOTAIR*, выступая в качестве молекулярной губки для *miRNA-1*, инициирует рост опухолевых клеток путем повышения секреции циклина D2, одного из ключевых регуляторов перехода клетки из G1- в S-фазу [53].

Другим примером длинной некодирующей РНК, дерегуляция которой описана в фолликулярно-клеточном тиреоидном раке, является *MALAT1* (от англ. *Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1*). Гиперэкспрессия *MALAT1* обнаружена в ткани ВДРЦЖ, но наиболее высокие показатели выявлены в папиллярном раке [54–56]. Повышенная экспрессия этой *lncRNA* вызывает усиленную пролиферацию клеток, изменяя уровень процессинга пре-мРНК факторов транскрипции, участвующих в прохождении клеточного цикла [57]. Также она повышает инвазивные свойства опухолевых клеток путем, с одной стороны, эпигенетического подавления активности Е-кадгерина, а с другой — увеличением секреции белка FGF2

[54, 55]. Liu et al. (2018) показали, что высокая экспрессия *MALAT1* коррелировала с размером новообразования, метастазами в лимфатические узлы и стадией заболевания у пациентов, страдающих ПРЩЖ [56].

Известно, что длинные некодирующие РНК могут подвергаться процессингу с образованием коротких РНК-фрагментов, вносящих свой вклад в регуляцию процессов жизнедеятельности клетки. В частности, *lncRNA* могут служить источниками онкогенных микроРНК. Транскрипт *H19* — один из представителей этой группы. Обнаружено, что данная *lncRNA* расщепляется с образованием *miR-675*, которая подавляет экспрессию белка Т-кадгерина — важного компонента внутриклеточной сигнализации. Его отсутствие ассоциируется с ростом и метастазированием злокачественного новообразования [58]. Недавнее исследование показало, что экспрессия *H19* была выше в образцах тканей и клеточных линиях тиреоидной карциномы, чем в нормальных клетках щитовидной железы. Кроме того, было установлено, что сверхэкспрессия *H19* повышает пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, тогда как низкая экспрессия этого транскрипта, наоборот, снижает их жизнеспособность и подвижность, вызывая остановку роста *in vitro* и *in vivo* [59].

Гиперэкспрессия транскрипта *NEAT1* (от англ. *NuclEAr-rich Transcript 1*) зафиксирована в клетках ПРЩЖ по сравнению с нормальной тканью щитовидной железы. Найдено, что данная *lncRNA* может взаимодействовать, с одной стороны, с *miR-214*, повышая экспрессию β -катенина — ключевого компонента Wnt-сигнального пути, а, с другой — с *miR-101-3p*, усиливая активность фибронектина 1 [60–62]. Последний, в свою очередь, способствует активации сигнального пути PI3K/AKT, что, по мнению авторов работы, приводит к развитию радиойодрезистентной формы папиллярного рака [62].

Сверхэкспрессия *HCP5* (от англ. *HLA Complex P5*) повышает пролиферацию и подвижность клеток фолликулярной тиреоидной карциномы [63]. Согласно результатам этого исследования, гены *HCP5* и *ST6GAL2* (от англ. *ST6 beta-GALactoside alpha-2,6-sialyltransferase 2*) были коэкспрессированы в образцах ткани и клеточных линий ФРЩЖ. Оказалось также, что *HCP5* функционирует как молекулярная «губка» для *miR-22-3p*, *miR-186-5p* и *miR-216a-5p*, способствуя увеличению секреции трансмембранного белка *ST6GAL2*. Данный протеин является членом семейства гликозилтрансфераз, которые контролируют уровень сиаловых кислот клеточной поверхности и играют ключевую роль во многих биологических процессах [63].

В ВДРЩЖ аберрантная экспрессия *BANCR* (от англ. *BRAF-Activated Non-protein Coding RNA*) выявляется только в папиллярных раках и напрямую связана с активацией гена *BRAF* [64, 65]. Исследования показали, что эта длинная некодирующая РНК может проявлять себя как онкоген, так и как ген-супрессор опухолевого роста. Так, Wang et al. (2018) обнаружили

повышенную экспрессию *BANCR* в ПРЩЖ по сравнению с нормальными тканями. Кроме того, они установили, что данная *lncRNA* способствует эпителиально-мезенхимальному переходу в раковых клетках, активируя сигнальный каскад RAF-МЕК-ERK [66]. В другой работе, наоборот, *BANCR* была снижена в тканях папиллярной карциномы [67]. Полученные результаты могут быть обусловлены гетерогенностью изученных опухолей.

Среди *lncRNA*, представленных в таблице, к группе супрессоров роста опухоли относятся *MEG3* (от англ. *Maternally expressed gene 3*), *PTCSC2* (от англ. *Papillary Thyroid Carcinoma Susceptibility Candidate 2*) и *PTCSC3* (от англ. *Papillary Thyroid Carcinoma Susceptibility Candidate 3*) [68–71]. Экспрессия двух последних длинных некодирующих РНК строго специфична для ПРЩЖ. Локус, где располагается транскрипт *PTCSC2*, содержит SNP (rs965513), связанный с риском развития папиллярной тиреоидной карциномы [68]. *PTCSC3* выступает в качестве молекулярной «губки» для *miR-574-5p*, а также регулирует клеточный уровень белков S100A4, VEGF и MMP-9 [71]. Снижение уровня экспрессии *PTCSC3*, наблюдаемое в ПРЩЖ, способствует активации генов вышеупомянутых протеинов, инициируя процессы инвазии и метастазирования раковых клеток. Wang et al. (2015) сообщили, что экспрессия *MEG3* снижена в тиреоидных карциномах папиллярного строения, причем наиболее низкие показатели выявлены в метастатических образцах ткани. Данная *lncRNA* подавляет рост опухоли путем воздействия на *Rac1* — одной из наиболее изученных Rho GTPases [70].

Отдельно отметим, что в 2020 г. в рамках международного проекта был создан каталог длинных некодирующих РНК, связанных с развитием злокачественных новообразований (от англ. *Cancer LncRNA Census, CLC*). В него вошло 122 *lncRNA*, включая 77 (63,1 %) онкогенов, 35 (28,7 %) генов-супрессоров опухолевого роста, а 10 (8,2 %) могут быть онкогенами либо онкосупрессорами в зависимости от типа неоплазии. Авторы исследования обнаружили 10 мутаций, ассоциированных с онкогенезом, в восьми *lncRNA* (например, *LINC-PINT* и *NEAT1*). Кроме того, оказалось, что длинные некодирующие РНК из CLC обычно располагаются ближе к генам, участвующим в неопластическом процессе, нежели *lncRNA*, не входящие в CLC, причем в большинстве случаев они находятся в непосредственной близости от начала гена [72].

Несмотря на то, что за последние несколько десятилетий при изучении фолликулярно-клеточного тиреоидного рака был выявлен целый ряд генетических нарушений, точный патогенез данной онкопатологии продолжает оставаться в значительной степени неясным. Представленные выше данные об эпигенетических изменениях в опухолевых клетках не только создают основу для дальнейших исследований с целью уточнения их участия в механизме злокачественной трансформации, но и могут помочь в разработке новых диагностических и терапевтических стратегий для этого заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, ГЛАВА 5

1. *Laird, P.* Cancer epigenetics / P. Laird // Hum. Mol. Genet. – 2005. – Vol. 14. – P. 65–76.
2. *DNA* methylation in cancer and aging / M. Klutstein, D. Nejman, R. Greenfield, H. Cedar // Cancer Res. – 2016. – Vol. 76, № 12. – P. 3446–3450.
3. *Xing, M.* Gene methylation in thyroid tumorigenesis / M. Xing // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, № 3. – P. 948–953.
4. *Genetic* and epigenetic alterations in differentiated thyroid carcinoma / A. C. Brehar, F. M. Brehar, A. C. Bulgar, C. Dumitrache // J. Med. Life. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 403–408.
5. *Epigenetic* modifications in human thyroid cancer / B. Faam, M. A. Ghaffari, A. Ghadiri, F. Azizi // Biomed Rep. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 3–8.
6. *Association* of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer / S. Hu [et al.] // Int. J. Cancer. – 2016. – Vol. 119, № 10. – P. 2322–2329.
7. *Hou, P.* Genome-wide alterations in gene methylation by the BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer cells / P. Hou, D. Liu, M. Xing // Endocr. Relat. Cancer. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 687–6978.
8. *RUNX3* site-specific hypermethylation predicts papillary thyroid cancer recurrence / D. Wang [et al.] // Am. J. Pak. Res. – 2014. – Vol. 4, № 6. – P. 725–737.
9. *Hou, P.* Association of PTEN gene methylation with genetic alterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in thyroid tumors / P. Hou, M. Ji, M. Xing // Cancer. – 2008. – Vol. 113, № 9. – P. 2440–2447.
10. *DNA* methylation profiling of welldifferentiated thyroid cancer uncovers markers of recurrence free survival / V. Mancikova [et al.] // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 135, № 3. – P. 598–610.
11. *Genome-wide* methylation patterns in papillary thyroid cancer are distinct based on histological subtype and genotype / R. J. Ellis [et al.] // J. of Clinical Endocrinology a. Metabolism. – 2014. – Vol. 99, № 2. – P. 329–337.
12. *Prognostic* classifier based on genome-wide DNA methylation profiling in well-differentiated thyroid tumors / M. Bizarro dos Reis [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102, № 11. – P. 4089–4099.
13. *Roloff, T. C.* Chromatin, epigenetics and stem cells / T. C. Roloff, U. A. Nuber // European J. of Cell Biology. – 2005. – Vol. 84, № 2–3. – P. 123–135.
14. *Kogai, T.* Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer / T. Kogai, K. Taki, G. A. Brent // Endocrine-Related Cancer. – 2006. – Vol. 13. – P. 797–826.
15. *Levels* of histone acetylation in thyroid tumors / C. Puppini [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – Vol. 411, № 4. – P. 679–683.
16. *Histone* deacetylase inhibitors control the transcription and alternative splicing of prohibitin in thyroid tumor cells / C. Puppini [et al.] // Oncol. Rep. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 393–397.
17. *Histone* deacetylation of NIS promoter underlies BRAF V600E-promoted NIS silencing in thyroid cancer / Z. Zhang [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2014. – Vol. 21, № 2. – P. 161–173.
18. *Esteller, M.* Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps / M. Esteller // Nat. Rev. Genet. – 2007. – Vol. 8, № 4. – P. 286–298.

19. *Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer* / M. F. Fraga [et al.] // Nat. Genet. – 2015. – Vol. 37, № 4. – P. 391–400.
20. *Histone methyltransferase KMT5A gene modulates oncogenesis and lipid metabolism of papillary thyroid cancer in vitro* / T. Liao [et al.] // Oncol. Rep. – 2018. – Vol. 39, № 5. – P. 2185–2191.
21. *Overexpression of histone H3 lysine 27 trimethylation is associated with aggressiveness and dedifferentiation of thyroid cancer* / C. Tsai [et al.] // Endocr. Pathol. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 305–311.
22. *Knockdown of KDM1A suppresses tumour migration and invasion by epigenetically regulating the TIMP1/MMP9 pathway in papillary thyroid cancer* / W Zhang [et al.] // J. Cell Mol. Med. – 2019. – Vol. 23, № 8. – P. 4933–4944.
23. *Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas* / T. Kondo [et al.] // Lab. Invest. – 2009. – Vol. 89, № 7. – P. 791–799.
24. *An appraisal of proliferation and apoptotic markers in papillary thyroid carcinoma: an automated analysis* / M. L. Saini, C. Bouzin, B. Weynand, E. Marbaix // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. e0148656.
25. *Cech, T. R. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones* / T. R. Cech, J. A. Steitz // Cell. – 2014. – Vol. 157, № 1. – P. 77–94.
26. *The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma* / H. He [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, № 52. – P. 19075–19080.
27. *MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas* / P. Pallante [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 497–508.
28. *Nikiforova, M. N. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors* / M. N. Nikiforova, S. I. Chiosea, Y. E. Nikiforov // Endocr Pathol. – 2009. – Vol. 20, № 2. – P. 85–91.
29. *Comprehensive MicroRNA expression profiling identifies novel markers in follicular variant of papillary thyroid carcinoma* / M. Dettmer [et al.] // Thyroid. – 2013. – Vol. 23, № 11. – P. 1383–1389.
30. *MicroRNA deep-sequencing reveals master regulators of follicular and papillary thyroid tumors* / V. Manchikova [et al.] // Mod. Pathol. – 2015. – Vol. 28, № 6. – P. 748–757.
31. *miR-214 regulates papillary thyroid carcinoma cell proliferation and metastasis by targeting PSMD10* / F. Liu [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2018. – Vol. 42, № 6. – P. 3027–3036.
32. *MicroRNA-1266 suppresses papillary thyroid carcinoma cell metastasis and growth via targeting FGFR2* / Y-T. Fu [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2018. – Vol. 22, № 11. – P. 3430–3438.
33. *MicroRNA-based molecular classification of papillary thyroid carcinoma* / F. Rosignolo [et al.] // Int. J. Oncol. – 2017. – Vol. 50, № 5. – P. 1767–1777.
34. *Prognostic implications of MiR-146b expression and its functional role in papillary thyroid carcinoma* / C. Chou [et al.] // J. Clin. Endocrinol. – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 196–205.
35. *Deep Small RNA Sequencing of BRAF V600E Mutated Papillary Thyroid Carcinoma With Lymph Node Metastasis* / A. M. Yusof [et al.] // Front. Genet. – 2019. – Vol. 10. – P. 941.
36. *Zhang, Y. Dynamic monitoring of circulating microRNAs as a predictive biomarker for the diagnosis and recurrence of papillary thyroid carcinoma* / Y. Zhang, D. Xu // Oncol. Lett. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 4252–4266.
37. *In Silico integration approach reveals key microRNAs and their target genes in follicular thyroid carcinoma* / S. Hu [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2019. – Vol. 28. – P. 2725192.

38. *MicroRNA-574-5p* directly targets *FOXN3* to mediate thyroid cancer progression via Wnt/ β -Catenin signaling pathway / Z. Zhang [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2020. – Vol. 216, № 6. – P. 152939.
39. *Downregulation* of miR-193a-3p via targeting cyclin D1 in thyroid cancer / X. Li [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2020. – Vol. 22, №3. – P. 2199–218.
40. *Weng, W.* Piwi-interacting RNAs (piRNAs) and cancer: Emerging biological concepts and potential clinical implications / W. Weng, H. Li, A. Goel // *Biochim. Biophys. Acta. Rev. Cancer.* – 2019. – Vol. 1871, № 1. – P. 160–169.
41. *PIWI-interacting* RNA in cancer: Molecular mechanisms and possible clinical implications (Review) / C. Yuan [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2021. – Vol. 46, № 3. – P. 209.
42. *Deep* small RNA sequencing of *BRAF* V600E mutated papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis / C. Yuan [et al.] // *Front. Genet.* – 2019. – Vol. 10. – P. 941.
43. *PIWI-interacting* RNAs piR-13643 and piR-21238 are promising diagnostic biomarkers of papillary thyroid carcinoma / Z. Chang [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. 9292–9310.
44. *Возможности* дифференциальной диагностики фолликулярных неоплазий щитовидной железы путем анализа малых некодирующих РНК / Я. А. Бандык [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2024. – Вып. 70, № 2. – P. 189–201.
45. *Guttman, M.* Modular regulatory principles of large non-coding RNAs / M. Guttman, J. L. Rinn // *Nature.* – 2012. – Vol. 482, № 7385. – P. 330–346.
46. *Shah, N.* The Hox genes and their roles in oncogenesis / N. Shah, S. Sukumar // *Nat. Rev. Cancer.* – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 361–371.
47. *Long* noncoding RNA are aberrantly expressed in human papillary thyroid carcinoma / M. Yang [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 544–552.
48. *The role* of long non-coding RNAs in thyroid cancer / X. Peng [et al.] // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 941.
49. *Ghafouri-Fard, S.* The role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of thyroid cancer / S. Ghafouri-Fard, H. Mohammad-Rahimi, M. Taheri // *Exp. Mol. Pathol.* – 2020. – Vol. 112. – P. 104332.
50. *HOTAIR* is a promising novel biomarker in patients with thyroid cancer / Y. Zhang [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2017. – Vol. 13. – P. 2274–2278.
51. *Identification* of novel long non-coding RNA biomarkers for prognosis prediction of papillary thyroid cancer / Q. Y. Li [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – P. 46136–46144.
52. *Onco-lncRNA* HOTAIR and its functional genetic variants in papillary thyroid carcinoma / H. Zhu [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 31969.
53. *The long* non-coding RNA HOTAIR promotes thyroid cancer cell growth, invasion and migration through the miR-1-CCND2 axis / W. Di [et al.] // *Am. J. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 7. – P. 1298–1309.
54. *MALAT1* promotes the proliferation and invasion of thyroid cancer cells via regulating the expression of IQGAP1 / J. K. Huang [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 83. – P. 1–7.
55. *Huang, J. K.* LncRNA-MALAT1 promotes angiogenesis of thyroid cancer by modulating tumor-associated macrophage FGF2 protein secretion / J. K. Huang, L. Ma // *J. Cell Biochem.* – 2017. – Vol. 118. – P. 4821–4830.
56. *Upregulation* of long noncoding RNA MALAT1 in papillary thyroid cancer and its diagnostic value / J. Liu [et al.] // *Future Oncol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 3015–3022.
57. *RNA* fluorescence in situ hybridization in cultured mammalian cells / V. Tripathi, J. Fei, T. Ha, K. V. Prasanth // *Methods Mol Biol.* – 2015. – Vol. 1206. – P. 123–136.

58. *Long noncoding RNA H19 inhibits cell viability, migration, and invasion via down-regulation of IRS1 in thyroid cancer cells* / P. Wang [et al.] // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2017. – Vol. 16. – P. 1102–1112.
59. *Long noncoding RNA H19 competitively binds miR-17-5p to regulate YES1 expression in thyroid cancer* / L. Liu [et al.] // *FEBS J.* – 2016. – Vol. 283. – P. 2326–2339.
60. *Long non-coding RNA NEAT1 promotes malignant progression of thyroid carcinoma by regulating miRNA-214* / J. H. Li [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2017. – Vol. 503. – P. 708–716.
61. *Long noncoding RNA NEAT1 regulate papillary thyroid cancer progression by modulating miR-129-5p/KLK7 expression* / J. H. Li [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 233. – P. 6638–6648.
62. *Downregulation of NEAT1 reverses the radioactive iodine resistance of papillary thyroid carcinoma cell via miR-101-3p/FN1/PI3K-AKT signaling pathway* / C. Liu [et al.] // *Cell Cycle.* – 2019. – Vol. 18. – P. 167–203.
63. *LncRNA HCP5 promotes follicular thyroid carcinoma progression via miRNAs sponge* / L. Liang [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2018. – Vol. 9, № 3. – P. 372.
64. *BRAF-activated long noncoding RNA modulates papillary thyroid carcinoma cell proliferation through regulating thyroid stimulating hormone receptor* / H. Zheng [et al.] // *Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 48. – P. 698–707.
65. *Expression of BANCRC promotes papillary thyroid cancer by targeting thyroid stimulating hormone receptor* / H. Zheng [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 16. – P. 2009–2015.
66. *lncRNA BANCRC promotes EMT in PTC via the Raf/MEK/ERK signaling pathway* / Y. Wang [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 15. – P. 5865–5870.
67. *BRAF-activated LncRNA functions as a tumor suppressor in papillary thyroid cancer* / T. Liao [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 238–247.
68. *Multiple functional variants in long-range enhancer elements contribute to the risk of SNP rs965513 in thyroid cancer* / H. He [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015. – Vol. 112. – P. 6128–6133.
69. *MYH9 binds to lncRNA gene PTCSC2 and regulates FOXE1 in the 9q22 thyroid cancer risk locus* / Y. Wang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2017. – Vol. 114. – P. 474–479.
70. *Long non-coding RNA MEG3 suppresses migration and invasion of thyroid carcinoma by targeting of Rac1* / C. Wang [et al.] // *Neoplasma.* – 2015. – Vol. 62. – P. 541–549.
71. *PTCSC3 is involved in papillary thyroid carcinoma development by modulating S100A4 gene expression* / J. Jendrzewski [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100. – P. E1370–1377.
72. *Cancer LncRNA Census reveals evidence for deep functional conservation of long noncoding RNAs in tumorigenesis* / J. Carlevaro-Fita [et al.] // *Commun Biol.* – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 56.

ГЛАВА 6

ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ (ФОЛЛИКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНАЯ) ТИРЕОИДНАЯ КАРЦИНОМА: ПРИНЦИПЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Из всех злокачественных новообразований щитовидной железы у белорусских пациентов на протяжении последних трех десятилетий с наибольшей частотой (97 %) диагностируется папиллярный рак. Эта форма карциномы характеризуется удивительным разнообразием клинкоморфологических проявлений, но доминирует (в последние годы — 63 % всех наблюдений папиллярного рака, подвергшихся хирургическому лечению) микрокарцинома (размер опухолевого узла не превышает 10 мм). Нужно отметить, что папиллярную микрокарциному ни в коем случае нельзя рассматривать как «хороший» рак и недооценивать его метастатический потенциал — согласно данным белорусского канцер-регистра, регионарные метастазы после радикальных оперативных вмешательств выявлены у 35 % пациентов. Однако нельзя не признать и существование запроса со стороны медицинского сообщества и пациентов, ценящих качество жизни и взвешивающих возможные негативные последствия радикальных операций, на деэскалацию хирургического лечения и отказ от головной терапии радиоактивным йодом.

Еще одна разновидность высокодифференцированного РЩЖ, которая встречается гораздо реже, но с диагностикой которой возникают наибольшие трудности — это фолликулярная карцинома и ее морфологический вариант — онкоцитарный рак. В большинстве наблюдений на дооперационном этапе нет возможности дифференцировать рак и аденому, что связано с биологическими особенностями такого рода новообразований: длительное существование, медленный рост, наличие выраженной капсулы, отсутствие патогномоничных цитологических характеристик. В отличие от пациентов, страдающих папиллярным раком, микрокарцинома и метастазы в регионарных лимфатических узлах встречаются казуистически редко, что объясняется различиями в спектре драйверных мутаций. Тем не менее органные метастазы РЩЖ с наибольшей частотой присущи именно фолликулярной карциноме.

В клетках любых разновидностей высокодифференцированного РЩЖ с течением времени накапливаются дополнительные мутации, приводящие к снижению дифференцировки и значительно более агрессивному клиническому течению с феноменом резистентности к лечению радиоактивным йодом, таргетными препаратами и цитостатикам и неминуемой гибелью пациентов от метастазов в жизненно важные органы.

Морфологические исследования остаются краеугольным камнем диагностики и лечения РЩЖ, без которого невозможны ни прогресс в пони-

мании биологической природы этого феномена, ни выбор лечебной тактики и задач для последующего наблюдения за пациентами. В настоящее время используются различные методы получения материала для такого рода анализа, в том числе трепанационная биопсия опухоли или ее метастазов в лимфатических узлах при невозможности радикального хирургического лечения. Полученный материал используется для проведения рутинного и иммуногистохимического исследования, а также в особо сложных диагностических случаях применяется и молекулярная диагностика.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В первой редакции гистологической классификации опухолей щитовидной железы (Международная гистологическая классификация опухолей № 11), изданной под эгидой ВОЗ в 1974 г., определение папиллярной карциномы базировалось на единственном критерии: сосочковой архитектонике (буквально — «злокачественная эпителиальная опухоль, содержащая папиллярные структуры») (рис. 7).

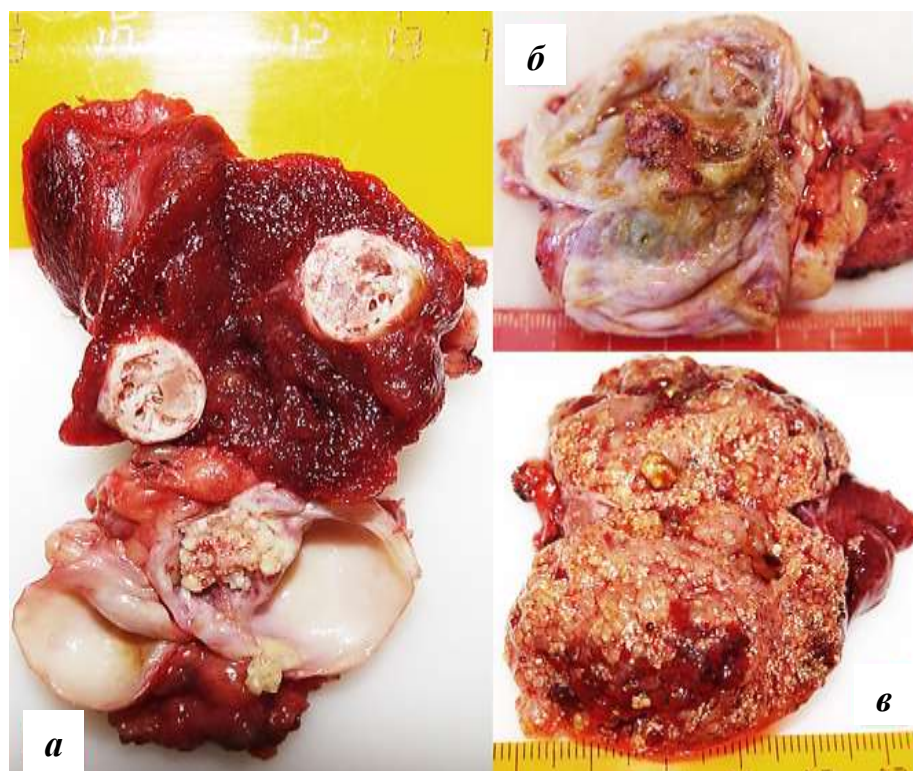


Рис. 7. Макроскопическая характеристика папиллярного рака щитовидной железы классического (типичного) строения:

а — опухолевый узел в щитовидной железе и метастаз с кистозной трансформацией (сосочковые разрастания по стенке кистозно-измененного лимфатического узла); *б* — опухолевый узел в щитовидной железе в виде кисты с одиночным образованием в виде петушиного гребня; *в* — вся доля щитовидной железы замещена разрастаниями опухоли в виде множества мелких сосочков

В качестве диагностических критериев предлагалось ориентироваться на соединительнотканые сосочковые выросты в сочетании с фокусами фолликулярной архитектоники, обнаружение сферических микролитов (псаммомных телец) и обращалось внимание на характеристики опухолевых клеток — бледные, напластовывающиеся одно на другое ядра типа «притертых стекол» со светлой или оксифильной цитоплазмой.

На протяжении следующего десятилетия акцент сместился с сосочковой архитектоники и псаммомных телец на клеточные и ядерные изменения, высокоспецифичные для папиллярной карциномы (рис. 8), а в диагностике фолликулярного рака для подтверждения злокачественности стало необходимым обнаружение инвазии капсулы опухоли или кровеносных сосудов.

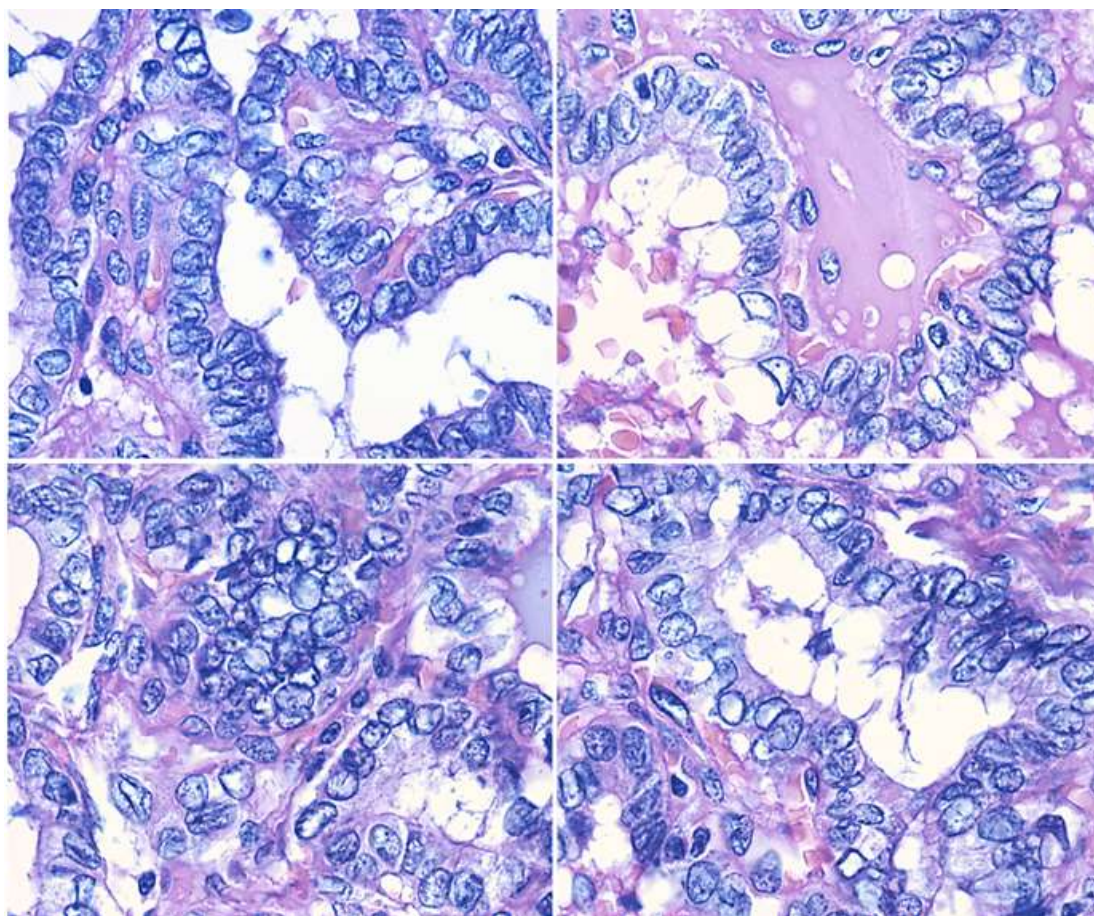


Рис. 8. Полиморфизм ядер папиллярной карциномы в сосочковых и фолликулярных элементах, гематоксилин и эозин, $\times 1000$

Клетки папиллярного рака имеют средний размер, кубическую форму и амфифильную цитоплазму. Ядра опухолевых клеток выглядят сравнительно крупными (по отношению к неопухолевым тиреоцитам), неправильной формы (с расщеплениями, складчатые), с внутриядерными бороздами (по типу кофейного зерна) и цитоплазматическими (псевдо)включениями. Ядерная мембрана утолщена. Гетерохроматин распределяется вблизи от ядерной мембраны, из-за чего ядра выглядят бледно-окрашенными, «пу-

стыми» (ядра типа «притертых стекол»). Характерен феномен «наслоения» («скученности») ядер с концентрацией цитоплазмы в базо-апикальных отделах клеточных элементов.

Классификация папиллярного рака щитовидной железы по **архитектонике**:

1. Классический (папиллярный, папиллярно-фолликулярный).
2. Фолликулярный (при небольшом солидном компоненте — солидно-фолликулярный).
3. Солидный (солидно-трабекулярный, не менее 50 % объема опухоли представлены солидными или солидно-трабекулярными структурами).

По **форме клетки**:

1. Кубическая (типичная).
2. Призматическая (высококлеточная, столбчатоклеточная).
3. «Гвоздиковая» («по типу обойных гвоздей», «мезонефроидный»).
4. Плоская (с плоскоклеточной метаплазией).

По **окраске цитоплазмы**:

1. Амфотильная (типичная).
2. Оксифильная.
3. Светлая (при кубической форме клетки — стекловидная, при призматической форме — секреторная).

По **характеру роста**:

1. Инвазивный.
2. Неинвазивный:
 - инкапсулированный;
 - инкапсулированный с минимальной инвазией (капсулы, сосудов);
 - экспансивный (без четкой капсулы).

По **распространению**:

1. Узловой (одиночный, множественный; в одной доле, билатеральный).
2. Диффузный.

С изменением подхода к диагностике появились ощутимые трудности в дифференциации карциномы и имитирующих ее опухолей (аденома) и опухолеподобных заболеваний (зоб и тиреоидит).

Комбинация архитектоники, клеточных и ядерных характеристик папиллярного рака привела к описанию множества его подтипов. Если добавить к этому систематизацию карциномы по размеру (микро- и макрокарциномы), по степени выраженности лимфогенного распространения, по типу стромы, по инвазивному потенциалу (интра- и экстра-тиреоидные: с минимальной инвазией жировой клетчатки, рост в окружности мелких нервных стволиков либо с прорастанием в мышцы и органы шеи), то получается больше десятка вариантов, которые и были выделены по результатам третьей редакции гистологической классификации опухолей щитовидной железы (2004 г.).

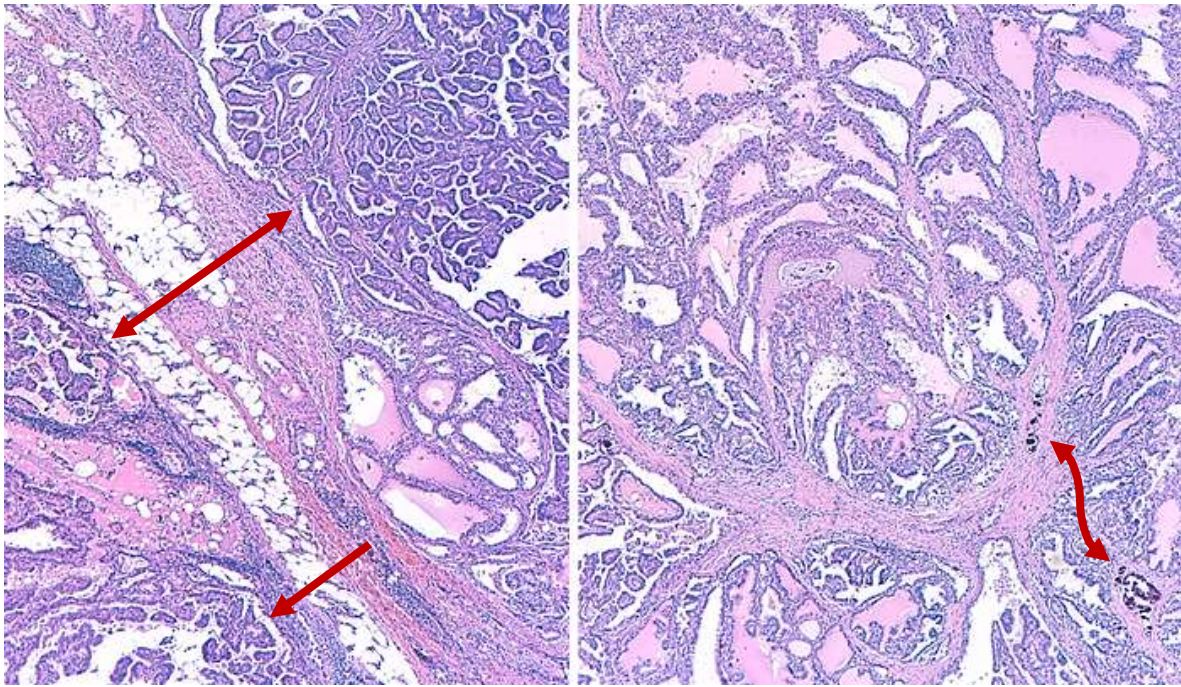


Рис. 9. Папиллярный рак на фоне токсического зоба (стрелками обозначены разрастания папиллярной карциномы, двойной стрелкой помечены псаммомные тельца среди зубной ткани. Гематоксилин и эозин, $\times 40$

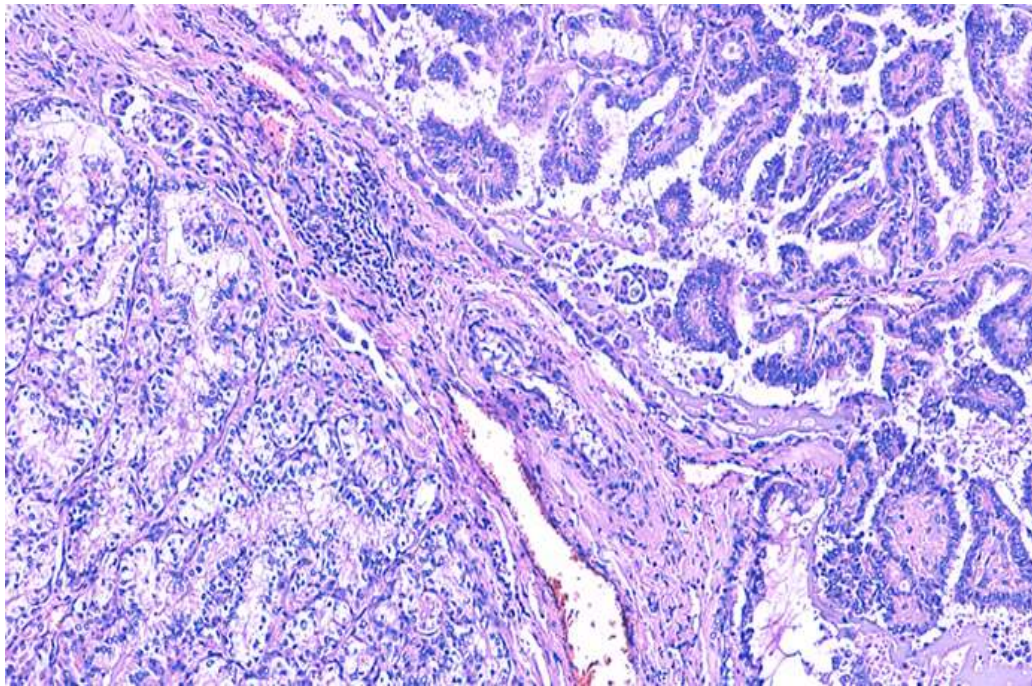


Рис. 10. Фрагмент предыдущего микропрепарата: сосочки при папиллярном раке (справа) имеют выраженный фибро-васкулярный стержень, сосочкообразные выросты при токсическом зобе (слева) не содержат в своей основе васкуляризированной грубой волокнистой соединительной ткани. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

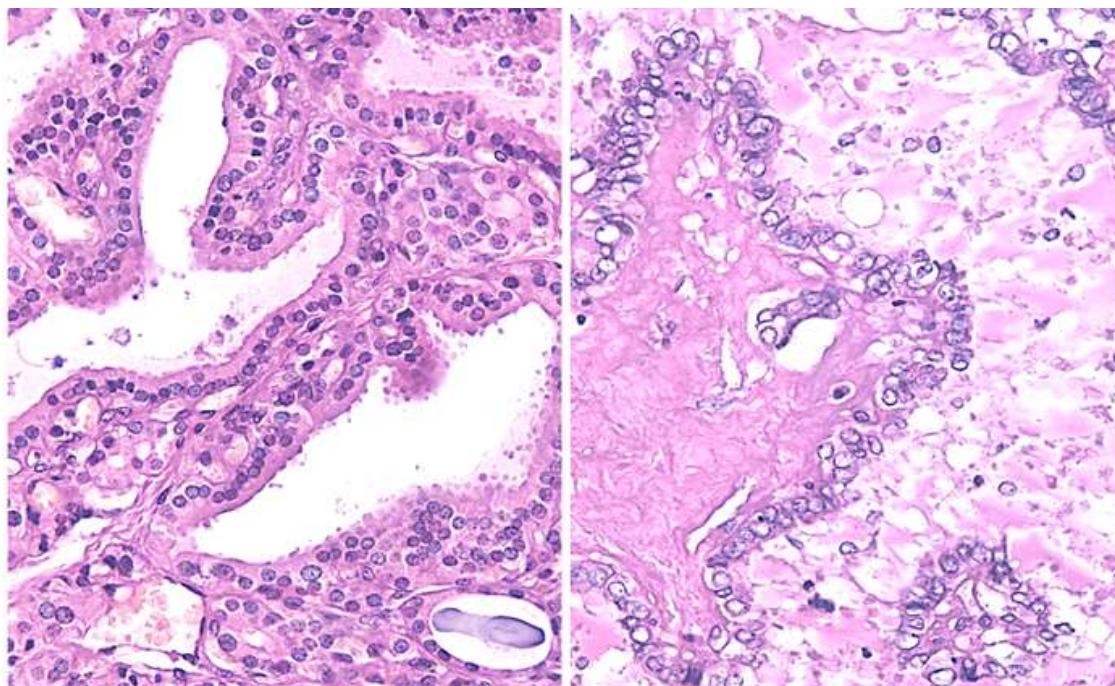


Рис. 11. Фрагмент предыдущего микропрепарата: сосочки при папиллярном раке (справа) покрыты опухолевыми элементами с характерными ядерными изменениями: укрупнением, просветлением, стиранием границ между клетками. При токсическом зобе клетки кубической и призматической формы, ядра округлые, одинакового размера, располагаются в базальных отделах фолликулоцитов. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

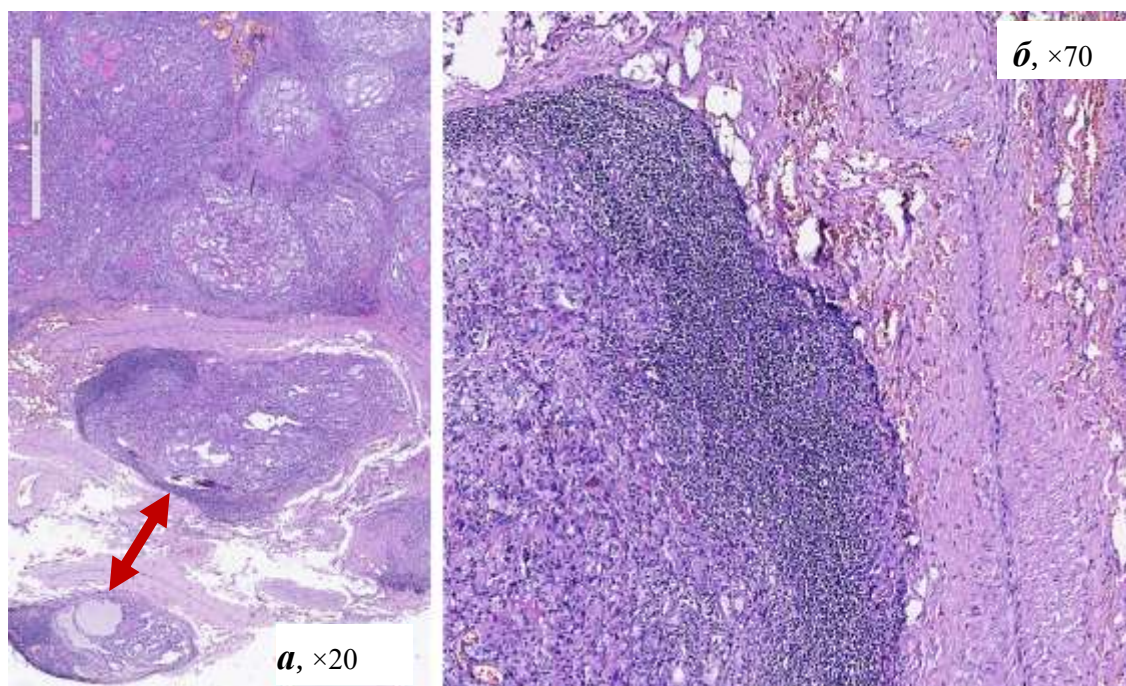


Рис. 12. Базедовов зоб. Имитация метастазов в лимфатических узлах: *a* — узлы-«паразиты» расположены за капсулой щитовидной железы (стрелка) и окружены густым мононуклеарным инфильтратом (*б*). Гематоксилин и эозин

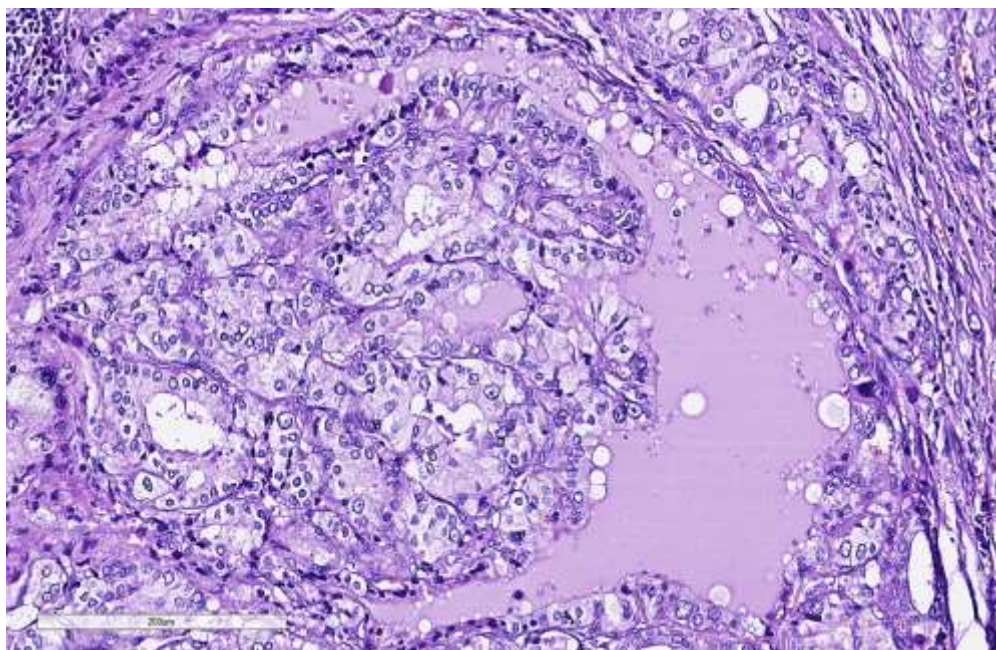


Рис. 13. Тот же пациент. Папиллоидные структуры базедова зоба выстланы клетками с просветлёнными ядрами. Гематоксилин и эозин, $\times 200$

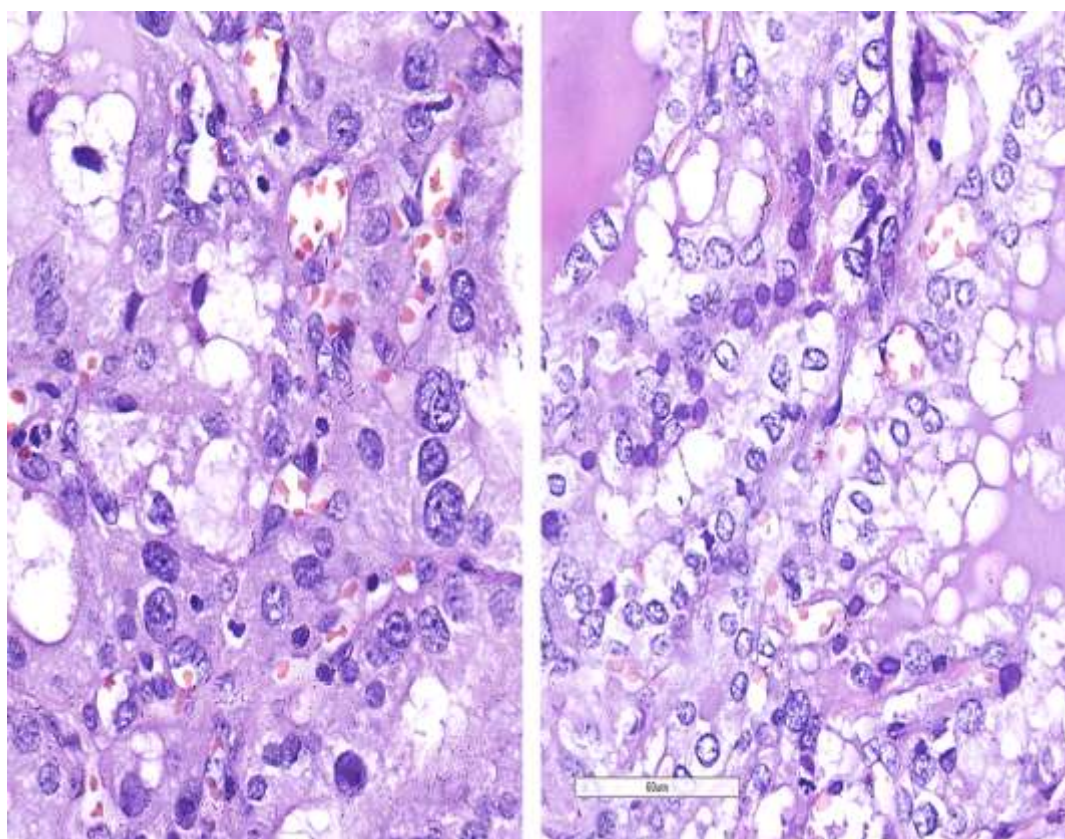


Рис. 14. Тот же пациент: два типа ядерных изменений, ассоциированных с «базедови-фикацией» и лечением тиреостатиками. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

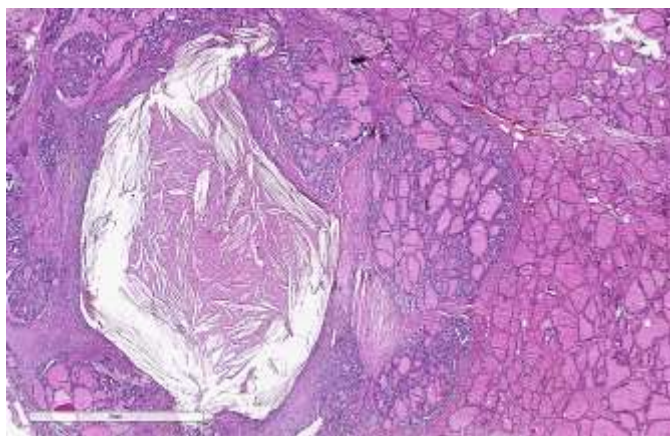


Рис. 15. Фолликулярная аденома с пост-пункционными изменениями (в центре узла — некротический детрит), комплексы опухоли разделены фиброзными прослойками, что имитирует инвазивный рост. Гематоксилин и эозин, $\times 20$

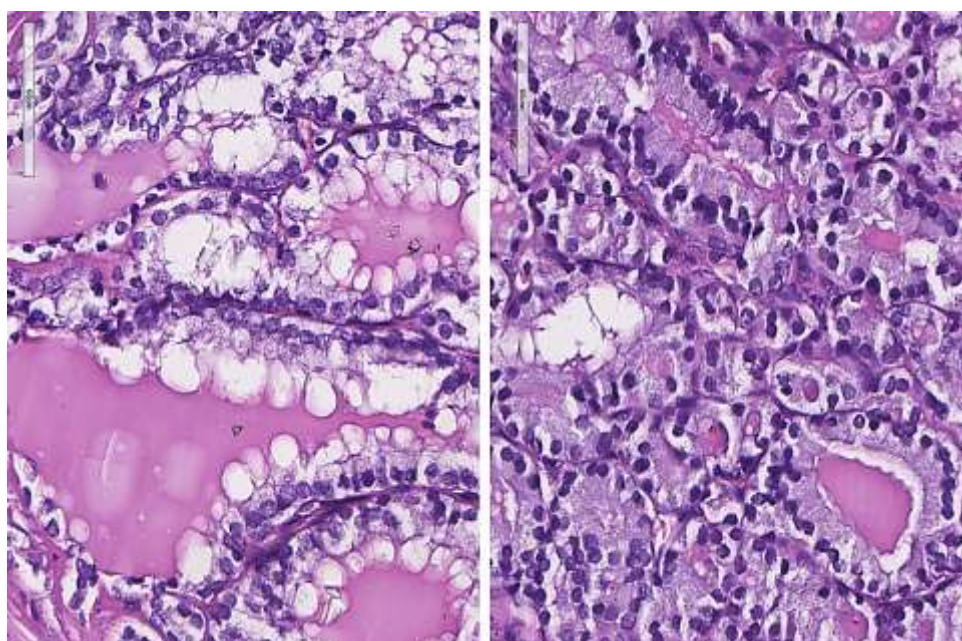


Рис. 16. Детали предыдущего рисунка: в аденоме встречаются фолликулы, выстланные клеточными элементами с укрупненными и просветленными ядрами, единичными внутриядерными бороздами и (псевдо)включениями, что требует дифференциальной диагностики с папиллярным раком. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

Наибольшие сложности в диагностике возникают, как правило, в группе так называемых «фолликулярных опухолей». Современная классификация (2022 г.) этих новообразований включает следующие нозологические единицы:

1. Фолликулярная аденома (8330/0) и родственные заболевания (аденоматозный зоб, аутоиммунный тиреоидит с злоообразованием).
2. Фолликулярный рак (8330/3) и два его варианта: с минимальной инвазией (только капсулы опухоли) — 8335/3, с инвазией кровеносных сосудов (инкапсулированный ангиоинвазивный — 8339/3).

3. Инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака с минимальной инвазией капсулы опухоли и/или инвазией сосудов (лимфатических, кровеносных) капсулы опухоли (8343/3).

4. Инкапсулированные опухоли исключительно фолликулярной архитектоники низкого риска развития метастазов с вариантами.

4.1. Фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала — 8335/1 (ядра опухолевых клеток не отличаются от фолликулярного эпителия в аденоме, но присутствуют фокусы сомнительной инвазии капсулы опухоли, и/или обнаруживаются очаг/очаги сомнительной инвазии в просвет сосудов (лимфатических, кровеносных) капсулы опухоли).

4.2. Хорошо дифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала — 8348/1 (укрупняется размер и может поменяться форма ядер, иногда встречается их просветление, но ядерные изменения все же не совсем типичные для папиллярной карциномы).

4.3. Неинвазивная фолликулярная опухоль щитовидной железы с ядрами папиллярного рака (NIFTP) — 8349/1 (в прошлом диагностировалась как неинвазивный фолликулярный вариант папиллярного рака).

5. Фолликулярный вариант медуллярного рака (8345/3) и карцинома из клеток и фолликулярного и парафолликулярного происхождения (8346/3).

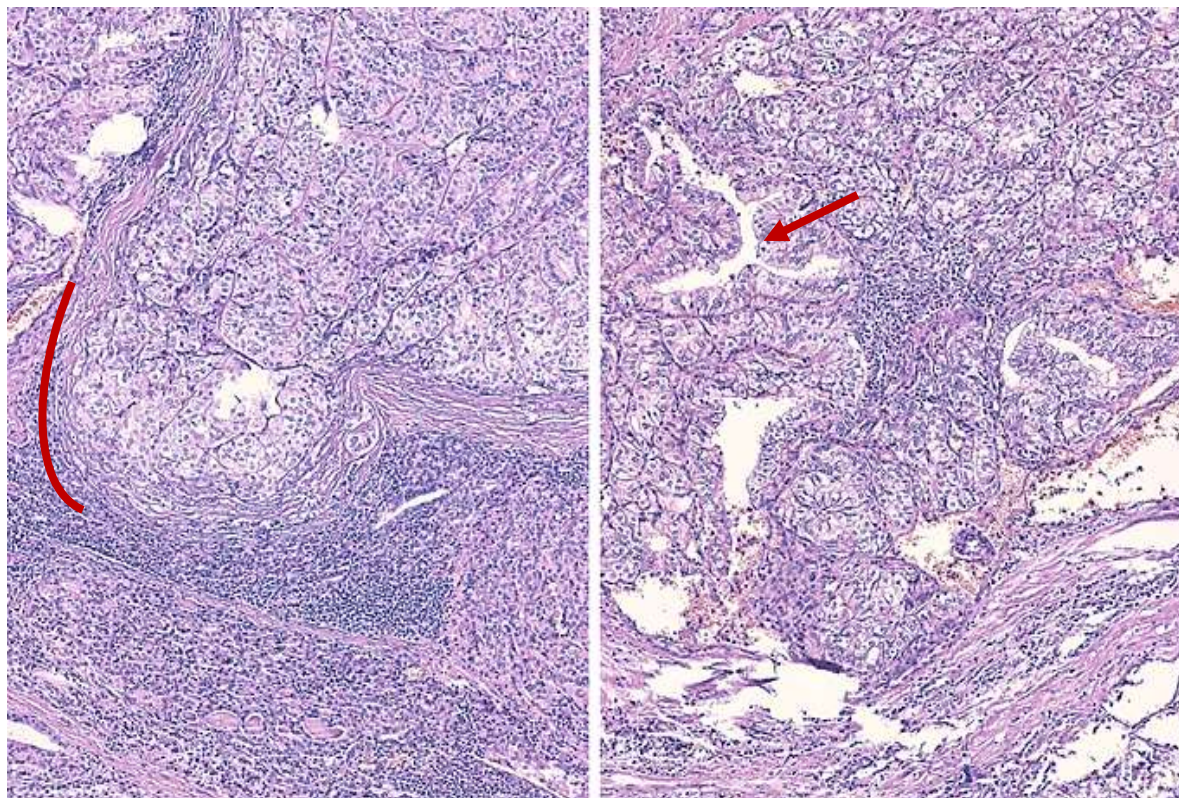


Рис. 17. Аденоматозный зоб. Слева — неровный контур узла за счет выпячивания паренхимы на отдельных участках. Соединительнотканная псевдокапсула окружает этот очаг псевдоинвазии (дуга), умеренно выраженная воспалительная реакция по периферии. Справа — папилломатозная гиперплазия (стрелка), также симулирующая папиллярный рак. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

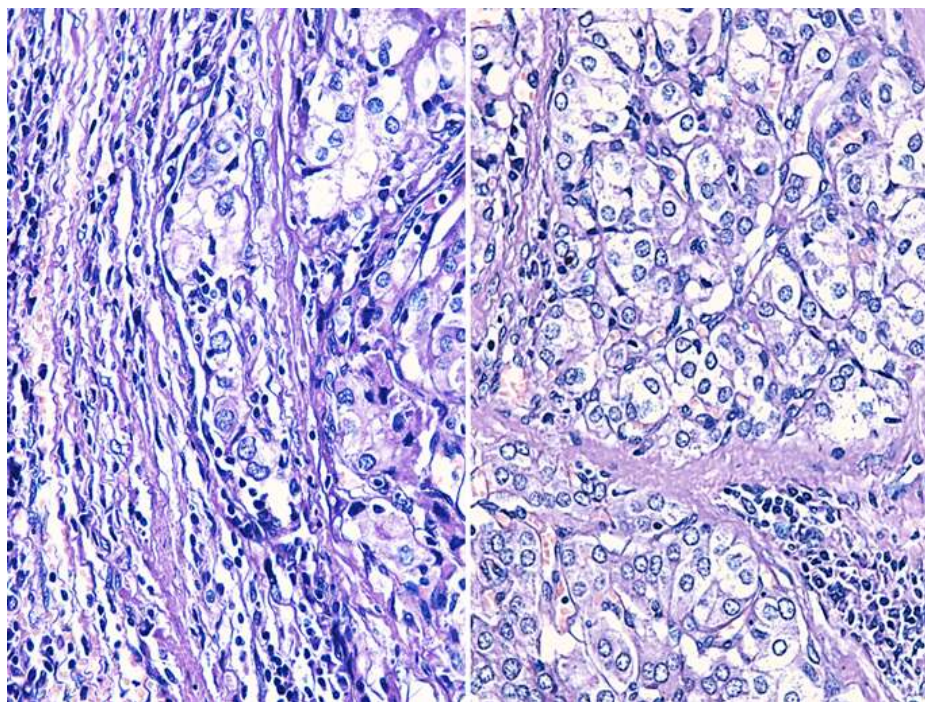


Рис. 18. Деталь предыдущего препарата. Слева: из-за неравномерного склерозирования септ и междольковой соединительной ткани отдельные островки железистой ткани могут нарушать гладкий контур аденоматозного узла/аденомы и имитировать инвазию. Справа: в «клеточных» аденоматозных узлах/аденомах отмечаются ядерные изменения, близкие к тем, что наблюдаются при папиллярной карциноме (укрупнение, удлинение, просветление, единичные внутриядерные борозды и цитоплазматические (псевдо)включения). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

В 2014–2015 гг. международная группа эндокринных патологов и клиницистов изучила большую серию (более 200 случаев) инкапсулированных фолликулярных опухолей с ядрами папиллярного рака. По результатам этой работы были стандартизированы диагностические признаки и проведена оценка значимости инвазивного роста (в капсулу новообразований и/или сосуды) для течения заболевания. В частности, было обнаружено, что за период наблюдения (в среднем — 14 лет) после лобэктомии в случаях **неинвазивных** инкапсулированных узлов рецидивы диагностировали у единичных пациентов. Напротив, у 12 % пациентов, где тоже определялись инкапсулированные опухоли с похожей морфологией, но и признаками капсулярной и/или сосудистой инвазии, выявлялись рецидивы или метастазы. Молекулярный анализ показал, что неинвазивные поражения представляли собой клональные новообразования, часто вызванные мутациями онкогена RAS и другими RAS-подобными мутациями (в отличие от классического папиллярного рака, при котором превалирует мутация BRAF^{V600E}). На основании собранных данных, в исследовании, опубликованном в 2016 г., была предложена концепция, согласно которой эти неинвазивные опухоли представляют собой преинвазивную неоплазию или **карциному in situ**, под названием NIFTP. Диагноз NIFTP как новая сущ-

ность был концептуально принят медицинским сообществом и включен в 4-е издание Классификации эндокринных опухолей ВОЗ (2017 г.).

Со временем стало очевидно, что частота NIFTP значительно различается по регионам. Так, этот диагноз используется в 9–27 % всех наблюдений папиллярной карциномы щитовидной железы в Северной Америке и Европе, однако в Азии опухоль такого строения диагностируют только в 1,6–4 %. Хотя причины такой географической изменчивости не совсем ясны, факторы, которые могут вносить вклад, включают «истинные» биологические различия в заболеваемости NIFTP, вызванные неидентичной этнической принадлежностью, а также социальными и экологическими особенностями, и неодинаковости, обусловленные индивидуальным опытом патоморфологов (принятие диагноза и корректное использование диагностических критериев, в частности, ядерной системы оценки, предложенной в первоначальном определении NIFTP). В этой связи интересен эксперимент специально созданной Группы эндокринной патологии, которая предоставляет собой форум эндокринных патологов из различных регионов мира для обсуждения номенклатуры опухолей щитовидной железы, обмена опытом и разбора клинических проблем. Члены группы приняли участие в двух анонимных электронных опросах. В первом из них были вопросы относительно страны, где практикует патолог, о ежегодном объеме исследований, оценивались осведомленность, принятие и частота диагностики NIFTP в индивидуальной практике. Во втором исследовании каждому участнику предлагались полнослайдовые изображения инкапсулированных фолликулярных неоплазм без идентификаторов или диагноза с целью: 1) оценки ядерных характеристик клеток опухолей с использованием балльной шкалы, приведенной в первоначальном определении NIFTP; 2) установления диагноза для каждого случая. В расчет брались три группы ядерных изменений (за основу берется фолликулярная клетка из неопухолевой зоны): 1) размер и форма (увеличение ядра / наложение (напластование ядер) / скученность / вытягивание с обретением ядром овоидной формы); 2) неровности ядерной мембраны (неправильные контуры / бороздки / псевдовключения); 3) характеристики хроматина (просветление / распределение по контуру ядерной мембраны (окантовка) / ядра типа «притертых стекол»). Каждый класс ядерных признаков оценивался как 0 или 1, при этом сумма баллов отдельных категорий создавала диапазон от 0 до 3. Как было зафиксировано в первоначальном определении, для диагностики NIFTP требовался ядерный балл 2 или 3 по каждой из трех категорий признаков.

Из 48 патологов, принявших участие в первом опросе, 45 (94 %) заявили, что они приняли и внедрили NIFTP в свою повседневную практику. Остальные три (6 %) респондента, по одному из каждого из трех географических регионов, скептически отнеслись к NIFTP как к независимой сущности. Двое из них заявили, что не используют диагностику NIFTP в своей

практике и вместо этого диагностируют инкапсулированные неинвазивные фолликулярные поражения как фолликулярные аденомы независимо от ядерных изменений из-за низкого риска рецидива. Большинство респондентов, принявших NIFTP (89 %; 40/45), заявили, что не столкнулись с какими-либо трудностями при принятии и внедрении диагностических критериев NIFTP. Остальные 5 (по одному из Северной Америки и Европы и трое из Азии) выразили свои опасения, которые включали субъективность диагностических критериев, широкий спектр ядерных характеристик опухолей щитовидной железы, необходимость лучшего понимания клинической полезности и последствий в лечении пациентов, а также проблемы с забором образцов тканей.

Опрос также определил частоту диагностики NIFTP среди респондентов. Среди ответивших патологов, большинство из которых практикуют в крупных центрах по лечению опухолей щитовидной железы, 73 % сообщили, что они диагностируют от 5 до 10 или > 10 случаев NIFTP в год, будучи определенными приверженцами NIFTP. Остальные 23 % ответивших установили от 0 до 5 диагнозов NIFTP в год и могли считаться меньшими адептами этой сущности. При анализе данных в конкретных регионах доля ярких сторонников была значительно выше среди североамериканских патологов по сравнению с теми, кто практикует в Азии/Океании и Европе ($P = 0,009$).

После введения NIFTP в 2016 г. 45 из 48 (94 %) патологов, участвовавших в опросе, сообщили об изменении своего подхода к диагностике инкапсулированных неинвазивных фолликулярных поражений щитовидной железы с ядерными признаками папиллярного рака. Как правило (69 % патологов), происходила реклассификация инкапсулированного фолликулярного варианта папиллярного рака в NIFTP. Такая практика сложилась у 75,0 % патологов из Северной Америки, 62,5 % из Европы и 62,5 % из Азии/Океании. Неожиданно, вторым наиболее распространенным подходом, о котором сообщили 7 (15 %) патологов, был переход от инкапсулированного фолликулярного варианта папиллярного рака к фолликулярной аденоме, избегая NIFTP как промежуточной категории опухолей. Наконец, каждый десятый из участников опроса сообщил, что в своей практике опухоли, которые ранее понимались как фолликулярные аденомы, теперь стали диагностироваться как NIFTP. Эти патологи отметили, что применение критериев ядерной оценки, по-видимому, снизило их порог для категоризации ядер, вследствие чего некоторые случаи, которые в прошлом назывались фолликулярной аденомой, они диагностировали как NIFTP.

Нужно отметить, что интерпретация ядерной морфологии в рутинных исследованиях зависит от техники лабораторных исследований. Так, если ткань была предварительно заморожена, характерные для папиллярной карциномы изменения часто не видны. Фиксация в формалине и формалин-содержащих растворах, спирте или других фиксаторах также может вы-

звать изменение ядерной морфологии. Обработка ткани с нагреванием, повышенная толщина срезов и погрешности в окрашивании также могут приводить к артефактам и изменениям, которые мешают правильной диагностике. Соответственно, лабораторные артефакты также необходимо учитывать, поскольку они могут дополнительно повлиять на воспроизводимость диагностики NIFTP.

Результаты этого исследования создают представление, что оценка «фолликулярных опухолей» щитовидной железы с умеренно выраженными ядерными изменениями подвержена высокой степени изменчивости. Это указывает на необходимость усилий по дальнейшей стандартизации диагностических критериев для инкапсулированных фолликулярных узлов щитовидной железы с вариабельно выраженными ядерными изменениями. На переднем плане находятся инструменты ИИ, расширенный доступ к базам данных полнослайдовых изображений и иллюстрированные атласы для помощи в сложных диагностических случаях.

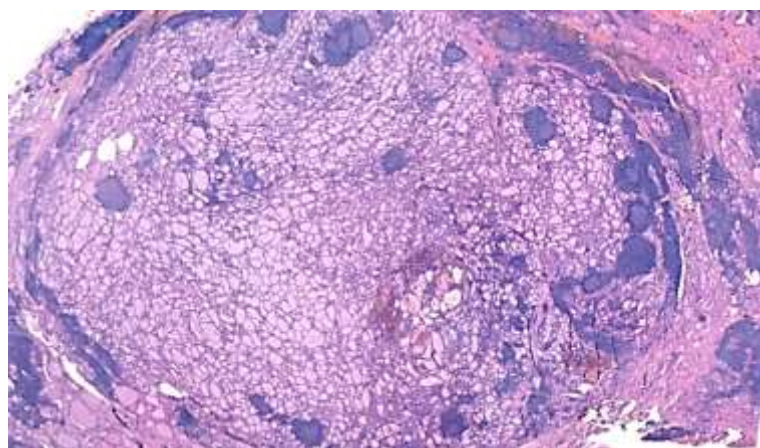


Рис. 19. Гиперпластический узел при аутоиммунном тиреоидите. Гематоксилин и эозин, $\times 10$

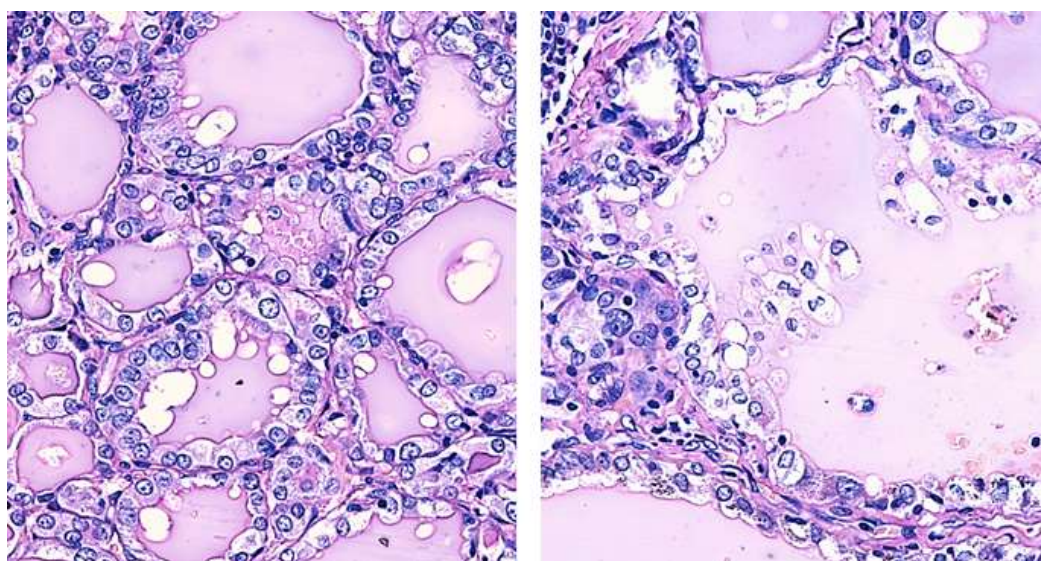


Рис. 20. Тот же узел. Укрупнение и просветление ядер. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

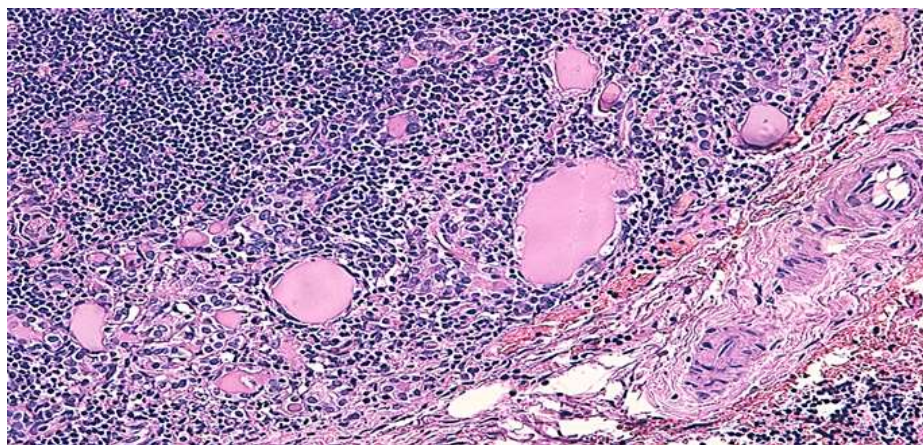


Рис. 21. Тот же пациент. Фолликулы в перикапсулярной зоне окружены густым мононуклеарным инфильтратом, что имитирует картину микрометастаза в лимфатическом узле. Гематоксилин и эозин, $\times 200$

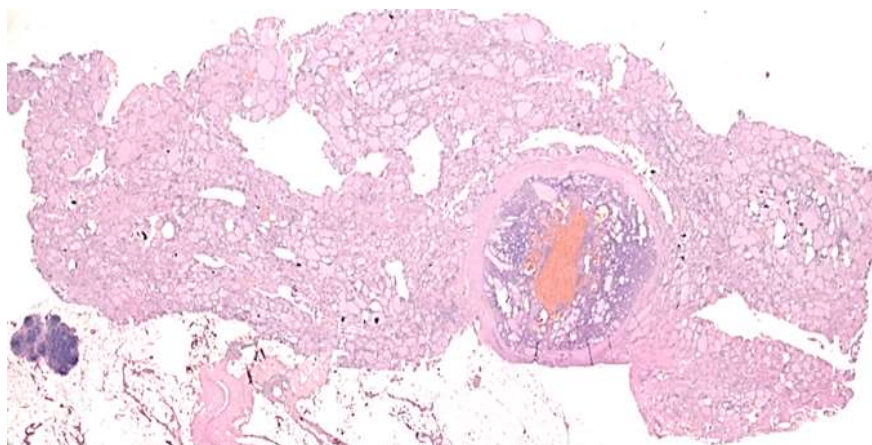


Рис. 22. Инкапсулированная опухоль фолликулярного строения с постпункционными изменениями (кровоизлияние в центре). Цитологический диагноз — папиллярный рак. Гематоксилин и эозин, $\times 10$

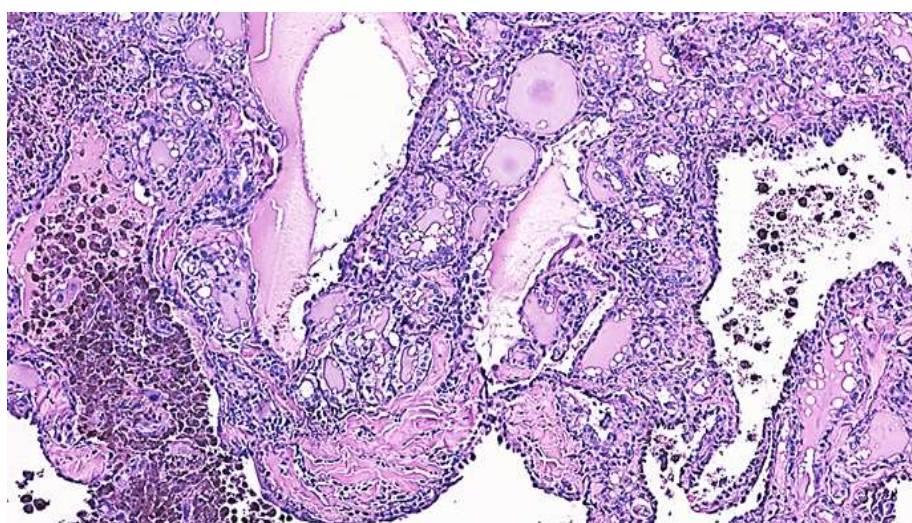


Рис. 23. Деталь предыдущего микропрепарата: картина в зоне постпункционного кровоизлияния. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

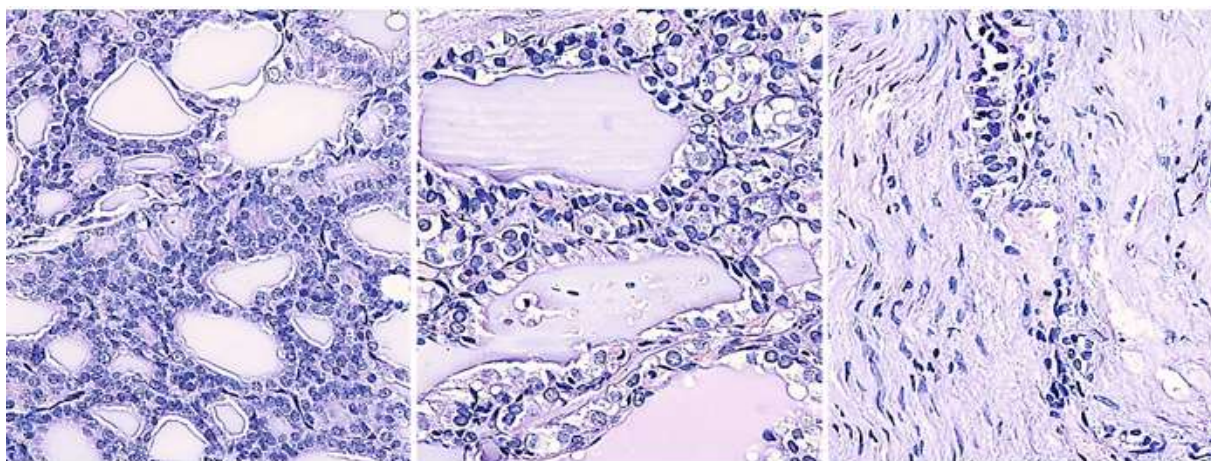


Рис. 24. Тот же пациент. Ядра опухолевых клеток в капсуле (справа), на периферии (в центре) и в центре (слева). Окончательный диагноз — NIFTP. Гематоксин и эозин, $\times 400$

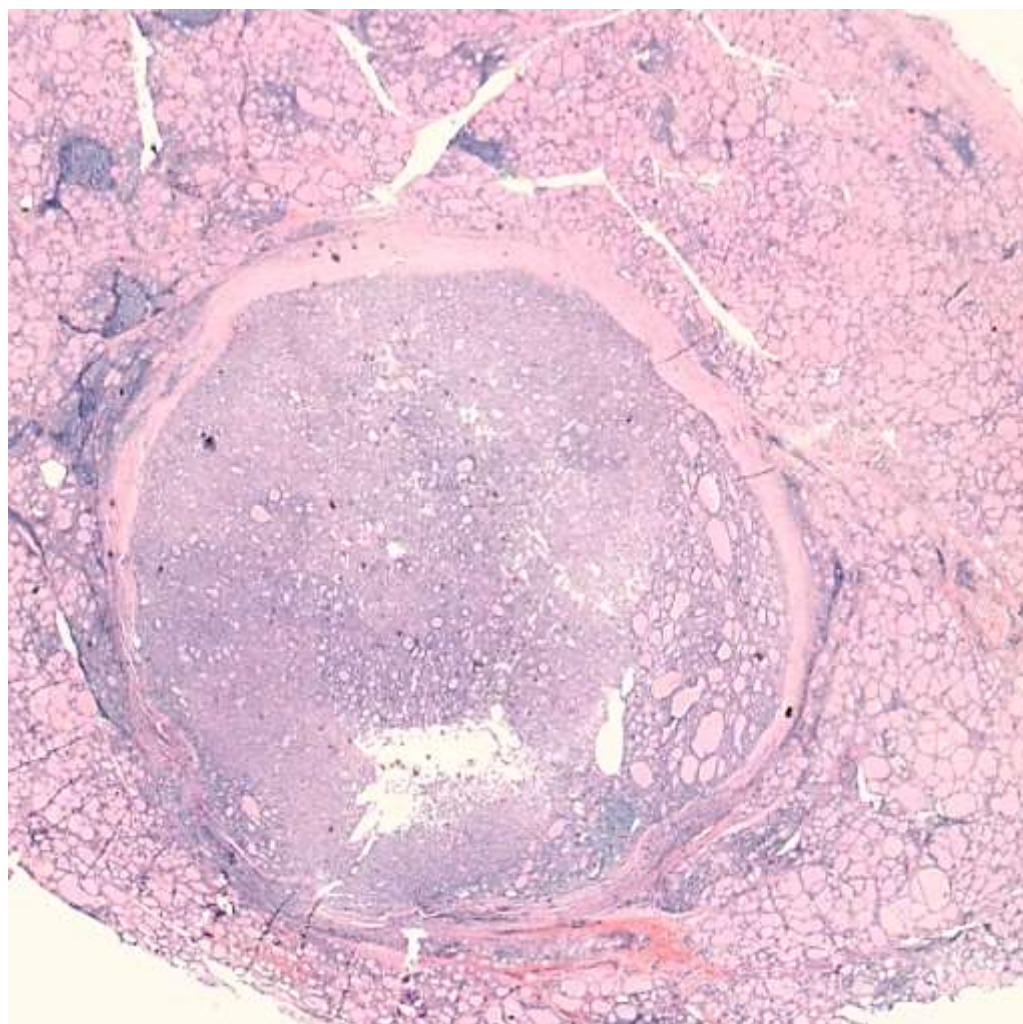


Рис. 25. Инкапсулированная опухоль с фолликулярной архитектурой. Гематоксин и эозин, $\times 40$

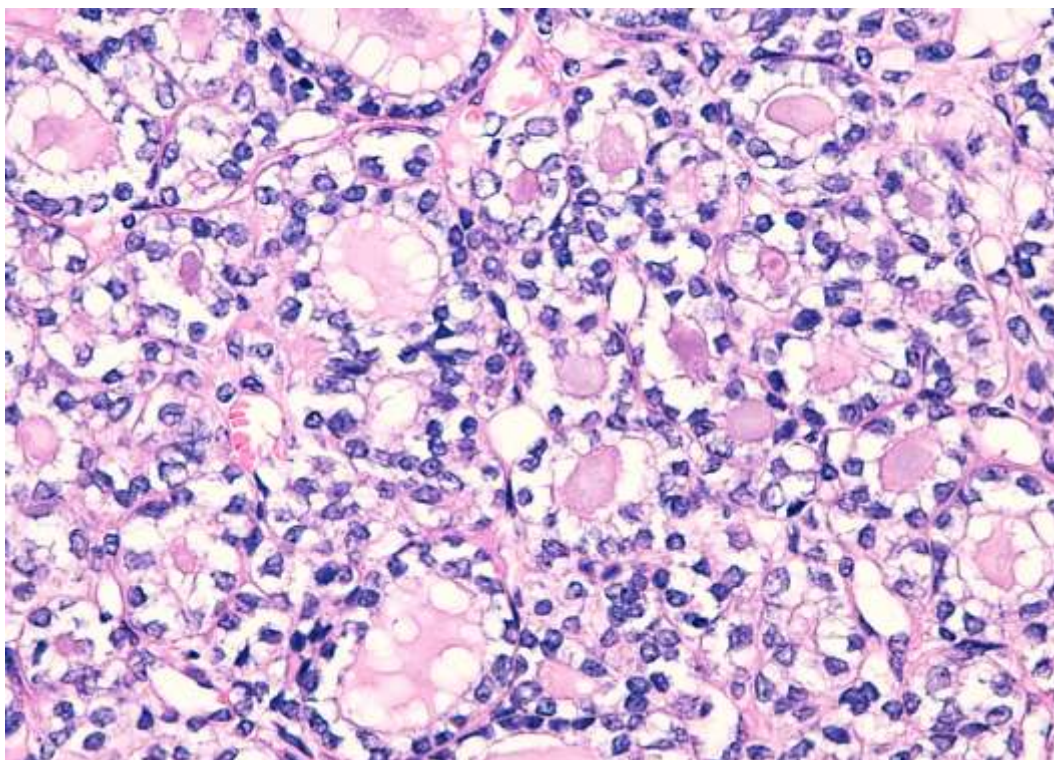


Рис. 26. Тот же узел, ядерные изменения типичны для папиллярной карциномы (NIFTP). Гематоксилин и эозин, ×400

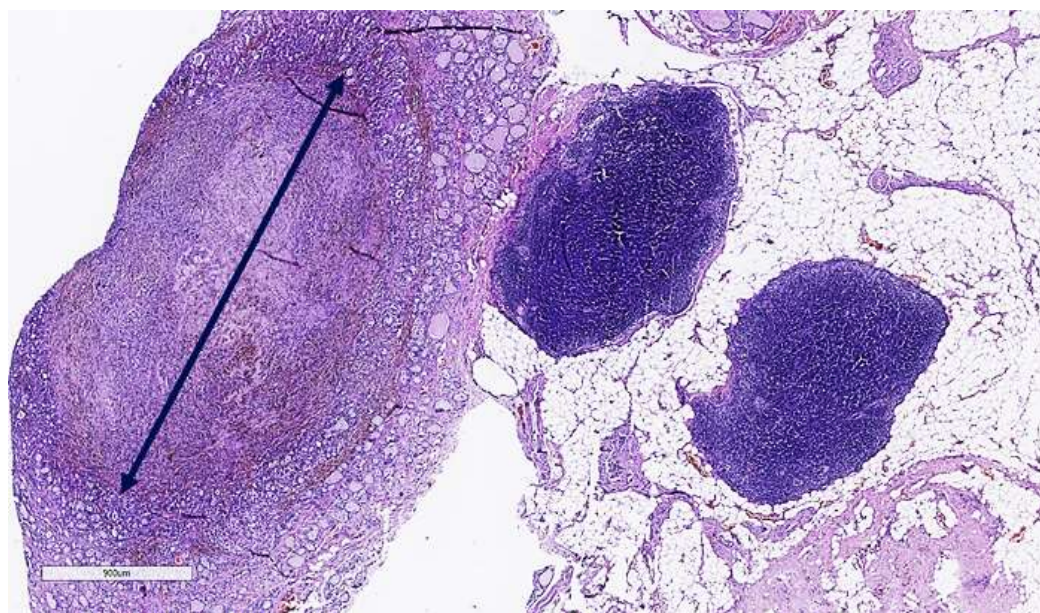


Рис. 27. Неинвазивная папиллярная микрокарцинома, фолликулярный вариант. Узел под капсулой щитовидной железы на 80 % разрушен (стрелка) в результате пункционной биопсии. Гематоксилин и эозин, ×2,5

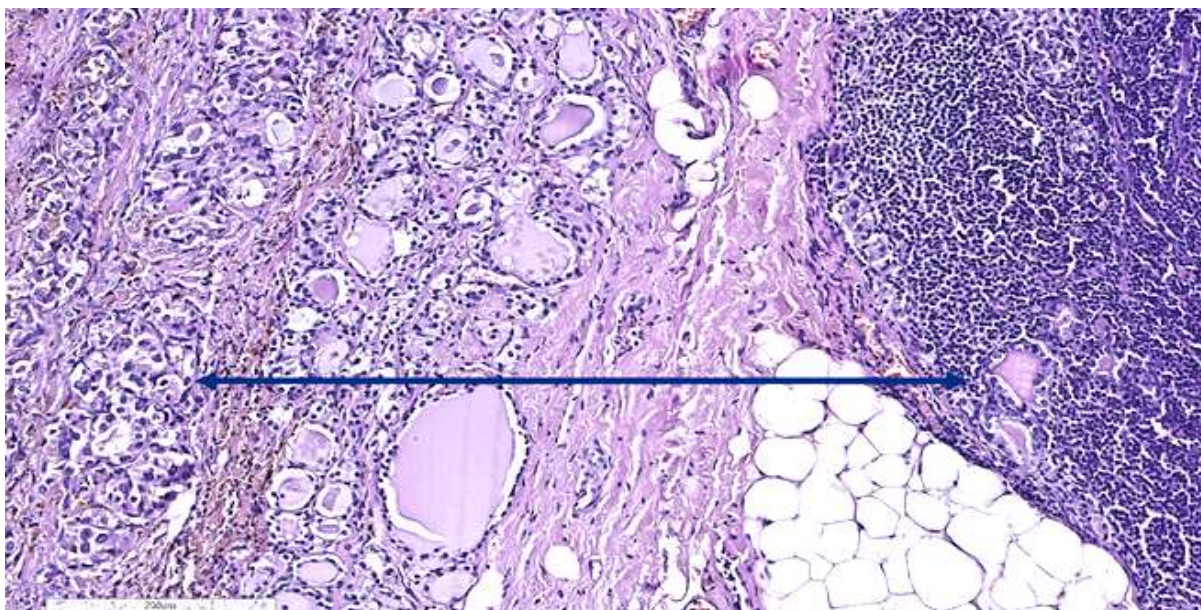


Рис. 28. Тот же пациент, остатки опухолевой ткани фолликулярной архитектоники и микрометастаз в субкапсулярном синусе ближайшего к опухоли центрального лимфатического узла (стрелка). Гематоксилин и эозин, $\times 155$

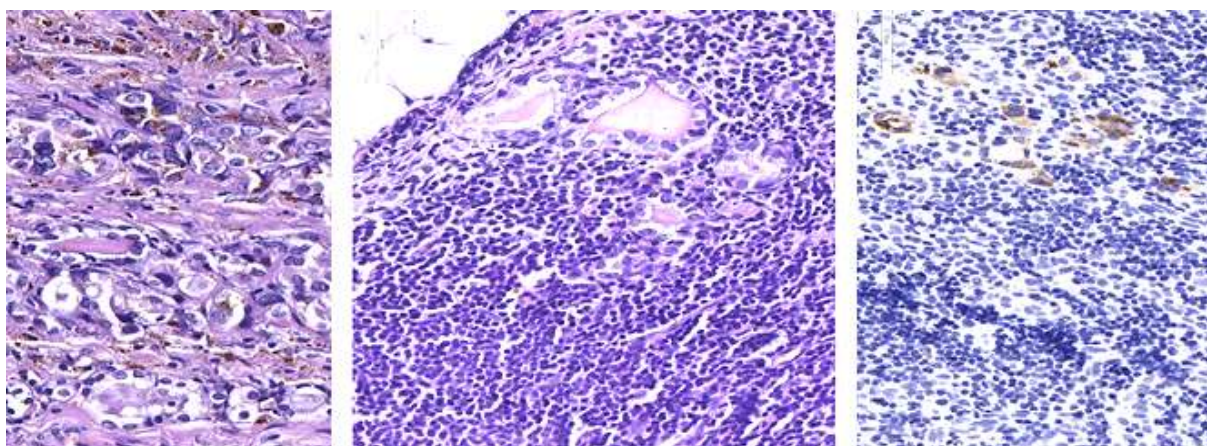


Рис. 29. Фрагмент предыдущего рисунка: признаки папиллярной карциномы в ядрах опухоли (слева) и ее метастаза (в центре), клетки опухоли в метастазе позитивно реагируют с антителом СК19 (справа). Гематоксилин и эозин (слева и в центре) и СК19 (клон b170), $\times 400$

