

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-102-109



# Молекулярный профиль фолликулярных образований щитовидной железы

Д.Д. Долидзе<sup>1,2</sup>, А.В. Шабунин<sup>1,2</sup>, С.Д. Кованцев<sup>1</sup>, З.А. Багателья<sup>1,2</sup>, Ю.Н. Кобзев<sup>1</sup>, Д.Л. Ротин<sup>1</sup>,  
К.А. Мулаева<sup>2</sup>, М.В. Ковалева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Контакты:** Сергей Дмитриевич Кованцев [kovantsev.s.d@gmail.com](mailto:kovantsev.s.d@gmail.com)

Более 90 % впервые диагностируемых случаев рака эндокринных органов приходится на щитовидную железу. Введение в широкую практику тонкоигльной пункции щитовидной железы с классификацией цитологического материала по системе Bethesda стало краеугольным камнем диагностики злокачественных новообразований данной локализации. Однако в этой классификации есть слабое звено – фолликулярная опухоль (категория IV). Выявление в цитологическом материале данной патологии не позволяет достоверно классифицировать образование как доброкачественное или злокачественное и требует оперативного вмешательства с морфологической верификацией. В последние годы заметно расширились возможности молекулярно-генетического тестирования. Фолликулярные опухоли имеют тенденцию накапливать мутации, что со временем способно привести к злокачественной трансформации. Это может использоваться в качестве метода своевременной диагностики. В статье представлен анализ литературы по применению молекулярно-генетического тестирования в оценке злокачественного потенциала фолликулярных образований щитовидной железы.

**Ключевые слова:** фолликулярные опухоли, папиллярный рак, фолликулярный рак, низкодифференцированный рак, анапластическая карцинома, щитовидная железа

**Для цитирования:** Долидзе Д.Д., Шабунин А.В., Кованцев С.Д. и др. Молекулярный профиль фолликулярных образований щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):102–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-102-109

## Molecular profile of follicular tumors of the thyroid gland

D.D. Dolidze<sup>1,2</sup>, A.V. Shabunin<sup>1,2</sup>, S.D. Covantsev<sup>1</sup>, Z.A. Bagateliya<sup>1,2</sup>, Yu.N. Kobzev<sup>1</sup>, D.L. Rotin<sup>1</sup>, K.A. Mulaeva<sup>2</sup>,  
M.V. Kovaleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 2<sup>nd</sup> 5 Botkinskii proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Contacts:** Sergey Dmitrievich Covantsev [kovantsev.s.d@gmail.com](mailto:kovantsev.s.d@gmail.com)

More than 90 % of newly diagnosed cases of endocrine cancer occur in the thyroid gland. Introduction of fine needle puncture of the thyroid gland, with the classification of cytological material according to the Bethesda system, has become the cornerstone of the diagnosis of malignant neoplasms of the thyroid gland. However, traditionally in this classification there remains a weak link called a follicular tumor (category IV). The detection of a follicular tumor in the cytological material does not allow one to reliably classify the mass as benign or malignant and requires surgical intervention with morphological verification. In recent years, the possibilities of molecular genetic testing have improved markedly. Follicular tumors tend to accumulate mutations, which over time can lead to malignant transformation, but can also be used as a method of timely diagnosis. This review analyzes the literature on the possibilities of molecular genetic testing in assessing the malignant potential of follicular formations of the thyroid gland.

**Keywords:** follicular tumors, papillary cancer, follicular cancer, undifferentiated cancer, anaplastic carcinoma, thyroid gland

**For citation:** Dolidze D.D., Shabunin A.V., Covantsev S.D. et al. Molecular profile of follicular tumors of the thyroid gland. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(1):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-102-109

## Введение

Более 90 % впервые диагностируемых случаев рака эндокринных органов приходится на щитовидную железу (ЩЖ) [1, 2]. В 2020 г. злокачественные новообразования этой локализации были диагностированы у 586 202 человек и привели к смерти 43 646 пациентов [3]. К высокодифференцированным формам рака ЩЖ (РЩЖ) относятся папиллярная и фолликулярная карциномы. При этом фолликулярная форма составляет около 10–32 % от общего числа высокодифференцированного РЩЖ [4]. Однако в эндемических зонах с низким содержанием йода частота встречаемости фолликулярной карциномы может достигать 40 % всех высокодифференцированных форм злокачественных новообразований ЩЖ [4].

