

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-65-71



# Папиллярный рак щитовидной железы с транслокацией в гене *TPM3-NTRK1*

М.Р. Савчук<sup>1,2</sup>, Н.В. Швед<sup>3</sup>, Н.А. Савёлов<sup>4</sup>, И.Л. Плакса<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

<sup>2</sup>ООО «Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

<sup>3</sup>ООО «Юним»; Россия, 121205 Москва, Большой бульвар, 42, стр. 1;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»;

Россия, Московская область, Красногорский р-н, п/о Степановское, 143423 Истра, 27;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37

**Контакты:** Мария Руслановна Савчук [savchuk@genetico.ru](mailto:savchuk@genetico.ru)

**Цель исследования** – выявить специфические морфологические критерии папиллярного рака щитовидной железы с транслокациями в генах *NTRK*.

**Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ 130 случаев морфологически подтвержденного папиллярного рака щитовидной железы из архива Московской городской онкологической больницы №62 Департамента здравоохранения г. Москвы. Морфологическими критериями для проведения иммуногистохимического исследования послужили метастатическое поражение лимфатических узлов, наличие микрокальцинатов, экстракапсулярного распространения опухоли, капсулы/интратуморозных участков соединительной ткани, инвазии (в капсулу опухоли, кровеносные сосуды, лимфатические сосуды), внутридермальных псевдовключений, фолликулярного компонента в опухоли в количестве <5 %. Таким образом, были использованы все критерии рака щитовидной железы с выявленной транслокацией в генах *NTRK*, встречающиеся в литературе. В случае наибольшего соответствия им проводилось иммуногистохимическое исследование с антителами Ventana pan-TRK (EPR17341) Assay на иммуноштейнере BenchMark Ultra, в случае положительной иммуногистохимической реакции – секвенирование нового поколения на системе высокопроизводительного полногеномного секвенирования Illumina HiSeq.

**Результаты.** В 10 из 130 проанализированных случаев была выявлена опухоль с гистологическими особенностями, характерными для *NTRK*-позитивного рака щитовидной железы. Во всех случаях заболевание отличалось индолентным течением и медленным увеличением опухоли на протяжении длительного времени. У пациента 5 опухоль щитовидной железы сочеталась с внеорганный саркомой забрюшинного пространства. Размеры опухолевого узла варьировали от 0,5 × 0,5 см до 4,0 × 3,0 см. У всех больных выявлены метастазы в лимфатические узлы, у 3 пациентов опухоль проросла за пределы капсулы щитовидной железы. По результатам иммуногистохимического исследования в 1 из 10 случаев выявлены клетки опухоли с мутацией в генах *NTRK*. Цитоплазматическая экспрессия различной степени выраженности наблюдалась в 95 % опухолевых клеток. Транслокация *TPM3-NTRK1* подтверждена методом секвенирования нового поколения.

**Заключение.** Представленная работа демонстрирует возможность применения морфологических критериев для выявления опухолей щитовидной железы с мутациями в генах *NTRK*. В случае более обширной выборки можно определить особенности строения опухолей с мутациями в данных генах. Это позволит уточнить морфологические критерии и увеличить вероятность выявления мутации, что очень важно при выборе методов лечения (назначении таргетной терапии).

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы, гены *NTRK*, *TPM3-NTRK1*

**Для цитирования:** Савчук М.Р., Швед Н.В., Савёлов Н.А., Плакса И.Л. Папиллярный рак щитовидной железы с транслокацией в гене *TPM3-NTRK1*. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):65–71. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-65-71.

## Papillary thyroid cancer with translocation in the *TPM3-NTRK1* gene

M.R. Savchuk<sup>1,2</sup>, N.V. Shved<sup>3</sup>, N.A. Savelov<sup>4</sup>, I.L. Plaksa<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

<sup>2</sup>Center for genetics and reproductive medicine “Genetic”; Bld. 1, 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;

<sup>3</sup>“Yunim”; Bld. 1, 42 Bolshoy bulvar, Moscow 121205, Russia;

<sup>4</sup>Moscow City Oncology Hospital No 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Village, Stepanovskoe, Krasnogorskiy Dst., Moscow Region 143423 Russia;

<sup>5</sup>Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 37 Liteyny Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia