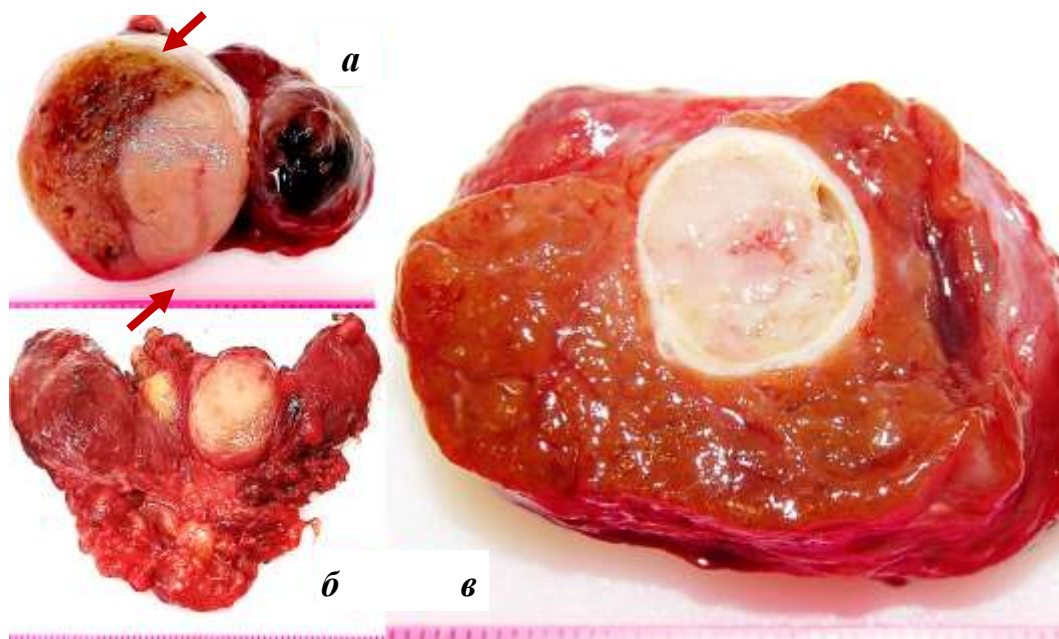


Рис. 30. Неинвазивный папиллярный рак, варианты роста:
а — инкапсулированный узел рака обозначен стрелками, рядом — лимфатический узел с постпункционным кровоизлиянием; *б* — узел в тонкой капсуле в перешейке — рак, в центральной клетчатке увеличенные лимфатические узлы с метастазами; *в* — «опухоль в опухоли» — инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака внутри онкоцитарной аденомы

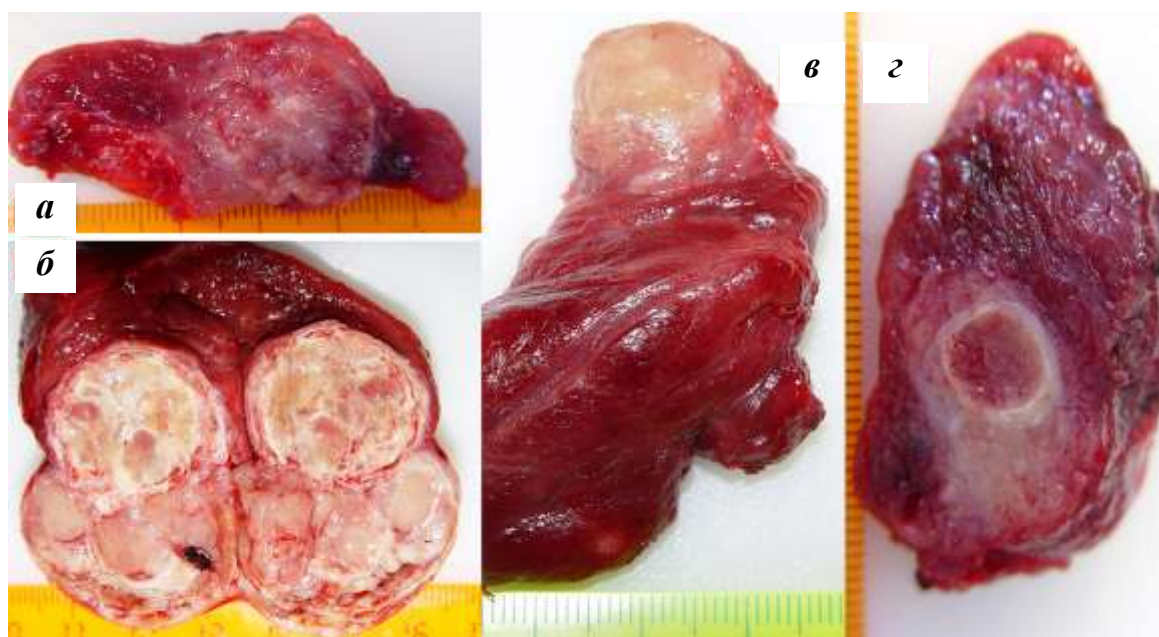


Рис. 31. Различные макроскопические варианты фолликулярного варианта папиллярного рака, имитирующие доброкачественные узлы:
а — экспансивное образование с фиброзным центром; *б* — мясистый инкапсулированный узел, субтотально замещающий долю; *в* — частично инкапсулированный узел; *г* — инкапсулированный узел и разрастания за его пределами

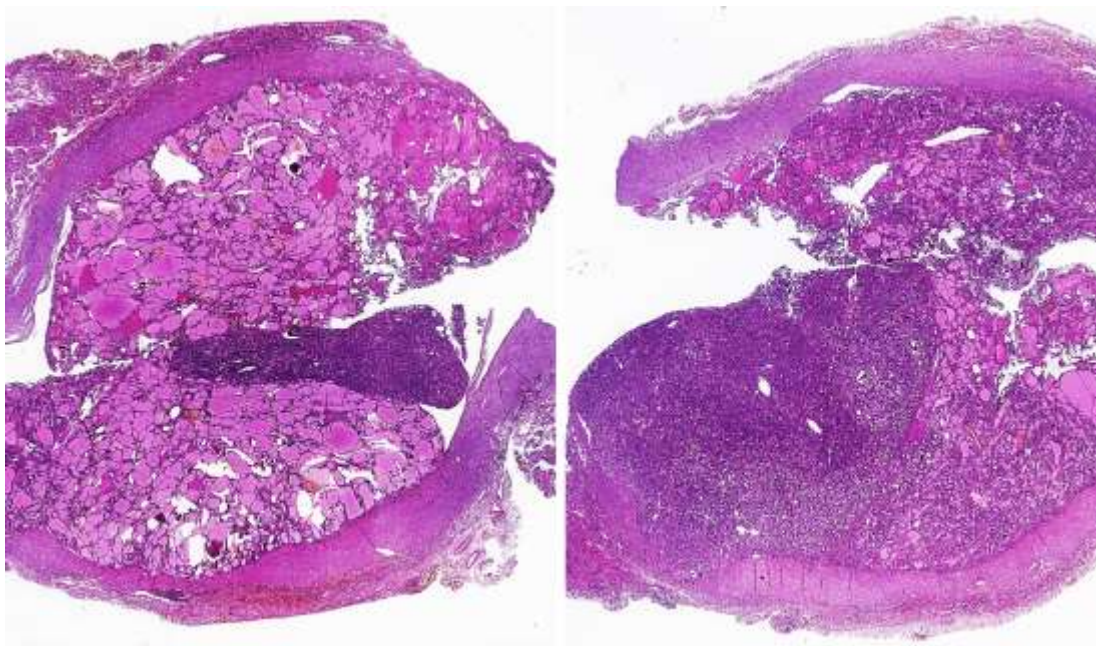


Рис. 32. Гистологическое строение ракового узла с предыдущего снимка (рис. 30, *а*). На разных уровнях среза видно изменение архитектоники: в одних участках (слева) опухоль преимущественно крупнофолликулярного строения (светло-коричневая зона в узле 30а), в других (справа) — средне- и мелкофолликулярного вида (бледно-серая зона). Гематоксилин и эозин, $\times 4$

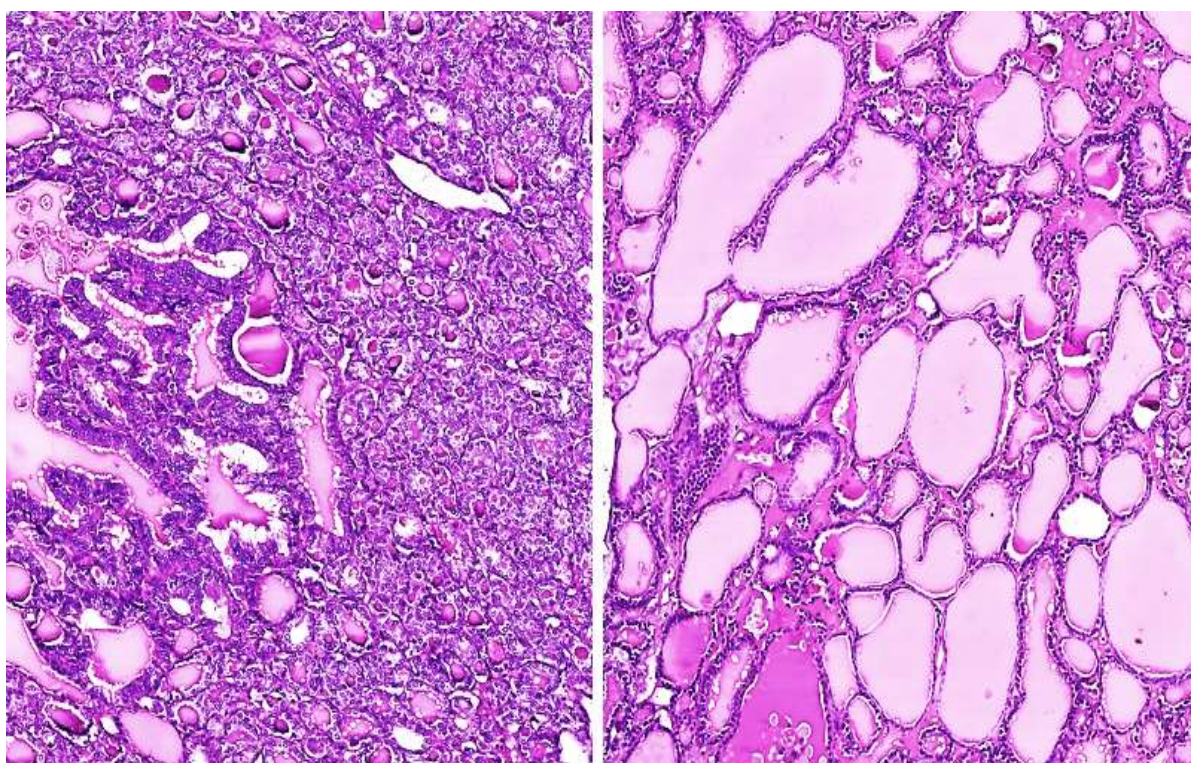


Рис. 33. Тот же узел: слева — мелкофолликулярный компонент с сосочковыми выростами, справа — крупные фолликулы, имитирующие зоб. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

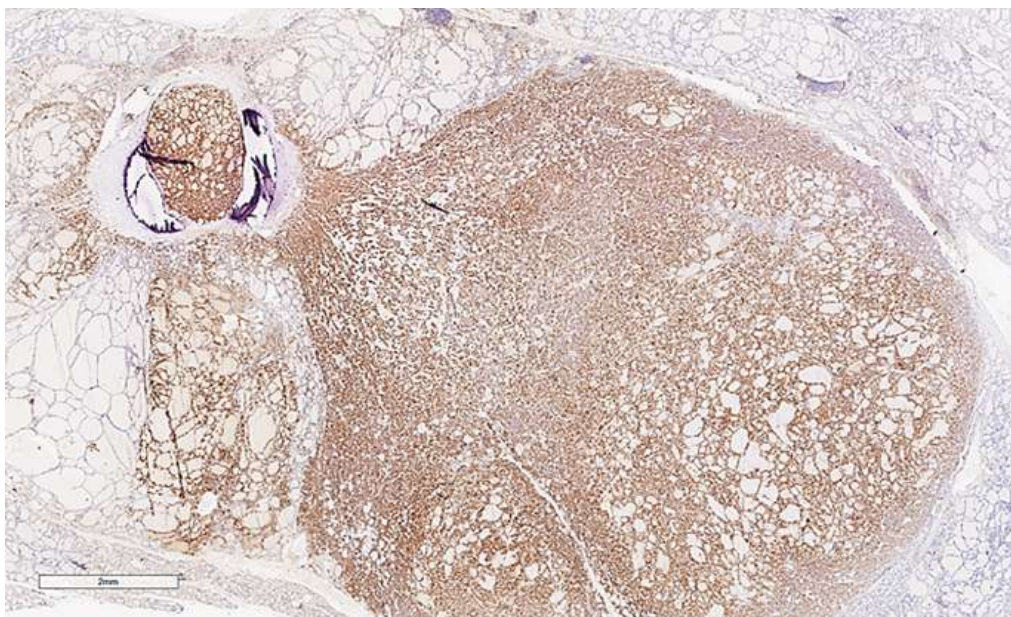


Рис. 34. Применение дополнительных методик окраски с целью дифференциальной диагностики в группе «фолликулярных опухолей»: цитоплазма опухолевых клеток в узле фолликулярного строения диффузно и сильно прореагировала с антителом Galectin-3, $\times 10$

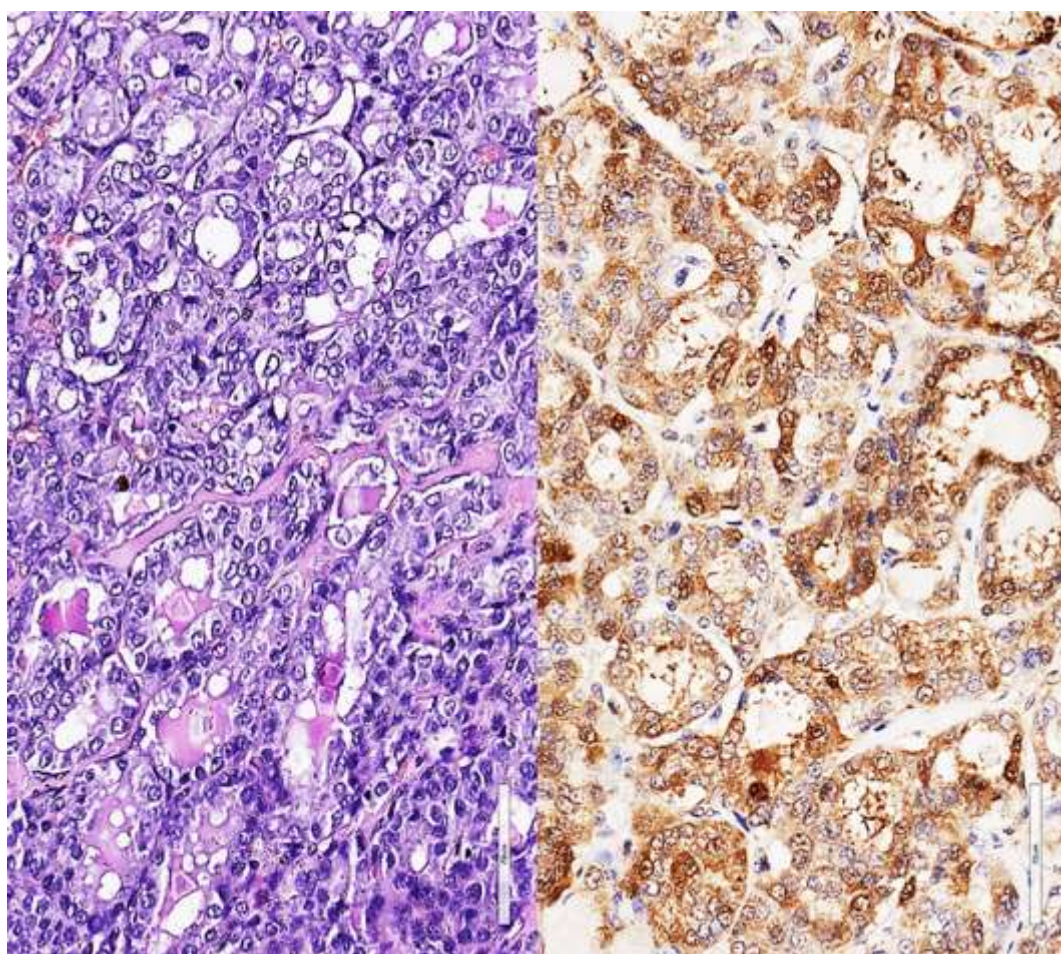


Рис. 35. Тот же узел, папиллярный рак. Опухолевые клетки окрашены гематоксилином и эозином (слева) и антителом Galectin-3 (справа), $\times 320$

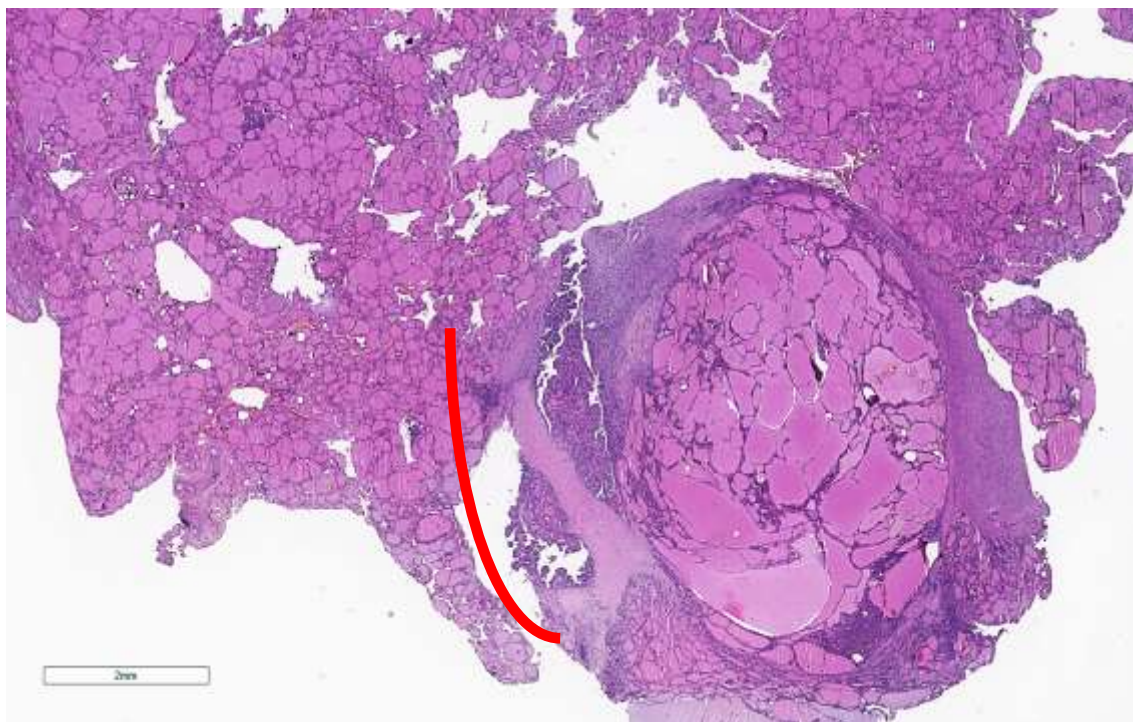


Рис. 36. Фолликулярная аденома с папиллоидной гиперплазией (дуга), общий вид. Гематоксилин и эозин, $\times 10$

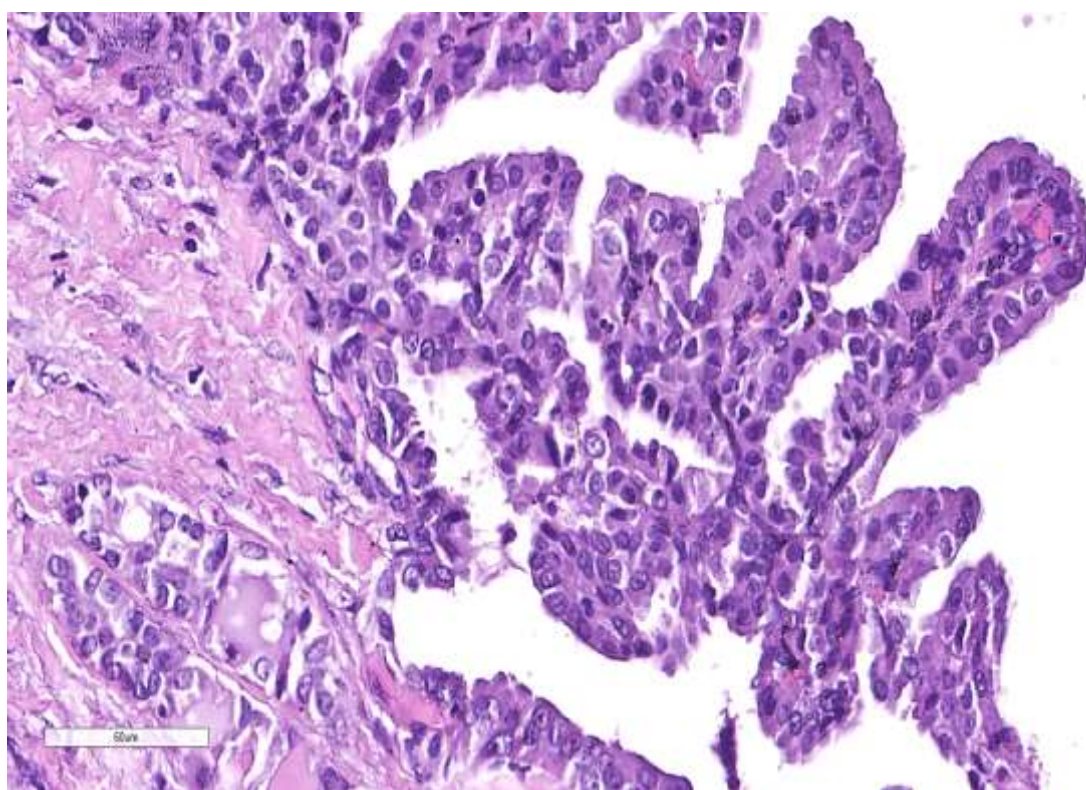


Рис. 37. Тот же узел. Папиллоидные структуры, отсутствие ядерных изменений, характерных для папиллярной карциномы. Гематоксилин и эозин, $\times 350$

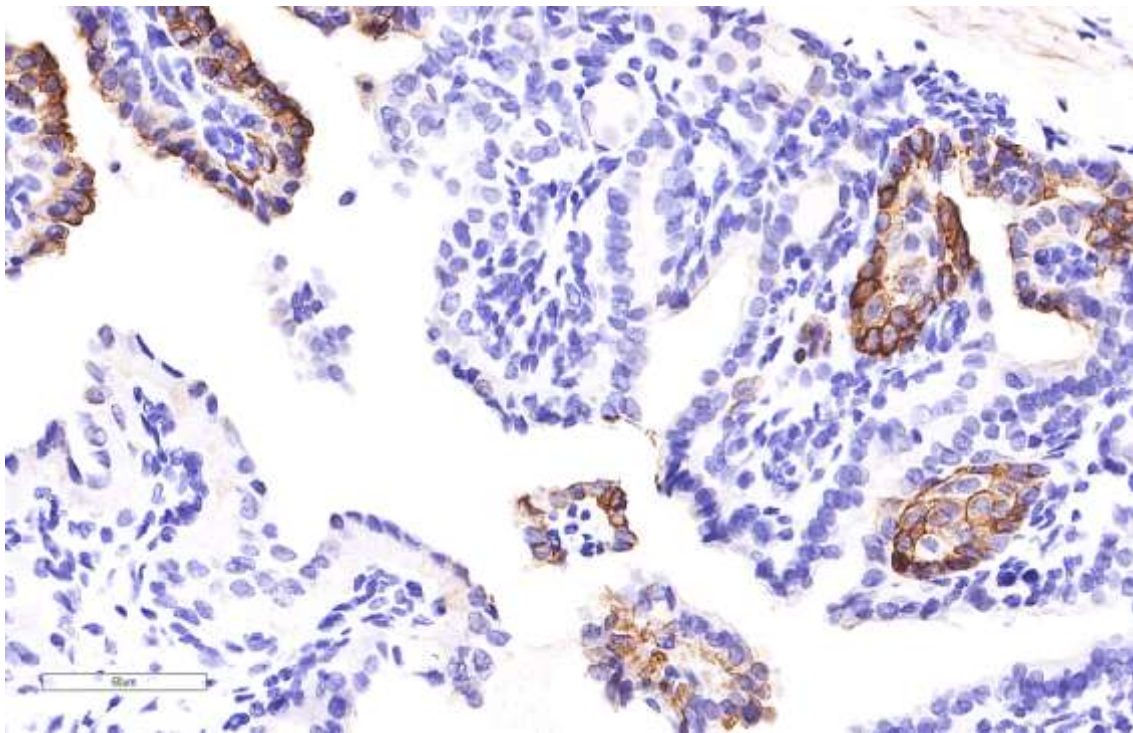


Рис. 38. Тот же узел. В части клеток в зоне папиллоидной гиперплазии наблюдается позитивное мембранозное окрашивание (cytokeratin 19, клон b170), $\times 350$

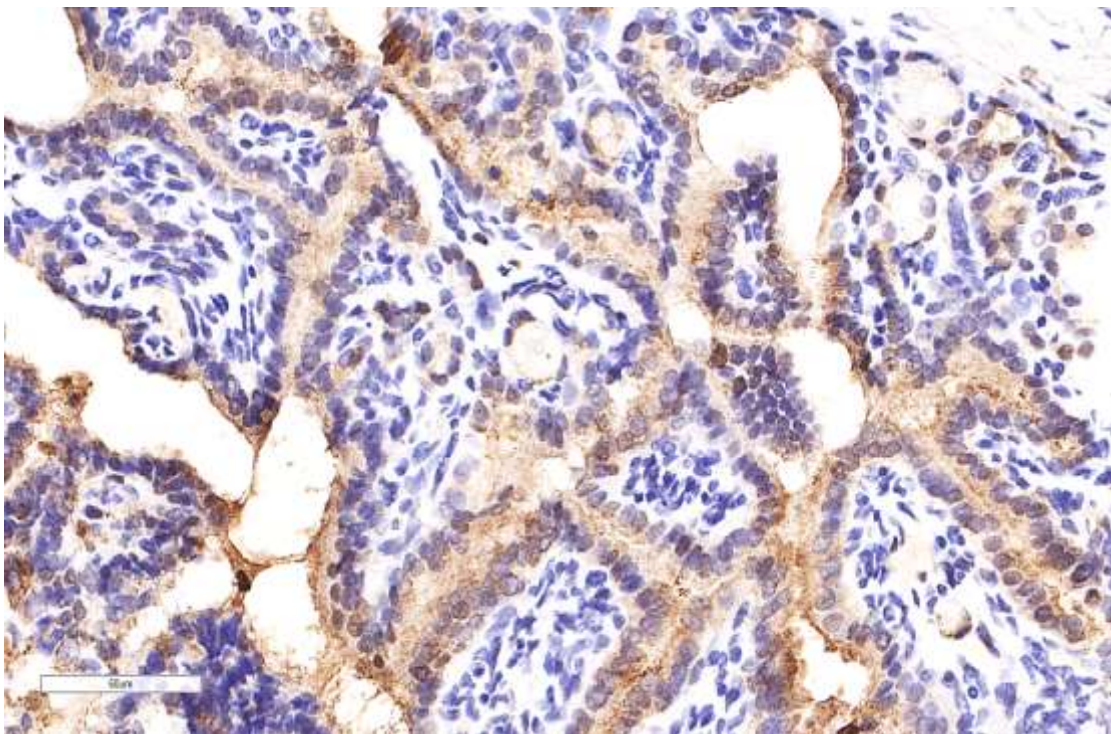


Рис. 39. Тот же узел. Фоновое окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток в папиллоидных структурах (Galectin-3), $\times 350$

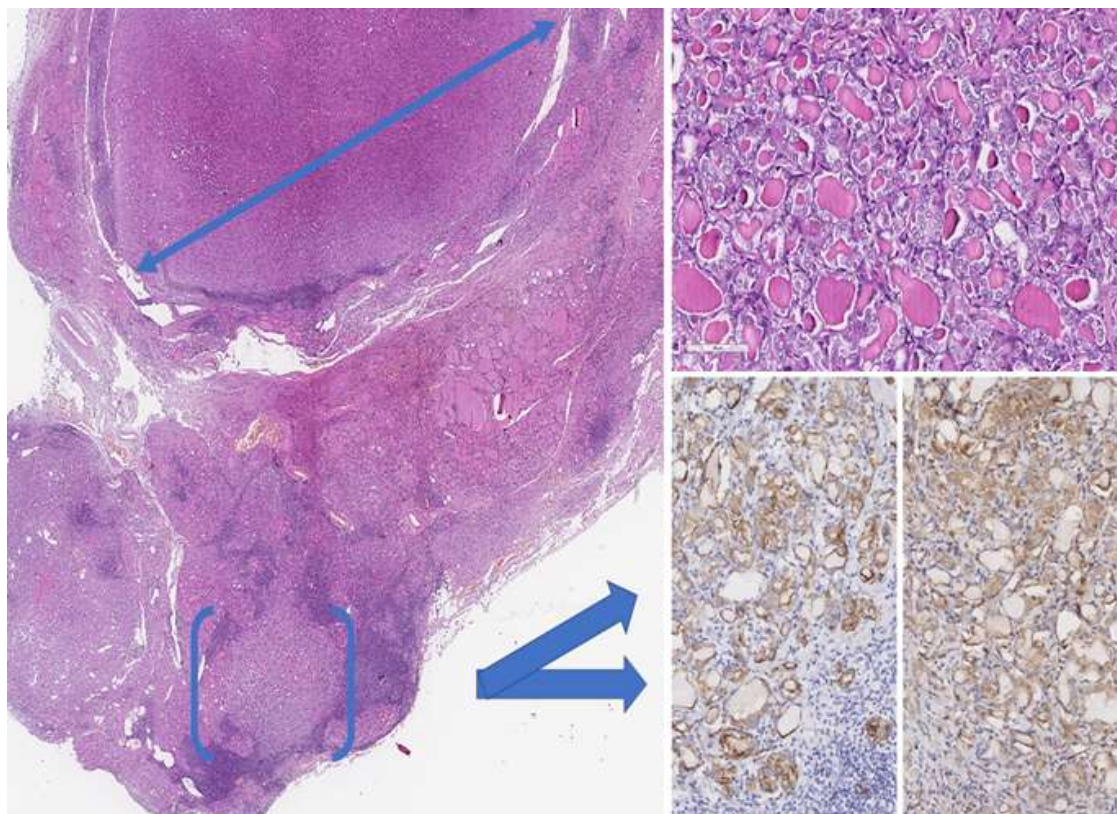


Рис. 40. Гиалинизированная трабекулярная опухоль (двойная стрелка) в сочетании с папиллярной микрокарциномой фолликулярного строения (в скобках). Гематоксилин и эозин, $\times 8$. В правой части снимка детализация фолликулярного варианта папиллярного рака: архитектура и ядерные признаки карциномы (гематоксилин и эозин, $\times 250$), диффузная сильная экспрессия СК19 (cytokeratin 19, clone b170) и галектина 3 (клон 9C4), $\times 250$

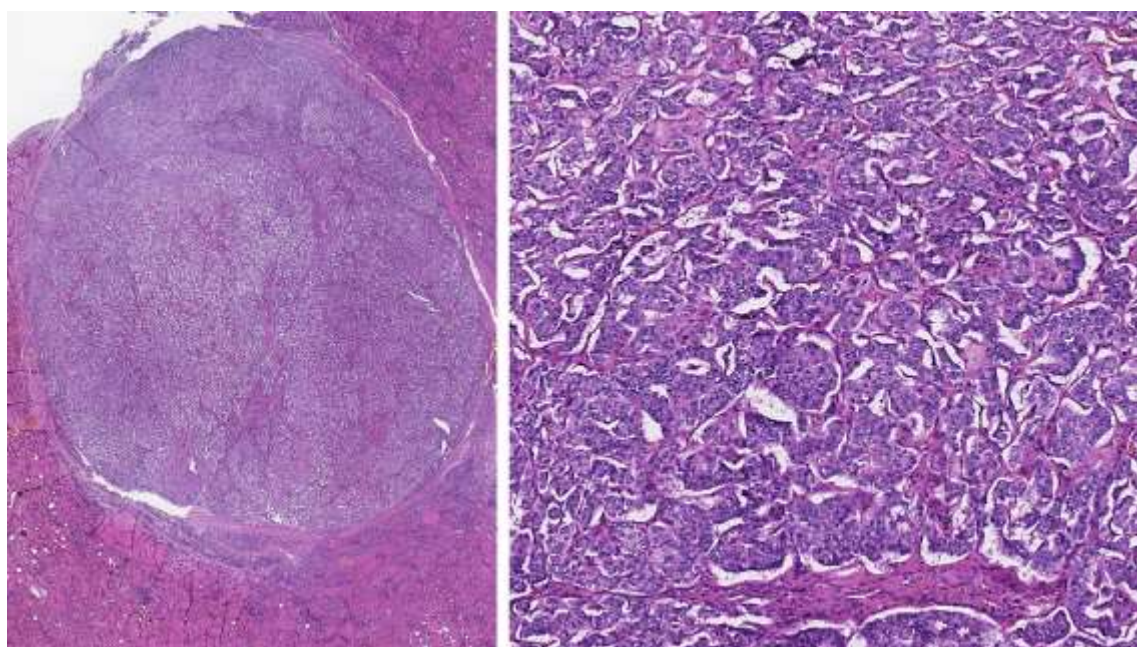


Рис. 41. Гиалинизированная трабекулярная опухоль: слева — четко отграниченный узел ($\times 0$), справа — альвеолярно-трабекулярная архитектура ($\times 80$). Гематоксилин и эозин

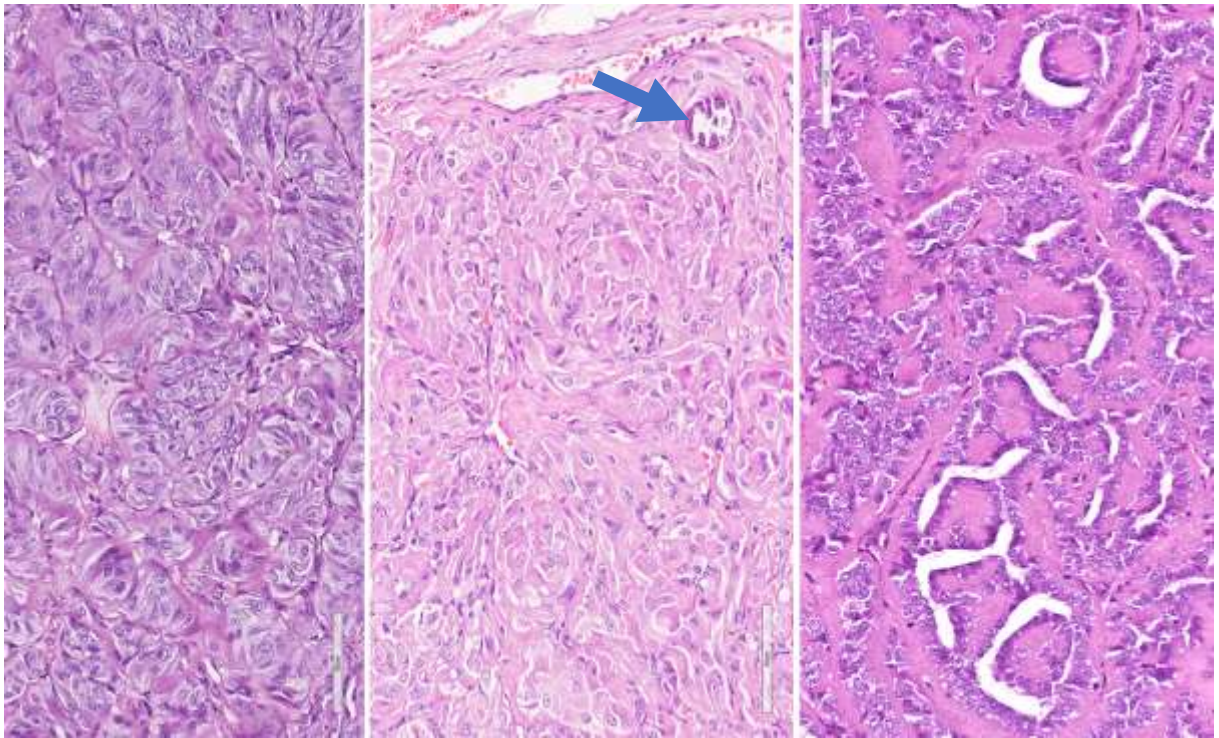


Рис. 42. Гиалинизированная трабекулярная опухоль в дифференциальной диагностике с карциномой щитовидной железы: параганглиома-подобный паттерн (центр) требует дифференциальной диагностики с медуллярным раком, псаммомо-подобные кальцинаты (стрелка) и папиллоидные структуры (справа) — с папиллярным раком. Гематоксилин и эозин, $\times 250$

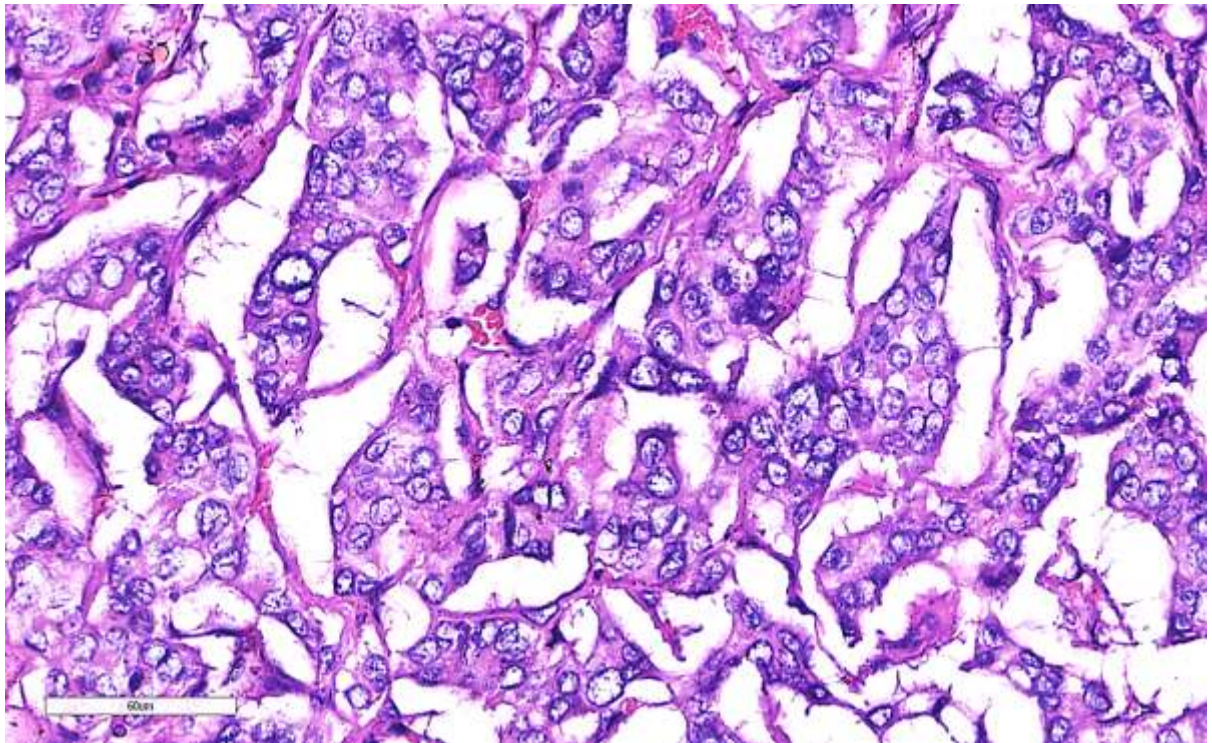


Рис. 43. Гиалинизированная трабекулярная опухоль: ядерный полиморфизм и скученность напоминает папиллярный рак. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

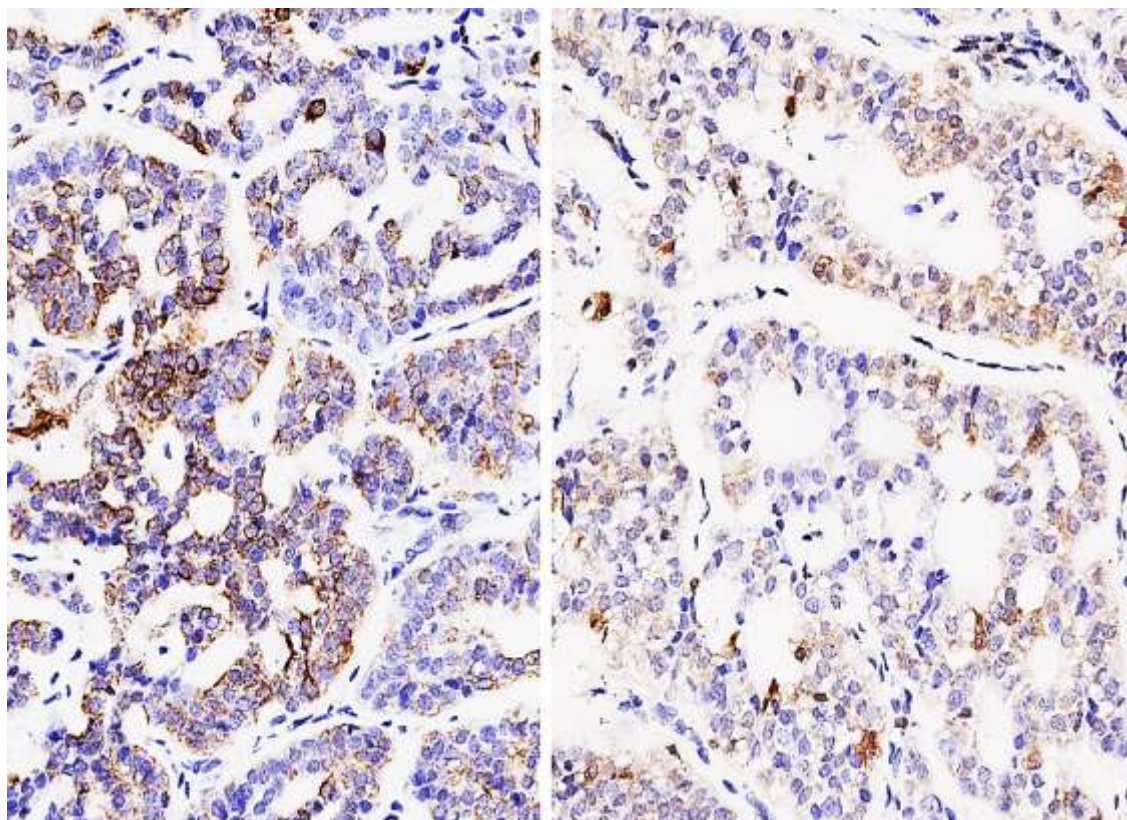


Рис. 44. Гиалинизированная трабекулярная опухоль: очаговая экспрессия белков (слева $\times 250$) СК19 (клон b170) и (справа $\times 250$) галектин-3 (клон 9C4)

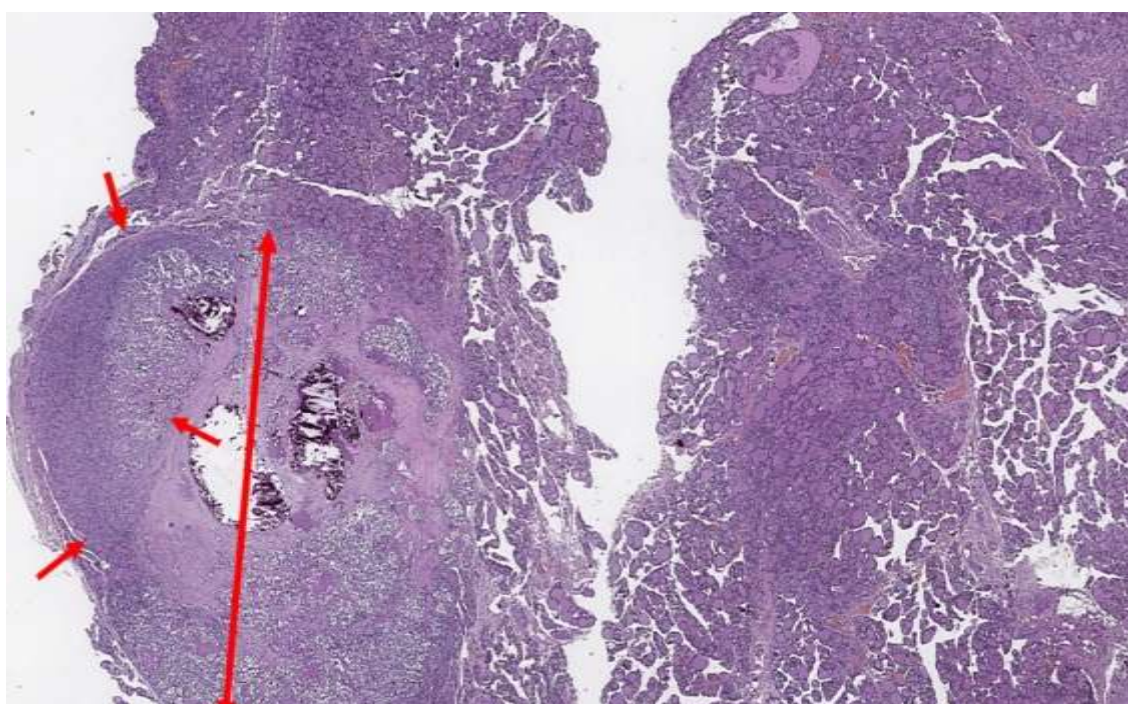


Рис. 45. Медуллярный рак с фолликулярным компонентом. Опухолевый узел обозначен двойной стрелкой, область фолликулярного строения отмечена стрелками. Гематоксилин и эозин, $\times 8$

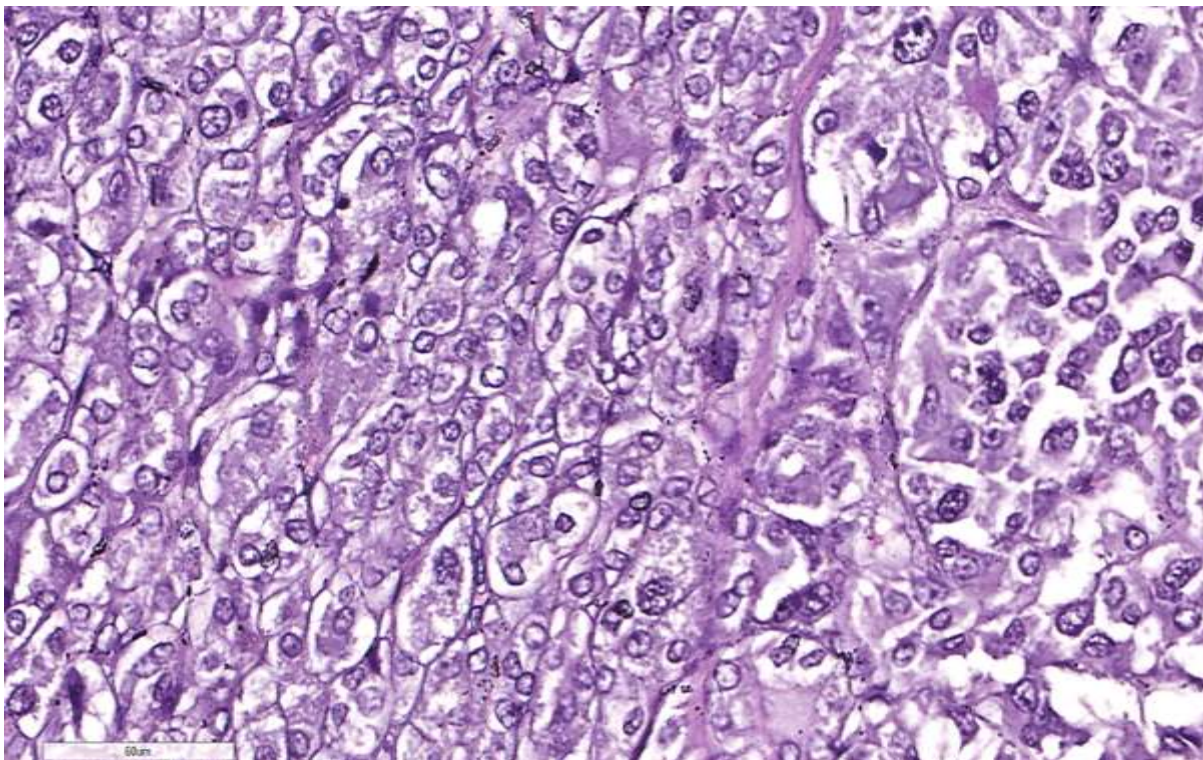


Рис. 46. Деталь предыдущего рисунка. Ядра опухолевых клеток в части узла с солидной архитектурой укрупняются и просветляются. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

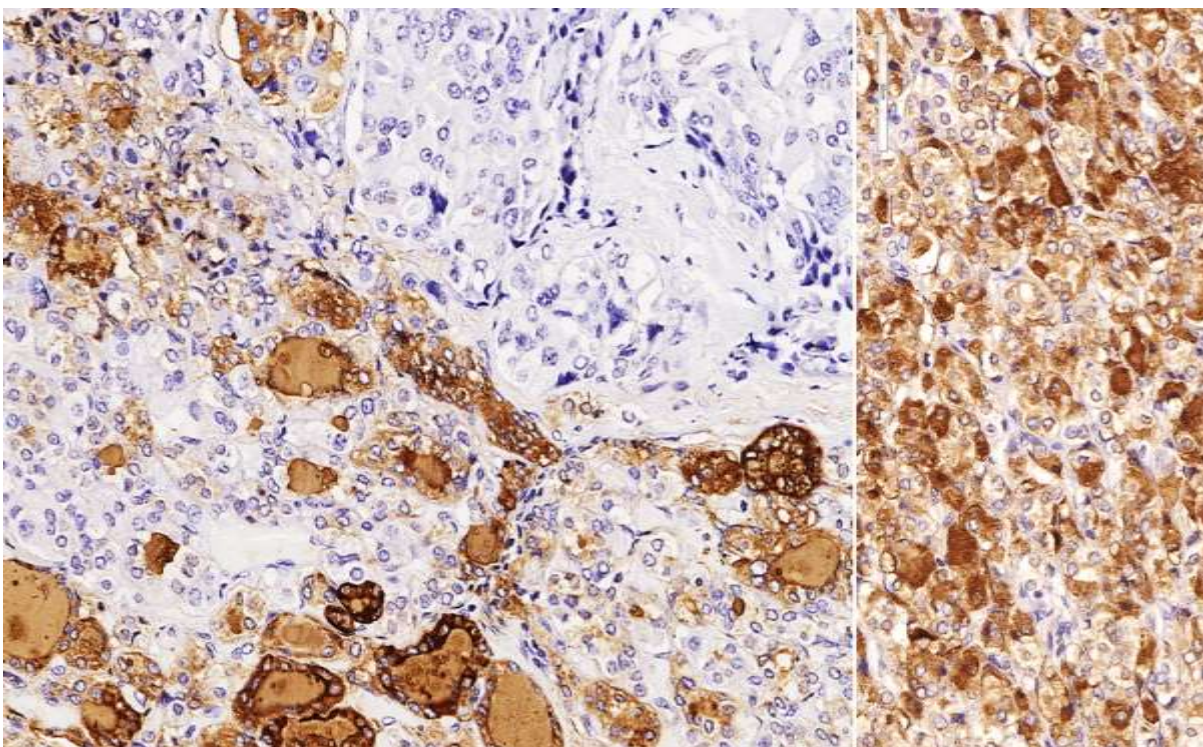


Рис. 47. Тот же участок опухоли, $\times 250$. Именно в этой зоне наблюдается экспрессия тиреоглобулина (clone 1D4), не имеющая диагностического значения (слева), поскольку (справа) все клетки карциномы позитивно реагируют с кальцитонином (clone CL1948)

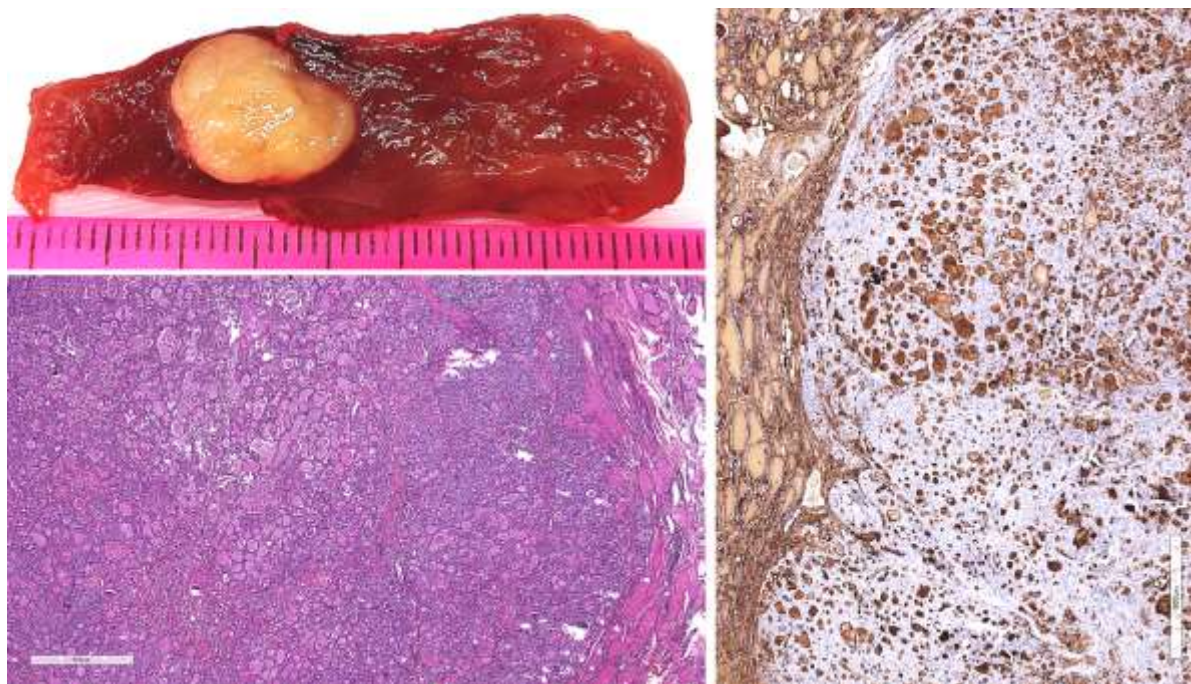


Рис. 48. Фолликулярный вариант медуллярного рака. Макроскопическая картина достаточно характерна: желтоватый узел локализован на границе верхней и средней трети доли. Экспансивно растущая опухоль фолликулярной архитектоники (гематоксилин и эозин, $\times 25$), по результатам окраски с антителом thyroglobulin (clone 1D4) реагирует только коллоид в просвете фолликулов ($\times 25$)

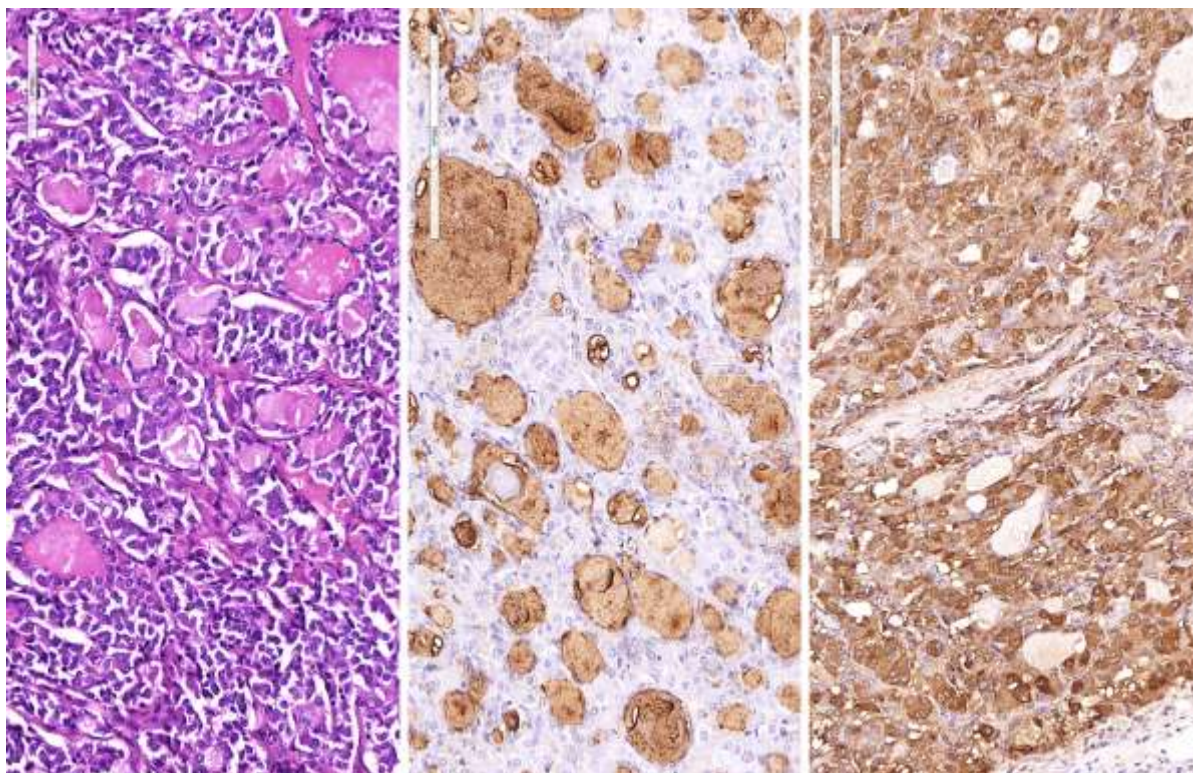


Рис. 49. Тот же узел, фолликулярная архитектоника, $\times 200$: гематоксилин и эозин, экспрессия тиреоглобулина (clone 1D4) — реакция с коллоидом, кальцитонина (clone CL1948) — окрашена цитоплазма опухолевых клеток

Общий подход в дифференциальной диагностике инкапсулированных «фолликулярных опухолей» можно представить следующим образом:

Критерий		Инвазия капсулы и/или кровеносных сосудов		
Ядра опухолевых клеток, характер- ные для ПР	–	–	+/-	+
	+	8349/1	8348/1	8343/3
	+/-	8330/0 8349/1	8330/0 8335/1 8348/1	Высокодифференцированная карцинома фолликулярного строения без дальнейших уточнений
	–	8330/0	8330/0 8335/1	Фолликулярный рак (и его варианты)

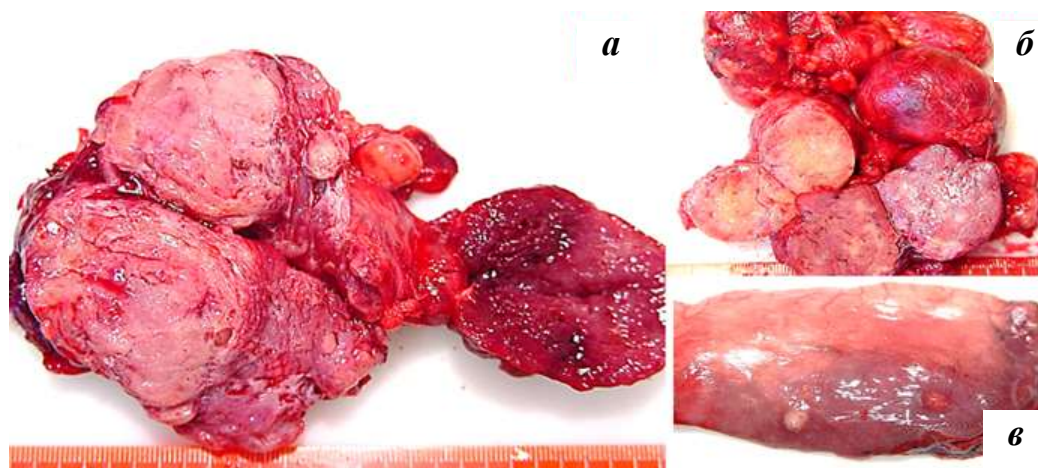


Рис. 50. Макроскопическая характеристика фолликулярного варианта папиллярного рака: мясистый узел правой доли щитовидной железы с экспансивным характером роста (а), метастазами в ипсилатеральных лимфатических узлах (б) и легких (в)

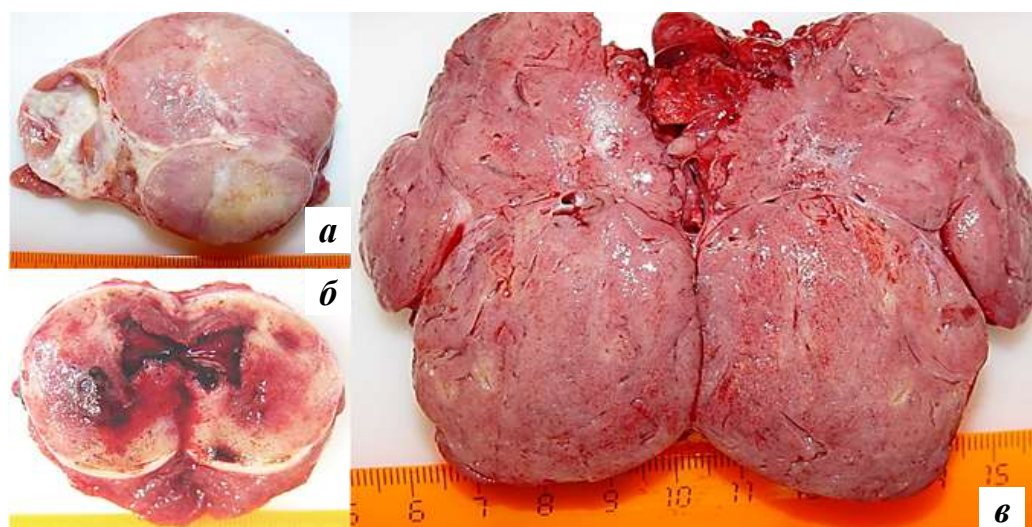


Рис. 51. Макроскопическая картина фолликулярного варианта папиллярного рака. При дифференциальной диагностике стоит учитывать, что внешний вид этой опухоли может ничем не отличаться от аденомы (а — инкапсулированный узел с частичным кистозным компонентом и ослизнением вследствие дистрофических изменений; б — пестрый инкапсулированный узел с пост-пункционными кровоизлияниями) либо зоба (в — мясистая узловатая опухолевая ткань totally замещает долю щитовидной железы)

Довольно часто при фолликулярном варианте папиллярной карциномы наблюдается рост опухолевой массы «широким фронтом» с раздвиганием фиброзных септ, делящих тиреоидную ткань на мелкие дольки. В этом случае меж- и внутридольковые прослойки соединительной ткани утолщаются, но истинной капсулы, содержащей мелкие вены, не образуется.

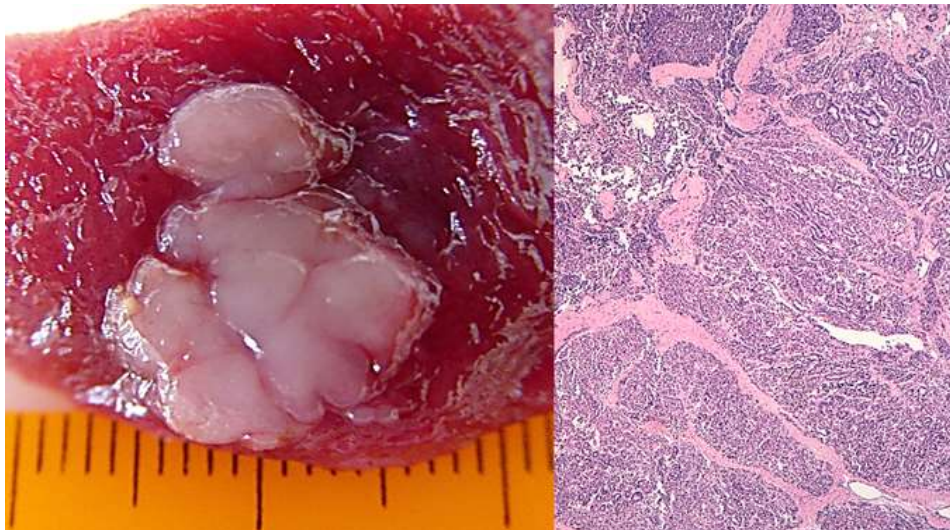


Рис. 52. Фолликулярный вариант папиллярного рака, своеобразная форма инвазивного роста вдоль фиброзных септ, что привело к образованию дольчатого узла (справа — микроскопический вид, гематоксилин и эозин, $\times 40$)



Рис. 53. Фолликулярный вариант папиллярного рака. Слева: взбухающий светлокоричневый узел с четким контуром с плотным белесоватым центром. Справа: тотальное замещение доли щитовидной железы разрастаниями дольчатой опухолевой ткани

Представления о фолликулярном варианте папиллярного рака и принципах его диагностики менялись со временем. В текущий момент под это определение подходит только инвазивная (в той или иной степени) карцинома, архитектура которой практически полностью представлена фолликулами (без сосочков, без псаммомных телец, может присутствовать солидный компонент, но не более 30 % от объема опухолевой паренхимы). Ядерные признаки, типичные для всей группы папиллярных карцином, обнаруживаются всегда, но распределены либо диффузно, либо в виде гнезд

и мелких очагов. Фолликулярные структуры редко бывают какого-то одного типа, и изменение величины и формы фолликулов как раз считаются важными диагностическими признаками этой разновидности карциномы.

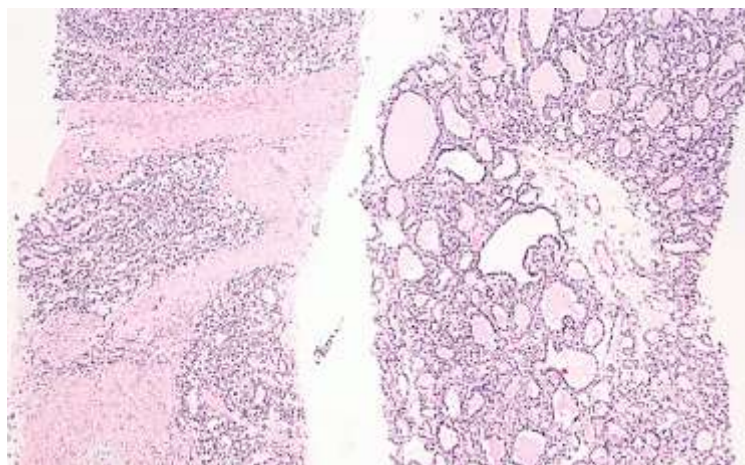


Рис. 54. Фолликулярный вариант папиллярного рака, материал трепанационной биопсии. Фолликулы разной формы и размера, мелкие фолликулы формируют дольки, разделенные фиброзными септами. Гематоксилин и эозин (слева $\times 40$, справа $\times 100$)

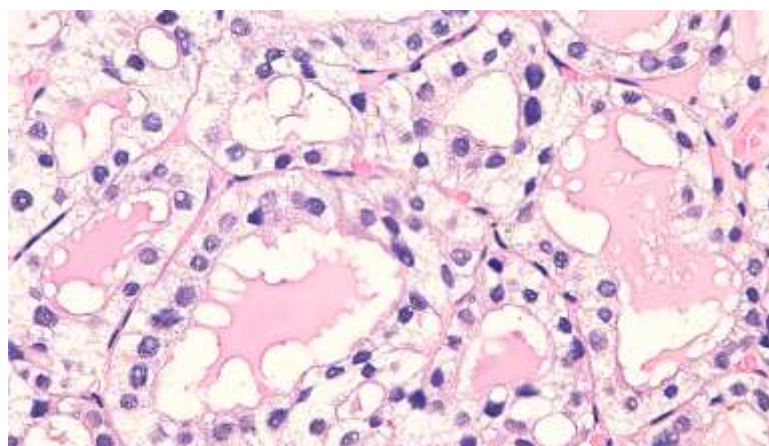


Рис. 55. Деталь предыдущего микропрепарата. Ядра опухолевых клеток полиморфны, но без типичных для папиллярного рака изменений. Гематоксилин и эозин, $\times 400$



Рис. 56. Тот же пациент, операционный материал (слева — до разрезов, справа — после). Желтоватые опухолевые разрастания замещают левую долю щитовидной железы, врастание широким фронтом в жировую клетчатку

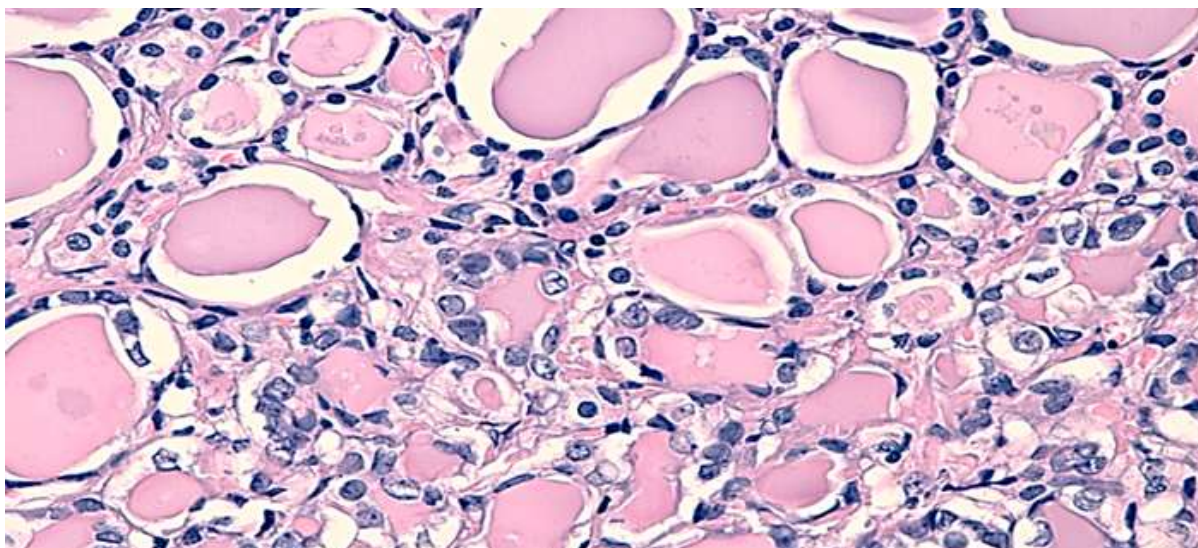


Рис. 57. Тот же пациент, операционный материал. Вся опухоль — рак. Но диагностические признаки распределены неравномерно. Очаг карциномы с типичными ядерными изменениями отличается по размеру и форме фолликулов. Коллоид стекловидный (густой, вязкий, интенсивно воспринимает эозин). Гематоксилин и эозин, ×200

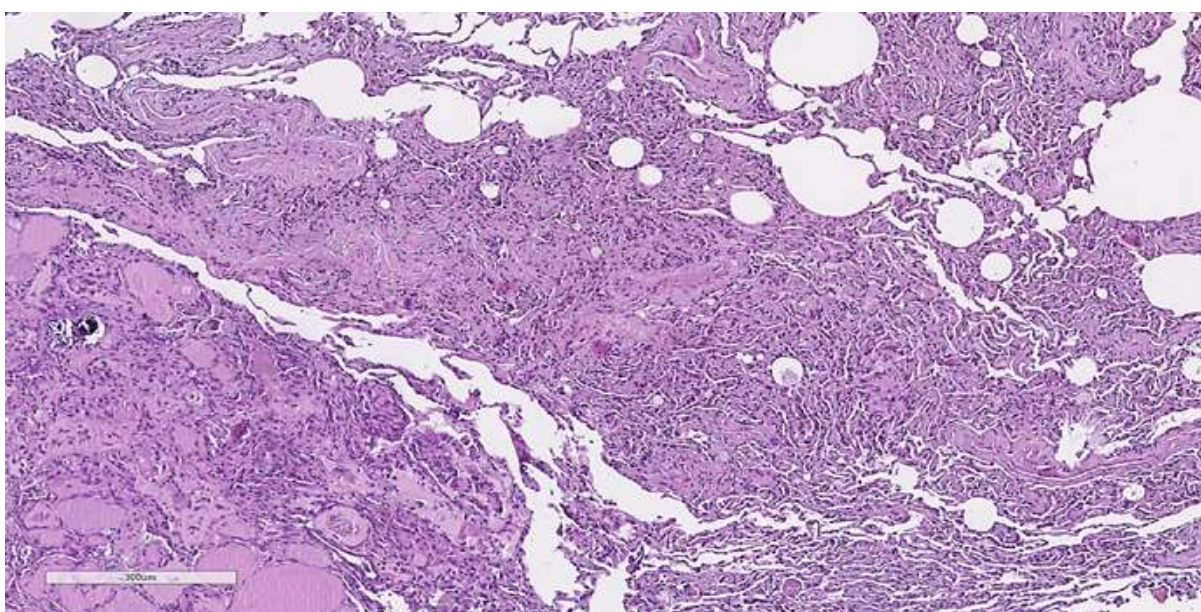


Рис. 58. Тот же пациент, метастаз в легком. Гематоксилин и эозин, ×80.

Инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака с минимальной инвазией капсулы / сосудов (i-EFVPTC) по молекулярно-генетическим характеристикам и морфологическим характеристикам близок к фолликулярному раку. В процесс вовлекаются именно кровеносные сосуды, что подтверждается результатами дополнительных окрасок с антителами CD31, D2-40 (podoplanin), ERG.

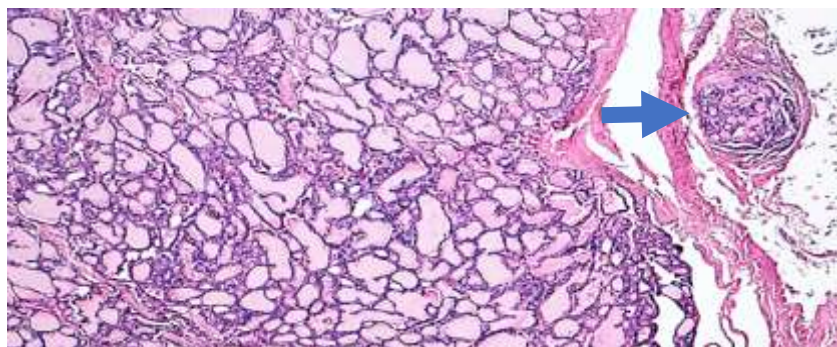


Рис. 59. i-EFVPTC крупнофолликулярного строения, инвазия кровеносного сосуда обозначена стрелкой. Гематоксилин и эозин, ×40

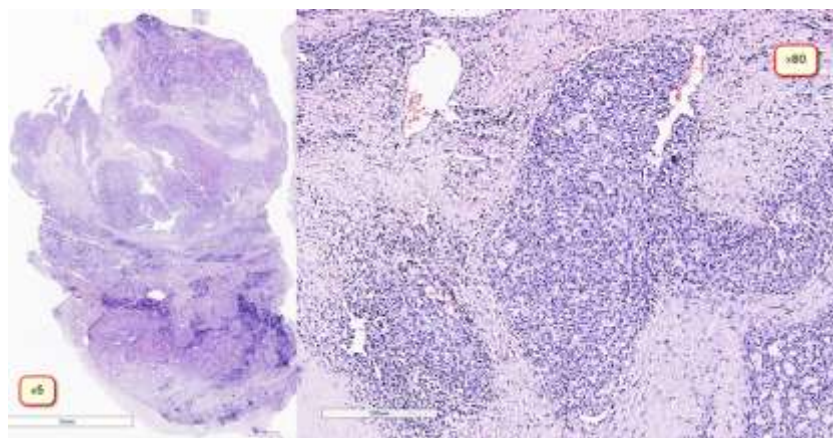


Рис. 60. i-EFVPTC с распространенной ангиоинвазией. Гематоксилин и эозин, малое (слева) и большое (справа) увеличение

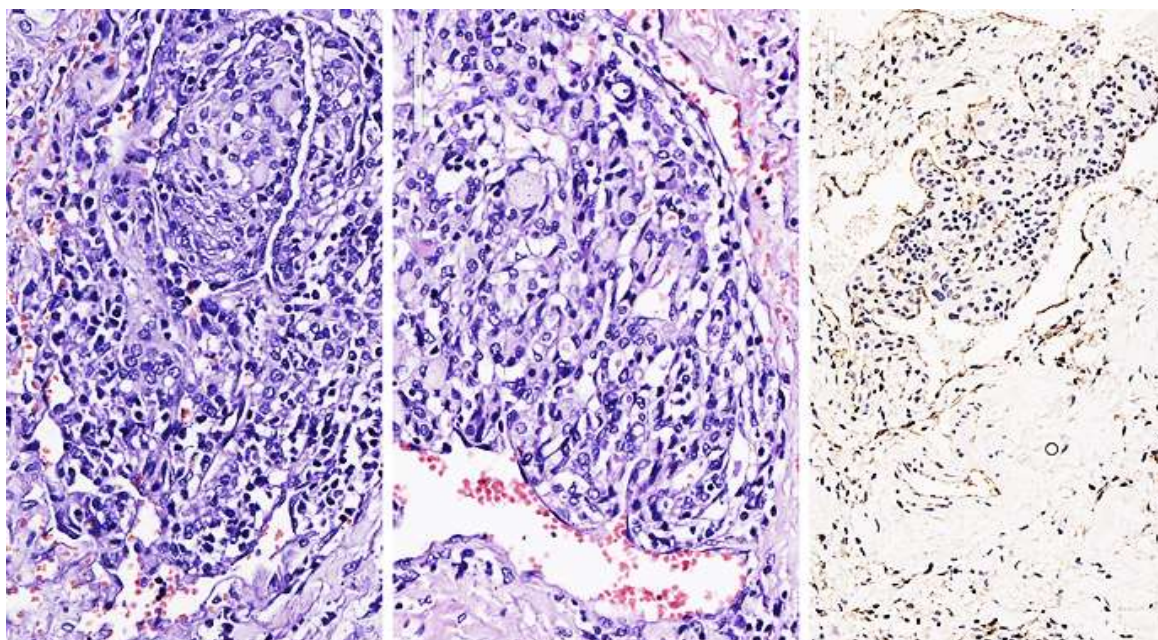


Рис. 61. Тот же пациент: фокусы инвазии кровеносных сосудов (признаки папиллярного рака в ядрах умеренно выражены, гематоксилин и эозин, ×400), эндотелиальные клетки на поверхности опухолевого эмбола и в выстилке сосуда позитивно реагируют с анти-телом CD 31 (клон JC70A)

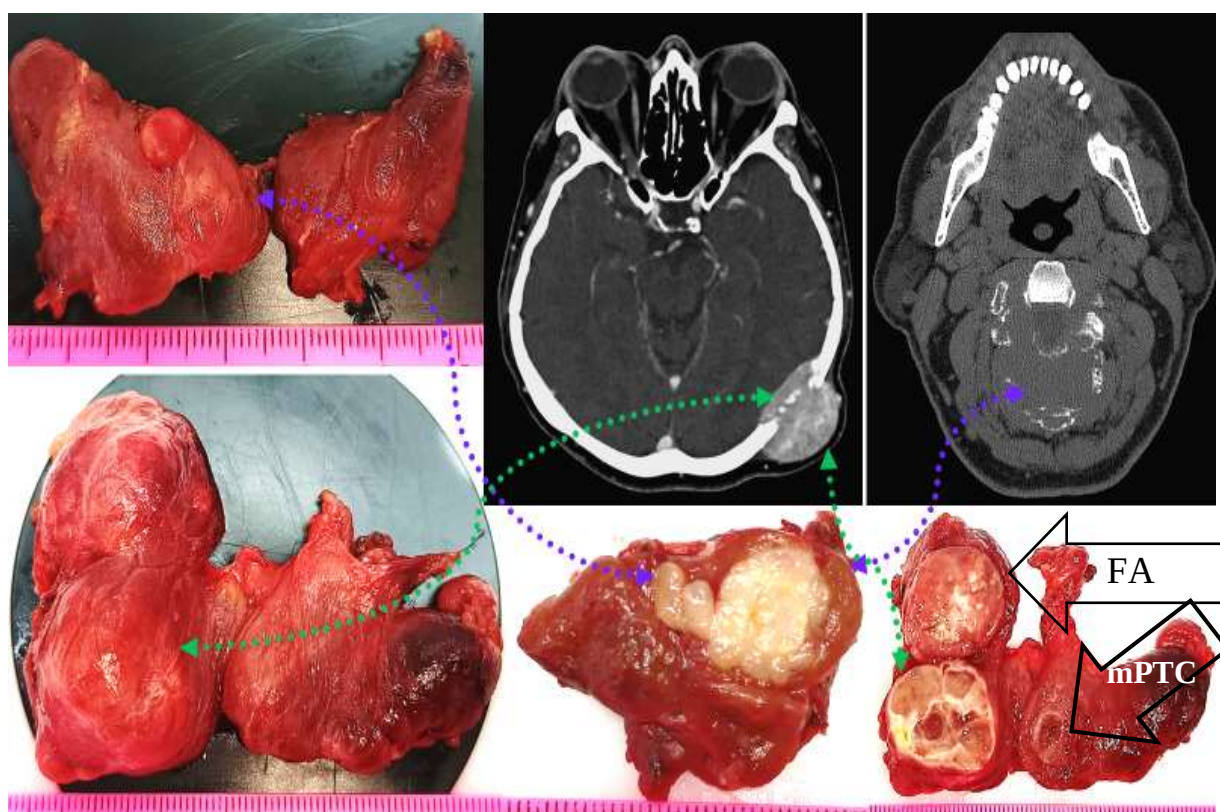


Рис. 62. Фолликулярный вариант папиллярного рака, метастазы в шейном позвонке и головном мозге: вид опухолей (нативный и на разрезе), результат компьютерной томографии. Обозначены фолликулярная аденома (FA) и папиллярная микрокарцинома (mPTC)

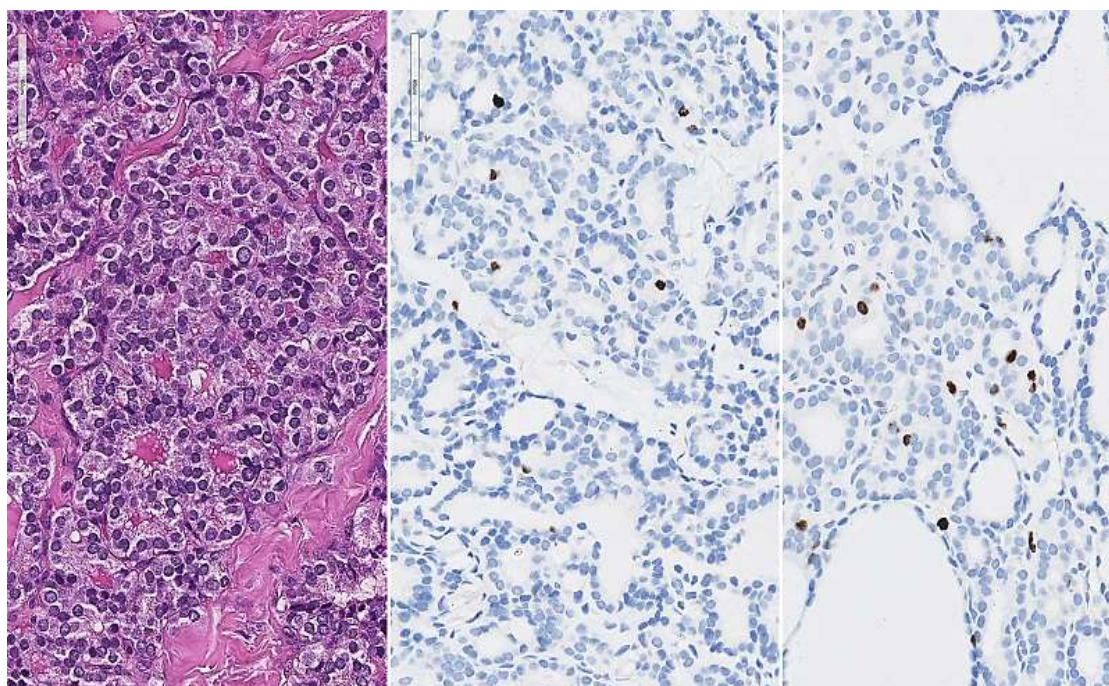


Рис. 63. Те же пациенты, характеристика метастазов: фолликулярная архитектура, низкая пролиферативная активность в различных полях зрения. Гематоксилин и эозин, ki-67, clone MM1, $\times 400$

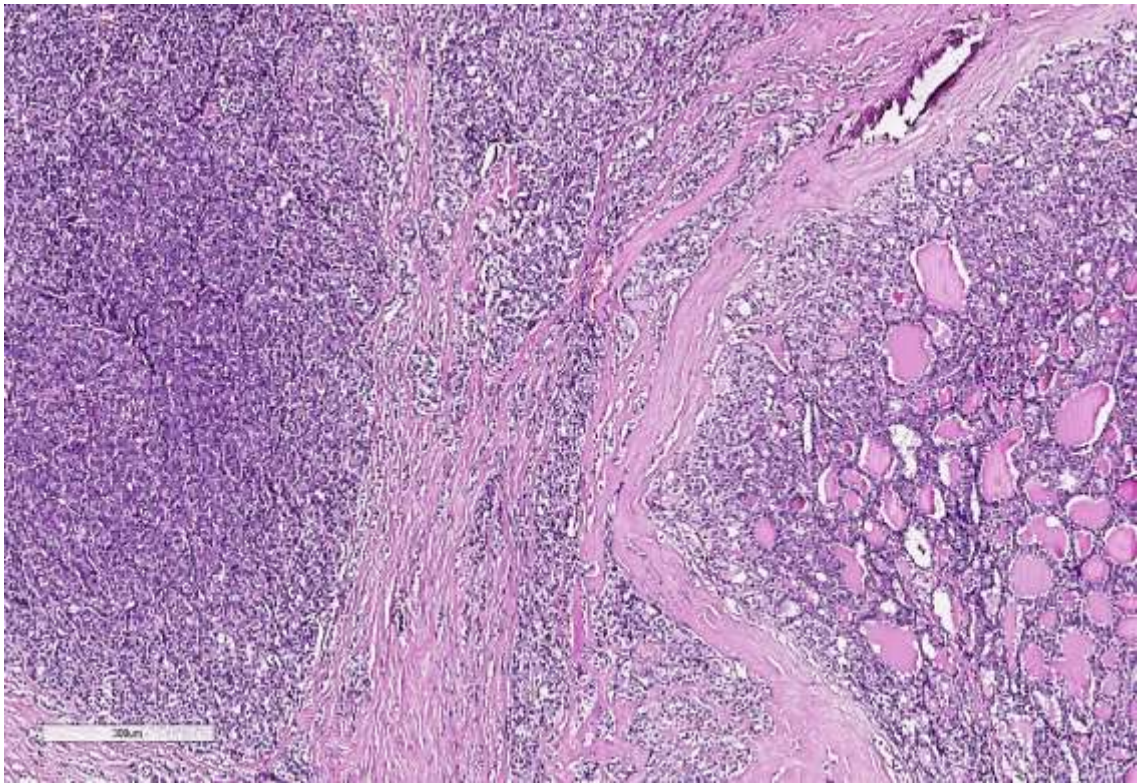


Рис. 64. Те же пациенты, фолликулярная и солидная архитектура первичной опухоли, $\times 75$. Гематоксилин и эозин

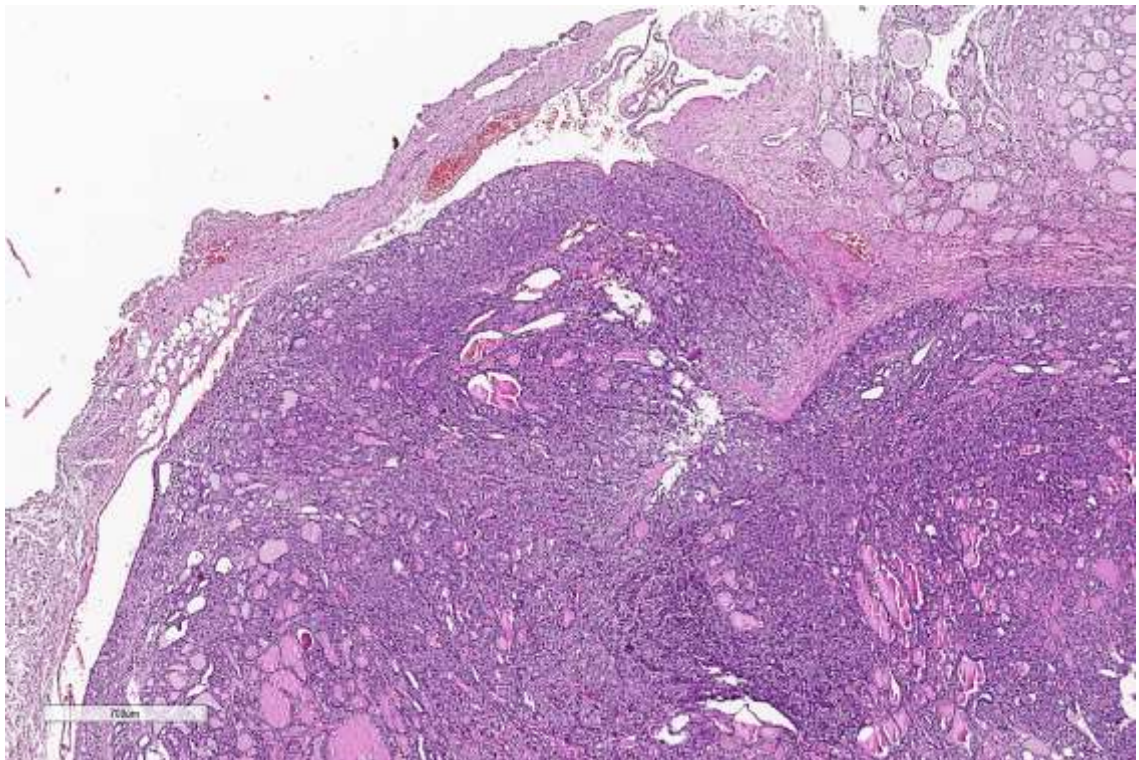


Рис. 65. Та же опухоль, инвазия крупного кровеносного сосуда, $\times 30$. Гематоксилин и эозин

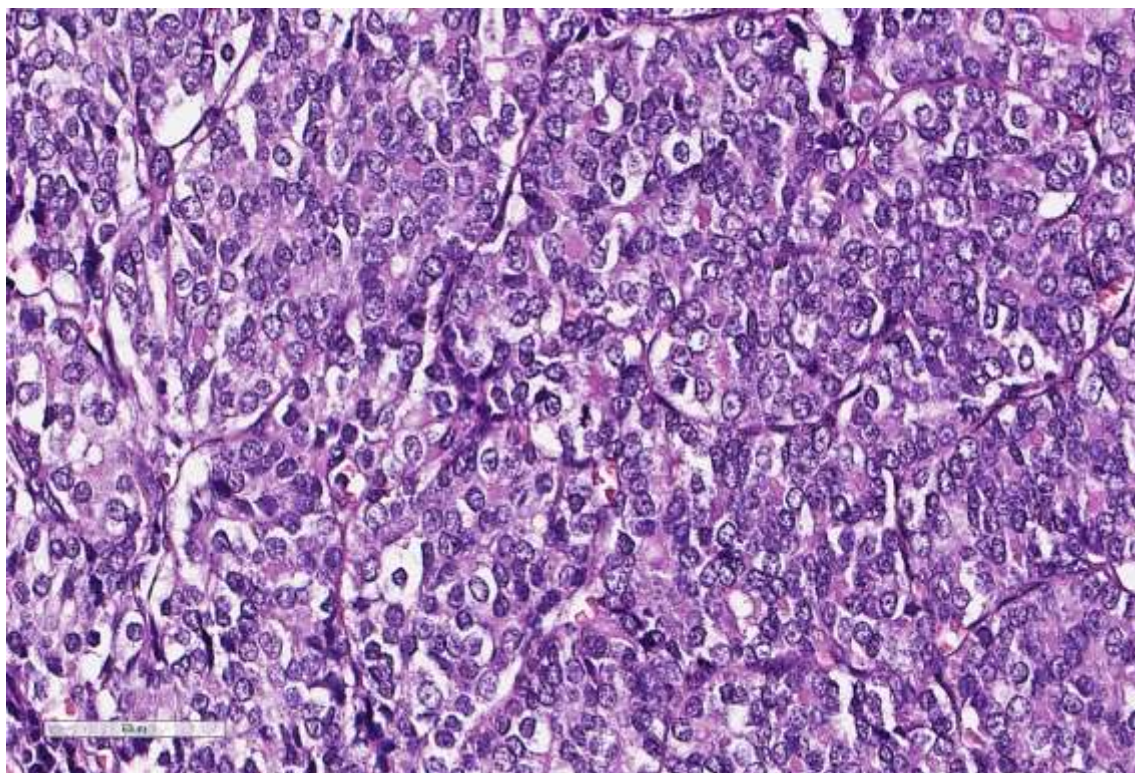


Рис. 66. Та же опухоль, клеточный состав в участках солидного строения, ×400.
Гематоксилин и эозин

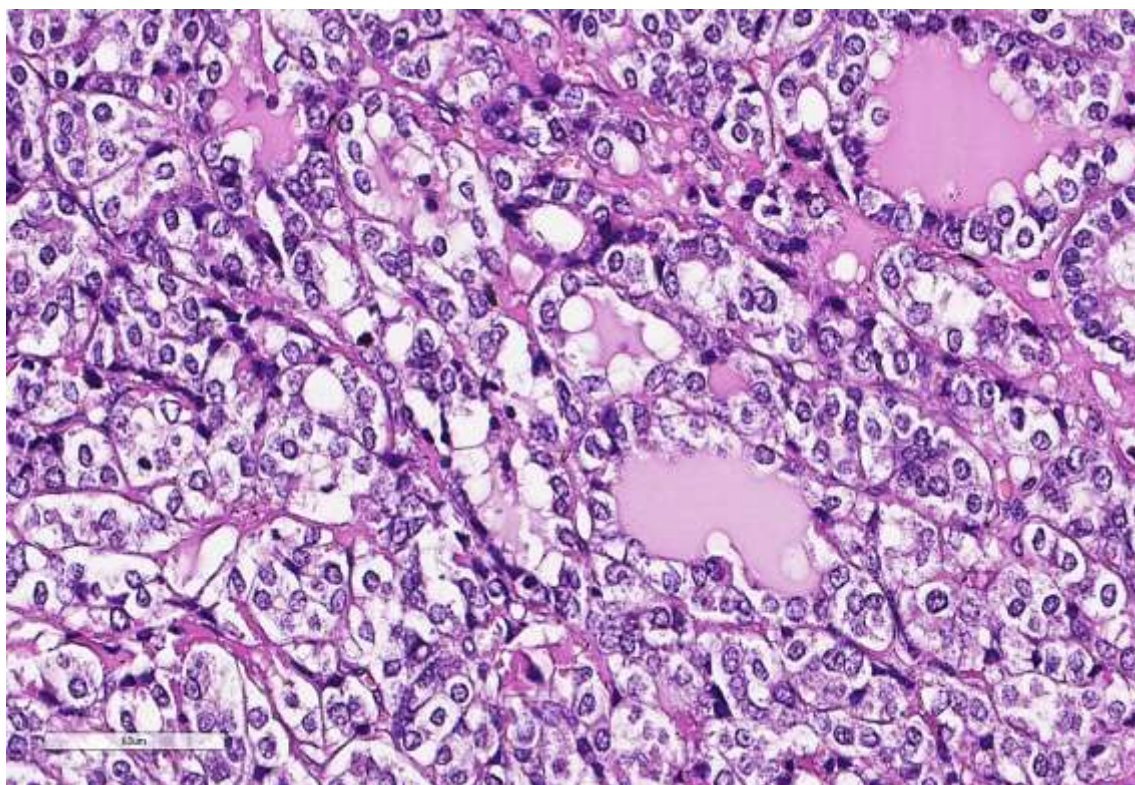


Рис. 67. Та же опухоль, клеточный состав в участках фолликулярного строения, ×400.
Гематоксилин и эозин

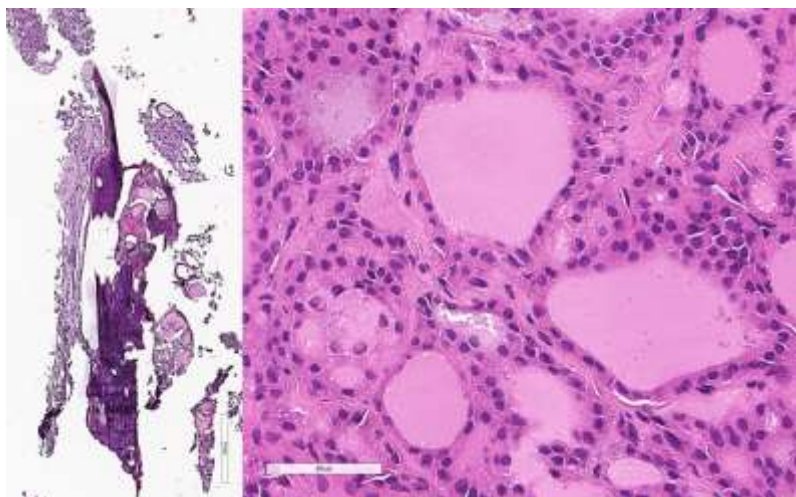


Рис. 68. Метастаз в позвонке фолликулярного варианта папиллярной карциномы, малое и большое увеличение. Гематоксилин и эозин

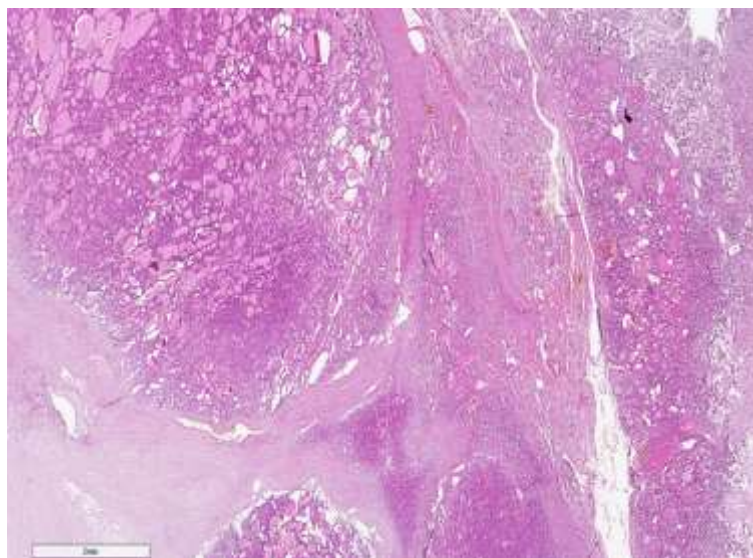


Рис. 69. Тот же пациент, первичная опухоль — минимально инвазивный (инкапсулированный) фолликулярный вариант папиллярного рака, $\times 10$. Гематоксилин и эозин

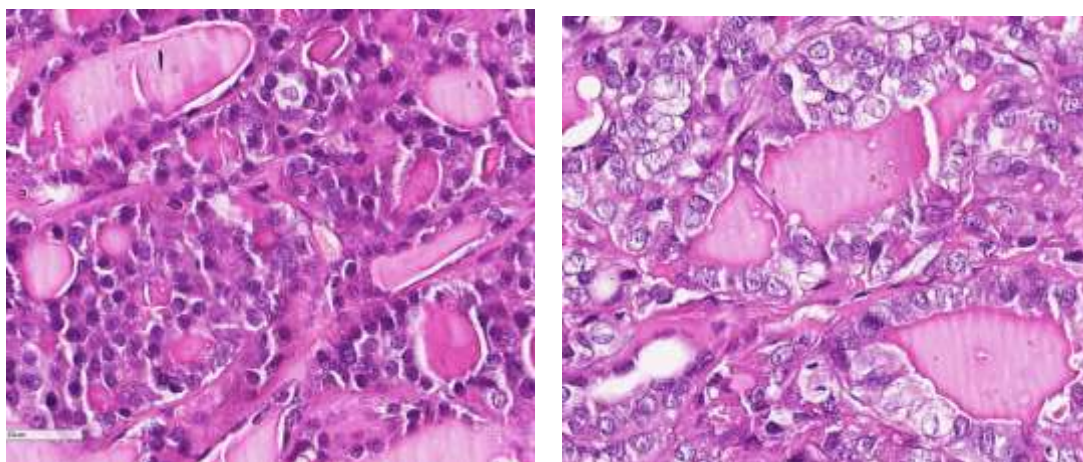


Рис. 70. Тот же пациент, первичная опухоль, типичные для папиллярного рака ядерные изменения носят гнездо-очаговый характер, $\times 400$. Гематоксилин и эозин

Как правило, у пациентов с i-EFVPTS отсутствуют лимфогенные метастазы и рецидивы / прогрессирование наблюдается чрезвычайно редко, что дает основание для отказа от радикального хирургического лечения в объеме тотальной тиреоидэктомии и удаления региональных лимфатических узлов. Однако ситуация меняется, если в инкапсулированном узле карциномы обнаруживается дополнительный компонент — папиллярный либо солидный.

