

О.К. Баева¹, Н.С. Киселева², Э.Э. Бикташева³, Л.Р. Газизова³, М.И. Фимина⁴, И.И. Ахметова³,
А.Э. Казакова⁵, К.Д. Ядренкин³, Д.А. Даутова³, А.Д. Гришников³, Э.Д. Гайсина³, И.А. Галиаскарова³

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Российская Федерация

³ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

⁴ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

⁵ Тульский государственный университет, Тула, Российская Федерация

Молекулярные особенности рака щитовидной железы у детей

Автор, ответственный за переписку:

Баева Оксана Константиновна, ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, д. 119, тел.: +7 (927) 314-98-33, e-mail: olofb@list.ru

Обоснование. Злокачественные новообразования щитовидной железы являются наиболее распространенными эндокринными злокачественными новообразованиями в детской возрастной группе. В отличие от взрослых, у которых чаще всего встречаются мутации BRAF и RAS, у детей наблюдаются хромосомные перестройки. Актуальность объясняется отсутствием всесторонних исследований, посвященных раку щитовидной железы у детей, в русскоязычной литературе.

Цель исследования — обобщить и систематизировать литературные данные, посвященные молекулярным особенностям рака щитовидной железы у детей. **Материалы и методы.** Авторами был проведен поиск публикаций в электронной базе данных PubMed с использованием следующего алгоритма: Molecular AND Thyroid cancer AND pediatrics. Нами была обнаружена 451 публикация, после просмотра аннотаций в обзор было включено 111 исследований, описывающих молекулярные особенности рака щитовидной железы в педиатрической популяции. Публикации исключались по причине дублирования и несоответствия тематике настоящего исследования. **Результаты.** Вместо точечных мутаций BRAF и RAS, характерных для взрослых, независимо от радиационного статуса, у детей чаще встречаются хромосомные перестройки. Реаранжировка генов RET/PTC является наиболее распространенной, за ней следуют слияния BRAF. Мутации промотора TERT, которые являются маркерами агрессивного течения заболевания у взрослых, у детей встречаются редко. Мутации DICER1, по-видимому, играют ключевую роль в педиатрических случаях фолликулярного и папиллярного рака щитовидной железы. Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) у детей требует исключения синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН 2-го типа). Опухоли, происходящие из фолликулярных клеток, отличные от МРЩЖ, редко могут быть семейными. Литературные данные о роли микроРНК в качестве биомаркера при карциномах щитовидной железы у детей на сегодняшний день ограничены.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак щитовидной железы, биомаркеры, дети, терапия, диагностика

Для цитирования: Баева О.К., Киселева Н.С., Бикташева Э.Э., Газизова Л.Р., Фимина М.И., Ахметова И.И., Казакова А.Э., Ядренкин К.Д., Даутова Д.А., Гришников А.Д., Гайсина Э.Д., Галиаскарова И.А. Молекулярные особенности рака щитовидной железы у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2023;4(3):73–84. doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v4i3.2617>

ОБОСНОВАНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — злокачественная опухоль, развивающаяся из железистого эпителия щитовидной железы. Существуют 6 гистологических типов карцином щитовидной железы:

- 1) папиллярная (ПРЩЖ);
- 2) фолликулярная (ФРЩЖ);
- 3) медулярная (МРЩЖ);
- 4) гюртлеклеточная;
- 5) низкодифференцированная (НРЩЖ);
- 6) недифференцированная (анapластическая) (АРЩЖ) [1].

ПРЩЖ является наиболее часто диагностируемой формой дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) (> 90%), за которым следует ФРЩЖ (< 10%) [2]. МРЩЖ — разновидность опухолей, возникающая из парафолликулярных клеток [2].

Несмотря на редкость, злокачественные новообразования щитовидной железы являются наиболее распространенными эндокринными злокачественными новообразованиями в педиатрической возрастной группе [3, 4].

Согласно определению, закрепленному в Конвенции о правах ребенка, любое человеческое существо в возрасте до 18 лет считается ребенком (<http://www.unicef.org/crc/>). По определению Всемирной организации здравоохранения, субъекты младше 9 лет считаются детьми, а субъекты в возрасте 10–19 лет — подростками [5]. Американская ассоциация по щитовидной железе предлагает считать детьми субъектов до 18 лет [6, 7], в то время как Американская академия педиатрии — до 21 года [8]. На сегодняшний день нет единого мнения о возрастном пороге, который следует использовать для определения детской возрастной группы в отношении злокачественных новообразований щитовидной железы; по данным разных исследований, верхний предел варьирует от 18 [9, 10] до 22 лет [11, 12]. Недавнее японское исследование в качестве порога рекомендовало использовать возраст до 14 лет. Авторы обнаружили лучшую безрецидивную выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов у пациентов с ДРЩЖ в возрасте < 15 лет [13].

В отличие от взрослых, узлы щитовидной железы у детей встречаются реже (1–3%), однако с большей вероятностью являются злокачественными (19–26%) [14, 15], при этом пик заболеваемости злокачественными новообразованиями среди педиатрической возрастной группы приходится на 15–19 лет. Однако, несмотря на более высокую частоту рецидивов, уровень смертности остается низким (< 2%) [4, 6, 15, 16]. Педиатрические пациенты также лучше реагируют на терапию радиоактивным йодом (РЙ), чем взрослые [17]. Частично это объясняется молекулярными особенностями опухолей у детей.

Из-за очевидных различий в клиническом течении и патофизиологии рака щитовидной железы в педиатрической возрастной группе Американская ассоциация по щитовидной железе разработала отдельные рекомендации по ведению таких пациентов [6]. Молекулярный состав этих опухолей был оценен по-разному.

В настоящем исследовании представлены всесторонний обзор молекулярного профиля рака щитовидной железы, возникающего у детей, а также сравнение со взрослыми. Актуальность настоящего исследования определяется отсутствием в русскоязычной литературе работ, структурирующих накопленные данные, касающиеся молекулярных особенностей РЩЖ у детей.

Цель исследования

Цель представленной работы — обобщить и систематизировать литературные данные, посвященные молекулярным особенностям РЩЖ у детей.

МЕТОДЫ

Авторами был проведен поиск публикаций в электронной базе данных PubMed с использованием следующего алгоритма поиска: Molecular AND Thyroid cancer

AND pediatrics. Нами была обнаружена 451 публикация, после просмотра аннотаций в обзор было включено 111 исследований, описывающих молекулярные особенности рака щитовидной железы в педиатрической популяции. Публикации исключались по причине дублирования и несоответствия тематике настоящего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология

Злокачественные новообразования щитовидной железы в детском возрасте встречаются редко. Программа наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (Surveillance, Epidemiology and End Results program — SEER) установила, что заболеваемость раком у пациентов в возрасте до 20 лет составляет 1,9% [3]. Как и у взрослых, ПРЩЖ является наиболее распространенным гистологическим типом (80–90%), за которым следует ФРЩЖ (5–10%) [18, 19]. Другие первичные карциномы щитовидной железы, такие как МРЩЖ (3–5%), НРЩЖ и АРЩЖ, встречаются еще реже. Большинство пациентов обращаются во втором десятилетии жизни, при этом предрасположенность к ФРЩЖ демонстрируют несколько более старшие пациенты, чем к ПРЩЖ [17]. Преобладает женский пол. Показатели заболеваемости у мальчиков и девочек составляют 0,2 и 0,6 на 1 млн детей в возрасте 0–14 лет и 1,2 и 6 на 1 млн в возрастной группе 15–19 лет [3]. Следовательно, различия показателей заболеваемости в зависимости от половой принадлежности более выражены в постпубертатной возрастной группе.