**Contacts:** Maria Ruslanovna Savchuk [savchuk@genetico.ru](mailto:savchuk@genetico.ru)

**The study objective** – to identify specific morphological criteria characteristic of papillary thyroid cancer with translocations in the *NTRK* genes.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 130 cases of morphologically confirmed papillary thyroid cancer from the archives of the Moscow City Oncology Hospital No 62, Moscow Healthcare Department was performed. The morphological selection criteria for the immunohistochemical study were: metastatic lesions of the lymph nodes, microcalcifications, extrathyroid spread of the tumor, the presence of a capsule/intratranslucous areas of connective tissue, invasion (into the tumor capsule, blood vessels, lymphatic vessels), the presence of intranuclear pseudo-inclusions, the follicle quantity <5 %. Thus, all criteria of thyroid cancer with detected translocation in *NTRK* genes found in the literature were used. If the tumor met the criteria we performed an immunohistochemistry study with Ventana pan-TRK (EPR17341) Assay antibodies was performed on a BenchMark Ultra immunoassayer. In case of a positive immunohistochemistry reaction, next-generation sequencing on the Illumina HiSeq high-throughput genome-wide sequencing system.

**Results.** Of the 130 cases analyzed, we identified 10 cases of tumor with histological features characteristic of *NTRK* positive thyroid cancer. In all cases, the disease was characterized by an indolent course, a slow increase in the tumor over a long time. In patient 5, a tumor of the thyroid gland was combined with extra-organ sarcoma of the retroperitoneal space. The sizes of the tumor node varied from 0.5 × 0.5 cm to 4.0 × 3.0 cm. All patients had metastases to the lymph nodes, in 3 cases the tumor grew beyond the thyroid capsule. According to the results of an immunohistochemical study with antibodies to *NTRK* (out of 10 applicants) mutation was detected in 1 case. Cytoplasmic expression of varying severity was observed in 95 % of tumor cells. TPM3-NTRK1 translocation was confirmed by next-generation sequencing.

**Conclusion.** The presented study demonstrates the possibility of using morphological criteria for detecting thyroid tumors with mutations in the *NTRK* genes. In the case of a larger sample, it will be possible to identify the structural features of tumors with *NTRK* mutations. This will clarify morphological criteria and increase the probability of detecting a mutation, which is essential when choosing treatment methods (prescribing targeted therapy).

**Key words:** papillary thyroid cancer, genes *NTRK*, *TPM3-NTRK1*

**For citation:** Savchuk M.R., Shved N.V., Savelov N.A., Plaksa I.L. Papillary thyroid cancer with translocation in the *TPM3-NTRK1* gene. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(1):65–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-65-71.

## Введение

Папиллярный рак щитовидной железы (ЩЖ) представляет собой опухоль из железистого эпителия, которая отличается от других морфологических вариантов рака ЩЖ образованием сосочковых структур. Несмотря на достаточно благоприятное клиническое течение и хороший терапевтический эффект от стандартных методов лечения, встречаются новообразования, устойчивые к радиоiodтерапии, и новообразования с отдаленными метастазами (в легких и головном мозге). В связи с этим интерес представляет поиск молекулярных перестроек, которые потенциально могут стать мишенью для таргетной терапии. Одной из таких мишеней являются fusion-транслокации в генах *NTRK* (слияние С-концевого домена тирозинкиназы с N-концевым доменом партнера слияния, приводящее к конститутивной активации тирозинкиназы). В настоящий момент зарегистрированы 2 препарата для лечения распространенных форм рака щитовидной железы с транслокациями *NTRK*: ларотектиниб и энтретектиниб (проникает через гема-

тоэнцефалический барьер, что позволяет использовать его для терапии опухолей с метастазами в головном мозге).

Частота встречаемости транслокаций в генах *NTRK* при папиллярном раке ЩЖ невысока. Согласно данным литературы, она составляет около 2,28 % [1]. Вышесказанное не позволяет рутинно использовать генетические методы исследования для выявления мутаций. В связи с этим более предпочтительным методом является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, которое имеет высокие показатели чувствительности (96,9 % для транслокаций в генах *NTRK1* и *NTRK2* и 79,4 % для транслокаций в гене *NTRK3*) и специфичности (81,1 %) [1]. Однако для более эффективного выявления опухолей с транслокацией в генах *NTRK* необходимо разработать морфологические критерии для различения новообразований с транслокациями генов *NTRK* от новообразований с другими молекулярными перестройками. Это позволит определить претендентов для ИГХ-исследования на этапе морфологического изучения опухоли.