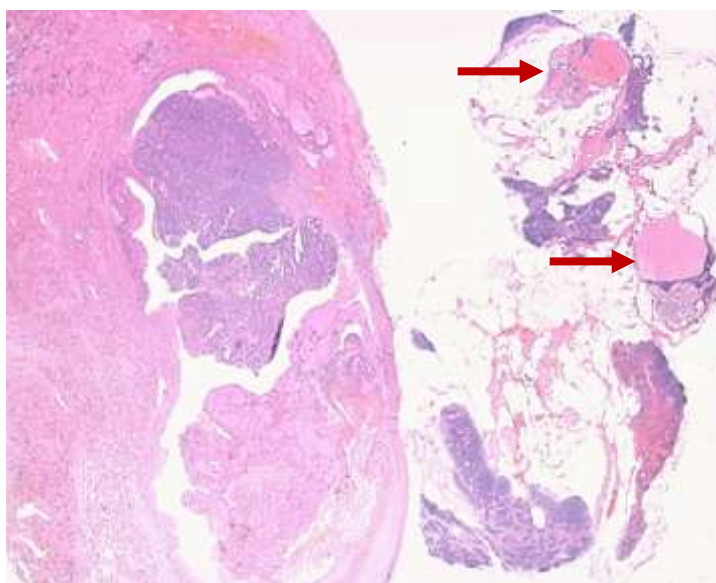


Рис. 71. Трехкомпонентная инкапсулированная папиллярная карцинома с метастазами в лимфатических узлах (стрелка). Гематоксилин и эозин, $\times 2$

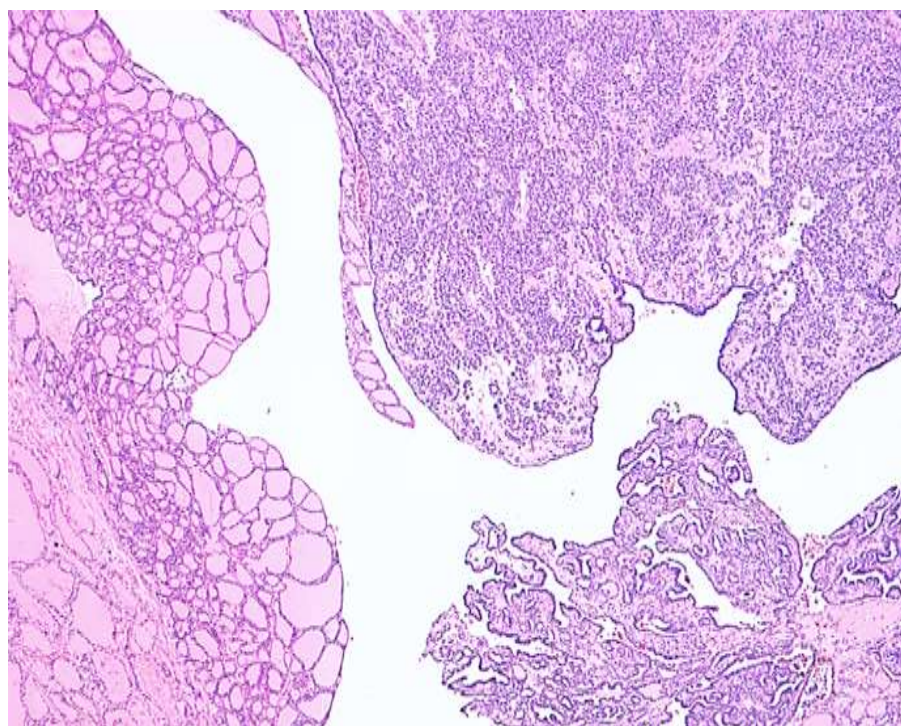


Рис. 72. Тот же пациент. Опухоль представлена фолликулярным, папиллярным и солидным компонентами. Гематоксилин и эозин, $\times 40$

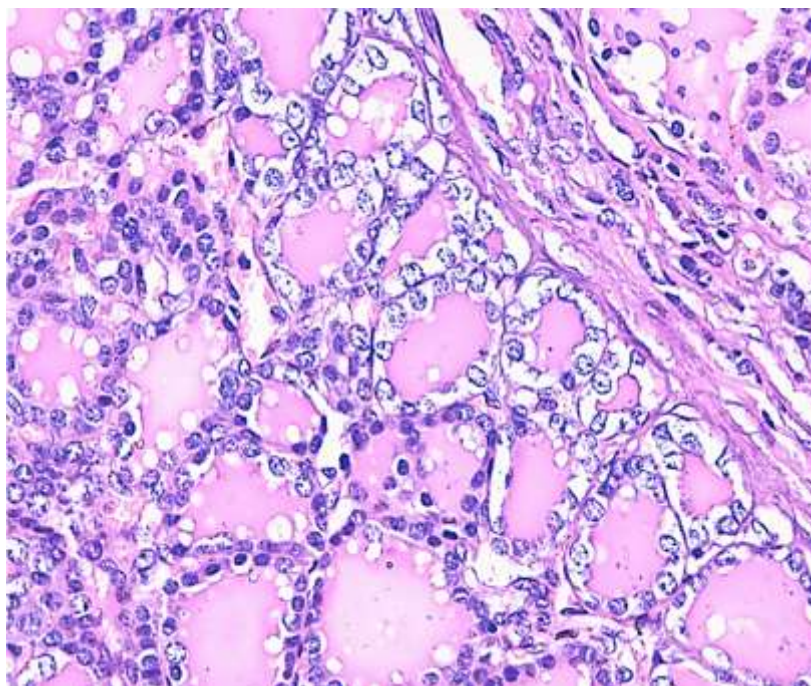


Рис. 73. Тот же пациент. Типичные для папиллярного рака ядерные изменения обнаруживаются только в группе фолликулов, прилежащих к капсуле опухоли. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

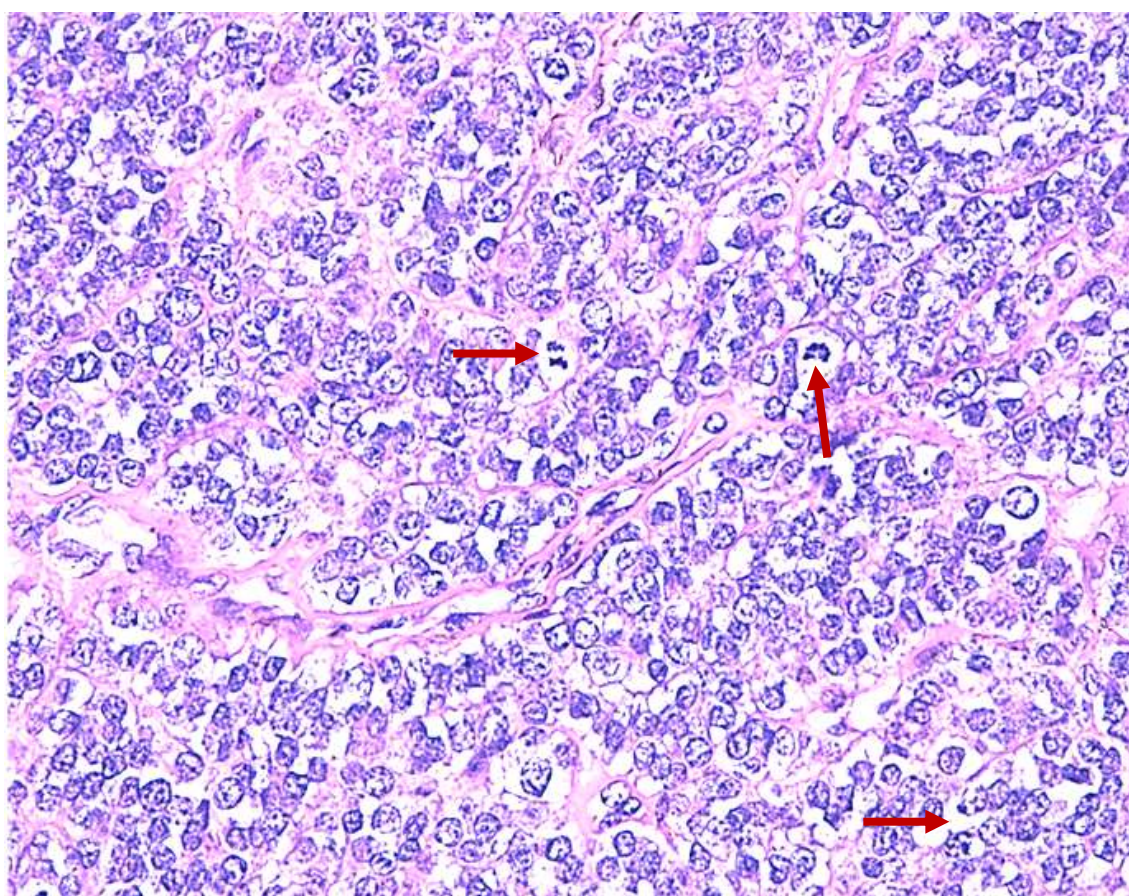


Рис. 74. Тот же пациент. Митотическая активность (стрелки) в солидном компоненте. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

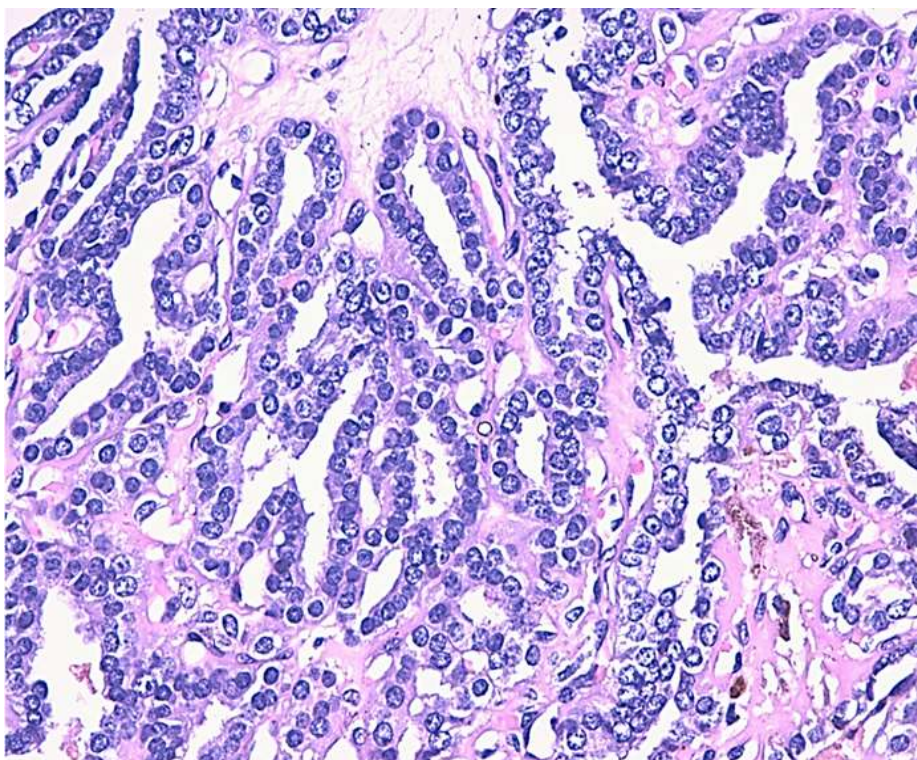


Рис. 75. Тот же пациент. В фолликулярно-папиллярных структурах ядерные изменения, характерные для рака, слабо выражены (сомнительны). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

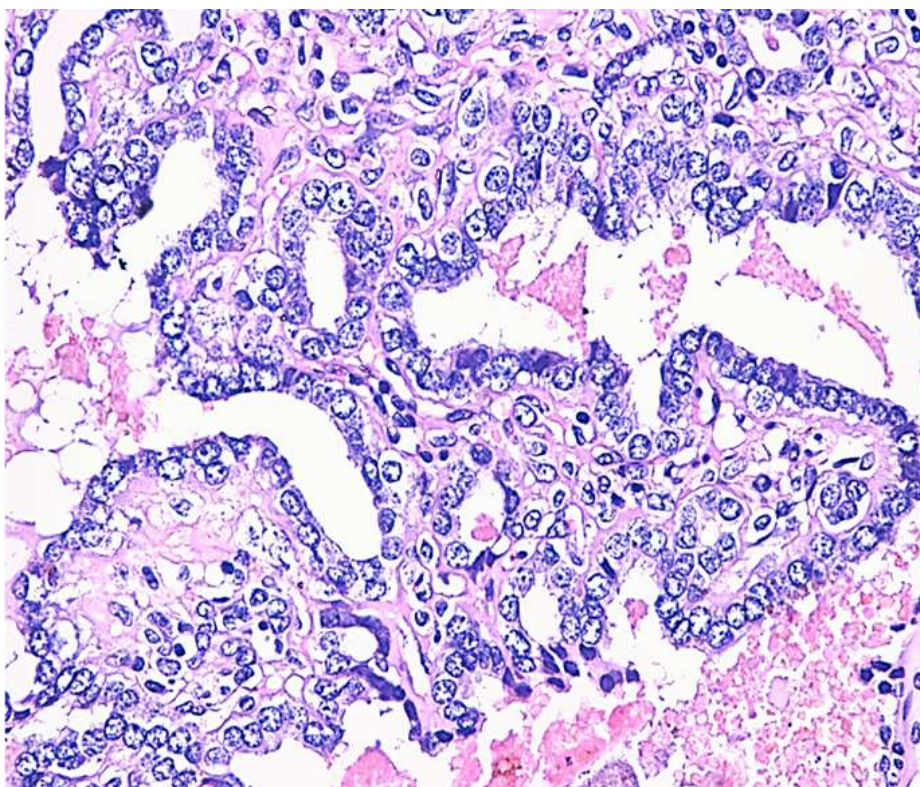


Рис. 76. Тот же пациент. Ядерные изменения, характерные для папиллярного рака, хорошо выражены в ветвящихся сосочковых структурах. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

Если диагностика фолликулярного варианта папиллярной карциномы остается самой сложной и ответственной задачей тиреопатологии, зачастую требующей обсуждения индивидуальных случаев на консилиумах, то внимание к папиллярной микрокарциноме (8341/3) объясняется высокой частотой обнаружения такого рода опухолей в операционном материале. В последние десятилетия у половины и более всех первичных пациентов, проходящих лечение по поводу рака щитовидной железы, обнаруживается именно этот вариант. По своей структуре папиллярные микрокарциномы ничем не отличаются от прочих вариантов, однако размеры этой опухоли (до 10 мм включительно) затрудняют ее клиническое выявление.

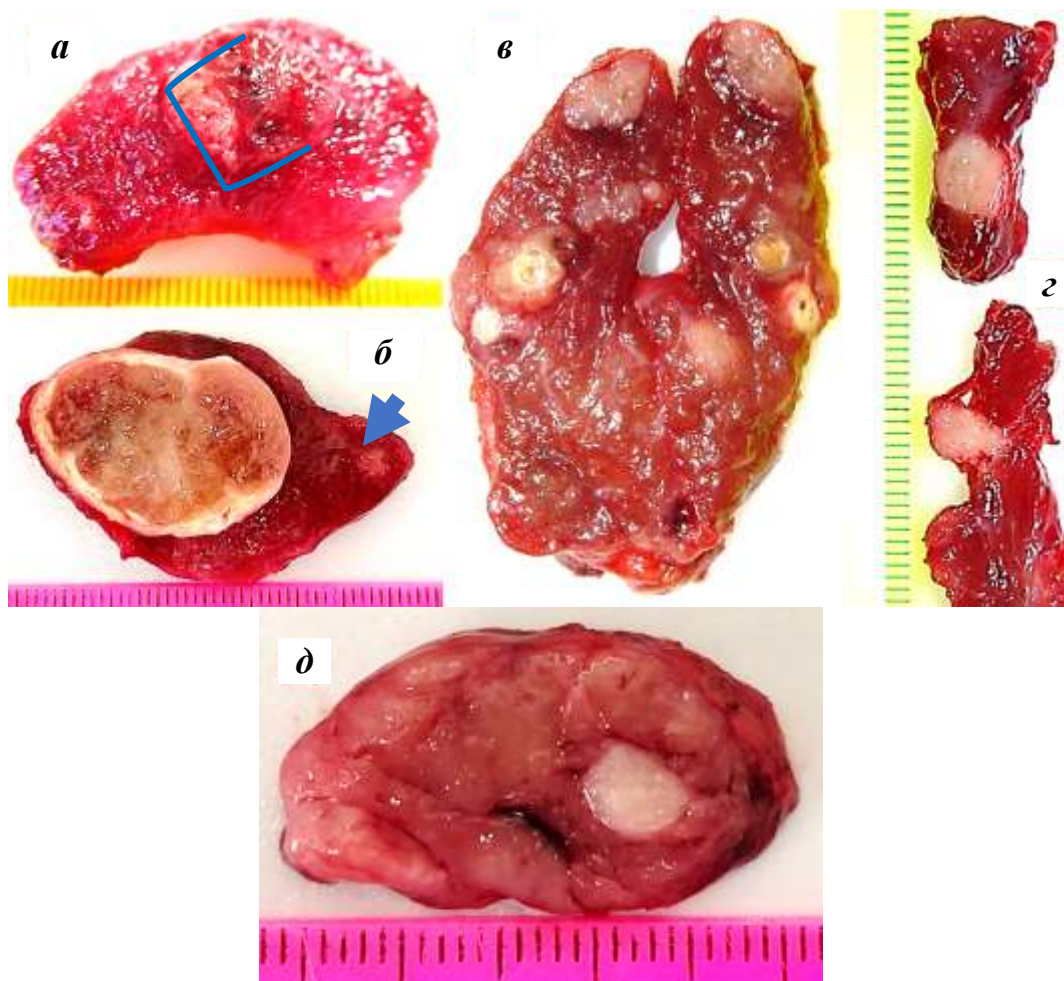


Рис. 77. Различные по клиническому течению варианты микрокарциномы:
а — рост в капсуле фолликулярной аденомы (скобка); *б* — мелкий узел (стрелка) на фоне фолликулярной аденомы; *в* — множественные фокусы (мультифокальный рост); *г* — минимальное экстраклеточное распространение; *д* — на фоне аутоиммунного тиреоидита

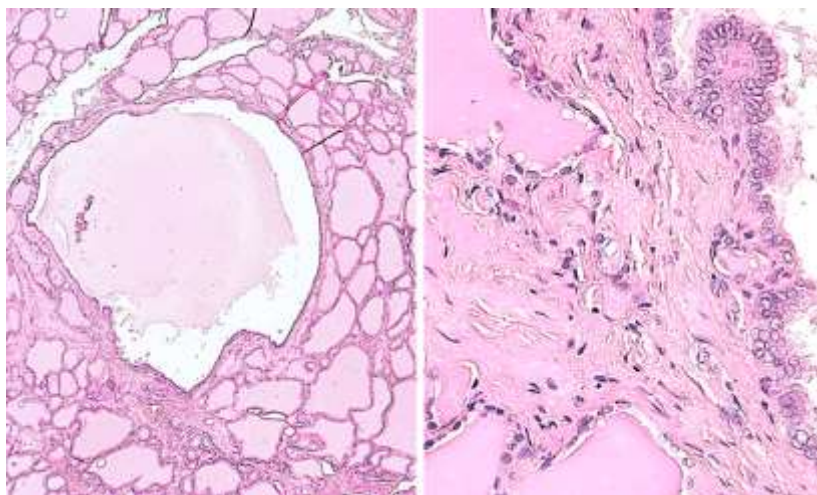


Рис. 78. Папиллярная микрокарцинома в виде одиночной кисты ($\times 40$). «Абортивные» сосочки и стенка кисты выстланы клетками папиллярного рака ($\times 400$). Гематоксилин и эозин

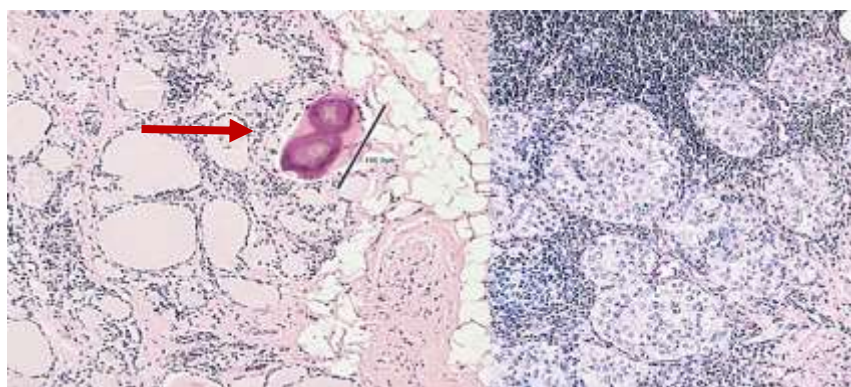


Рис. 79. «Оккультная» папиллярная микрокарцинома. Слева — опухоль как таковая в щитовидной железе не обнаружена, но под капсулой доли найдены псаммомные тельца (стрелка), размер которых составил 100 микрон. Справа — тот же пациент, метастазы папиллярной карциномы в лимфатическом узле. Гематоксилин и эозин, $\times 200$

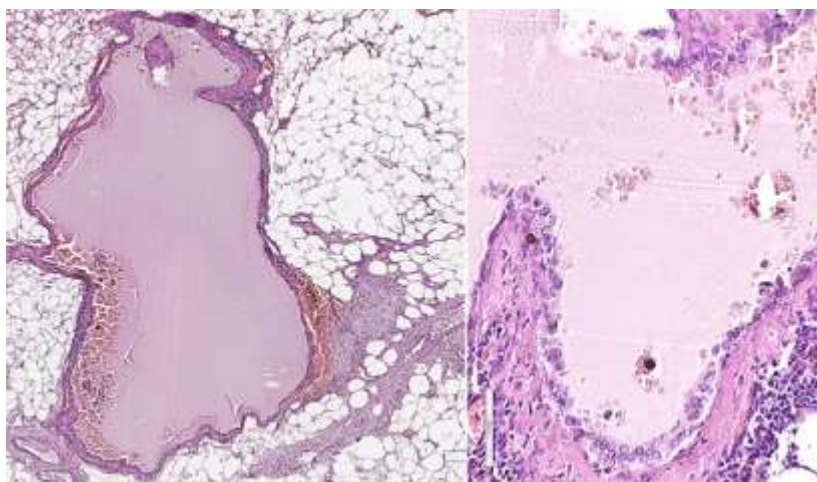


Рис. 80. Микрметастаз папиллярной микрокарциномы с кистозной трансформацией пораженного лимфатического узла (слева, $\times 50$ — киста с коллоидным содержимым; справа, $\times 350$ — выстилка кисты опухолевыми клетками с ядрами папиллярного рака). Гематоксилин и эозин

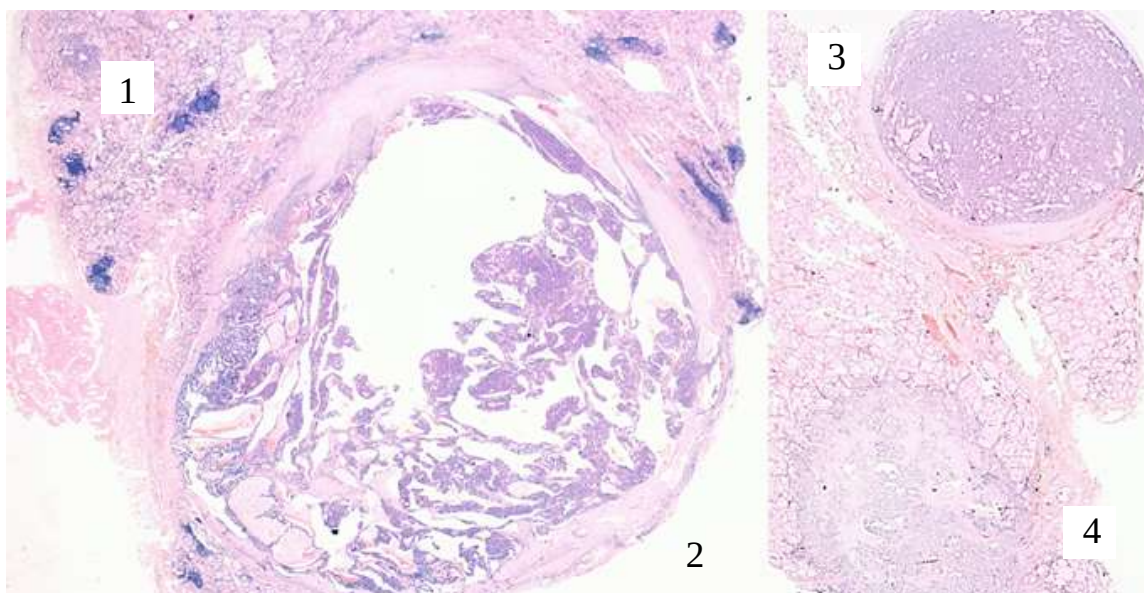


Рис. 81. Мультифокальная билатеральная папиллярная микрокарцинома (4 узла), разнообразие форм роста и вариантов строения. Гематоксилин и эозин, $\times 10$

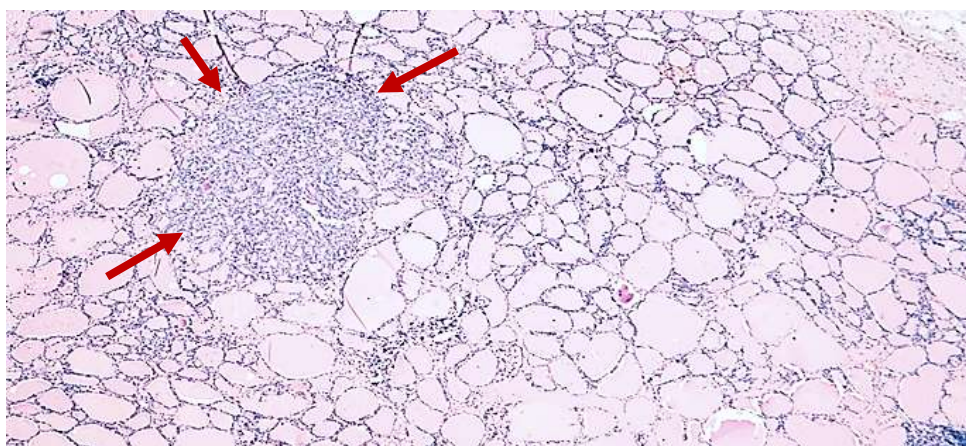


Рис. 82. Деталь предыдущего препарата — узел № 1: экспансивно-аппозиционный рост (стрелка). Гематоксилин и эозин, $\times 40$

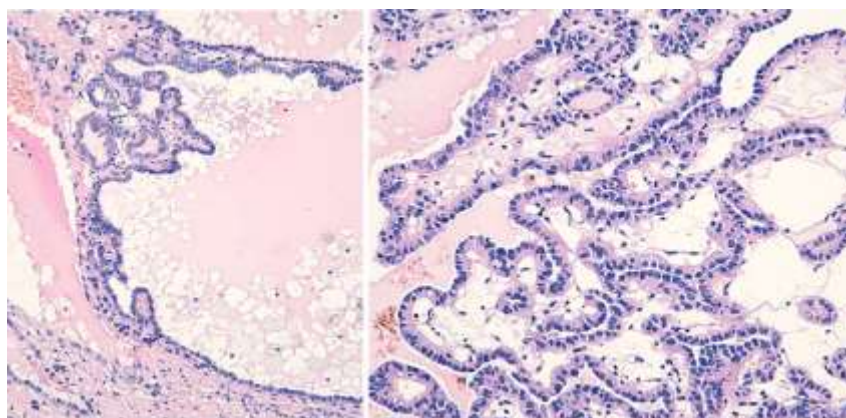


Рис. 83. Узел № 2. «Нежные» неветвящиеся сосочки в просвете кисты, выстилка представлена двумя типами клеток — классического (слева, $\times 100$) и оксифильного (справа, $\times 200$) типа. Гематоксилин и эозин

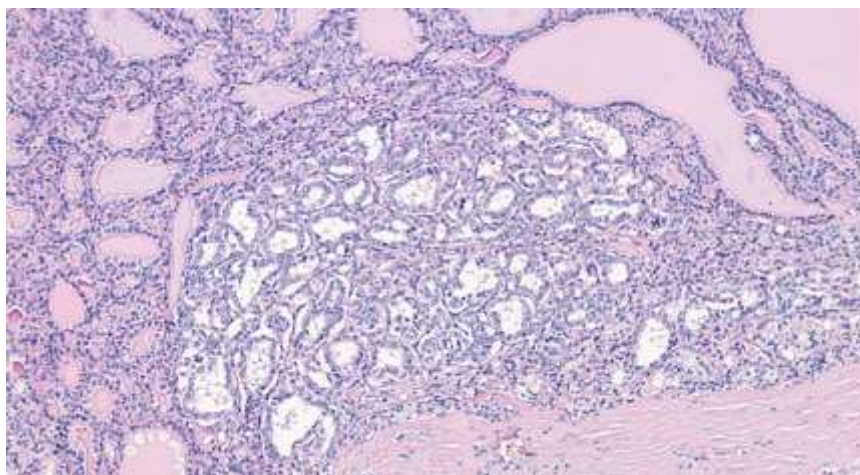


Рис. 84. Деталь предыдущего микропрепарата — узел № 3. Фокус с характерными для папиллярной карциномы ядерными изменениями находится вблизи от капсулы опухолевого узла. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

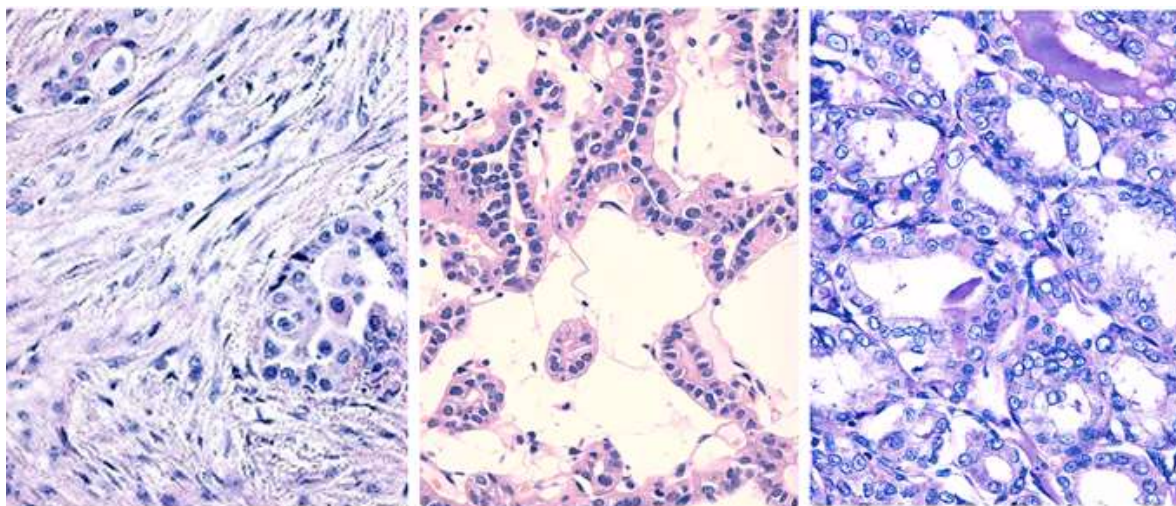


Рис. 85. Деталь предыдущего микропрепарата — клеточные и ядерные изменения в узле № 4 (слева), в узле № 2 (центр), в узлах № 1 и 3 (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

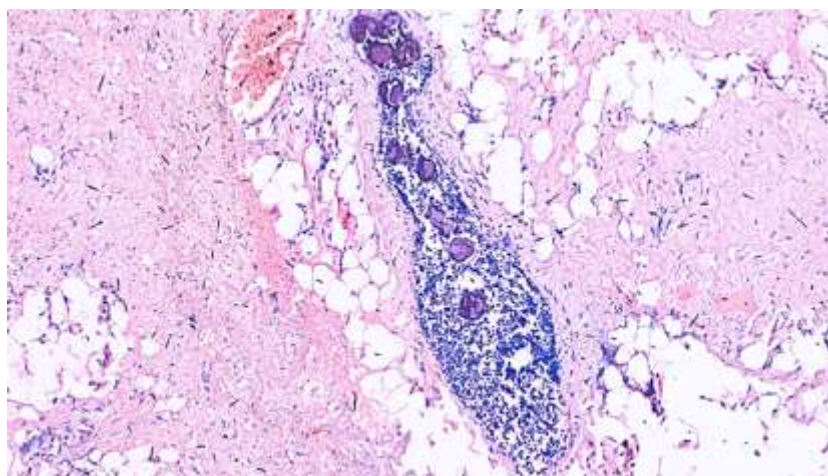


Рис. 86. Тот же пациент. Псаммомные тельца в лимфатическом узелке, обнаруженном в центральной жировой клетчатке. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

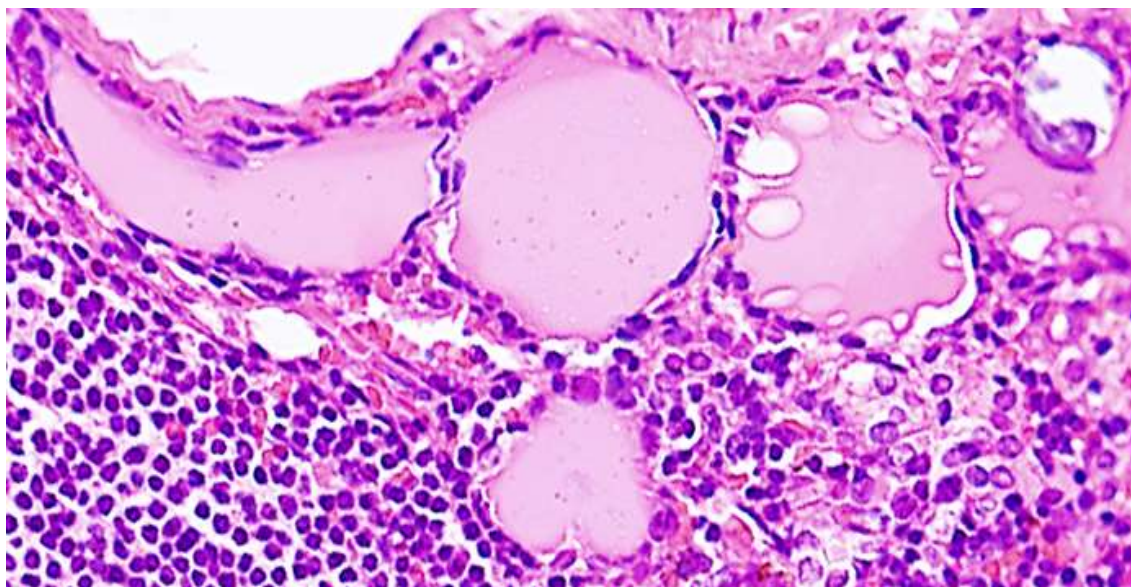


Рис. 87. Тот же пациент. Лимфатический узел с микрометастазом в субкапсулярном синусе. Гематоксилин и эозин, $\times 270$

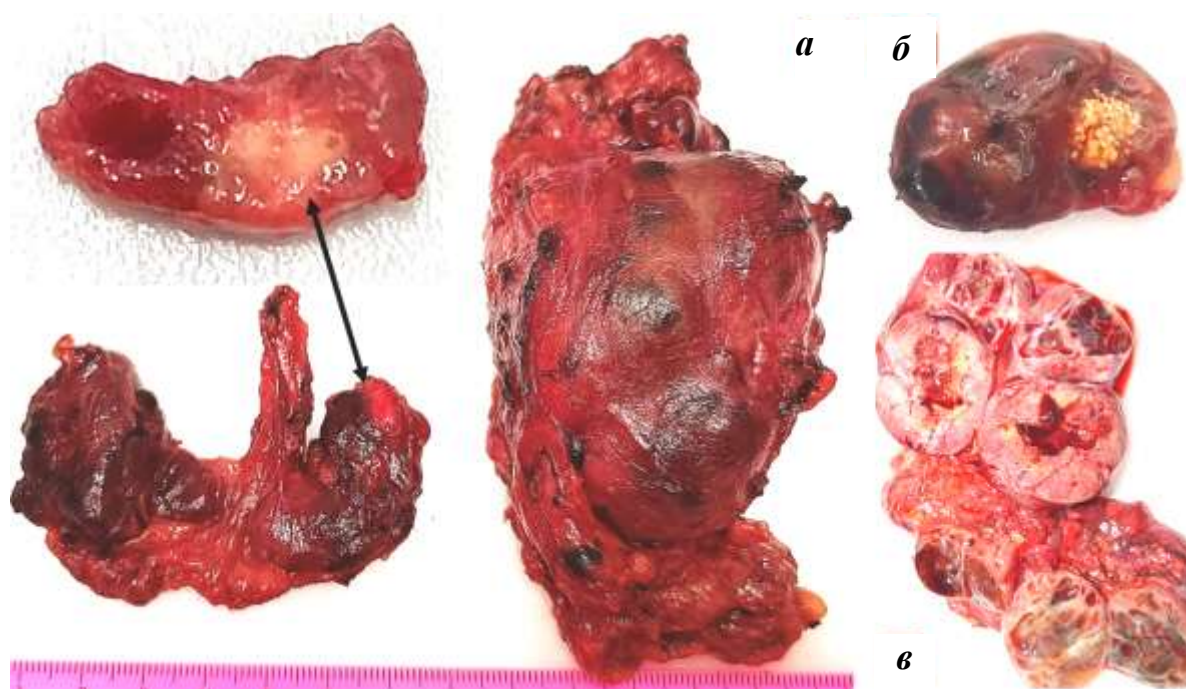


Рис. 88. «Оккультная» папиллярная микрокарцинома с макрометастазами в латеральных лимфатических узлах шеи. Первичная опухоль локализована в верхнем полюсе левой доли (стрелкой показан вид на разрезе), что объясняет отсутствие метастазов в лимфатических узлах центральной клетчатки. В клинической картине доминировала шейная лимфаденопатия с увеличением узлов до 3–4 см. При доминировании папиллярной архитектоники в пораженных лимфатических узлах видны ворсинчатые образования (б — вид на разрезе), если преобладает фолликулярная или солидная архитектоника, то метастатические узлы приобретают солидный вид (в). Часть метастазов с кистозной трансформацией

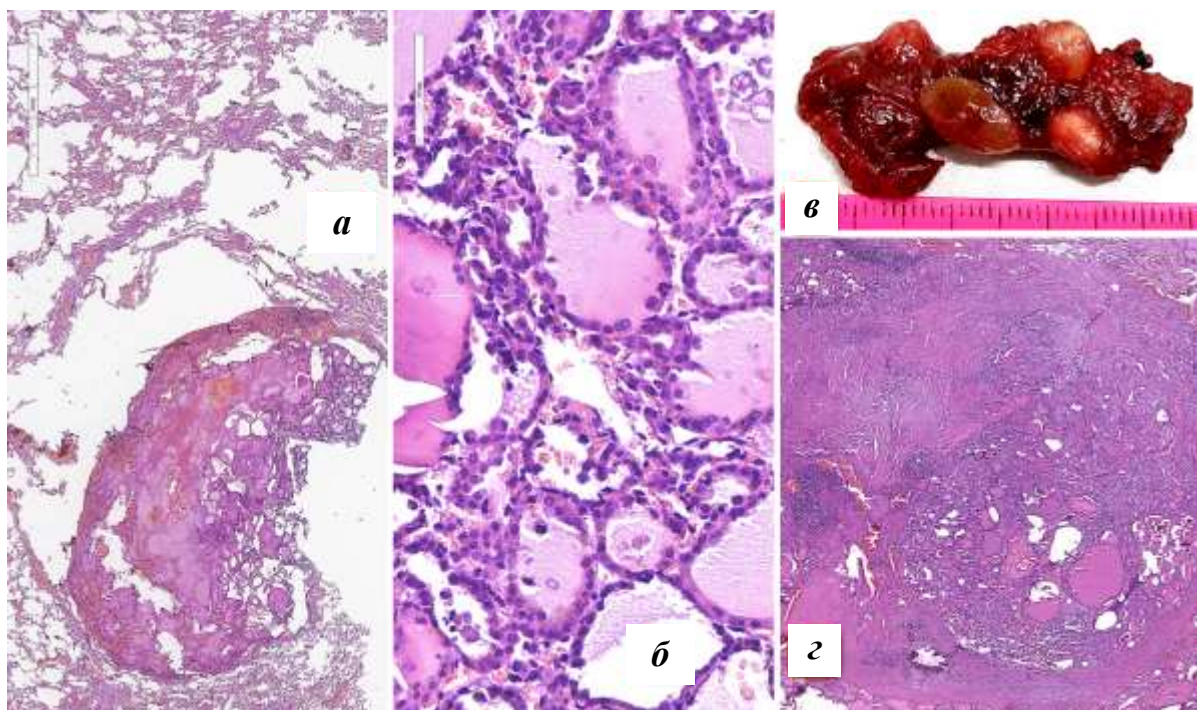


Рис. 89. «Оккультный» папиллярный рак, ♀, 61 год. Изменения в нижней доле легкого выявлены по результатам флюорографии. Очаг удален — фрагмент зрелой тиреоидной ткани без признаков злокачественности (а, $\times 15$; б, $\times 400$). Щитовидная железа того же пациента, правая доля с множественными образованиями коллоидно-аденоматозного вида (в). В узле размером 3 мм обнаружен фолликулярный вариант папиллярного рака (z, $\times 25$). Гематоксилин и эозин: а, б, z

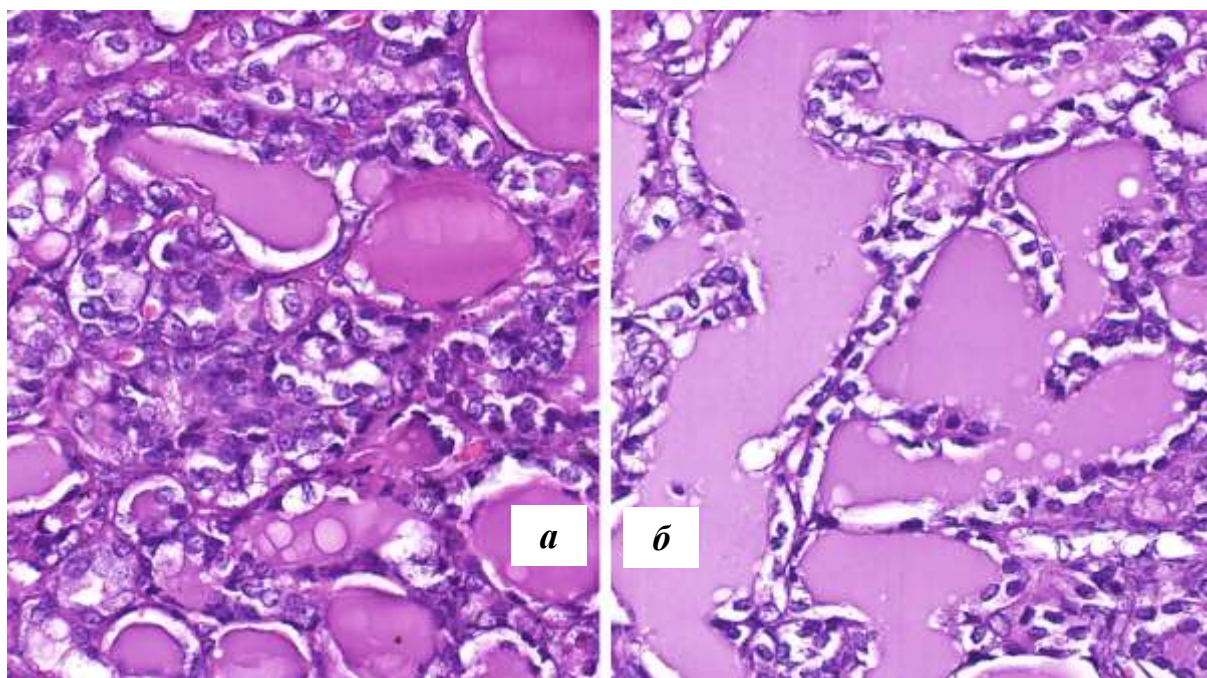


Рис. 90. Тот же пациент, первичная опухоль (микрокарцинома): ядерные характеристики папиллярного рака видны и в фолликулярных структурах (а), и в «абортных» сосочках (б). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

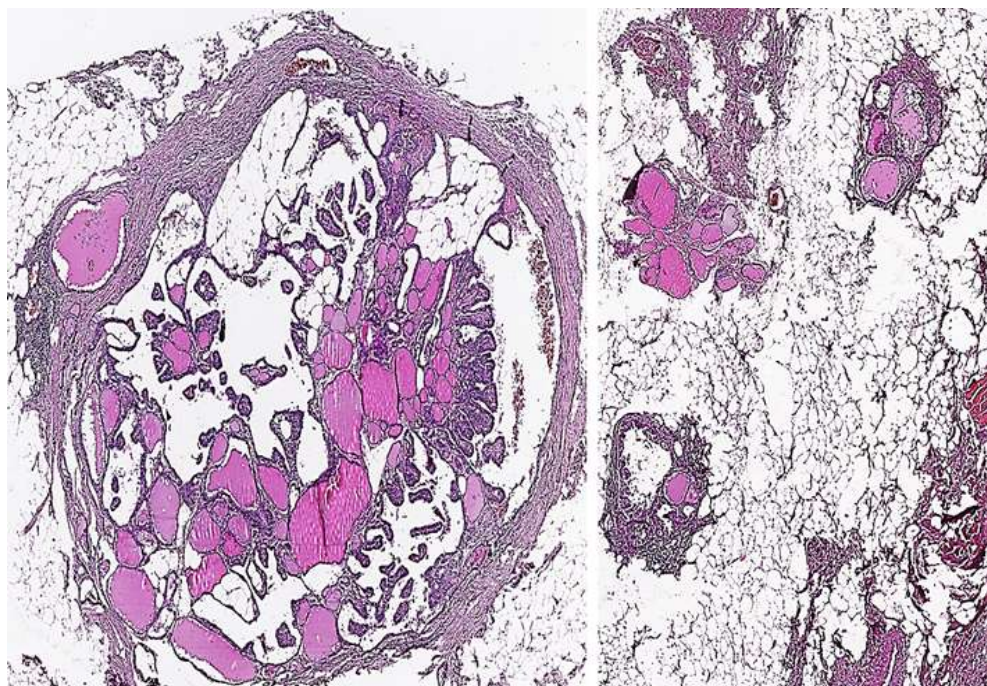


Рис. 91. Разновидности микрометастазов с тотальным замещением лимфоидной ткани. Лимфатические узлы с ровным контуром (слева) и опухолевые сателлиты в жировой клетчатке (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 3$

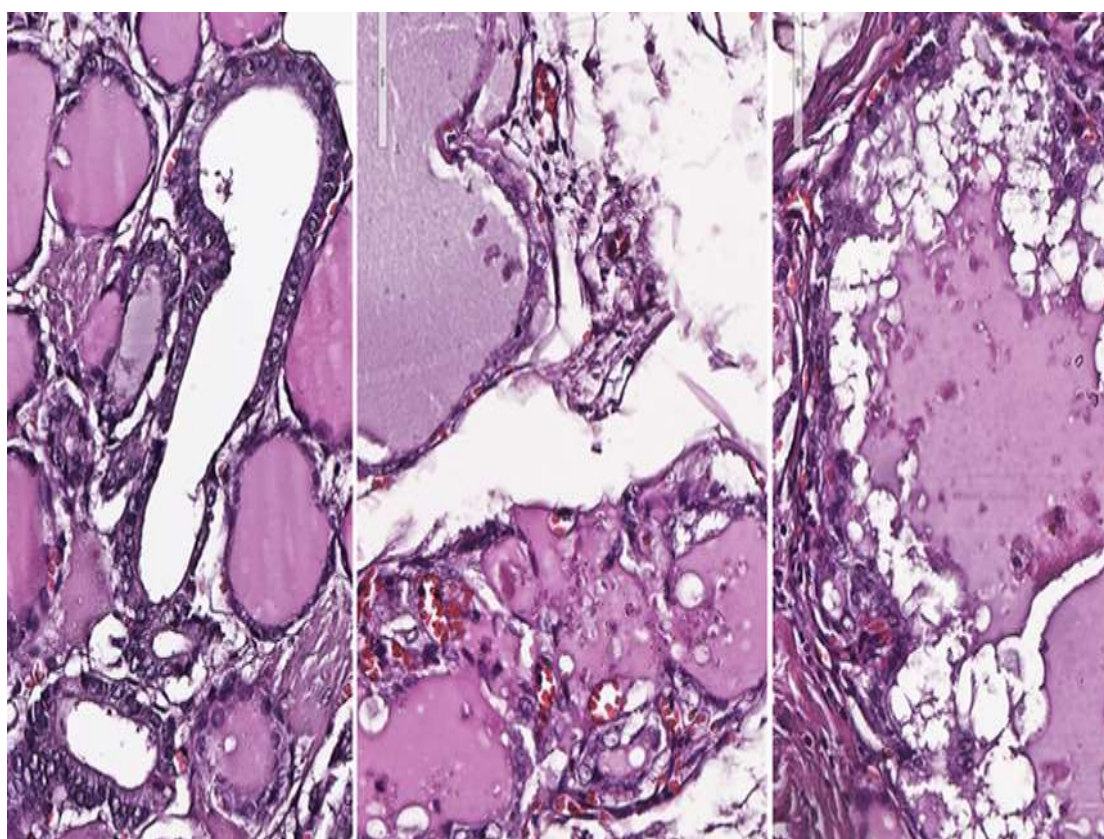


Рис. 92. Детали предыдущего микропрепарата. Ядерные изменения, характерные для папиллярного рака, в микрометастазах фолликулярного строения. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

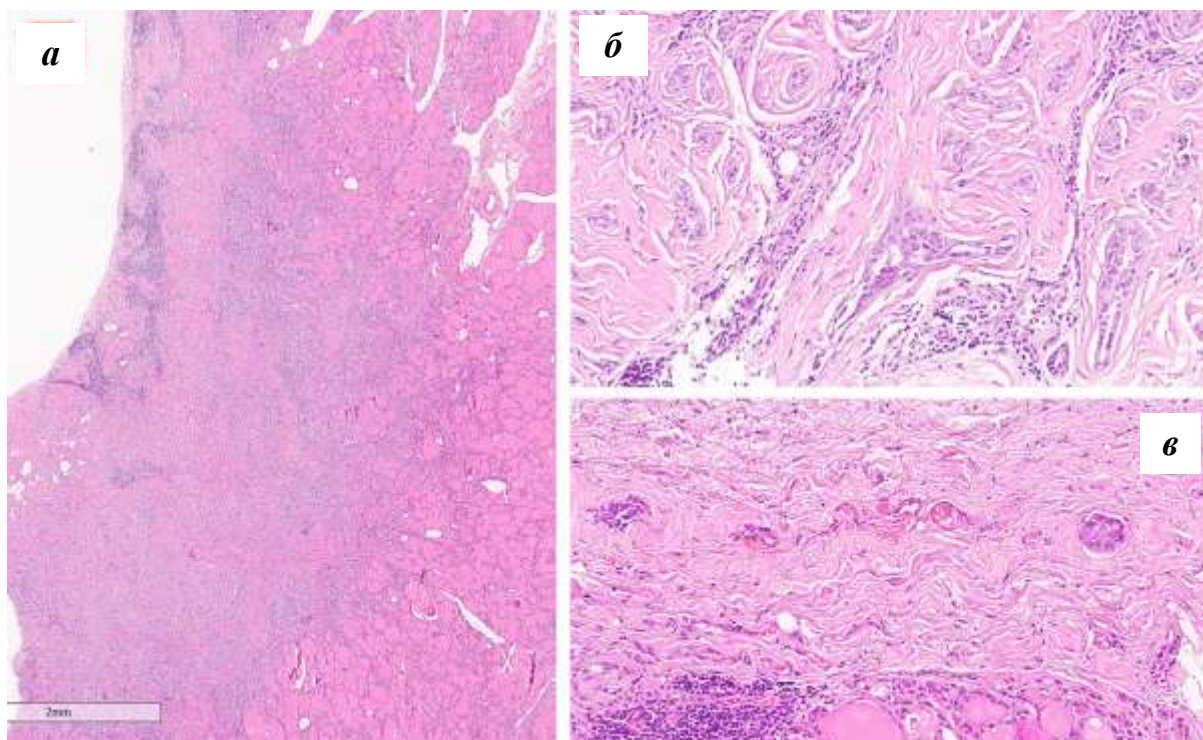


Рис. 93. Папиллярная микрокарцинома, симулирующая метастаз в щитовидную железу: *а* — измененный участок под капсулой щитовидной железы, $\times 10$; *б, в* — детали предыдущего рисунка, $\times 180$ (соединительная ткань разрастается концентрически вокруг желези- стых структур, опухолевые эмболы в просвете лимфатических сосудов). Гематоксилин и эозин

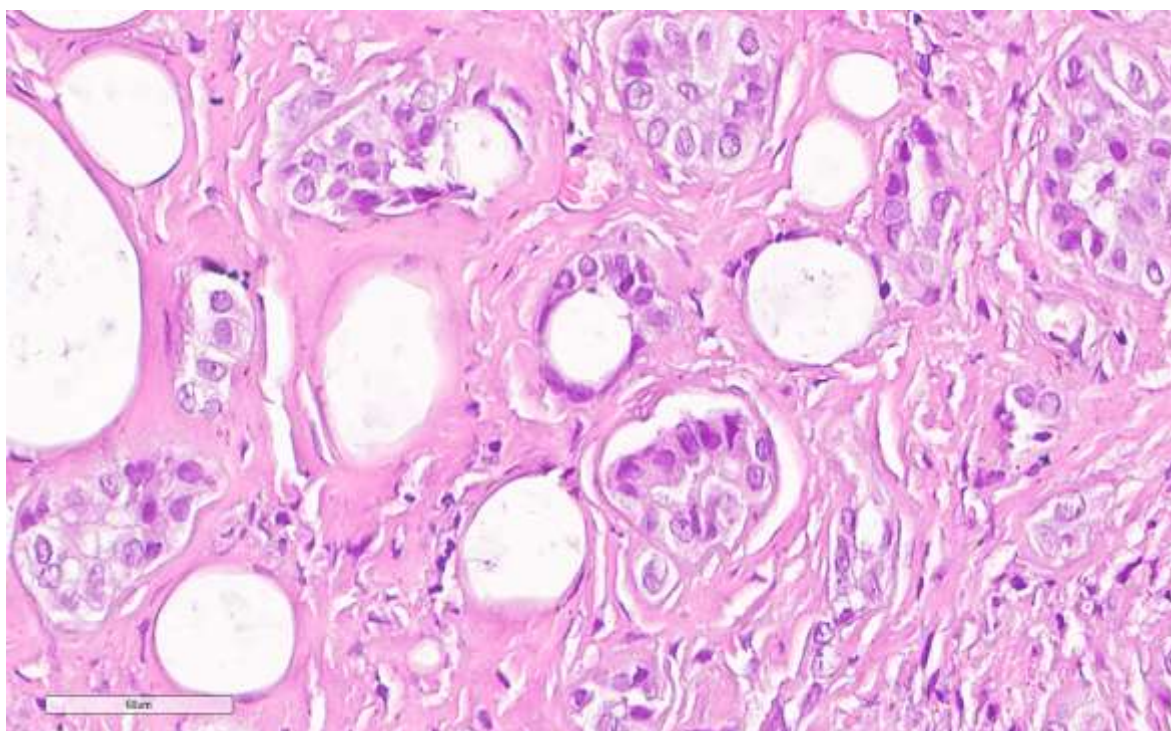


Рис. 94. Тот же пациент. В опухолевых элементах, окруженных концентрическими раз- растаниями соединительной ткани, определяются ядерные изменения, характерные для папиллярного рака щитовидной железы. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

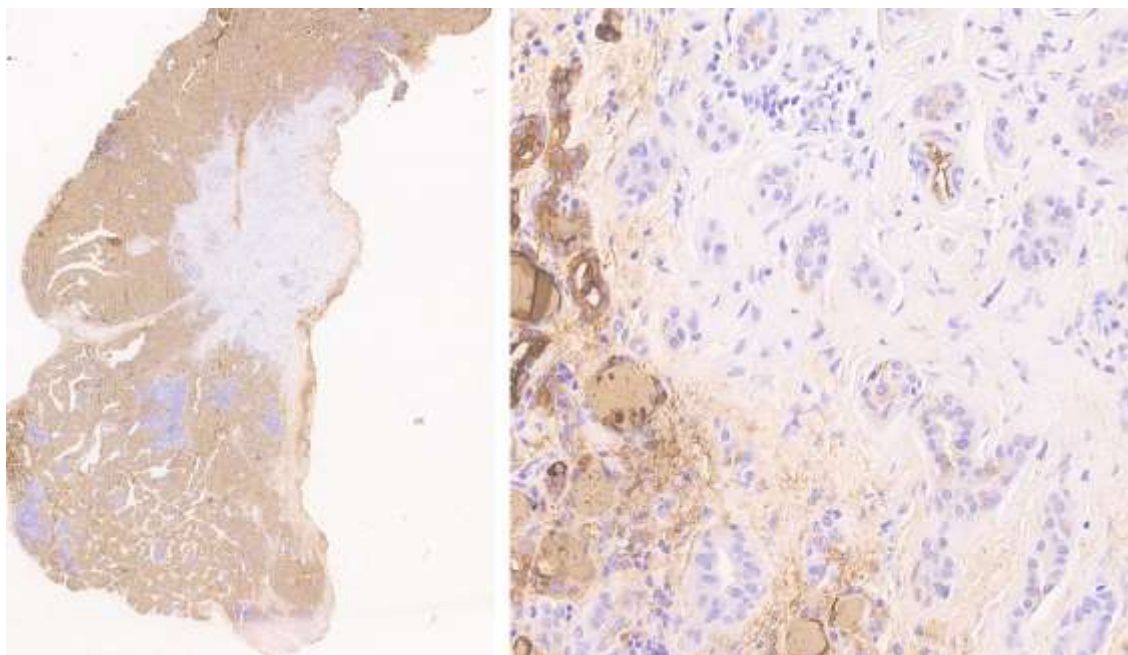


Рис. 95. Тот же пациент. Слабо позитивная реакция с антителом к тиреоглобулину (клон 1D4), малое и большое увеличение

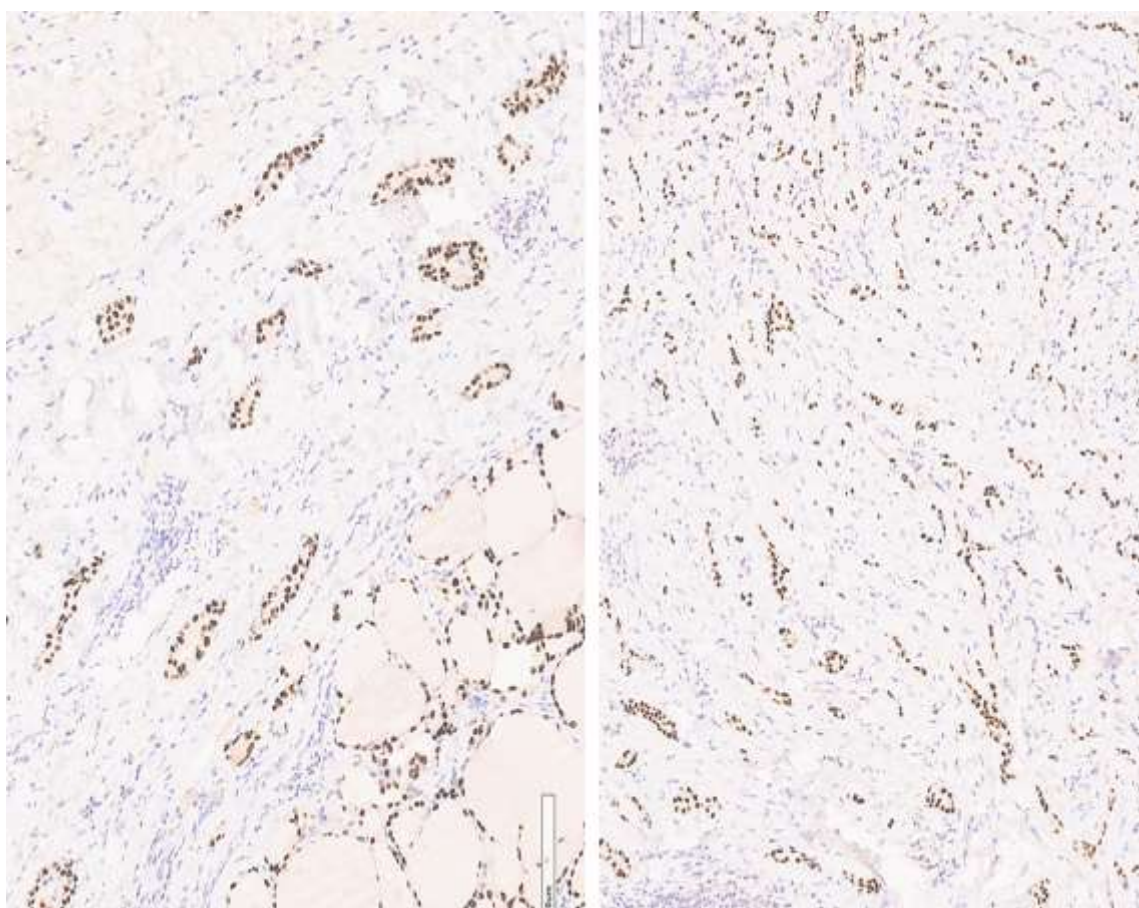


Рис. 96. Тот же пациент. Первичная опухоль по характеру роста имитирует метастатические разрастания инвазивной карциномы молочной железы. Диффузная сильная реакция с антителом TTF1 (clone SPT24), $\times 125$

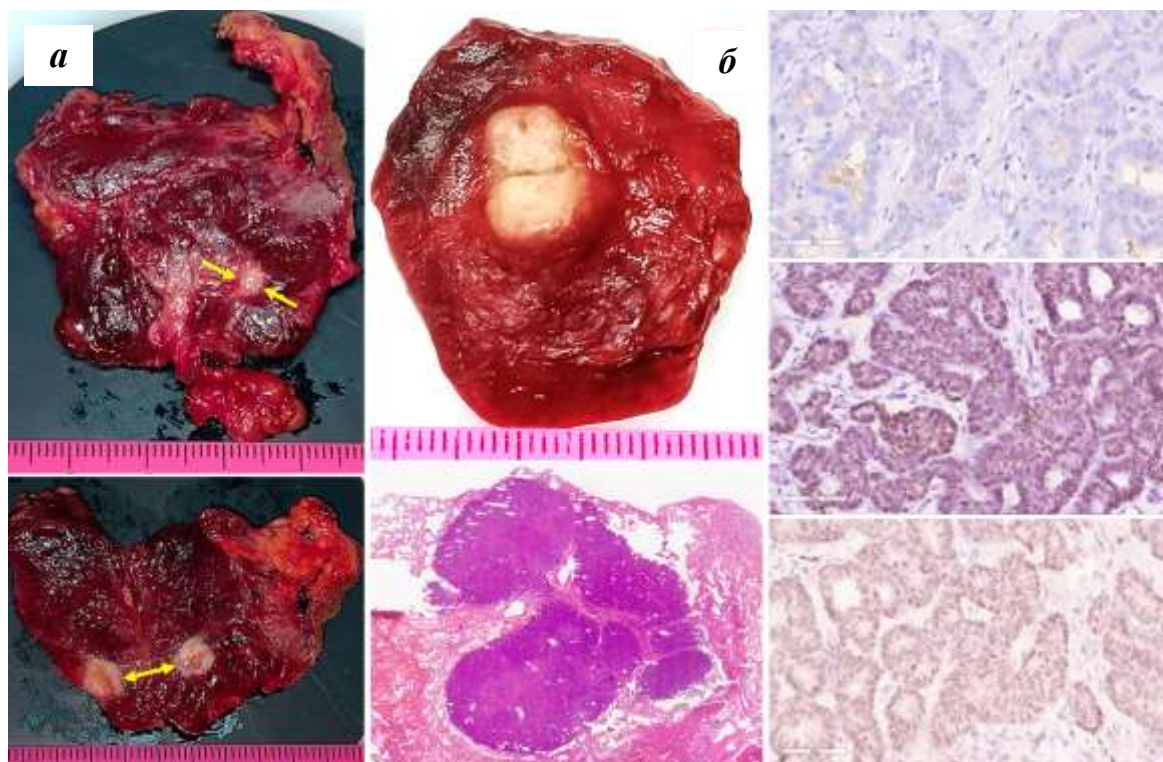


Рис. 97. Папиллярная микрокарцинома с метастазами в легких:
а — узел локализован под капсулой задней поверхности (стрелки, сверху — до разреза, снизу — на разрезе); *б* — метастатический узел в легком (вверху — нативный препарат, снизу — микропрепарат, гематоксилин и эозин, $\times 5$; правая колонка — результаты иммуногистохимического исследования клеток опухоли в метастазах: верх — реакция с антителом тиреоглобулин, клон 1D4; в середине — реакция с антителом TTF1 (clone SPT24); снизу — реакция с антителом PAX8, clone EP331)

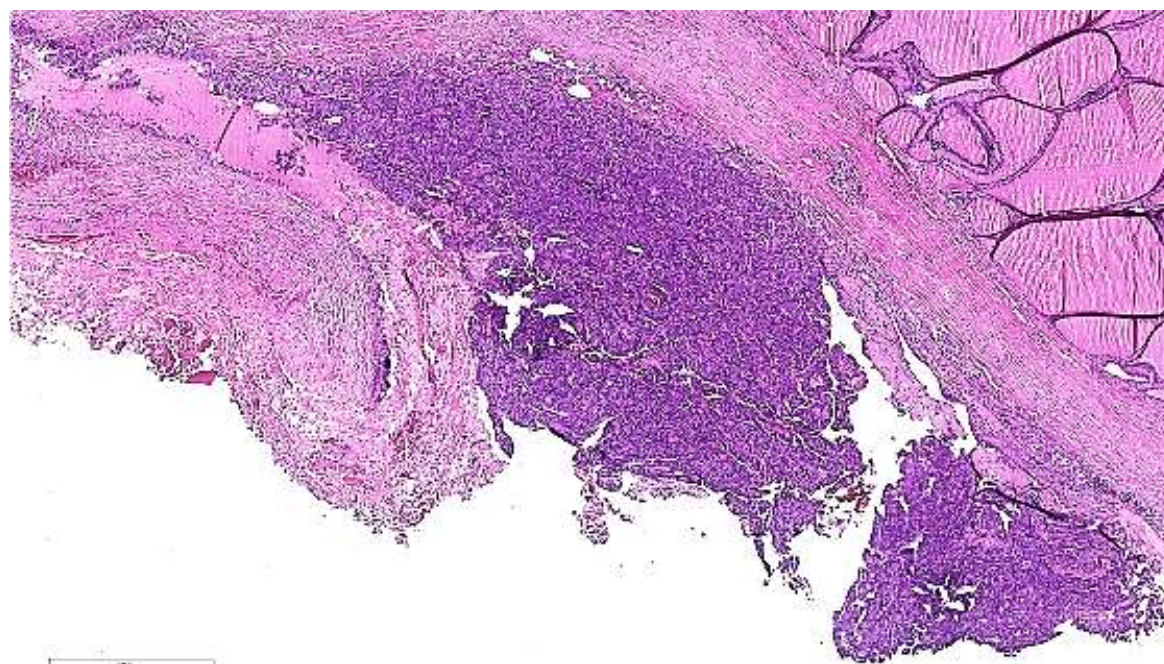


Рис. 98. Папиллярная микрокарцинома, «агрессивный» фенотип. Инкапсулированный узел, рост на фоне зуба. Гематоксилин и эозин, $\times 3$

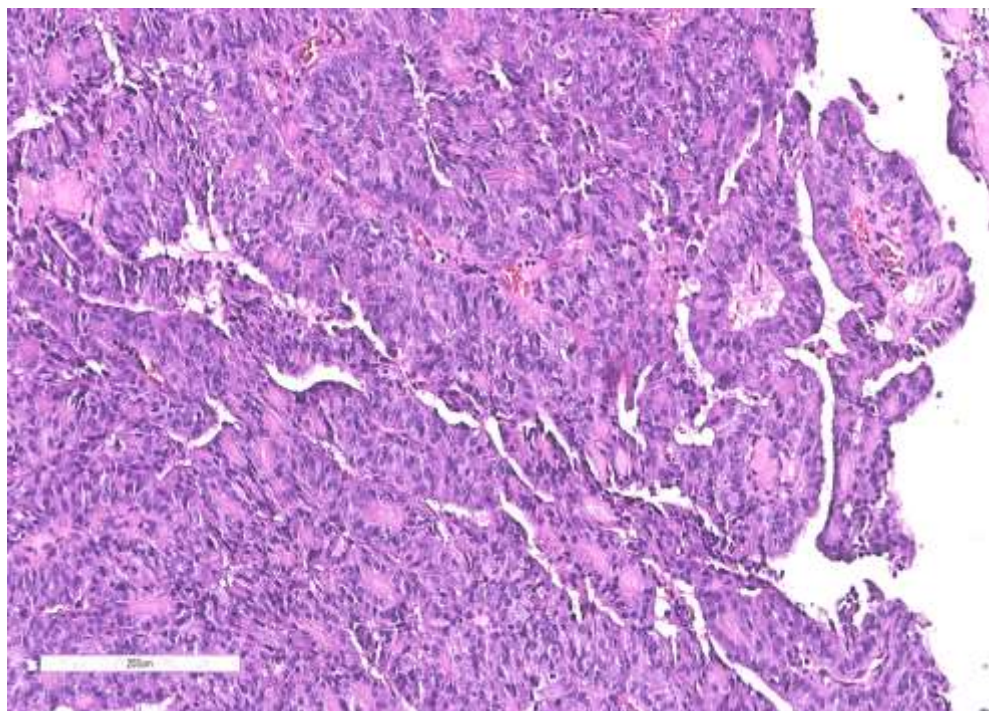


Рис. 99. Деталь предыдущего рисунка. Папиллярные структуры. Гематоксилин и эозин, $\times 150$

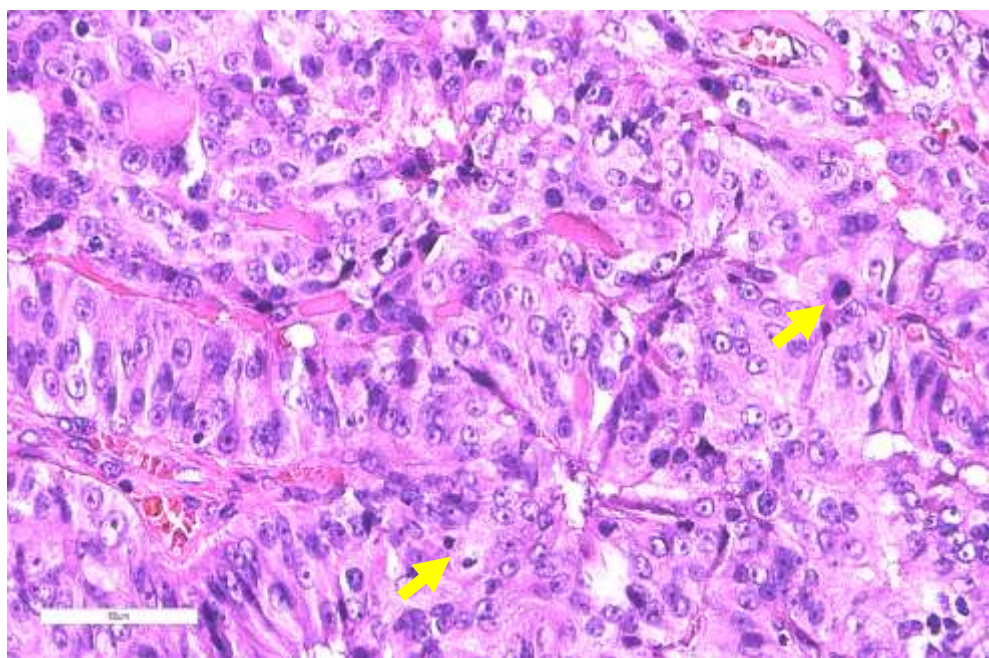


Рис. 100. Деталь предыдущего рисунка. Онкоцитарное строение опухоли, повышенная митотическая активность (стрелки). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

Онкоцитарный вариант папиллярного рака (8342/3) диагностируется в том случае, если опухоль представлена типичной папиллярно-фолликулярной архитектурой, классическими ядерными признаками и выраженной цитоплазмой, ярко окрашенной эозином. Как правило, карцинома этого вида обнаруживается на фоне аутоиммунного тиреоидита, поэтому

в строме сосочков часто отмечается мононуклеарная инфильтрация с примесью пенистых макрофагов, что в совокупности с архитектоникой и клеточными изменениями в точности воспроизводит опухоль Warthin слюнных желез (отсюда еще одно название — Warthin-подобный вариант папиллярного рака).