Согласно данным GCO (Global Cancer Observatory — Глобальная обсерватория рака) за 2020 г., на Азию приходится более половины (56%) от общего числа новых случаев рака щитовидной железы в детской возрастной группе (0–19 лет). Если рассматривать отдельные страны, то

Oksana K. Baeva¹, Natalya S. Kiseleva², Elina E. Biktasheva³, Liliya R. Gazizova³, Margarita I. Fimina⁴, Ilyuza I. Akhmetova³, Anastasiya E. Kazakova⁵, Kirill D. Yadrenkin³, Darya A. Dautova³, Anastasiya D. Grishnikova³, Elvira D. Gaisina³, Ilina A. Galiaskarova³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation

³ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁴ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

⁵ Tula State University, Tula, Russian Federation

Molecular features of thyroid cancer in children

Background. Malignant neoplasms of the thyroid gland are the most common endocrine malignant neoplasms in the children's age group. Unlike adults, who most often have BRAF and RAS mutations, children have chromosomal displacements. The relevance is explained by the lack of comprehensive studies on thyroid cancer in children in the Russian-language literature. **The aim of the study is** — to summarize and systematize the literature data on the molecular features of thyroid cancer in children. **Materials and methods.** The authors conducted a search for publications in the PubMed electronic database using the following algorithm: Molecular AND Thyroid cancer AND pediatrics. We found 451 publications, and after reviewing the annotations, 111 studies describing the molecular features of thyroid cancer in the pediatric population were included in the review. Publications were excluded due to duplication and inconsistency with the subject of this study. **Results.** Instead of point mutations of BRAF and RAS, characteristic of adults, regardless of radiation status, chromosomal displacements are more common in children. Re-arrangement of RET/PTC genes is the most common, followed by BRAF fusions. Mutations of the TERT promoter, which are markers of the aggressive course of the disease in adults, are rare in children. DICER1 mutations appear to play a key role in pediatric cases of follicular and papillary thyroid cancer. Medullary thyroid cancer (MTC) in children requires the exclusion of multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN type 2). Tumors originating from follicular cells other than MTC can rarely be familial. Literature data on the role of microRNA as a biomarker in thyroid carcinomas in children is currently limited.

Keywords: thyroid gland, thyroid cancer, biomarkers, children, therapy, diagnostics

For citation: Baeva Oksana K., Kiseleva Natalya S., Biktasheva Elina E., Gazizova Liliya R., Fimina Margarita I., Akhmetova Ilyuza I., Kazakova Anastasiya E., Yadrenkin Kirill D., Dautova Darya A., Grishnikova Anastasiya D., Gaisina Elvira D., Galiaskarova Ilina A. Molecular features of thyroid cancer in children. *Rossiiskij pediatričeskij žurnal — Russian Pediatric Journal*. 2023;4(3):73–84. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v4i3.2617>

Китай (23,2%) находится на первом месте в этом списке, за ним следуют Соединенные Штаты Америки (9,2%) и Индия (8,6%) [20]. В Российской Федерации число новых случаев рака щитовидной железы у детей составляет 0,53 на 100 тыс. населения [20]. На данные влияют размер популяции, факторы окружающей среды и система эпиднадзора за болезнями, характерные для конкретной страны. Наличие смешанной этнической принадлежности в таких странах, как Соединенные Штаты Америки, также играет важную роль в эпидемиологии заболевания.

Факторы риска

Большинство случаев развития ДРЩЖ у детей носят спорадический характер [21]. Распространенными предрасполагающими факторами являются облучение, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, изменение содержания йода в организме и семейные/генетические заболевания.

Облучение

Радиационно-индуцированные злокачественные новообразования щитовидной железы возникают в раннем возрасте и чаще бывают многоочаговыми [1]. Радиационное облучение может быть внешним (лучевая терапия головы и шеи) или внутренним (например, поступление РЙ после аварий на АЭС). Канцерогенный эффект радиации наблюдался при облучении > 50 СГр, при этом до 17% случаев ДРЩЖ развиваются после облучения. Заболеваемость злокачественными новообразованиями щитовидной железы резко возросла в Беларуси, Украине и России в течение четырех лет после аварии на Чернобыльской АЭС по сравнению с десятилетием до этого [22–25]. Радиационное воздействие приводит к генетическим повреждениям, которых не наблюдается у детей со спорадическим ПРЩЖ. Исследования, проведенные на пациентах с постчернобыльским ПРЩЖ, показали более высокую распространенность транслокаций *RET/PTC3* (55–60%), чем транслокаций *RET/PTC1* (15–25%). В спорадических случаях наблюдается обратная картина (15–20 и 45–55% соответственно) [26–28]. Также в постлучевых случаях ПРЩЖ были идентифицированы другие гены, которые сливались с *RET*, а именно *PTC5*, *PTC6*, *PTC7*, *RFGX*, *RFGX*, *AFAP1L2* и *PPFIBP2*, которые не были обнаружены в спорадических случаях [28–30]. Разница в молекулярном профиле также отражается в гистопатологическом подтипе ПРЩЖ, наблюдаемом у этих пациентов. Y.E. Nikiforov и соавт. сообщили о более высокой распространенности солидного подтипа (37%) радиационно-индуцированного ПРЩЖ по сравнению со спорадическими случаями ПРЩЖ у детей (4%) [26].

Сообщалось о дополнительных молекулярных изменениях при постлучевой карциноме щитовидной железы. В исследовании Y.E. Nikiforov и соавт. в трех из 17 случаев (18%) ПРЩЖ у детей после чернобыльской катастрофы было выявлено наличие минисателлитной нестабильности, которая отсутствовала у 20 пациентов со спорадическим ПРЩЖ. В то время как минисателлиты представляют собой сегменты повторяющейся ДНК длиной 10–100 п. н., длина микросателлитов 1–9 п. н. Микросателлитный анализ постчернобыльских опухолей выявил мутацию только в одной (6%) опухоли в локусе *D10S1412*, тогда как остальные 26 микросателлитных маркеров показали идентичные паттерны в каждой паре «норма/опухоль» [22].

Аутоиммунный тиреоидит

Связь злокачественных новообразований щитовидной железы с аутоиммунным тиреоидитом была противоречивой, некоторые авторы даже выдвигали гипотезу о благоприятном клиническом исходе в результате формирования

защитной среды, обеспечиваемой инфильтрирующими лимфоцитами [31–34]. A. Corrias и соавт. изучили эту ассоциацию в большой многоцентровой когорте из Италии и сообщили о распространенности узлов щитовидной железы и рака щитовидной железы у 31,5 и 3% соответственно; ПРЩЖ был единственным обнаруженным гистотипом [35]. M.L. Sur и соавт. в недавнем обзоре отметили, что у 3,07% пациентов с тиреоидитом Хашимото (ТХ) развился ПРЩЖ в течение 2–10 лет [36]. Есть исследования и с противоположными результатами. В исследовании, проведенном в Китае, оценивались клинико-патологические особенности пациентов с ДРЩЖ в возрасте до 18 лет; в то время как 44,2% из них имели сопутствующий ТХ, у 41,3% наблюдался узловой зоб [37]. В целом ПРЩЖ с фоновым ТХ чаще бывает мультифокальным, но имеет благоприятные гистологические особенности. Способствующими факторами являются повышенная продукция тиреотропного гормона и хронический воспалительный инфильтрат с последующей клеточной пролиферацией, усилением ангиогенеза и снижением апоптоза [38]. O. Subhi и соавт. проанализировали профили экспрессии генов отдельно для случаев ТХ и ПРЩЖ с ТХ. Авторы обнаружили повышенную экспрессию легкой цепи каппа, а также генов, связанных с иммунитетом, включая те, которые ассоциированы с окислительным стрессом, активными формами кислорода, повреждением ДНК, репарацией ДНК, клеточным циклом и апоптозом [39].