**Цель исследования** — выявить специфические морфологические критерии папиллярного рака ЩЖ с транслокациями в генах *NTRK*.

### Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ морфологического подтвержденного папиллярного рака ЩЖ из архива патологоанатомического отделения Московской городской онкологической больницы № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 2016 по 2019 г. ( $n = 130$ ). Для отбора кандидатов на ИГХ-исследование были выбраны морфологические критерии рака ЩЖ с выявленной транслокацией в генах *NTRK*, описанные в литературе [2–4].

В связи с довольно небольшой выборкой случаев определить достоверные морфологические критерии невозможно. В ряде случаев морфологические особенности были прямо противоположны. В нашем исследовании были использованы следующие морфологические критерии: «классическое» строение папиллярного рака ЩЖ, метастатическое поражение лимфатических узлов, наличие микрокальцинатов, экстратиреоидного распространения опухоли, капсул/интратуморозных участков соединительной ткани, инвазии (в капсулу опухоли, кровеносные сосуды, лимфатические сосуды), внутриадерных псевдовключений, фолликулярного компонента в опухоли в количестве  $< 5\%$ . Критериями исключения являлись онкоцитарное строение опухоли, диффузная лимфоцитарная инфильтрация, хронический тиреоидит, большое количество фигур митоза. По данным литературы, митозы в целом не характерны для новообразований с транслокацией в генах *NTRK* [5], а диффузная инфильтрация лимфоцитами затрудняет определение соответствия выбранным критериям.

В случае наибольшего соответствия критериям проводилось ИГХ-исследование с антителами Ventana pan-TRK (EPR17341) Assay на иммуноштейнере BenchMark Ultra, а при положительной ИГХ-реакции — секвенирование нового поколения на системе высокопроизводительного полногеномного секвенирования Illumina HiSeq со средней глубиной покрытия  $> 500\times$  с целью выявления однонуклеотидных замен, инсерций, делеций и изменения копийности в генах *ABL1*, *ACVR1B*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *ALOX12B*, *AMER1* (*FAM123B*), *APC*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARID1A*, *ASXL1*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXL*, *BAP1*, *BARD1*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCOR*, *BCORL1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*, *BTG2*, *BTB*, *C11orf30* (*EMSY*), *C17orf39* (*GID4*), *CALR*, *CARD11*, *CASP8*, *CBFB*, *CBL*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CD22*, *CD274* (*PD-L1*), *CD70*, *CD79A*, *CD79B*, *CDC73*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEBPA*, *CHEK1*, *CHEK2*, *CIC*, *CREBBP*, *CRKL*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTCF*, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *CUL3*, *CUL4A*,