Введение в широкую практику тонкоигольной пункции ЩЖ с классификацией цитологического материала по системе Bethesda стало краеугольным камнем диагностики злокачественных новообразований этой локализации [5, 6]. Однако традиционно в данной классификации остается слабое звено — фолликулярная опухоль (категория IV). Выявление в цитологическом материале данной патологии не позволяет достоверно классифицировать образование как доброкачественное или злокачественное и требует оперативного вмешательства с морфологической верификацией. При этом в подавляющем большинстве случаев фолликулярная опухоль оказывается доброкачественной и оперативное вмешательство носит лишь диагностический характер [7]. В современных реалиях диагностика образований ЩЖ требует уменьшения гипердиагностики пациентов с доброкачественными образованиями [8].

Молекулярно-генетическое тестирование дополняет диагностические протоколы в разных областях медицины, особенно в онкологии. Возможность выделения молекулярных профилей опухоли для ранней диагностики РЩЖ и использования эффективной панели для скрининга существует и в тиреоидологии. В последние годы были выявлены гены, которые приводят к развитию злокачественных новообразований ЩЖ, например *RAS*, *BRAF*, *PAX8-PPAR $\gamma$*  и др. [9]. Однако высокая стоимость исследований, а также тот факт, что эти гены могут встречаться и при фолликулярной аденоме ЩЖ, затрудняют их активное использование в практике. Остается также открытым вопрос о влиянии мутаций на прогноз рака и выявление более агрессивных форм заболевания.

Важным является совершенствование методов цитологической диагностики фолликулярных опухолей. Применение новых способов окрашивания, иммуно-

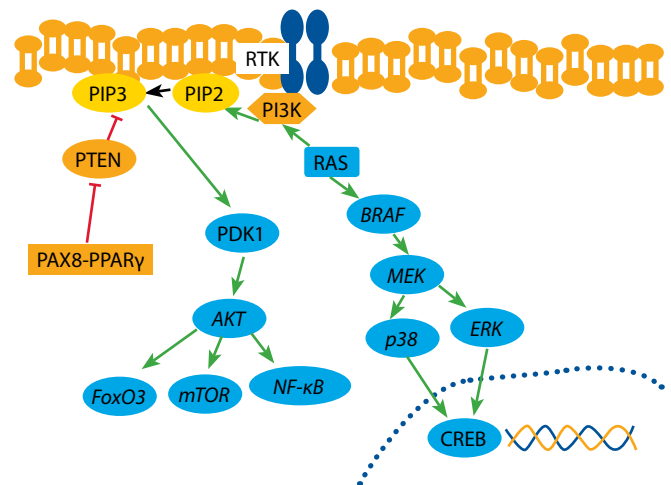
цитохимических и молекулярно-генетических исследований может стать решающим в оценке необходимости оперативного вмешательства для пациентов с фолликулярными новообразованиями ЩЖ [10].

Таким образом, фолликулярные опухоли ЩЖ (категория IV по системе Bethesda) требуют разработки отдельного алгоритма действий, основанных на современных диагностических возможностях. Использование широкого спектра методов диагностики поможет оценить злокачественный потенциал новообразования и избавит от необходимости выполнения оперативных вмешательств с целью диагностики.

## Соматические мутации и фолликулярный рак щитовидной железы

Канцерогенез тесно связан с генетическими абберациями в клетках. Процесс накопления точечных мутаций ассоциирован с развитием злокачественных новообразований. При папиллярном раке наиболее часто встречаются мутации генов *BRAF* и *RAS*, а также перестановка генов *RET/PTC* [11–13].

Главную роль в развитии фолликулярного РЩЖ играют точечные мутации, которые приводят к нарушению функции сигнального пути PI3K (фосфоинозитол-3-киназа)/АКТ (рис. 1) [9]. Наиболее часто встречаются мутации в генах *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1* и *PTEN*, хотя сравнительный анализ генетических мутаций