Содержание йода в организме

Связь рака щитовидной железы с содержанием йода в организме вызывает многочисленные споры. Исследования на крысах показали, что как дефицит йода, так и его избыток действуют как промоторы канцерогенеза. Однако убедительные доказательства такого же влияния на людей отсутствуют. Более того, распределение йода различается в разных географических регионах, что не позволяет реально измерить его потребление и содержание в продуктах питания. Интересно, что исследования продемонстрировали связь различных подтипов рака щитовидной железы с йодным статусом человека, при этом ФРЩЖ и АРЩЖ чаще встречались при дефиците, а ПРЩЖ — при избытке йода [40–42].

Семейные/генетические заболевания

Семейный рак щитовидной железы может возникать из С-клеток или фолликулярных клеток. В то время как первый вариант более распространен и приводит к развитию МРЩЖ, второй называют семейным немедулярным раком щитовидной железы (СНМРЩЖ) [43]. СНМРЩЖ составляет 5–15% всех злокачественных новообразований щитовидной железы и может быть синдромальным или несиндромальным [44]. К синдромальным относят семейный аденоматозный полипоз (САП), синдром Коудена, синдром Вернера, синдром Карнея, *DICER1*-синдром и плевропульмональную бластому, а также синдром Пендред. Пациенты с САП имеют предрасположенность к развитию решетчатоморкулярной карциномы щитовидной железы с распространенностью 2–12%. Помимо мутаций в зародышевой линии *adenomatous polyposis coli* (*APC*), в опухолях обнаруживаются дополнительные соматические единичные или множественные молекулярные изменения в генах *APC*, *CTNNB1*, *RET/PTC* или *RAS* [1, 45]. У 10% пациентов с синдромом Коудена обнаруживаются фолликулярные новообразования. При синдроме Карни, вызванном мутациями в гене регуляторной субъединицы протеинкиназы А типа Ia (protein kinase A regulatory subunit type Ia gene — *PRKAR1A*), могут быть обнаружены как ПРЩЖ, так и фолликулярные новообразования. Синдром Пендред возникает в результате мутаций в гене *SLC26A4*, который кодирует

белок пендрин. Он характеризуется формированием триады, включающей двустороннюю сенсоневральную глухоту, мутизм и зоб. Развитие карциномы щитовидной железы встречается редко и обычно ассоциировано с хронической стимуляцией тиреотропным гормоном. Люди с синдромом Вернера имеют мутацию гена *WRN* и повышенный риск развития ПРЩЖ, ФРЩЖ и АРЩЖ [46]. Мутации *DICER1* в настоящее время идентифицированы как важные факторы риска формирования узлов щитовидной железы у детей с общей зарегистрированной частотой 30% — в отличие от примерно 1% у взрослых [47]. Они могут быть зародышевыми или соматическими, а фенотипические проявления могут быть в виде доброкачественных или злокачественных заболеваний щитовидной железы. Заболевание обычно многоочаговое и узловое, варьирующее от аденоматозного зоба до истинных новообразований. К последним относятся ПРЩЖ, ФРЩЖ, НРЩЖ и очень редко — карциносаркома и злокачественная тератома [48–53]. В то время как макрофолликулярная архитектура связана с соматическими изменениями [50], одновременное возникновение ДРЩЖ и опухоли из клеток Сертоли — Лейдига показательны для синдрома *DICER1* [54]. ДРЩЖ также были зарегистрированы при других синдромах, включая синдром Беквита — Видеманна, синдром Ли — Фраумени, синдромы семейной параганглиомы, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта и синдром Пейтца — Егерса [6]. СНМРЩЖ включают ПРЩЖ, связанный с папиллярной почечно-клеточной неоплазией, семейный многоузловой зоб с ПРЩЖ, семейный ПРЩЖ и семейный рак щитовидной железы с оксифилией и без нее. Генетическая предрасположенность к развитию вышеперечисленных семейных опухолей была приписана шести потенциальным участкам, содержащим следующие гены: *MNG1* (14q32), *TCO* (19p13.2), *FPTC/PTC-PRN* (1q21), *NMTC1* (2q21), *FTEN* (8p23.1–p22) и теломер-теломерный комплекс [44]. Мутация *BRAF V600E*, обычно обнаруживаемая при спорадических ПРЩЖ, не наблюдается в семейных случаях [44]. Кроме того, СНМРЩЖ также может быть обнаружен изолированно, без каких-либо идентифицируемых локусов восприимчивости и при отсутствии обычно встречающихся мутаций в спорадических случаях ДРЩЖ. Хотя Американская ассоциация по щитовидной железе не рекомендует скрининг членов семьи этих пациентов, некоторые авторы предлагают проводить скрининг с помощью УЗИ, если три или более членов семьи имеют опухолевое заболевание щитовидной железы, начиная с 20-летнего возраста или за 10 лет до возраста самого раннего диагноза в семье [55]. Приблизительно 10–20% МРЩЖ являются семейными [56], развивающимися при синдроме множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2А (синдром Сиппла), синдроме МЭН 2В и семейном МРЩЖ, причем при всех этих заболеваниях обнаруживаются мутации *RET* в качестве драйверных изменений [57].

Молекулярный профиль дифференцированного рака щитовидной железы

Мутационный ландшафт ДРЩЖ включает соматические точечные мутации генов *BRAF* и *RAS*, а также слияния с участием тирозинкиназ *RET* и *NTRK1*. В результате происходит активация сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Точечные мутации обычно наблюдаются у взрослых (~70%), но реже — у детей (~30%); наоборот, слияния генов встречаются реже у взрослых (~15%) и преобладают у детей (~50%) [1].

Папиллярный рак щитовидной железы

ПРЩЖ составляет около 90% всех случаев рака щитовидной железы у детей. Классический и фолликулярный

подтипы ПРЩЖ, редко возникающие у взрослых, являются наиболее распространенными гистологическими типами в педиатрической популяции. Поскольку большинство исследований новообразований щитовидной железы у детей относятся к пренеинвазивным фолликулярным новообразованиям с папиллярно-подобными ядерными чертами (ППЯЧ), их точная пропорция к общей структуре РЩЖ неизвестна. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что ППЯЧ составляют около 4,5% всех случаев ПРЩЖ [58]. Около 15–40% педиатрических случаев ПРЩЖ относятся к подтипам категории высокого риска у взрослых, а именно к высококлеточным, диффузно-склерозирующим и солидным/трабекулярным подтипам [14, 59]. Хотя данные последующего наблюдения ограничены, есть предположение, что некоторые из этих подтипов высокого риска, как правило, не имеют худших показателей бессобытийной выживаемости в педиатрической популяции [60, 61].

В отличие от взрослых, ПРЩЖ у детей чаще бывает многоочаговым и имеет агрессивное течение с более высокой частотой отдаленных и узловых метастазов. Несмотря на более высокую частоту рецидивов и более агрессивную клиническую картину, они имеют благоприятный прогноз с очень низкой смертностью [6]. Эти особенности, вероятно, связаны со значительными различиями в молекулярной генетике ДРЩЖ у детей по сравнению со взрослыми [62]. Кроме того, снижение соотношения заболеваемости мужчин и женщин в постпубертатном периоде указывает на то, что могут быть задействованы различные эндокринные, метаболические и иммунные характеристики детского возраста. Будучи преобладающим типом РЩЖ в педиатрической популяции, ПРЩЖ был изучен более обширно, чем другие виды рака, в отношении драйверных мутаций.