*CXCR4*, *CYP17A1*, *DAXX*, *DDR1*, *DDR2*, *DIS3*, *DNMT3A*, *DOT1L*, *EED*, *EGFR*, *EP300*, *EPHA3*, *EPHB1*, *EPHB4*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ERCC4*, *ERG*, *ERRF1*, *ESR1*, *EZH2*, *FAM46C*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, *FANCL*, *FAS*, *FBXW7*, *FGF10*, *FGF12*, *FGF14*, *FGF19*, *FGF23*, *FGF3*, *FGF4*, *FGF6*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FH*, *FLCN*, *FLT1*, *FLT3*, *FOXL2*, *FUBP1*, *GABRA6*, *GATA3*, *GATA4*, *GATA6*, *GNA11*, *GNA13*, *GNAQ*, *GNAS*, *GRM3*, *GSK3B*, *H3F3A*, *HDAC1*, *HGF*, *HNFI1A*, *HRAS*, *HSD3B1*, *ID3*, *IDH1*, *IDH2*, *IGF1R*, *IKBKE*, *IKZF1*, *INPP4B*, *IRF2*, *IRF4*, *IRS2*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *JUN*, *KDM5A*, *KDM5C*, *KDM6A*, *KDR*, *KEAP1*, *KEL*, *KIT*, *KLHL6*, *KMT2A* (*MLL*), *KMT2D* (*MLL2*), *KRAS*, *LTK*, *LYN*, *MAF*, *MAP2K1* (*MEK1*), *MAP2K2* (*MEK2*), *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MAP3K13*, *MAPK1*, *MCL1*, *MDM2*, *MDM4*, *MED12*, *MEF2B*, *MEN1*, *MERTK*, *MET*, *MITF*, *MKNK1*, *MLH1*, *MPL*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MST1R*, *MTAP*, *MTOR*, *MUTYH*, *MYC*, *MYCL* (*MYCL1*), *MYCN*, *MYD88*, *NBN*, *NF1*, *NF2*, *NFE2L2*, *NFKB1A*, *NKX2-1*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *NPM1*, *NRAS*, *NSD3* (*WHSC1L1*), *NT5C2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *P2RY8*, *PALB2*, *PARK2*, *PARP1*, *PARP2*, *PARP3*, *PAX5*, *PBRM1*, *PDCD1* (*PD-1*), *PDCD1LG2* (*PD-L2*), *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PKD1*, *PIK3C2B*, *PIK3C2G*, *PIK3CA*, *PIK3CB*, *PIK3R1*, *PIM1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PPARG*, *PPP2R1A*, *PPP2R2A*, *PRDM1*, *PRKAR1A*, *PRKCI*, *PTCH1*, *PTEN*, *PTPN11*, *PTPRO*, *QKI*, *RAC1*, *RAD21*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L*, *RAF1*, *RARA*, *RB1*, *RBM10*, *REL*, *RET*, *RICTOR*, *RNF43*, *ROS1*, *RPTOR*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SETD2*, *SF3B1*, *SGK1*, *SMAD2*, *SMAD4*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMO*, *SNCAIP*, *SOC1*, *SOX2*, *SOX9*, *SPEN*, *SPOP*, *SRC*, *STAG2*, *STAT3*, *STK11*, *SUFU*, *SYK*, *TBX3*, *TEK*, *TET2*, *TGFB2*, *TIPARP*, *TNFAIP3*, *TNFRSF14*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *TYRO3*, *U2AF1*, *VEGFA*, *VHL*, *WHSC1*, *WT1*, *XPO1*, а также транслокаций в генах *ALK*, *BCL2*, *BCR*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CD74*, *EGFR*, *ETV4*, *ETV5*, *ETV6*, *EWSR1*, *EZR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *KIT*, *KMT2A* (*MLL*), *MSH2*, *MYB*, *MYC*, *NOTCH2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NUTM1*, *PDGFRA*, *RAF1*, *RARA*, *RET*, *ROS1*, *RSPO2*, *SDC4*, *SLC34A2*, *TERC*, *TERT*, *TMPRSS2*.

### Клинические характеристики

Проанализированы 130 случаев папиллярного рака ЩЖ. У 10 пациентов были выявлены гистологические особенности, характерные для *NTRK*-позитивных опухолей. Во всех случаях заболевание отличалось индолентным течением (табл. 1) и медленным увеличением опухоли на протяжении длительного времени. Всем больным проведено радикальное хирургическое лечение. У пациента 5 опухоль ЩЖ сочеталась с внеорганный саркомой брюшинного пространства.

Размеры опухолевого узла варьировали от  $0,5 \times 0,5$  см до  $4 \times 3$  см. У всех пациентов были выявлены метастазы в лимфатические узлы, у 3 больных опухоль прорастала за пределы капсулы ЩЖ (табл. 2).

**Таблица 1.** Клинико-морфологическая характеристика пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и метастазами в лимфатические узлы  
**Table 1.** Clinical and morphological characteristics of patients with papillary thyroid cancer and metastases to the lymph nodes

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Размер узла, см Node size, cm
1	28	Ж F	2,4 × 2,0 × 2,5
2	32	М M	1,3 × 1,3 × 1,4
3	51	Ж F	0,7 × 0,5 × 0,5
4	57	Ж F	1,4 × 1,0 × 1,0
5	73	М M	4,0 × 3,0 × 3,0
6	50	М M	Справа — до 0,5, слева — до 1,5 On the right — up to 0.5, on the left — up to 1.5
7	40	Ж F	1,5 × 1,2 × 1,2
8	53	Ж F	2,2 × 1,2 × 1,4
9	42	Ж F	0,5 × 0,5 × 0,6
10	50	М M	0,5 × 0,5 × 0,5

**Примечание.** М — мужской; Ж — женский.

**Note.** M — male; F — female.

**Таблица 2.** Гистологическая и цитологическая характеристики опухоли у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы