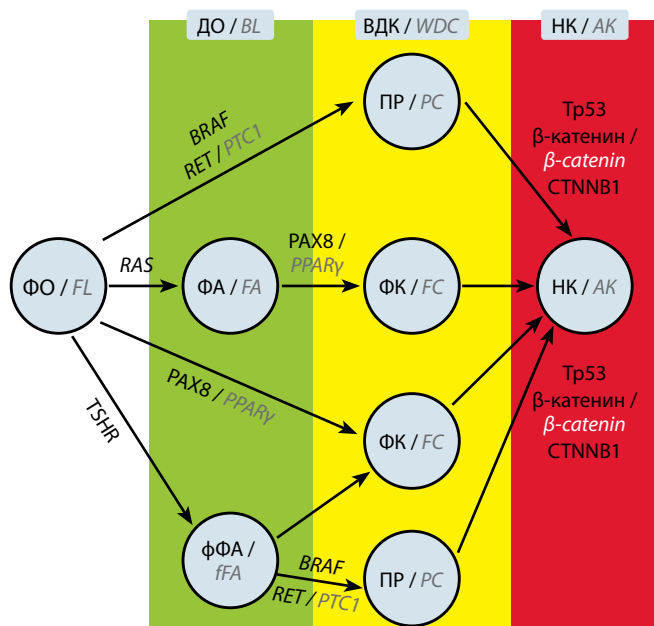


**Рис. 1.** Молекулярно-генетический каскад развития фолликулярного рака щитовидной железы. RTK — рецепторная тирозинкиназа; PIP3 — фосфатидилинозитол(3,4,5)-трифосфат; PIP2 — фосфатидилинозитол(4,5)-дифосфат

**Fig. 1.** Molecular and genetic cascade of thyroid cancer development. RTK — receptor tyrosine kinase; PIP3 — phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate; PIP2 — phosphatidylinositol(4,5)-diphosphate

фолликулярной аденомы и карциномы показал, что при последней наблюдаются мутации до 94 генов [9, 14].

Наличие мутаций в генах *TP53* и *CTNNB1* ведет к более агрессивному течению дифференцированных форм рака, развитию низкодифференцированной и анапластической карциномы ЩЖ или к трансформации в нее [11–13]. Гены *GNAS* и *TSHR* встречаются при функционально автономных аденомах, хотя последний обнаруживается также при фолликулярном РЩЖ [11, 12]. К тому же, несмотря на то, что «горячий узел» существенно снижает риск злокачественности (примерно на 55 %), узлы с функциональной автономией могут иметь злокачественную природу или дедифференцироваться в карциномы [15]. Риск злокачественности узлов ЩЖ с функциональной автономией составляет примерно 1–4,8 %. В редких случаях они могут переродиться в низкодифференцированный или анапластический РЩЖ [16–18]. Схематически процесс злокачественной трансформации образований ЩЖ представлен на рис. 2. Предположительно около 20 % нефункционирующих аденом несут в себе мутировавшие онкогены, которые могут привести к их перерождению в карциномы [19].



**Рис. 2.** Процесс злокачественной трансформации образований щитовидной железы. ДО — доброкачественные образования; ВДК — высокодифференцированные карциномы; ФО — фолликулярное образование; ФА — фолликулярная аденома; ФФА — функционирующая фолликулярная аденома; ПР — папиллярный рак; ФК — фолликулярная карцинома; НК — низкодифференцированная карцинома; АК — анапластическая карцинома

**Fig. 2.** Process of malignant transformation of thyroid lesions. BL — benign lesions; WDC — well-differentiated carcinomas; FL — follicular lesion; FA — follicular adenoma; fFA — functioning follicular adenoma; PC — papillary carcinoma; FC — follicular carcinoma; PDC — poorly differentiated carcinoma; AC — anaplastic carcinoma

Некоторые исследователи отмечают, что диагностическая панель из 7 генов — *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPARγ* — может обеспечить чувствительность 57–75 % и специфичность 97–100 % [11, 13].

В настоящее время около 14 генов хорошо изучены и входят в диагностические панели молекулярной диагностики РЩЖ. Однако частота встречаемости различных генов при РЩЖ варьирует в широких диапазонах и зависит от пола, возраста, популяции, размеров выборки и других факторов (табл. 1) [9].

При фолликулярном РЩЖ наиболее часто встречаются мутации в семействе генов *RAS* (*HRAS*, *KRAS* и *NRAS*). *NRAS* мутирован в 17–57 % случаев [20, 27]. Мутации *RAS* сосуществуют с мутациями рецептора тиреотропного гормона, которые встречаются в 10,3 % случаев фолликулярного РЩЖ [21, 32]. Остается неясной роль мутаций в генах *RAS* на выживаемость, поскольку одни исследования показали отрицательный прогноз, а другие — отсутствие влияния на частоту смертности [32, 33].

Еще одной важной мутацией является слияние генов *PAX8-PPARγ*, которое можно встретить в 12–53 % случаев фолликулярного РЩЖ [28, 29]. *PAX8* — фактор транскрипции, отвечающий за физиологическое развитие ЩЖ и поддержку клеток-предшественников тироцитов. *PPARγ* — белок, относящийся к семейству ядерных факторов транскрипции, — является супрессором опухолей [34, 35]. Влияние слияния генов *PAX8-PPARγ*, как и гена *RAS*, на выживаемость спорно [28].