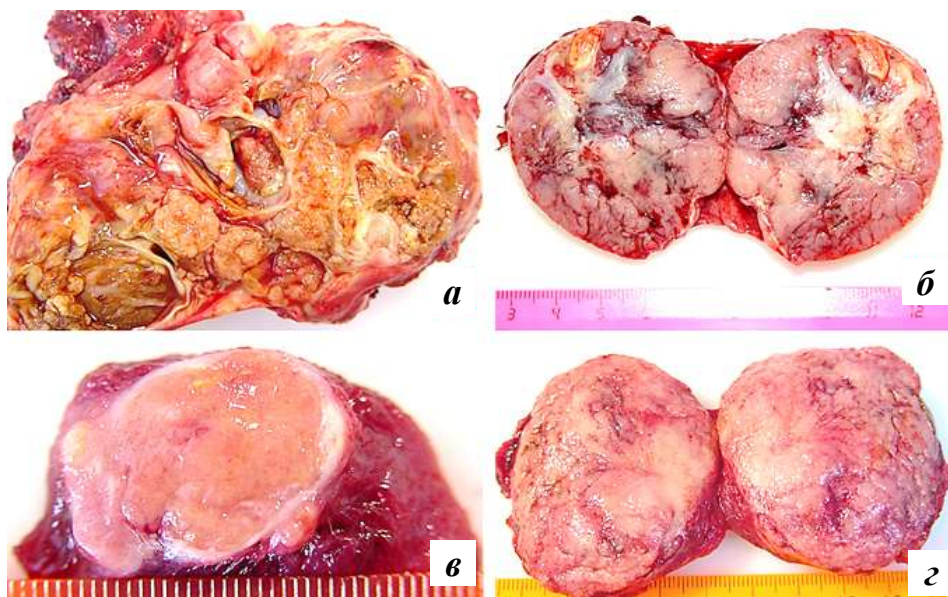


Рис. 101. Онкоцитарный вариант папиллярного рака. По макроскопическим характеристикам не имеет отличий от ранее описанных разновидностей. Кистозно-папиллярный (*а*), инкапсулированный (*б* — с фиброзным центром; *в* — с прорастанием за пределы капсулы опухолевого узла), дольчатый (*г* — мясистый) вид на разрезе

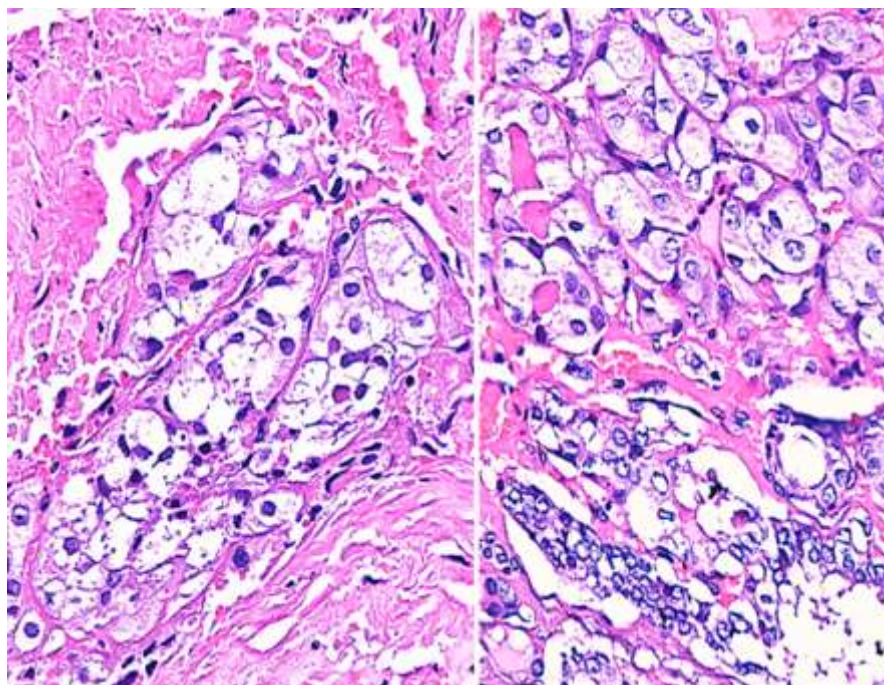


Рис. 102. Папиллярный рак из онкоцитов (слева — эмбол в просвете сосуда капсулы; справа — несколько железистых комплексов с типичными ядерными изменениями обнаружены по периферии опухолевого узла). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

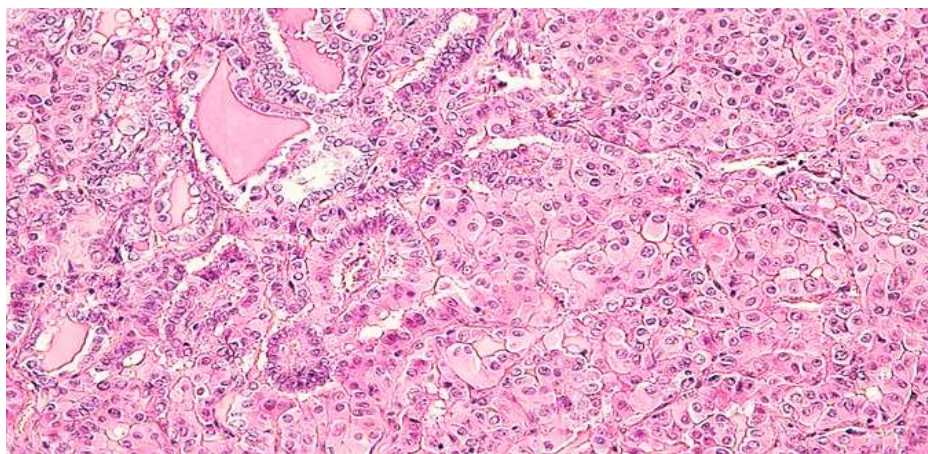


Рис. 103. Онкоцитарный вариант папиллярного рака с фокусами фолликулярного варианта (вверху слева) и обширными участками солидного строения. Гематоксилин и эозин, $\times 200$

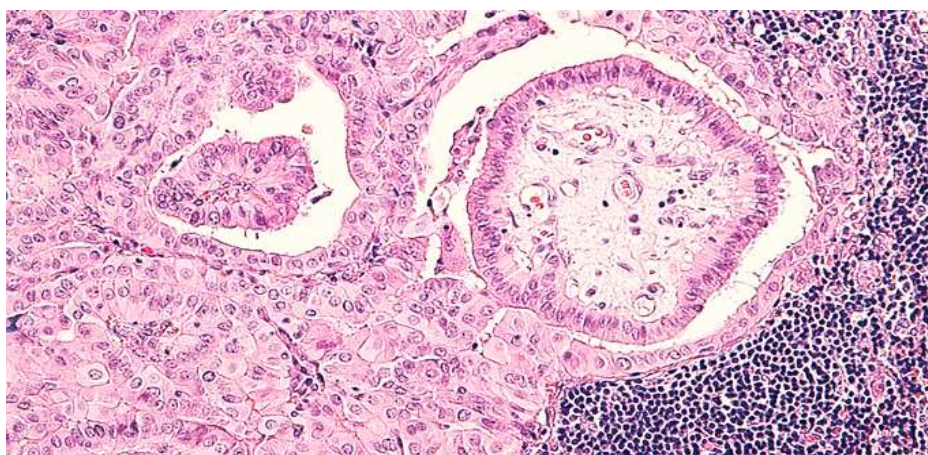


Рис. 104. Тот же пациент. В лимфатических узлах метастазы карциномы исключительно онкоцитарного клеточного состава. Гематоксилин и эозин, $\times 200$

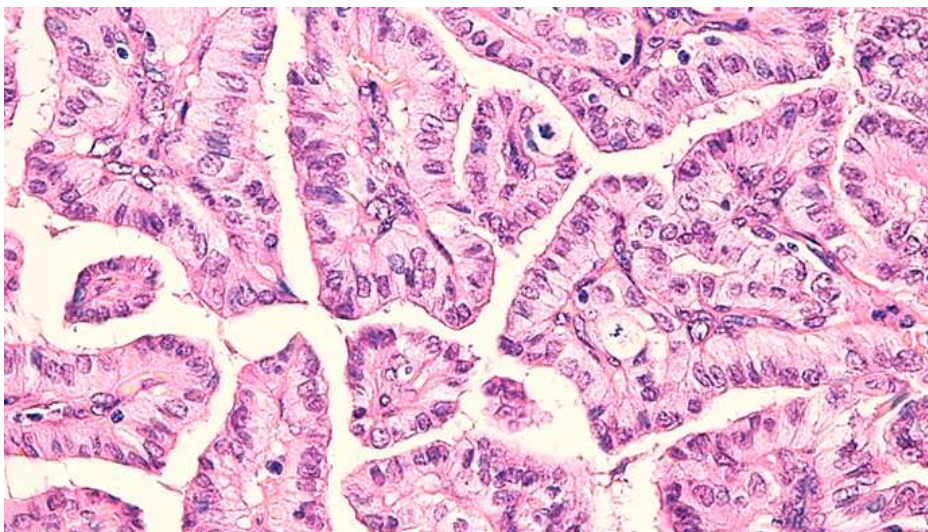


Рис. 105. Высококлеточный вариант диагностируется, когда не менее 30 % онкоцитарных клеток имеют призматическую форму. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

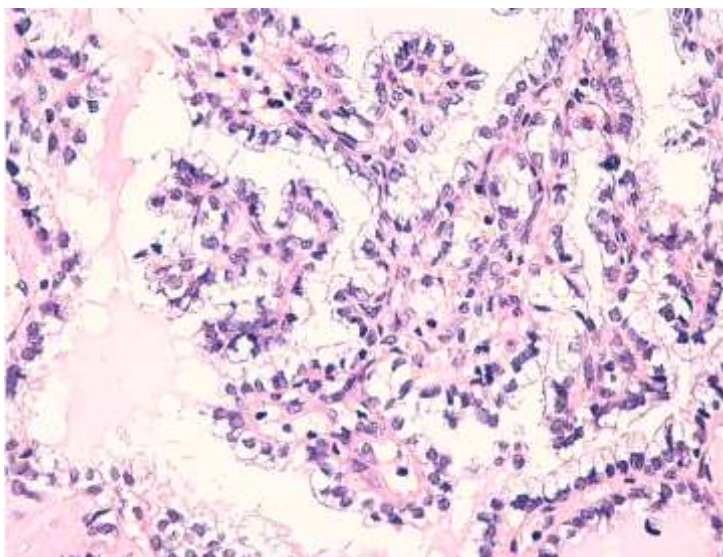


Рис. 106. Светлоклеточная («секреторная») разновидность онкоцитарного варианта папиллярного рака. «Высокие» (призматические) опухолевые клетки с ядерно-цитоплазматическим соотношением 1 : 2 (1 : 3). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

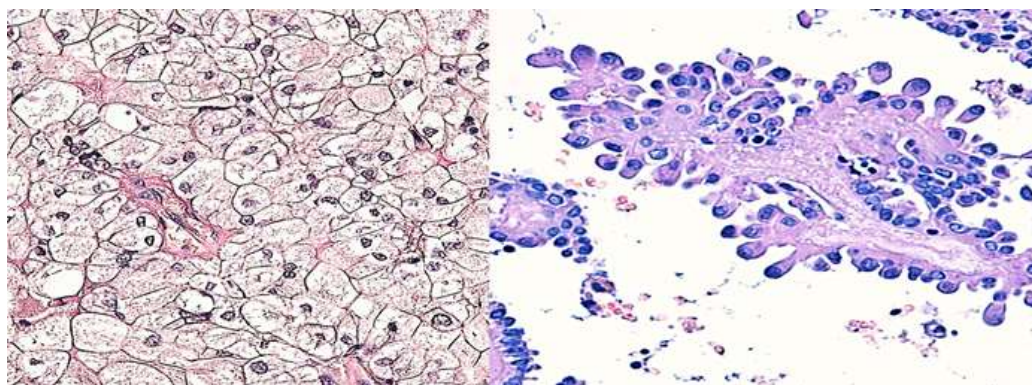


Рис. 107. Светлоклеточные разновидности онкоцитарного варианта папиллярного рака. Слева — солидные структуры из светлых клеток с оптически прозрачной цитоплазмой, справа — клетки напоминают шляпки гвоздей. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

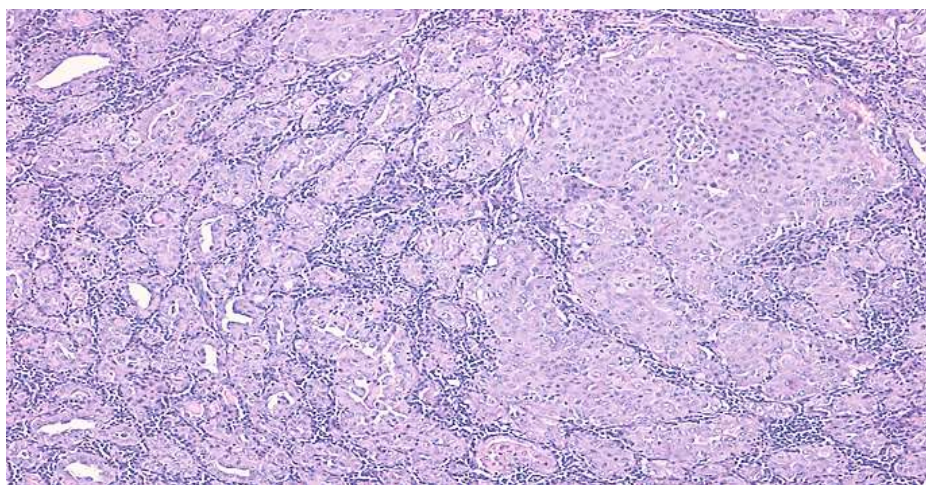


Рис. 108. Онкоцитарный вариант папиллярного рака, фолликулярно-солидная архитектура, выраженная лимфоидная инфильтрация стромы опухоли. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

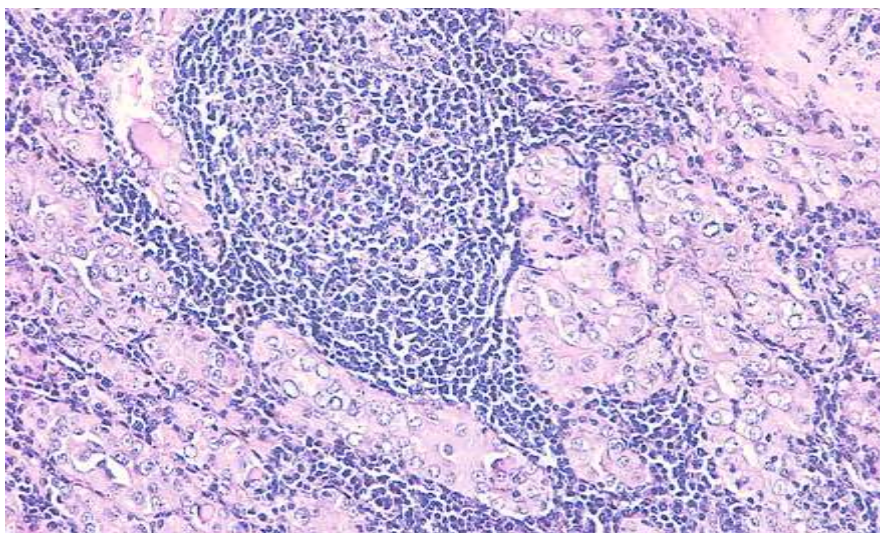


Рис. 109. Тот же пациент. Лимфоидные элементы стромы формируют фолликулоподобные структуры. Гематоксилин и эозин, $\times 200$

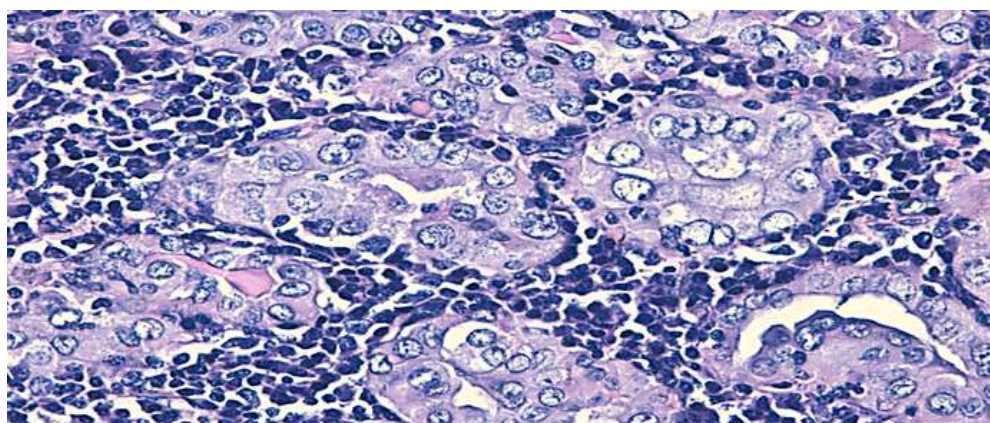


Рис. 110. Деталь предыдущего микропрепарата. Ядерные изменения в онкоцитах позволяют диагностировать папиллярный рак. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

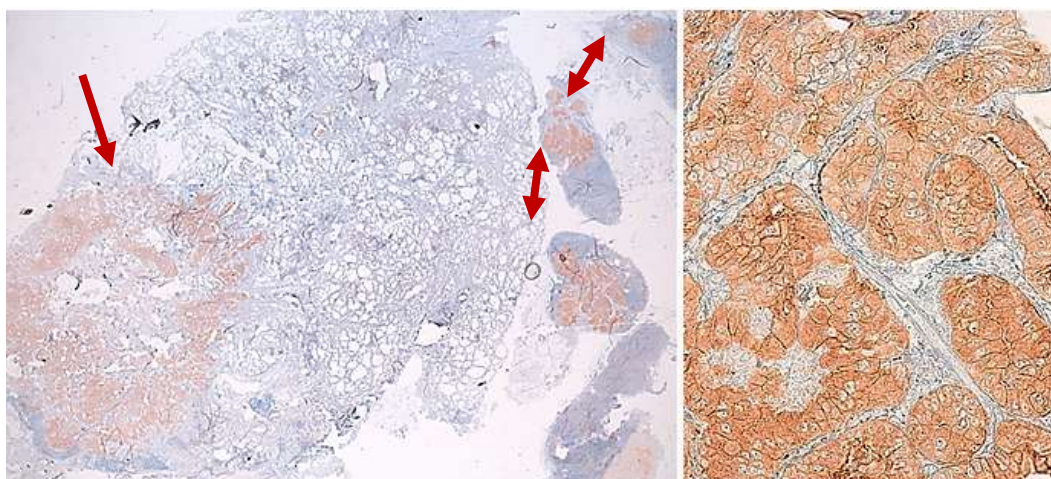


Рис. 111. Онкоцитарный вариант папиллярного рака с метастазами в лимфатических узлах, мутация $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$ (слева — опухоль обозначена стрелкой, метастазы в лимфатических узлах — двойными стрелками, $\times 10$; справа — диффузное сильное цитоплазматическое и мембранозное окрашивание, клон VE1, $\times 400$)

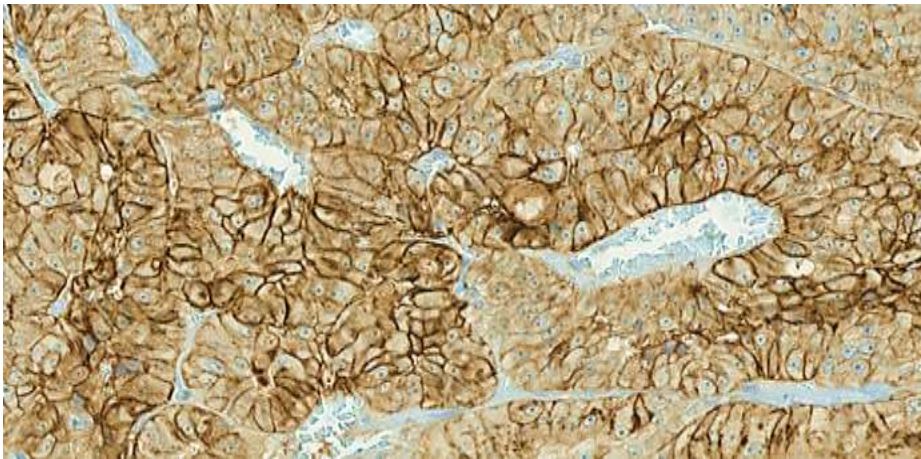


Рис. 112. Тот же пациент: диффузное сильное цитоплазматическое и мембранозное окрашивание с антителом PD-L1 (клон SP263), $\times 400$

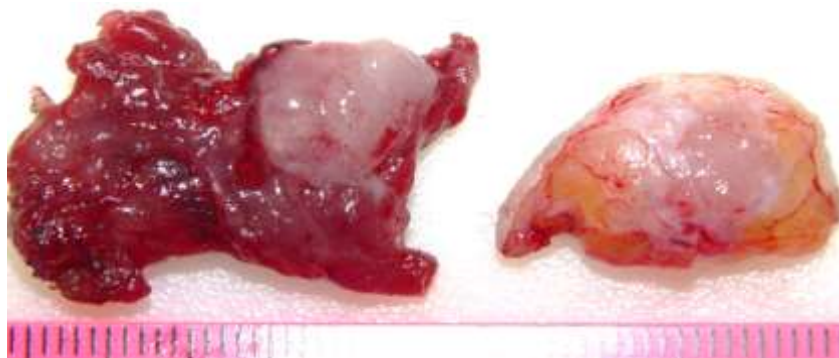


Рис. 113. Тот же пациент, рецидив онкоцитарного варианта папиллярного рака в мышечной ткани (слева) и коже (справа)

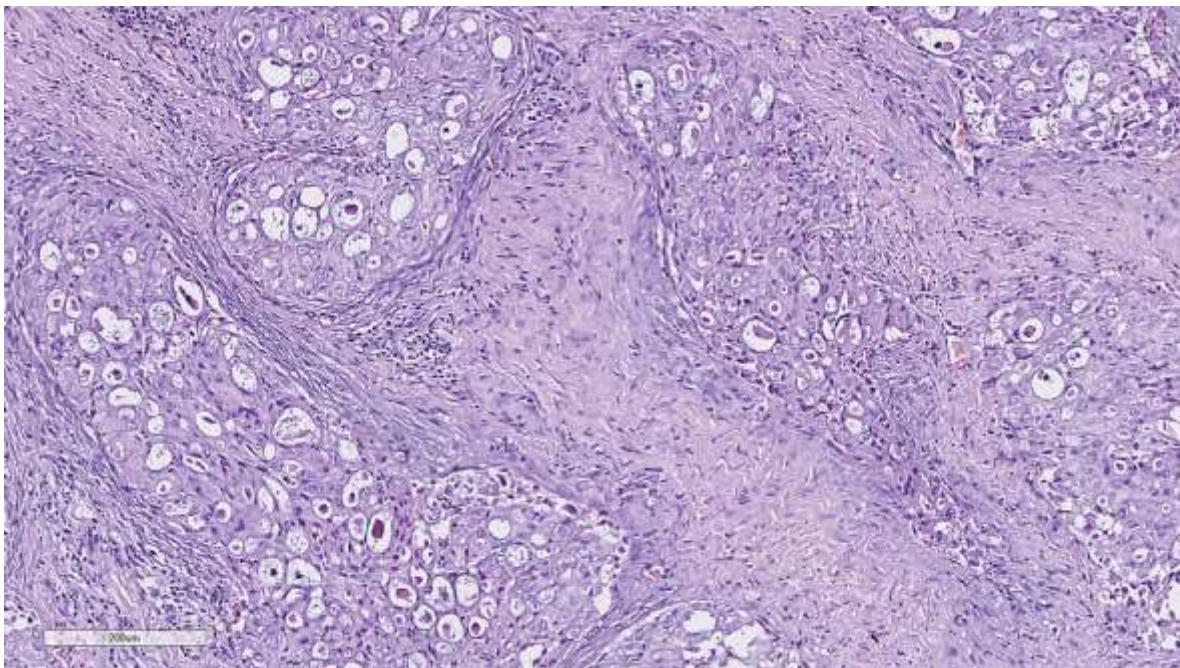


Рис. 114. Тот же пациент. Крибриформная архитектура рецидивной опухоли. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

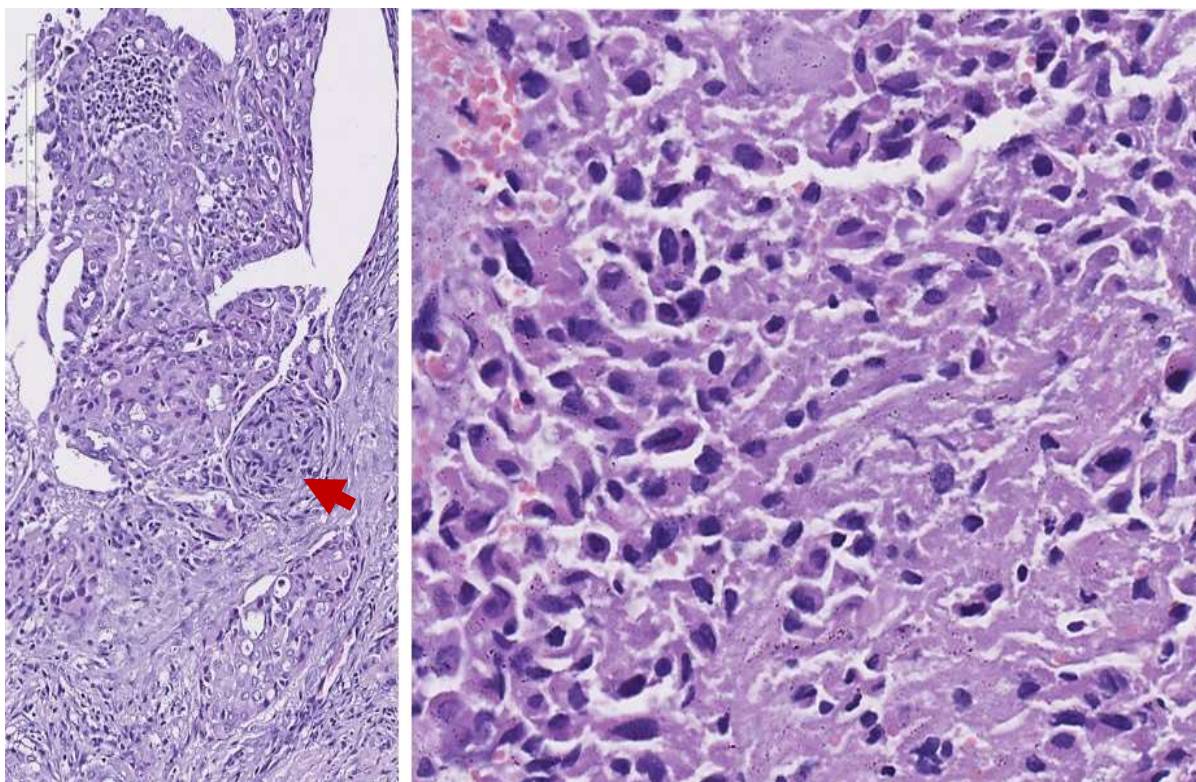


Рис. 115. Фрагмент предыдущего рисунка: обнаружены участки Warthin-подобной папиллярной карциномы и структуры по типу морулы (стрелка), ×200; мелкие фокусы коагуляционного некроза, ×400. Гематоксилин и эозин

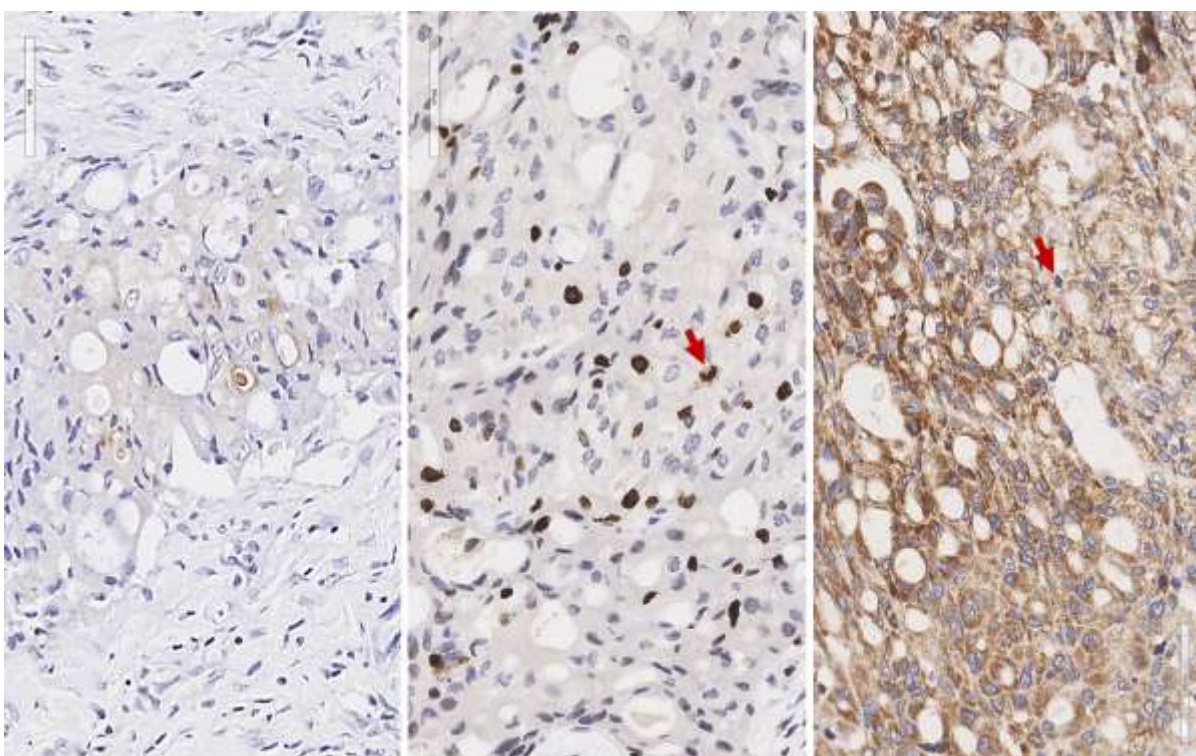


Рис. 116. Тот же пациент, сниженная продукция тиреоглобулина (клон 1D4), но повышенная митотическая активность (стрелки) видна на препаратах, окрашенных ki-67, clone MM1 и BRAF^{V600E} (PathnSitu), ×400

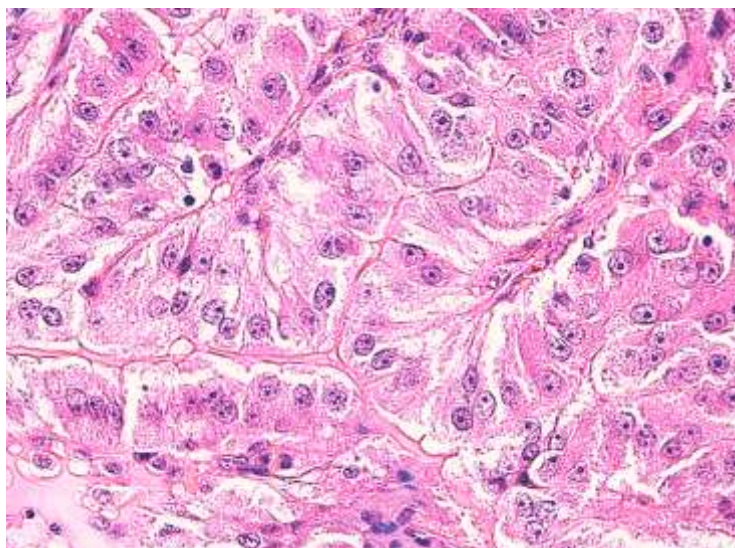


Рис. 117. Онкоцитарный вариант папиллярного рака, пациент впервые оперирована в 1998 г. Гематоксилин и эозин, ×400

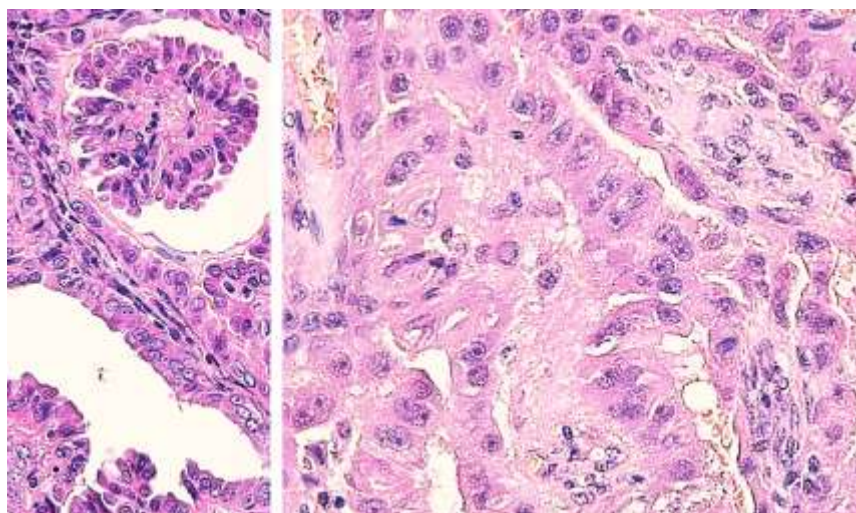


Рис. 118. Тот же пациент, метастазы в лимфатических узлах в 2002 г. (слева) и 2005 г. (справа). Гематоксилин и эозин, ×400

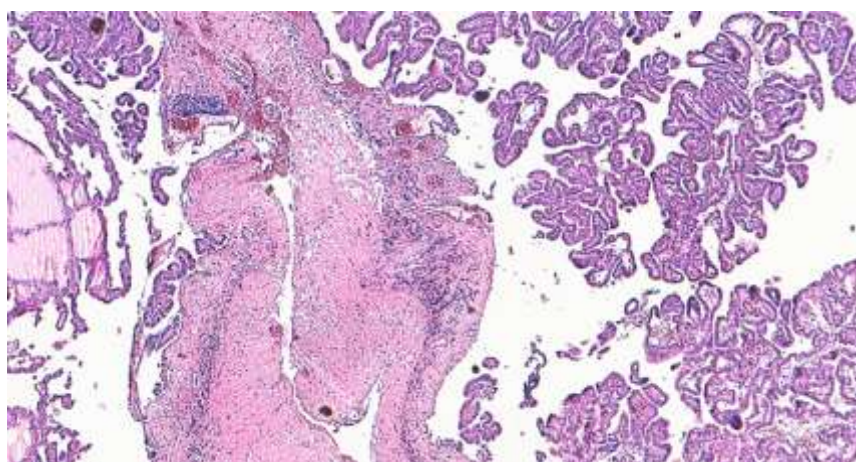


Рис. 119. Тот же пациент, метастазы в мозжечок в 2019 г. Гематоксилин и эозин, ×40

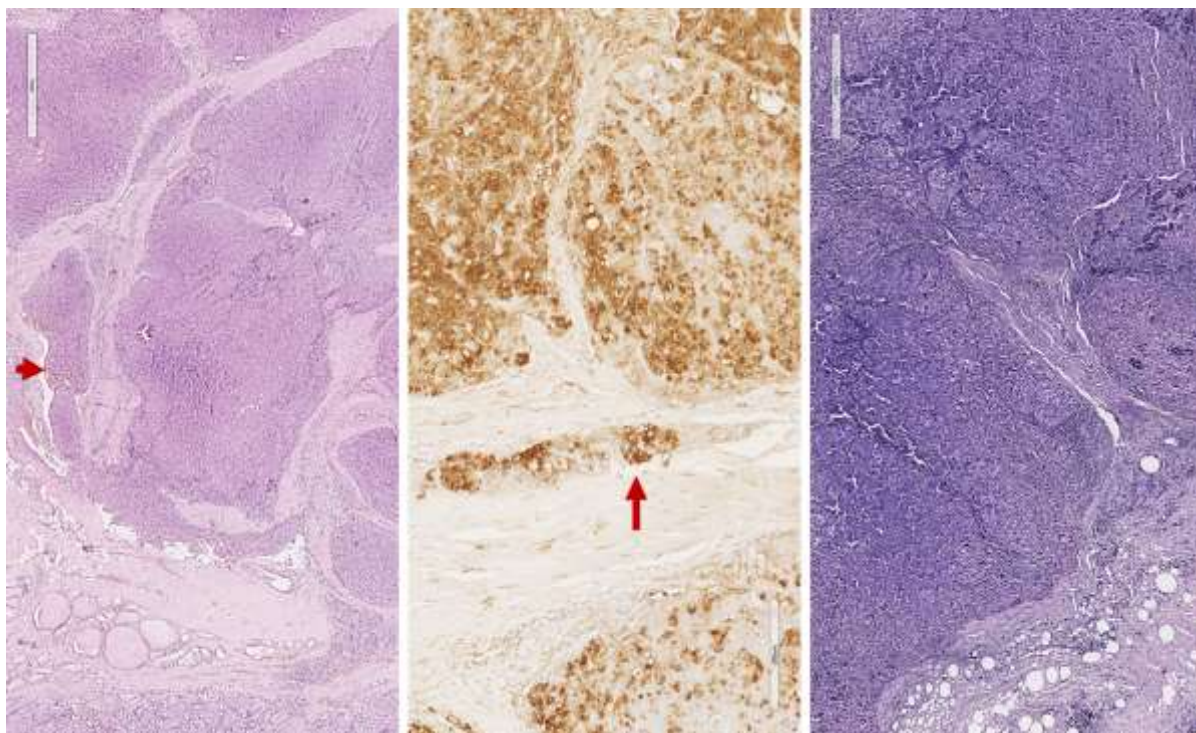


Рис. 120. Пример онкоцитарного варианта папиллярного рака со снижением дифференцировки. Слева — первичная опухоль, оперированная в 2015 г. (инвазия кровеносных сосудов на двух снимках отмечена стрелкой), $\times 20$. В центре — диффузная и сильная экспрессия тиреоглобулина (clone 1D4), $\times 100$. Справа — рецидив в 2017 г., $\times 45$. Слева и справа окраска гематоксилин и эозин

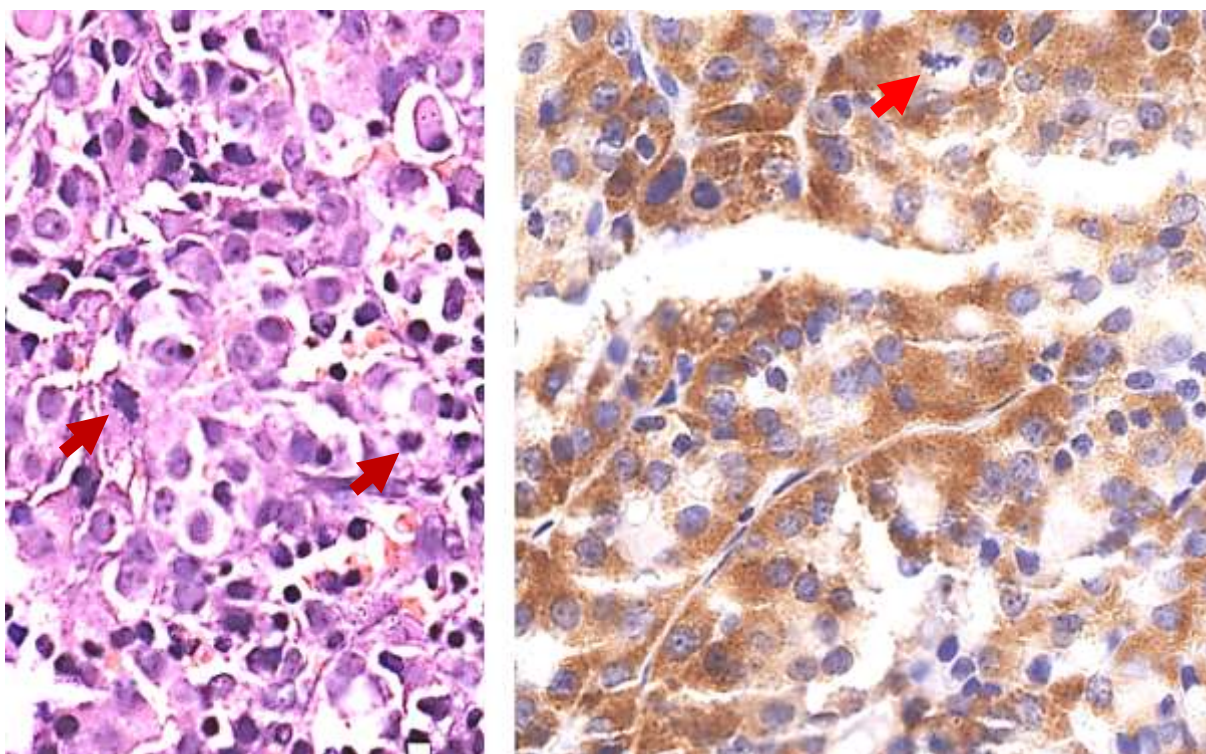


Рис. 121. Тот же пациент, метастазы в легких в 2019 г., стрелками обозначены делящиеся опухолевые клетки, $\times 400$. Окраска гематоксилин (слева) и эозин, BRAF^{V600E} (справа)

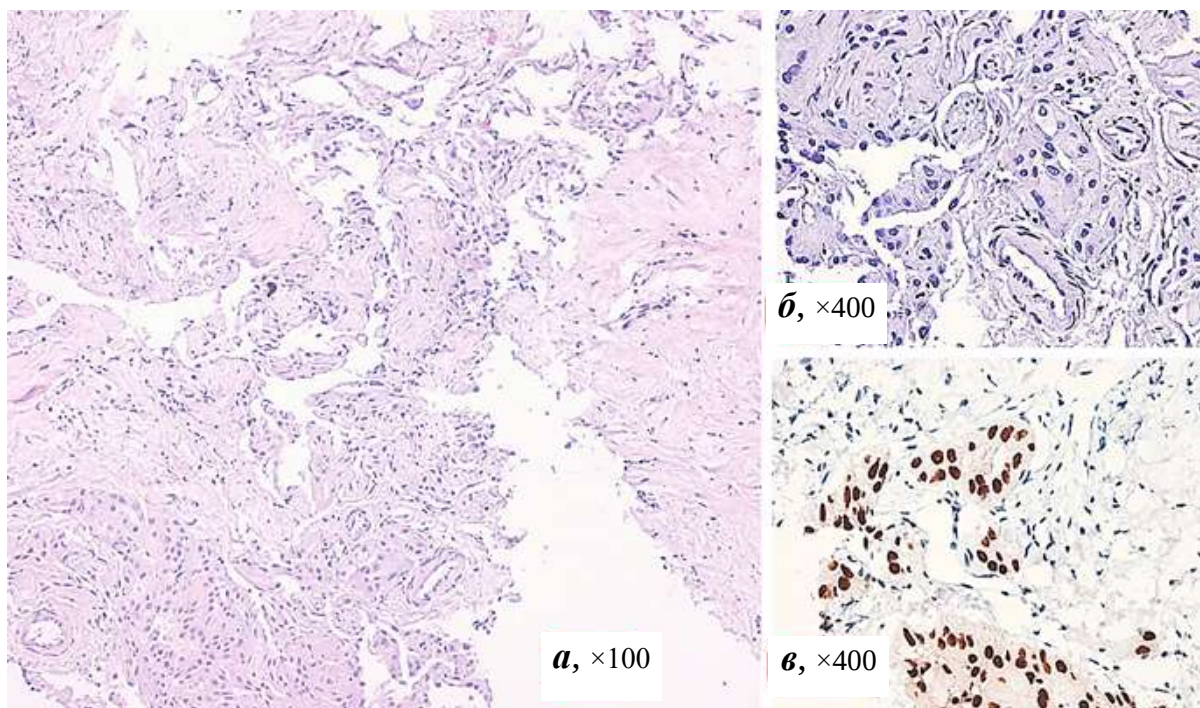


Рис. 122. Папиллярный рак, онкоцитарный вариант. Материал трепанационной биопсии:
a — опухолевые комплексы по краю выраженного фиброза; *б* — периневральный рост;
в — сильное диффузное ядерное окрашивание с антителом TTF-1 (клон SPT24)

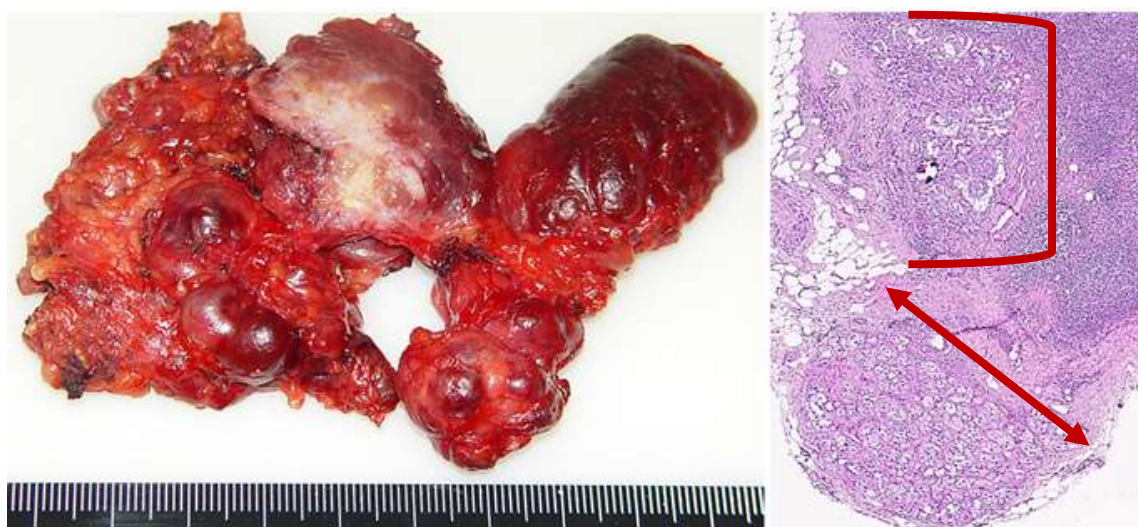


Рис. 123. Тот же пациент, операционный материал. Разрастания опухоли в правой доле щитовидной железы, метастазы в центральных и ипсилатеральных лимфатических узлах. В одном из лимфатических узлов обнаружены метастазы двух видов: классического (скобка) и онкоцитарного (стрелка) строения, гематоксилин и эозин, $\times 50$

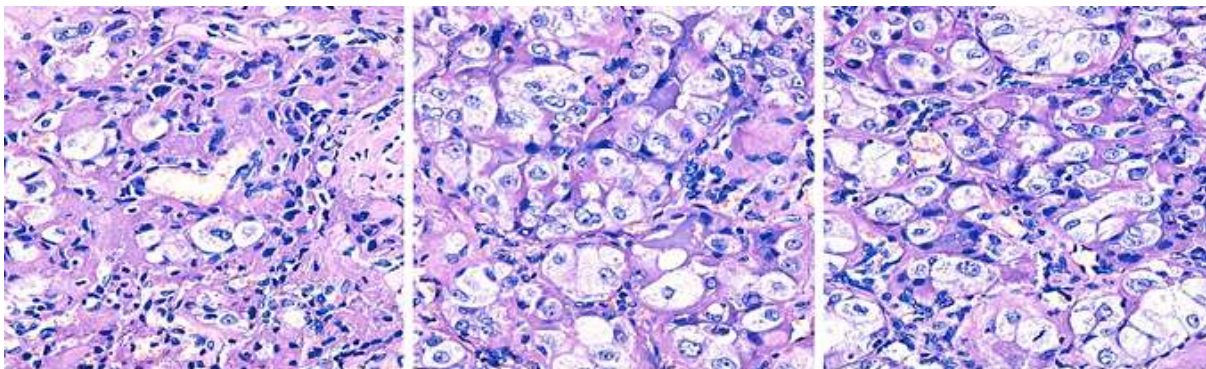


Рис. 124. Деталь предыдущего рисунка. Ядерные изменения в онкоцитарных клетках в метастазе. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

Остальные разновидности папиллярного рака специфичны либо для детского возраста (солидный и диффузно-склеротический), либо для генетически-детерминированных заболеваний (крибриформное строение опухоли у пациентов с аденоматозным полипозом толстой кишки и т. п.). Либо встречаются редко и сопряжены с агрессивным клиническим поведением (столбчатоклеточный вариант, папиллярный рак с участками веретеноклеточного и/или гигантоклеточного строения и т. д.).

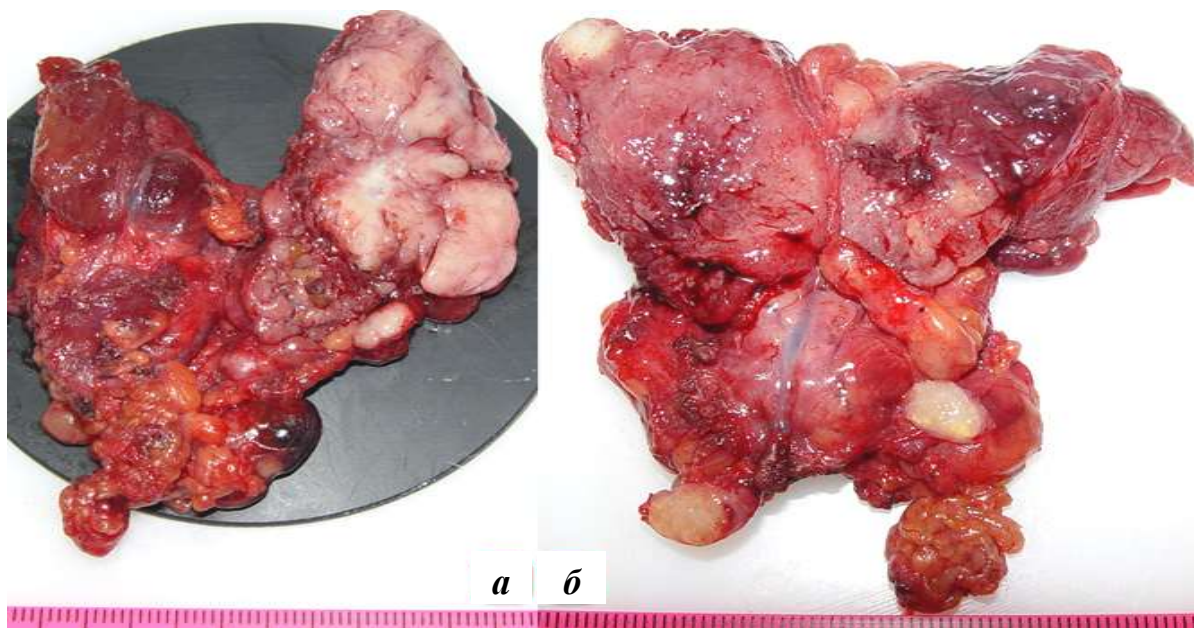


Рис. 125. Пациенты детского возраста (макроскопическая картина). Солидная опухоль субтотально замещает левую долю (а), микрокарцинома солидного вида в верхнем полюсе правой доли с диффузной внутрижелезистой диссеминацией в обеих долях (б). У обоих пациентов в центральной жировой клетчатке видны лимфатические узлы с метастазами также солидного строения



Рис. 126. Папиллярный рак сосочкового вида у ребенка (макропрепарат) наблюдается довольно редко. Микрочемтастаз в лимфатическом узле сочетает все три характерные для папиллярной карциномы варианта архитектуры: солидную, папиллярную и фолликулярную. Гематоксилин и эозин, $\times 170$

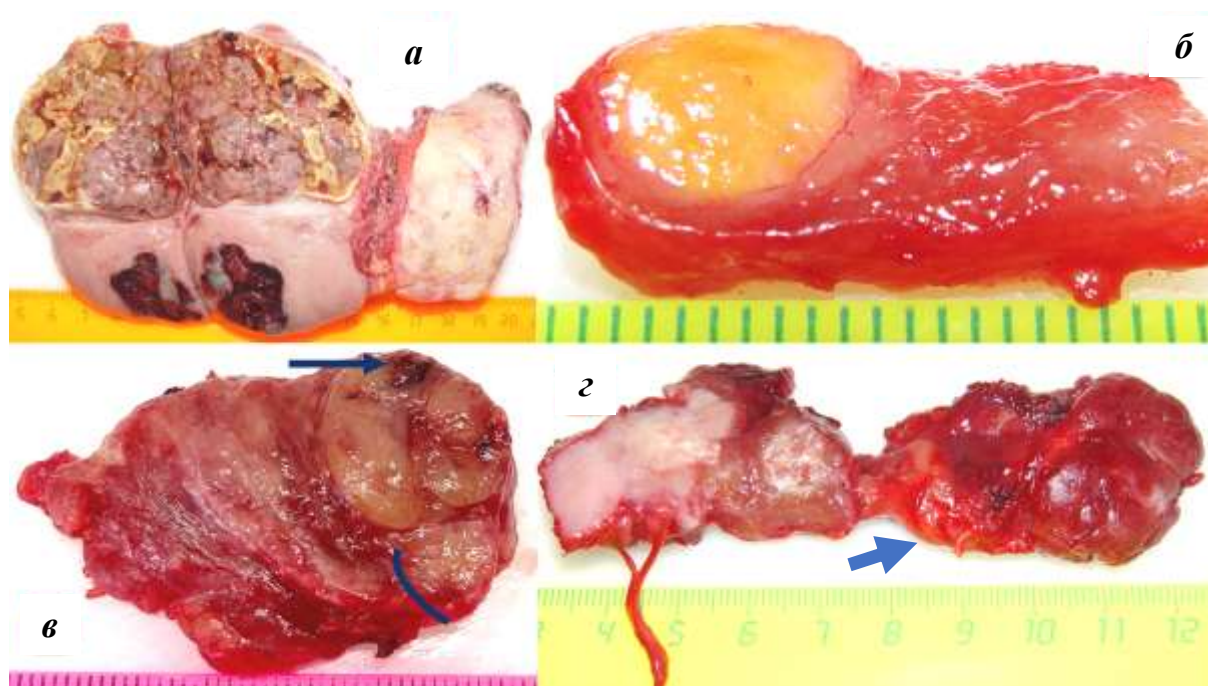


Рис. 127. Силидный вариант папиллярного рака, макроскопическая характеристика: *а* — нижняя часть узла (салидный вариант) представлена розовой мясистой тканью, в центре образования — постпункционные кровоизлияния, ткань перешейка также инфильтрирована опухолью; в верхней части узла опухоль имеет папиллярную архитектуру, видны желтоватые участки некроза; *б* — из-за отсутствия коллоида опухоль на разрезе выглядит желтоватой; *в* — микрокарцинома (отмечена дугой) и фолликулярная аденома могут иметь схожий вид (на стрелке — след от пункционной биопсии); *г* — экстракапслярное распространение на питающие сосуды (правая доля) и возвратный нерв (левая доля, стрелка)

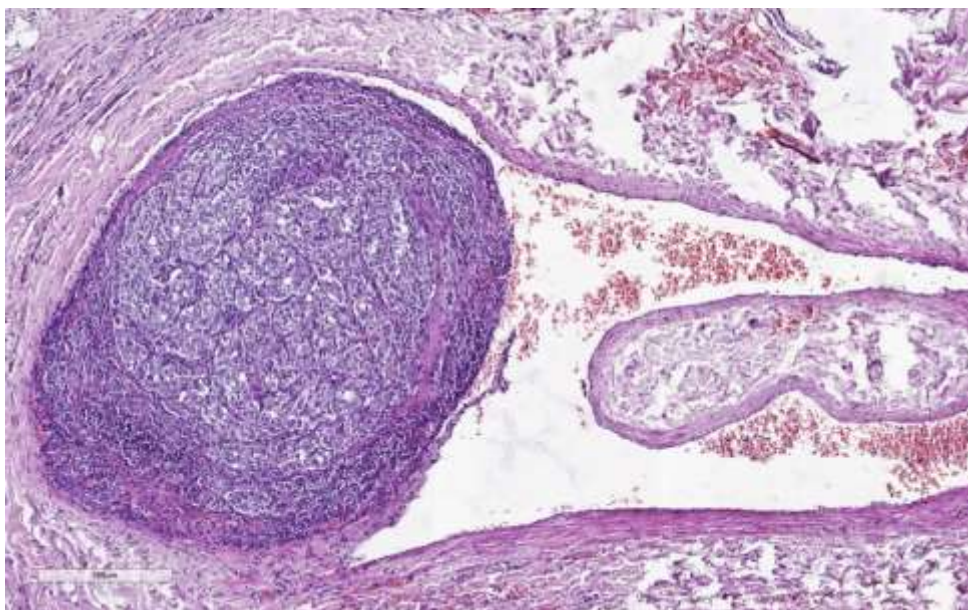


Рис. 128. Солидный вариант папиллярного рака, ангиоинвазия, $\times 70$. Гематоксилин и эозин

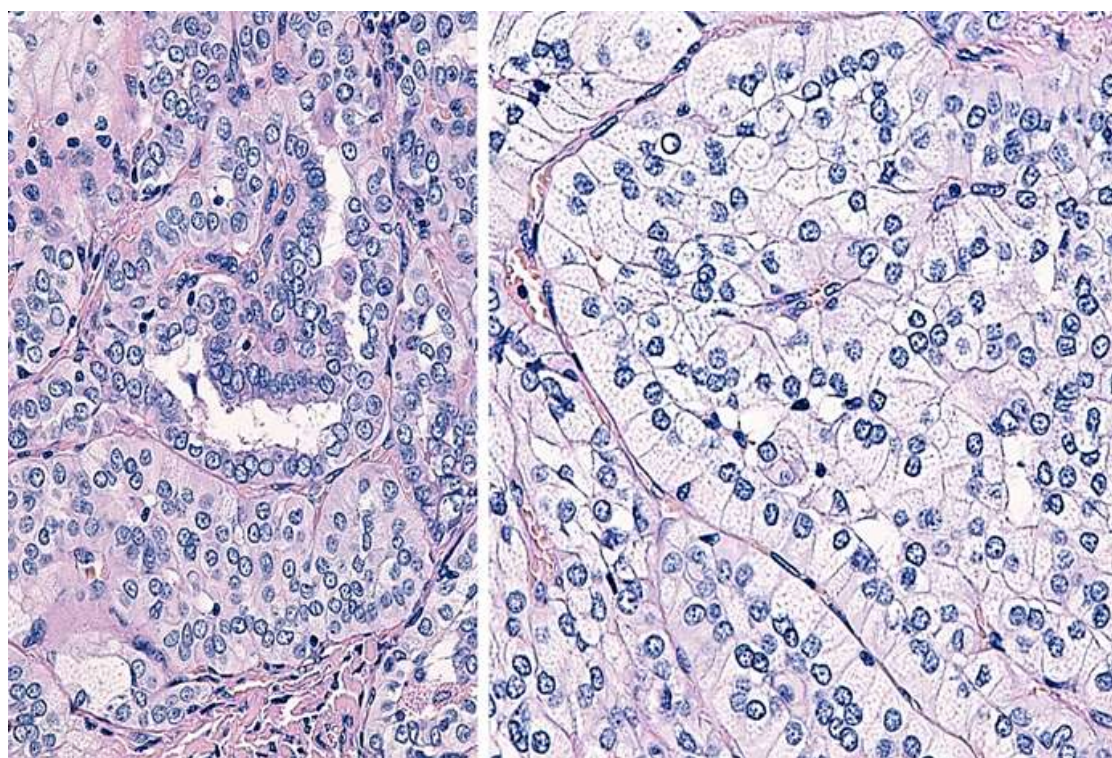


Рис. 129. Формирование солидных структур (слева, $\times 100$), возникновение «инсулярных» (по типу островков Лангерганса) участков, «высококлеточных» по составу, $\times 200$. Гематоксилин и эозин

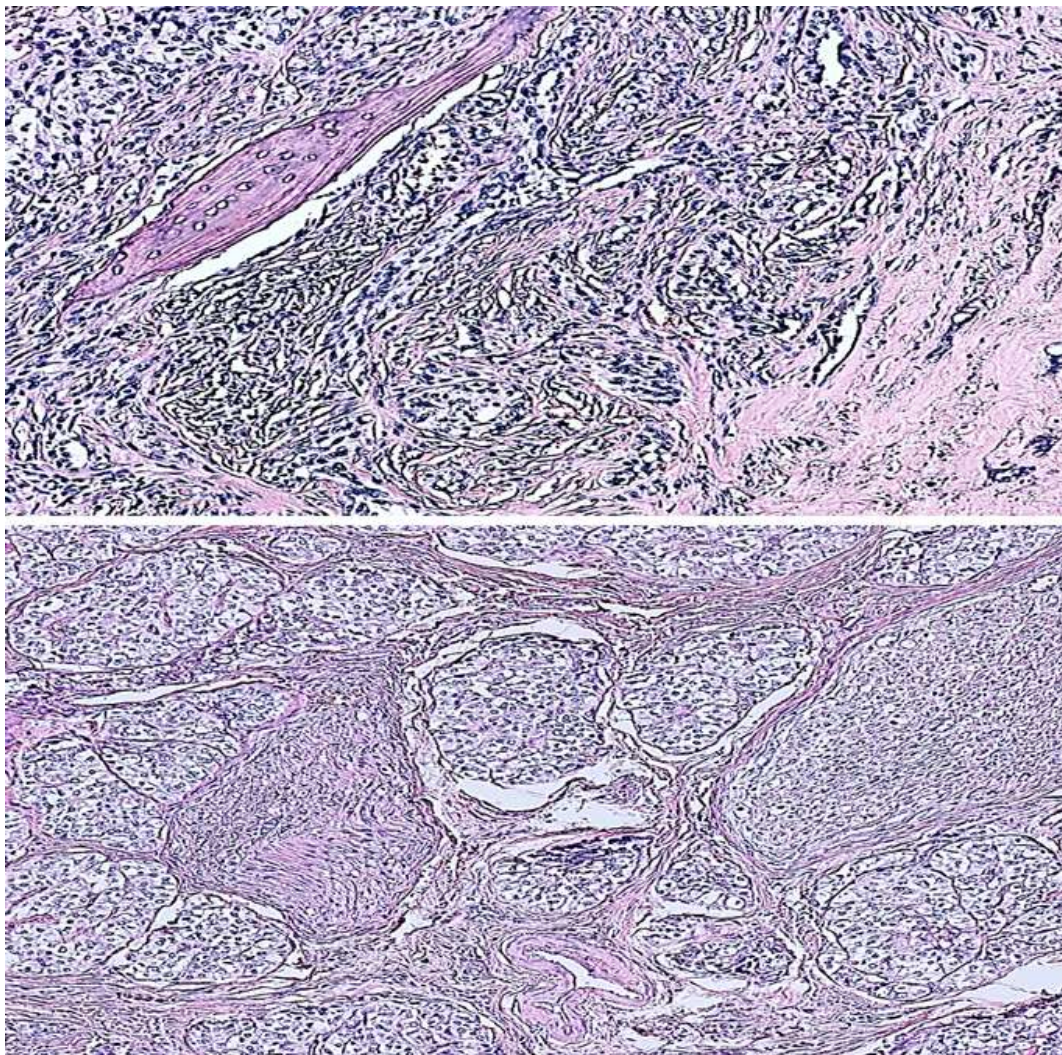


Рис. 130. Солидный вариант папиллярного рака, метастаз в кость (верх) и врастание в крупный нервный ствол (стрелки). Гематоксилин и эозин, $\times 100$

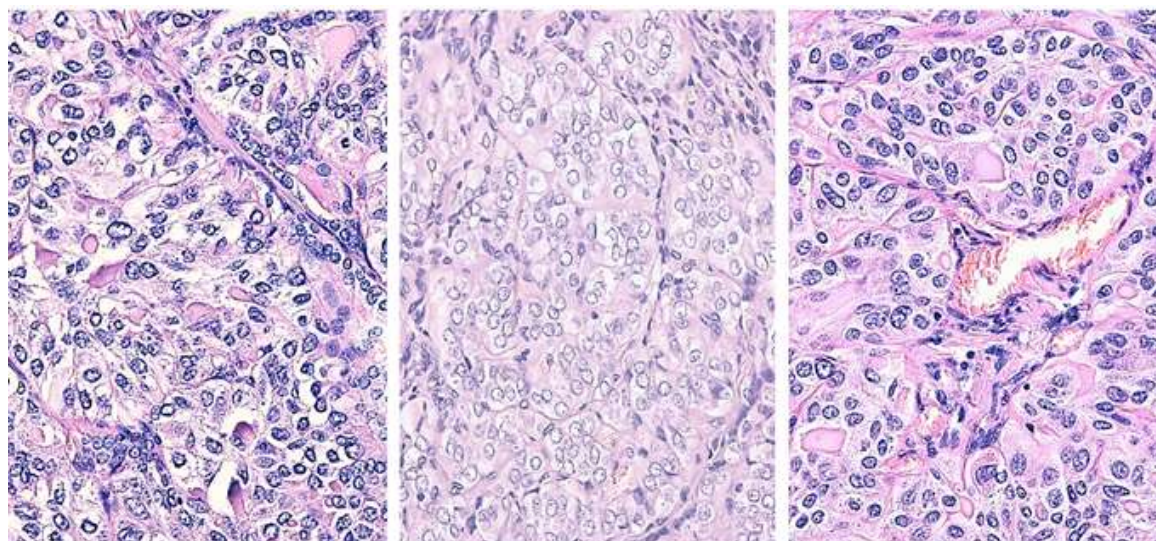


Рис. 131. Варианты архитектоники: микрофолликулярный-солидный (слева), альвеолярно-трабекулярный (центр), перичеситарный (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

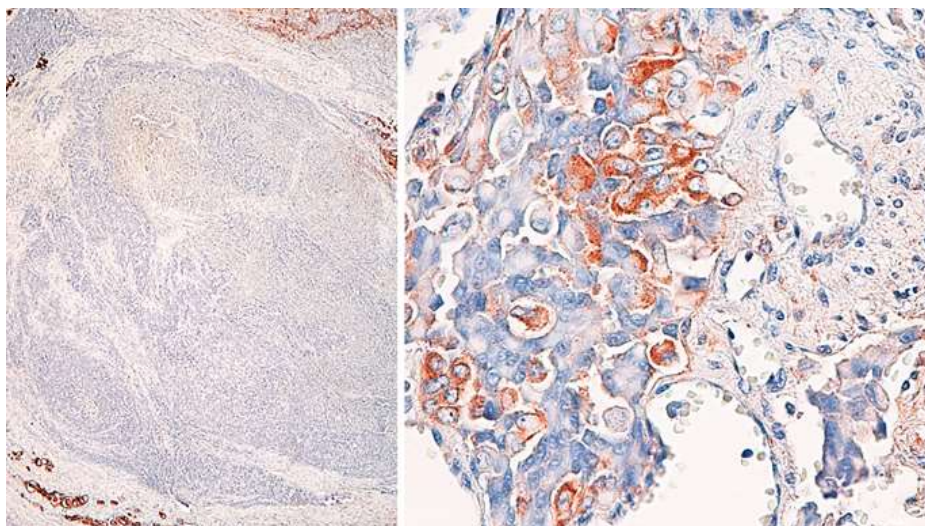


Рис. 132. Солидный вариант папиллярного рака у взрослых протекает агрессивно, а на морфологическом уровне наблюдается снижение продукции тиреоглобулина (клон 1D4, малое и большое увеличение)

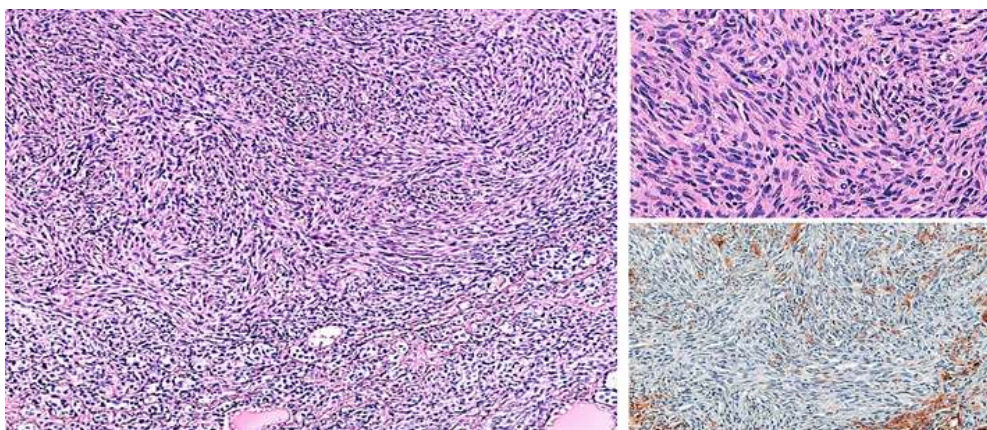


Рис. 133. Солидный вариант папиллярного рака у взрослых. Преимущественно веретеноклеточное строение. Гематоксилин и эозин (слева и деталь вверху справа, $\times 40$ и $\times 100$). Наблюдается снижение продукции тиреоглобулина (клон 1D4, $\times 400$)

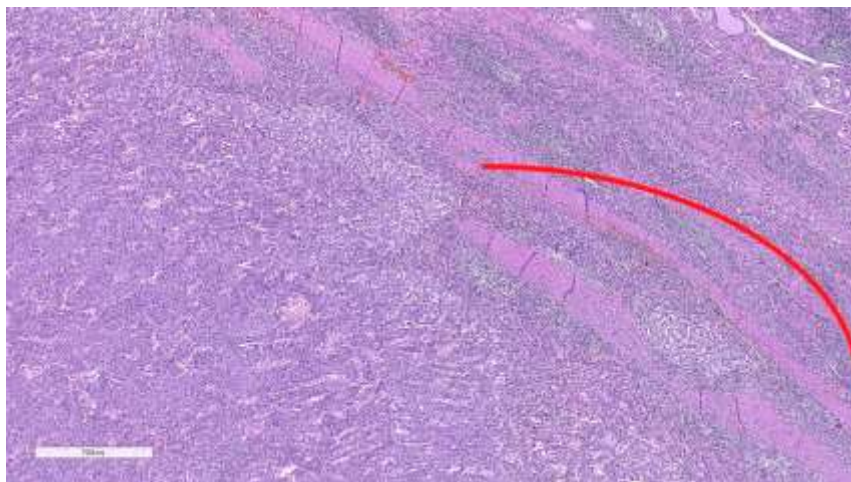


Рис. 134. Трабекулярный вариант папиллярного рака. Инкапсулированная опухоль с минимальной инвазией (дуга). Гематоксилин и эозин, $\times 30$

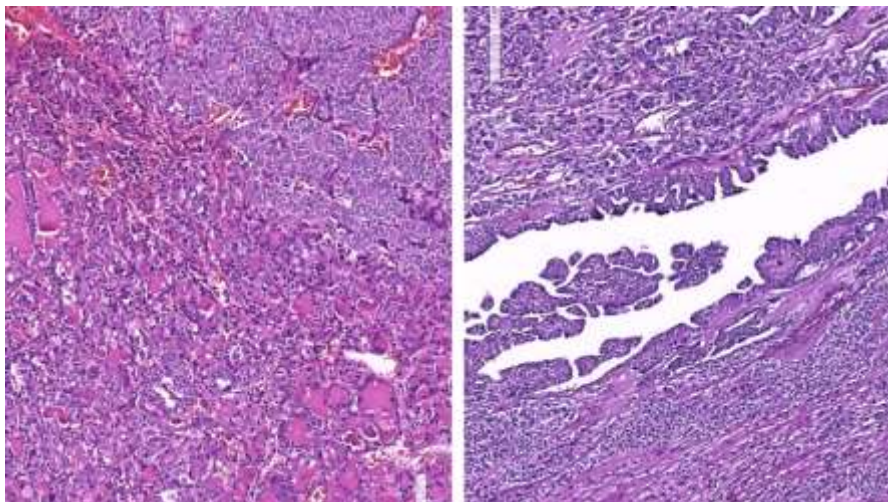


Рис. 135. Тот же пациент. Кластеры с фолликулярной (слева) и папиллярной (справа) архитектурой. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

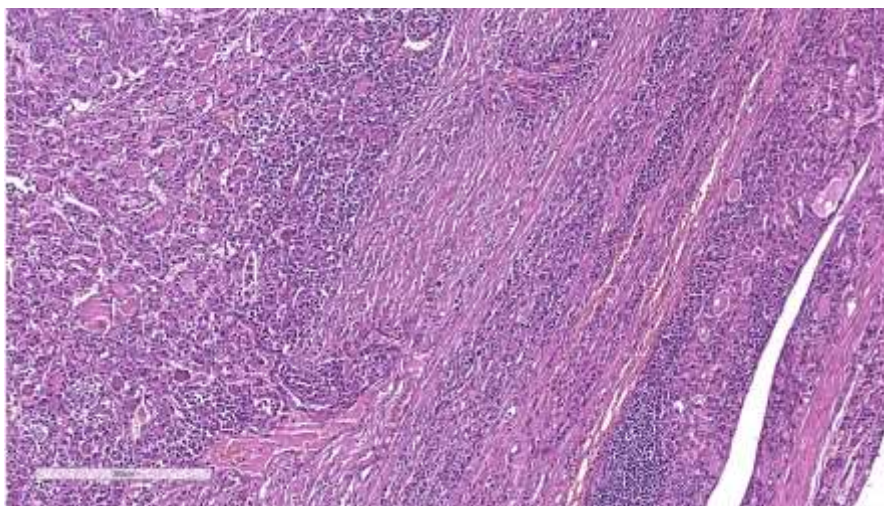


Рис. 136. Тот же пациент, инвазия кровеносного сосуда. Гематоксилин и эозин, $\times 100$



Рис. 137. Тот же пациент. Опухоль диффузно экспрессирует антигены к антителу СК19 (clone b170). Выделен (дуга) тот же участок, что и на предыдущем рисунке, $\times 30$

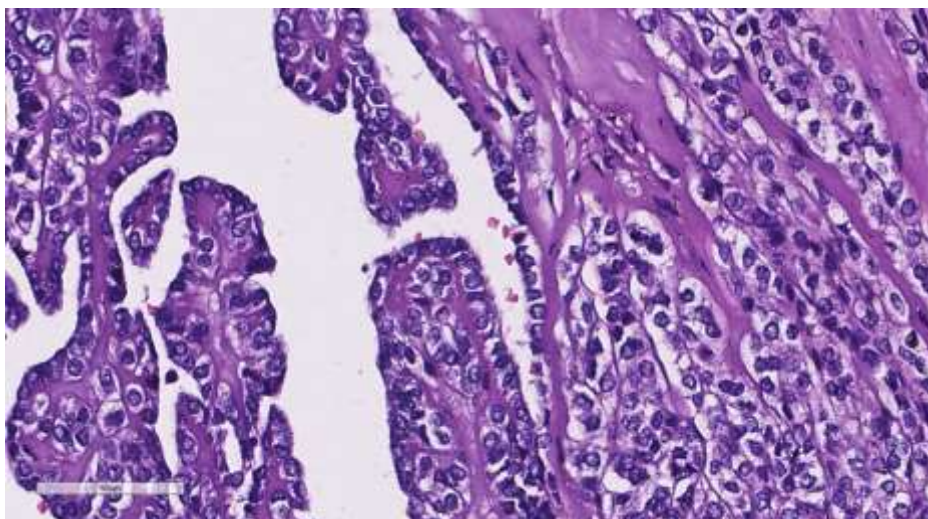


Рис. 138. Тот же пациент, ядерные характеристики в папиллярных и трабекулярных структурах. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

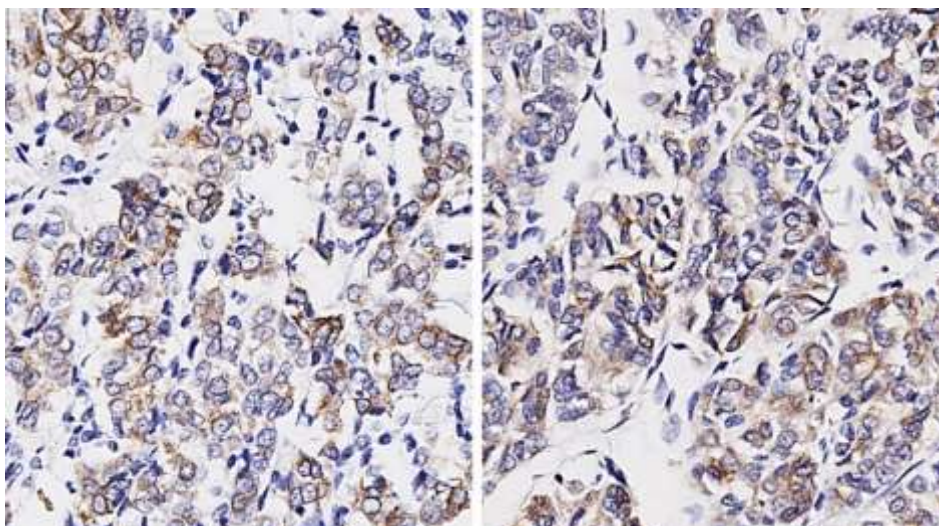


Рис. 139. Тот же пациент, ядерные и цитоплазматические характеристики в папиллярных и трабекулярных структурах (слева — в инвазивном фокусе, справа — в центре опухолевого узла). CK19 (clone b170), $\times 400$



Рис. 140. Диффузно-склеротический вариант папиллярной карциномы (слева — поражение правой доли щитовидной железы, «доминантный» узел обозначен дугой; справа — тотальное вовлечение органа)



Рис. 141. Диффузно-узловой характер роста

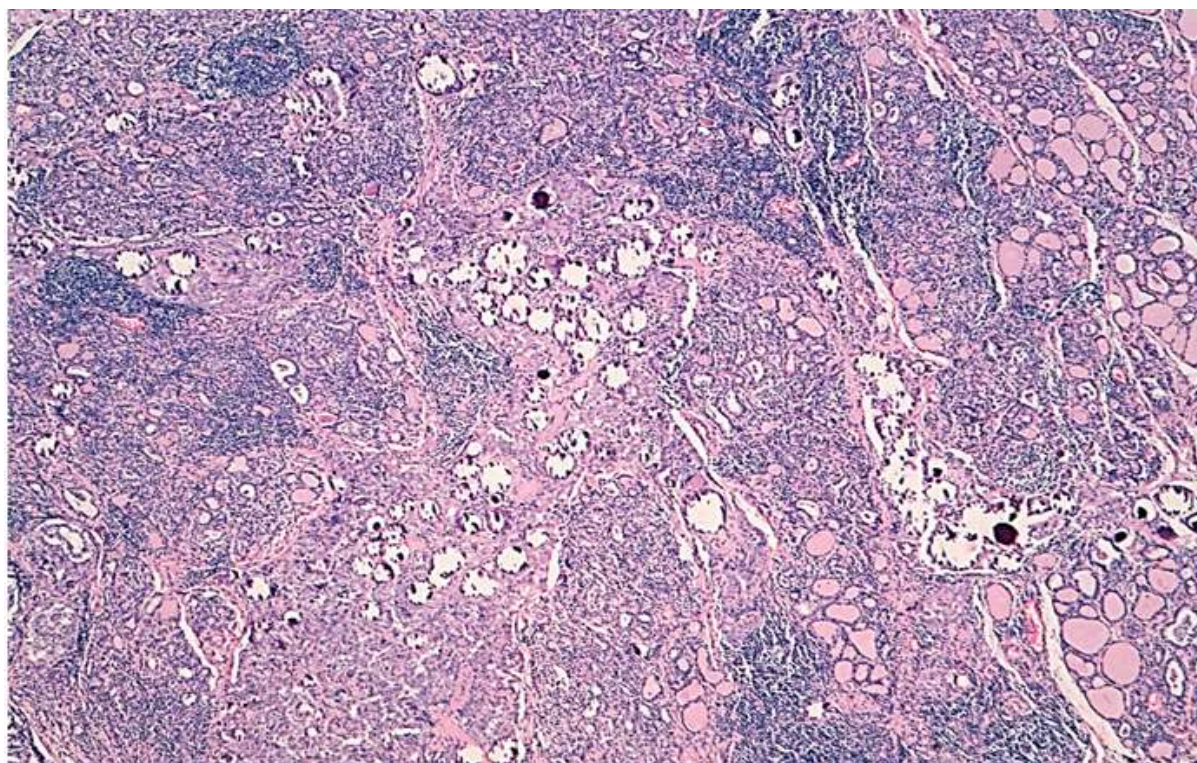


Рис. 142. Диффузно-склеротический вариант папиллярной карциномы: множество псаммомных телец, выраженная мононуклеарная инфильтрация. Гематоксилин и эозин, $\times 40$

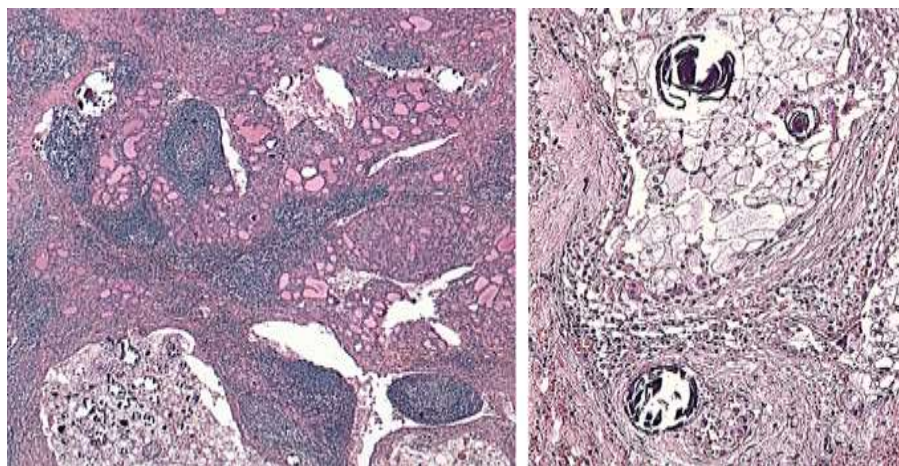


Рис. 143. Светлоклеточный диффузно-склеротический вариант папиллярного рака. Гематоксилин и эозин, (слева, общий вид, $\times 40$; справа, опухолевые комплексы и псаммомные тельца в просвете лимфатических сосудов, $\times 100$)

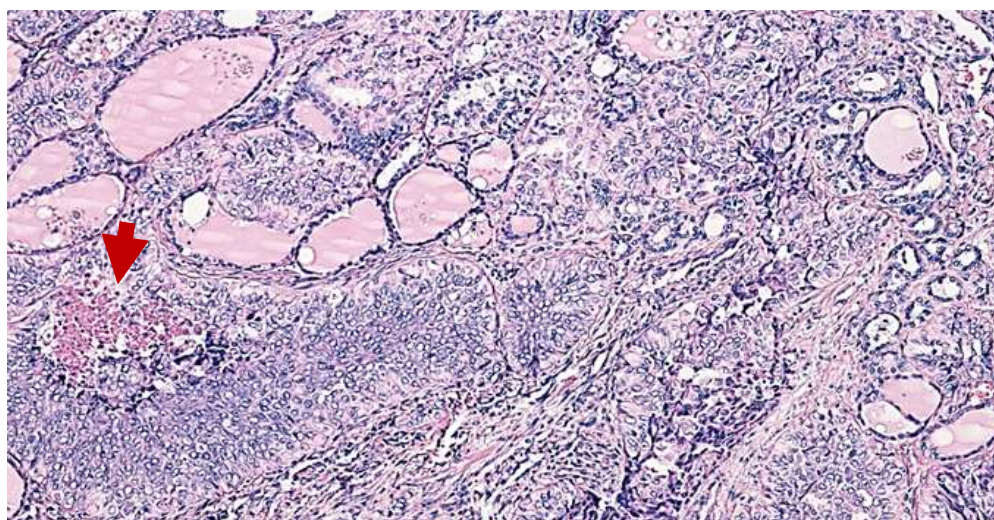


Рис. 144. Участки спонтанного некроза (стрелка). Гематоксилин и эозин, $\times 40$

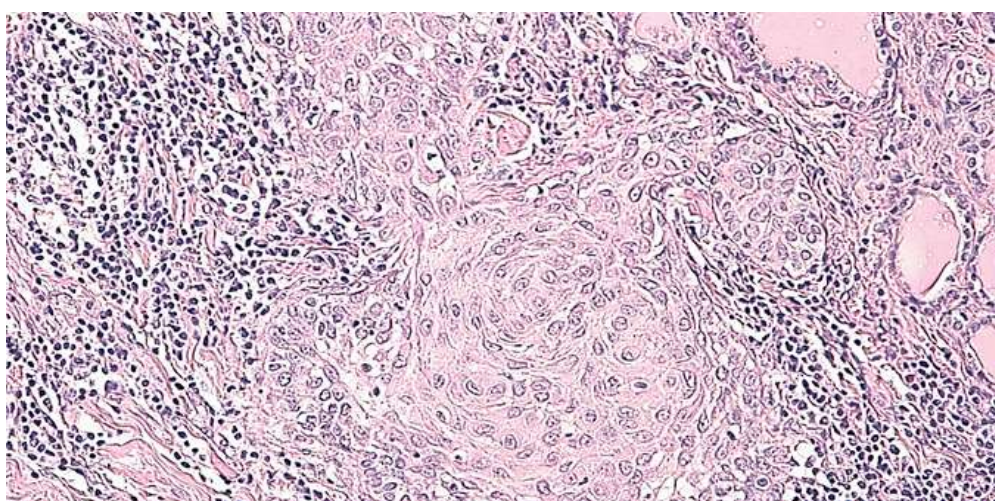


Рис. 145. Мононуклеарная инфильтрация и плоскоклеточная метаплазия. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

Нужно отметить, что солидный и диффузно-склеротический варианты папиллярной карциномы обнаруживаются и у пациентов старше 30 лет, хотя и очень редко. Клиническое течение в таких случаях бывает очень агрессивным, опухоль быстро трансформируется в плохо дифференцированный рак, причем приобретает рефрактерность к радиоактивному йоду. Такие пациенты погибают от диссеминации папиллярного рака щитовидной железы.

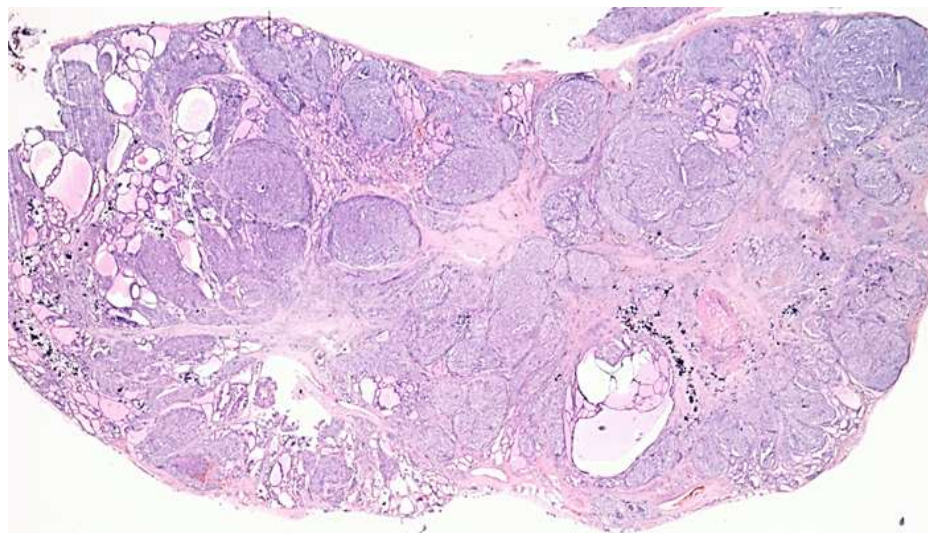


Рис. 146. Диффузные разрастания солидных комплексов папиллярного рака, общий вид. Гематоксилин и эозин, $\times 10$

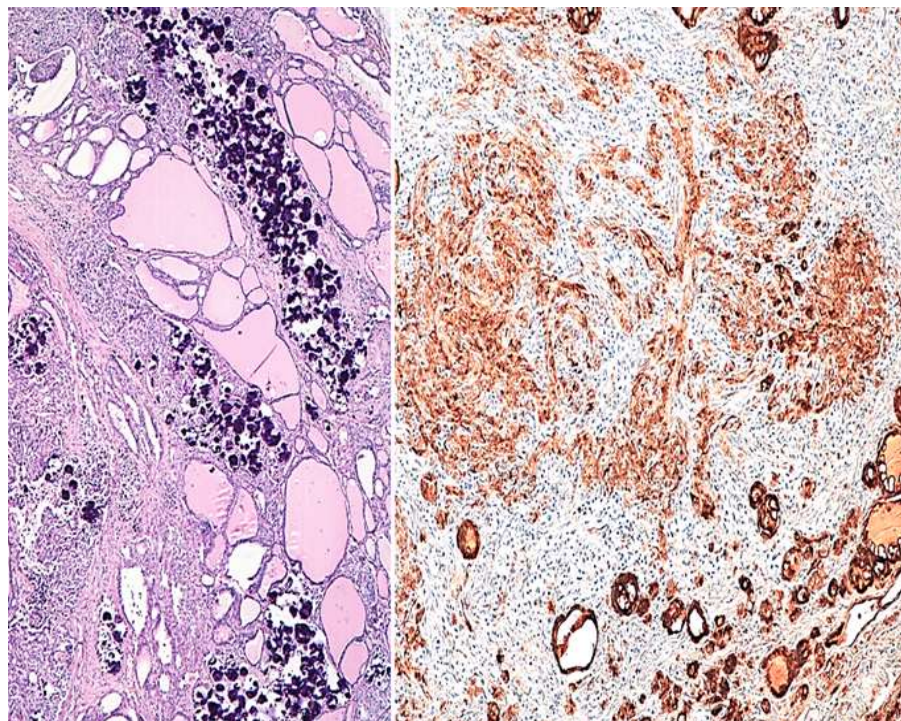


Рис. 147. Тот же пациент. Множество псаммомных телец (слева — гематоксилин и эозин, $\times 40$), только небольшой объем опухоли положительно реагирует с антителом к тиреоглобулину (справа — клон 1D4, $\times 40$)

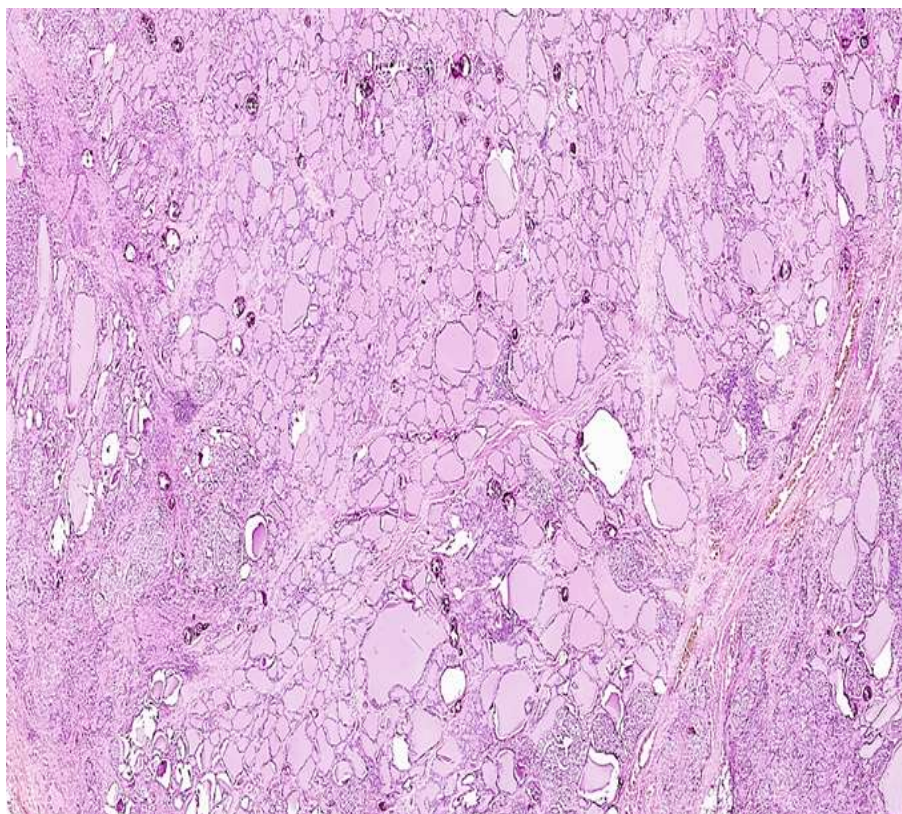


Рис. 148. Диффузно-склеротический вариант папиллярного рака, пациент препубертатного возраста. Распространение по всей доле щитовидной железы. Гематоксилин и эозин, $\times 15$

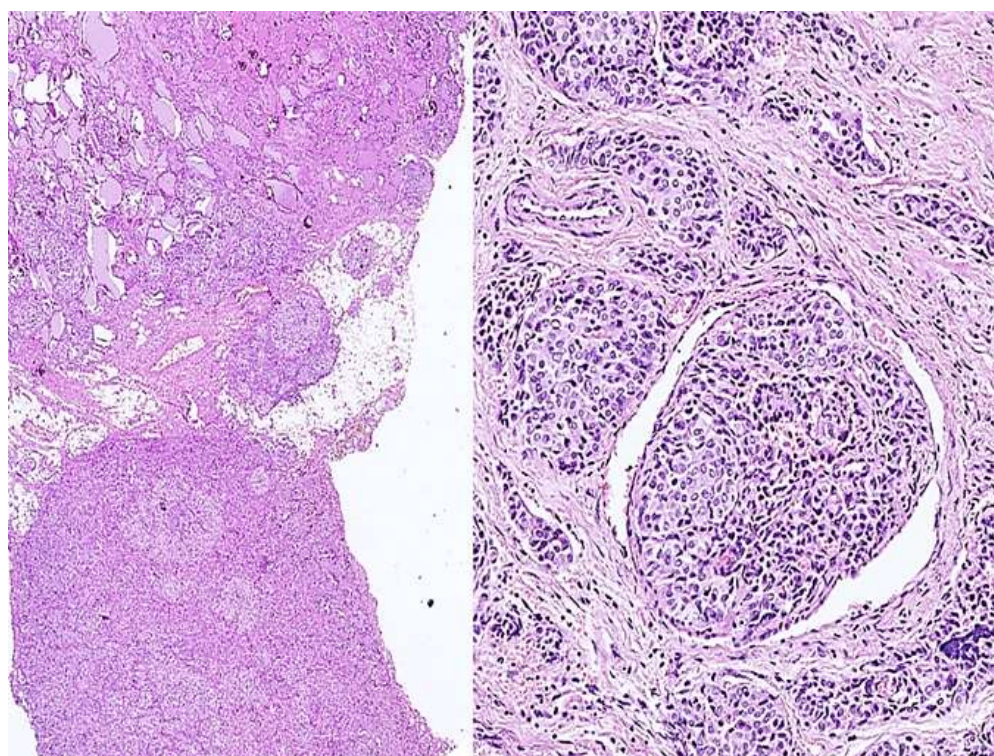


Рис. 149. Тот же пациент: опухоль демонстрирует экстракапсулярное распространение и метастазы в лимфатических узлах (слева, $\times 10$). Вовлечение крупных кровеносных сосудов (справа, $\times 150$). Гематоксилин и эозин

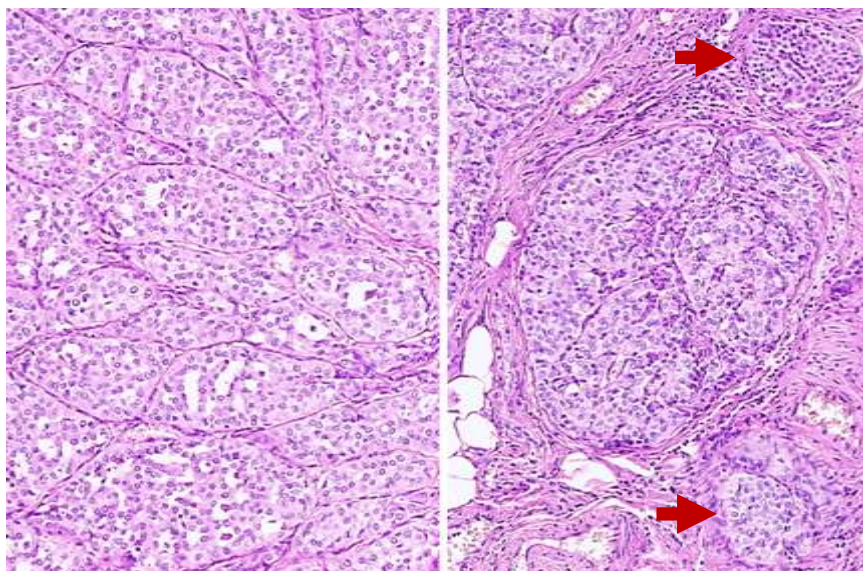


Рис. 150. Тот же пациент. Архитектоника опухоли: микрофолликулярно-трабекулярный (слева) и солидно-инсулярный (справа) паттерны. Стрелками обозначены опухолевые эмболы в просвете сосудов. Гематоксилин и эозин, $\times 150$

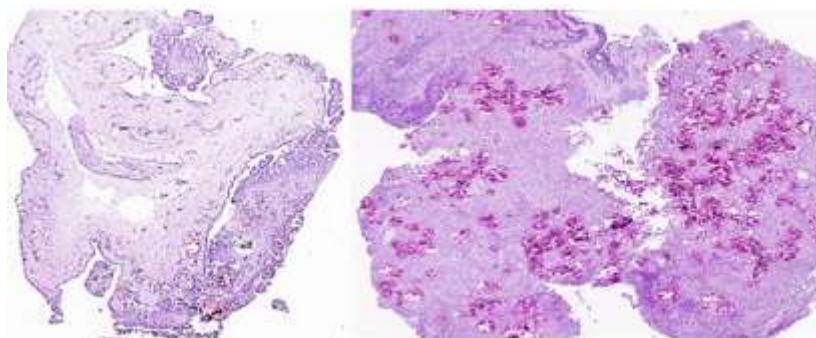


Рис. 151. Тот же пациент. Разрастания опухоли по плевре (слева) и метастазы с обилием псаммальных телец в лимфатических узлах средостения (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 30$

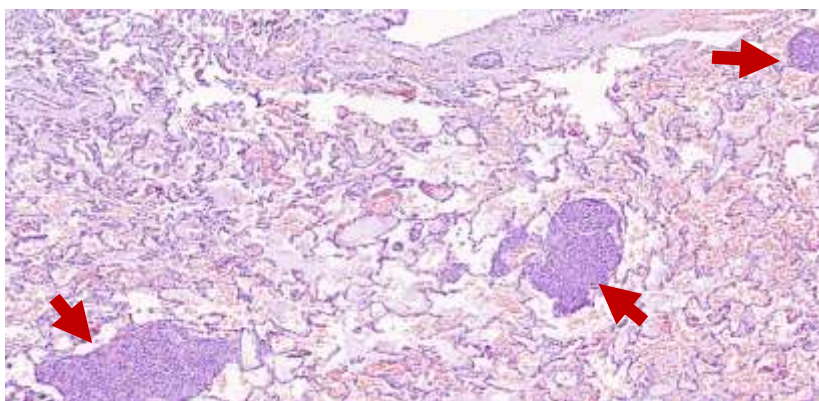


Рис. 152. Тот же пациент. Мелкие метастатические фокусы в легочной ткани (стрелки). Гематоксилин и эозин, $\times 70$

Итак, в настоящее время не вызывает сомнений гистогенетическое родство всех вариантов папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) с главными клетками (тиреоцитами), но морфогенез карциномы в каждом

индивидуальном случае может значительно разниться. Например, у детей, подростков и молодых взрослых в опухолевых элементах чаще отмечена какая-либо разновидность хромосомной перестройки *RET/PTC* (особенно в наблюдениях радиоиндуцированных карцином), в то время как новообразованиях у лиц старшей возрастной группы присуща точечная мутация онкогена *BRAF*^{V600E}. Для экспансивно-растущего или инкапсулированного фолликулярного варианта ПРЦЖ характерна активация онкогена *RAS*, а в той же разновидности сосочковой карциномы, но с инфильтрирующим ростом, более вероятно обнаружить генетические поломки *RET/PTC* или *BRAF*. Интересно, что в карциноме и/или ее метастазах выявлялась только какая-то одна разновидность биологических дефектов, но строгая специфичность описанных молекулярных аномалий таким характеристикам, как архитектура или клеточный состав и тем более связь с морфологическими особенностями и/или клиническим течением пока не доказана. Вне зависимости от окраски цитоплазмы, формы клетки и структурных особенностей опухоль сохраняет высокую степень органной специфичности (относительно зрелое строение), в том числе продукцию коллоида и способность положительно реагировать с антителами к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе, йодиду натрия — Sodium Iodide Symporter/NIS antibody (цитоплазма), PAX8 и тиреоидному фактору транскрипции — TTF1 (ядро).