При ПРЩЖ у взрослых наиболее частым генетическим изменением является мутационная активация онкогена *BRAF*. Из 402 случаев ПРЩЖ, оцененных в проекте The Cancer Genome Atlas (TCGA; Атлас ракового генома), 58,5% содержали мутацию *BRAF V600E*. Большинство пациентов были взрослыми, за исключением девяти пациентов в возрасте < 20 лет [63]. Хотя радиационное воздействие имеет отношение к онкогенным молекулярным событиям, в целом мутация *BRAF V600E* менее распространена в педиатрической популяции. Большая часть опубликованной литературы относится к западным странам, а среди азиатских стран наибольший вклад вносит Япония [64]. N. Oishi и соавт. показали более высокую распространенность *BRAF V600E* у взрослых с ПРЩЖ (85%), чем у детей (54%). Они также зафиксировали большую частоту развития ПРЩЖ у пациентов в возрасте 16–20 лет (62%) по сравнению с лицами моложе 15 лет (28%) [65]. Другие исследования также зафиксировали повышенную распространенность мутации *BRAF V600E* у пациентов старше 15 лет. Спорадические случаи, как правило, демонстрируют более высокую частоту (0–63%) мутации *BRAF V600E*, чем опухоли, развившиеся после облучения (0–8%) [62, 64]. Существует высокая вариабельность зарегистрированной частоты мутации, в одном исследовании сообщается, что она достигает 63% [66]. Причиной этого может быть более высокий пороговый возраст — 22 года [67]. N. Mitsutake и соавт. оценили генетический профиль случаев ПРЩЖ, обнаруженных во время обследования после аварии на ядерном реакторе «Фукусима-1», и сравнили его с профилем постчернобыльских случаев ПРЩЖ. Авторы выявили более высокую распространенность *BRAF V600E* в первой группе [68].

Предполагается, что у взрослых мутация *BRAF* является плохим прогностическим фактором, способствующим прогрессированию заболевания и плохому ответу на терапию [69]. Эта связь остается неподтвержденной у детей,

но большинство доступных данных свидетельствуют об отсутствии такой связи [65, 70]. Недавно D. Chakraborty и соавт. оценили частоту мутаций *BRAF V600E* у 98 детей с ПРЩЖ при помощи секвенирования по Сенгеру и обнаружили распространенность 14,3%. Исследуемая когорта включала 68 пациентов в возрасте ≤ 18 лет и 30 пациентов в возрасте 19–20 лет. Данное исследование показало, что рефрактерность к РИ в значительной степени связана с мутацией *BRAF V600E*. Однако ни у одного из 17 пациентов с отдаленными метастазами не было мутации *BRAF V600E*, и отсутствовала какая-либо значимая связь мутации *BRAF V600E* со статусом рецидива или прогрессирования заболевания [71]. О противоположных результатах сообщили A.S. Alzahrani и соавт., которые обнаружили, что рецидивирующее заболевание значительно чаще встречается у пациентов с мутацией *BRAF V600E*, чем у пациентов без нее [7]. Однако последующее исследование, проведенное той же группой на большей когорте, не обнаружило никакой связи *BRAF V600E* с какими-либо агрессивными клиничко-патологическими признаками, включая персистирующее/рецидивирующее течение заболевания [72].

Помимо точечных мутаций, по данным TCGA, о слиянии генов *BRAF* сообщалось в 2,7% случаев ПРЩЖ. Имеется достаточно данных, подтверждающих более высокую распространенность слияний *BRAF* в детском возрасте. Наиболее распространенные из них включают ген ацилглицеролкиназы (*AGK*)/*BRAF* и ген якорного белка А-киназы 9 (*AKAP9*)/*BRAF*. Оба слияния являются результатом парацентрических инверсий с участием 7-й хромосомы — *inv(7)(q34)* и *inv(7)(q21q34)* соответственно. Первоначально идентифицированные у лиц, подвергшихся облучению, слияния были обнаружены даже в спорадических случаях у детей [73]. Их распространенность особенно высока у молодых пациентов в возрасте до 10 лет [73, 74]. В то время как сообщаемая частота *AKAP9/BRAF* колеблется от 0–1 и 0–11% при спорадических и постчернобыльских опухолях, *AGK/BRAF* встречается с частотой 0–19 и 0–4% соответственно [73].

M.I.C.V. Cordioli и соавт. в двух отдельных исследованиях впервые зафиксировали наличие *AGK/BRAF* в 10 и 19% спорадических случаев ПРЩЖ у детей [74, 75]. Интересно, что распространенность *AGK/BRAF* демонстрирует географические различия [76], например, данная мутация чаще встречается в Бразилии, чем в США или Чехии [73]. Новые гены слияния *BRAF*, идентифицированные в некоторых регионах мира, включают *OPTN*, *CUL1* (Чешская Республика) и *SND1*, *MACF*, *MBP*, *POR* и *ZBTB8A* (постчернобыльские пациенты) [73].

В. Рекова и соавт. изучали новые гены слияния у 93 педиатрических пациентов с ПРЩЖ в возрасте до 20 лет, 30 из которых имели семейный анамнез заболевания щитовидной железы. Они обнаружили 20 различных измененных генов у 56% пациентов, 5 из которых были новыми. Положительные случаи слияния генов были ассоциированы с агрессивным течением заболевания, более частым экстрагитреотидным распространением, метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами, а также требовали более высоких доз РИ [77].

A.A. Efanov и соавт. изучили 65 случаев ПРЩЖ, развившихся у пациентов в возрасте до 18 лет после радиационного облучения во время аварии на Чернобыльской АЭС. Слияния генов наблюдались у 46 пациентов, включая новые комбинации [78].

Ген *RET* (*rearranged during transfection* — перестроенный при трансфекции) отсутствует в нормальных фолликулярных клетках щитовидной железы. Он имеет около 20 партнеров по слиянию, из которых *RET/PTC* чаще всего

ассоциирует как со спорадическим, так и с радиационно-индуцированным ПРЩЖ [1, 79]. Перестройки *RET/PTC* были обнаружены в 6,3% случаев ПРЩЖ, включенных в когорту TCGA, но гораздо чаще (22%) в педиатрической популяции [63]. Интересно, что они представляют собой наиболее распространенные, в сравнении со взрослыми, молекулярные изменения, встречающиеся у детей и подростков [76], как в спорадических случаях (22–65%), так и в опухолях, развивающихся после радиационного облучения (33–77%) [62, 73]. *RET/PTC1* и *RET/PTC3* являются наиболее распространенными вариантами. Среди них *RET/PTC3* ассоциирован с более агрессивным течением заболевания [1, 73]. Классические, солидные и диффузно-склерозирующие гистотипы ПРЩЖ и агрессивные клиничко-патологические параметры, такие как метастазирование, чаще связаны со слияниями *RET* [1]. Распространенность мутаций *RET/PTC* и *BRAF V600E* зависит от возраста и этнической принадлежности. В то время как *RET/PTC* чаще встречается у детей европеоидной расы в возрасте до 15 лет, *BRAF V600E* чаще встречается у старшего латиноамериканского населения [67].

Точечные мутации в генах *RAS* (*HRAS*, *NRAS* и *KRAS*) обнаруживаются в 25% случаев ПРЩЖ, особенно при фолликулярном подтипе [80]. 12% случаев ПРЩЖ, включенных в когорту TCGA, содержали мутации *RAS* [63]. Заболеваемость отмечается ниже в детской возрастной группе ($< 10\%$). Чаще всего вовлекается кодон 61 гена *NRAS*, и, как и у взрослых, существует ассоциация с фолликулярным подтипом [1, 72]. A. Kumagai и соавт. обнаружили мутацию *RAS* в двух из 77 случаев (2,6%) ПРЩЖ у детей, подростков и молодых людей. Ни у одного из пациентов в возрасте до 15 лет не было идентифицировано данной мутации [81].