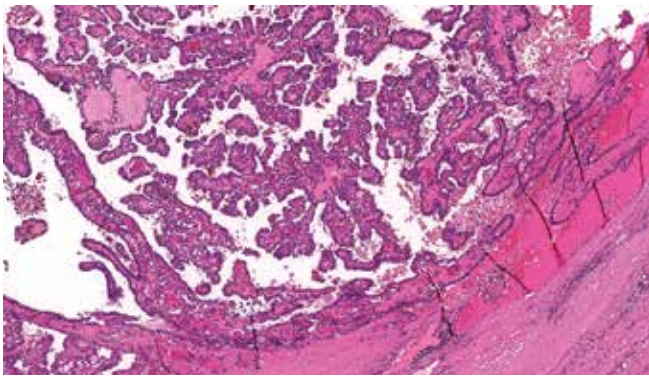
**Table 2.** Histological and cytological characteristics of the tumor in patients with papillary thyroid cancer

Пациент Patient	Микро- кальци- наты Microcal- cins	Экстратиро- идное распростра- нение опухоли Extrathyroid tumor spread	Соединительно- тканый компо- нент в опухоли Connective tissue component in the tumor	Инвазия (в капсулу опухоли, кровеносные сосуды, лимфатические сосуды) Invasion (into the tumor capsule, blood vessels, lymphatic vessels)	Внутриядерные псевдовключения Intra-core pseudo-connections	Фолликулярный компонент в опу- холи в количестве <5 % Follicular component in the tumor in the amount of <5 %
1	+	+	—	+	+	+
2	—	—	—	+	+	+
3	—	+	+	+	+	+
4	—	+	—	+	+	+
5	+	—	+	+	+	+
6	—	+	+	+	—	+
7	—	—	—	+	+	+
8	—	+	—	+	+	+
9	—	—	—	+	+	+
10	—	—	—	+	+	+



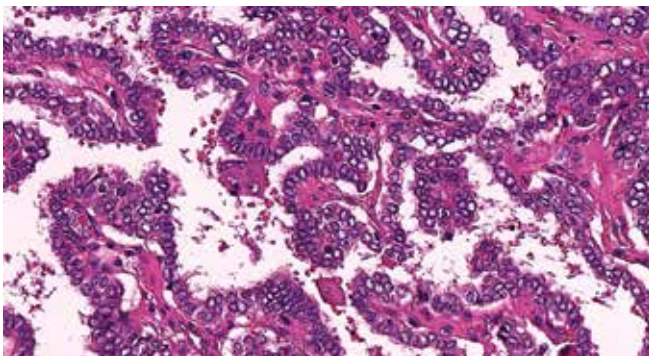
Были выявлены гистологические особенности *NTRK*-позитивной опухоли ЩЖ: подтверждено ее «классическое» строение (наличие папилл малого и среднего размеров, клеток опухоли с небольшим объемом цитоплазмы без онкоцитарных изменений, базофильных ядер клеток, конденсации хроматина по краям ядерной мембраны, клеток с ядрами по типу «притертого стекла», многочисленных эозинофильных включений) (рис. 1, 2).

Основными гистологическими отличиями *NTRK*-позитивной опухоли ЩЖ, на наш взгляд, являлись специфические изменения коллоида. Коллоид был гомогенным, плотным, с многочисленными вакуолями различных размеров, располагающимися в основном у апикальной поверхности тироцитов. При этом на апи-



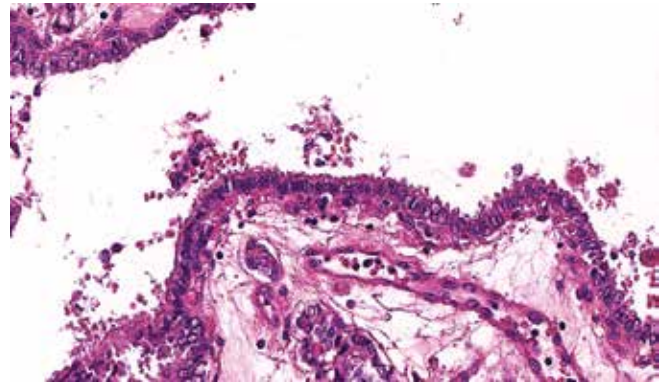
**Рис. 1.** Гистологическое исследование материала от пациента 5. Папиллярный рак щитовидной железы «классического» строения. Папиллярные структуры малого и среднего размеров. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