Базируясь на молекулярно-генетических характеристиках и клинкоморфологических особенностях, в современной классификации разделяют фолликулярный вариант ПРЦЖ на три формы: 1) ранее упомянутые опухоли по типу NIFTP; 2) инкапсулированный, но и минимально инвазивный фолликулярный вариант ПРЦЖ (iEFVPTC, 8343/3); 3) классический папиллярный рак преимущественно фолликулярной архитектуры (≥ 90 % объема паренхимы опухоли) с инвазивным типом роста, который объединяется с прочими вариантами общим кодом — 8260/3. Клинически, у пациентов с экспансивно растущими/инкапсулированными опухолями с морфологическими характеристиками NIFTP либо iEFVPTC оперативное лечение может быть ограничено лобэктомией и, вследствие очень низкого риска развития метастазов, выполнения лимфодиссекции не требуется. Также необходимо выделять так называемые «агрессивные» версии ПРЦЖ, к которым, кроме ранее описанных диффузно-склеротического и солидного подтипов, относятся также высококлеточный, столбчатоклеточный, варианты, а также папиллярный рак в сочетании с плоскоклеточным, веретеноклеточным, гигантоклеточным или плохо дифференцированным раком, папиллярный рак в сочетании с мукоэпидермоидным раком и диффузно-узловой (мультинодулярный) фолликулярный вариант папиллярной карциномы. В настоящее время предлагается отмечать в морфологическом диагнозе наличие в опухоли зон, представленных опухолевыми клетками: 1) призматической формы, высота которых в 3 раза превышает ширину

(tall cell — высокие клетки); 2) псевдостратифицированными опухолевыми клетками с суб- и супрануклеарными цитоплазматическими вакуолями (columnar cell — столбчатые клетки); 3) клетками, имеющими форму шляпок гвоздей (hob-nail cell — «клетки-гвоздики»), поскольку наличие такого рода компонента (меньше 30 % объема паренхимы опухоли) или вариант строения ПРЦЖ ($\geq 30\%$) ассоциировано с ухудшением показателей выживаемости. Кроме того, выделена группа опухолей, обозначенная как рак щитовидной железы низкой степени дифференцировки (follicular-derived carcinomas, high-grade), занимающая промежуточное положение между высокодифференцированными формами рака щитовидной железы и анапластическим раком, как финальной стадией развития заболевания. В качестве основных микроскопических критериев для данного вида новообразований выступают спонтанный некроз опухоли и повышенная митотическая активность (≥ 5 фигур митоза на площади в 2 мм^2). И при «агрессивных» вариантах строения ПРЦЖ, и в родственных им низкодифференцированных карциномах обнаруживается какая-то из драйверных или супрессорных мутаций: BRAF^{V600E}, TERT либо TP53.

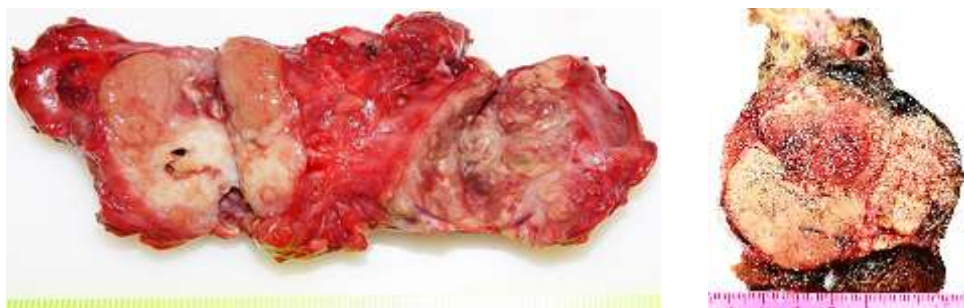


Рис. 153. Билатеральная локализация высококлеточного варианта папиллярного рака (слева, без фиксации) и рецидив в лимфатическом узле с экстранодальным ростом (справа, после фиксации в формалине)

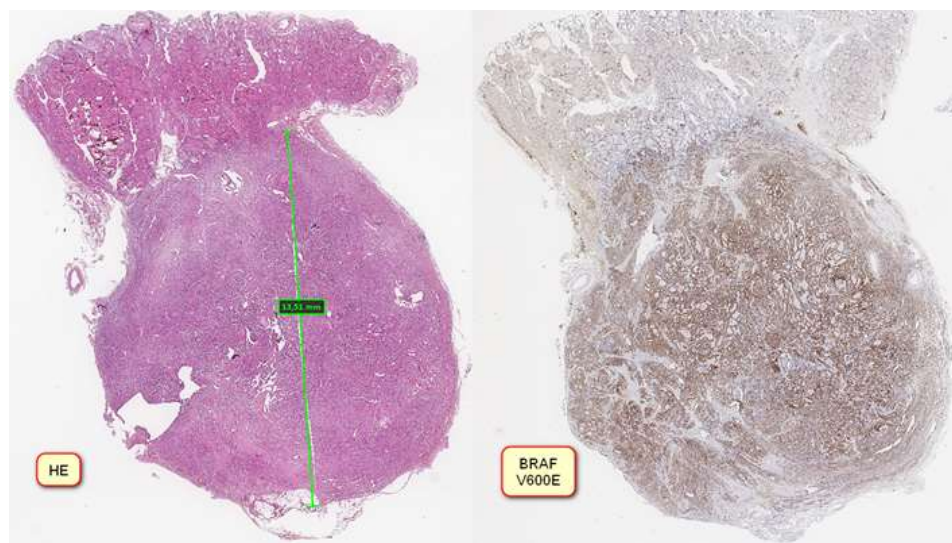


Рис. 154. Высококлеточный вариант папиллярной карциномы, узел окрашен гематоксилином и эозином (слева) и антителом BRAF^{V600E}, $\times 5$

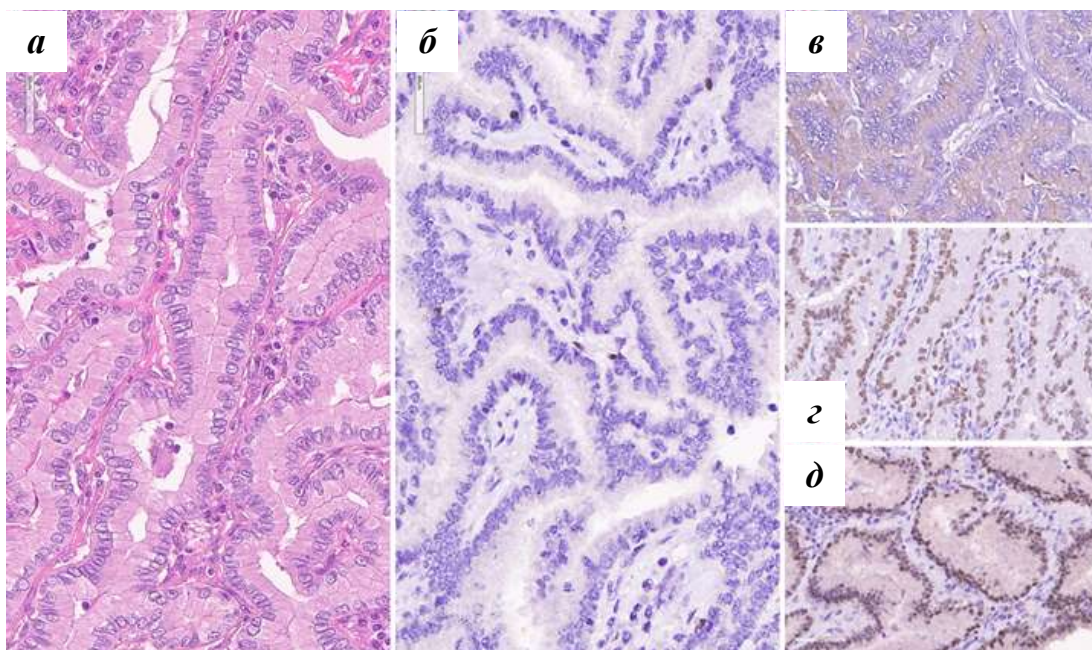


Рис. 155. Тот же пациент, клеточные и иммуноморфологические характеристики, $\times 400$:
 а — гематоксин и эозин; б — ki-67 (клон MM1); в — thyroglobulin (клон 1D4); з —
 TTF1 клон SPT24; д — PAX8 (клон EP331)

Как и при высококлеточном варианте, столбчатоклеточное строение папиллярной карциномы (8344/3) сопряжено с наклонностью к рецидивам и прогрессированию. Опухоли с доминированием такого рода клеточных элементов могут быть одиночными (в том числе редко встречается инкапсулированные новообразования и/или микрокарциномы) или эта специфическая цитологическая особенность присуща только части узлов мультифокального папиллярного рака. Именно в опухолях с клетками столбчатой формы («columnar cell») встречаются участки солидного и/или веретеноклеточного строения с выраженным полиморфизмом, высокой митотической активностью, утратой способности синтезировать и накапливать тиреоглобулин, но интенсивно и диффузно окрашивающихся антителом CDX-2.



Рис. 156. Пестрый узел столбчатоклеточного варианта папиллярной карциномы. Сосочковые структуры выстланы двумя типами клеток, но доминируют многоядные элементы призматической формы с вытянутыми ядрами, интенсивно окрашенными гематоксилином (справа, $\times 200$)

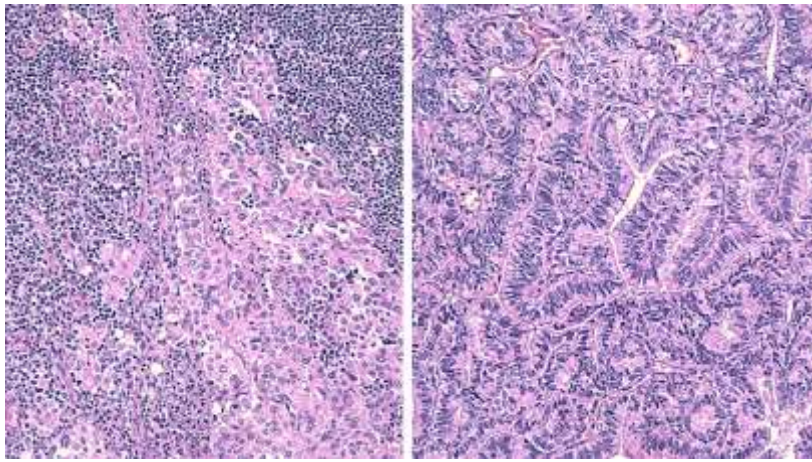


Рис. 157. Тот же пациент. В метастазах в лимфатических узлах также можно обнаружить несколько компонентов опухоли: высококлеточный (слева) и столбчатоклеточный (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 200$

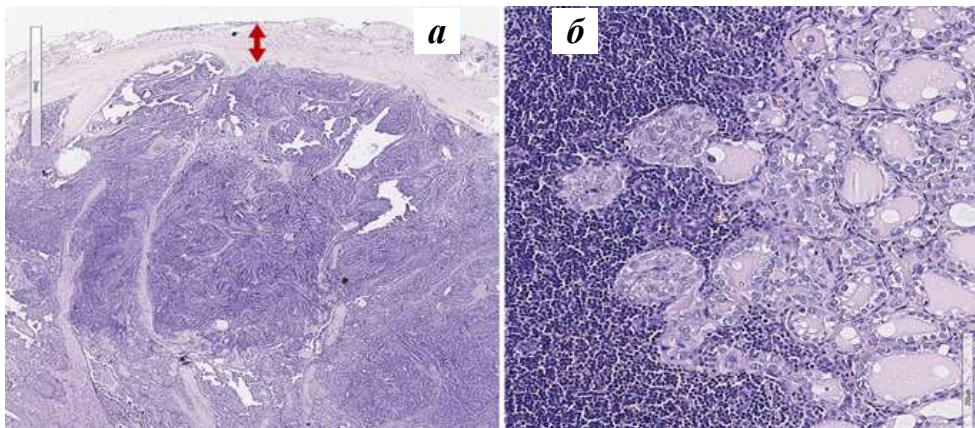


Рис. 158. Столбчатоклеточный вариант папиллярной карциномы: инкапсулированная опухоль (*a*, $\times 15$ — капсула обозначена стрелкой) преимущественно сосочкового строения, метастаз в лимфатическом узле фолликулярной архитектоники (*б*, $\times 160$). Гематоксилин и эозин

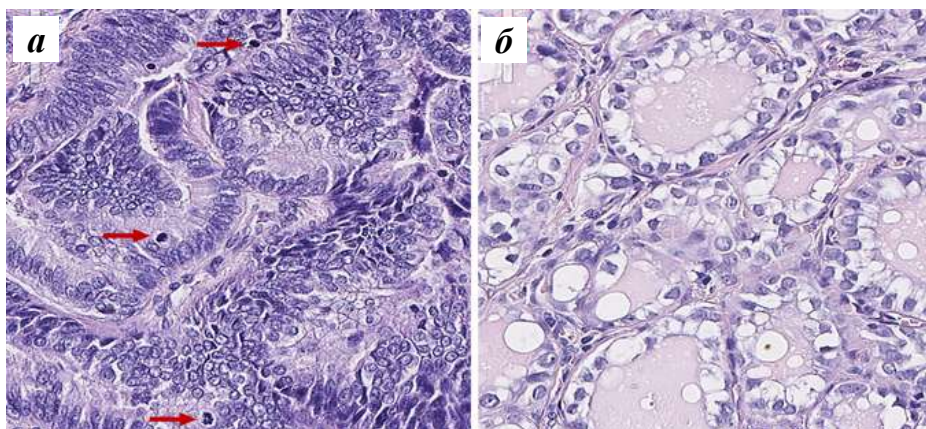


Рис. 159. Тот же пациент: стратификация опухолевых клеток в сосочковом компоненте, повышенная митотическая активность (*a* — делящиеся клетки обозначены стрелкой), в метастазе фолликулярные структуры выстланы клетками с типичными для папиллярного рака ядерными изменениями (*б*). Гематоксилин и эозин, $\times 350$

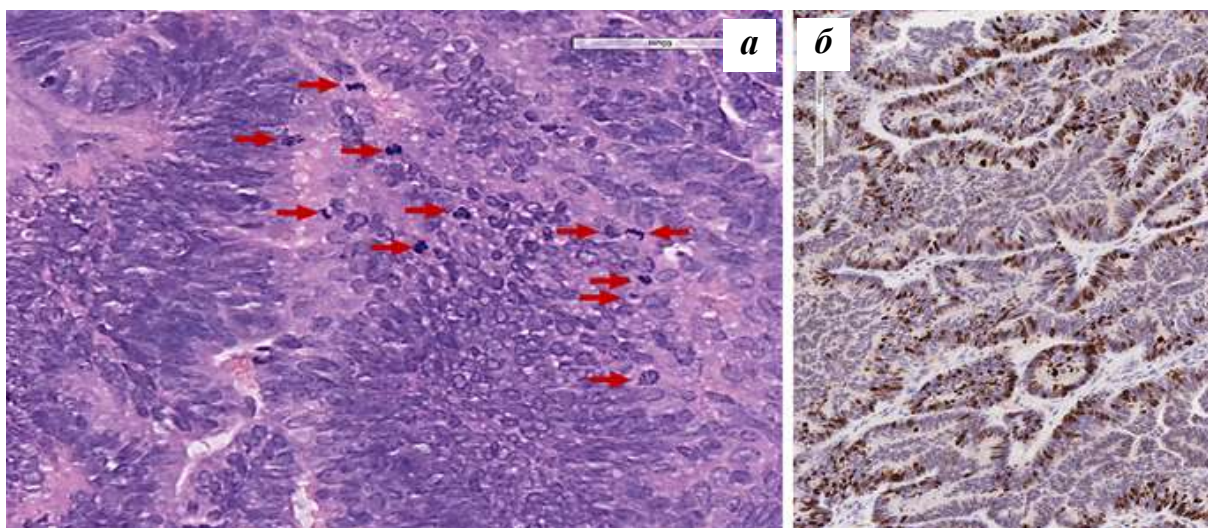


Рис. 160. Тот же пациент, метастазы в легких через 10 лет после удаления первичной опухоли, $\times 200$. Выраженные митотическая (*a* — делящиеся клетки обозначены стрелкой) и пролиферативная (*б* — ki-67, клон MM1) активность



Рис. 161. Рак щитовидной железы низкой степени дифференцировки (high grade): макроскопическая картина идентична папиллярной карциноме с метастазами в лимфатических узлах (слева — опухолевый узел солидного вида в доле щитовидной железы и аналогично выглядящие макрометастазы в центральных лимфатических узлах, справа — метастазы в ипсилатеральных лимфатических узлах шеи с экстранодальным ростом и вовлечением яремной вены)

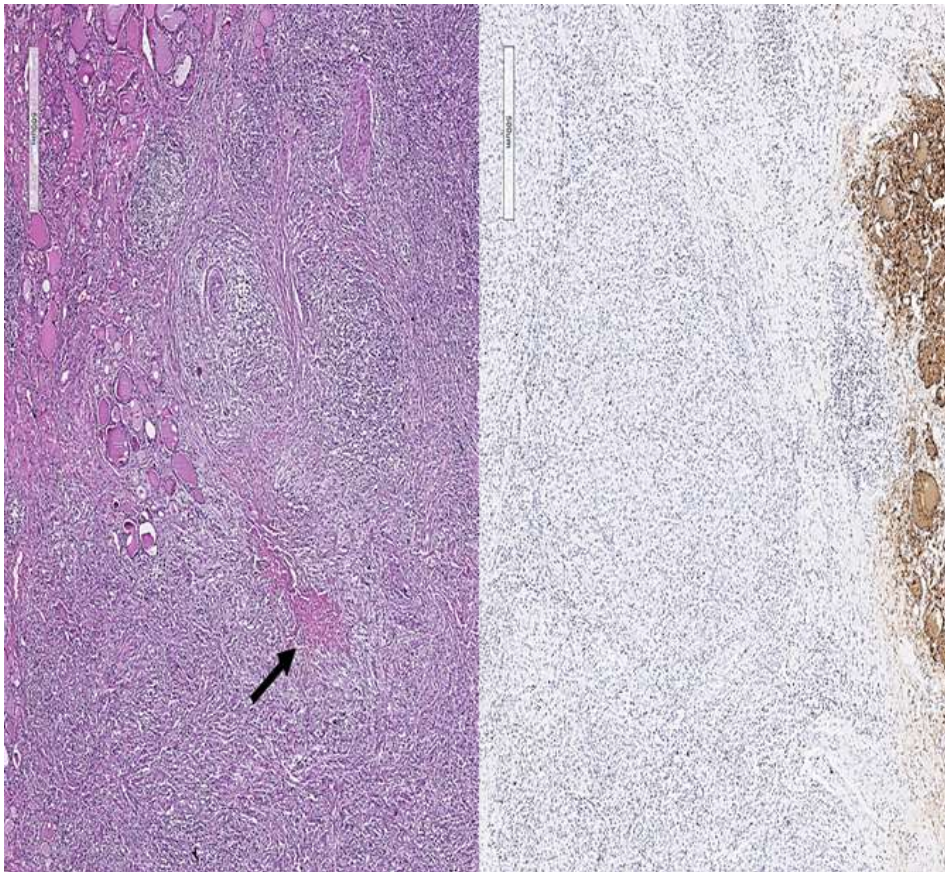


Рис. 162. Тот же пациент: слева — инфильтрирующий рост тиреоглобулин-негативной (справа, клон 1D4) солидной опухоли с мелким фокусом некроза (стрелка, гемаксалин и эозин, слева), $\times 40$

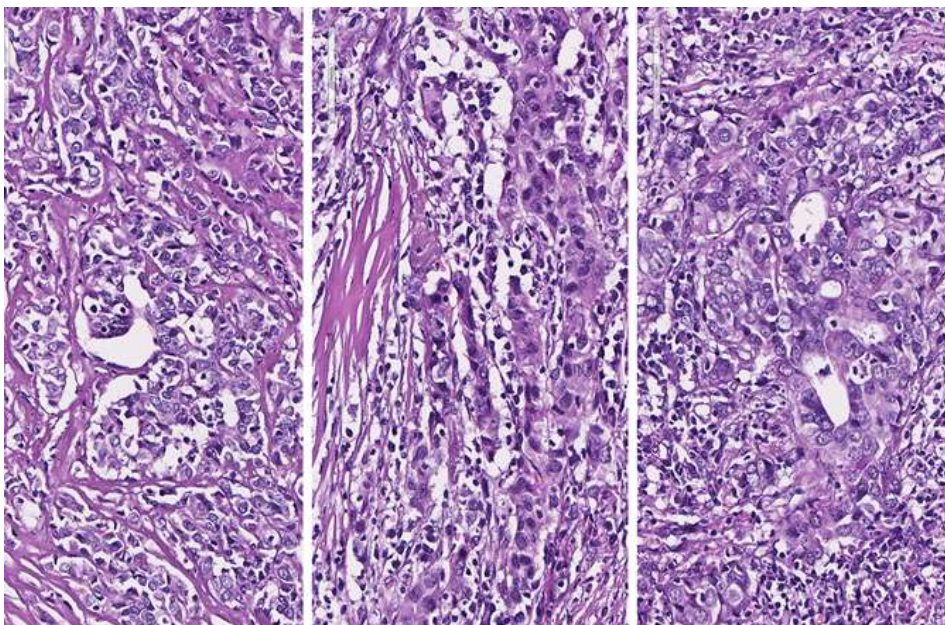


Рис. 163. Тот же пациент: типы опухолевых клеток в узле щитовидной железы (слева — с ядерными признаками папиллярной карциномы, в центре — с оксифильной цитоплазмой и онкоцитарным строением ядер, справа — с выраженным полиморфизмом). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

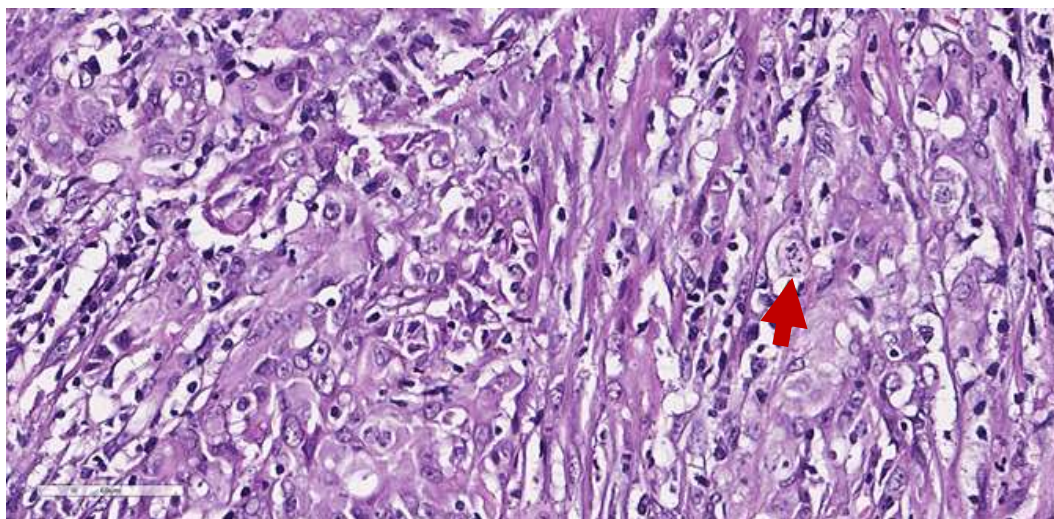


Рис. 164. Тот же пациент. Митотическая активность (патологический митоз по типу рассеивания хромосом отмечен стрелкой). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

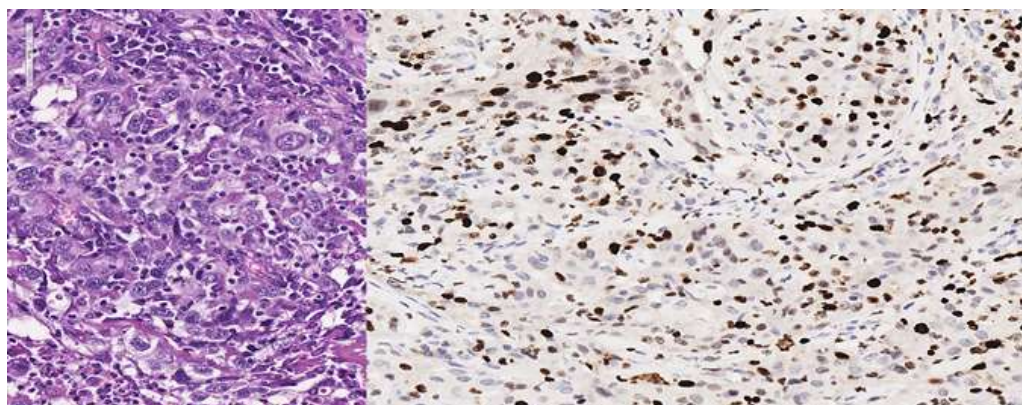


Рис. 165. Тот же пациент, клеточная популяция из метастаза в лимфатическом узле (гематоксилин и эозин, $\times 400$; ki-67, клон MM1, $\times 250$)

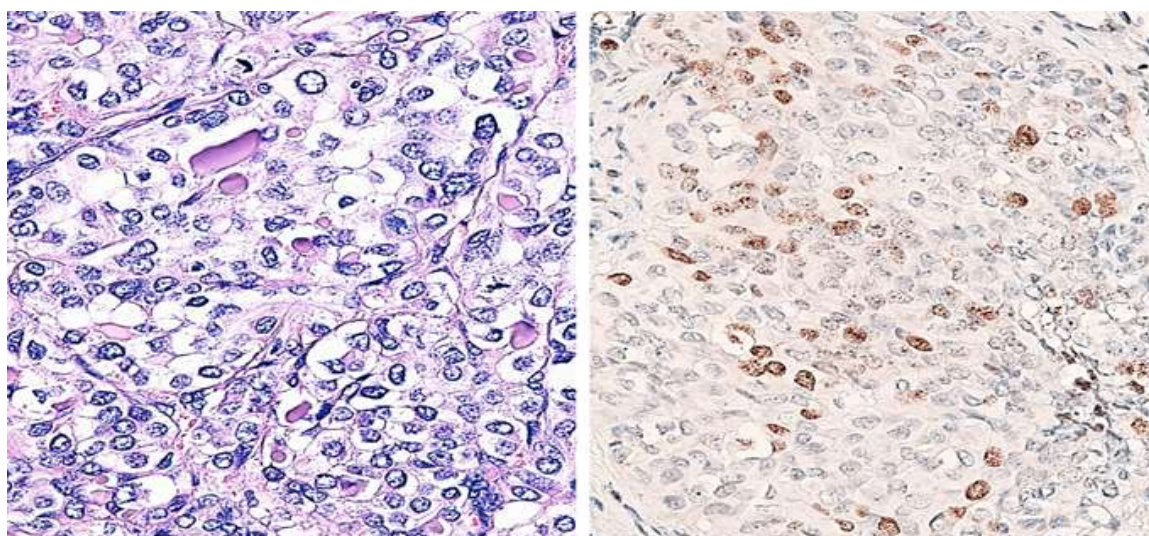


Рис. 166. Солидно-микрофолликулярный вариант папиллярного рака. Морфологические признаки снижения дифференцировки: атипичные митозы (стрелки, $\times 400$), высокая пролиферативная активность в опухолевых клетках, антитело Ki-67, клон MM1, $\times 400$)

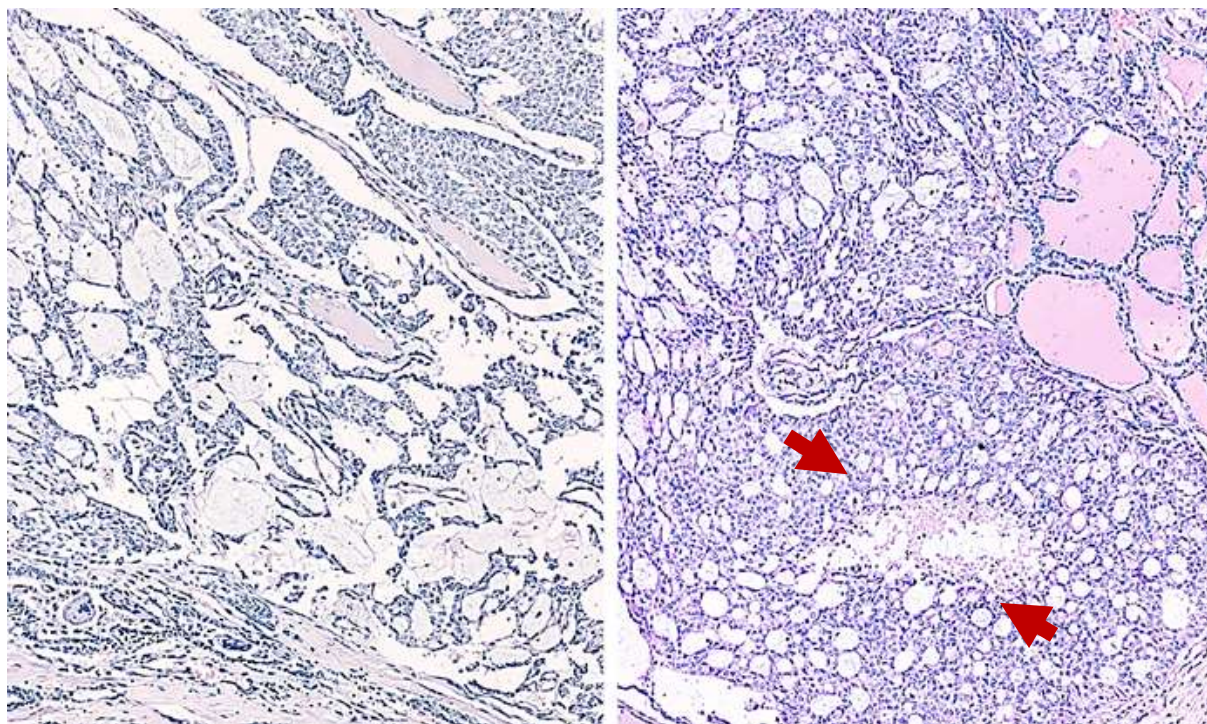


Рис. 167. Солидный вариант папиллярного рака с летальным исходом (♂, 32 г.). Участки ослизнения в первичной опухоли (слева), крибриформная архитектура с «угревидными» некрозами (стрелка). Гематоксилин и эозин, $\times 100$

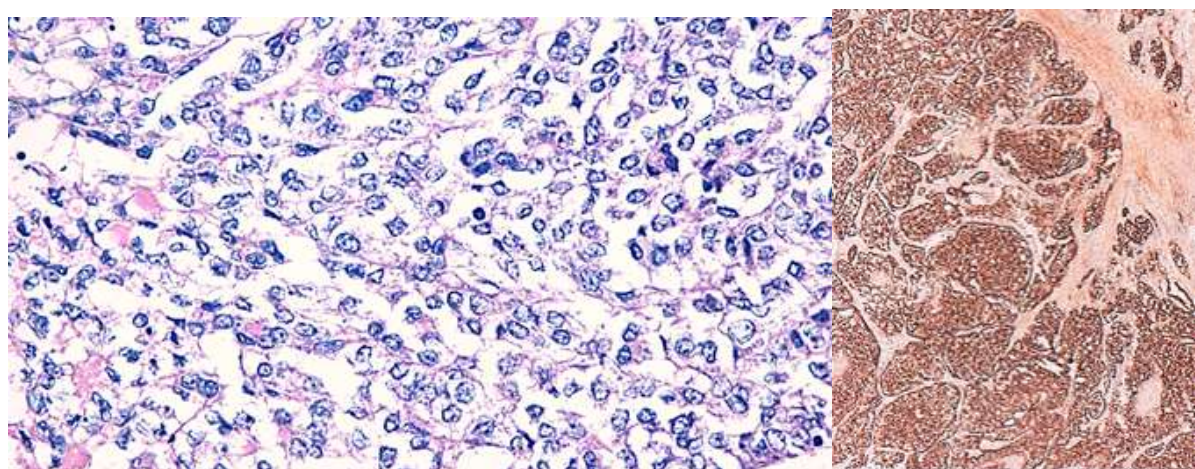


Рис. 168. Тот же пациент. Ядра опухолевых клеток с характерными изменениями (слева — гематоксилин и эозин, $\times 400$); диффузная и сильная экспрессия белка TTF1 (клон SPT24, $\times 40$)

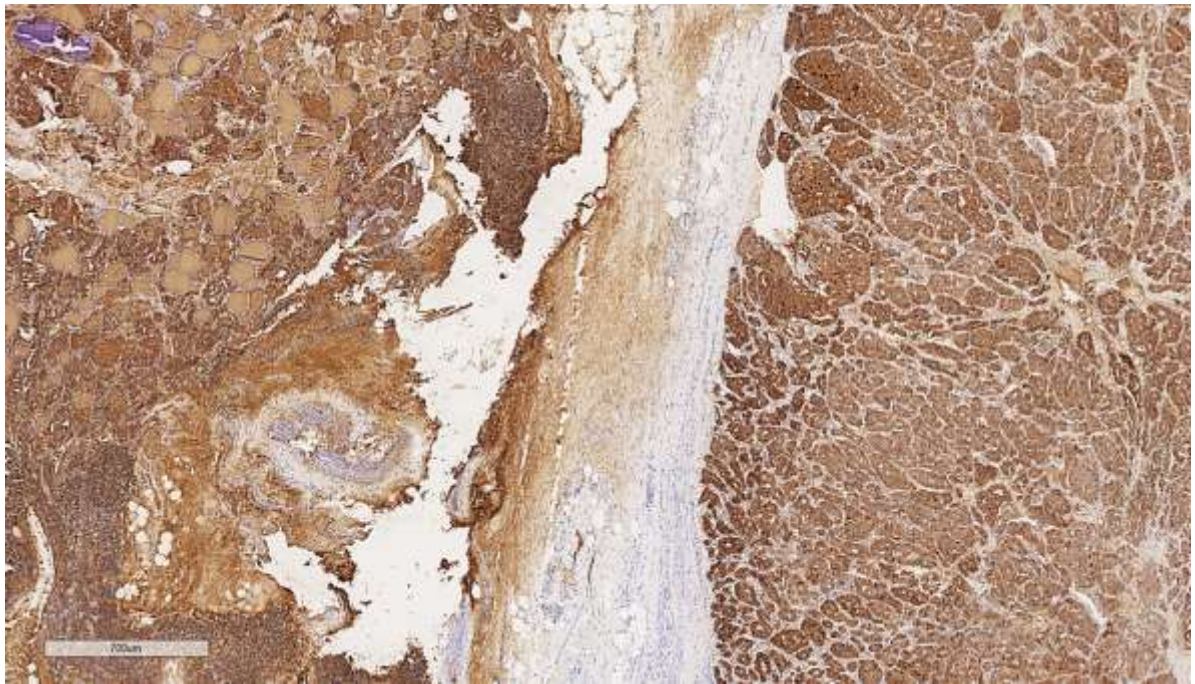


Рис. 169. Фолликулярно-трабекулярная архитектоника не всегда характерна для потенциально агрессивных опухолей: метастазы в лимфатических узлах также представлены двумя компонентами (фолликулярным и инсулярным), но экспрессия тиреоглобулина (клон 1D4) сильная и диффузная в обеих зонах, $\times 30$

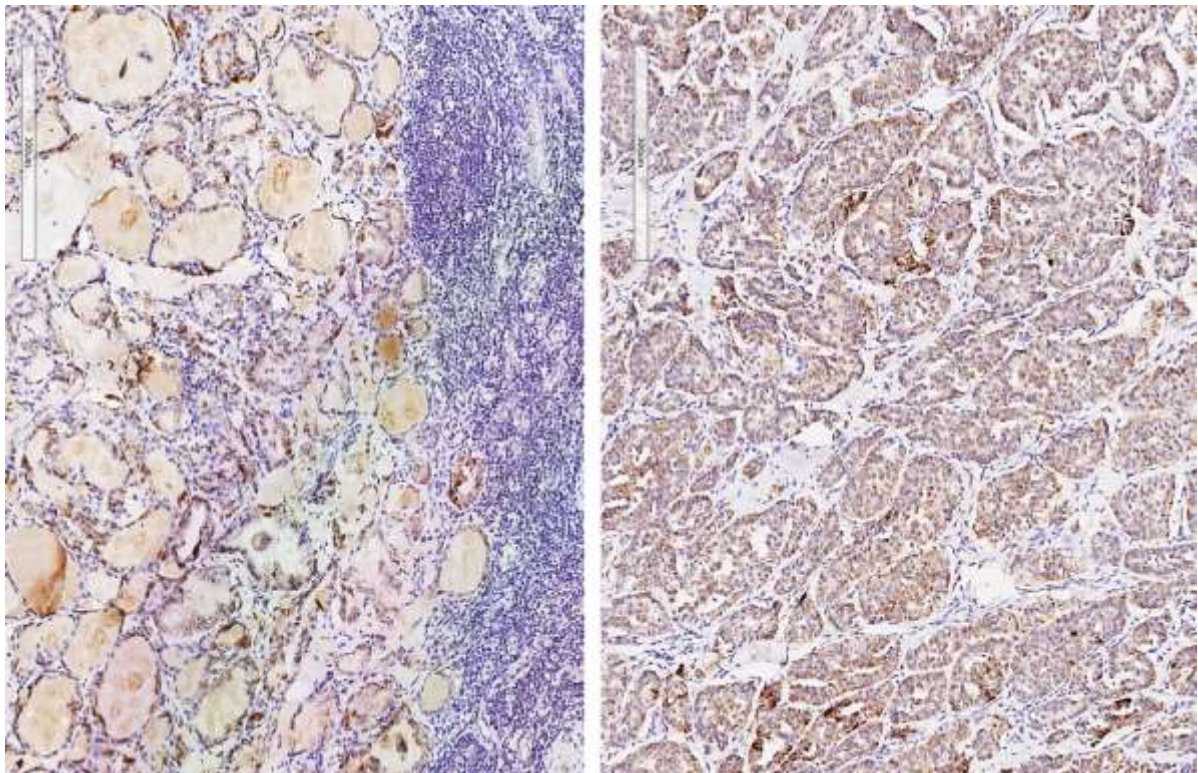


Рис. 170. Тот же пациент. В лимфатическом узле с метастазом, структура которого исключительно фолликулярного строения (слева), реакции с антителом BRAF^{V600E} (PathnSitu) не обнаружено; в метастазах инсулярного строения (справа) окрашивание гетерогенное, $\times 90$

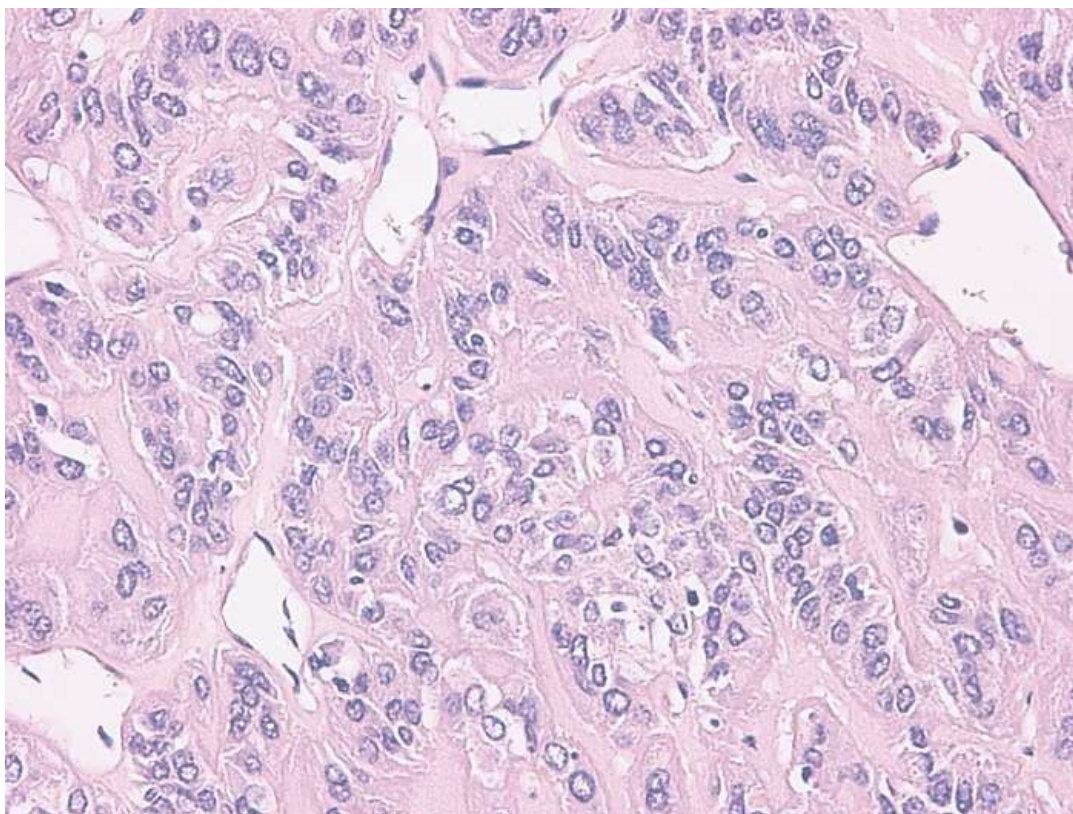


Рис. 171. В ядрах клеток из трабекулярных комплексов также наблюдаются типичные для папиллярной карциномы изменения. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

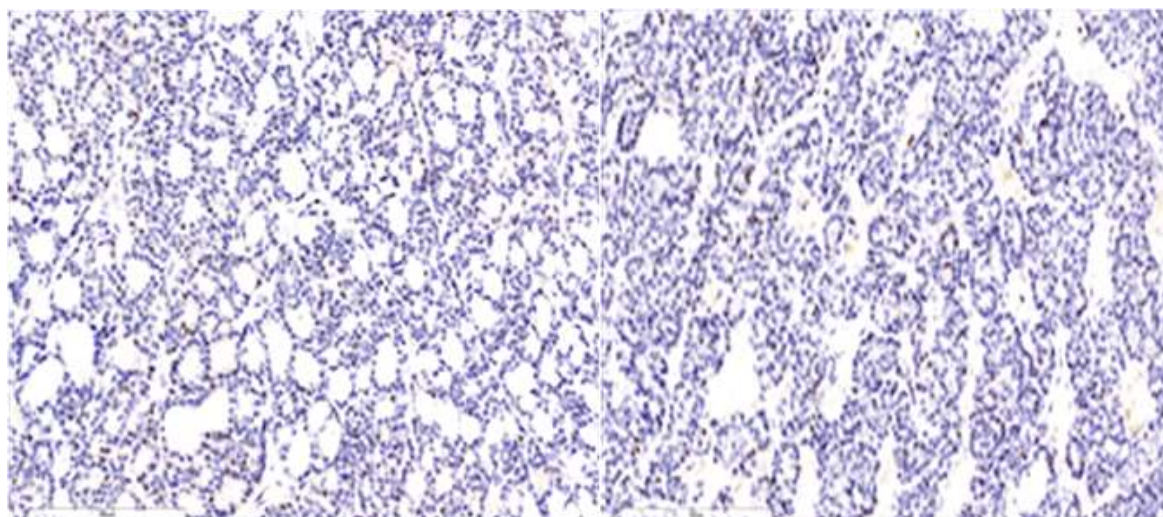


Рис. 172. Проллиферативная активность 25–30 % как в зонах фолликулярной (слева), так и трабекулярной (справа) архитектоники (ki-67, клон MM1, $\times 200$) позволяет диагностировать трансформацию в плохо дифференцированную карциному

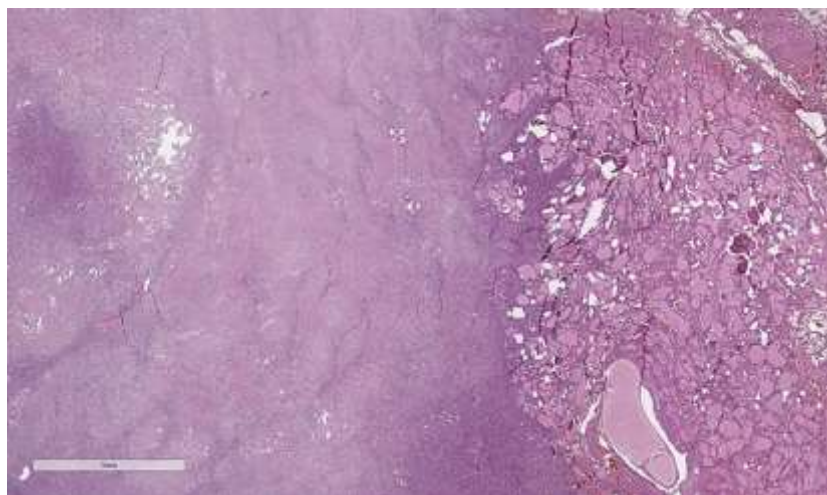


Рис. 173. Трансформация агрессивного варианта папиллярного рака в анапластический рак. Гистотопографический срез опухоли. Гематоксилин и эозин, $\times 10$

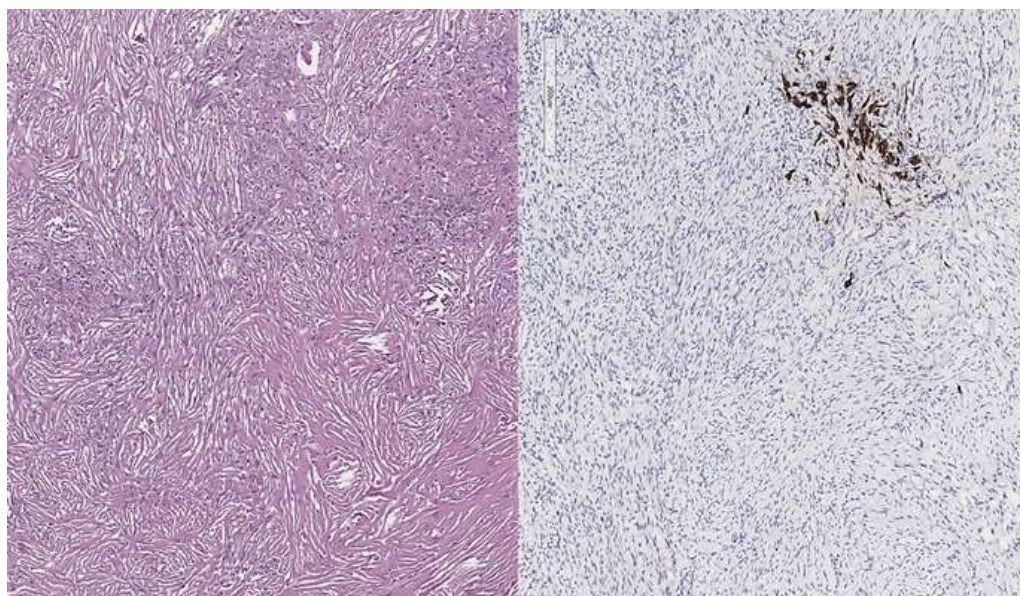


Рис. 174. Деталь препарата: фасциито-подобная строма (гематоксилин и эозин), комплексы карциномы визуализируются антителом cytokeratin (клон AE1/AE3), $\times 70$

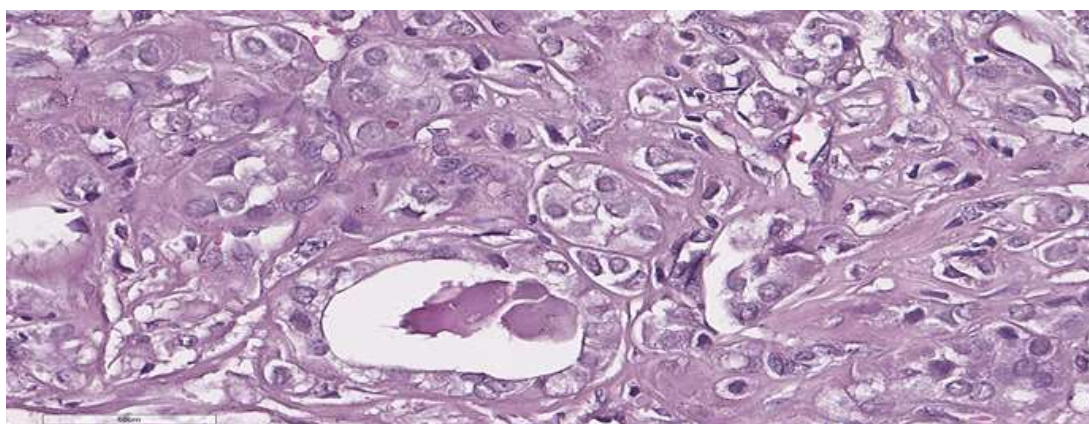


Рис. 175. Деталь препарата: ядерные признаки папиллярного рака в фолликулярных структурах. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

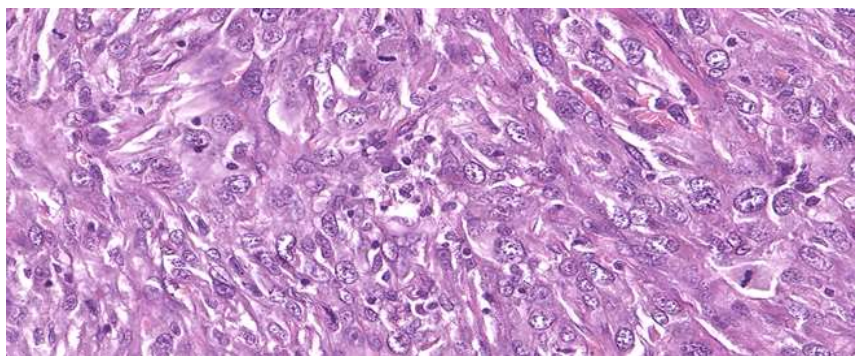


Рис. 176. Деталь препарата: разрастания анапластического рака. Гематоксилин и эозин, ×400

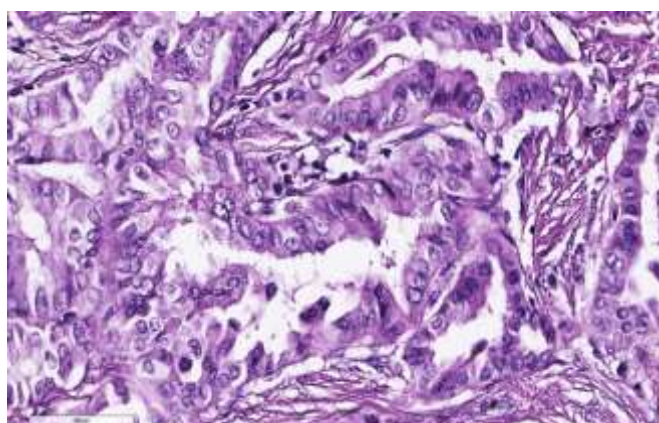


Рис. 177. Эффект от терапии радиоактивным йодом на рецидивный папиллярный рак. Агрессивный вариант первичной опухоли. Гематоксилин и эозин, ×400

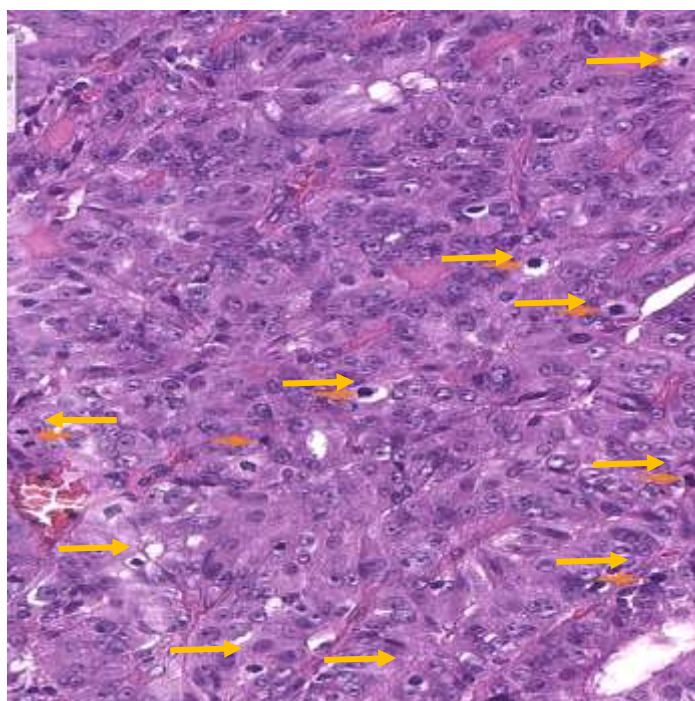


Рис. 178. Рецидив. Состояние после первого курса радиойодтерапии. В остатках опухоли из метастаза в лимфатическом узле определяется обилие делящихся клеток (митозы отмечены стрелками). Гематоксилин и эозин, ×350

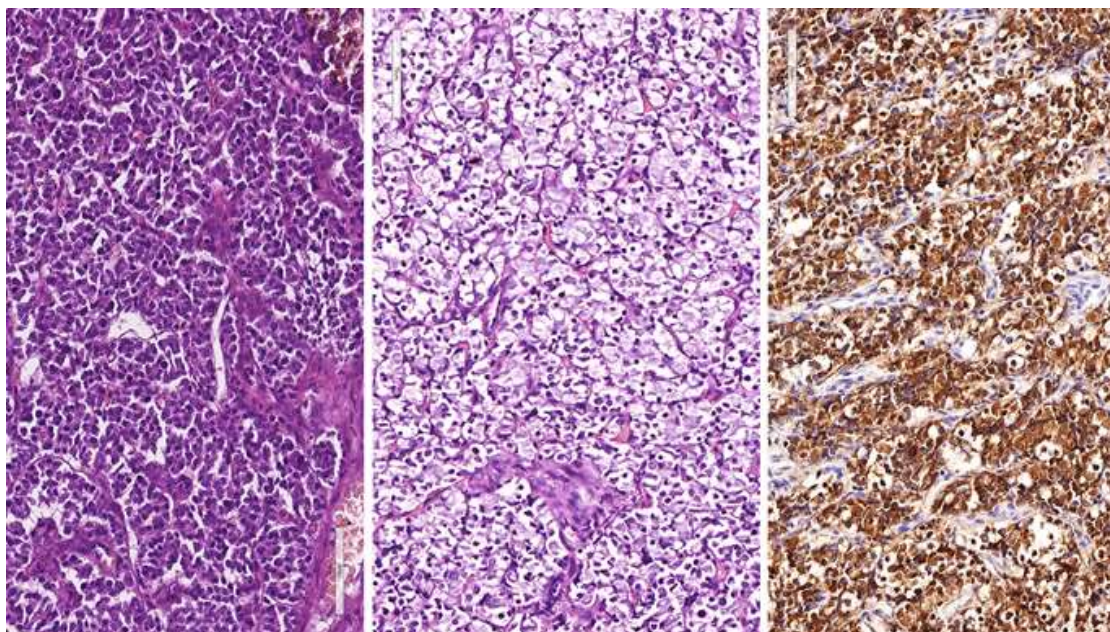


Рис. 179. Тот же пациент. Рецидив опухоли в форме метастазов в лимфатических узлах, два типа опухолевых клеток (гематоксилин и эозин), одинаково экспрессирующих тиреоглобулин (клон 1D4), $\times 300$

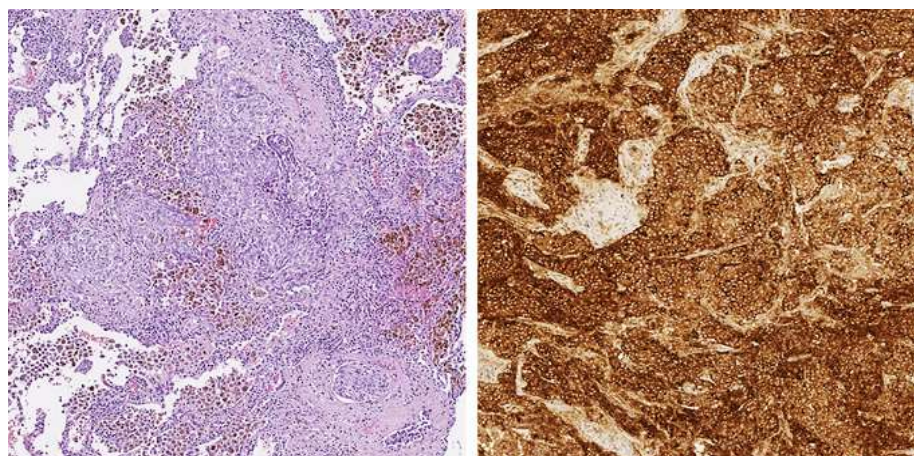


Рис. 180. Тот же пациент, метастазы в легких (гематоксилин и эозин, тиреоглобулин (клон 1D4), $\times 80$

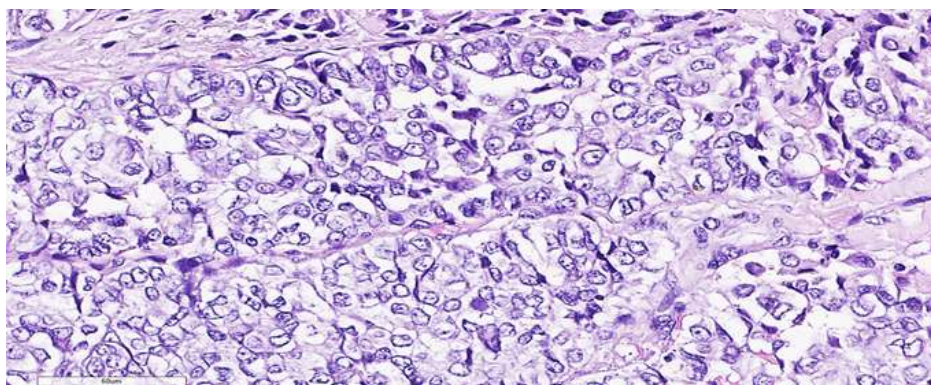


Рис. 181. Деталь предыдущего препарата. Клетки с типичными для папиллярной карциномы ядерными изменениями формируют солидные тяжи. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

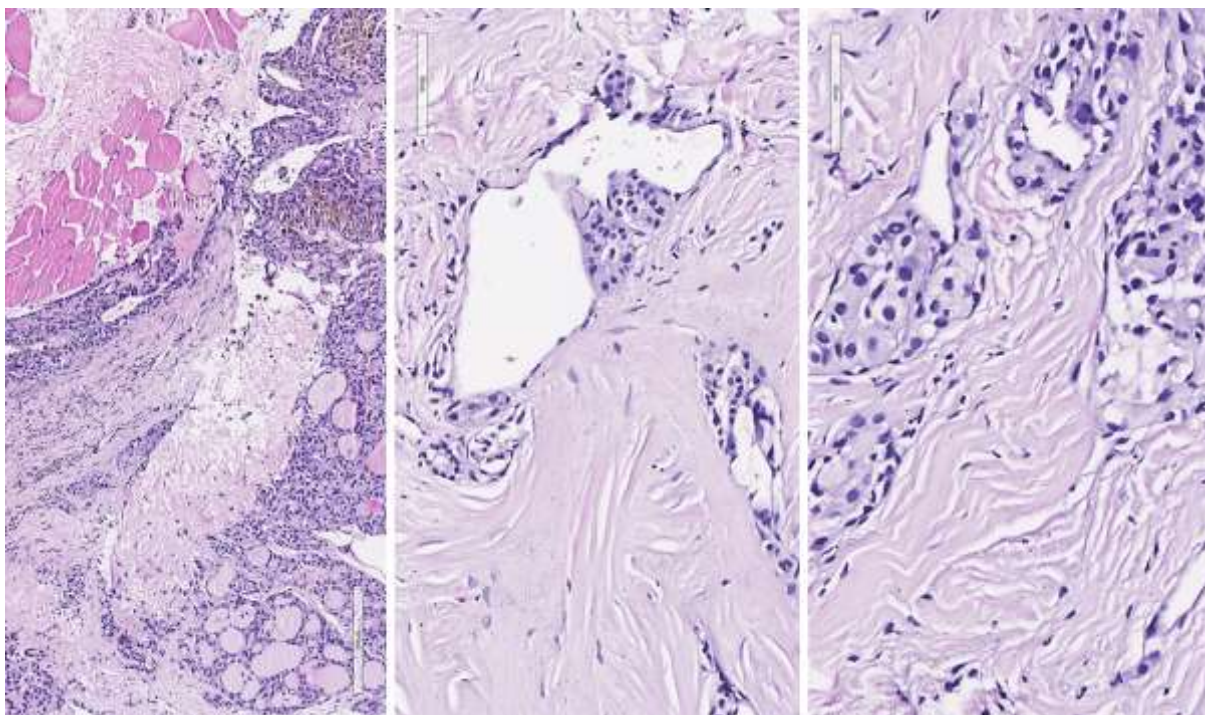


Рис. 182. Классический папиллярный рак с трансформацией в плохо дифференцированный рак в метастазе. Материал трепанационной биопсии первичной опухоли (слева направо, гематоксилин и эозин): фолликулярно-папиллярная архитектура, врастание в мышцы, $\times 100$; эмбол в просвете кровеносного сосуда, $\times 250$; ядерные изменения, $\times 400$

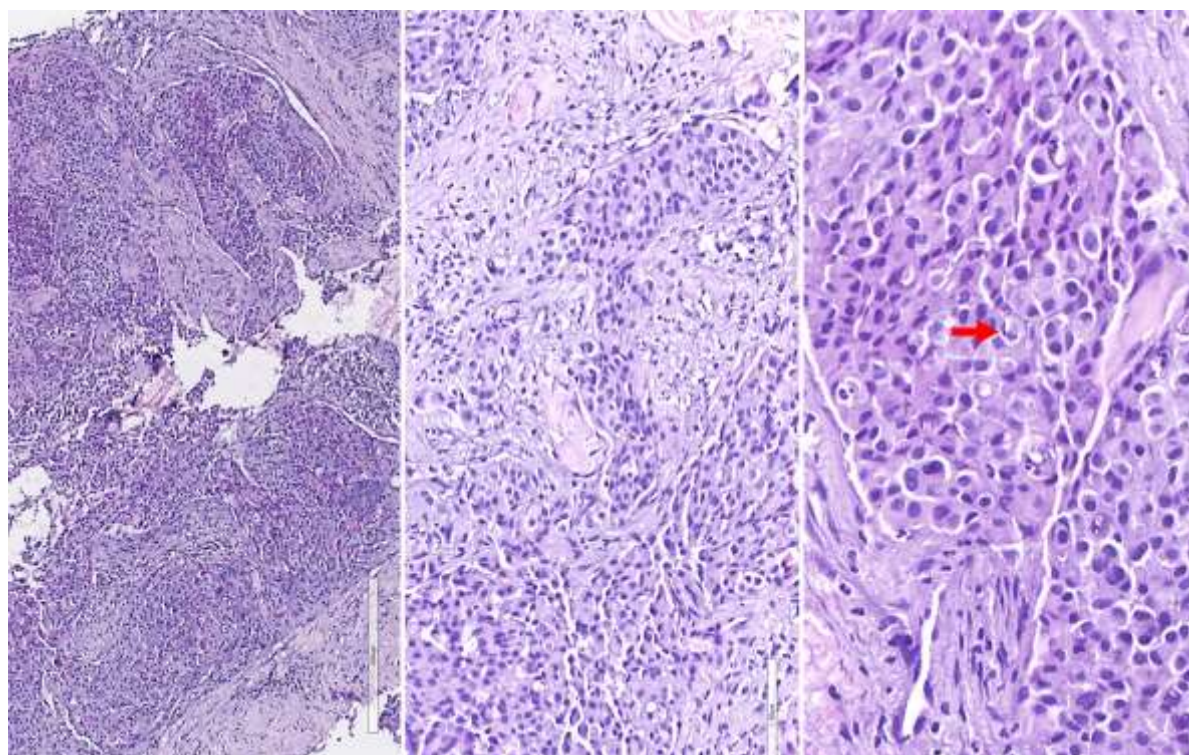


Рис. 183. Тот же пациент, материал трепанационной биопсии из узла в переднем средостении (слева направо, гематоксилин и эозин): солидно-микрофолликулярная архитектура, $\times 100$; инвазия сосуда, $\times 250$; клетки и ядра не характерны для папиллярного рака, встречаются митозы (стрелка), $\times 400$

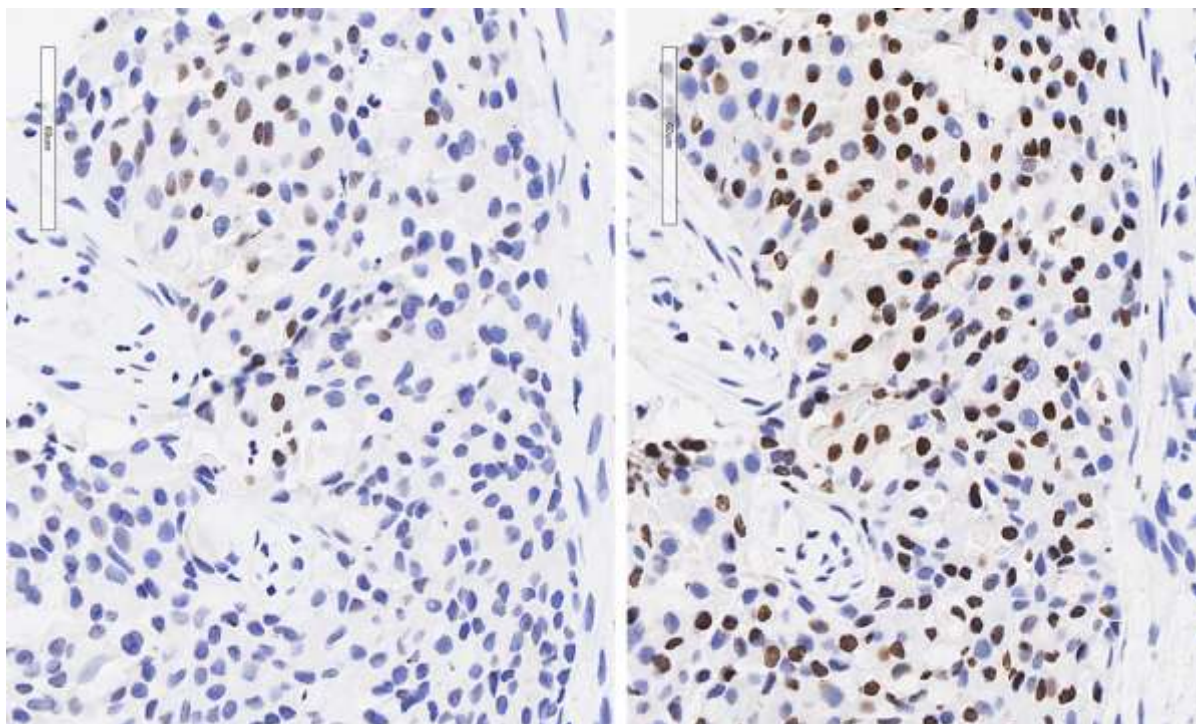


Рис. 184. Тот же пациент, маркеры фолликулярно-клеточной дифференцировки, материал трепанационной биопсии метастатического узла: гетерогенное мозаичное ядерное окрашивание (PAX8, clone EP331) и диффузная выраженная экспрессия (TTF-1, clone SPT24), $\times 400$

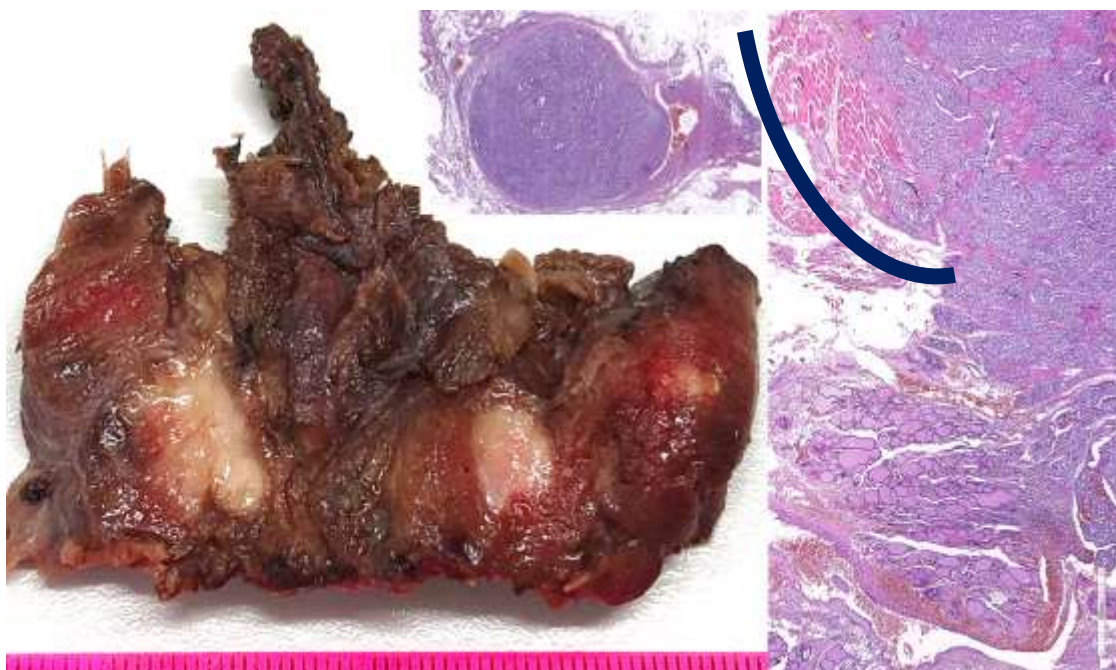


Рис. 185. Тот же пациент, операционный материал. Узлы в обеих долях щитовидной железы; на вставке — опухолевый эмбол в просвете крупного кровеносного сосуда, $\times 25$. Гистологическое строение (гематоксин и эозин, $\times 25$) опухоли соответствует классическому варианту папиллярного рака (врастание в мышцы обозначено дугой)

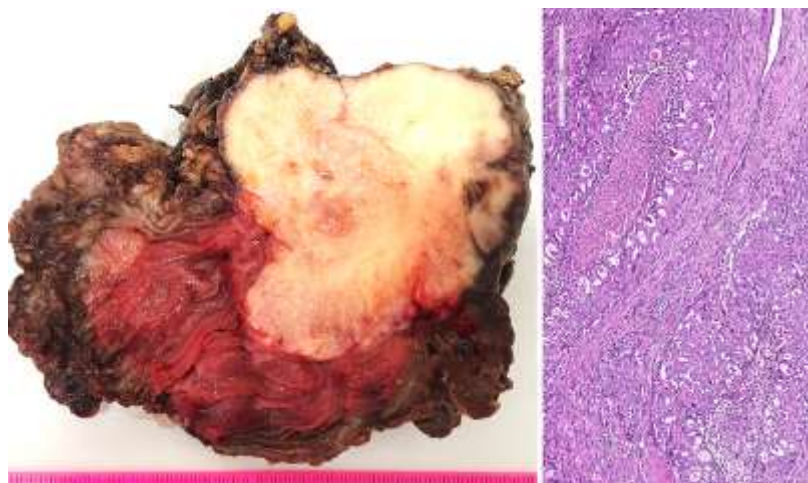


Рис. 186. Тот же пациент, метастаз в переднем средостении. Метастаз в лимфатическом узле с экстранодальным ростом в мышцы. Гистологическое строение (гематоксилин и эозин, $\times 100$) соответствует плохо дифференцированному раку: крибриформная архитектура, угревидный некроз

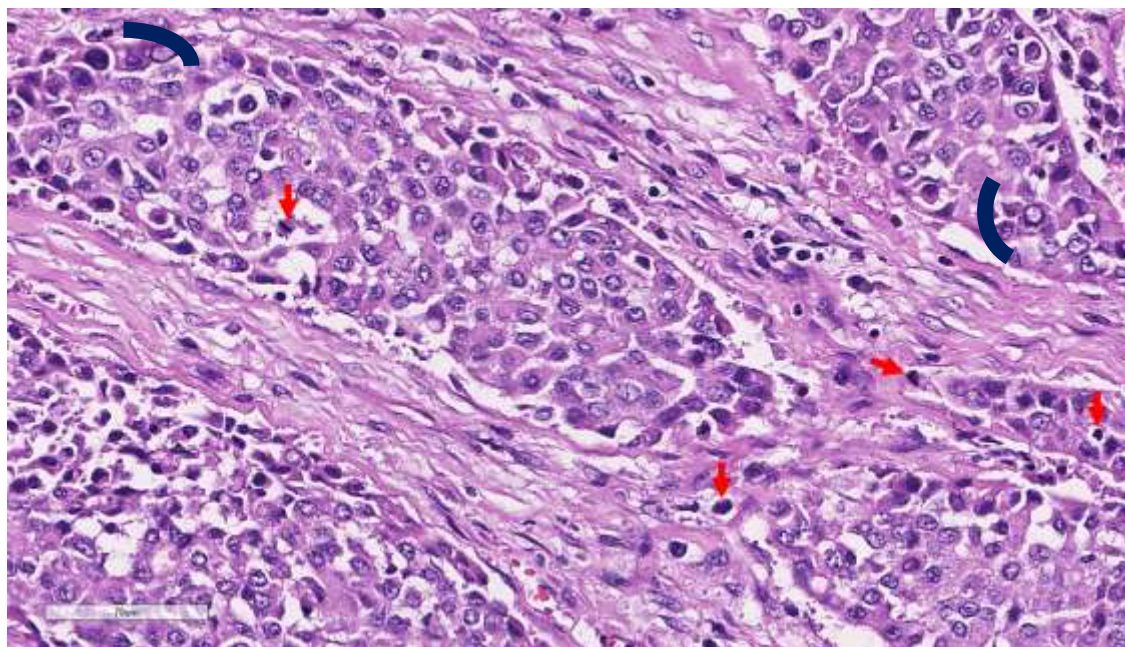


Рис. 187. Тот же пациент, морфологические детали, свидетельствующие о снижении дифференцировки в метастазе папиллярной карциномы: солидная архитектура, кластерный некроз, повышенная митотическая активность (стрелки). Хотя ядерные изменения, присущие папиллярной карциноме, не выражены, в отдельных клетках можно увидеть крупные внутриядерные включения (дуга). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

Очень редко в щитовидной железе можно наблюдать разрастания первичной злокачественной опухоли солидной архитектуры, не связанной по гистогенезу с клетками этого органа. Например, в нашей практике встретился пациент с эпителиоидной ангиосаркомой, причем установление правильного диагноза стало возможным только после генерализации опухолевого процесса.