A.S. Alzahrani и соавт. также сообщили о низкой частоте мутации *RAS* (2,5%) у 79 пациентов с ПРЩЖ в возрасте до 18 лет [72]. N. Mitsutake и соавт. не обнаружили их ни в одном из исследованных 67 случаев ПРЩЖ [68].

Мутации промоторов *TERT C288T* и *C250T* встречаются в 10–20% случаев ДРЩЖ у взрослых [43]. Они присутствовали в 9,4% случаев когорты TCGA. Ни у одного из педиатрических пациентов не было выявлено данных мутаций [63]. В недавнем исследовании в Индии ни у одного из 98 пациентов не было выявлено мутаций промотора *TERT* [71]. В другом исследовании, основанном на оценке 81 спорадического случая ПРЩЖ у детей в Японии, мутации промотора *TERT* отсутствовали во всех случаях [65].

Используя NGS (*next generation sequencing* — секвенирование нового поколения), A.T. Franco и соавт. обнаружили мутацию *TERT C288T* в одном (фолликулярный подтип) из 29 случаев ПРЩЖ [82]. Другие авторы также отмечали низкую частоту встречаемости вышеуказанной мутации [73, 83]. Одно исследование из Китая продемонстрировало более высокую распространенность мутаций промотора *TERT*. J. Geng и соавт. выявили мутацию *TERT C228T* у 27% из 48 пациентов с ПРЩЖ. Молекулярные изменения значительно коррелировали с агрессивными клиничко-патологическими особенностями. Ни в одном из случаев исследователи не выявили мутацию *C250T* [84].

Дополнительные онкогенные мутации, ассоциированные с педиатрическими случаями ПРЩЖ, включают *PAX8/PPARG* и слияния *NTRK1* и *NTRK3*; однако данные ограничены. Используя диагностическую панель ThyGeNEXT (Interpace Diagnostics, PDI, Inc., Нью-Джерси, США) для обнаружения мутаций в генах *ALK*, *BRAF*, *GNAS*, *HRAS*, *KRAS*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RET* или *TERT* и 38 слитых транскриптов, включающих онкогены *ALK*, *BRAF*, *NTRK* или *RET*, A.T. Franco и соавт. обнаружили *STRN/ALK*, *ETV6/NTRK3*

и *PAX8/PPARG* у 6,9% (2/29) пациентов с ПРЩЖ [82]. Также имеются данные, что слияния *NTRK1/NTRK3* приводят к более агрессивному течению ПРЩЖ [85].

Из девяти детей с ПРЩЖ, включенных в когорту TCGA, *ETV6/NTRK3* была обнаружена у одного пациента, а *PAX8/PPARG* — ни у одного [63]. Перестройка *STRN/ALK*, несмотря на редкость, присутствует в 7% случаев ПРЩЖ у детей по сравнению с более низким зарегистрированным диапазоном 0–3% у взрослых [73]. Половина случаев (3/6), исследованных А.Т. Франсо и соавт., относились к фолликулярному подтипу, остальные — к классическому ($n = 2$) и диффузному склерозирующему ПРЩЖ ($n = 1$) [82]. Другие исследования также показали связь этих слияний с фолликулярным подтипом [1, 77].

Только в нескольких исследованиях изучалась роль мутаций *PIK3CA* в спорадических случаях ПРЩЖ. В одном исследовании они были обнаружены в 2 из 79 случаев ПРЩЖ с использованием прямого секвенирования [72]. В другом случае мутации *PIK3CA* сосуществовали с *BRAF V600E* или *NRAS Q61R* соответственно в двух случаях ПРЩЖ [72, 82]. Точно так же имеются ограниченные данные о роли мутаций *DICER1* в случаях ПРЩЖ у детей, при этом в одном исследовании из Кореи сообщалось о частоте встречаемости 7,6% [83].

Исследование роли молекулярных изменений в качестве прогностических биомаркеров при детском ПРЩЖ все еще находится в зачаточном состоянии. В недавнем исследовании изучались предикторы метастазов в шейные лимфатические узлы. В то время как у 68% пациентов, которым потребовалась шейная диссекция, были соматические мутации, только у 38% пациентов без метастазов в лимфатических узлах были обнаружены молекулярные изменения. Опираясь на это, авторы предположили, что статус генетической мутации является предиктором метастазов в лимфоузлы, и такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, если первоначально не требовалось проведения шейной диссекции [86].

Фолликулярный рак щитовидной железы

ФРЩЖ редко встречается в детской возрастной группе [87]. Опухоль, как правило, имеет больший размер и благоприятный клинический исход — в отличие от взрослых [88, 89]. В исследовании, проведенном в Японии, Y. Ito и соавт. наблюдали за 292 пациентами с минимально инвазивным и за 79 пациентами с широкоинвазивным ФРЩЖ в течение 127 (6–339) и 123 (3–332) мес соответственно. У пациентов моложе 20 лет реже наблюдался летальный исход независимо от рецидивирования опухоли [89].

Исследования с участием взрослых пациентов показали, что мутации *RAS* (10–57%) и слияние *PAX8/PPARG* (до 35–50%) играют ключевую роль в развитии ФРЩЖ [90–94]. Имеются ограниченные данные о молекулярном профиле ФРЩЖ у детей [14].

H.G. Vuong и соавт. исследовали когорту из 41 пациента в возрасте до 21 года. Мутации *NRAS* присутствовали у 12%, а слияние *PAX8/PPARG* — ни у одного пациента [88]. Исследования, проведенные на Западе, также обнаружили более низкую распространенность мутаций *RAS* (20–22%) и слияния *PAX8/PPARG* (0–20%). Однако исследования имели относительно небольшой размер выборки [67, 95].

А.Т. Франсо и соавт. использовали ThyGeNEXT для оценки 6 случаев ФРЩЖ у пациентов младше 18 лет. *HRAS G13R*, *HRAS Q61R* и *KRAS G12V* были обнаружены по одному в трех случаях (3/6; 50%). Мутации *GNAS* обнаружены в одном случае многоузлового зоба и двух случаях фолликулярной аденомы. В одном из последних двух случаев была обнаружена дополнительная транслокация *PAX8/*

PPARG. Третья фолликулярная аденома содержала мутацию *PTEN*, а *TERT C288T* была идентифицирована в случае диффузной гиперплазии. Примечательно, что мутации *RAS*, часто обнаруживаемые во взрослых доброкачественных узлах, отсутствовали среди исследованных случаев [82]. Используя NGS, L.Y. Ballester и соавт. обнаружили мутацию *CTNNB1* (β -катенин) p.S45P в одном и единственном случае ФРЩЖ [96]. Среди опухолей щитовидной железы о мутациях *CTNNB1* сообщалось в первую очередь в случаях ФРЩЖ с фиброматозной/фасцитоподобной/десмоидной стромой [97] и в случаях АРЩЖ как о позднем событии, связанном с прогрессированием рака [98]. Имеются ограниченные данные о роли β -катенина в развитии ФРЩЖ. Исследования клеточных культур показали, что активация β -катенина зависит от активности *PI3K/AKT*, пути, участвующего в формировании ФРЩЖ [99]. Другой молекулой сигнального пути Wnt/ β -catenin, которая была исследована при ФРЩЖ, является Wnt-5a, активатор неканонических путей Wnt. При сравнении с нормальной тканью щитовидной железы экспериментальные исследования выявили сверхэкспрессию Wnt-5a в клетках ФРЩЖ. Молекула способствует мезенхимально-эпителиальному переходу, индуцируя экспрессию *cadherin* и релокализацию β -катенина из ядер в мембрану [98, 100].