Мутация промотора *TERT* наблюдается в 15 % случаев фолликулярного РЩЖ и ассоциируется с плохим прогнозом [30].

Описан также целый ряд других генов, отвечающих за развитие фолликулярного РЩЖ (*E1F1A*, *DICER1* и др.; см. табл. 1), роль которых и влияние на прогноз заболевания требуют более тщательного изучения [32, 36].

Остается важной и еще одна проблема молекулярной диагностики фолликулярного РЩЖ: по данным ряда авторов нет различий в молекулярном профиле фолликулярных аденомы и карциномы [37]. Также следует отметить, что прогноз заболевания зависит от общего числа мутаций и более низкой дифференциации опухоли [32].

### Классификация фолликулярных образований щитовидной железы

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) модифицировала классификацию РЩЖ. Фолликулярные опухоли ЩЖ были подразделены на фолликулярную аденому, пограничные опухоли (фолликулярная опухоль с неизвестным злокачественным потенциалом, неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа, высокодифференцированная опухоль с неизвестным злокачественным потенциалом), низкого

Таблица 1. Наиболее распространенные мутации фолликулярных образований щитовидной железы

Table 1. The most common mutations of follicular thyroid lesions

| Ген<br>Gene                         | Частота встречаемости мутаций, %<br>Mutation incidence, % | Функция<br>Function                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Источник<br>Source |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>AKT</i>                          | 1–2,6                                                     | Внутриклеточный фермент, 1 из 3 членов семейства протеинкиназ В<br>Intracellular enzyme, 1 of the 3 members of the protein kinase B family                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | [20–23]            |
| <i>BRAF</i>                         | 1,7                                                       | Киназа B-Raf участвует в формировании внутриклеточных сигналов, направленных на клеточный рост<br>B-Raf kinase mediates intracellular signals for cell growth                                                                                                                                                                                                                                                                                     | [21–26]            |
| <i>DICER1</i>                       | 5,1                                                       | Катализирует 1-ю стадию РНК-интерференции и инициирует образование RISC (RNA-induced silencing complex, РНК-индуцируемого комплекса выключения гена), способствующую деградации матричной РНК и малой интерферирующей РНК (siRNA)<br>Catalyzes the 1 <sup>st</sup> stage of RNA interference and initiates the formation of RISC (RNA-induced silencing complex), contributing to the degradation of matrix RNA and small interfering RNA (siRNA) | [20]               |
| <i>EIF1AX</i>                       | 5,1                                                       | Фактор трансляции<br>Translation factor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [20, 22, 25, 26]   |
| <i>HRAS</i>                         | 7                                                         | Ras являются мембраносвязанными белками, участвующими в передаче сигнала. Они осуществляют 1 из первых этапов передачи сигнала извне клетки и, как правило, регулируют размножение клеток<br>Ras are membrane-bound proteins mediating signal transduction. They mediate 1 of the first stages of signal transduction from outside the cell and usually regulate cell division                                                                    | [21, 22, 25]       |
| <i>KRAS</i>                         | 4                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | [21, 22, 25]       |
| <i>NRAS</i>                         | 17–57                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | [20, 22, 25, 27]   |
| <i>PAX8-PPAR<math>\gamma</math></i> | 12–53                                                     | <i>PAX8</i> отвечает за развитие щитовидной железы и поддержку клеток-предшественников тироцитов. <i>PPAR<math>\gamma</math></i> – ген-супрессор опухолей<br><i>PAX8</i> is responsible for thyroid development and maintenance of thyrocyte precursor cells. <i>PPAR<math>\gamma</math></i> is a tumor suppressor gene                                                                                                                           | [22, 24, 28, 29]   |
| <i>PI3KCA</i>                       | 5,5                                                       | Семейство ферментов, фосфорилирующих фосфатидилинозитол в положении 3D-инозитольного кольца, которые являются ключевым элементом сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)<br>Enzyme family phosphorylating phosphatidyl inositol in 3D position of the inositol ring. Are a key element of phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) signaling pathway                                                                                           | [21, 22]           |
| <i>PTEN</i>                         | 7,1                                                       | Катализирует отщепление фосфатной группы в положении 3D-инозитольного кольца фосфатидилинозитол-3-фосфатов, лишая их таким образом функций вторичных посредников при передаче сигнала в клетке<br>Catalyzes cleavage of phosphate group in 3D position of the inositol ring of phosphatidylinositol-3-phosphates making them lose their function of secondary messengers during signal transduction in the cell                                   | [21, 23]           |
| <i>TERT promoter</i>                | 5,3–15,1                                                  | Осуществляет расширение и пополнение теломер<br>Performs telomere expansion and replenishment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | [26, 30, 31]       |
| <i>TP53</i>                         | 5,1–9,7                                                   | Транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. p53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей<br>Transcription factor regulating cell cycle. p53 is a suppressor of malignant tumors                                                                                                                                                                                                                                | [20–22]            |
| <i>TSHR</i>                         | 10,3                                                      | Рецептор тиреотропного гормона, отвечает за функцию и рост тироцитов<br>Thyroid-stimulating hormone receptor, regulates thyrocyte functioning and growth                                                                                                                                                                                                                                                                                          | [21, 32]           |