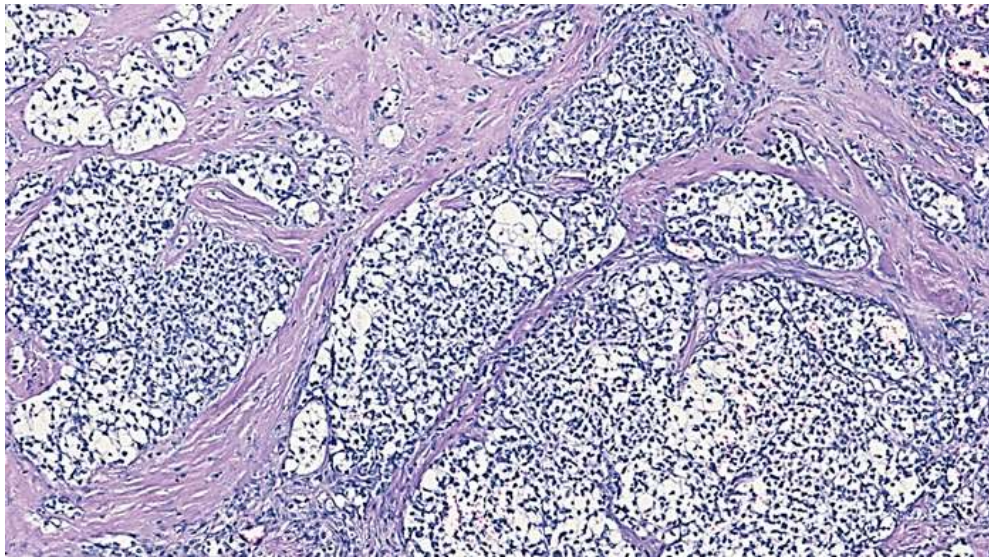


Рис. 188. Эпителиоидная ангиосаркома, солидная архитектура. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

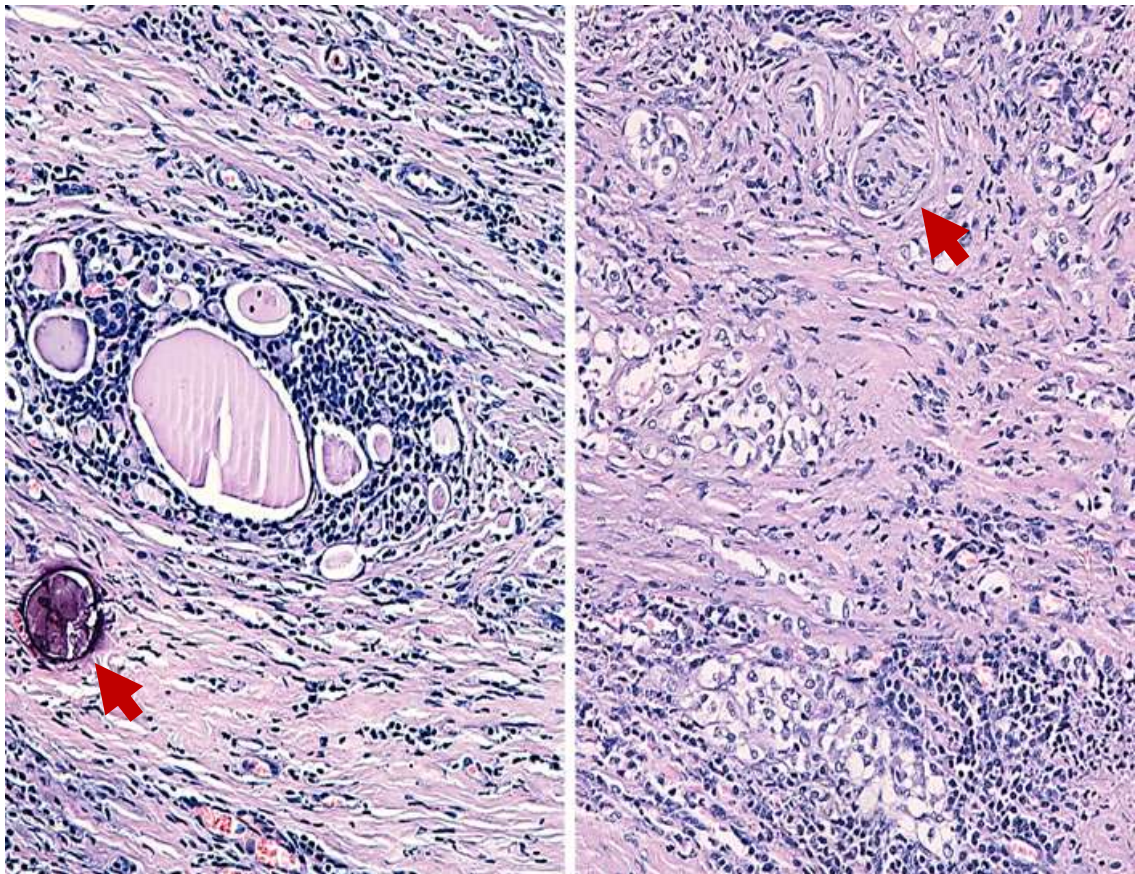


Рис. 189. Тот же пациент. В межфолликулярных прослойках соединительной ткани обнаружен псаммоподобный кальцинат (слева, стрелка). Комплексы опухоли врастают в нервные стволы (справа, стрелка) за пределами капсулы щитовидной железы. Гематоксилин и эозин, $\times 200$

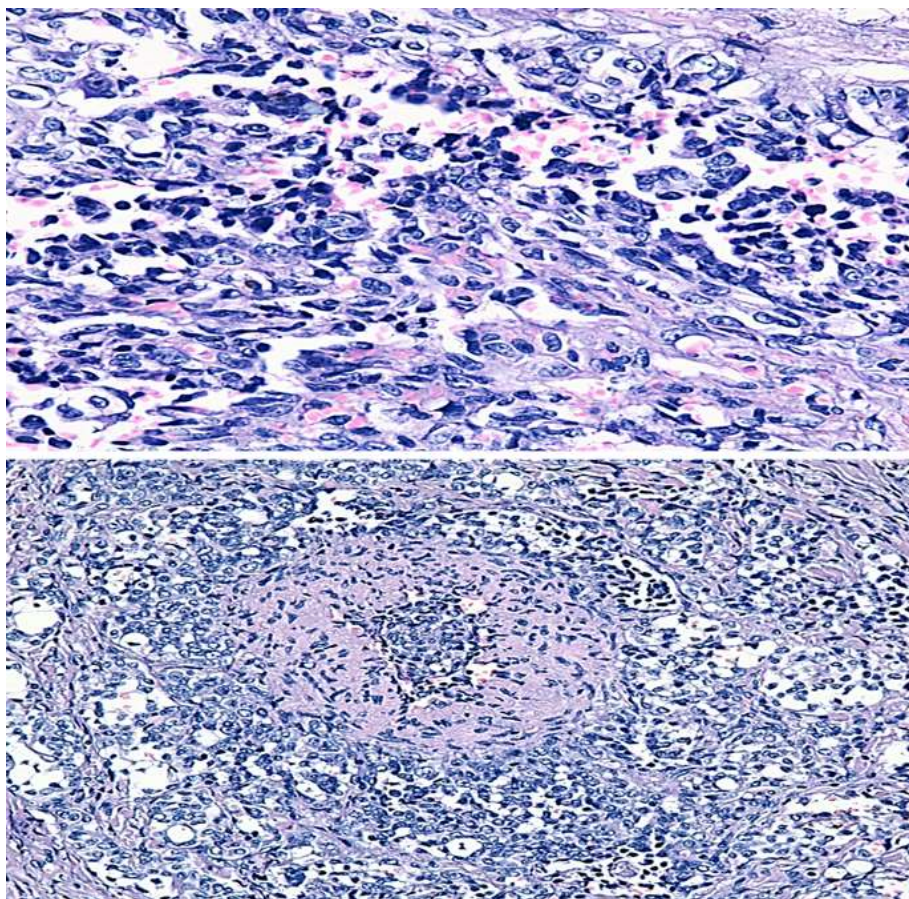


Рис. 190. Тот же пациент. Характерные для ангиомы изменения: эндотелиальные клетки выстилают сосудистые полости (слева, $\times 400$) либо образуют перипитарные «муфты» с ростом в просвете зрелого сосуда (справа, $\times 200$). Гематоксилин и эозин

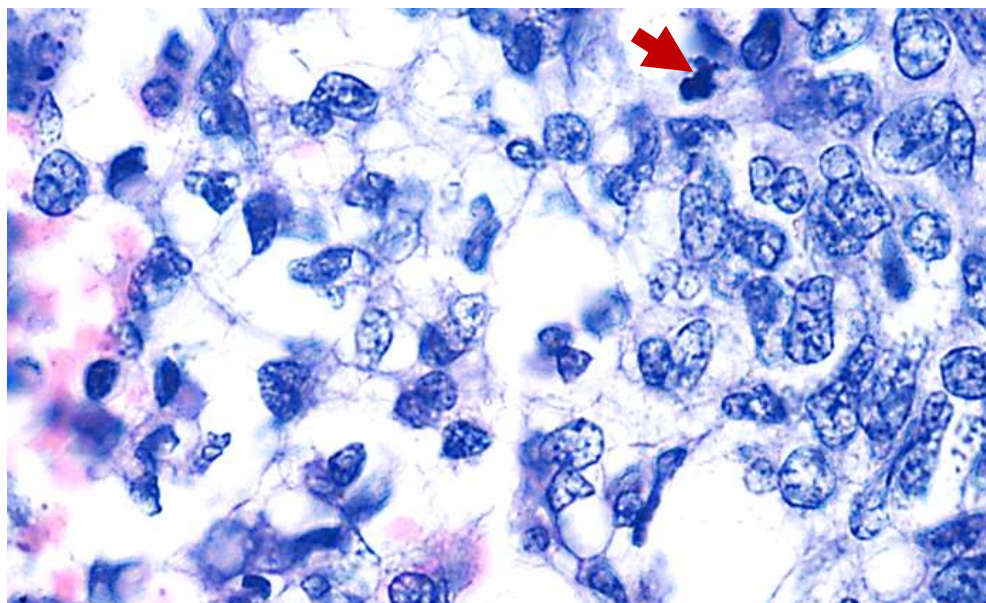


Рис. 191. Тот же пациент. Опухолевые клетки неправильной формы, частично присутствуют ядерные изменения, характерные для клеточных элементов папиллярной карциномы. Патологический митоз (отставание в метафазе) обозначен стрелкой. Гематоксилин и эозин, $\times 1000$

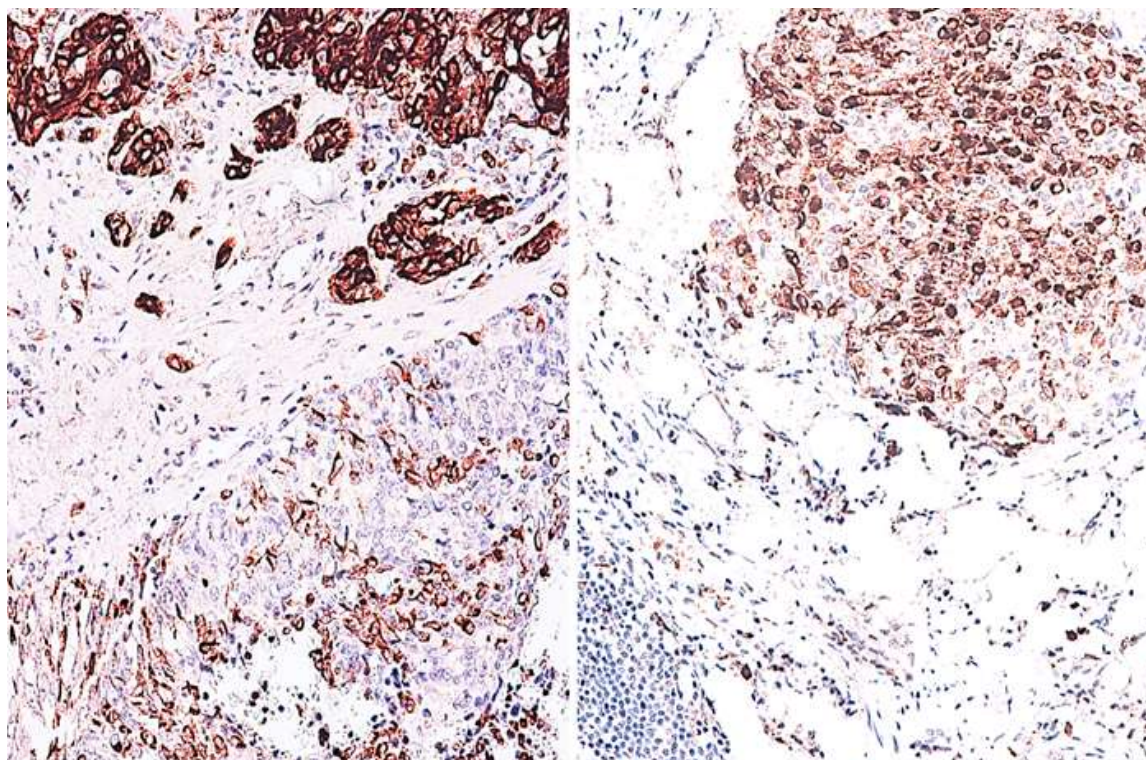


Рис. 192. Тот же пациент. Интенсивное окрашивание с антителом Cytokeratin (клон AE1/AE3): цитоплазматическое окрашивание главных клеток щитовидной железы и мембранозно-цитоплазматическое — опухолевых элементов (слева — первичная опухоль, справа — метастаз в лимфатическом узле через три года после удаления щитовидной железы), $\times 200$

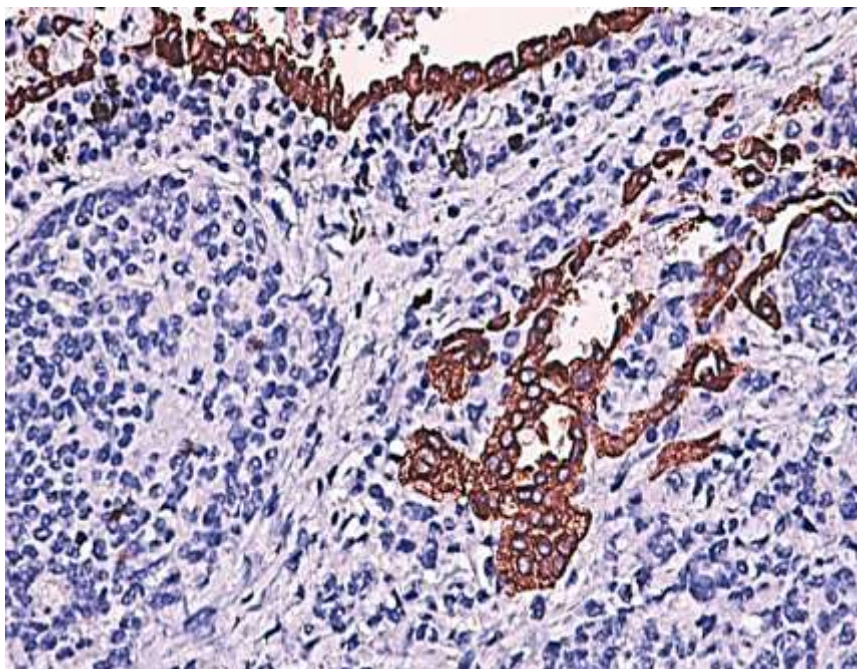


Рис. 193. Тот же пациент. Интенсивное цитоплазматическое окрашивание однослойного кубического эпителия респираторных бронхиол, тогда как клетки метастатической опухоли (эпителиоидной ангиосаркомы) не реагируют с антителом Cytokeratin (клон AE1/AE3), $\times 200$

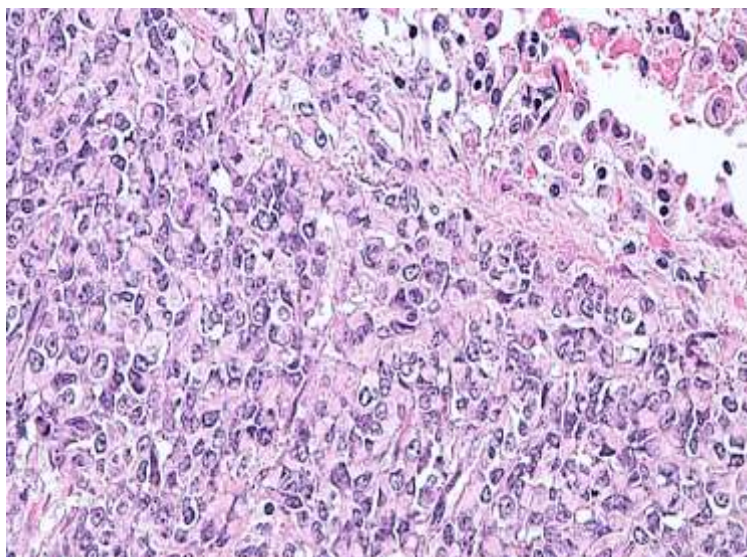


Рис. 194. Тот же пациент. Рабдоидный фенотип опухолевых клеток в метастазе в легком (через три года после удаления щитовидной железы с опухолью). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

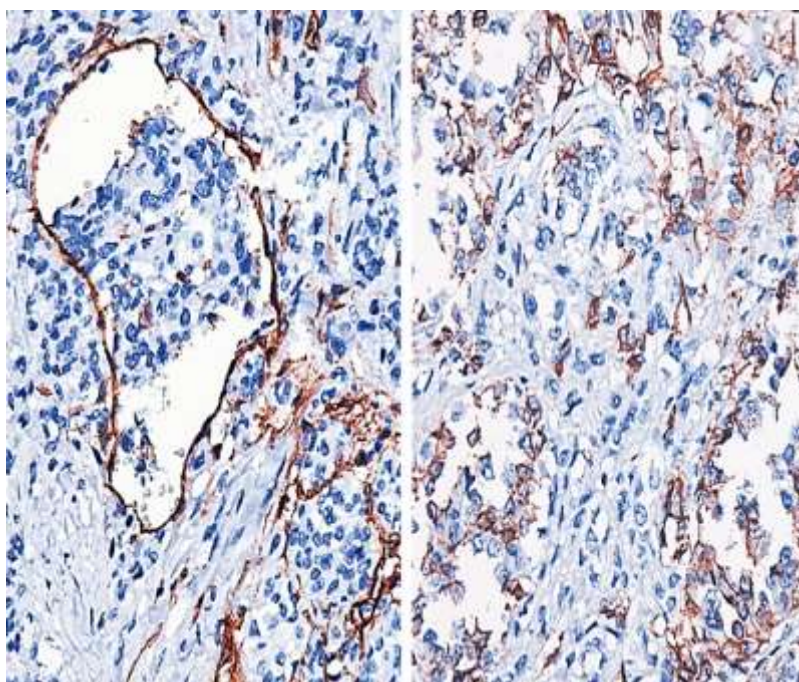


Рис. 195. Тот же пациент. Антитело CD 34 (клон QVEnd/10) визуализирует сосуды с опухолевыми эмболами, но сами опухолевые клетки не реагируют (слева). Напротив, антитело CD 31 (клон JC70A) окрашивает мембраны опухолевых клеток (справа), $\times 400$

Крибриформная (крибриформно-морулярная) карцинома (в прежних классификациях — крибриформный вариант папиллярного рака), 8201/3, занимает особое положение. Заболевание наблюдается исключительно у женщин — детей, подростков, молодых взрослых, но описаны случаи диагностики и в более старших возрастных группах. Может наблюдаться у пациентов с аденоматозным полипозом толстого кишечника и родственными синдромами (Гарднера, Тюрко и т. п.). Рак этого строения не мета-

стазирует, хотя и встречается инвазия тиреоидной ткани (даже в жировую клетчатку за пределами капсулы щитовидной железы) и сосудов капсулы опухоли. Для большинства пациентов характерны инкапсулированные узлы (одиночный очаг или множественные образования (мультифокальный рост в обеих долях), по макроскопической картине вид и консистенция этой опухоли и обычной фолликулярной аденомы идентичны). Гистологические характеристики включают образование тубулярно-папиллярных и крибриформных структур, что не характерно для «классического» папиллярного рака. Могут наблюдаться участки солидного строения. Вне зависимости от гистоархитектоники всегда можно обнаружить ядерные изменения, присущие всем вариантам папиллярной карциномы. Также типично образование солидных гнезд из опухолевых клеток с крупными внутриядерными включениями — получили название «морулы» на основании сходства со структурами в эмбриогенезе. При наследственных формах обнаруживаются множественные узлы карциномы в одной или обеих долях щитовидной железы. В патогенезе наследственных и спонтанных наблюдений крибриформной карциномы ведущую роль играют мутации гена APC, что приводит к перемещению белка бета-катенин из цитоплазмы в ядро и побуждает клетку к пролиферации (так называемый Wnt- β -catenin каскад). Вне зависимости от этиологии установлена экспрессия белков APC, бета-катенин, рецепторов эстрогена, p53. Как правило, тиреоглобулин в опухолевых клетках определяется в незначительном количестве либо экспрессия этого белка полностью отсутствует (TTF1 экспрессируется диффузно и сильно, PAX8 — слабо и очагами). Для верификации синдромов необходим сбор анамнеза, молекулярно-биологические исследования, колоноскопия и рентгенография костей черепа.

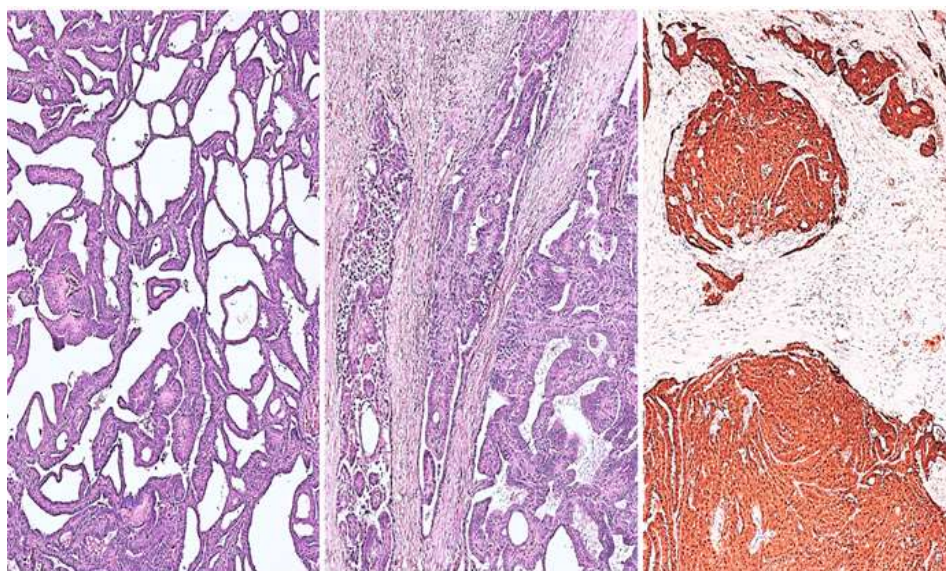


Рис. 196. Крибриформный вариант рака щитовидной железы: папиллярно-крибриформная гистоархитектоника (слева), очаги инвазивного роста (в центре). Гематоксилин и эозин, $\times 100$. Диффузная сильная экспрессия белка бета-катенин (клон 17C2, $\times 100$)

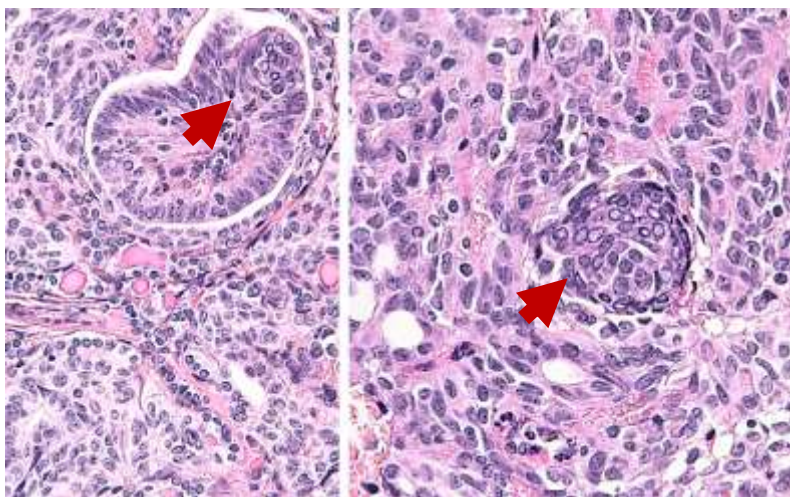


Рис. 197. Морулы (стрелка): слева — внутри папиллярных структур, справа — внутри солидно-крибриформных структур. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

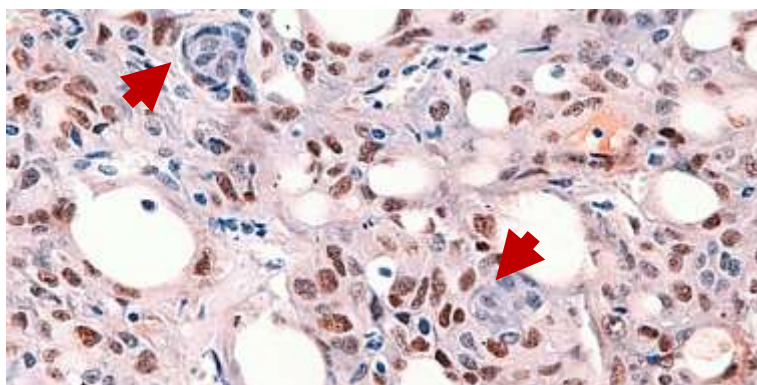


Рис. 198. В части опухолей отмечается распространенная экспрессия белка p53 (клон DO-7). Крибриформная архитектоника, две морулы (стрелка), $\times 400$

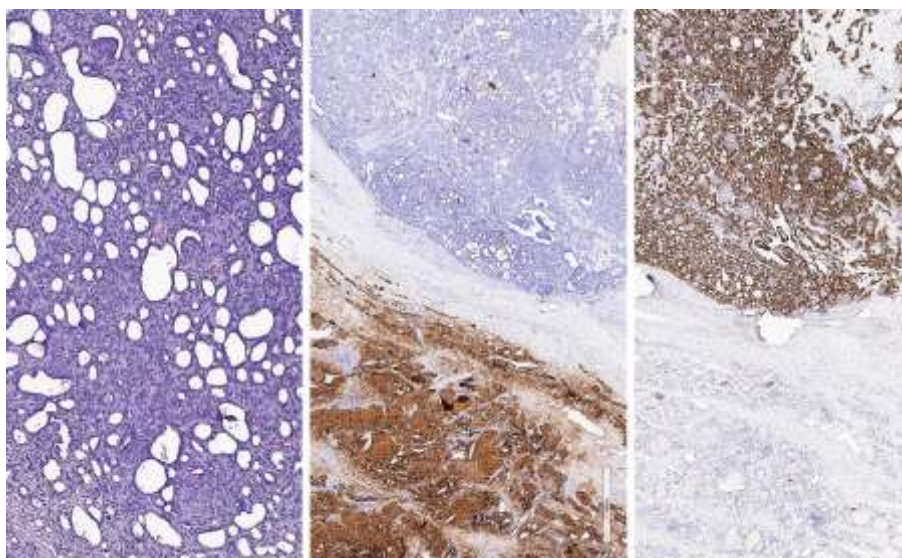


Рис. 199. Характеристики крибриформной карциномы: архитектоника (гематоксилин и эозин, $\times 110$), тиреоглобулин не экспрессируется (неопухолевая ткань щитовидной железы используется как внутренний контроль, тиреоглобулин (клон 1D4), $\times 23$), выраженная экспрессия антитела к рецепторам эстрогена (клон 6F11), $\times 23$) только в опухоли

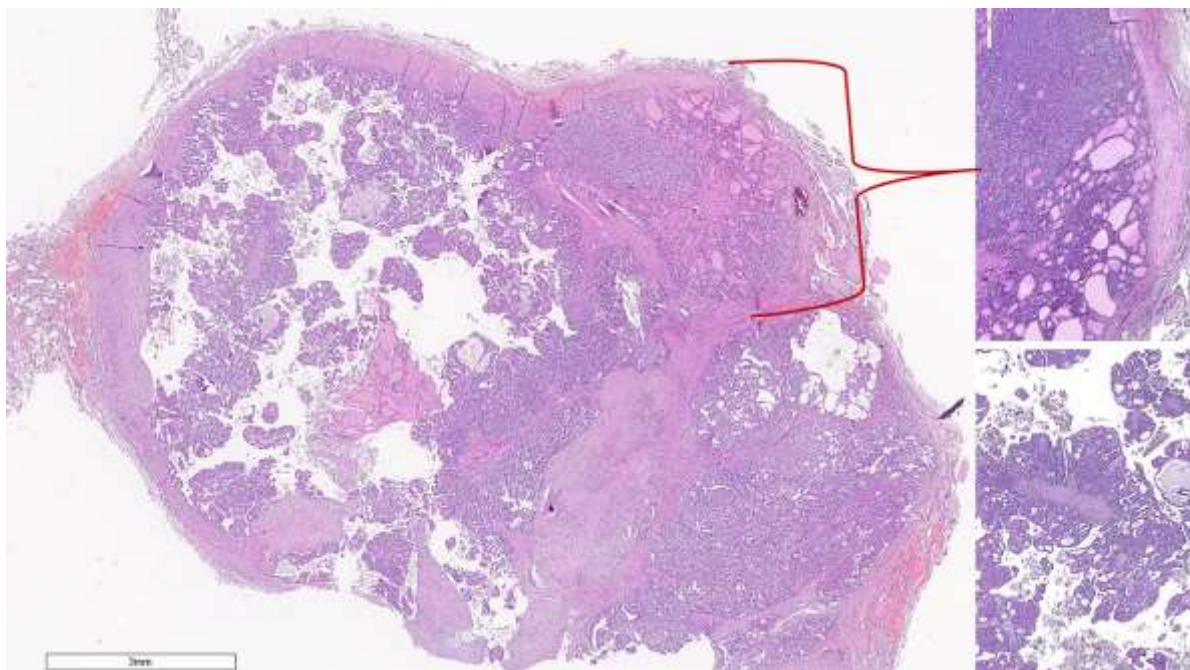


Рис. 200. Комбинированная крибриформная и папиллярная карцинома, фолликулярный вариант. Оба компонента окружены общей капсулой, фокус папиллярного рака отмечен фигурной скобкой ($\times 8$). В правой части детали: верх — фолликулярная архитектура ($\times 50$), низ — папиллярно-крибриформная ($\times 50$). Гематоксилин и эозин

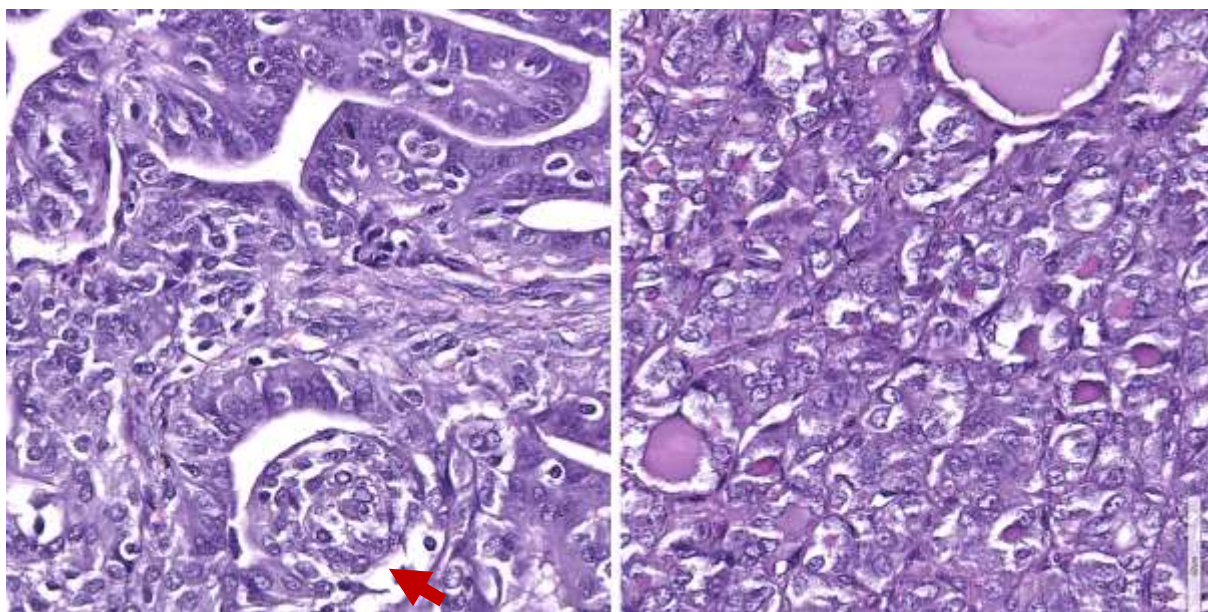


Рис. 201. Тот же пациент, опухолевые клетки в папиллярно-крибриформных (слева, морула отмечена стрелкой) и фолликулярных структурах опухоли. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

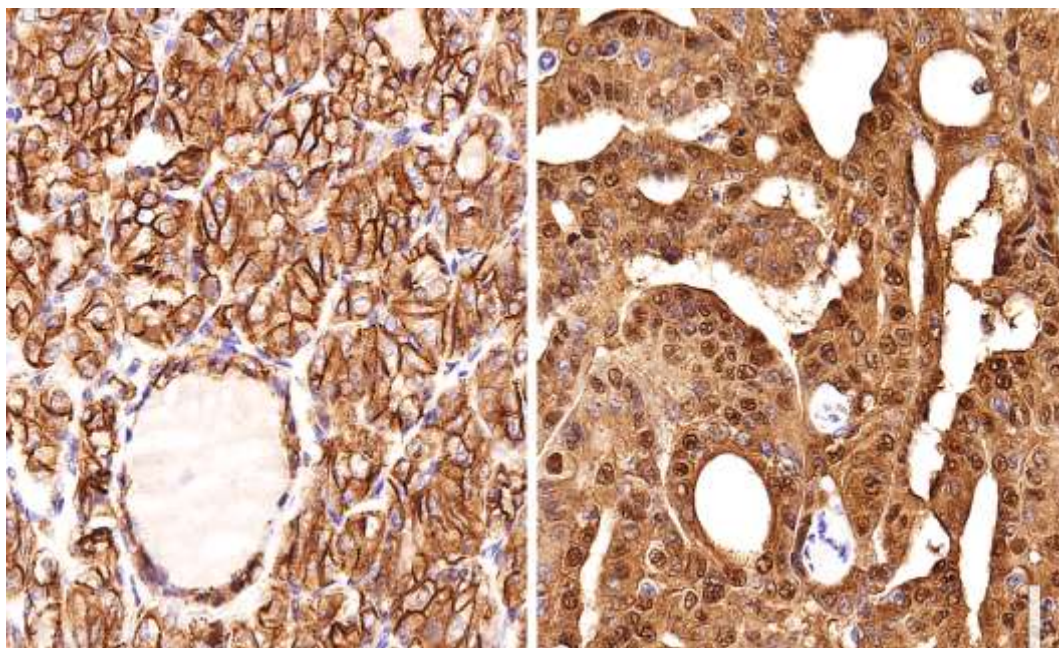


Рис. 202. Тот же пациент. Бета-катенин в дифференциальной диагностике классического папиллярного рака и крибриформной карциномы. Слева (фолликулярный вариант папиллярного рака) — мембранный тип окрашивания, справа — ядерный и цитоплазматический. Клон 17C2, $\times 400$

Нужно отметить, что крибриформной может быть архитектура плохо дифференцированного рака щитовидной железы и метастатических аденокарцином. Дифференциальная диагностика включает клинические данные и иммуногистохимические исследования, направленные на определение гистогенеза опухоли.

В заключение обсуждения папиллярного рака необходимо остановиться на особенностях опухолей многокомпонентного строения.

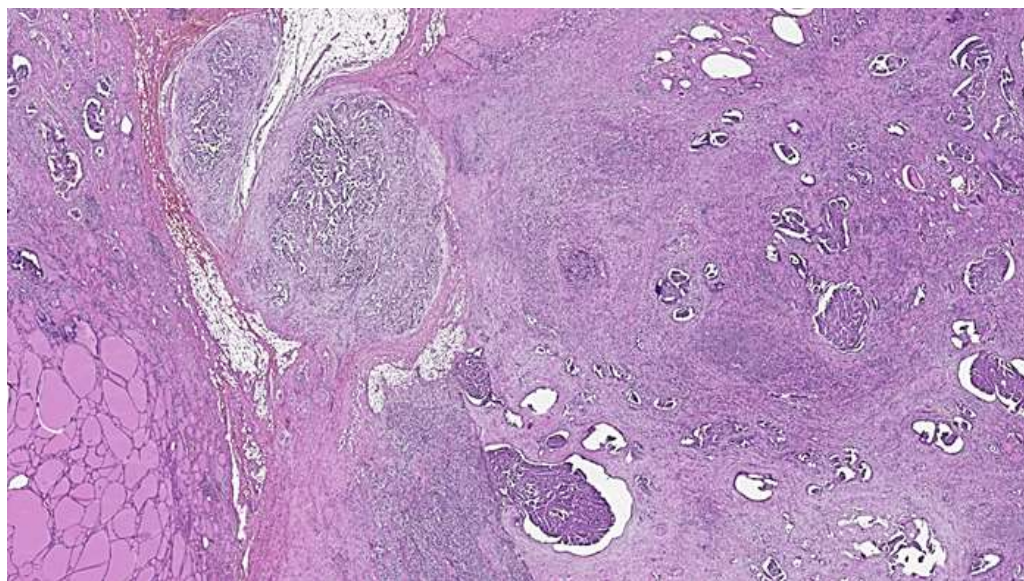


Рис. 203. Многокомпонентная опухоль с наличием сосочковых, фолликулярных и солидных структур. Гематоксилин и эозин, $\times 12$

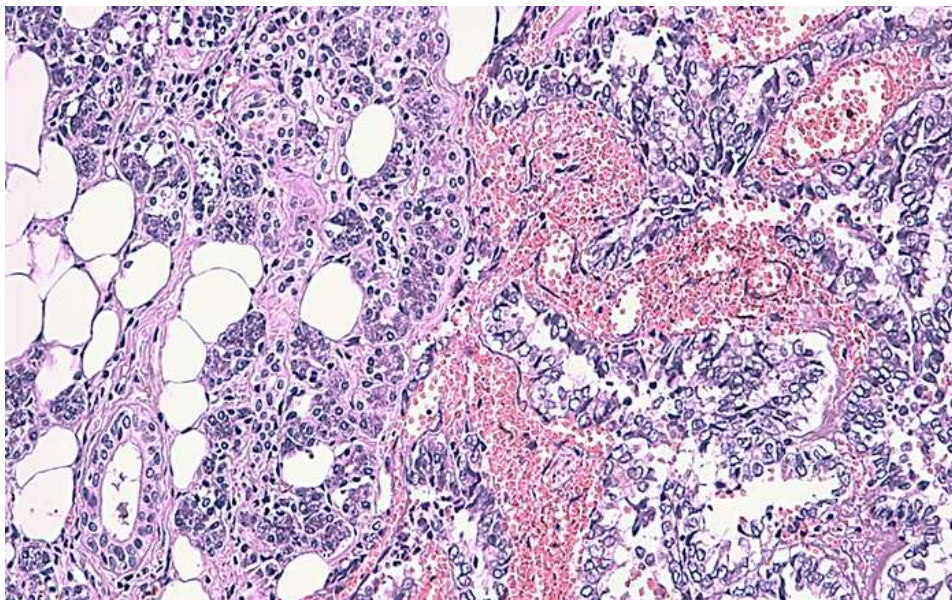


Рис. 204. Тот же пациент. Классическое строение карциномы, врастание в околоушную слюнную железу. Гематоксилин и эозин, ×100

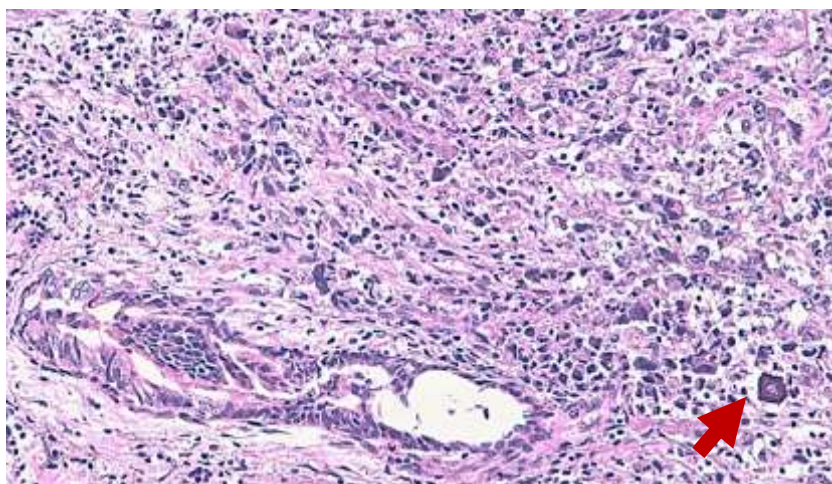


Рис. 205. Тот же пациент. Зона перехода в веретеноклеточный/гигантоклеточный компонент (псаммное тельце отмечено стрелкой). Гематоксилин и эозин, ×100

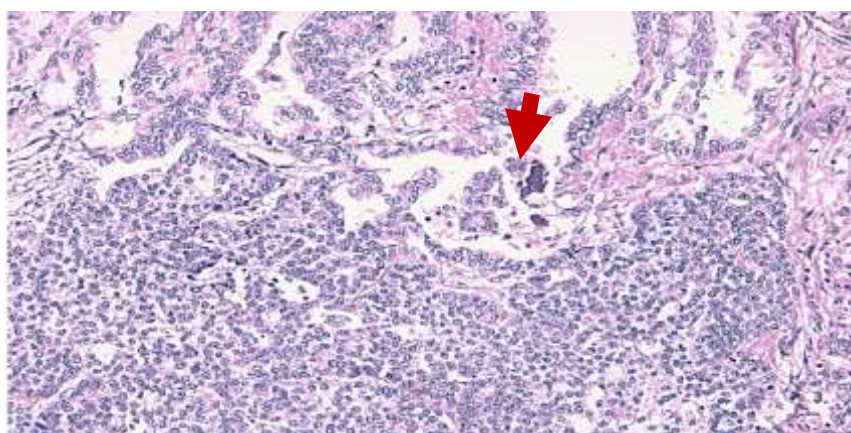


Рис. 206. Тот же пациент. Зона перехода в солидно-инсулярный компонент (псаммное тельце отмечено стрелкой). Гематоксилин и эозин, ×100

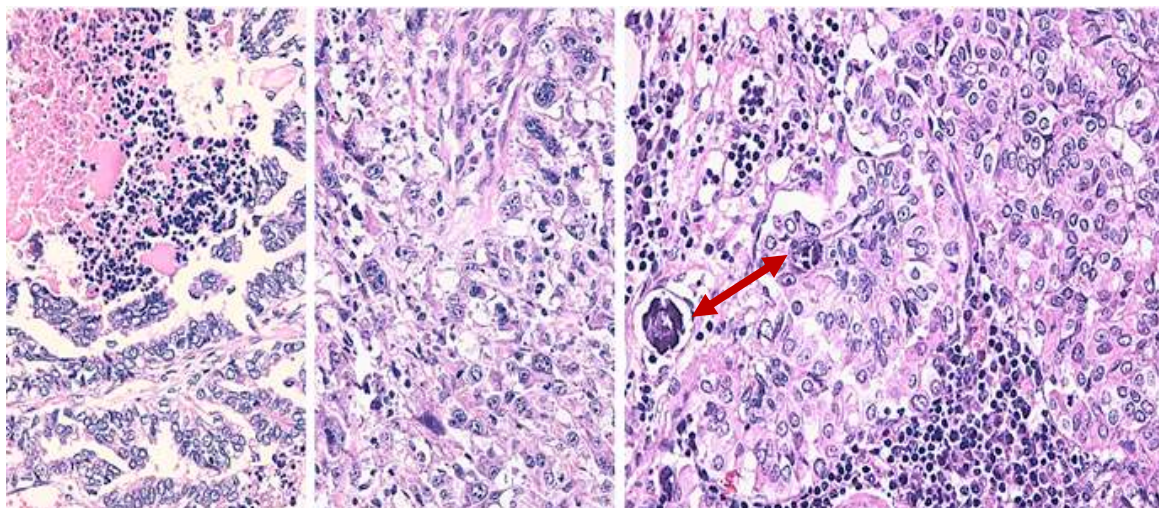


Рис. 207. Тот же пациент. Некроз (слева), выраженный клеточный полиморфизм, атипические митозы в менее дифференцированных участках опухоли (центр). Но в лимфатических узлах метастазы типичного папиллярного рака (псаммомные тельца отмечены стрелкой). Гематоксилин и эозин, ×400

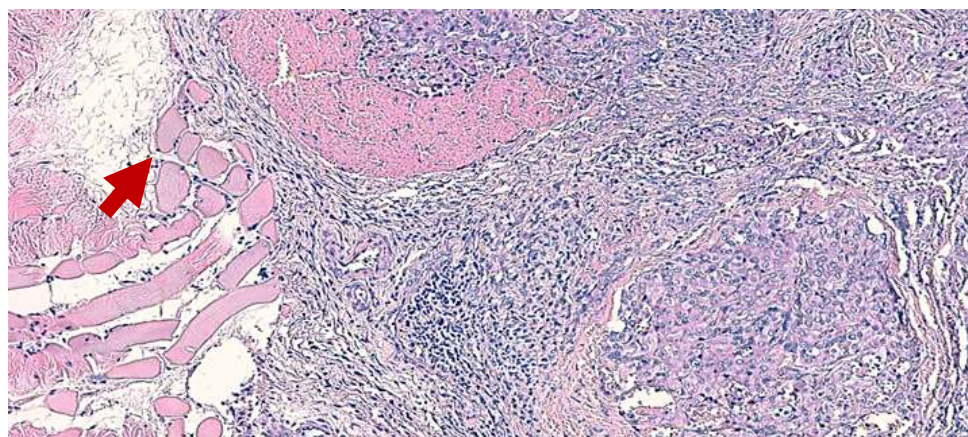


Рис. 208. Онкоцитарный вариант папиллярного рака с фокусами плоскоклеточной карциномы. Опухоль в щитовидной железе удалена в 2010 г. Солидная архитектура, врастание в мышцы, обширные очаги некроза (стрелка). Гематоксилин и эозин, ×100

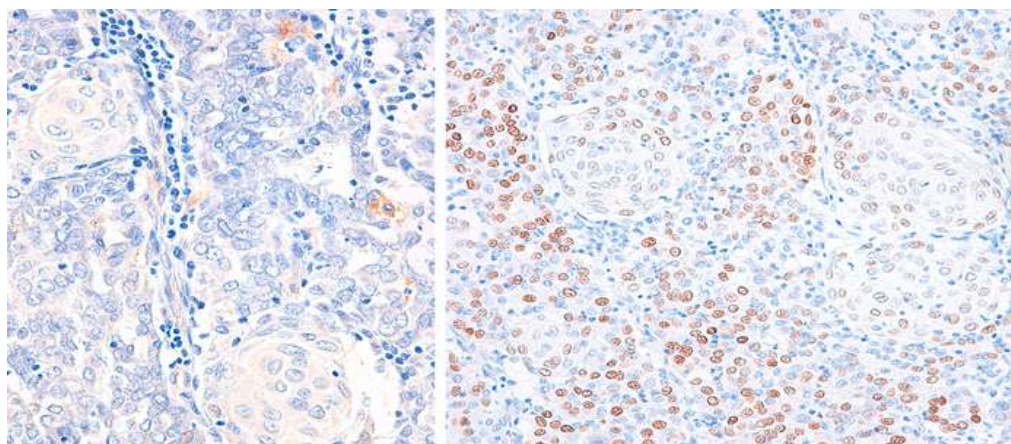


Рис. 209. Тот же пациент, 2010 г. Участки плоскоклеточной карциномы не экспрессируют тиреоглобулин (клон 1D4, ×400), но экспрессируют TTF1 (клон SPT24, ×200)

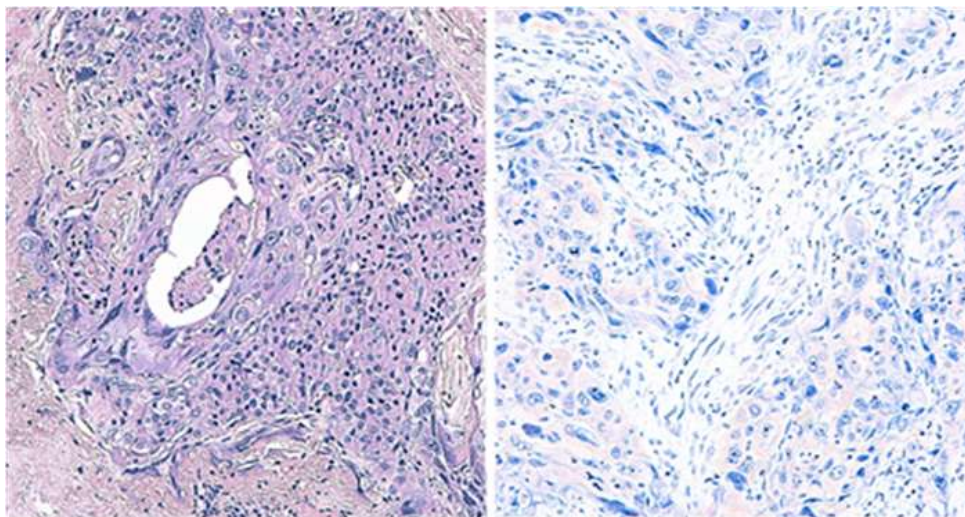


Рис. 210. Тот же пациент, 2019 г. (местный рецидив, слева — гематоксилин и эозин, $\times 200$). Полная утрата дифференцировки, отсутствие экспрессии тиреоглобулина (клон 1D4), $\times 200$



Рис. 211. Папиллярный рак (скобка) в комбинации с плоскоклеточным раком (дуга). Гематоксилин и эозин, $\times 25$

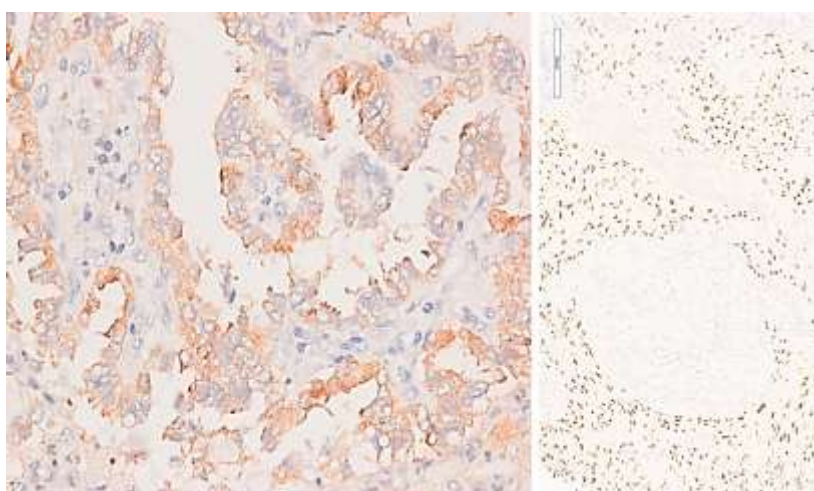


Рис. 212. Тот же пациент. Сохраняется экспрессия тиреоглобулина в цитоплазме клеток папиллярного рака (слева, клон 1D4, $\times 400$), экспрессия белка p63 в ядрах плоскоклеточной карциномы (клон 7JUL, $\times 100$)

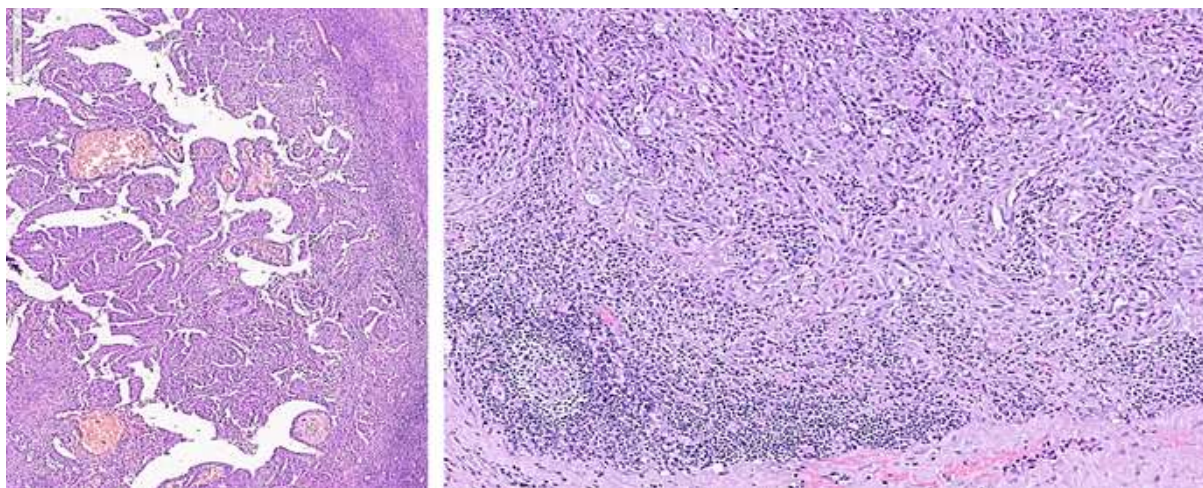


Рис. 213. Тот же пациент. Метастазы в лимфатических узлах папиллярного ($\times 60$) и плоскоклеточного рака ($\times 100$). Гематоксилин и эозин

Необходимо отметить, что встречаются пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями, одна из которых — папиллярный рак щитовидной железы.

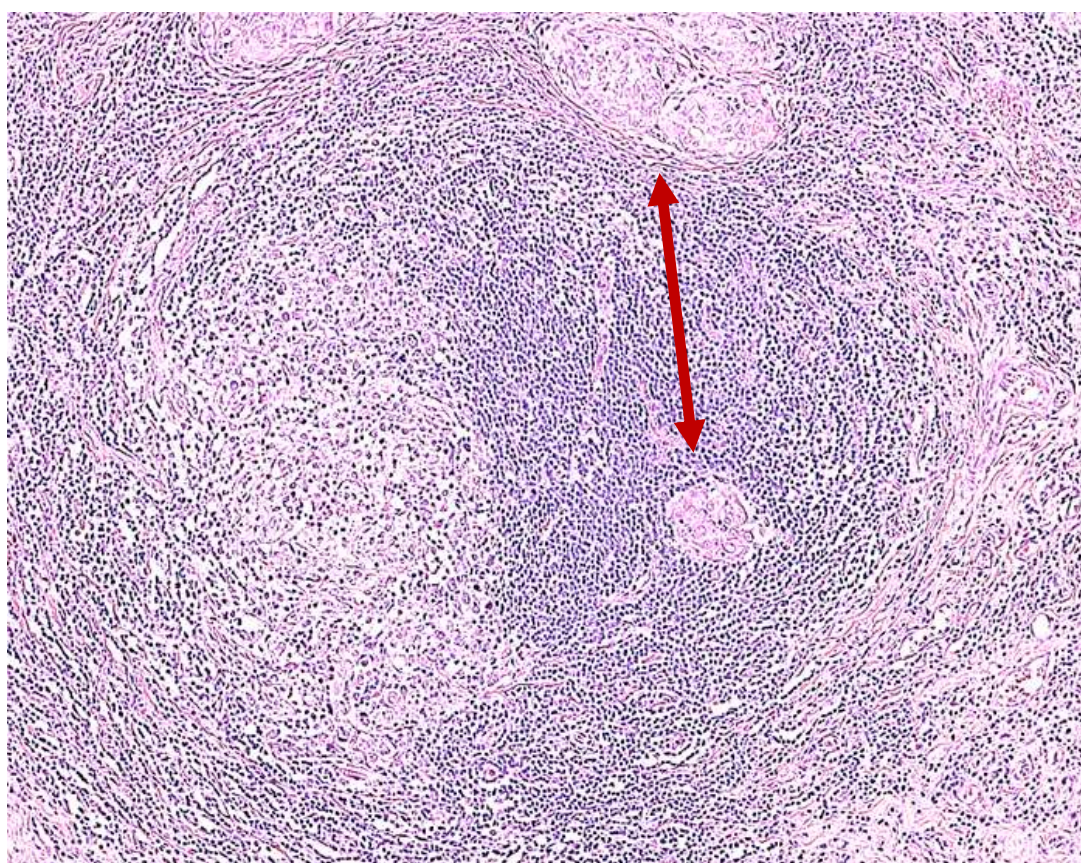


Рис. 214. Метастаз папиллярного рака (стрелка) в лимфатический узел, пораженный лимфомой Ходжкина. Гематоксилин и эозин, $\times 40$

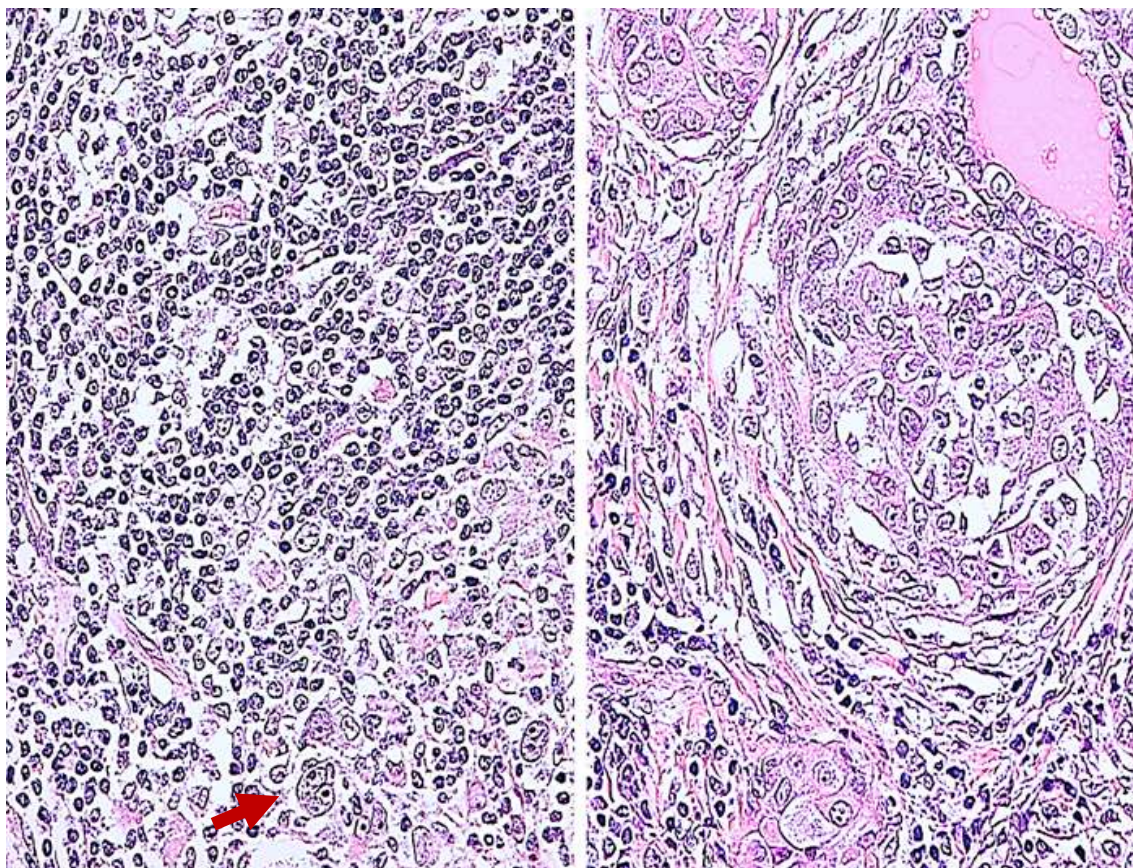


Рис. 215. Деталь предыдущего препарата (слева: диагностическая для лимфомы Ходжкина клетка обозначена стрелкой). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

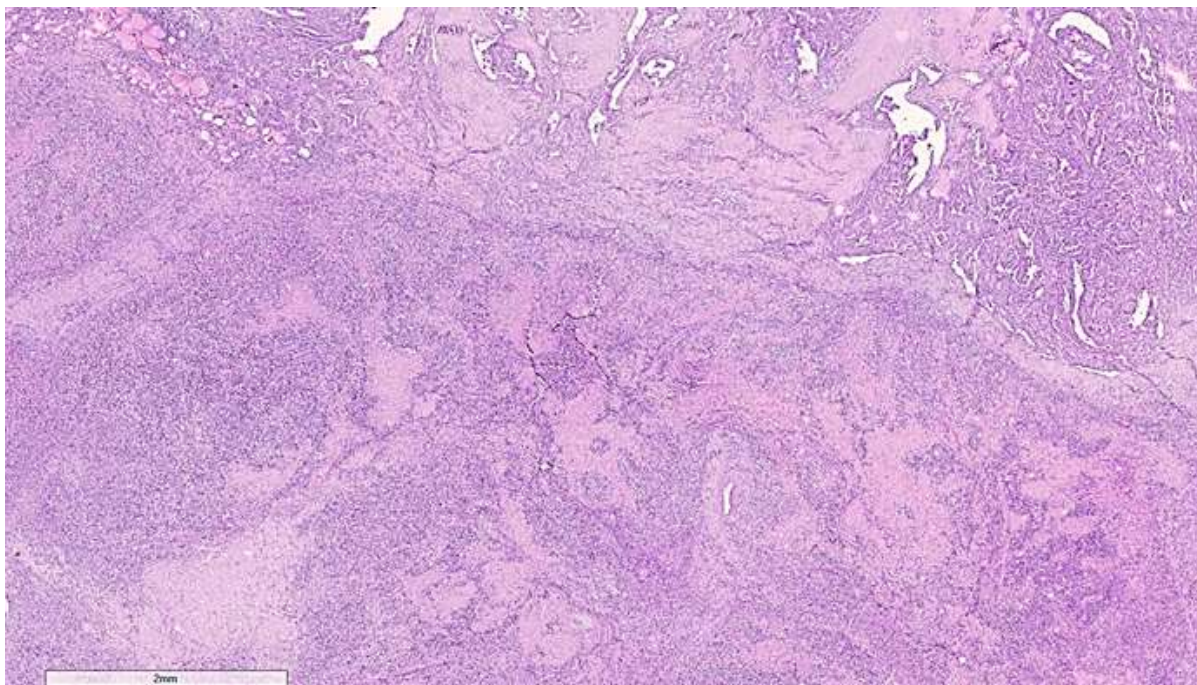


Рис. 216. Папиллярный рак щитовидной железы (верхняя треть снимка) и неходжкинская лимфома. Гематоксилин и эозин, $\times 15$

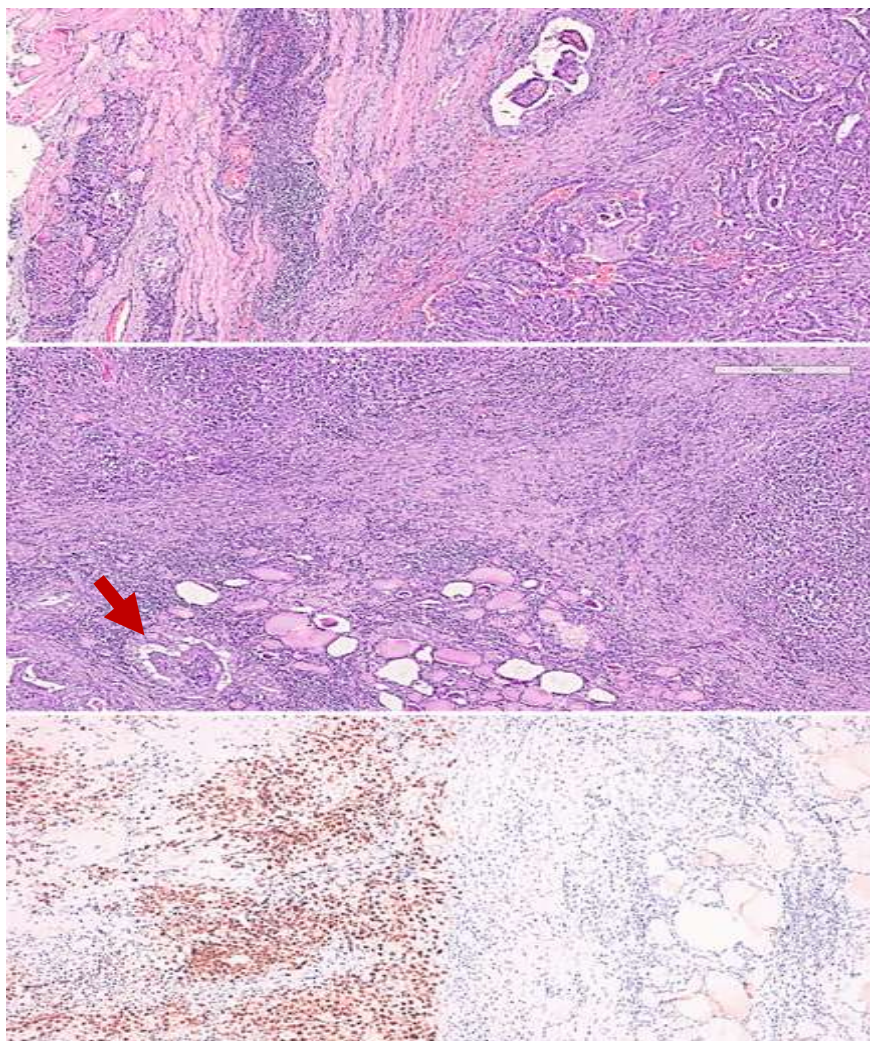


Рис. 217. Детали предыдущего препарата (гематоксилин и эозин: сверху — прорастание папиллярной карциномы в мышцы (×80), в центре — папиллярный рак (стрелка) и лимфома (×80), внизу — экспрессия молекулы CD20, клон L26 клетками лимфомы (×100)



Рис. 218. Наиболее часто встречается сочетание медуллярного (микрокарцинома, левая доля) и папиллярного рака (замещение правой доли)



Рис. 219. Папиллярная микрокарцинома (скобка) в зоне роста медуллярного рака.
Гематоксилин и эозин, $\times 100$

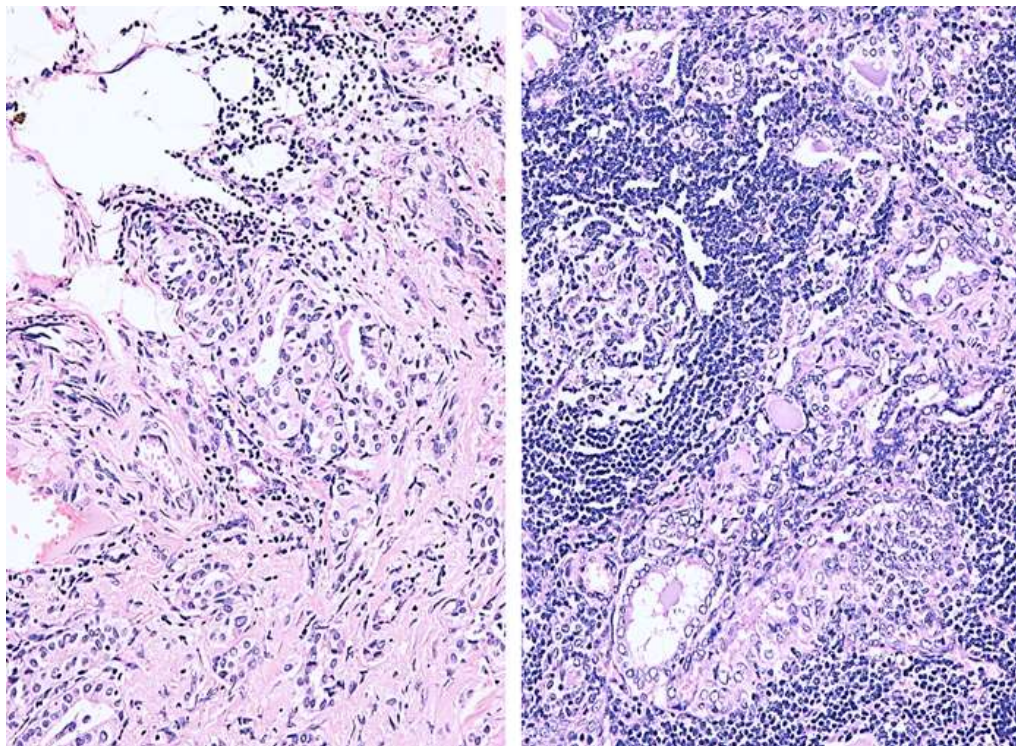


Рис. 220. Метакронный рак легкого у пациента, продолжающего лечение по поводу рака щитовидной железы. Папиллярный рак, минимальное экстрагистоеидное распространение в жировой клетчатке (слева). Опухоль преимущественно фолликулярной архитектоники, метастаз в паратрахеальном лимфатическом узле (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 200$

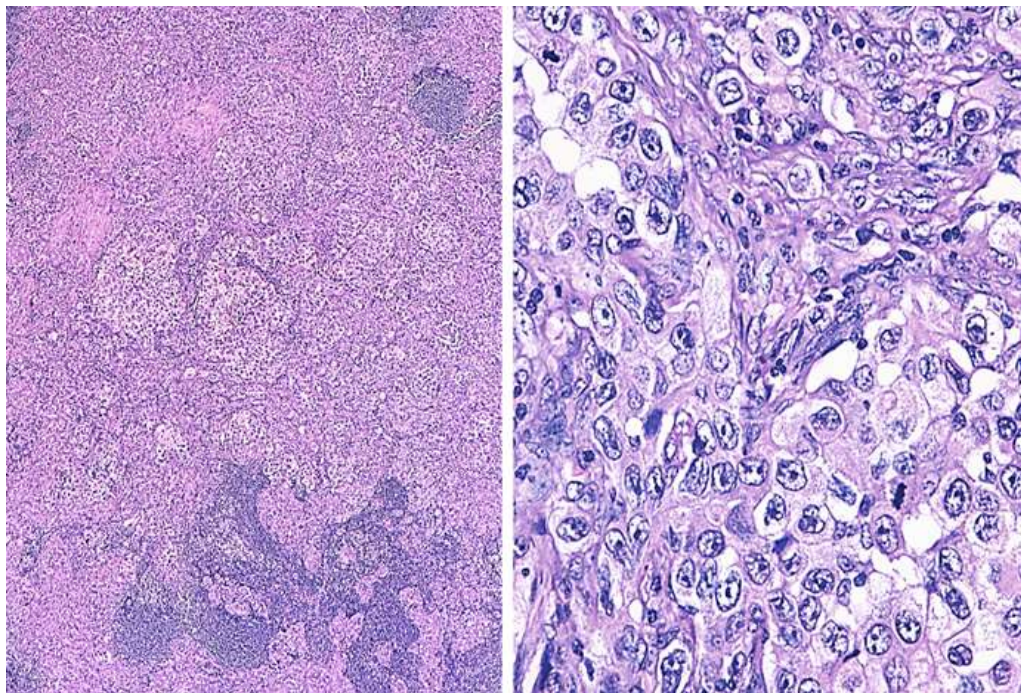


Рис. 221. Тот же пациент. Спустя два года диагностированы метастазы в парааортальных лимфатических узлах и диссеминация во внутренних органах, включая легкие. Метастаз в лимфатическом узле представлен разрастаниями плохо дифференцированной аденокарциномы (слева — $\times 40$, справа — $\times 400$). Гематоксилин и эозин

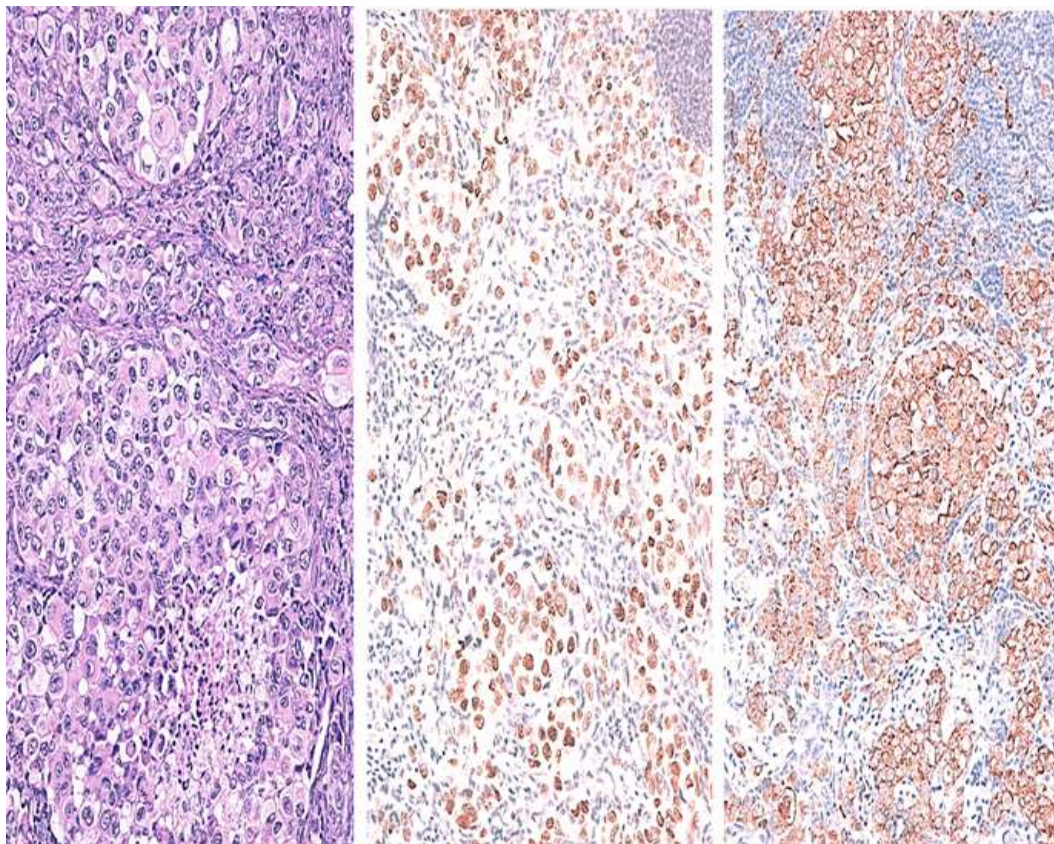


Рис. 222. Тот же пациент, метастаз в лимфатический узел рака легкого ($\times 200$): слева — гематоксилин и эозин, в центре — TTF1 (клон SPT24), справа — Napsin A (клон IP64)

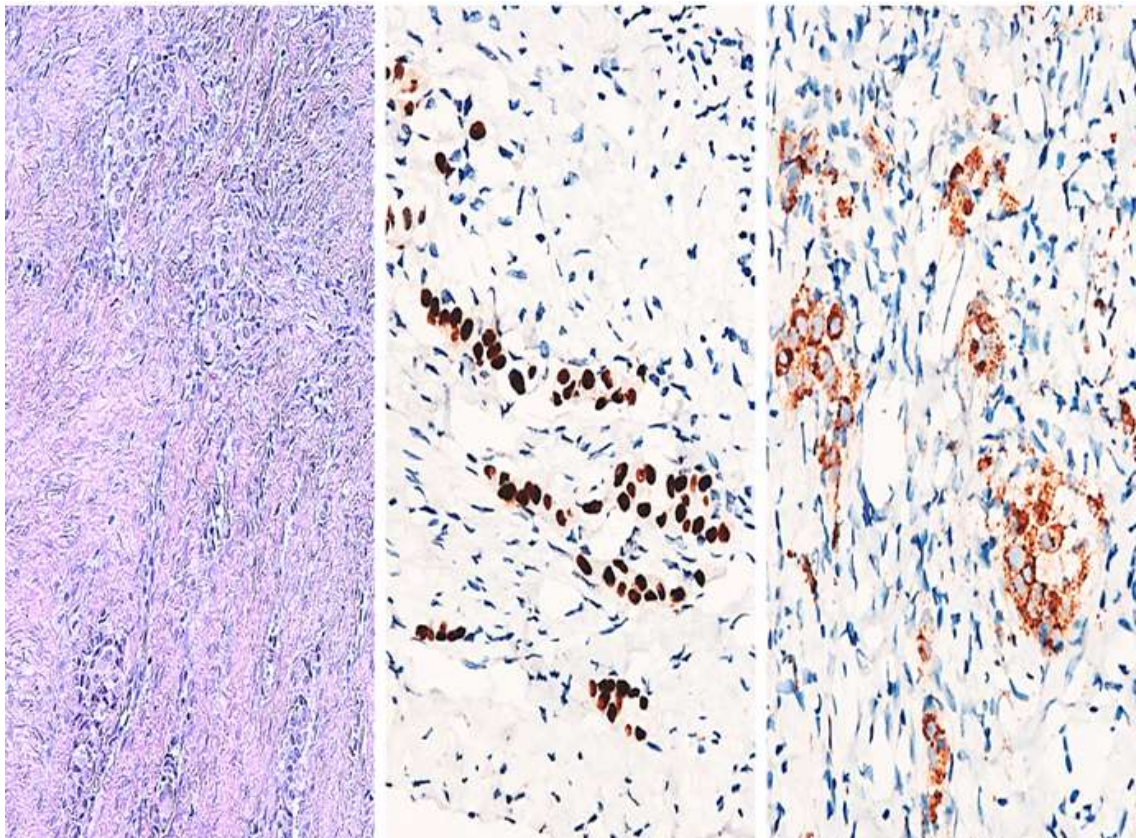


Рис. 223. Тот же пациент, плевральные диссемины рака легкого (×200): слева — гематоксилин и эозин, в центре — TTF1 (клон SPT24), справа — Napsin A (клон IP64)

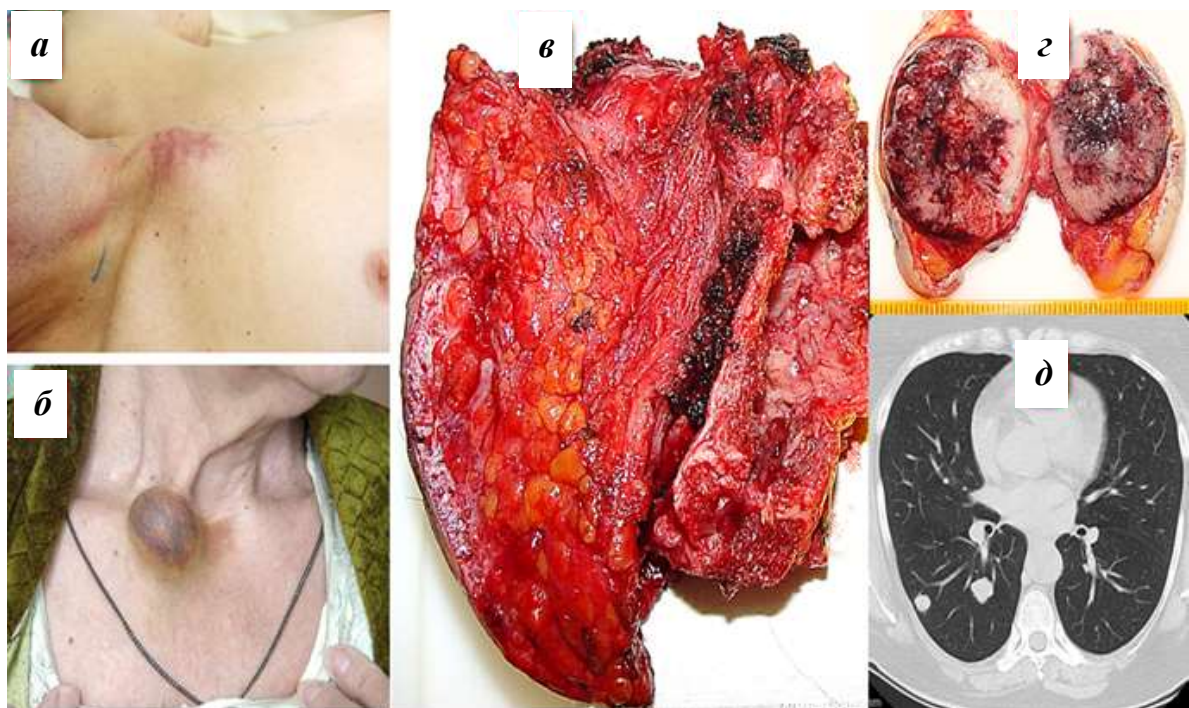


Рис. 224. Рецидивы и прогрессирование папиллярного рака щитовидной железы. Местный рецидив (а, б) с врастанием опухоли в грудину (в) и кожу (г). Метастазы в нижней доле левого легкого (д — компьютерная томограмма)

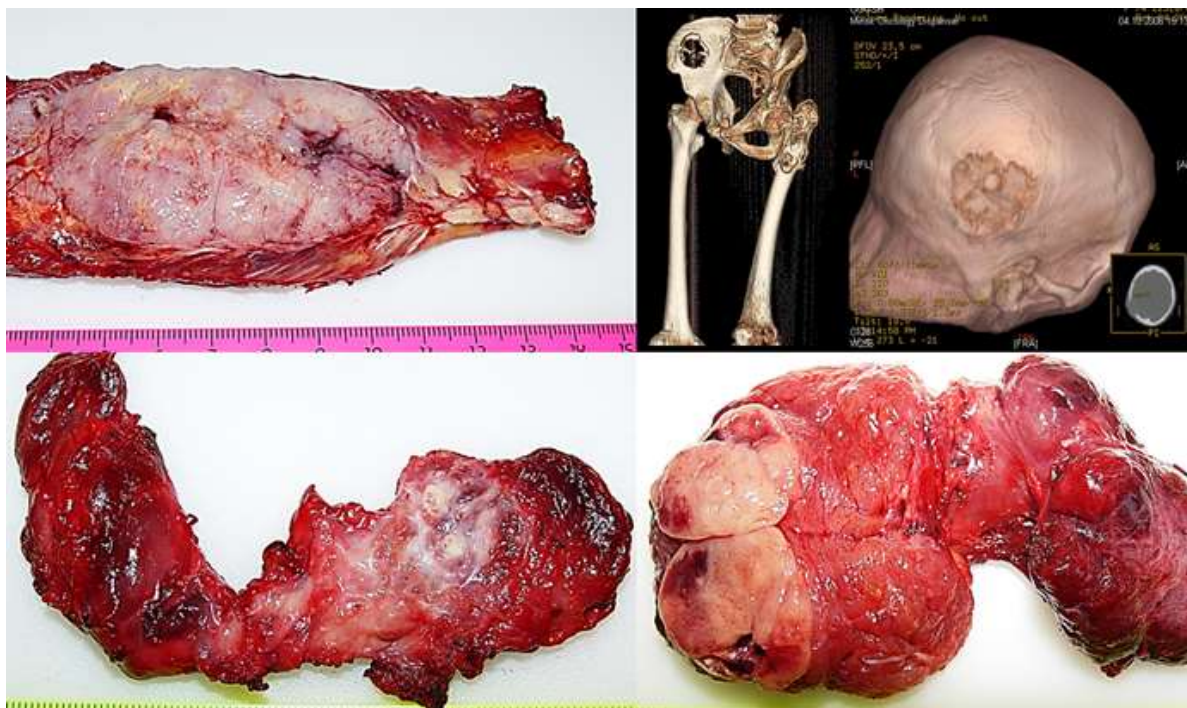


Рис. 225. Верхний ряд, слева направо: метастазы в ребре, в костях таза и черепа. Нижний ряд: первичные опухоли

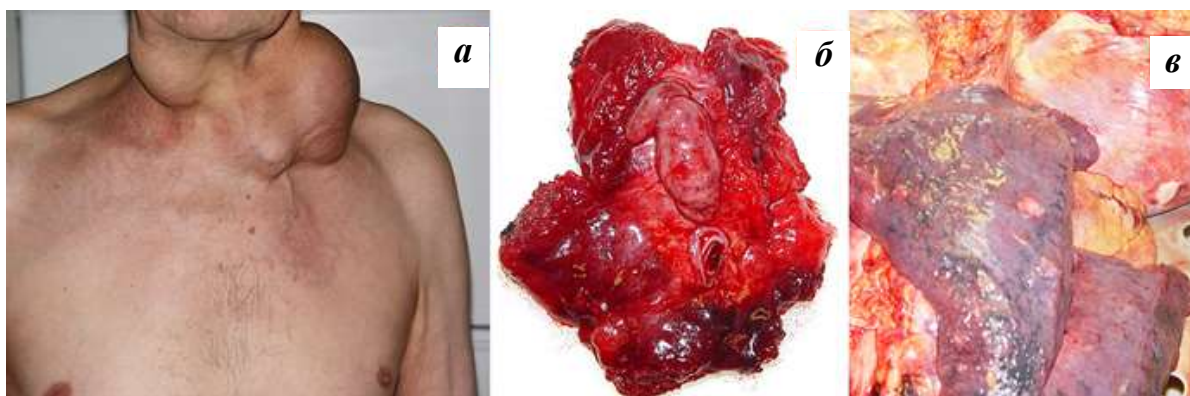


Рис. 226. Летальный исход при папиллярном раке:

а — деформация шеи за счет распространенного местного процесса, синдром верхней полой вены; *б* — тромб в просвете яремной вены; *в* — метастазы в легких с вовлечением плевры

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФОЛЛИКУЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

После успешного решения проблемы эндемического зоба фолликулярный рак стал встречаться исключительно редко. Как правило, опухоль представлена специфическими онкоцитарными клетками, в ее капсуле или за пределами капсулы обнаруживаются множественные очаги инвазии кровеносных сосудов. По распространенности инвазии фолликулярный рак классифицируется: минимально инвазивный (инкапсулированный, но

с инвазией на всю толщу капсулы опухолевого узла) — 8335/3, инкапсулированный ангиоинвазивный (опухоль окружена капсулой, в мелких венах внутри капсулы или за ее пределами обнаруживаются комплексы опухоли, покрытые эндотелием и/или с тромботическими массами) — 8339/3 и фолликулярный рак с макроскопической инвазией — 8330/3 (самый редкий из всех вариантов).



Рис. 227. Макроинвазивный фолликулярный рак с вращанием в яремную вену (стрелка)

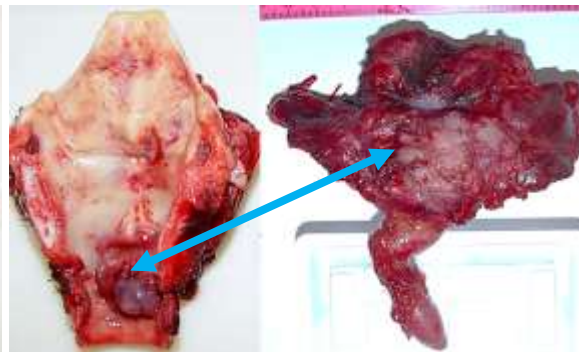


Рис. 228. Фолликулярный рак. Место враща-
тания опухоли в трахею (слева) и ложе
первичной опухоли (справа) обозначены
стрелкой

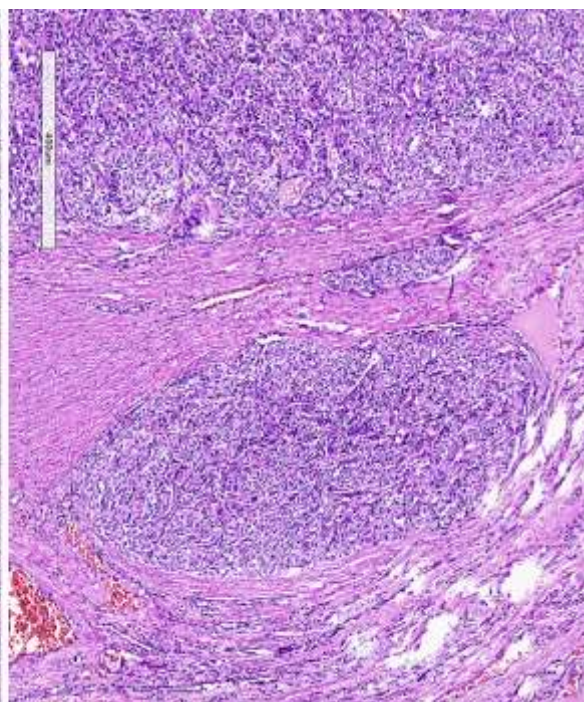
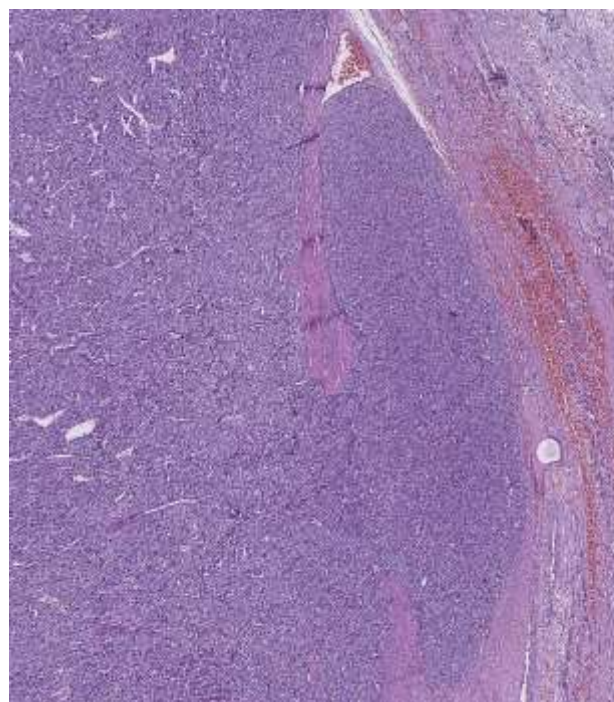


Рис. 229. Фолликулярный рак, инкапсулированный и ангиоинвазивный. Слева — гри-
бовидный фокус инвазии капсулы ($\times 30$), справа — опухолевые эмболы в просвете кро-
веносных сосудов ($\times 60$). Гематоксилин и эозин

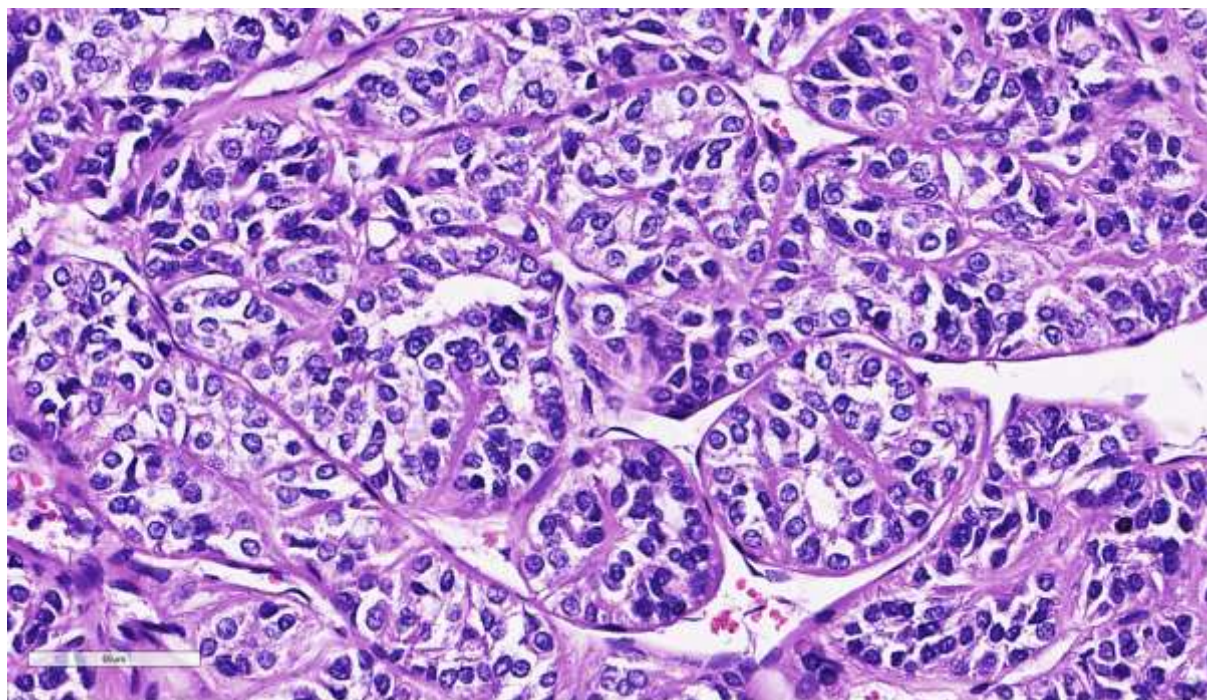


Рис. 230. Деталь предыдущего рисунка. Альвеолярно-солидная архитектура опухоли, паренхиматозные элементы карциномы по размеру не отличаются от главных клеток щитовидной железы, хорошо различимы просветленные ядра округлой формы, без борозд и включений. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

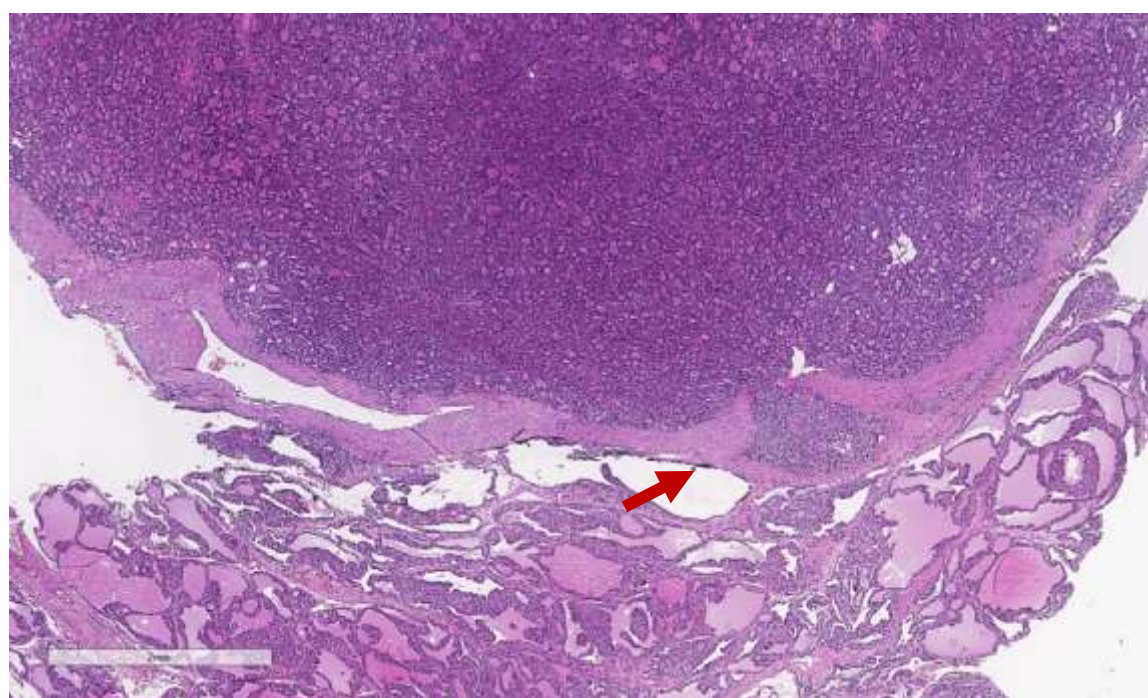


Рис. 231. Фолликулярная аденома на фоне базедова зоба, фокус псевдоинвазии (стрелка). Гематоксилин и эозин, $\times 15$

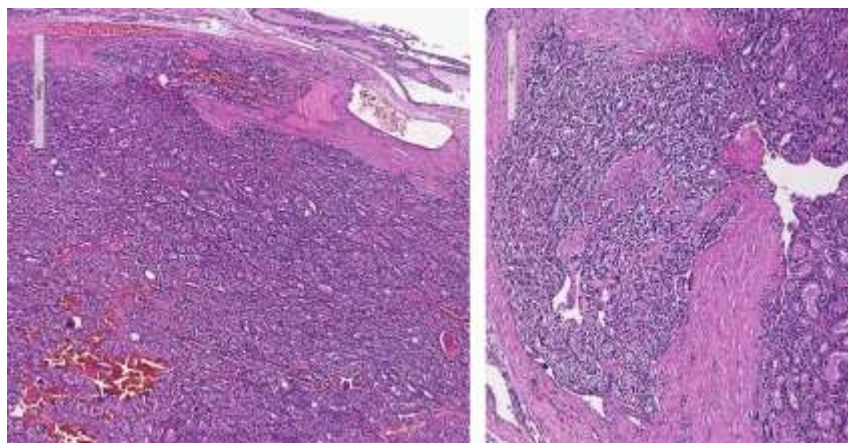


Рис. 232. Та же опухоль: имитация грибовидной инвазии (слева, $\times 30$) и роста в просвет кровеносного сосуда (справа, $\times 75$). Гематоксилин и эозин

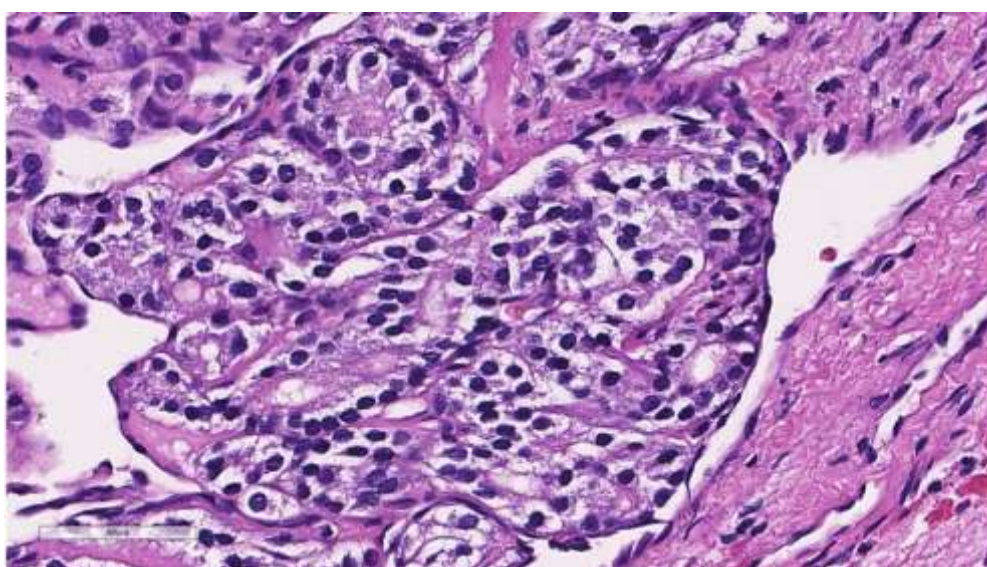


Рис. 233. Деталь: опухолевые структуры покрыты эндотелием, но находятся не в капсуле образования или за ее пределами, а представляют собой выпячивание опухоли в собственную капсулу. Гематоксилин и эозин, $\times 400$



Рис. 234. Онкоцитарный рак, макроскопическая картина: опухоль растет на фоне зоба (слева) либо замещает долю щитовидной железы (справа). На разрезе: характерный красновато-коричневый цвет, дегенеративные изменения (фиброз, гиалиноз, кальцинаты) в виде белесоватых участков

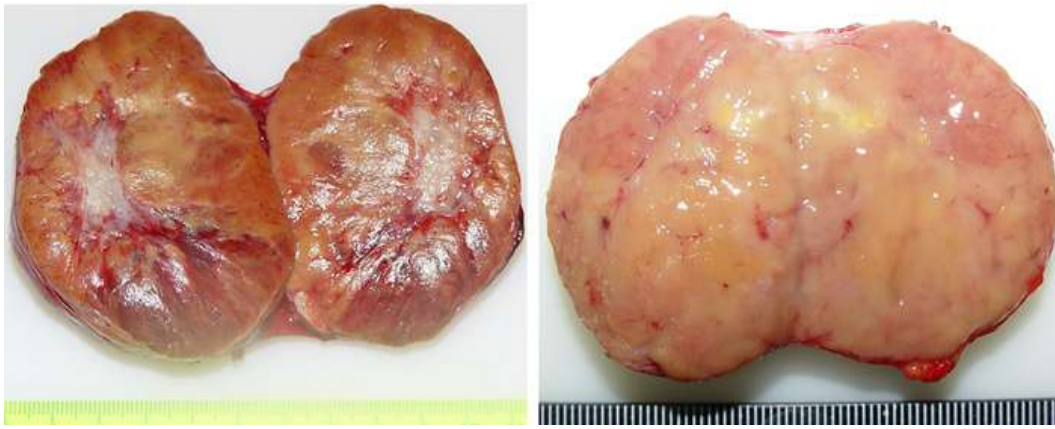


Рис. 235. Онкоцитарная карцинома с распространенной ангиоинвазией. Слева — первичная опухоль (2010 г.), справа — метастаз в ипсилатеральном шейном лимфатическом узле (2021 г.)