ФРЩЖ также был связан с мутациями гомолога фосфатазы и тензина, делетированного на 10-й хромосоме (*PTEN* — phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10), гена-супрессора опухоли, картированного в локусе 10q23.3. Гетерозиготная зародышевая мутация *PTEN* приводит к развитию аутосомно-доминантного заболевания — *PTEN*-ассоциированного синдрома гамартонных опухолей. У таких людей существует предрасположенность к развитию злокачественных новообразований в различных системах органов [43]. ПРЩЖ встречается примерно у 25% носителей мутации *PTEN* [101] и является одним из основных критериев для диагностики *PTEN*-ассоциированного синдрома гамартонных опухолей [102]. Рекомендуется, чтобы все дети с диагнозом ПРЩЖ прошли генетическое консультирование и тестирование на зародышевую мутацию *PTEN* [6]. A.S. Alzahrani и соавт. — единственные, кто изучал *PTEN* у детей со спорадическим ПРЩЖ и обнаружил мутацию экзона 5 (с.295G>A) у одного пациента (1,4%) [72].

DICER1 является еще одним геном, который недавно был описан как вовлеченный в патогенез детского ФРЩЖ. Зарегистрированная частота встречаемости колеблется от 25 до 53% [47, 49]. Важно отметить, что изменения *DICER1* связаны с макрофолликулярным подтипом ФРЩЖ [50]; следовательно, необходимо обследовать молодых пациентов с этим вариантом ФРЩЖ на наличие изменений *DICER1*.

Приведенная таблица суммирует различия в клинических, патоморфологических и молекулярных характеристиках ФРЩЖ у взрослых и детей.

Низкодифференцированный рак щитовидной железы

Имеются незначительные данные о детском НРЩЖ [7, 51, 68, 81]. N. Mitsutake и соавт. не обнаружили ни одной из исследованных драйверных мутаций, а именно *BRAF* (экзон 15), *H/K/NRAS* (кодоны 12, 13 и 61), *TERT* (C250T и C228T), *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *AKAP9/BRAF* и *ETV6* (экзоны 4 и 5) / *NTRK3* в единственном случае НРЩЖ, выявленном после аварии на АЭС «Фукусима-1» в Японии [68]. В другом исследовании, проведенном в Японии, оценивалось наличие мутации *BRAF V600E* и *RAS*, авторы обнаружили, что единственный включенный случай НРЩЖ содержит мутацию *BRAF V600E*. Эта опухоль была фокально иммуно-позитивной по CD15 и предполагала дедифференцировку от ПРЩЖ [81]. В исследовании, проведенном в Саудовской

Таблица. Клинические, патоморфологические и молекулярные характеристики ДРЩЖ у взрослых и детей
Table. Clinical, pathomorphological and molecular characteristics of DTC in adults and children

Характеристика	Взрослые	Источник	Дети	Источник
Клинические симптомы	Охриплость, кашель, дисфагия Узелки щитовидной железы, <5–10% которых являются зло- качественными	[14, 59]	Бессимптомное течение. Находка часто является случайной. Узелки встречаются редко, но в 22–26% являются злокачественными	[14, 59]
Метастазы в лимфоузлах	20–50%	[103]	40–90%	[103]
Отдаленные метастазы	2%	[104]	20–30%	[104–106]
Система классификации опухолей	Классификация АОКР TNM	[6]	Классификация АОКР TNM с систе- мой стратификации риска АТА*	[6]
5-летняя выживаемость	98,3%	[3]	99,7%	[3]
Многоочаговый ПРЩЖ	20%	[107]	65%	[6]
Гистопатологические подти- пы ПРЩЖ	Подтипы с высоким риском метастазирования встречаются реже (< 20%)	[108]	Классический ПРЩЖ — 20–50%. Подтипы с высоким риском (тон- коклеточный, диффузный склери- зирующий, солидный/трабекуляр- ный) — 15–40%	[14, 60, 61, 109]
Молекулярный профиль ПРЩЖ				
<i>BRAF</i> V600E	30–90%	[107]	0–63% (спорадический) 0–70% (после облучения)	[14, 73]
Слияния генов <i>BRAF</i>	< 3%	[63, 73]	0–20% (спорадический) 0–11% (после облучения)	[14, 73]
Слияния генов <i>RET</i>	5–35%	[107]	22–65% (спорадический) 33–77% (после облучения)	[62, 73]
<i>H-/K-/N-RAS</i>	0–35%	[107]	< 10%	[1, 72]
Мутации промотора <i>TERT</i> (C250T, C228T)	5–25%	[107]	0–27%	[73, 83]
<i>NTRK</i>	1–5%	[73]	0–20% (спорадический) 1–15% (после облучения)	[73, 77]
<i>PAX8/PPARG</i>	0–5%	[73]	0–9% (спорадический) 4% (после облучения)	[73]
<i>DICER1</i>	~4% **	[110]	7,6%	[83]
Слияния генов <i>ALK</i>	0–3%	[73]	0–7% (спорадический) 1–7% (после облучения)	[73]
Молекулярный профиль ФРЩЖ				
<i>H-/K-/N-RAS</i>	10–57%	[90, 91, 93, 94]	0–50%	[14, 82, 88]
<i>PAX8/PPARG</i>	35–50%	[90, 92–94]	0–20%	[67, 88, 95]
Мутации гена <i>PTEN</i>	< 1%	[63]	< 2% (спорадический) 25% (носители мутантного гена <i>PTEN</i>)	[72, 101]
<i>DICER1</i>	1%	[47]	25–53%***	[47, 49]

Примечание. АОКР — Американский объединенный комитет по раку; TNM — tumor, nodus, metastasis; АТА — Американская тиреоидологическая ассоциация; ПРЩЖ — папиллярный рак щитовидной железы; <*> — для ПРЩЖ; <***> — 85,7% зародышевой линии; <****> — 50% зародышевой линии [49].

Note. AJCC — American Joint Committee on Cancer; TNM — tumor, nodus, metastasis; АТА — American Thyroid Association; PTC — papillary thyroid cancer; <*> — for PTC; <***> — 85,7% of germ line; <****> — 50% of germ line.

Аравии, секвенирование по Сенгеру не выявило мутаций промотора *BRAF* V600E и *TERT* в единственном случае педиатрического НРЩЖ, исследованного как часть смешанной когорты детского рака щитовидной железы [7].

Интересно, что вместо этих известных драйверных мутаций R.D. Chernock и соавт. описали высокую распространенность (83%; 5/6) мутаций *DICER1*. Дополнительные мутации были обнаружены в генах *ATM*, *CDC73*, *TP53*, *MAP2K2*, *RBM10*, *ARID1A*, *FLT3* и *EGFR*. Ни в одном из случаев не было изменений *BRAF*, *RAS*, *TERT* или *RET/PTC* [51].

Медулярный рак щитовидной железы

МРЩЖ редко встречается у детей, годовая заболеваемость — 0,03 на 100 тыс. [57]. В отличие от взрослых,

у детей чаще встречаются локализованное заболевание (70% против 52%), поражение регионарных лимфатических узлов (48% против 31%) и более высокая 10-летняя выживаемость (80% против 96%) [111]. В то время как большинство (65–75%) случаев у взрослых являются спорадическими, у детей МРЩЖ обычно возникает как часть аутосомно-доминантных синдромов, связанных с мутациями зародышевой линии с усилением функции в протоонкогене *RET* [18, 57]. Наиболее частым является синдром МЭН 2А (синдром Сиппла). Он обладает высокой пенетрантностью и обычно проявляется в возрасте до шести лет. Мутации включают внеклеточную богатую цистеином область рецептора тирозинкиназы *RET*, обычно в экзоне 10 (кодона 609, 611, 618 или 620) или экзоне 11 (кодон 634).