Таблица 2. Оценка цитологического материала щитовидной железы по системе Bethesda

Table 2. Evaluation of thyroid cytologic material per the Bethesda system

| Категория<br>Category                                                                                                                                                                                               | Риск рака щитовидной железы, %<br>Risk of thyroid cancer, % | Ведение пациентов<br>Patient management                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I – недиагностическая или неудовлетворительная биопсия<br>I – nondiagnostic or unsatisfactory biopsy                                                                                                                | 5–10                                                        | Повторная тонкоигольная пункция<br>Repeat thin needle aspiration                                                                                                                              |
| II – доброкачественное изменение<br>II – benign lesion                                                                                                                                                              | 0–3                                                         | Наблюдение в динамике (клиническое наблюдение, ультразвуковое исследование)<br>Dynamic follow-up (clinical follow-up, ultrasound exam)                                                        |
| III – фолликулярное изменение неопределенного значения (FLUS) или атипия неопределенного значения (AUS)<br>III – follicular lesion of undetermined significance (FLUS) or atypia of undetermined significance (AUS) | 10–30*<br>6–18**                                            | Повторная тонкоигольная пункция, молекулярно-генетическое тестирование, гемитиреоидэктомия<br>Repeat fine needle aspiration, molecular and genetic testing, hemithyroidectomy                 |
| IV – фолликулярная опухоль или подозрение на фолликулярную опухоль<br>IV – follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm                                                                              | 25–40*<br>10–40**                                           | Молекулярно-генетическое тестирование, гемитиреоидэктомия со срочным гистологическим исследованием<br>Molecular and genetic testing, hemithyroidectomy with emergent histological examination |
| V – подозрение на злокачественность<br>V – suspicious for malignancy                                                                                                                                                | 50–75*<br>45–60**                                           | Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия с лимфодиссекцией или без нее<br>Hemithyroidectomy or thyroidectomy with lymph node dissection or without it                                            |
| VI – злокачественная опухоль<br>VI – malignant tumor                                                                                                                                                                | 97–99*<br>94–96**                                           | Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия с лимфодиссекцией или без нее<br>Hemithyroidectomy or thyroidectomy with lymph node dissection or without it                                            |

\*До пересмотра системы Bethesda в 2017 г. \*\*После пересмотра системы Bethesda в 2017 г. и введения в нее неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа.

\*Prior to Bethesda system revision in 2017. \*\*After Bethesda system revision in 2017 and introduction of noninvasive follicular neoplasm with papillary-type nuclear features.

Таблица 3. Классификация инкапсулированных образований щитовидной железы фолликулярного строения Всемирной организации здравоохранения

Table 3. World Health Organization classification of encapsulated thyroid lesions of follicular structure

| Изменения ядер, характерные для папиллярного рака<br>Nuclear changes characteristic of papillary carcinoma | Капсулярная и/или сосудистая инвазия<br>Capsular and/or vascular invasion                                               |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                            | имеется<br>present                                                                                                      | сомнительна<br>doubtful                                                                                                                                   | отсутствует<br>absent                                                                                                                          |
| Имеются<br>Present                                                                                         | Инвазивный инкапсулированный вариант папиллярного рака (C73)<br>Invasive encapsulated papillary carcinoma variant (C73) | Высокодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (D44)<br>Well-differentiated tumor of undetermined malignant potential (D44) | Неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа (D34)<br>Noninvasive follicular tumor with papillary-type nuclear features (D34) |
| Сомнительны<br>Doubtful                                                                                    | Высокодифференцированная карцинома, неспецифическая (C73)<br>Well-differentiated carcinoma, nonspecific (C73)           | Well-differentiated tumor of undetermined malignant potential (D44)                                                                                       | Noninvasive follicular tumor with papillary-type nuclear features (D34)                                                                        |
| Отсутствуют<br>Absent                                                                                      | Фолликулярная карцинома (C73)<br>Follicular carcinoma (C73)                                                             | Фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (D44)<br>Follicular tumor of undetermined malignant potential (D44)                     | Фолликулярная аденома (D34)<br>Follicular adenoma (D34)                                                                                        |