Рис. 236. Рецидив (2021 г., пациентке 83 г.) ангиоинвазивного онкоцитарного рака (первичная опухоль размером 16 мм удалена вместе с правой долей в 2018 г.)

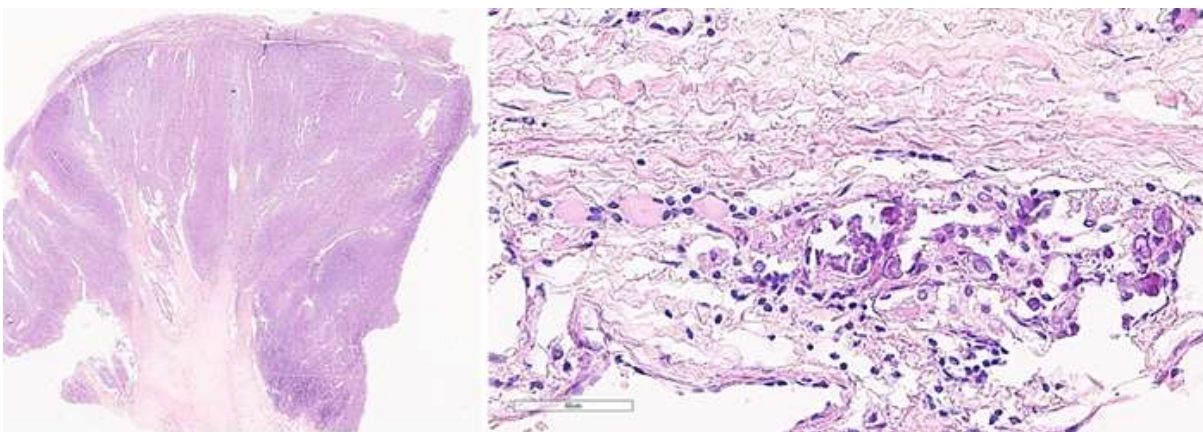


Рис. 237. Онкоцитарный рак с метастазами в лимфатических узлах. Первичная опухоль с характерным центральным участком фиброза (слева, ×4), эмбол в просвете кровеносного сосуда (справа, ×400). Гематоксилин и эозин

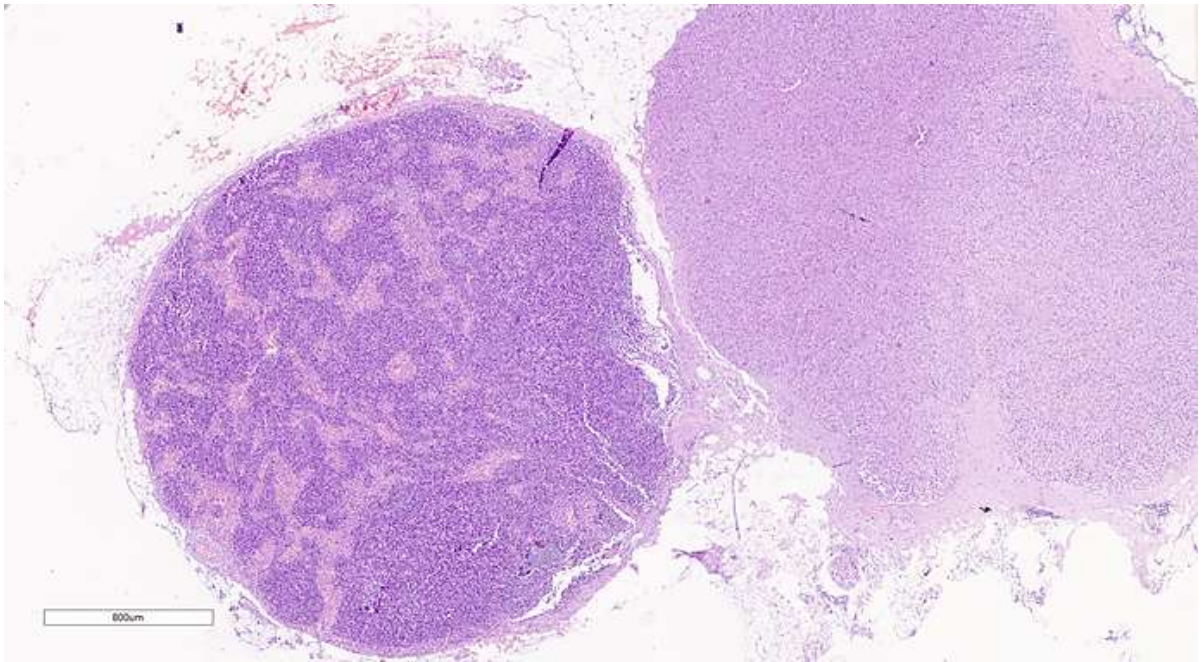


Рис. 238. Тот же пациент, метастаз в лимфатическом узле с тотальным замещением лимфоидной ткани. Гематоксилин и эозин, $\times 27$

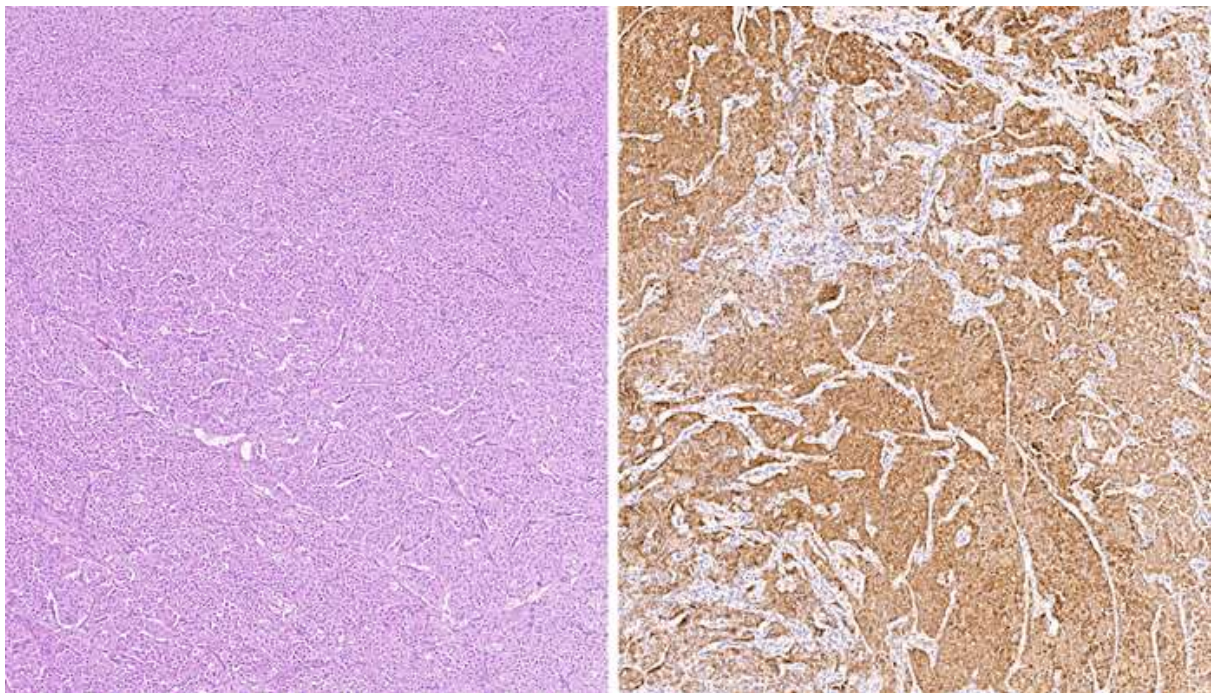


Рис. 239. Тот же пациент, солидно-трабекулярное строение опухоли имитирует медуллярный рак (слева — гематоксилин и эозин). Справа — диффузная сильная окраска с антителом к тиреоглобулину (клон 1D4), $\times 55$

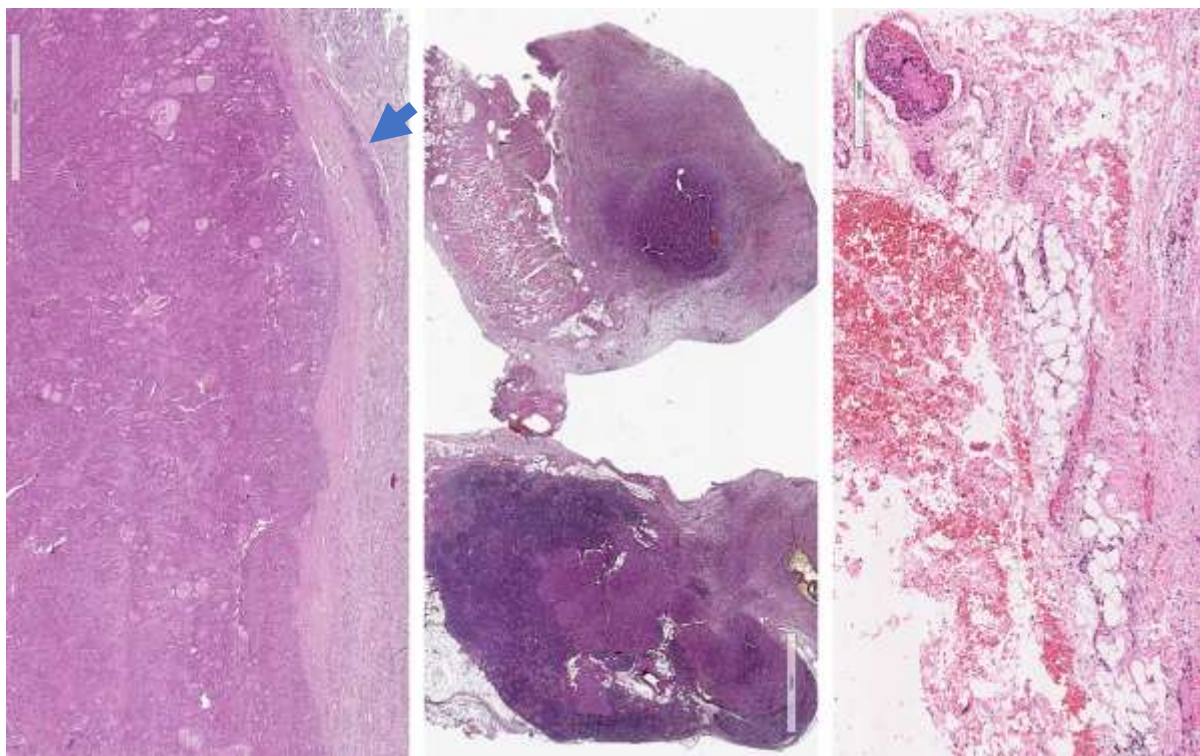


Рис. 240. Онкоцитарный рак, 2012–2024 гг. Слева — первичная опухоль, $\times 15$ (2012 г.), одиночный фокус ангиоинвазии (стрелка); в центре — рецидив (2022 г.) в ложе опухоли (вверху) и прогрессирование в лимфатических узлах (низ), $\times 7$; справа — деталь предыдущего рисунка: опухолевый эмбол в кровеносном сосуде жировой клетчатки. Гематоксилин и эозин

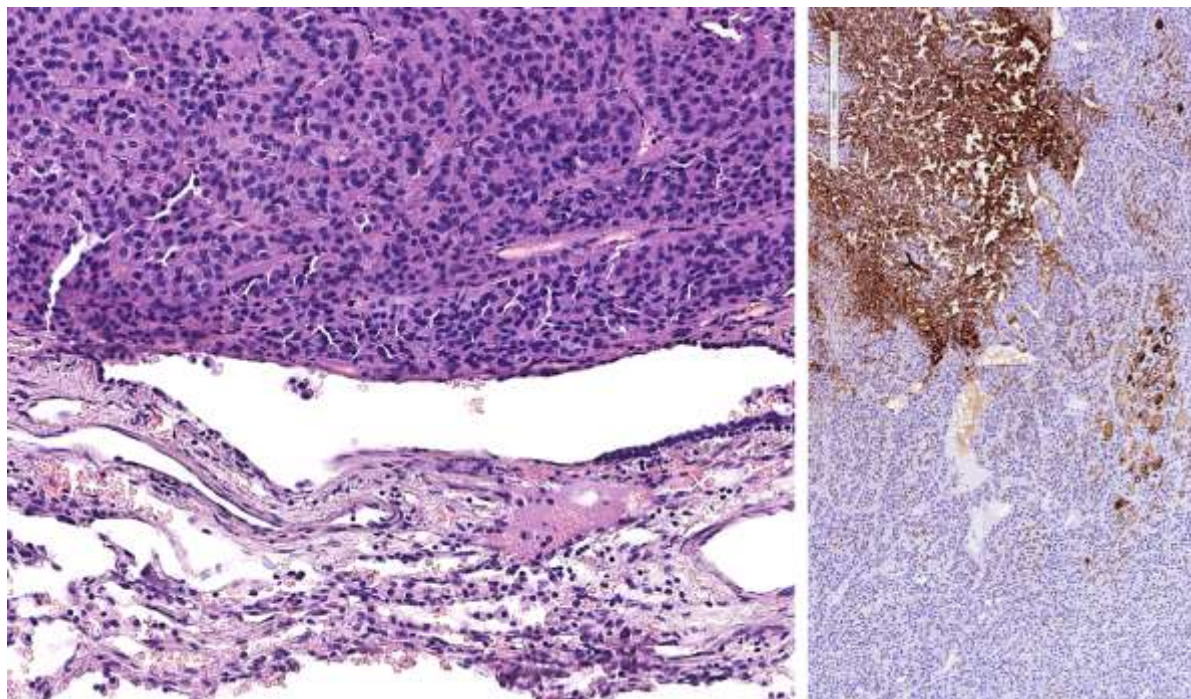


Рис. 241. Тот же пациент, метастазы в легких в 2024 г.: слева — разрастания карциномы, гематоксилин и эозин, $\times 200$; справа — кластерный тип экспрессии тиреоглобулина (клон 1D4), $\times 100$



Рис. 242. Светлоклеточная аденома щитовидной железы с макро- и микроскопическими характеристиками, подозрительными к раку. Вид на разрезе (клинический диагноз — аденома паращитовидной железы)

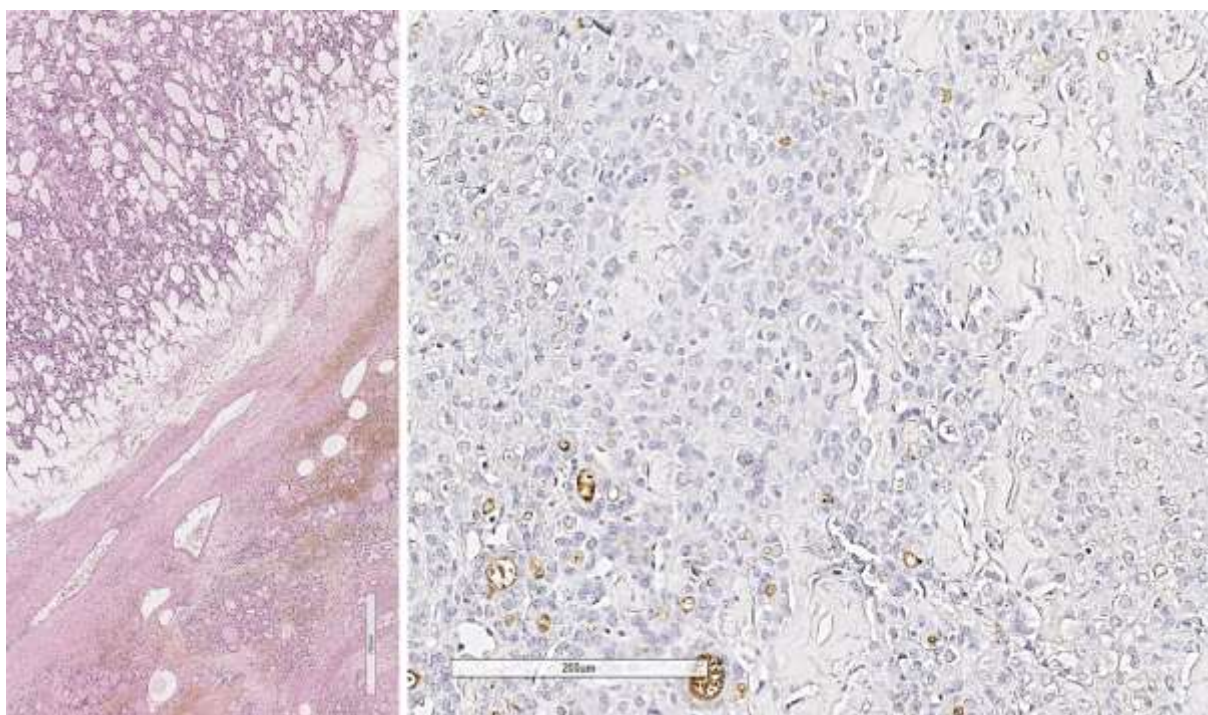


Рис. 243. Тот же пациент. Отсутствуют признаки инвазии (гематоксилин и эозин, $\times 30$), продукция тиреоглобулина, хотя и слабо выраженная, исключает аденому паращитовидной железы (антитело 1D4, $\times 150$)

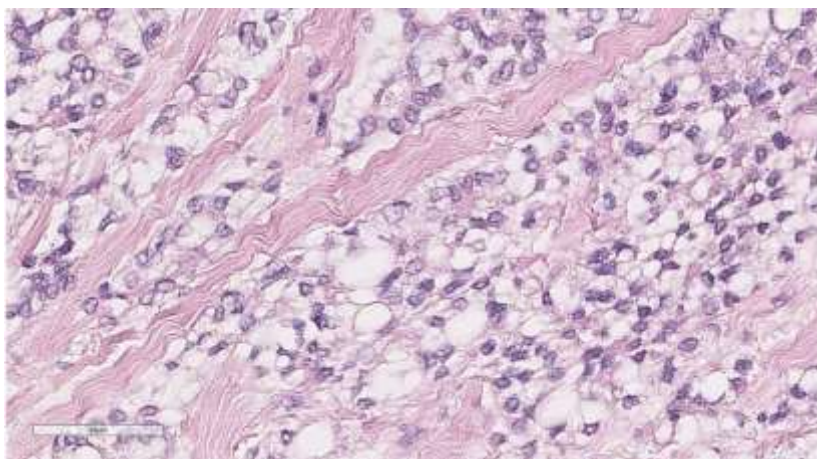


Рис. 244. Та же опухоль, центр. Дистрофические изменения в центральной части узла симулируют инвазивный рост и ядерные изменения, присущие папиллярной карциноме. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

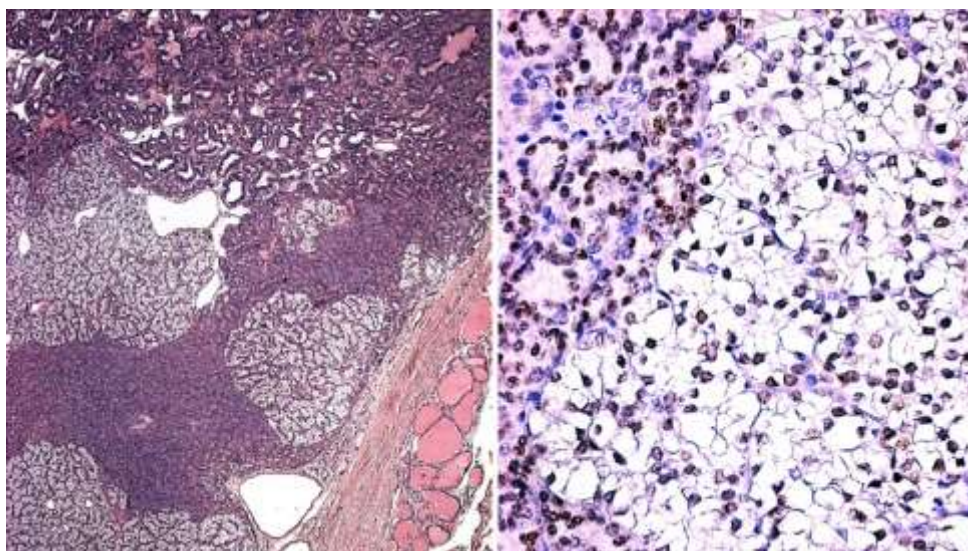


Рис. 245. Аденома светлоклеточного и онкоцитарного строения у ребенка 11 лет. Гнездно-очаговые скопления светлых клеток (гематоксилин и эозин, $\times 50$), экспрессирующих TTF1 (клон SPT24, $\times 400$)

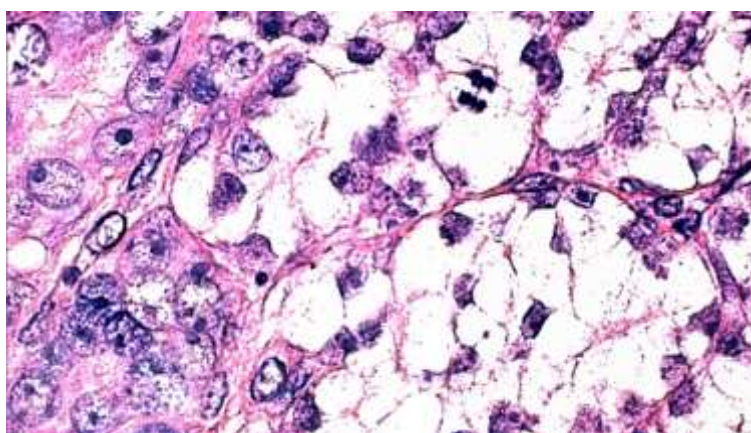


Рис. 246. Тот же пациент. Высокая митотическая активность не свидетельствует в пользу карциномы. Гематоксилин и эозин, $\times 1000$

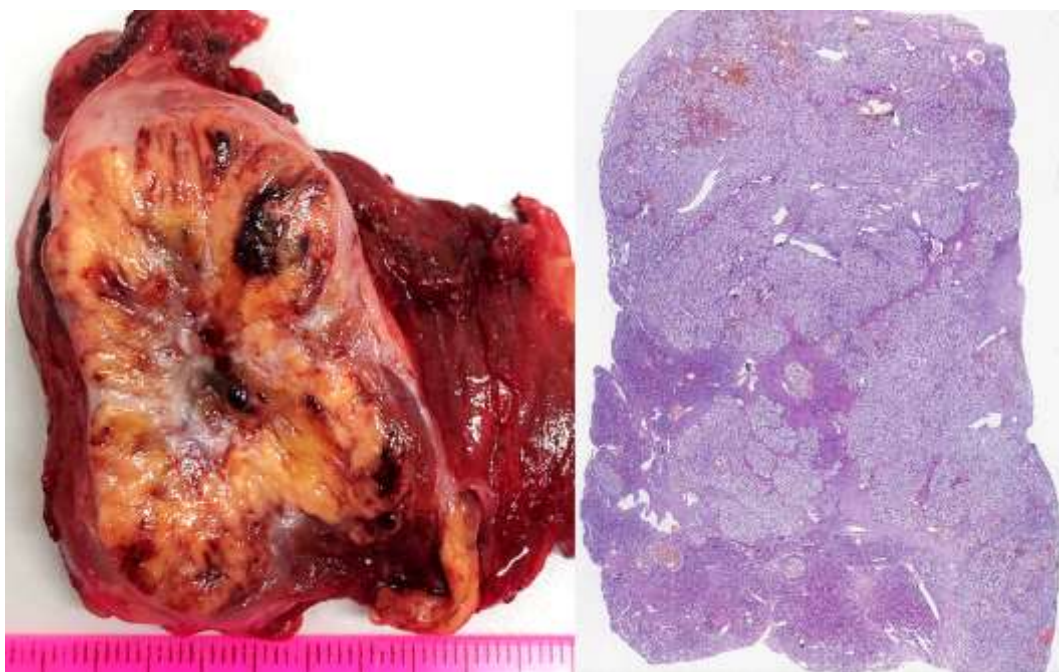


Рис. 247. Дифференциальная диагностика метастаза светлоклеточного рака почки (макроскопический вид и гистологический микропрепарат, гематоксилин и эозин, $\times 4$) и первичного светлоклеточного фолликулярного рака

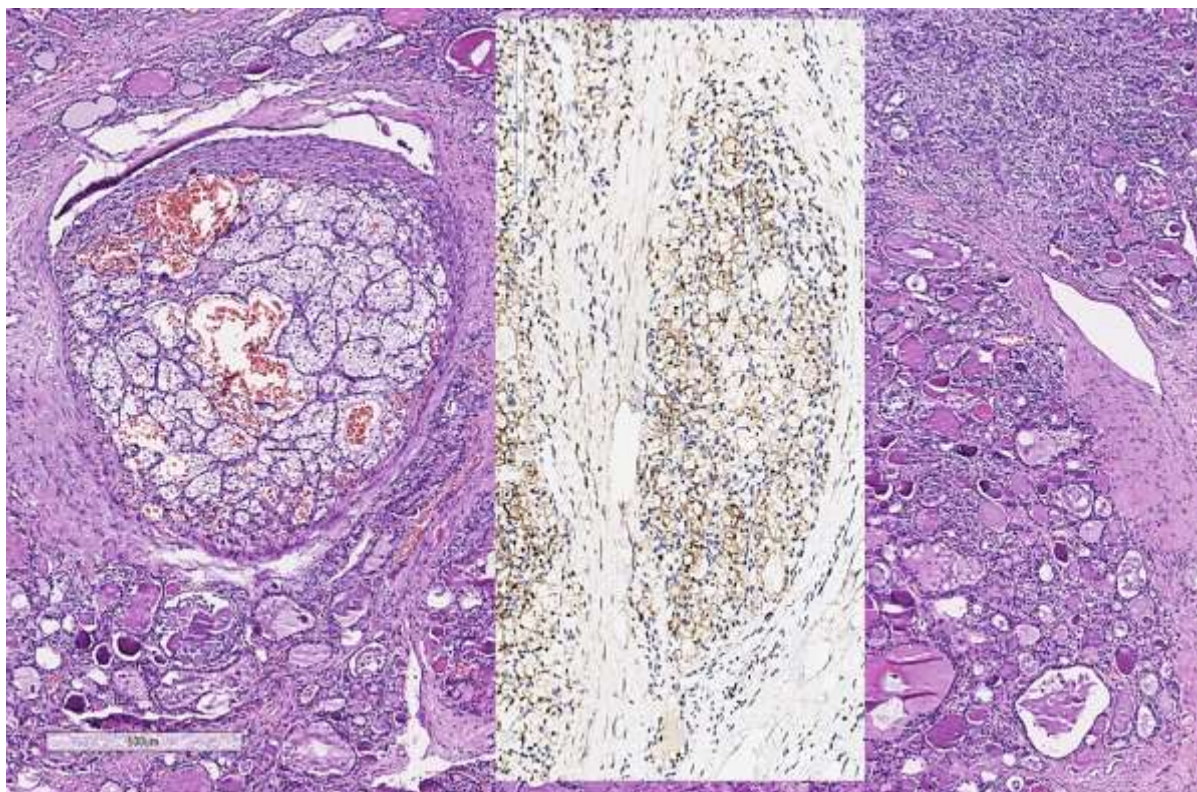


Рис. 248. Тот же пациент. Опухолевый эмбол в просвете кровеносного сосуда. Гематоксилин и эозин, $\times 50$ (вставка: паренхиматозные элементы из разрастаний опухоли в щитовидной железе и эмболов в просвете кровеносных сосудов позитивно реагируют с антителом CD10 (clone 56C6), $\times 150$)

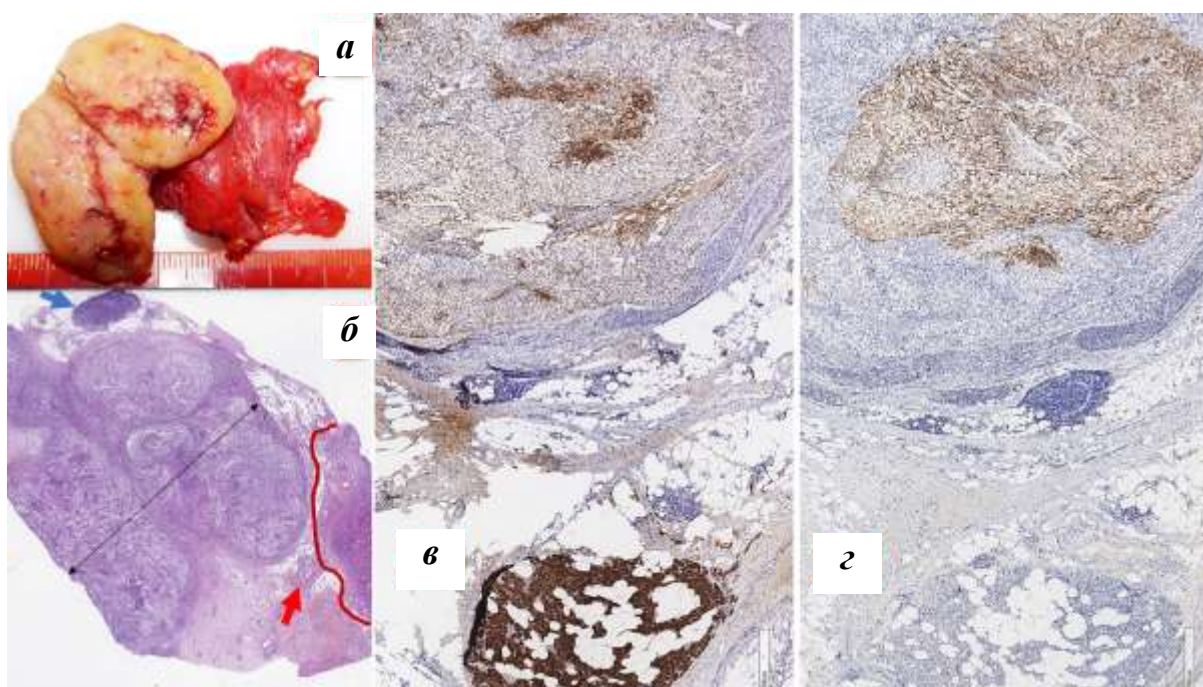


Рис. 249. Атипичическая аденома паращитовидной железы:

а — вид на разрезе; *б* — панорамный снимок (гематоксилин и эозин, $\times 4$): ткань щитовидной железы обведена по контуру, красной стрелкой обозначена неизменная ткань паращитовидной железы, опухоль — двойная стрелка, синей стрелкой отмечен лимфатический узел; реакция с маркерами нейроэндокринной дифференцировки, $\times 30$: *в* — экспрессия белка chromogranin A (clone 5H7), *г* — CD56 (NCAM)

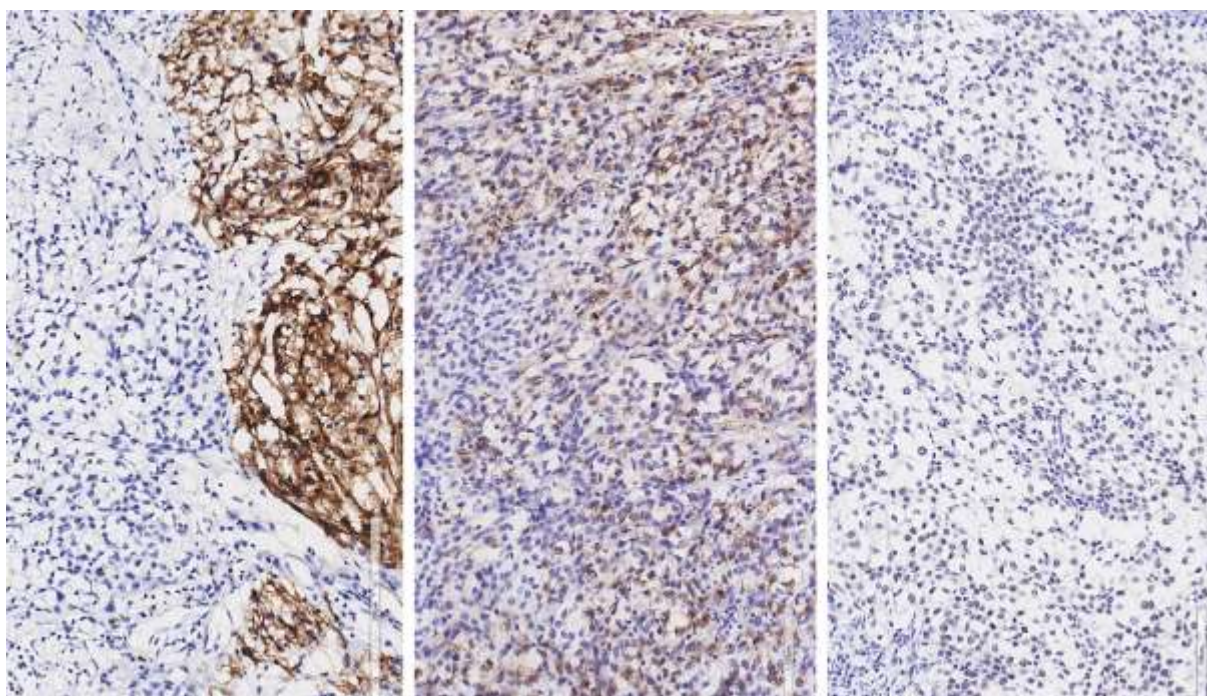


Рис. 250. Варианты экспрессии маркеров нейроэндокринной дифференцировки, $\times 200$: кластерный тип распределения, сильная реакция (CD56 (NCAM)), гетерогенное умеренно выраженное цитоплазматическое окрашивание (chromogranin A (clone 5H7)), мозаичная слабовыраженная ядерная экспрессия (GATA3, clone EP368)

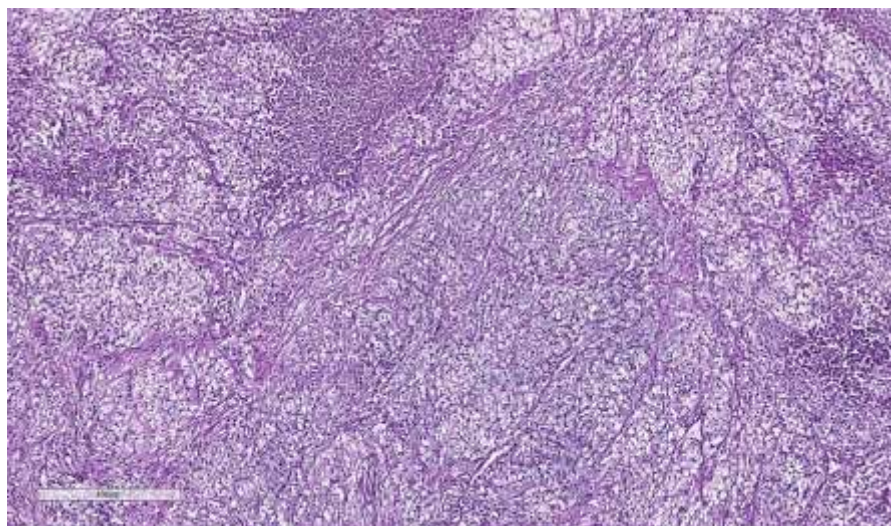


Рис. 251. Та же опухоль. Обширные поля некроза. Гематоксилин и эозин, $\times 60$

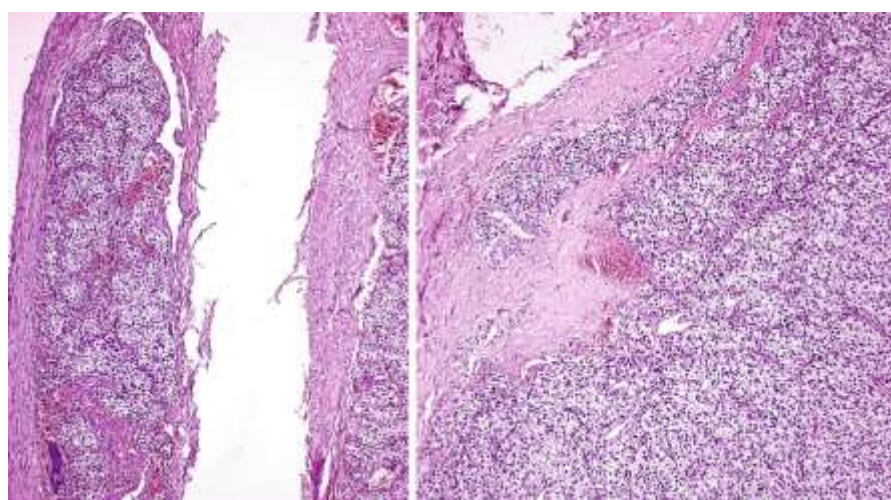


Рис. 252. Та же опухоль. Фокусы, подозрительные к инвазии кровеносных сосудов. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

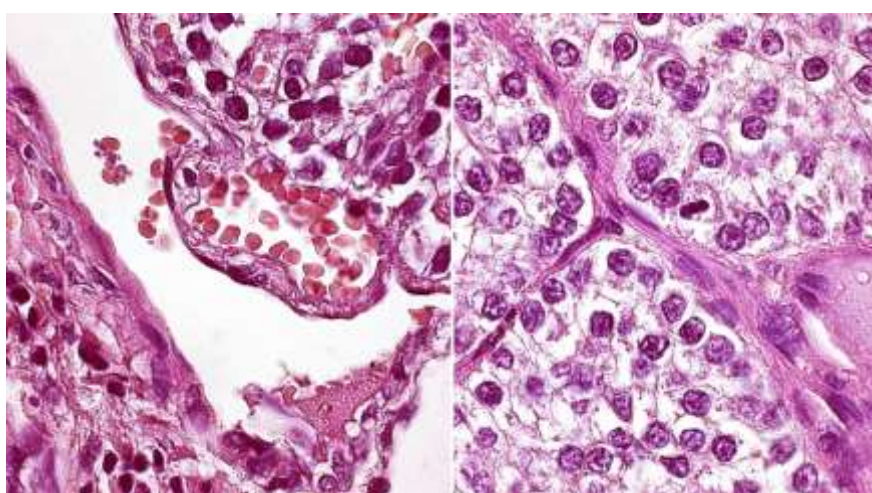


Рис. 253. Та же опухоль. Фрагмент предыдущего рисунка: видно отсутствие инвазии стенки сосуда. Патологический митоз по типу отставание фрагмента хромосомы в метафазе. Гематоксилин и эозин, $\times 1000$

Фолликулярный рак отличается от фолликулярного варианта папиллярного рака отсутствием ядерных изменений, специфичных для всех вариантов папиллярной карциномы. Архитектоника подавляющего большинства фолликулярных карцином (за исключением солидного и онкоцитарного вариантов) соответствует их доброкачественным аналогам — фолликулярным аденомам. Клеточный полиморфизм и повышенная митотическая активность не наблюдаются. В результате даже опухоли, достигшие больших размеров и врастающие в окружающие органы и ткани, с трудом диагностируются на дооперационном этапе.

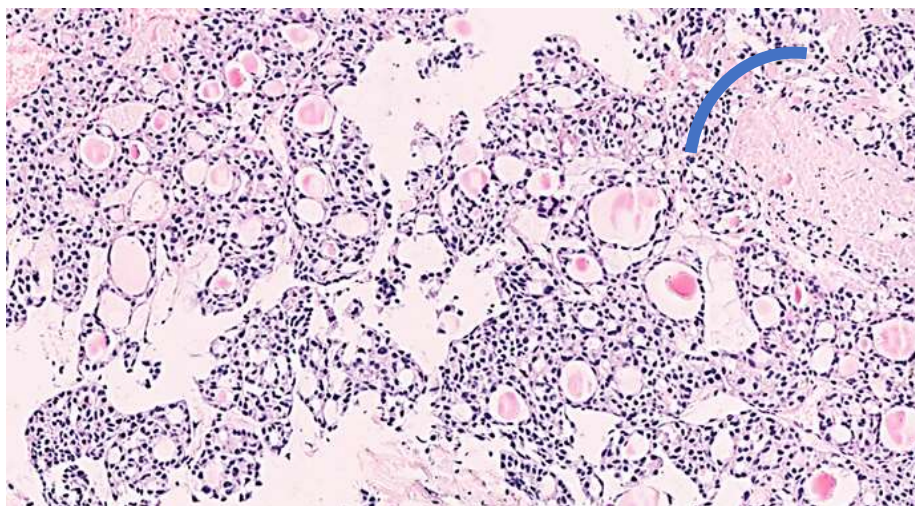


Рис. 254. Материал трепанационной биопсии. Микрофолликулярная архитектура, очаг спонтанного некроза обозначен дугой. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

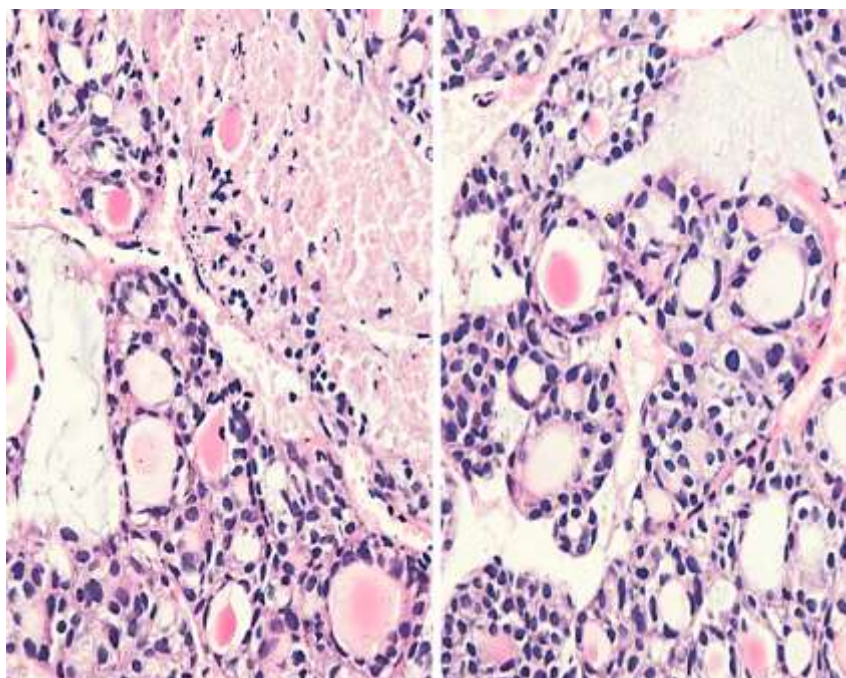


Рис. 255. Деталь предыдущего рисунка. Зона некроза (слева), умеренный ядерный полиморфизм и гиперхромазия (справа; фигуры митозы не просматриваются). Гематоксилин и эозин, $\times 200$



Рис. 256. Первичная опухоль, операционный материал (тот же пациент)

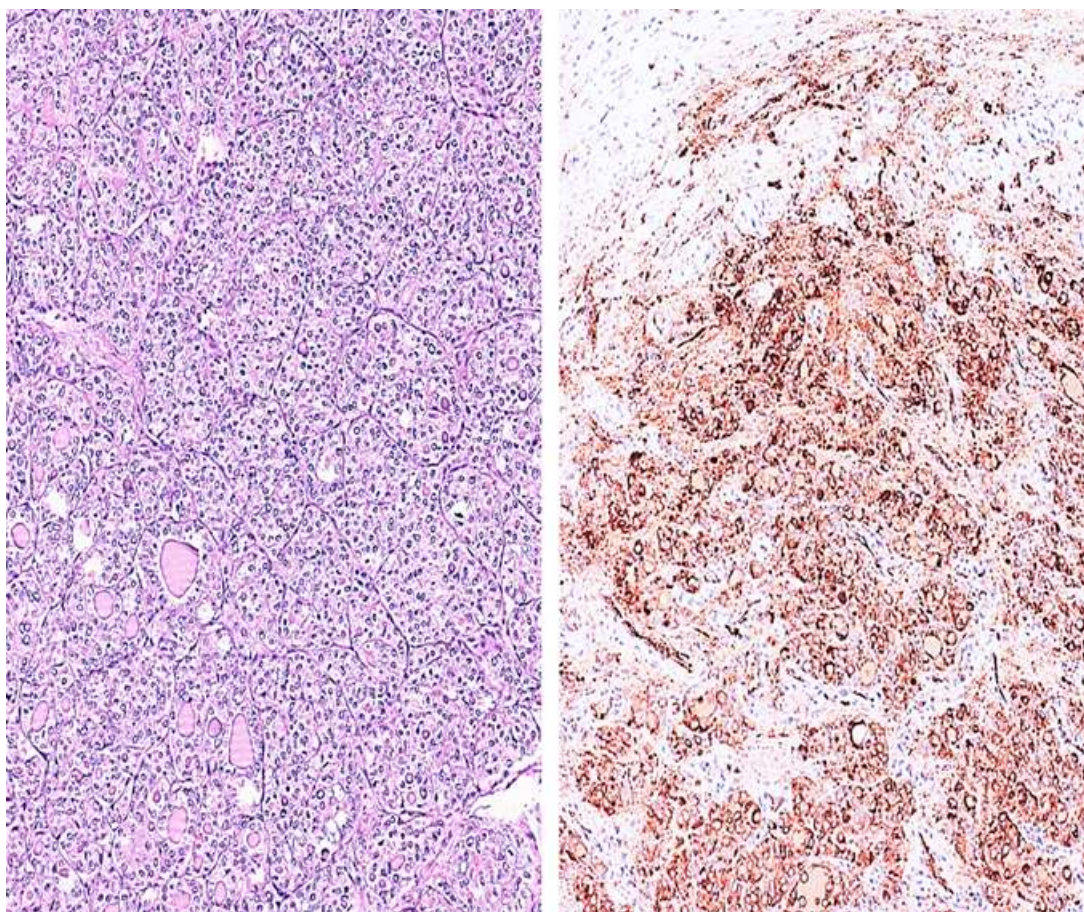


Рис. 257. Тот же пациент, операционный материал. Микрофолликулярно-солидная архитектура опухоли, диффузная выраженная экспрессия тиреоглобулина (клон 1D4) опухолевыми клетками, $\times 100$

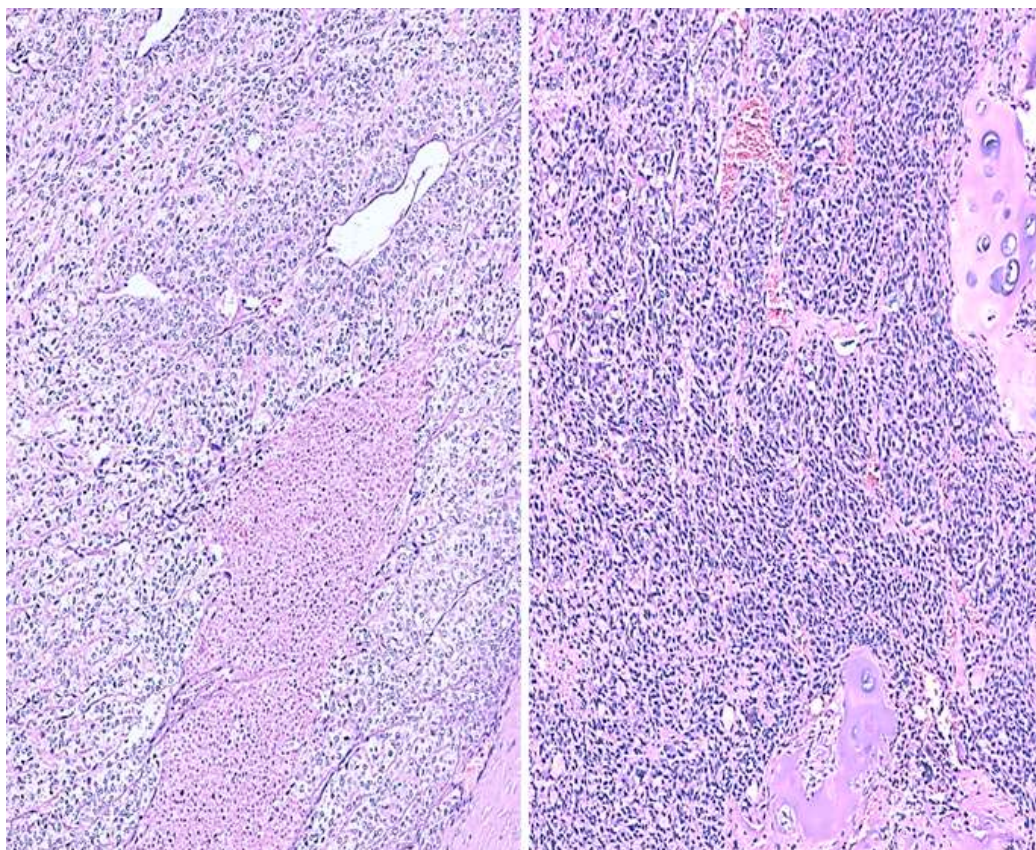


Рис. 258. Тот же пациент. Зоны некроза в солидном компоненте опухоли (слева). В месте врастания в трахею солидные комплексы опухоли образуются клетками веретенообразной формы (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 100$

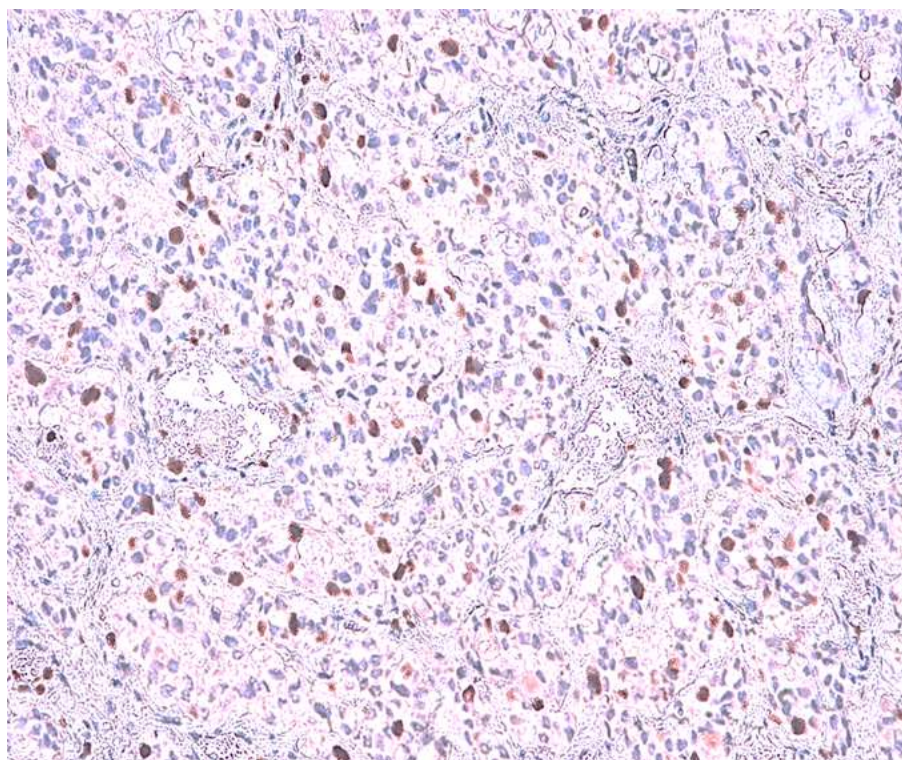


Рис. 259. Тот же пациент. Высокая пролиферативная активность (ki-67, клон MM1), $\times 200$

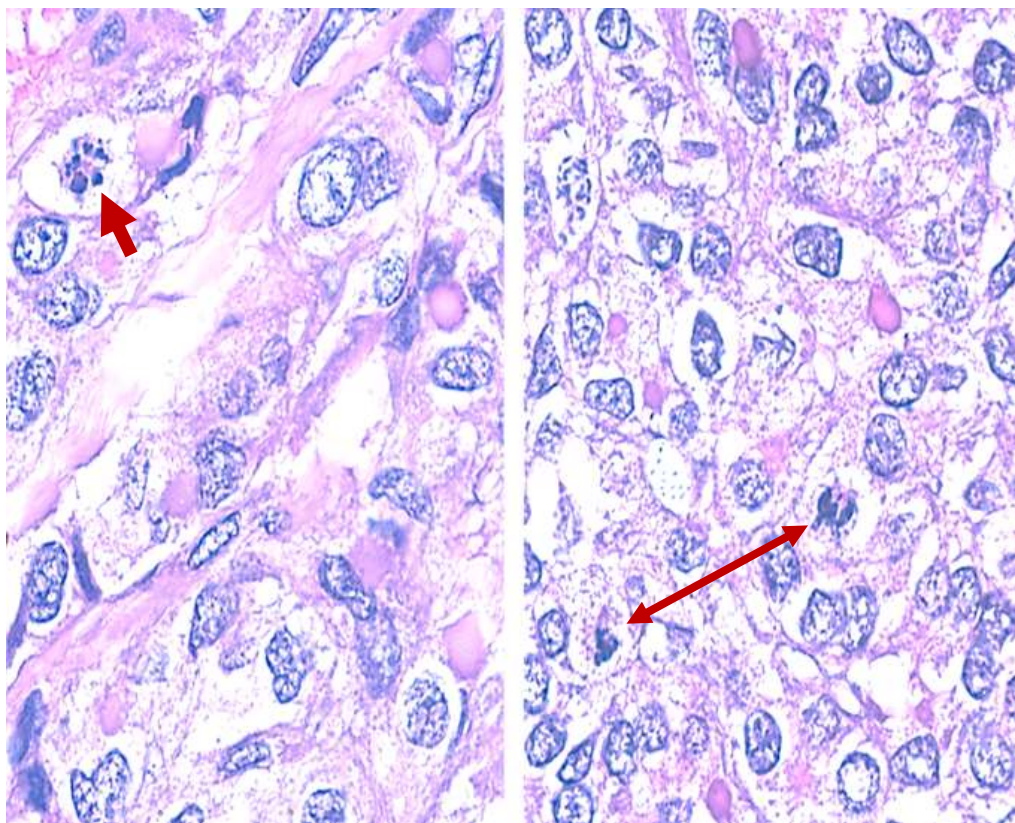


Рис. 260. Тот же пациент. В участках солидного строения опухолевые клетки с признаками апоптоза (слева, стрелка) и патологическими митозами (справа, стрелки). Гематоксилин и эозин, $\times 1000$

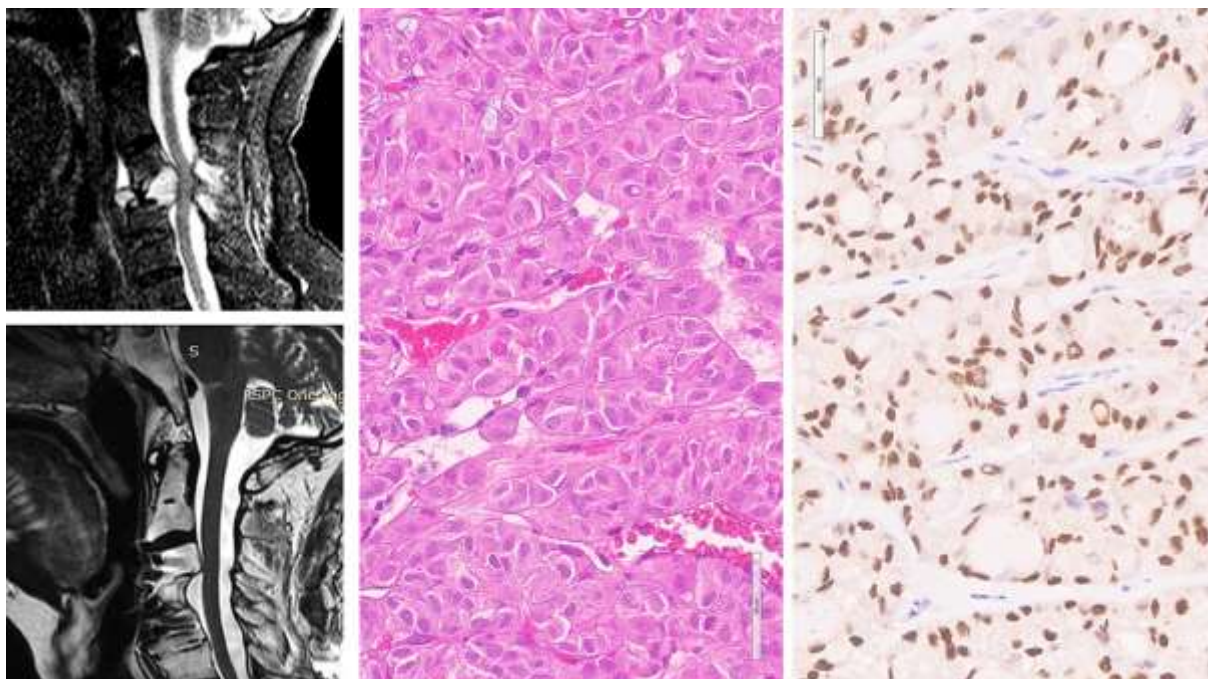


Рис. 261. «Оккультный» фолликулярный рак с поражением шейного отдела позвоночника: пациент оперирован в 2019 г. (лево верх) и в 2022 г. (лево низ), опухолевые разрастания в кости трабекулярного строения (гематоксилин и эозин, $\times 400$), ядра клеток карциномы позитивно реагируют с антителом PAX8 (clone EP331), $\times 400$

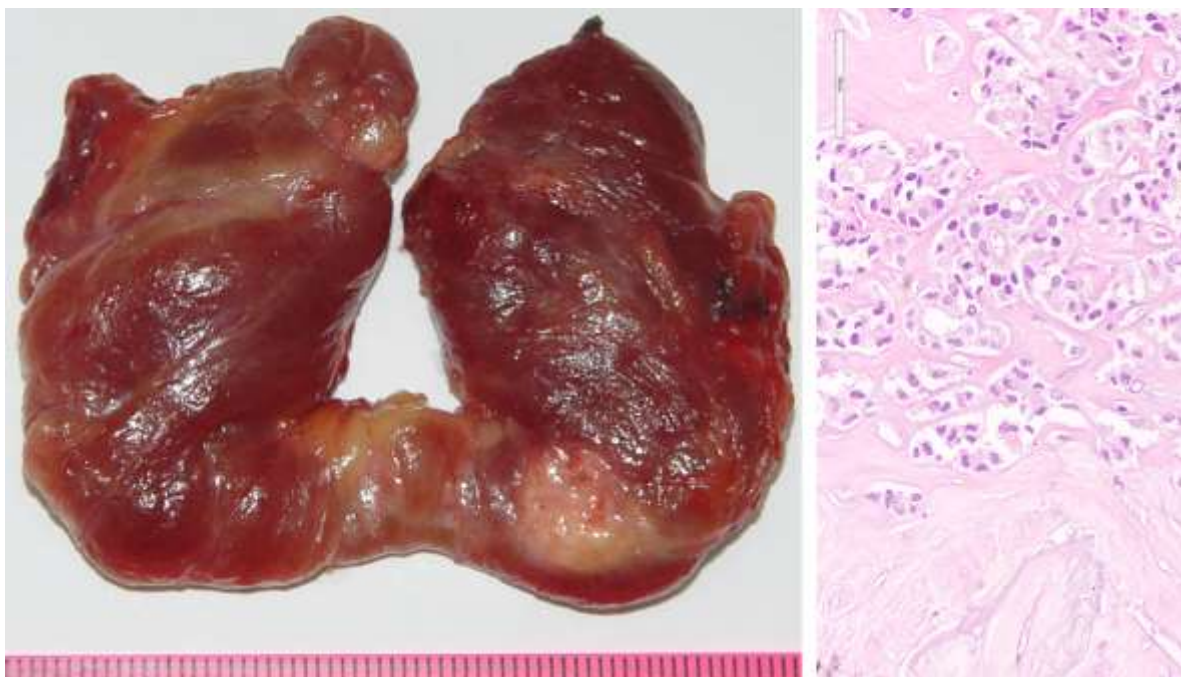


Рис. 262. Тот же пациент, кальцинированный узел в левой доле имеет строение онкоцитарного рака (гематоксилин и эозин, $\times 400$)

Нужно отметить, что хотя обсуждение всех форм фолликулярного рака проводится с точки зрения основных его характеристик (происхождение из главных клеток щитовидной железы, отсутствие ядерных изменений, специфичных для папиллярного рака, высокая степень дифференцировки), тем не менее в Международной гистологической классификации 2022 г. (5 редакция) фолликулярный рак из онкоцитов выделен в отдельную группу (8290/3). По нашему мнению, практического смысла это не имеет, поскольку вышеперечисленные признаки одинаковы для всех форм фолликулярного рака вне зависимости от молекулярных особенностей и окраски цитоплазмы. Тем не менее нужно помнить, что вследствие склонности онкоцитарных опухолей к некрозу (низкая устойчивость к гипоксии вследствие мутации, приводящей к образованию гигантских митохондрий, чем и объясняется оксифильная окраска цитоплазмы) и механическому перемещению клеток и клеточных комплексов в просвет сосудов и/или жировую клетчатку следует осторожно подходить к оценке инвазии. К клиническим особенностям фолликулярных карцином из онкоцитов можно отнести развитие отдаленных метастазов в мягкие ткани и вовлечение лимфатических узлов, а также снижение чувствительности к диагностике и лечению ^{131}I .

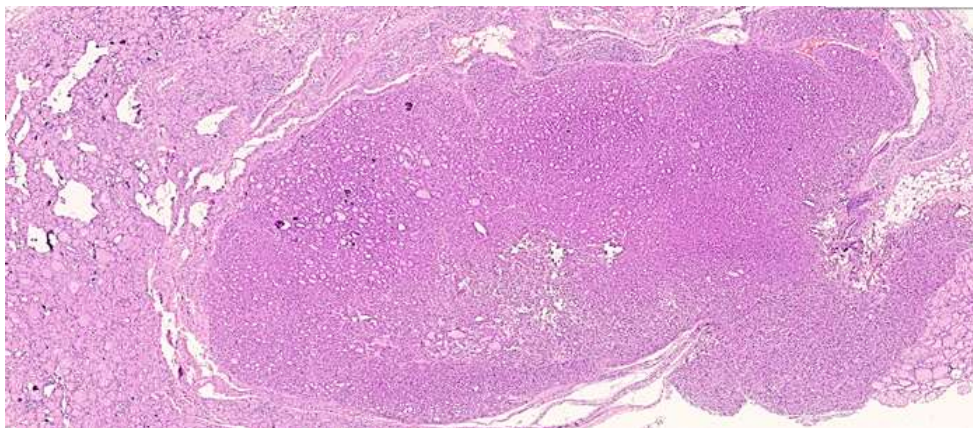


Рис. 263. Фолликулярный рак из онкоцитов с минимальной инвазией капсулы опухоли. Выросты опухоли в одном участке разрушают целостность капсулы в виде ножки гриба. Гематоксилин и эозин, $\times 12$

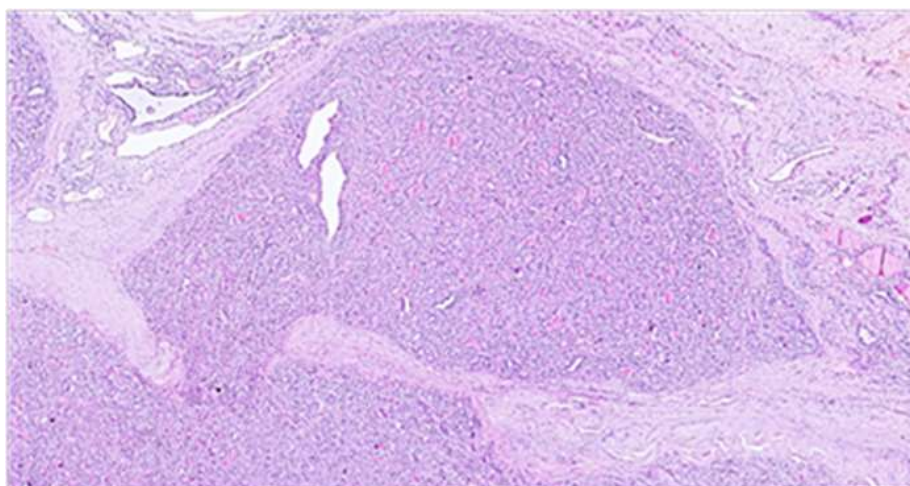


Рис. 264. Фолликулярный рак с минимальной инвазией капсулы. Инвазивный фокус по-прежнему отделен от ткани щитовидной железы тонкой прослойкой волокнистой ткани. Гематоксилин и эозин, $\times 20$

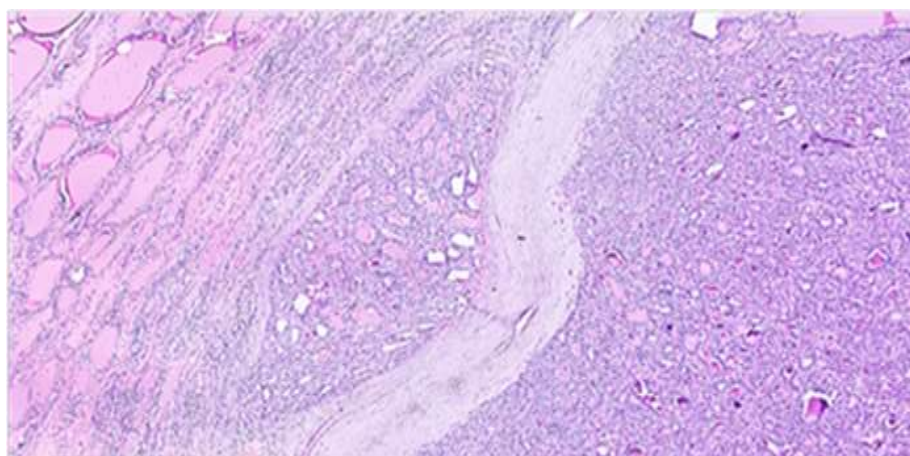


Рис. 265. Тот же процесс, что и на предыдущем рисунке, но инвазивный фокус на этой глубине среза выглядит оторванным от основного массива опухоли. Гематоксилин и эозин, $\times 30$

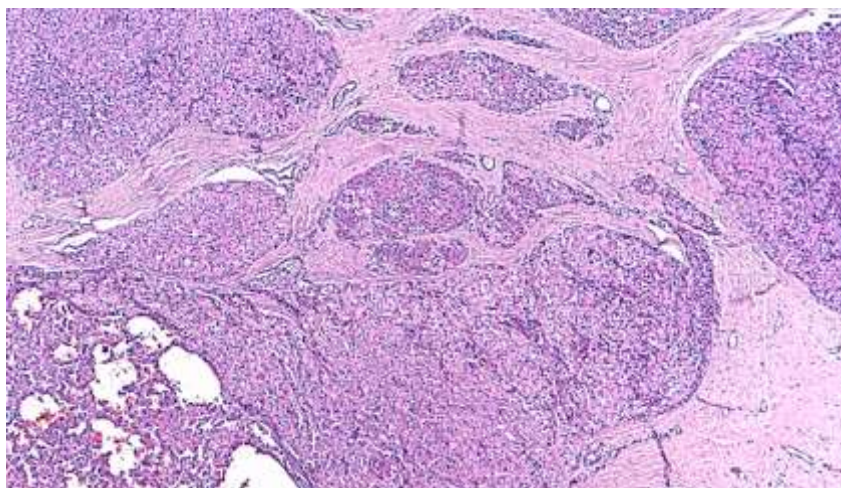


Рис. 266. Инфильтрирующий рост фолликулярного рака (онкоцитарный вариант, массивная инвазия). Гематоксилин и эозин, $\times 40$

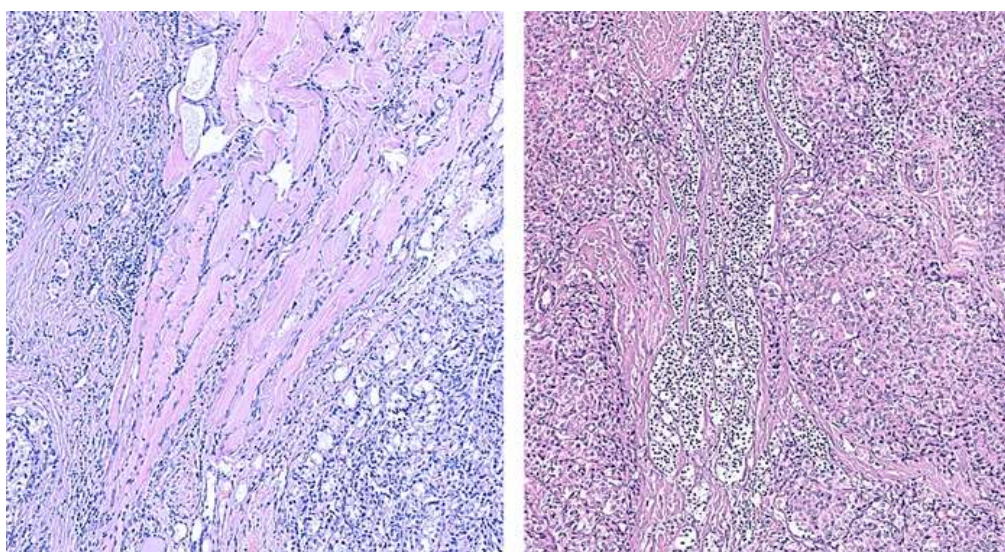


Рис. 267. Инвазия мышц (слева) и паращитовидной железы (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 100$

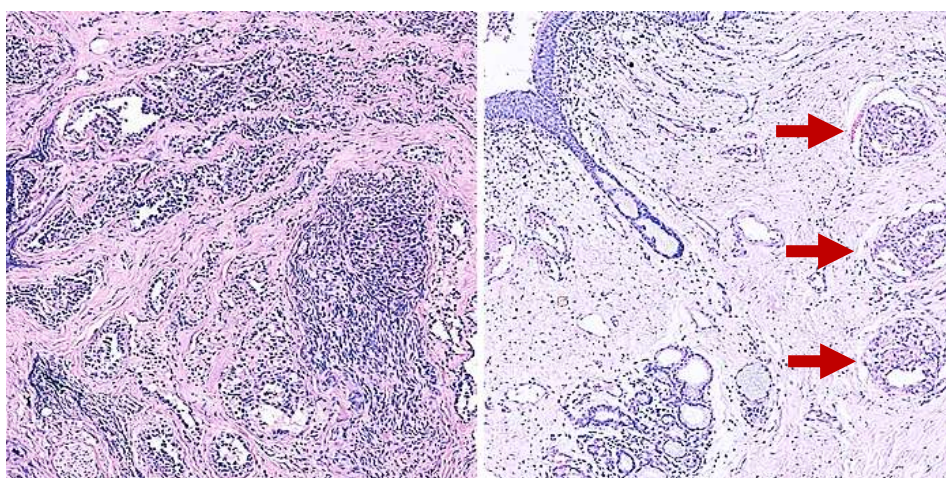


Рис. 268. Инвазия возвратного нерва и трахеи (опухолевые эмболы обозначены стрелкой). Гематоксилин и эозин, $\times 100$

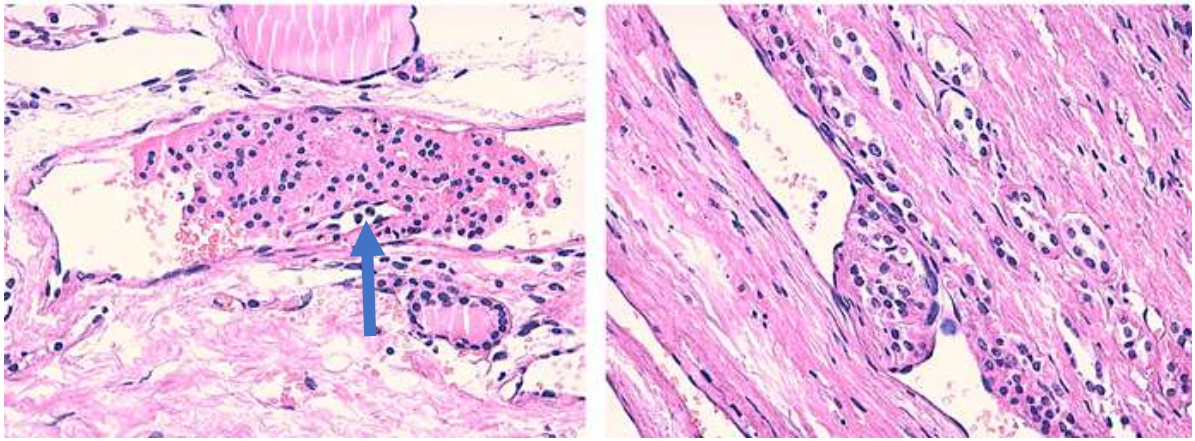


Рис. 269. Инкапсулированный ангиоинвазивный фолликулярный рак, онкоцитарный вариант. Опухолевые эмболы покрыты эндотелием, в комплексах карциномы присутствуют мелкие сосуды (стрелка). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

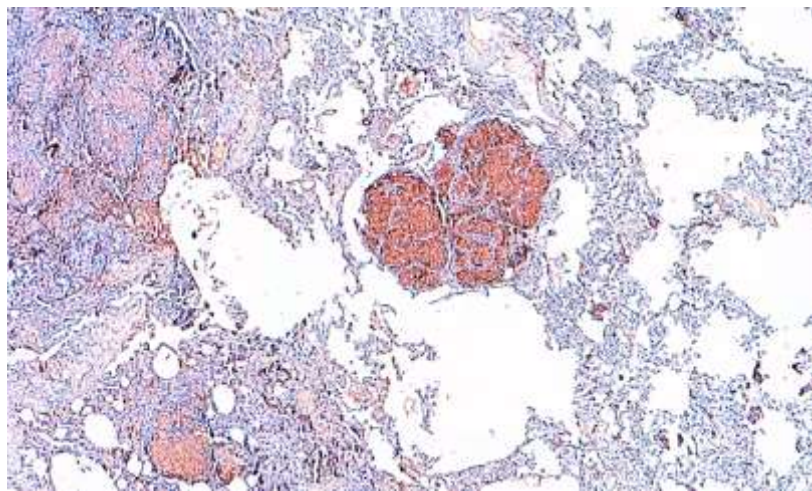


Рис. 270. Тот же пациент, метастазы в легком. Визуализация опухолевых комплексов с антителом к тиреоглобулину (клон 1D4), $\times 40$

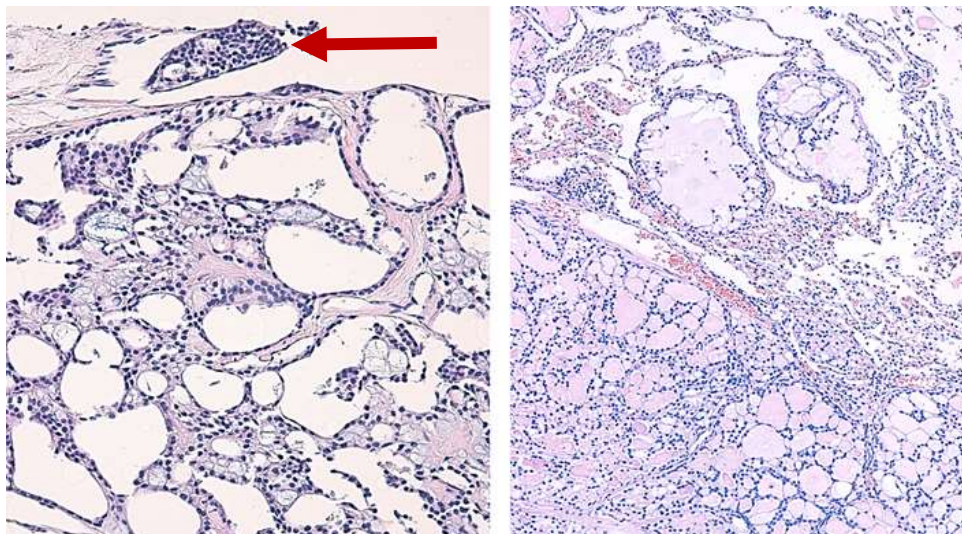


Рис. 271. Фолликулярный рак: материал трепанационной биопсии (эмбол обозначен стрелкой), метастазы в легких (операционный материал). Гематоксилин и эозин, $\times 100$

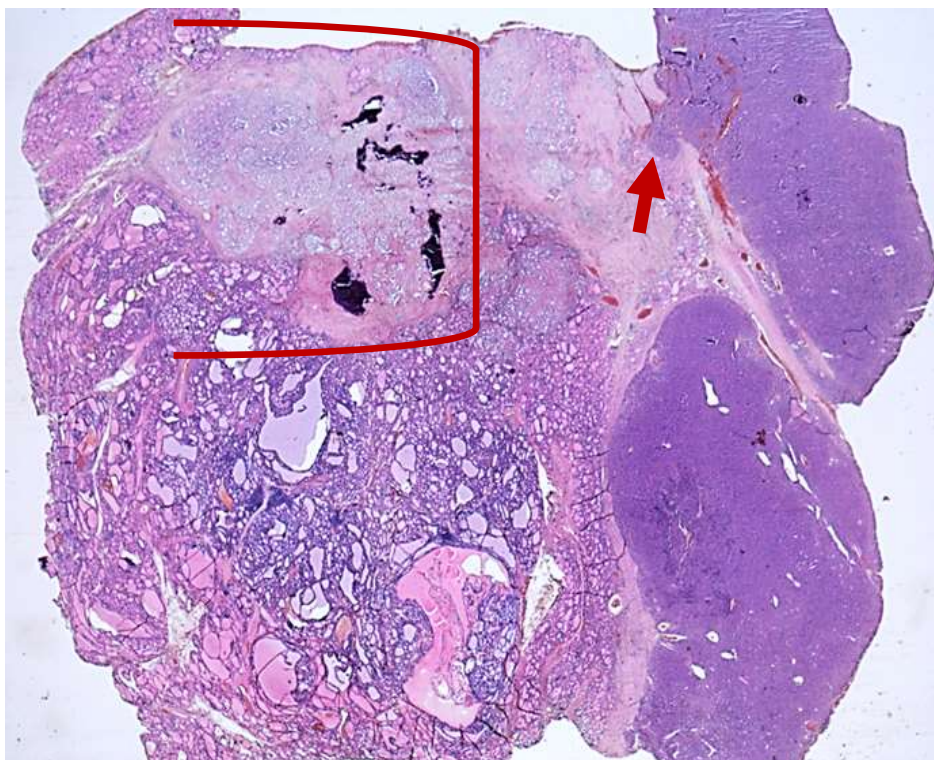


Рис. 272. Фолликулярный рак и синхронные карциномы. Папиллярная микрокарцинома (скобка) с кальцификатом и фолликулярный рак (инвазия капсулы обозначена стрелкой). Обе карциномы развились на фоне зоба. Гематоксилин и эозин, $\times 10$

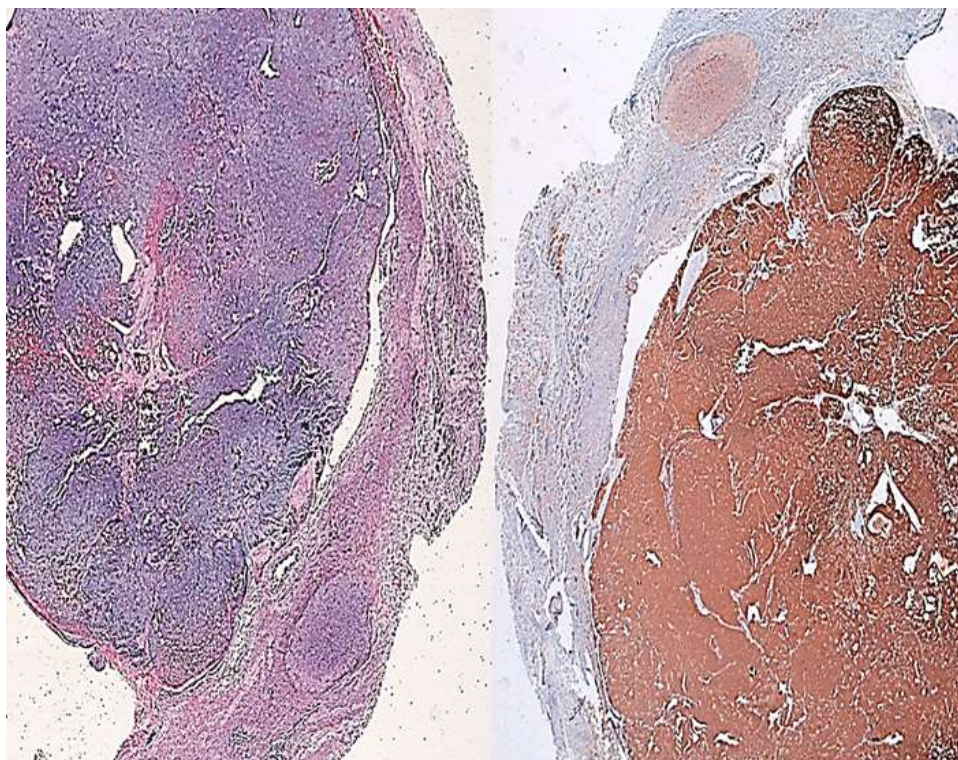


Рис. 273. Тот же пациент, 12 год наблюдения. Обнаружена первичная карциноидная опухоль в легком. Гематоксилин и эозин, хромогранин А (клон 5H7), $\times 10$

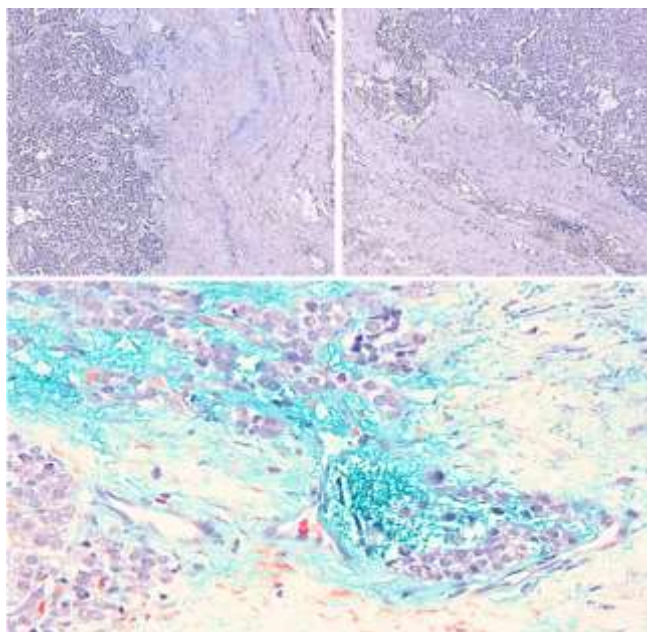


Рис. 274. Инкапсулированный ангиоинвазивный рак из клеток Гюртле. Узел размером 15 мм удален у 15-летней пациентки (нодулэктомия, 2012 г.). Верх: солидно-трабекулярное строение опухоли, ослизнение капсулы (слева), инвазия кровеносного сосуда (справа), Гематоксилин и эозин, $\times 100$. Низ: инвазия кровеносного сосуда в капсуле, секреция слизи. Альциановый синий, $\times 400$

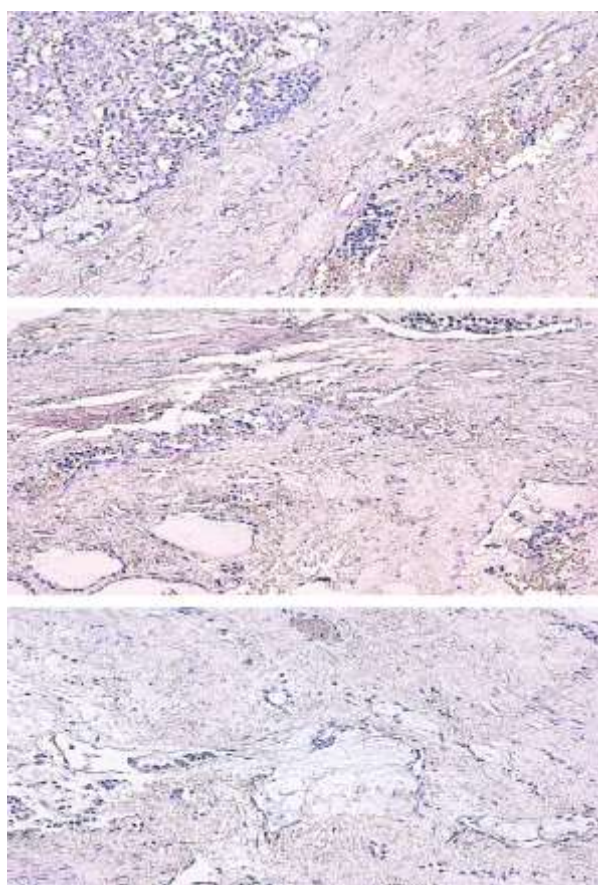


Рис. 275. Тот же пациент. Множественные фокusy инвазии мелких кровеносных сосудов при рецидивах в 2013 и 2020 гг. Гематоксилин и эозин, $\times 200$

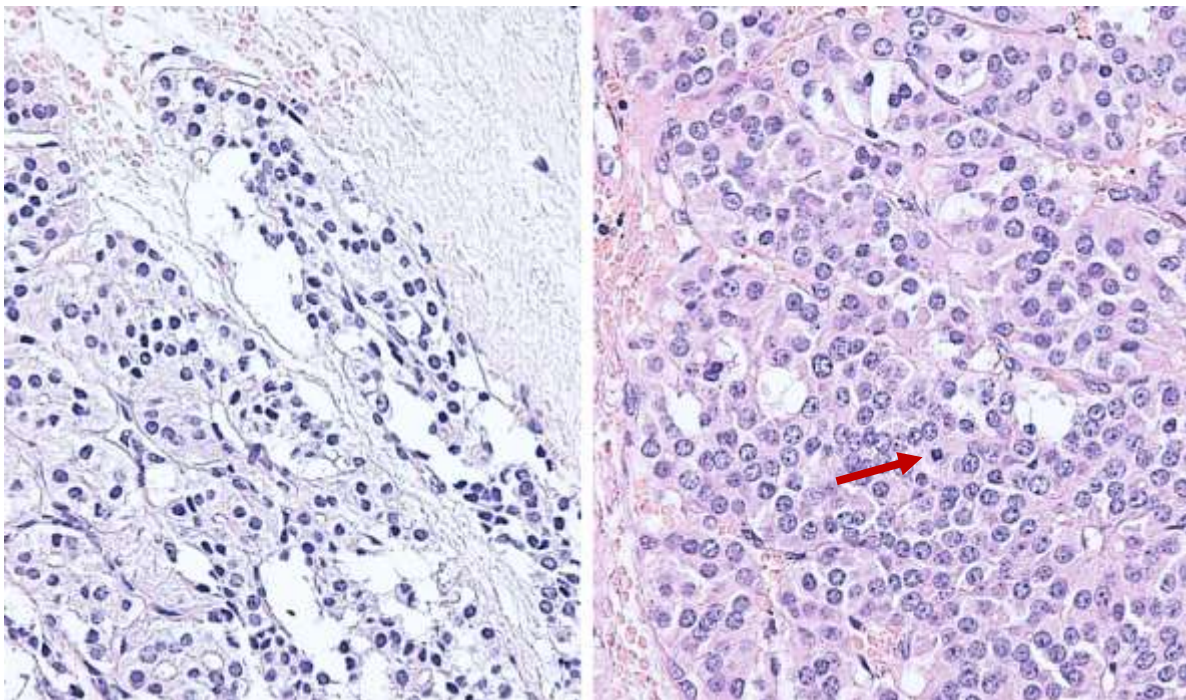


Рис. 276. Тот же пациент. Инвазия кровеносного сосуда (слева), появление в рецидивной опухоли клеток с атипическими митозами (стрелка). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

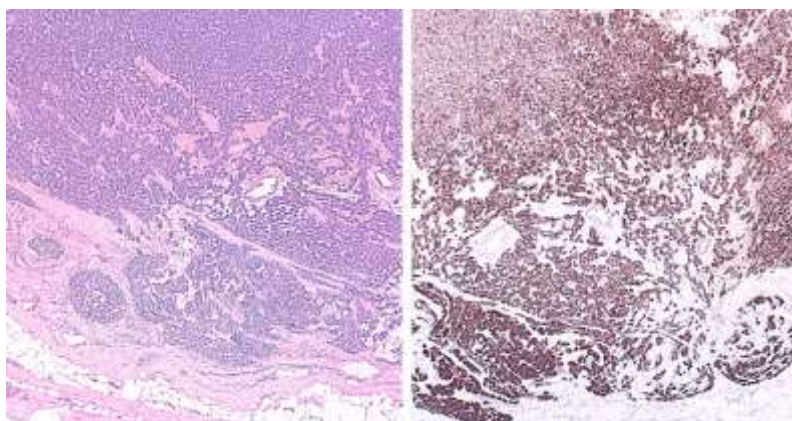


Рис. 277. Тот же пациент, рост опухоли в мягких тканях шеи в 2020 г. Справа — сильная диффузная окраска клеток опухоли с антителом к тиреоглобулину (клон 1D4), $\times 40$

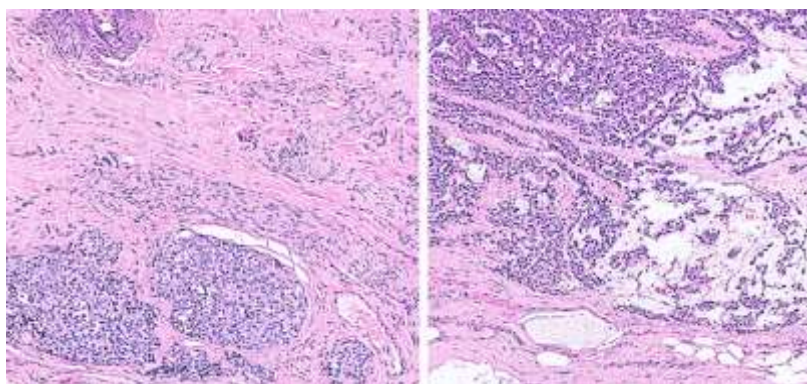


Рис. 278. Тот же пациент. Периневральная инвазия (слева), выраженное внеклеточное слизееобразование (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 100$

Как и в наблюдениях папиллярной карциномы (папиллярный рак с инсулярным компонентом, папиллярный рак с участками веретеноклеточного и/или гигантоклеточного строения) у пациентов, страдающих фолликулярным раком, также можно обнаружить участки опухоли со структурной и клеточной атипией. Решающими характеристиками в разграничении с плохо дифференцированным или анапластическим раком становится распространенность и выраженность экспрессии тиреоглобулина, определение митотической и пролиферативной активности, некроз.