**Fig. 1.** Histological examination of the patient's material 5. Papillary thyroid cancer of the "classical" structure. Papillary structures of small and medium size. Stained with hematoxylin and eosin.  $\times 100$



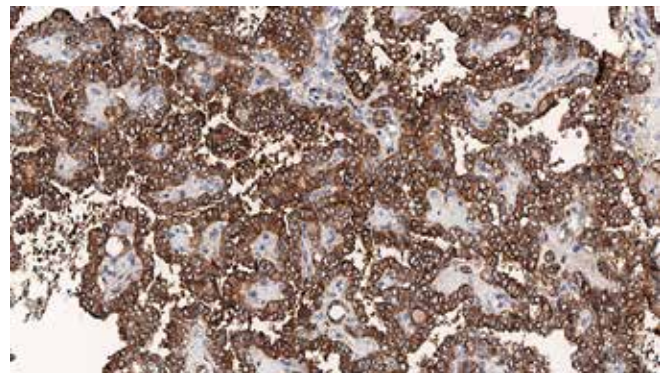
**Рис. 2.** Гистологическое исследование материала от пациента 5. Характерные изменения ядер клеток папиллярного рака щитовидной железы: конденсированный хроматин, внутриядерные включения, полиморфизм и напластовывание, толпление ядер. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

**Fig. 2.** Histological examination of the patient's material 5. Characteristic changes in the nuclei of papillary thyroid cancer cells: condensed chromatin, intracellular inclusions, polymorphism and layering, crowding of nuclei. Stained with hematoxylin and eosin.  $\times 200$



**Рис. 3.** Гистологическое исследование материала от пациента 5. Капли коллоида у апикальной поверхности фолликулярного эпителия, «фестончатый» вид апикальной поверхности эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 300$

**Fig. 3.** Histological examination of the patient's material 5. Colloid droplets at the apical surface of the follicular epithelium, a "scalloped" view of the apical surface of the epithelium. Stained with hematoxylin and eosin.  $\times 300$



**Рис. 4.** Гистологическое исследование материала от пациента 5. Иммуногистохимическое исследование с антителами к *NTRK*. Окрашивание цитоплазмы клеток опухоли различной степени выраженности.  $\times 200$

**Fig. 4.** Histological examination of the patient's material 5. Immunohistochemical examination with antibodies to *NTRK*. Staining of the cytoplasm of tumor cells of varying severity.  $\times 200$

кальной поверхности тироцитов наблюдалось скопление капелек коллоида, что придавало фолликулярному эпителию некоторую фестончатость (рис. 3).

**Иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики.** По результатам ИГХ-исследования в 1 из 10 случаев выявлен *NTRK*-позитивный рак ЩЖ. Цитоплазматическая экспрессия различной степени выраженности наблюдалась в большей части опухолевых клеток (рис. 4). Транслокация *TPM3-NTRK1* подтверждена методом секвенирования нового поколения.

### Обсуждение

Гены *NTRK* кодируют 3 рецепторные тирозинкиназы (Trk): A, B и C. Лиганднезависимая активация тирозинкиназных рецепторов приводит к активации 3 сигнальных путей — фосфоинозитидфосфолипазы  $C\gamma$  (PLC $\gamma$ ), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K),

митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), — наиболее значимым из которых является МАРК. Таким образом, мутация в генах семейства *NTRK* исключает мутации, активирующие те же сигнальные пути (мутации в гене *BRAF*, семействе генов *RAS*, *RET* и др.) [7].

В настоящий момент влияние мутаций в генах *NTRK* на течение заболевания и долгосрочный прогноз изучено недостаточно в связи с довольно редкой встречаемостью этой транслокации и малым количеством исследований. Согласно данным литературы, опухоли с транслокацией в гене *NTRK1* отличаются более агрессивным клиническим течением и худшим прогнозом по сравнению с опухолями с транслокацией *NTRK3* [6]. Также известно, что транслокации с участием генов *NTRK* встречаются в новообразованиях, резистентных к радиоiodтерапии, примерно в 6,8 % случаев [8]. Согласно результатам наблюдения, без назначения специфических ингибиторов тирозинкиназы и при наличии радиоiodрезистентности выживаемость пациентов с наиболее часто встречающимися транслокациями (*ETV6-NTRK3*, *TPM3-NTRK1*) является крайне низкой (до 2 лет) [8]. В то же время в случае отсутствия радиоiodрезистентности или при лечении пациентов препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы этот показатель значительно увеличивается (не зарегистрировано летальных исходов в течение среднего периода наблюдения 44 мес) [9]. Таким образом, несмотря на достаточно агрессивное клиническое течение со склонностью к отдаленным метастазам, персистирующему течению и возникновению рецидивов [9], в случае своевременного лечения можно достичь ремиссии заболевания.