риска (минимально инвазивный фолликулярный РЩЖ), среднего риска (инкапсулированный ангиоинвазивный фолликулярный РЩЖ, широкоинвазивный фолликулярный РЩЖ), высокого риска (низкодифференцированная карцинома). При этом данная классификация преимущественно базируется на ранее известных представлениях о наличии инвазии в капсулу, сосуды и лимфатические протоки [38]. Таким образом, выделены 3 категории фолликулярного РЩЖ: минимально инвазивный (прорастание в капсулу), инкапсулированный ангиоинвазивный (прорастание в сосуды, отсутствие прорастания в капсулу) и широкоинвазивный (прорастание как в сосуды, так и в капсулу) [5]. В новом издании классификации ВОЗ было подчеркнуто прогностическое значение мутаций в генах *BRAF* и *TERT* при фолликулярном РЩЖ [38].

Еще одной отличительной особенностью классификации опухолей ЩЖ является выделение фолликулярных опухолей с клетками Гюртле в отдельную категорию в связи с особенностями генетики и клинических проявлений. Таким образом, был положен конец дебатам касательно прогноза опухоли. Фолликулярная аденома с клетками Гюртле является доброкачественным образованием, а при наличии инвазии в сосуды или капсулу представляет собой злокачественную опухоль по примеру фолликулярных опухолей без клеток Гюртле [5, 39, 40].

С учетом изменений в классификации РЩЖ, появления новых категорий опухоли, перераспределения ранее известных вариантов РЩЖ претерпела изменения и система Bethesda, пересмотр которой был проведен впервые за 8 лет с момента появления ее 1-й версии. Вместе с введением новых вариантов опухоли изменился и предполагаемый риск злокачественного новообразования, что ранее было одним из наиболее важных критериев необходимости оперативного вмешательства (табл. 2) [6].

Обновленная классификация РЩЖ ВОЗ рекомендует ряд критериев, определяющих злокачественный

потенциал новообразования (табл. 3). Диагностика базируется на наличии или отсутствии изменений ядер опухолевидных клеток, признаках капсулярной и сосудистой инвазий. При этом остается ряд категорий, при которых точно определить, является ли опухоль доброкачественной или злокачественной, затруднительно [41].

С учетом пересмотра классификации фолликулярных образований ЩЖ на 1-е место начинает выходить молекулярный профиль опухоли. В то же время остаются 2 гистологических категории: высокодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала и фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала, при которых прогноз заболевания остается неясным. По современным представлениям опухоли ЩЖ разделяются на 3 категории: незначительного (<0,1 %), очень низкого (пограничные образования с риском <1 %) и высокого (>1 %) риска рецидива/метастазирования [5].

Важный вопрос, на который предстоит ответить современным геномным исследованиям: «Какова взаимосвязь фенотипического проявления опухоли и ее генотипа?» Вопреки прогрессу в понимании молекулярно-генетического профиля фолликулярных опухолей ЩЖ и введению новых категорий в их классификации дифференциальная диагностика новообразований фолликулярной природы остается ахиллесовой пятой современной тиреоидологии.

## Заключение

Фолликулярные образования ЩЖ — сложная гетерогенная группа опухолей, понимание которой в последние годы претерпело значительные изменения. Новые возможности молекулярно-генетического тестирования помогут стратифицировать риск развития злокачественных новообразований, выявить их на ранних этапах и определить категорию пациентов, которым можно не проводить оперативное вмешательство.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поляков А.П., Мордовский А.В., Никифорович П.А. и др. Клинические наблюдения эффективности терапии метастатического радиоидодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы мультикиназными ингибиторами. Эндокринная хирургия 2018;12(2):81–8. Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Nikiforovich P.A. et al. Clinical observations of the effectiveness of therapy of metastatic radioiodine-resistant highly differentiated thyroid cancer with multikinase inhibitors. Endokrininnaya khirurgiya = Endocrine Surgery 2018;12(2):81–8. (In Russ.).
2. Dolidze D.D., Shabunin A.V., Mumladze R.B. et al. A Narrative Review of preventive central lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer — a necessity or an excess. Front Oncol 2022;12:906695. DOI: 10.3389/fonc.2022.906695
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
4. De Crea C., Raffaelli M., Sessa L. et al. Actual incidence and clinical behaviour of follicular thyroid carcinoma: an institutional experience. Scientific World Journal 2014:952095. DOI: 10.1155/2014/952095
5. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4<sup>th</sup> edn. Ed. by R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Kloppel, J. Rosai. 2017. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>.

6. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341–6. DOI: 10.1089/thy.2017.0500
7. McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist* 2011;16(5):585–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0405
8. Lamartina L., Grani G., Durante C., Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000Res* 2018;7:86. DOI: 10.12688/f1000research.12811.1
9. Prete A., Borges de Souza P., Censi S. et al. Update on Fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:102. DOI: 10.3389/fendo.2020.00102
10. Saleh H.A., Jin B., Barnwell J., Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagn Pathol* 2010;5:9. DOI: 10.1186/1746-1596-5-9
11. Nikiforova M.N., Nikiforov Y.E. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(12):1351–61. DOI: 10.1089/thy.2009.0240
12. Katoh H., Yamashita K., Enomoto T., Watanabe M. Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Pathol* 2015;3(1):1045.
13. Nikiforov Y.E., Carty S.E., Chiosea S.I. et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer* 2014;120(23):3627–34. DOI: 10.1002/cncr.29038
14. Williams M.D., Zhang L., Elliott D.D. et al. Differential gene expression profiling of aggressive and nonaggressive follicular carcinomas. *Human Pathol* 2011;42(9):1213–20. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.006
15. Lau L.W., Ghaznavi S., Frolkis A.D. et al. Malignancy risk of hyperfunctioning thyroid nodules compared with non-toxic nodules: systematic review and a meta-analysis. *Thyroid Res* 2021;25;14(1):3. DOI: 10.1186/s13044-021-00094-1
16. Negro R., Valcavi R., Toulis K.A. Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: is TSH associated with malignancy rate? Results of a meta-analysis. *Endocr Pract* 2013;19(2):212–8. DOI: 10.4158/EP12234.OR
17. Zalzal H.G., Chung J., Perini J.A. Remarkable presentation: anaplastic thyroid carcinoma arising from chronic hyperthyroidism. *Case Rep Endocrinol* 2018;7261264. DOI: 10.1155/2018/7261264
18. Norris J.J., Farci F. Follicular adenoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559320/>.
19. Marques A.R., Espadinha C., Catarino A.L. et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3947–52. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8756
20. Fukahori M., Yoshida A., Hayashi H. et al. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid* 2012;22(7):683–9. DOI: 10.1089/thy.2011.0261
21. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C. et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D941–7. DOI: 10.1093/nar/gky1015
22. Аметов А.С., Дзюи Т.И., Позднякова Н.В. и др. Генетические маркеры в диагностике рака щитовидной железы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2018;22(1):42–9. Ametov A.S., Depuy T.I., Pozdnyakova N.V. et al. Genetic markers in the diagnosis of thyroid cancer. *Ehndokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* = *Endocrinology: news, opinions, training* 2018;22(1):42–9. (In Russ.).
23. Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Тарасенко Н.В. Роль аутофагии в развитии опухолей щитовидной железы, связь с активацией АКТ/m-TOR сигнального пути. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2019;15(3):110–7.
24. Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Тарасенко Н.В. The role of autophagy in the development of thyroid tumors, the connection with the activation of the АКТ/m-TOR signaling pathway. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya tireoidologiya* = *Clinical and Experimental Thyroidology* 2019;15(3):110–7. (In Russ.).
25. Казубская Т.П., Козлова В.М., Кондратьева Т.Т. и др. Фолликулярно-клеточный (папиллярный и фолликулярный) рак щитовидной железы, генетическая обусловленность и молекулярные маркеры диагностики. *Архив патологии* 2014;76(5):3–12. Kazubskaya T.P., Kozlova V.M., Kondratieva T.T. et al. Follicular-cellular (papillary and follicular) thyroid cancer, genetic conditioning and molecular markers of diagnosis. *Arkhiv patologii* = *Archive of Pathology* 2014;76(5):3–12. (In Russ.).
26. Сазонов М.Е., Штандель С.А., Караченцев Ю.И. и др. Молекулярно-генетические маркеры развития фолликулярного рака щитовидной железы. *Проблемы эндокринной патологии* 2018;2:25–30. Sazonov M.E., Shtandel S.A., Karachentsev Yu.I. et al. Molecular genetic markers of the development of follicular thyroid cancer. *Problemy ehndokrinnoi patologii* = *Problems of endocrine pathology* 2018;2:25–30. (In Russ.).
27. Качко В.А., Ванушко В.Э., Платонова Н.М. Прогностическое значение тестирования соматических мутаций и различных методов лечения при высокодифференцированном раке щитовидной железы низкого риска. *Эндокринная хирургия* 2019;13(2):75–88. Kachko V.A., Vanushko V.E., Platonova N.M. The prognostic value of testing somatic mutations and various treatment methods in highly differentiated low-risk thyroid cancer. *Ehndokrinnyaya khirurgiya* = *Endocrine Surgery* 2019;13(2):75–88. (In Russ.).
28. Boos L.A., Dettmer M., Schmitt A. et al. Diagnostic and prognostic implications of the PAX8-PPARγ translocation in thyroid carcinomas—a TMA-based study of 226 cases. *Histopathology* 2013;63(2):234–41. DOI: 10.1111/his.12150
29. Nikiforova M.N., Biddinger P.W., Caudill C.M. et al. PAX8-PPARγ rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol* 2002;26(8):1016–23. DOI: 10.1097/0000478-200208000-00006
30. Yang J., Gong Y., Yan S. et al. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2020;67(1):44–57. DOI: 10.1007/s12020-019-02117-2
31. Wang N., Liu T., Sofiadis A. et al. TERT promoter mutation as an early genetic event activating telomerase in follicular thyroid adenoma (FTA) and atypical FTA. *Cancer* 2014;120(19):2965–79. DOI: 10.1002/cncr.28800
32. Nicolson N.G., Murtha T.D., Dong W. et al. Comprehensive Genetic analysis of follicular thyroid carcinoma predicts prognosis independent of histology. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(7):2640–50. DOI: 10.1210/jc.2018-00277
33. Garcia-Rostan G., Zhao H., Camp R.L. et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3226–35. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.130
34. Nilsson M., Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development* 2017;144(12):2123–40. DOI: 10.1242/dev.145615
35. Patel L., Pass I., Coxon P. et al. Tumor suppressor and anti-inflammatory actions of PPARγ agonists are mediated via upregulation of PTEN. *Curr Biol* 2001;11(10):764–8. DOI: 10.1016/s0960-9822(01)00225-1
36. Jung S.H., Kim M.S., Jung C.K. et al. Mutational burdens and evolutionary ages of thyroid follicular adenoma are comparable to those of follicular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7(43):69638–48. DOI: 10.18632/oncotarget.11922