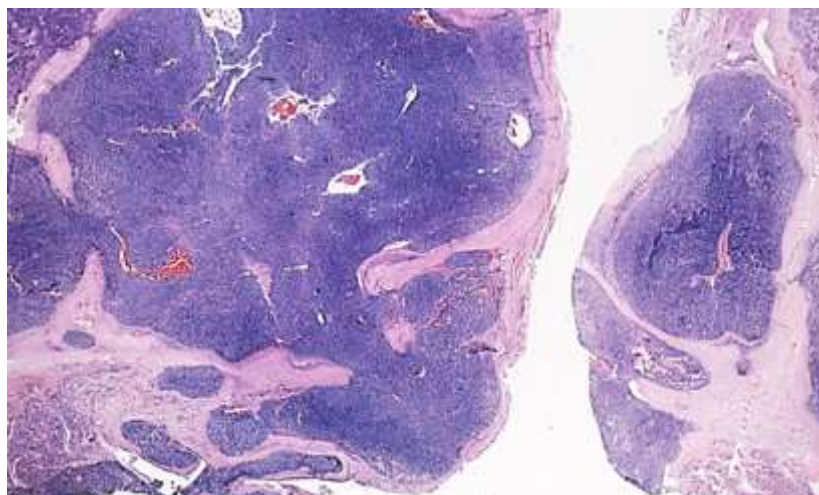


Рис. 279. Фолликулярный рак с «причудливыми» ядрами, общий вид. Гематоксилин и эозин, $\times 10$

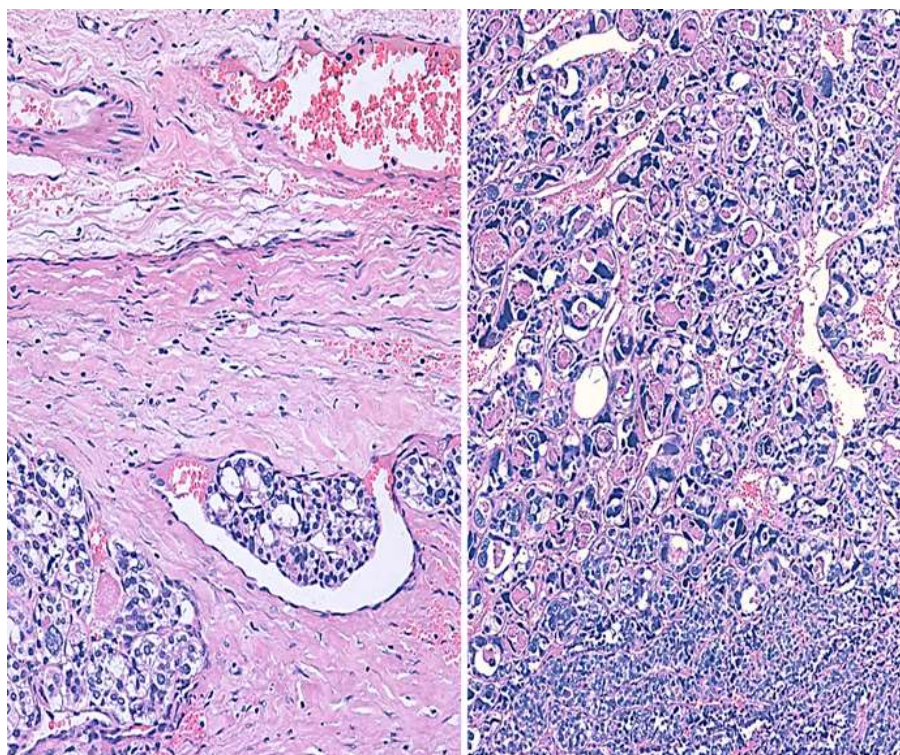


Рис. 280. Тот же пациент, микрофолликулярная и солидная архитектура опухоли, инвазия кровеносных сосудов. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

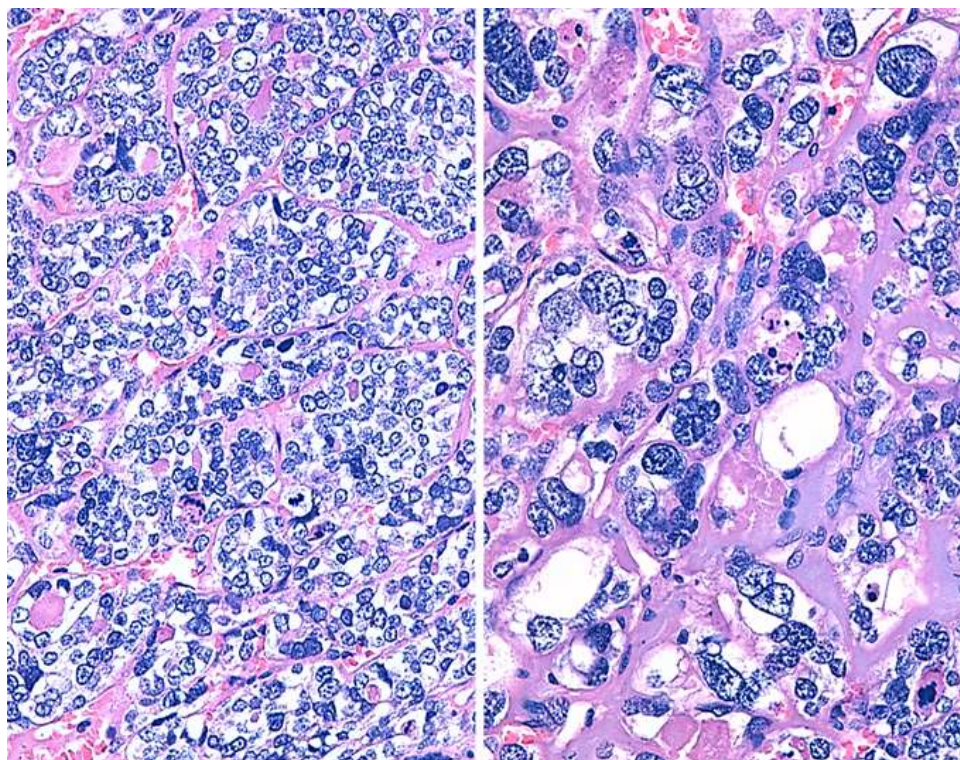


Рис. 281. Тот же пациент, инсулярное и микрофолликулярное строение опухоли, участки выраженной клеточной атипии («причудливые» ядра, патологические митозы). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

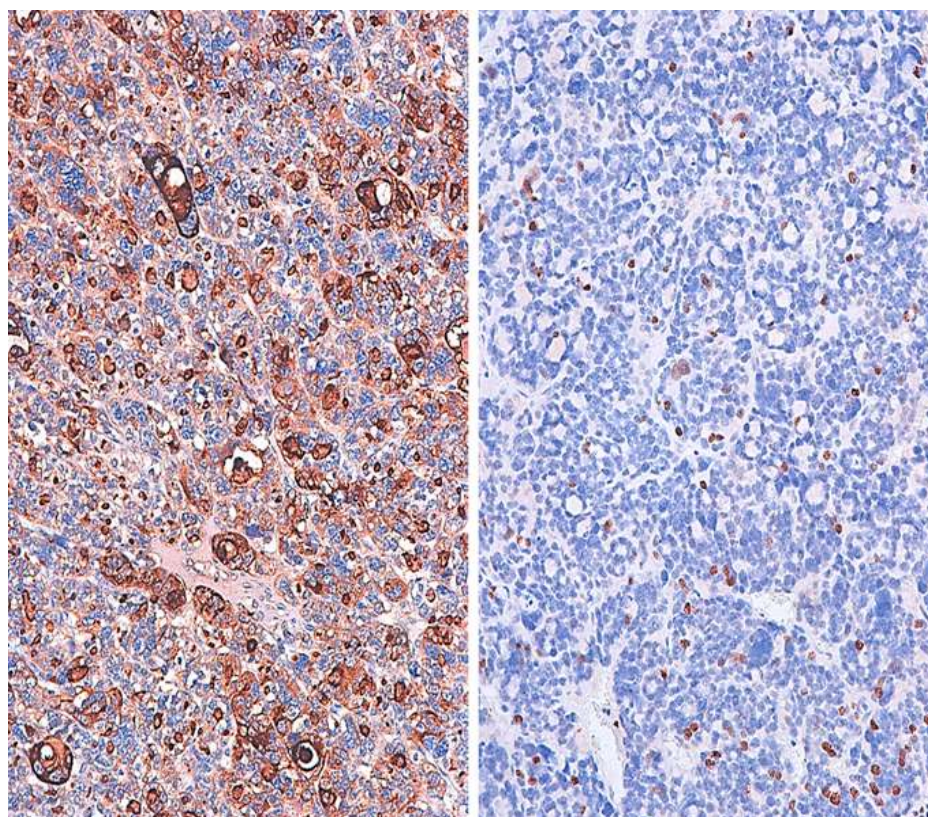


Рис. 282. Диффузная выраженная экспрессия тиреоглобулина (клон 1D4) и повышенная пролиферативная активность, ki-67 (клон MM1), $\times 200$

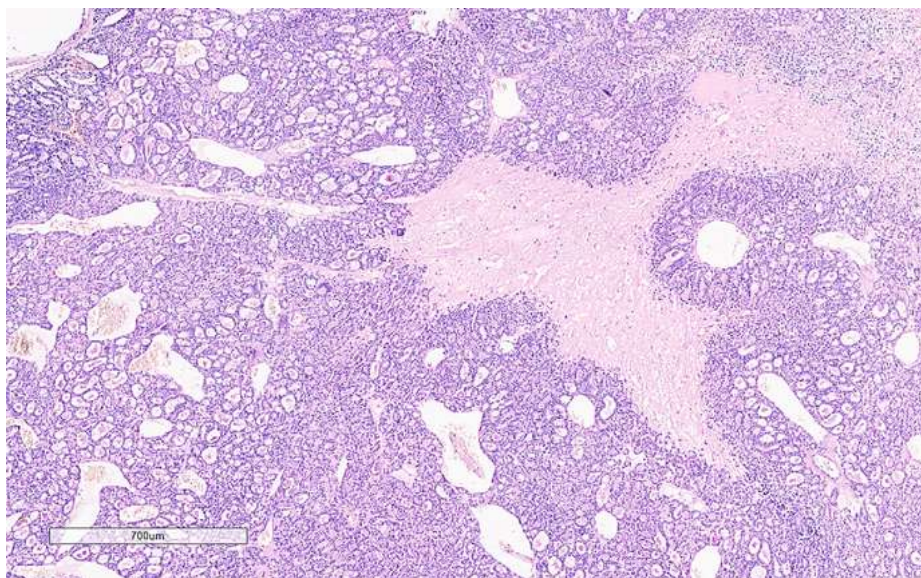


Рис. 283. Фолликулярный рак с участками крибриформной архитектоники и зоной некроза перитуморозного типа. Первичная опухоль, 2009 г. Гематоксилин и эозин, $\times 30$

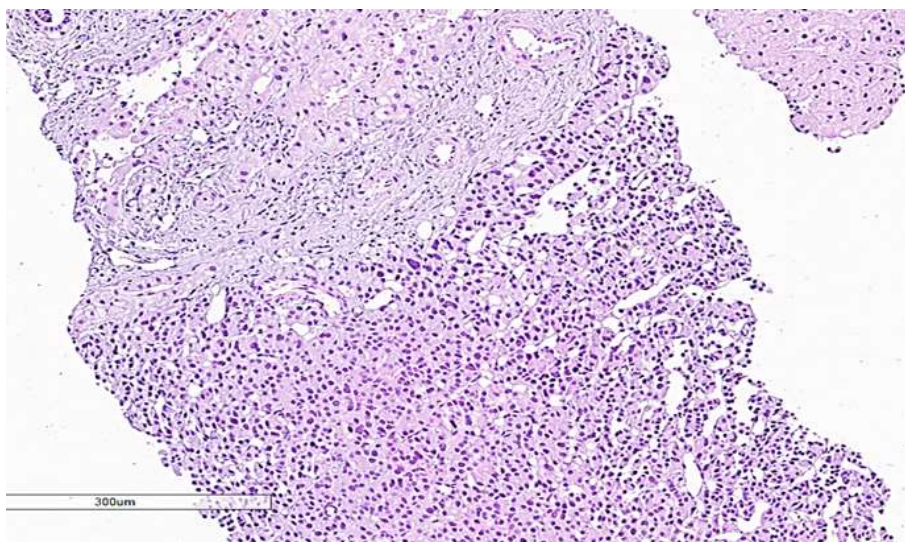


Рис. 284. Тот же пациент, метастаз в печени, 2020 г. Гематоксилин и эозин, $\times 80$

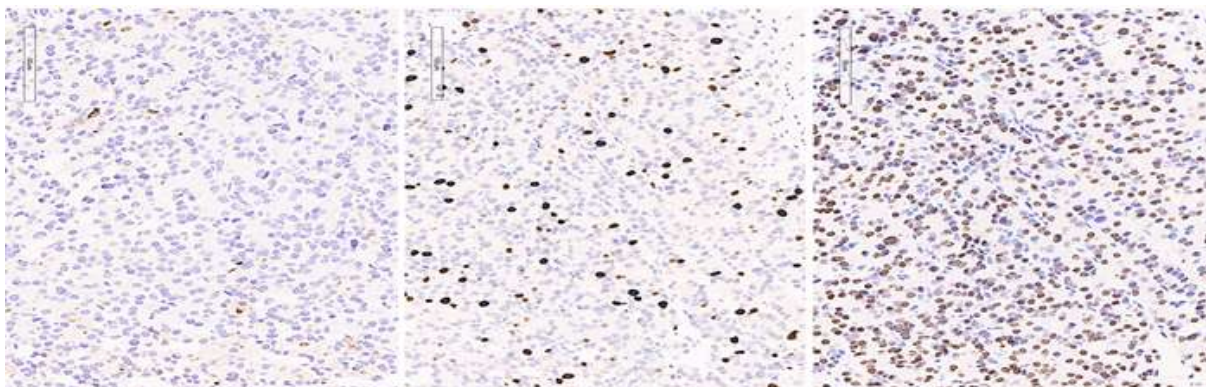


Рис. 285. Тот же пациент: экспрессия тиреоглобулина (клон 1D4, слева), повышенная пролиферативная активность, ki-67 (клон MM1, центр), экспрессия TTF1 (клон SPT24, справа). Иммунопероксидазный метод, $\times 150$

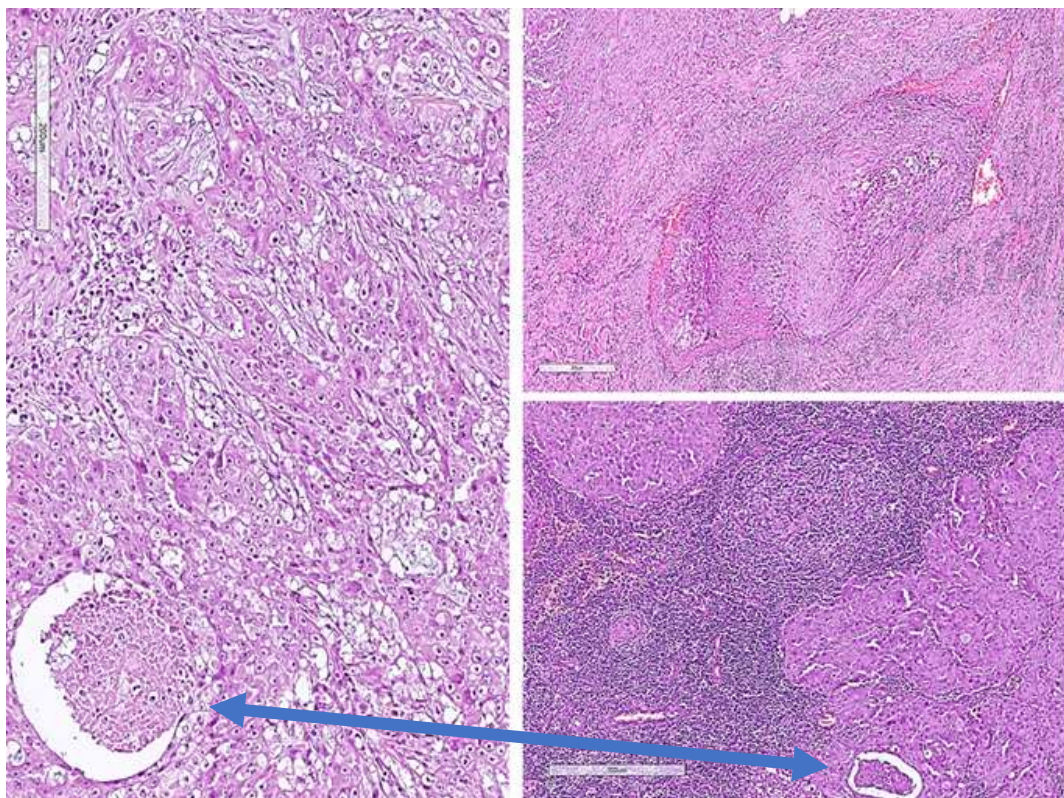


Рис. 286. Онкоцитарная карцинома с трансформацией в плохо дифференцированный рак. Слева — инфильтративный рост ($\times 160$). Справа сверху — опухолевый тромбоз в просвете крупного кровеносного сосуда ($\times 80$), слева внизу — метастаз в лимфатическом узле ($\times 80$). Некроз угревидного типа в первичной опухоли и в метастазе обозначен стрелкой. Гематоксилин и эозин

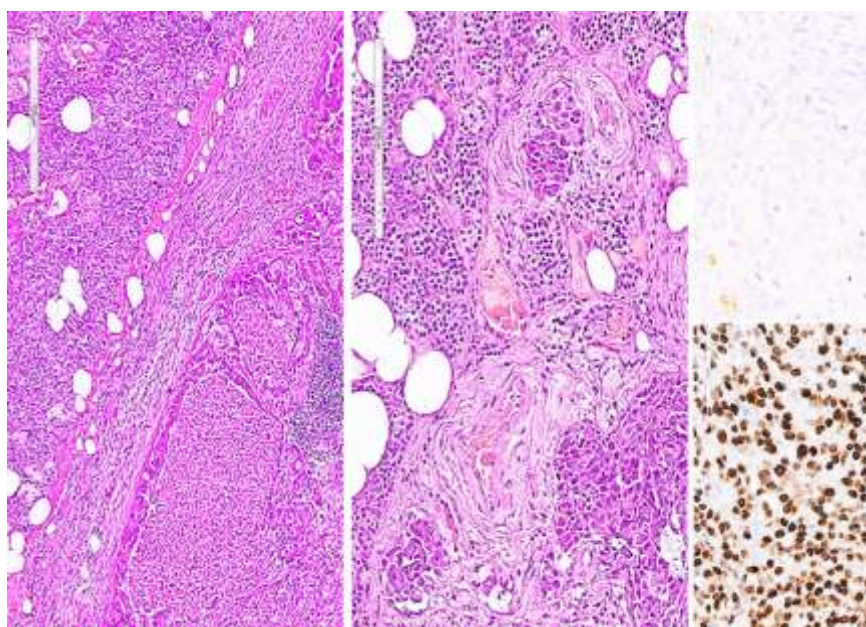


Рис. 287. Тот же пациент. Вращение в околоушную слюнную железу (слева, $\times 80$) и в паращитовидную железу (центр, $\times 100$). Гематоксилин и эозин. Справа верх: фокальная слабая экспрессия тиреоглобулина (клон 1D4, $\times 400$); справа низ: выраженная диффузная ядерная экспрессия TTF1 (клон SPT24, $\times 400$)

Нужно отметить существование карцином, по архитектонике и ядерным изменениям которых не всегда возможно провести дифференциальную диагностику между фолликулярным вариантом папиллярного рака и фолликулярным раком. Как правило, такого рода опухоли наблюдаются у детей, подростков и молодых взрослых. В Международной гистологической классификации названия для этих опухолей нет, но в литературе (Williams E. D., Abrosimov A., Bogdanova T., Ito M., Rosai J., Sidorov Y., Thomas G. A. Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. Int. J. Surg. Pathol. 2000;8(3):181-183. <https://doi.org/10.1177/106689690000800304>) встречается определение, в полной мере отражающее патологический процесс: высококодифференцированная карцинома фолликулярного строения без дальнейших уточнений.

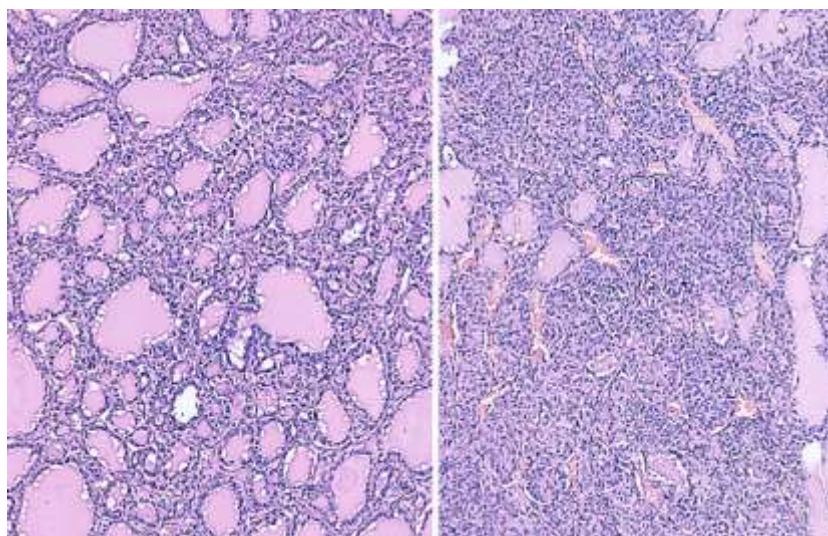


Рис. 288. Пациент, 20 лет. Фолликулярная (слева) и фолликулярно-трабекулярная (справа) архитектоника опухоли. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

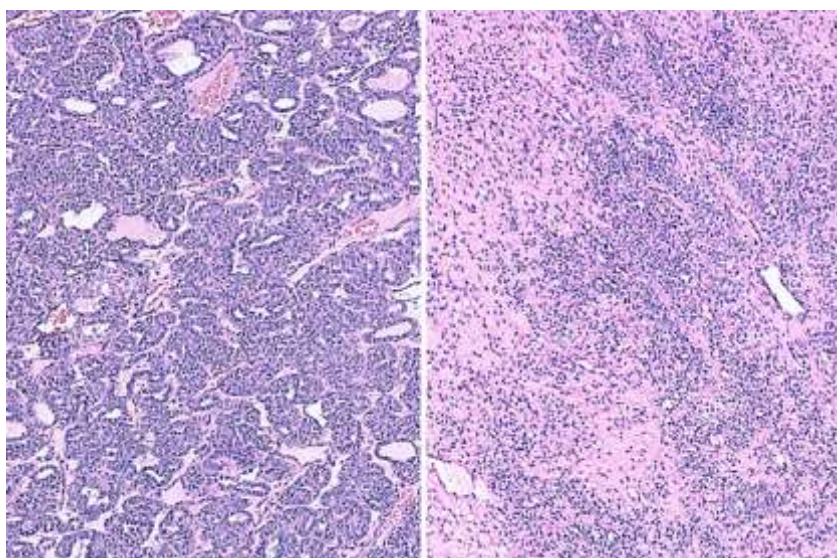


Рис. 289. Тот же пациент. Тубулярно-альвеолярная (слева) и солидная (справа) архитектоника. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

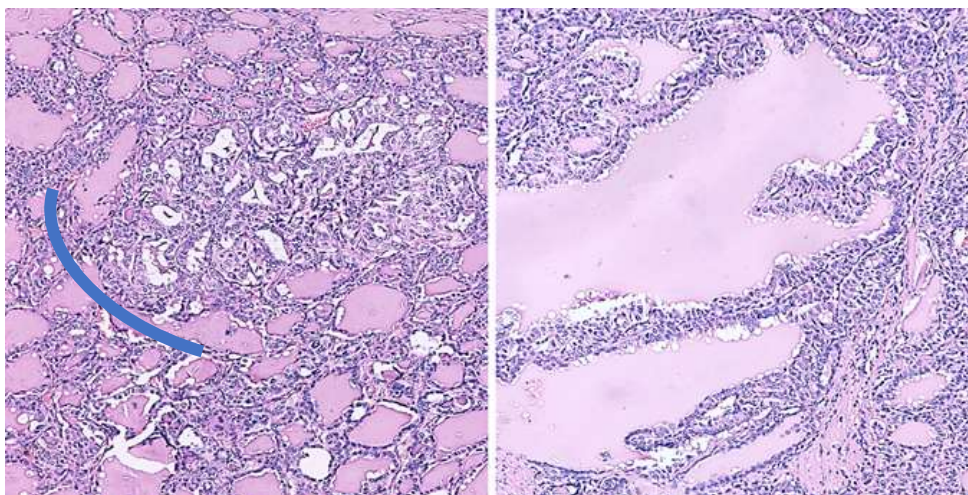


Рис. 290. Тот же пациент. Фокус с ядерными изменениями, напоминающими папиллярный рак (слева, дуга). Тонкие внутрифолликулярные сосочковые выросты, имитирующие базедовификацию (справа). Гематоксилин и эозин, $\times 100$

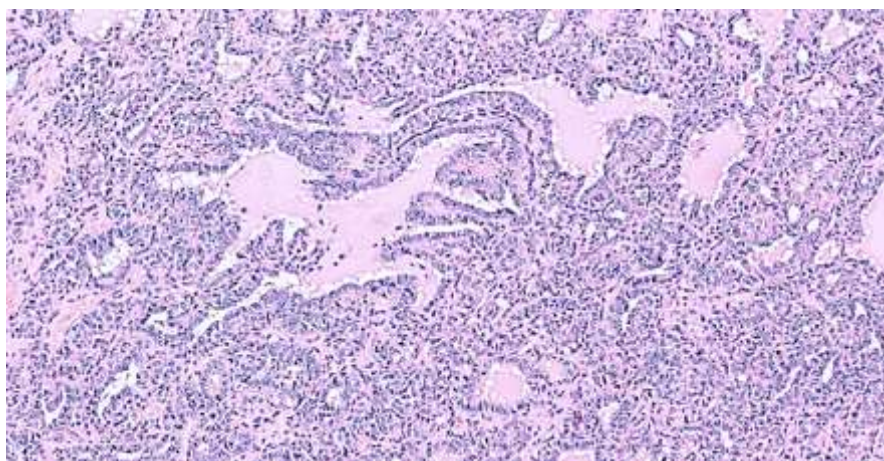


Рис. 291. Тот же пациент. Мелкие соединительнотканые сосочки. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

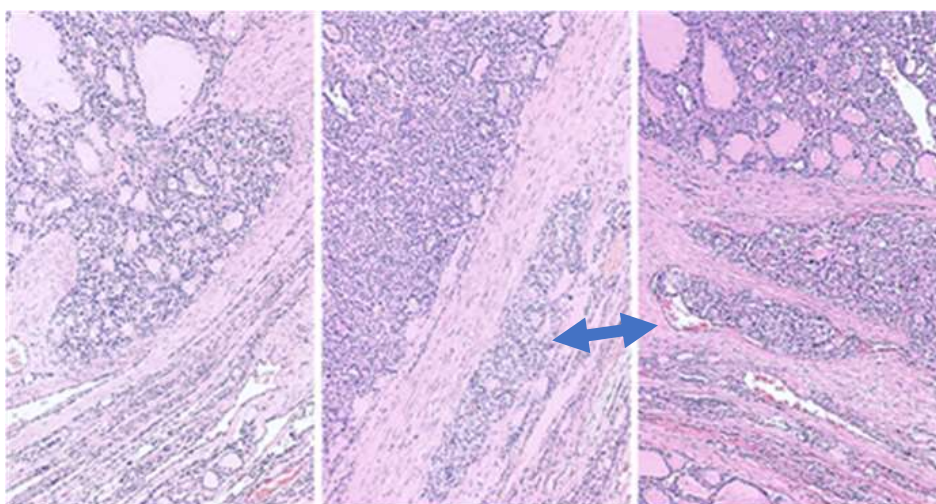


Рис. 292. Тот же пациент. Инвазия капсулы опухоли (слева) и кровеносных сосудов (центр, справа, стрелки). Гематоксилин и эозин, $\times 100$

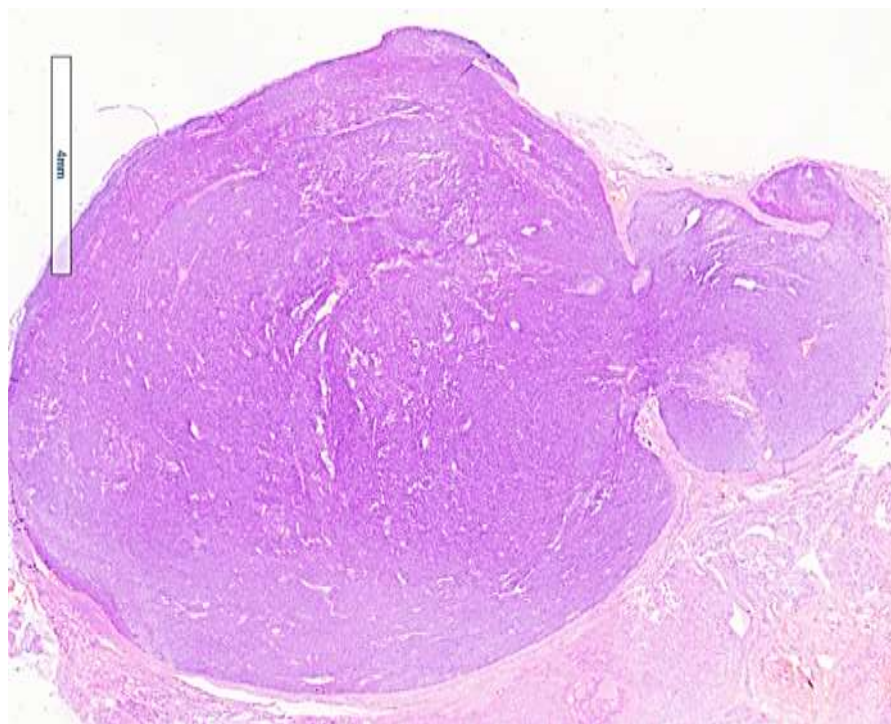


Рис. 293. Инкапсулированная опухоль 16×11 мм, клинический диагноз на основании ультразвукового и цитологического исследований — фолликулярная аденома. Обнаружены фокусы инвазии капсулы опухоли. Гематоксилин и эозин, $\times 5$

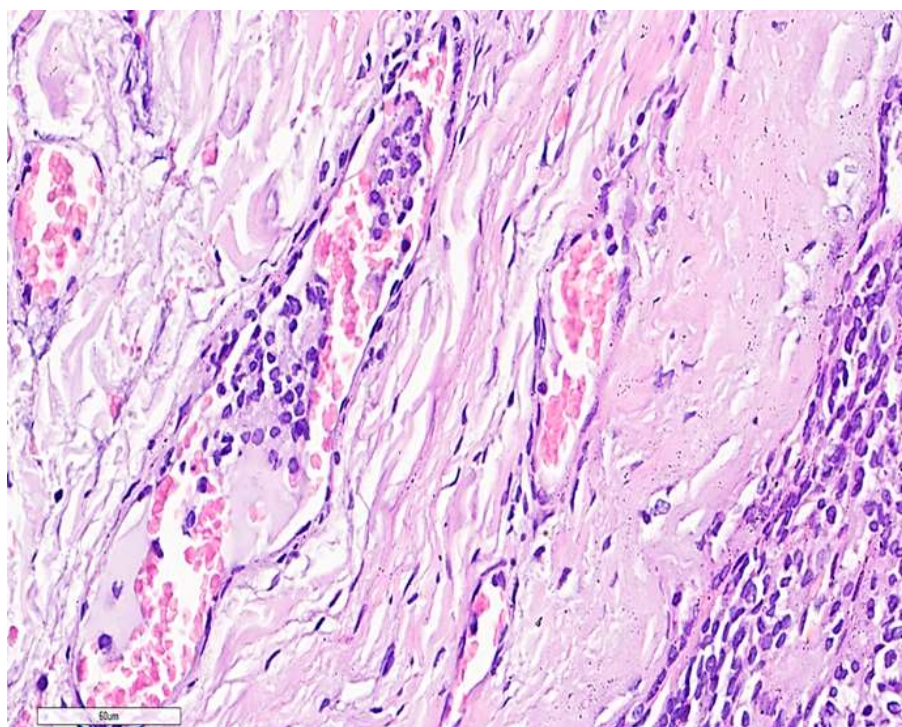


Рис. 294. Тот же пациент, комплексы опухоли в просвете кровеносного сосуда. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

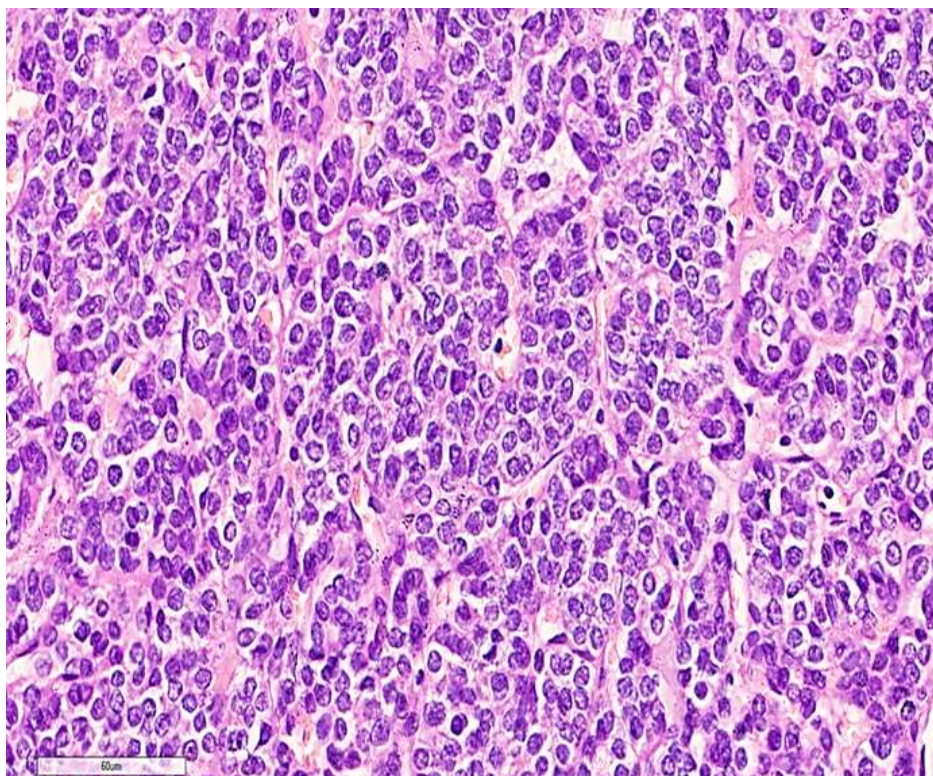


Рис. 295. Тот же пациент. Клеточные элементы в зоне роста основного узла ничем не отличаются от фолликулярной аденомы. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

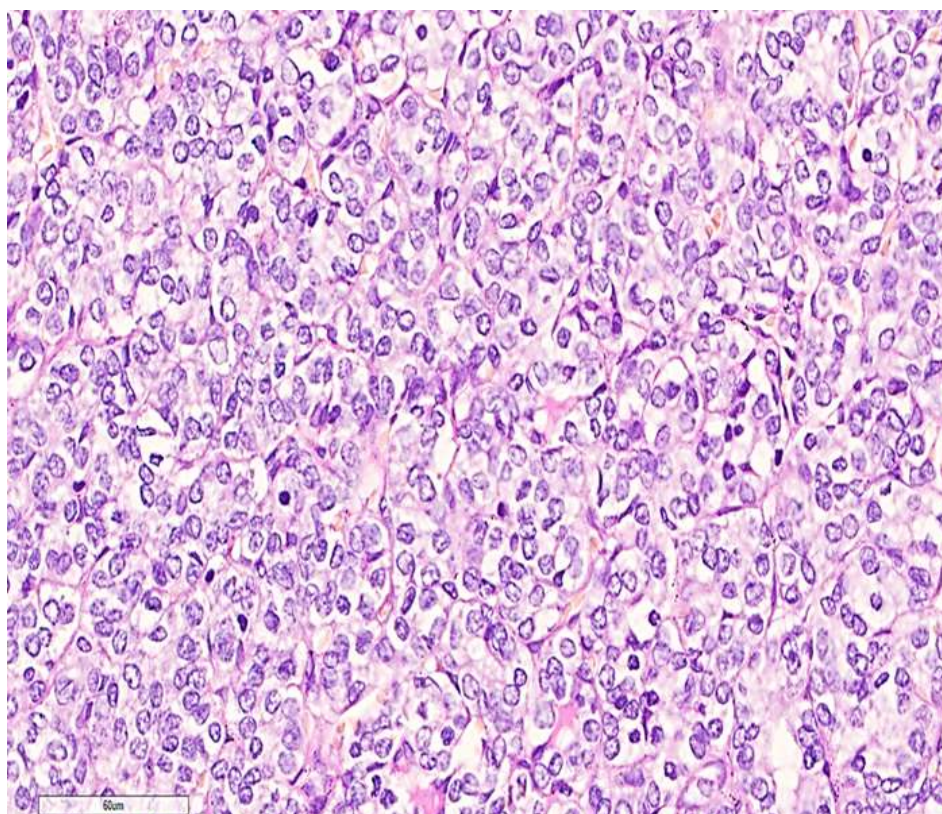


Рис. 296. Тот же пациент. Ядерные изменения в клетках из зоны инвазивного роста типичны для папиллярной карциномы. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

Для полноты описания необходимо привести информацию и о чрезвычайно редких наблюдениях экстракореоидного высокодифференцированного рака, представленного, как правило, злокачественной струмой яичника — код 9090/3. В собственных наблюдениях эти опухоли диагностировались у пациенток как репродуктивного, так и старческого возраста, существенных изменений тиреоидной функции или особенные морфологические находки в щитовидной железе, удаленной после получения морфологического заключения о наличии злокачественной струмы яичников, не выявлено.

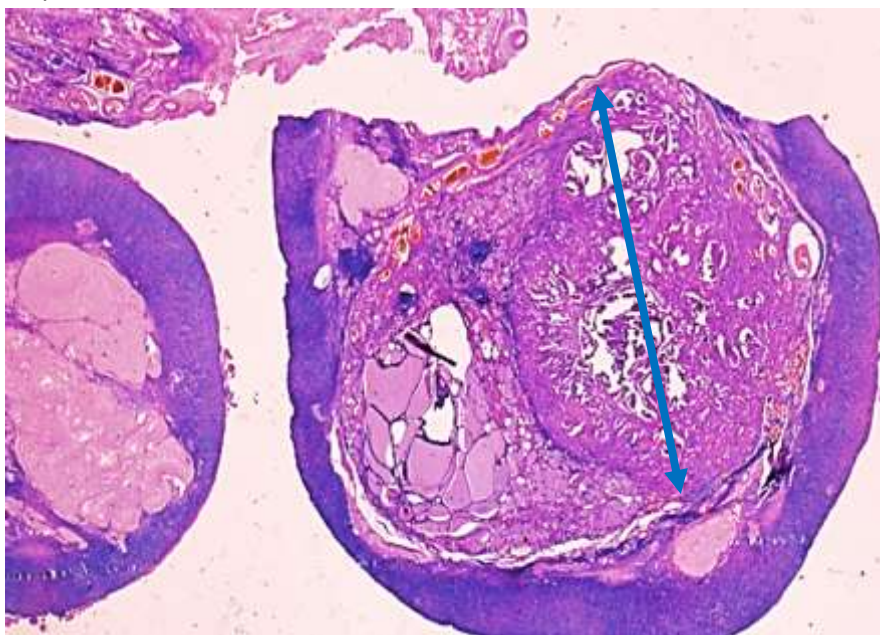


Рис. 297. Папиллярный рак в струме яичника (опухолевый узел отмечен стрелкой).
Гематоксилин и эозин, $\times 20$

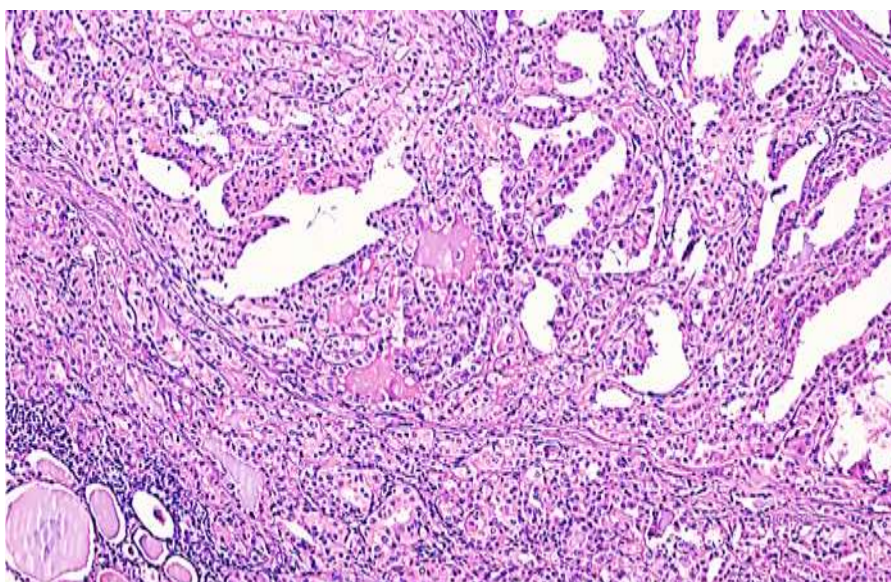


Рис. 298. Деталь: папиллярно-фолликулярное строение карциномы. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

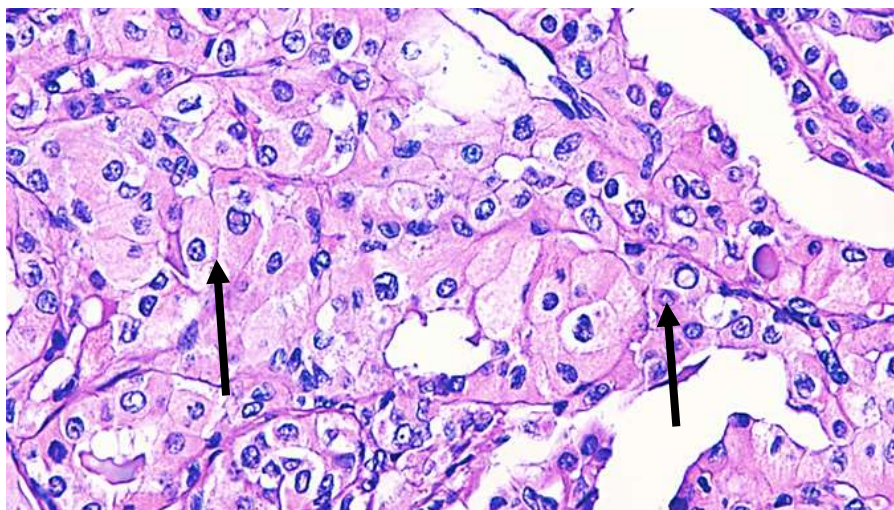


Рис. 299. Тот же пациент. Онкоцитарный клеточный состав карциномы, встречаются ядра с крупными цитоплазматическими псевдовключениями (по стрелкам). Гематоксилин и эозин, ×400

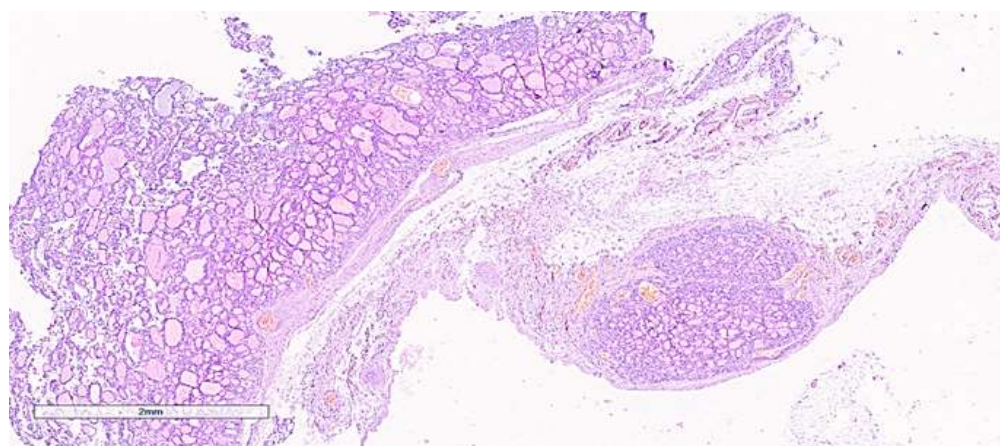


Рис. 300. Струма яичника в 2005 г., цистэктомия. В 2014 г. — рецидив кисты (фолликулярный рак из струмы яичника). В 2021 г. — множественные узлы по брюшине полости малого таза. В кисте яичника и в узлах-диссеминатах опухоль имеет аналогичное макрофолликулярное строение. Гематоксилин и эозин, ×20

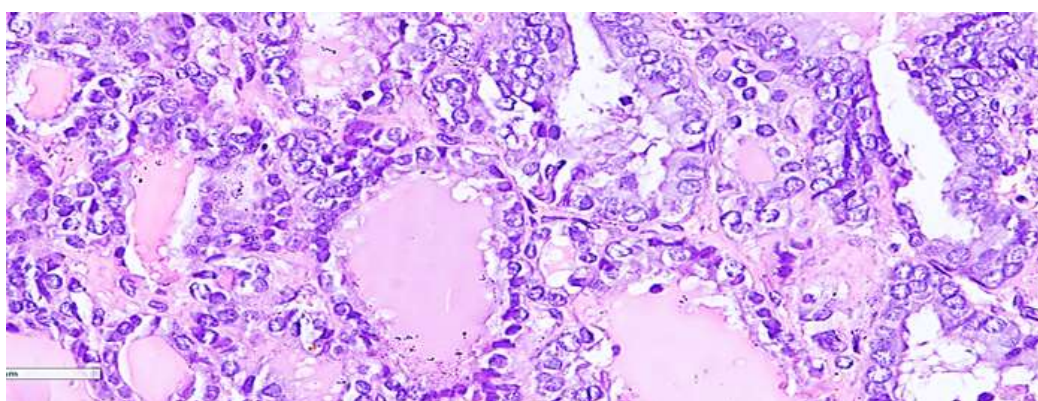


Рис. 301. Тот же пациент. В отдельных участках можно обнаружить укрупненные и просветленные ядра, что соответствует высокодифференцированному раку, БДУ. Гематоксилин и эозин, ×400

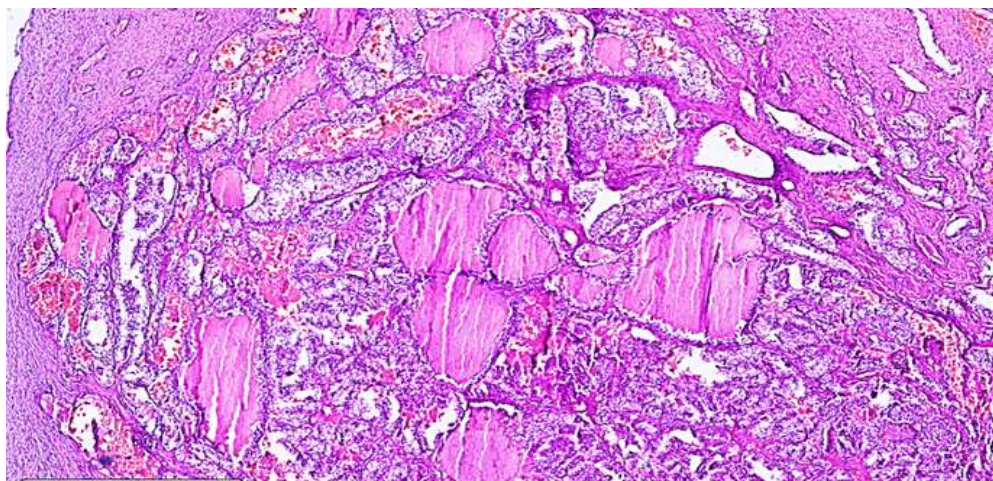


Рис. 302. Светлоклеточный вариант папиллярного рака в злокачественной струме. В участках малигнизации опухоль имеет типичное для папиллярной карциномы фолликулярно-папиллярное строение. Гематоксилин и эозин, $\times 40$

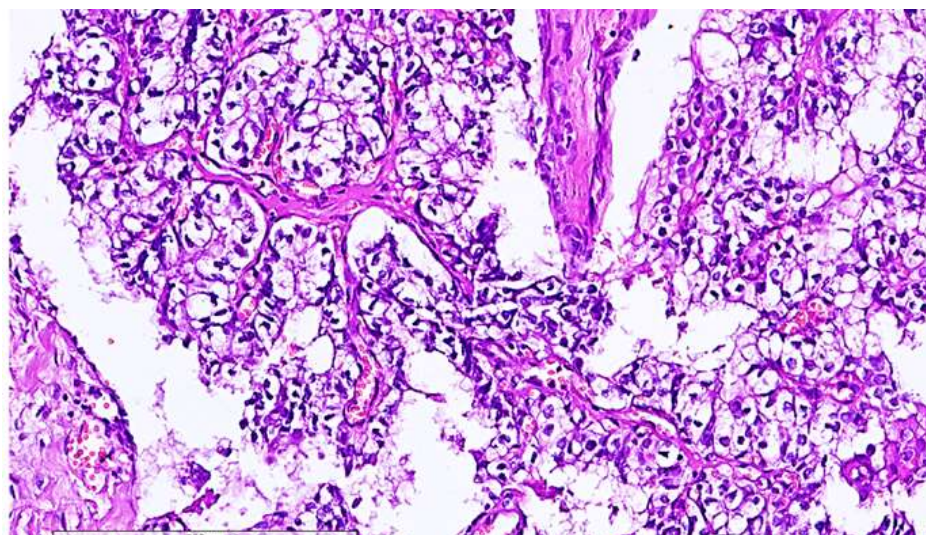


Рис. 303. Тот же пациент. Опухолевые клетки, формирующие папиллярные структуры, с оптически светлой цитоплазмой. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

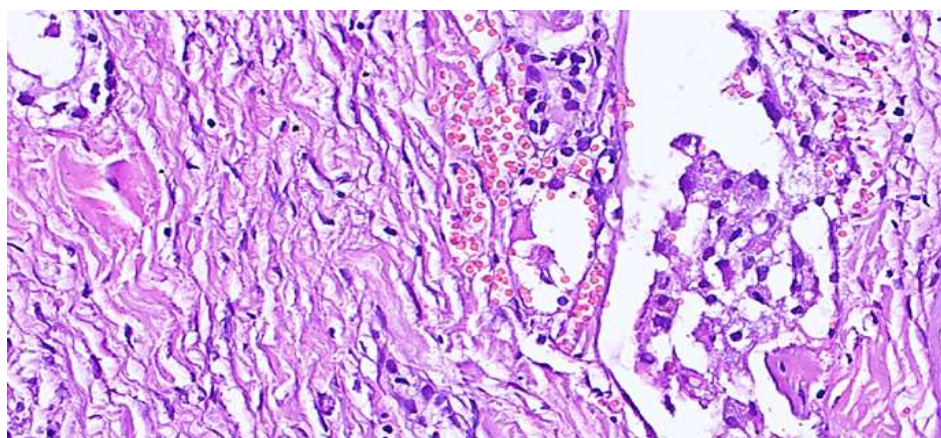


Рис. 304. Тот же пациент. Комплексы опухоли в просвете тонкостенных сосудов. Гематоксилин и эозин, $\times 280$

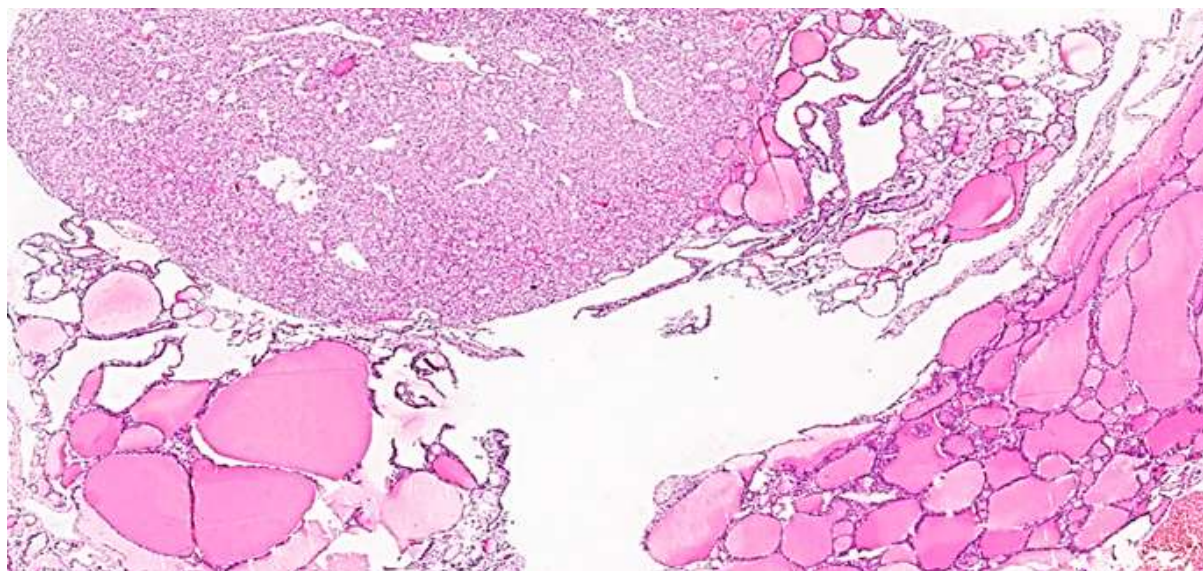


Рис. 305. NIFTP (размер узелка 3 мм) в яичниковой строме. Гематоксилин и эозин, $\times 18$

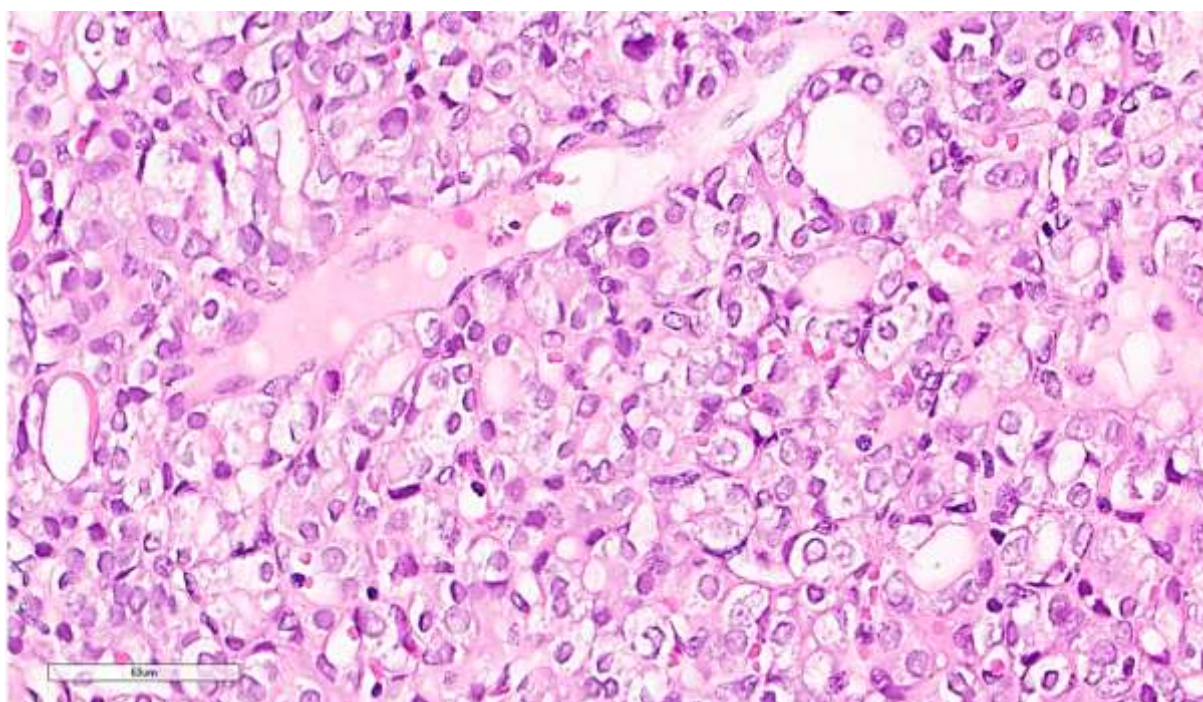


Рис. 306. Тот же пациент. Ядра клеток в узелке укрупняются и просветляются, определяются клетки с внутриядерными псевдовключениями. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

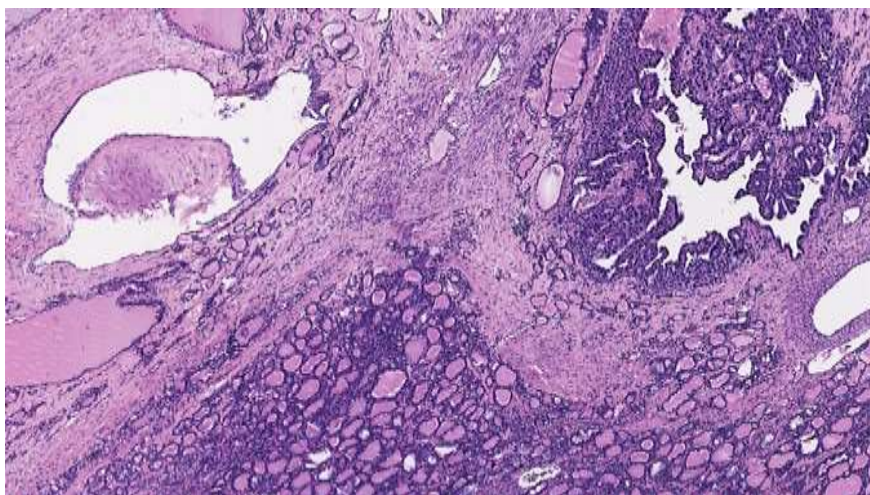


Рис. 307. Признаки дисгормоногенеза в яичниковой струме, дифференциальная диагностика с папиллярным раком. Гематоксилин и эозин, $\times 35$

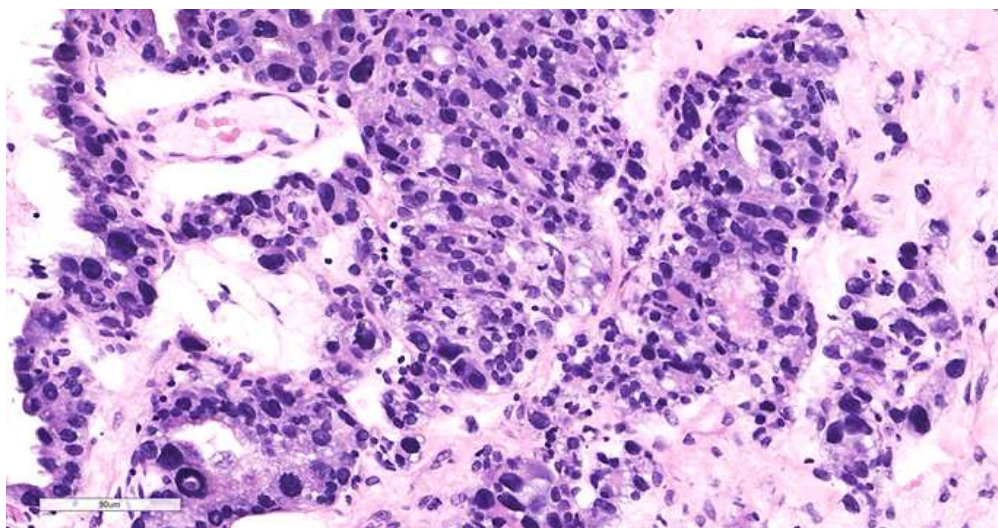


Рис. 308. Деталь предыдущего микропрепарата, «причудливые» ядра. Гематоксилин и эозин, $\times 235$

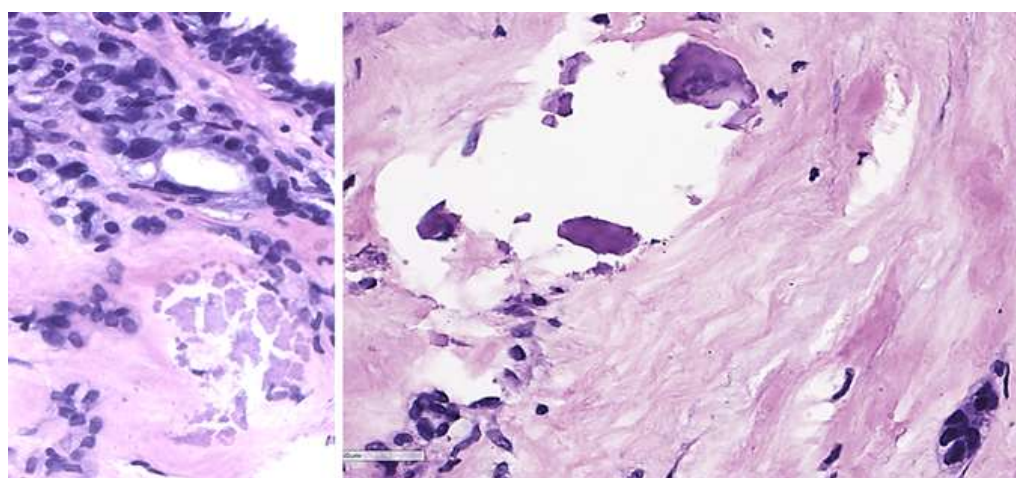


Рис. 309. Тот же пациент. Псаммомоподобные микрокальцинаты в участках папиллоидной гиперплазии. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

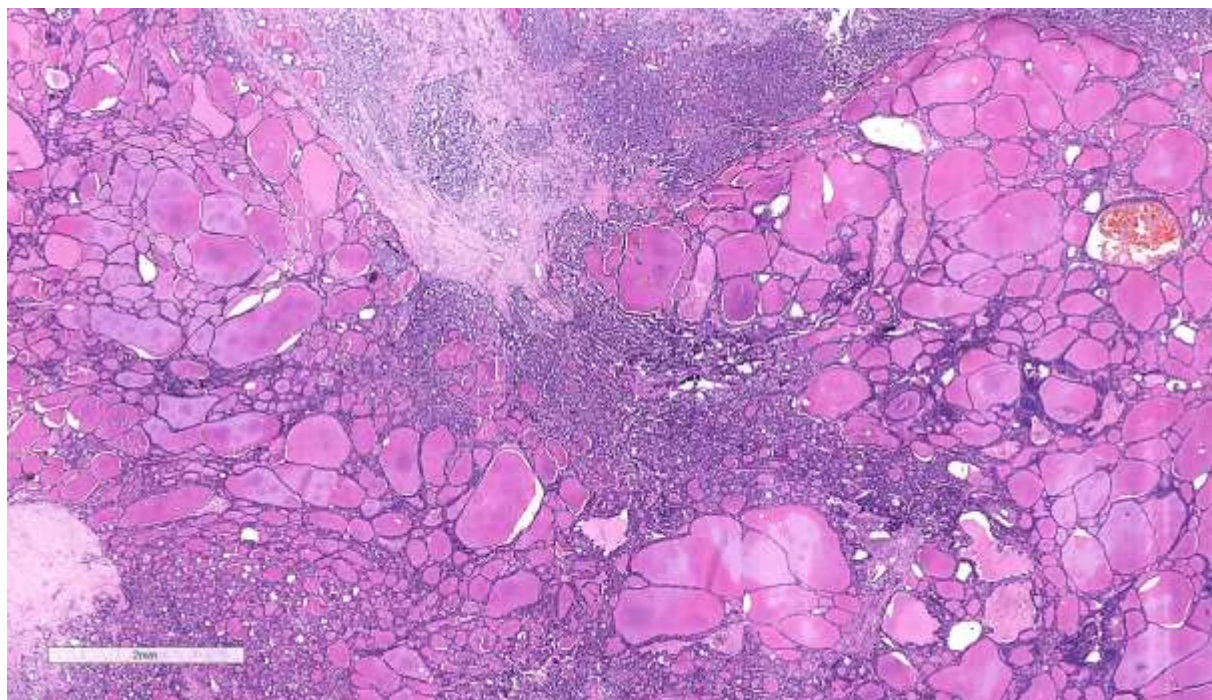


Рис. 310. Монодермальная тератома яичника: преобладание зубного компонента.
Гематоксилин и эозин, $\times 12$

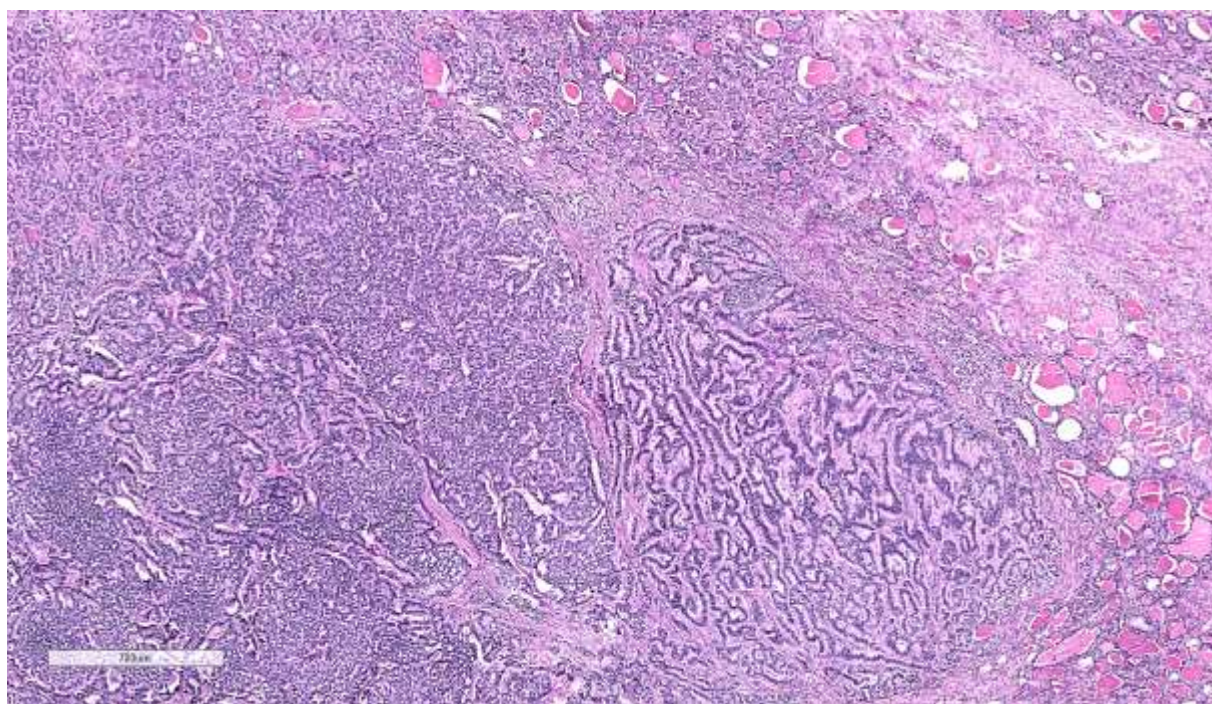


Рис. 311. Монодермальная тератома яичника: преобладание карциноидного компонента.
Гематоксилин и эозин, $\times 30$

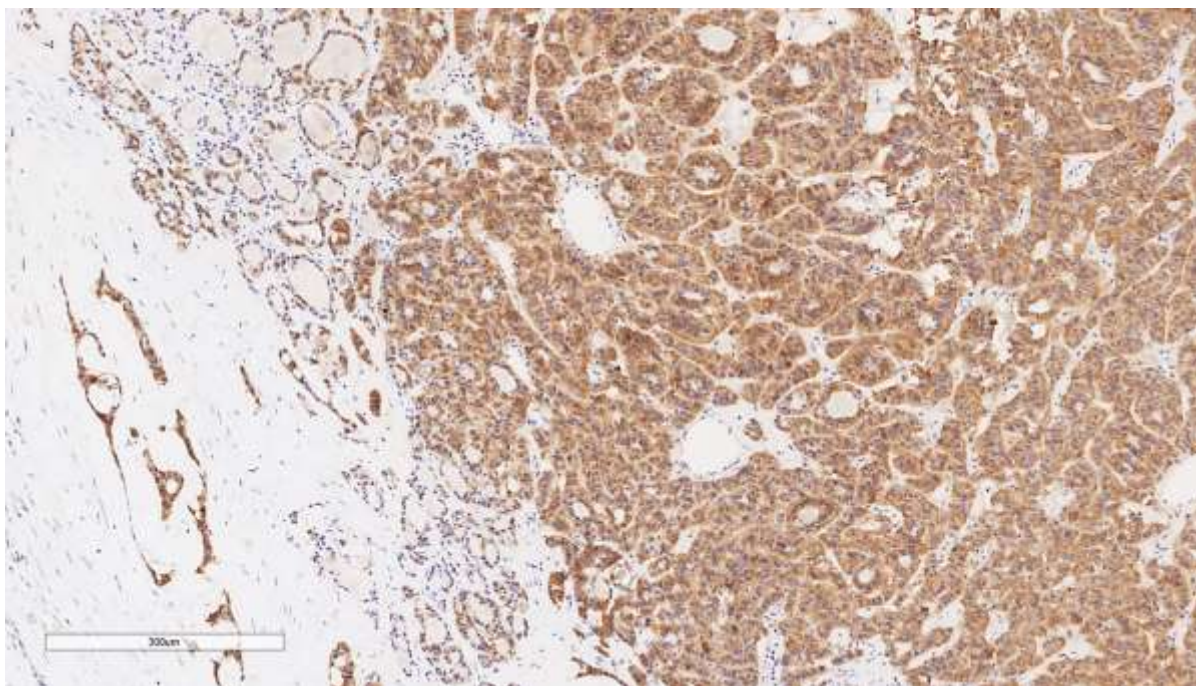


Рис. 312. Монодермальная тератома яичника: клеточные элементы обоих компонентов позитивно реагируют с антителом chromogranin A (clone 5H7), $\times 100$

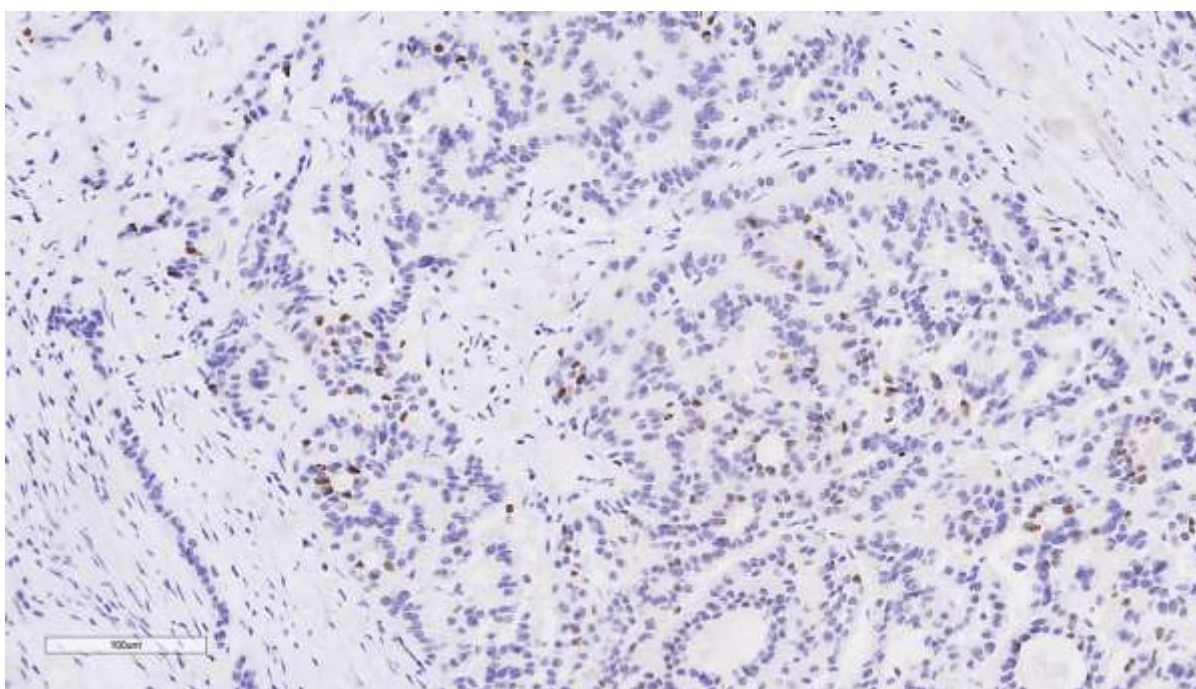


Рис. 313. Та же опухоль. Ядра клеток в «карциноидной» порции тератомы экспрессируют белок TTF1 (clone SPT24), $\times 200$

ГЛАВА 7

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ (ФОЛЛИКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНОЙ) ТИРЕОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ

Хирургическое пособие традиционно относится к основным методам лечения при карциноме щитовидной железы. Однако до конца не решенным остается объем операции в зависимости от размеров узлов и локально-регионального распространения. При одностороннем хорошо дифференцированном раке щитовидной железы размером менее 4 см рекомендуют ограничиваться лобэктомией/гемитиреоидэктомией, поскольку показатели выживаемости пациентов после такого рода вмешательств и по результатам тотальной тиреоидэктомии не имеют отличий, а осложнения, например, гипопаратиреоз, встречаются реже [1].

Тотальная тиреоидэктомия предпочтительна при размерах опухолевого узла свыше 4 см и при вовлечении обеих долей. Центральная и латеральная шейная лимфодиссекция рекомендуется при доказанном поражении регионарных лимфатических узлов и при морфологических вариантах рака, ассоциированных с агрессивными клиническими проявлениями, а также у пациентов с большими размерами первичной опухоли или ее экстратиреоидным распространением [2].

Национальные стандарты хирургического лечения основываются на опыте, полученном в результате наблюдения за пациентами с радиогенным раком. В белорусском протоколе лечения обязательно выполнение тотальной тиреоидэктомии с одномоментной двусторонней центральной, а также латеральной шейной диссекцией вне зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах. Данный подход обеспечил значительно лучшие показатели безрецидивной выживаемости по сравнению с другими лечебными тактиками у детей и подростков [3].

После определения стадии распространения опухолевого процесса для части пациентов необходимо назначить адъювантную терапию радиоактивным йодом для решения следующих задач [2]:

- профилактика рецидива;
- элиминация раковых клеток, циркулирующих в лимфе и крови;
- подавление функции нормальной ткани щитовидной железы для мониторинга за уровнем сывороточного тиреоглобулина;
- лечение пациентов с персистирующим заболеванием или на стадии прогрессирования.

Следует подчеркнуть, что и ретроспективные и проспективные рандомизированные исследования показали, что радиоiodтерапия не снижает частоту рецидивов среди пациентов с низким риском рака щитовидной железы [4–7]. Только у пациентов с высоким риском рецидива проспективное многоцентровое исследование показало улучшение общей выживаемости

и снижение частоты рецидивов [8]. У пациентов с промежуточным риском рецидива применение радиойодтерапии требует персонифицированного подхода [9].

Опухоли с вариантами мутаций в онкогене RAS, как правило, разновидности фолликулярной карциномы или минимально инвазивная папиллярная карцинома фолликулярного строения, сохраняют способность к натрий-йодному обмену посредством специализированного белка-переносчика, встроенного в клеточную мембрану. Как следствие, фолликулярные клетки реагируют на многократные введения радиоактивного йода. Напротив, в карциномах с мутацией BRAF V600E (классический или высококлеточный варианты) происходит каскад молекулярных изменений, приводящих к нарушению работы натрий-йодного симпортера, что делает фолликулярные клетки невосприимчивыми к радиоактивному йоду [10]. Следует отметить, что критерии рефрактерности к лечению радиоактивным йодом продолжают уточняться. В целом же, радиойодтерапию целесообразно проводить только при активности изотопа в опухолевых клетках.

НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Согласно международным рекомендациям, пациенты после гемитиреоидэктомии наблюдаются в течение 5 лет с помощью ежегодного УЗИ щитовидной железы. С такой же частотой проводится мониторинг тиреоидных гормонов ввиду того, что у 29 % пациентов после гемитиреоидэктомии может развиваться гипотиреоз [11].

После тотальной тиреоидэктомии для диагностики резидуальной опухоли или рецидива заболевания у пациентов с низким риском рекомендуется ежегодное УЗИ шеи, определение уровня тиреоглобулина и тиреотропина [12]. Компьютерная томография шеи и органов грудной полости с контрастом рекомендуется только в случае, если имеются подозрения на рецидив/прогрессирование при постоянно повышенном уровне тиреоглобулина, но без структурной патологии, видимой при УЗИ [13]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) более чувствительна (83 %) и специфична (84 %) у пациентов с агрессивными гистологическими подтипами, такими как высококлеточный вариант, плохо дифференцированный рак щитовидной железы и широко инвазивная онкоцитарная карцинома щитовидной железы [14].

СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВНОГО ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Локально-регионарный рецидив. У большинства пациентов рецидив хорошо дифференцированного рака щитовидной железы обнаруживается, как правило, в первые 5 лет после тиреоидэктомии (медиана времени до рецидива — 3,6 года) [15]. Хирургическому лечению отдается предпо-

чение при локорегионарном рецидиве, а дистанционное облучение применяется при нерезектабельном раке щитовидной железы [16].

Отдаленное метастазирование. Как правило, отдаленные метастазы диагностируются либо на этапах диагностики и лечения, либо в послеоперационном периоде. Их локализация ассоциирована с морфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Папиллярная карцинома с мутацией BRAF^{V600E} метастазирует в шейные лимфатические узлы и легкие, тогда как фолликулярная карцинома щитовидной железы и онкоцитарная карцинома щитовидной железы (мутации в онкогене RAS) распространяются гематогенно, как правило, в кости и легкие [17]. Смертность различается в зависимости от пораженного органа: 5-летняя выживаемость составляет 77 % у пациентов, единственным местом метастазирования которых является легкое, в то время как у пациентов с метастазами в кости и печень 5-летняя выживаемость составляет 25 % и 21 % соответственно [18]. С появлением нового поколения средств для таргетной терапии мутационный профиль приобрел предсказательное значение, и были опубликованы рекомендации по отбору пациентов, у которых целесообразно проведение генетического тестирования [19].

Лекарственная терапия. В настоящее время предложено 9 препаратов или комбинаций препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения рака щитовидной железы. Антиангиогенные препараты являются мультикиназными ингибиторами и включают сорафениб, ленватиниб, вандетиниб и кабозантиниб. Таргетные препараты включают селективные ингибиторы RET (селперкатиниб) для опухолей с мутациями RET, ингибиторы NTRK (энтрэктиниб, ларотректиниб) для опухолей с мутациями NTRK и комбинацию ингибиторов BRAF/MEK (дабрафениб/траметиниб) для опухолей с мутациями BRAF^{V600E} (20–26). Однако ни один из этих препаратов не обладает 100 % эффективностью, а их токсичность ограничивает применение у многих пациентов.

В заключение нужно подчеркнуть, что отдаленные результаты лечения рака щитовидной железы всегда были и будут благоприятными независимо от этиологии, а также индивидуальных клинических и морфологических особенностей. Тактика лечения оказывает гораздо большее влияние на прогноз, чем продолжительность заболевания (высоко дифференцированная карцинома щитовидной железы без какого-либо лечения в течение длительного времени не сказывается на общем самочувствии больных). Роль возраста остается спорной: с одной стороны, вследствие особенностей строения сосудов и общих реакций организма одна и та же форма рака щитовидной железы у детей и у взрослых будет характеризоваться различной степенью распространения. Так, при детском раке частота метастазов в лимфатических узлах и внутренних органах гораздо выше, но фоллику-

лярные клетки практически всегда чувствительны к радиойодтерапии, что позволяет добиться полного излечения либо стойкой ремиссии. С другой стороны, в пожилом возрасте выше частота радиойодрефрактерного рака, но зато чаще встречаются микрокарциномы/инсидентиломы, что позволяет безопасно применять микроинвазивные техники (различные физические или химические способами элиминации узлов) либо использовать активное наблюдение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *A national analysis of trends, outcomes and volume-outcome relationships in thyroid surgery* / S. A. R. Nouraei, J. S. Virk, S. E. Middleton [et al.] // Clin. Otolaryngol. – 2017. – Vol. 42, № 2. – P. 354–365.
2. *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* / B. R. Haugen, E. K. Alexander [et al.] // Thyroid. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 1–133.
3. *Fridman, M. Optimizing treatment for children and adolescents with papillary thyroid carcinoma in post-Chernobyl exposed region: The roles of lymph node dissections in the central and lateral neck compartments* / M. Fridman, O. Krasko, A. K. Lam // Eur. J. Surg. Oncol. – 2018. – Vol. 44, № 6. – P. 733–743.
4. *Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients* / C. Schvartz, F. Bonnetain, S. Dabakuyo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. 1526–1535.
5. *Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period* / I. D. Hay, M. E. Hutchinson, T. Gonzalez-Losada [et al.] // Surgery. – 2008. – Vol. 144, № 6. – P. 980–987.
6. *National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. Radioiodine therapy in patients with stage I differentiated thyroid cancer* / J. Jonklaas, D. S. Cooper, K. B. Ain [et al.] // Thyroid. – 2010. – Vol. 20, № 12. – P. 1423–1424.
7. *Thyroidectomy without radioiodine in patients with low-risk thyroid cancer* / S. Leboulleux, C. Bournaud, C. N. Chougnet [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 386, № 10. – P. 923–932.
8. *Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy* / J. Jonklaas, N. J. Sarlis, D. Litofsky [et al.] // Thyroid. – 2006. – Vol. 16, № 12. – P. 1229–1242.
9. *Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature.* / L. Lamartina, C. Durante, S. Filetti, D. S. Cooper // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 5. – P. 1748–1761.
10. *Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation* / D. Chakravarty, E. Santos, M. Ryder [et al.] // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, № 12. – P. 4700–4711.
11. *Posthemithyroidectomy hypothyroidism: updated meta-analysis of risk factors and rates of remission* / K. Apostolou, I. Paunovic, M. Frountzas [et al.] // J. Surg. Res. – 2024. – № 293. – P. 102–120.
12. *Neck sonography and suppressed thyroglobulin have high sensitivity for identifying recurrent/persistent disease in patients with low-risk thyroid cancer treated with total thyroidectomy and radioactive iodine ablation, making stimulated thyroglobulin unnecessary* /

J. M. Domínguez, F. Nilo, T. Contreras [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2017. – Vol. 36, № 11. – P. 2299–2307.

13. *Papillary* thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients / D. Lesnik, M. E. Cunnane, D. Zurakowski [et al.] // Head Neck. – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 191–202.

14. *The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers* / S. Leboulleux, P. R. Schroeder, M. Schlumberger, P. W. Ladenson // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 112–121.

15. *Papillary* thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance / C. Durante, T. Montesano, M. Torlontano [et al.] ; PTC Study Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 636–642.

16. *Management of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma in the neck: a comprehensive review* / B. G. Cavaleiro, J. P. Shah, G. W. Randolph [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 923.

17. *Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients* / B. Nguyen, C. Fong, A. Luthra [et al.] // Cell. – 2022. – Vol. 185, № 3. – P. 563–575.

18. *Site-specific metastasis and survival in papillary thyroid cancer: the importance of brain and multi-organ disease* / E. A. Toraih, M. H. Hussein, M. Zerfaoui [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 1625.

19. *American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and International Thyroid Oncology Group consensus statement on mutational testing in thyroid cancer: defining advanced thyroid cancer and its targeted treatment* / D. C. Shonka, A. Ho, A. V. Chintakuntlawar [et al.] // Head Neck. – 2022. – Vol. 44, № 6. – P. 1277–1300.

20. *Sorafenib* in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial / M. S. Brose, C. M. Nutting, B. Jarzab [et al.] ; Decision investigators // Lancet. – 2014. – Vol. 384, № 9940. – P. 319–328.

21. *Cabozantinib* for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / M. S. Brose, B. Robinson, S. I. Sherman [et al.] // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 1126–1138.

22. *Dabrafenib* plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study / V. Subbiah, R. J. Kreitman, Z. A. Wainberg [et al.] // Ann. Oncol. – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. 406–415.

23. *Dabrafenib* versus dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial / N. L. Busaidy, B. Konda, L. Wei [et al.] // Thyroid. – 2022. – Vol. 32, № 10. – P. 1184–1192.

24. *Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma* / S. G. Waguespack, A. Drilon, J. J. Lin [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2022. – Vol. 186, № 6. – P. 631–643.

25. *Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers* / L. J. Wirth, E. Sherman, B. Robinson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, № 9. – P. 825–835.

26. *Pralsetinib* for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study / V. Subbiah, M. I. Hu, L. J. Wirth [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 491–501.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Введение.....	5
Глава 1. Радиационный канцерогенез: экспериментальные и эпидемиологические данные (<i>Фридман М. В.</i>).....	6
Глава 2. Динамика показателей заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы в постчернобыльский период в Беларуси (<i>Фридман М. В., Красько О. В.</i>).....	15
Глава 3. Морфологическая характеристика радиогенного рака щитовидной железы (<i>Фридман М. В.</i>).....	23
Глава 4. Генетический ландшафт радиогенной карциномы щитовидной железы (<i>Фридман М. В.</i>).....	30
Глава 5. Эпигенетические нарушения при высокодифференцированной (фолликулярно-клеточной) тиреоидной карциноме (<i>Маньковская С. В.</i>).....	43
Глава 6. Высокодифференцированная (фолликулярно-клеточная) тиреоидная карцинома: принципы морфологической диагностики (<i>Фридман М. В.</i>).....	60
Глава 7. Принципы лечения высокодифференцированной (фолликулярно-клеточной) тиреоидной карциномы (<i>Прохоров А. В.</i>).....	202

Научное издание

Фридман Михаил Валерьевич
Прохоров Александр Викторович

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРИЧИНЫ
И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, АКТУАЛЬНЫЕ
ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Ответственный за выпуск А. Г. Жуковец
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 02.04.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 12,09. Уч.-изд. л. 11,54. Тираж 19 экз. Заказ 234.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.