Несмотря на то что выбранные нами случаи соответствовали тем морфологическим особенностям, которые были описаны другими авторами, только в 1 из 10 случаев наблюдалась искомая мутация. Следовательно, можно признать вышеописанные критерии недостаточно достоверными. Их можно учитывать только в совокупности с клиническими данными и в случае исключения других мутаций, затрагивающих тот же путь, что и мутации в генах *NTRK*.

Таким образом, тестирование на наличие мутаций в генах *NTRK* необходимо проводить в случае отсутствия мутаций в генах *BRAF*, *RAS*, *RET*, эффекта от стандартной терапии, наличия радиоiodрезистентности, агрессивного течения рака ЩЖ с отдаленными метастазами и экстратиреоидным распространением, а также если наблюдаются такие морфологические особенности, как «классическое» строение опухоли, присутствие внутридермальных псевдовключений, капсулы, микрокальцинатов, специфических изменений коллоида, преимущественно папиллярный паттерн роста опухоли.

### Заключение

Представленная работа демонстрирует важность более подробного изучения морфологических характеристик папиллярного рака ЩЖ с транслокацией в генах *NTRK* и возможность использования вышеописанных критериев в клинической практике. В случае более обширной выборки можно определить большее количество специфических морфологических особенностей строения опухолей с мутациями в генах *NTRK*. Это позволит разработать морфологические критерии, что увеличит вероятность выявления мутации и назначения специфической таргетной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Solomon J.P., Linkov I., Rosado A. et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020;33(1):38–46. DOI: 10.1038/s41379-019-0324-7.
2. Leeman-Neill R.J., Kelly L.M., Liu P. et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer* 2014;120(6):799–807. DOI: 10.1002/cncr.28484.
3. Seethala R.R., Chiosea S.I., Liu C.Z. et al. Clinical and morphologic features of ETV6-NTRK3 translocated papillary thyroid carcinoma in an adult population without radiation exposure. *Am J Surg Pathol* 2017;41(4):446–57. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000814.
4. Prasad M.L., Vyas M., Horne M.J. et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer* 2016;122(7):1097–107. DOI: 10.1002/cncr.29887.
5. Dettloff J., Seethala R.R., Stevens T.M. et al. Mammary analog secretory carcinoma (MASC) involving the thyroid gland: a report of the first 3 cases. *Head Neck Pathol* 2017;11(2):124–30. DOI: 10.1007/s12105-016-0741-6.
6. Pekova B., Sykora V., Mastnikova K. et al. NTRK fusion genes in thyroid carcinomas: clinicopathological characteristics and their impacts on prognosis. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1932. DOI: 10.3390/cancers13081932.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
8. Van der Tuin K., Ventayol Garcia M., Corver W.E. et al. Targetable gene fusions identified in radioactive iodine refractory advanced thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2019;180(4):235–41. DOI: 10.1530/EJE-18-0653.
9. Chu Y.H., Dias-Santagata D., Farahani A.A. et al. Clinicopathologic and molecular characterization of NTRK-rearranged thyroid carcinoma (NRTC). *Mod Pathol* 2020;33(11):2186–97. DOI: 10.1038/s41379-020-0574-4.

**Вклад авторов**

И.Л. Плакса, М.Р. Савчук: написание текста статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Швед: анализ полученных данных, научное консультирование;

Н.А. Савёлов: разработка дизайна исследования.

**Authors' contributions**

I.L. Plaksa, M.R. Savchuk: writing the text of the article, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article;

N.V. Shved: analysis of the obtained data, scientific consulting;

N.A. Savelov: research design development.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.Л. Плакса / I.L. Plaksa: <https://orcid.org/0000-0001-6600-0933>

М.Р. Савчук / M.R. Savchuk: <https://orcid.org/0000-0001-6684-2532>

Н.В. Швед / N.V. Shved: <https://orcid.org/0000-0001-6462-1875>

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 11.08.2021. **Принята к публикации:** 29.11.2021.

**Article submitted:** 11.08.2021. **Accepted for publication:** 29.11.2021.