37. Yoo S.K., Lee S., Kim S.J. et al. Comprehensive analysis of the transcriptional and mutational landscape of follicular and papillary thyroid cancers. *PLoS Genet* 2016;12(8):e1006239. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006239
38. Kakudo K., Bychkov A., Bai Y. et al. The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives. *Pathol Int* 2018;68(12):641–64. DOI: 10.1111/pin.12737
39. Ganly I., Ricarte Filho J., Eng S. et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):E962–72. DOI: 10.1210/jc.2012-3539
40. Erickson L.A., Jin L., Goellner J.R. et al. Pathologic features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Mod Pathol* 2000;13(2):186–92. DOI: 10.1038/modpathol.3880034
41. Bai Y., Kakudo K., Jung C.K. Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: a review of the World Health Organization Classification. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35(4):696–715. DOI: 10.3803/EnM.2020.807

#### Вклад авторов

С.Д. Кованцев, К.А. Мулаева, М.В. Ковалева: написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала и таблиц;  
А.В. Шабунин, Д.Д. Долидзе, З.А. Багателия: редактирование, курирование исследования;  
Д.Л. Ротин, Ю.Н. Кобзев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

#### Authors' contribution

S.D. Covantsev, K.A. Mulaeva, M.V. Kovaleva: article writing, preparation of illustrative material and tables;  
A.V. Shabunin, D.D. Dolidze, Z.A. Bagateliya: editing, curating research;  
D.L. Rotin, Yu.N. Kobzev: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Д. Долидзе / D.D. Dolidze: <https://orcid.org/0000-0002-0517-8540>  
А.В. Шабунин / A.V. Shabunin: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>  
С.Д. Кованцев / S.D. Covantsev: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5699>  
З.А. Багателия / Z.A. Bagateliya: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>  
К.А. Мулаева / K.A. Mulaeva: <https://orcid.org/0000-0003-0495-6635>  
М.В. Ковалева / M.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6388-3814>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках программы Департамента здравоохранения г. Москвы «Научное обеспечение столичного здравоохранения на 2023–2025 годы».

**Funding.** The work was performed as a part of state assignment of the Moscow Department of Healthcare “Scientific support of the capital’s healthcare for 2023–2025”.

**Статья поступила:** 15.02.2023. **Принята к публикации:** 17.03.2023.

**Article submitted:** 15.02.2023. **Accepted for publication:** 17.03.2023.