Двусторонние феохромоцитомы и гиперпаратиреоз являются другими общими признаками этого синдрома [57, 112]. Пациенты с синдромом МЭН 2В также предрасположены к развитию МРЩЖ и феохромоцитомы. У них также могут развиваться желудочно-кишечные ганглионевромы, невромы слизистой оболочки полости рта и конъюнктивы и марфановидный габитус. Мутация, обычно Met918Thr в экзоне 16, происходит во внутриклеточном домене рецептора с тирозинкиназной активностью, что приводит к независимой от лиганда каталитической активности. Мутация может быть либо наследственной (25%), либо возникать *de novo* (75%) [59, 113, 114]. У пациентов с МЭН 2В МРЩЖ развивается очень рано, в течение первого года жизни, и средняя продолжительность жизни составляет около 21 года [112]. Следовательно, профилактическая тиреоидэктомия рекомендуется на первом году жизни [57, 114].

Семейный МРЩЖ содержит мутации, сходные с МЭН 2А, вовлекающие либо внеклеточный, либо внутриклеточный домен рецепторов с тирозинкиназной активностью. МРЩЖ обычно является единственным клиническим проявлением. Опухоль также менее агрессивна и проявляется на втором или третьем десятилетии жизни [57].

Пациенты с МЭН 2В, имеющие мутацию в кодоне RET M918T, имеют самый высокий риск развития МРЩЖ и должны быть подвергнуты профилактической тиреоидэктомии в течение первых нескольких месяцев до одного года. В категорию высокого риска входят пациенты с мутациями в кодонах A883F или C634 гена *RET*. Они должны пройти тиреоидэктомию к 5-летнему возрасту; время и объем операции зависят от уровня кальцитонина в сыворотке. Остальные мутации имеют умеренный риск развития МРЩЖ. Детям из категории умеренного риска тиреоидэктомия может быть выполнена либо при повышении уровня кальцитонина в сыворотке, либо раньше по желанию родителей [114].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что Азия является крупнейшим «источником» новых случаев рака щитовидной железы у детей, работы о молекулярных исследованиях, проводимых в азиатских странах, ограничены; большая часть публикуемой литературы — с Запада. Вместо точечных мутаций *BRAF* и *RAS*, характерных для взрослых, независимо от радиационного статуса, у детей чаще встречаются хромосомные перестройки. Рearranжировка генов *RET/PTC* является наиболее распространенной, за ней следуют слияния *BRAF*. Мутации промотора *TERT*, которые являются маркерами агрессивного течения заболевания у взрослых, у детей встречаются редко. Предварительно мутации *DICER1*, по-видимому, играют ключевую роль в возникновении педиатрических случаев ФРЩЖ и ПРЩЖ. МРЩЖ у детей требует оценки, чтобы исключить синдром МЭН 2-го типа. Опухоли, происходящие из фолликулярных клеток, отличные от МРЩЖ, редко являются семейными случаями. Из-за редкости РЩЖ у детей его молекулярные особенности в детской популяции все еще остаются актуальной темой для дальнейших исследований. Стоимость и доступность высокопроизводительных методов, особенно в развивающихся странах, являются ограничивающими факторами. Понимание применимости молекулярных характеристик опухолей для диагностики, прогнозирования и терапии требует дальнейших исследований с использованием чувствительных и высокоэффективных молекулярных методов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.К. Баева — концепция и дизайн исследования, написание текста.

Н.С. Киселева — концепция и дизайн исследования, написание текста.

Э.Э. Бикташева — сбор материала, написание текста.

А.Р. Газизова — написание текста, сбор материала.

М.И. Фимина — анализ данных, сбор материала.

И.И. Ахметова — написание текста, редактирование.

А.Э. Казакова — сбор материала, написание текста.

К.Д. Ядренкин — написание текста, сбор и анализ данных.

Д.А. Даутова — сбор и анализ данных, редактирование.

А.Д. Гришников — сбор и анализ данных, редактирование.

Э.Д. Гайсина — сбор и анализ данных, редактирование.

И.А. Галиаскарова — сбор материала, написание текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Oksana K. Baeva — concept and design of the study, writing.

Natalya S. Kiseleva — the concept and design of the study, writing.

Elina E. Biktasheva — collecting material, writing.

Liliya R. Gazizova — writing, collecting material.

Margarita I. Fimina — data analysis, material collection.

Ilyuz A. I. Akhmetova — writing, editing.

Anastasiya E. Kazakova — collecting material, writing.

Kirill D. Yadrenkin — writing, collecting and analyzing data.

Darya A. Dautova — data collection and analysis, editing.

Anastasiya D. Grishnikova — data collection and analysis, editing.

Elvira D. Gaisina — data collection and analysis, editing.

Irina A. Galiaskarova — collecting material, writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared

ORCID

О.К. Баева

<https://doi.org/0000-0001-7023-7423>

Н.С. Киселева

<https://doi.org/0000-0001-9802-4745>

Э.Э. Бикташева

<https://doi.org/0000-0003-0435-727X>

А.Р. Газизова

<https://doi.org/0000-0001-5689-5489>

М.И. Фимина

<https://doi.org/0000-0003-1340-9537>

И.И. Ахметова

<https://doi.org/0000-0002-6776-0106>

А.Э. Казакова

<https://doi.org/0000-0003-4216-3687>

К.Д. Ядренкин

<https://doi.org/0000-0003-0694-2421>

Д.А. Даутова

<https://doi.org/0000-0002-2638-4386>

А.Д. Гришников

<https://doi.org/0000-0001-8100-9952>

Э.Д. Гайсина

<https://doi.org/0000-0002-9939-9159>

И.А. Галиаскарова

<https://doi.org/0000-0003-2532-0978>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bauer AJ. Molecular Genetics of Thyroid Cancer in Children and Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(2):389–403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.014>
2. Rossi ED, Pantanowitz L, Hornick JL. A worldwide journey of thyroid cancer incidence centred on tumour histology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(4):193–194. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00049-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00049-8)
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2018*. National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2021. Available online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018. Accessed on August 23, 2023.
4. Chan CM, Young J, Prager J, Travers S. Pediatric Thyroid Cancer. *Adv Pediatr*. 2017;64(1):171–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2017.03.007>
5. *Adolescent Health*. Available online: <https://www.who.int/southeastasia/health-topics/adolescent-health>. Accessed on August 23, 2023.
6. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716–759. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460>
7. Alzahrani AS, Qasem E, Murugan AK, et al. Uncommon TERT Promoter Mutations in Pediatric Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(2):235–241. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0510>
8. Hardin AP, Hackell JM. Age Limit of Pediatrics. *Pediatrics*. 2017;140(3): e20172151. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2151>
9. Buryk MA, Simons JP, Picarsic J, et al. Can malignant thyroid nodules be distinguished from benign thyroid nodules in children and adolescents by clinical characteristics? A review of 89 pediatric patients with thyroid nodules. *Thyroid*. 2015;25(4):392–400. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0312>
10. Decaussin-Petrucci M, Deladoëy J, Hafdi-Nejjari Z, et al. Expression of CD133 in differentiated thyroid cancer of young patients. *J Clin Pathol*. 2015;68(6):434–440. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202625>
11. Espadinha C, Santos JR, Sobrinho LG, Bugalho MJ. Expression of iodine metabolism genes in human thyroid tissues: evidence for age and BRAFV600E mutation dependency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(4):629–635. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03376.x>
12. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012;120(5):342–350. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.21199>
13. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Cutoff Age Between Pediatric and Adult Thyroid Differentiated Cancer: Is 18 Years Old Appropriate? *Thyroid*. 2022;32(2):145–152. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0255>
14. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):723. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10090723>
15. Cherella CE, Angell TE, Richman DM, et al. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults. *Thyroid*. 2019;29(8):1097–1104. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0728>
16. Qian ZJ, Jin MC, Meister KD, Megwalu UC. Pediatric Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States, 1973–2013. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(7):617–623. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0898>
17. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):773–803. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.1.00880>
18. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res*. 2009;156(1):167–172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.03.098>
19. Demidchik YE, Saenko VA, Yamashita S. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present. *Arch Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(5):748–762. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000500012>
20. Cancer Today. In: *International Agency of Research of Cancer*. Official website. 2023. Available online: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_populati on=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=32&type=0&statistic=5&prevalence=0&populati on_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=3&nb_items=7&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_ other=1&half_pie=0&donut=0. Accessed on August 23, 2023.
21. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines. *Semin Nucl Med*. 2016;46(2):147–164. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2015.10.006>
22. Nikiforov YE, Nikiforova M, Fagin JA. Prevalence of minisatellite and microsatellite instability in radiation-induced post-Chernobyl pediatric thyroid carcinomas. *Oncogene*. 1998;17(15):1983–1988. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202120>
23. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2):427–453. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.1.00882>
24. Nikiforov Y, Gnapp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(1):9–14. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.1.8550800>
25. Иванов В.К., Горский А.И., Полькин В.В. и др. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы населения России: основные факторы риска // *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. — 2022. — Т. 31. — № 4. — С. 6–20. — doi: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-4-6-20> [Ivanov VK, Gorsky AI, Polkin VV, et al. The dynamics of the incidence of thyroid cancer in the Russian population: the main risk factors. *Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register)*. 2022;31(4):6–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-4-6-20>]
26. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res*. 1997;57(9):1690–1694.
27. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, et al. The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1170–1175. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6472>
28. Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res*. 2000;6(3):1093–1103.
29. Якушина В.Д., Лернер Л.В., Казубская Т.П. и др. Молекулярно-генетическая структура фолликулярно-клеточного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2016. — Т. 12. — № 2. — С. 55–64. — doi: <https://doi.org/10.14341/ket2016255-64> [Yakushina VD, Lerner LV, Kazubskaya TP, et al. Molecular genetics of follicular cell thyroid carcinoma. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016;12(2):55–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/ket2016255-64>]
30. Iyama K, Matsuse M, Mitsutake N, et al. Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPFIBP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima. *Thyroid*. 2017;27(6):811–818. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0673>
31. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, et al. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2409–2414. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1309>
32. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, et al. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):458–463. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5443>
33. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1998;8(3):197–202. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.197>
34. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery*. 1999;126(6):1070–1077. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2099.101431>
35. Corrias A, Cassio A, Weber G, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):526–531. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.6.526>

36. Sur ML, Gaga R, Lazăr C, et al. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis—a review of the literature between 2000 and 2020. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(12):1511–1517. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0383>
37. Ren PY, Liu J, Xue S, Chen G. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: The clinicopathological features and the coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Asian J Surg.* 2019;42(1):112–119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.10.006>
38. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, et al. Hashimoto's Disease and Thyroid Cancer in Children: Are They Associated? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:565. doi: [10.3389/fendo.2018.00565](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00565)
39. Subhi O, Schulten HJ, Bagatian N, et al. Genetic relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234566. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234566>
40. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res.* 2015;8:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13044-015-0020-8>
41. Drozd V, Branovan DI, Reiners C. Increasing Incidence of Thyroid Carcinoma: Risk Factors and Seeking Approaches for Primary Prevention. *Int J Thyroidol.* 2020;13(2):95–110. doi: <https://doi.org/10.11106/ijt.2020.13.2.95>
42. Kumar A, Bal CS. Differentiated thyroid cancer. *Indian J Pediatr.* 2003;70(9):707–713. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02724312>
43. Сердюкова О.С., Титов С.Е., Малахина Е.С., Рымар О.Д. МикроРНК — перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2018. — Т. 14. — № 3. — С. 140–148. — doi: <https://doi.org/10.14341/ket9774> [Serdyukova OS, Titov SE, Malakhina ES, Rymar OD. MicroRNAs — promising molecular markers for detecting cancer in thyroid nodules. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018;14(3):140–148. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/ket9774>]
44. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol.* 2011;24(2):19–33. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.147>
45. Giannelli SM, McPhaul L, Nakamoto J, Gianoukakis AG. Familial adenomatous polyposis-associated, cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma harboring a K-RAS mutation: case presentation and review of molecular mechanisms. *Thyroid.* 2014;24(7):1184–1189. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0589>
46. Richards ML. Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid.* 2010;20(7):707–713. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1641>
47. Bae JS, Jung SH, Hirokawa M, et al. High Prevalence of DICER1 Mutations and Low Frequency of Gene Fusions in Pediatric Follicular-Patterned Tumors of the Thyroid. *Endocr Pathol.* 2021;32(3):336–346. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09688-9>
48. Wasserman JD, Sabbaghian N, Fahiminiya S, et al. DICER1 Mutations Are Frequent in Adolescent-Onset Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):2009–2015. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02698>
49. Lee YA, Im SW, Jung KC, et al. Predominant DICER1 Pathogenic Variants in Pediatric Follicular Thyroid Carcinomas. *Thyroid.* 2020;30(8):1120–1131. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0233>
50. Juhlin CC, Stenman A, Zedenius J. Macrofollicular variant follicular thyroid tumors are DICER1 mutated and exhibit distinct histological features. *Histopathology.* 2021;79(4):661–666. doi: <https://doi.org/10.1111/his.14416>
51. Chernock RD, Rivera B, Borrelli N, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a distinct entity characterized by DICER1 mutations. *Mod Pathol.* 2020;33(7):1264–1274. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0458-7>
52. Rooper LM, Bynum JP, Miller KP, et al. Recurrent DICER1 Hotspot Mutations in Malignant Thyroid Gland Teratomas: Molecular Characterization and Proposal for a Separate Classification. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(6):826–833. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001430>
53. Nosé V. DICER1 gene alterations in thyroid diseases. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(10):688–689. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.22327>
54. Durieux E, Descotes F, Mauduit C, et al. The co-occurrence of an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with a thyroid carcinoma is highly suggestive of a DICER1 syndrome. *Virchows Arch.* 2016;468(5):631–636. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1922-0>
55. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):943–950. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01435-x>
56. LiVolsi VA, Baraban E, Baloch ZW. Familial thyroid carcinoma: The road less traveled in thyroid pathology — An update. *Diagn Histopathol.* 2017;8(23):366–377. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2017.06.004>
57. Starenki D, Park JI. Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma. *J Pediatr Oncol.* 2015;3(2):29–37. doi: <https://doi.org/10.14205/2309-3021.2015.03.02.1>
58. Rossi ED, Mehrotra S, Kilic AI, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in the pediatric age group. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(1):27–35. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.21933>
59. Massimino M, Evans DB, Podda M, et al. Thyroid cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(8):e27025. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.27025>
60. Collini P, Mattavelli F, Pellegrinelli A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: Morphologic subtypes, biologic behavior and prognosis: a clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(11):1420–1426. doi: <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213264.07597.9a>
61. Onder S, Ozturk Sari S, Yegen G, et al. Classic Architecture with Multicentricity and Local Recurrence, and Absence of TERT Promoter Mutations are Correlates of BRAF (V600E) Harboring Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas. *Endocr Pathol.* 2016;27(2):153–161. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-016-9420-0>
62. Cordioli MI, Moraes L, Cury AN, Cerutti JM. Are we really at the dawn of understanding sporadic pediatric thyroid carcinoma? *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(6):R311–R324. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0381>
63. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–690. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>
64. Mitsutake N, Saenko V. Molecular pathogenesis of pediatric thyroid carcinoma. *J Radiat Res.* 2021;62(1):71–77. doi: <https://doi.org/10.1093/jrr/rraa096>
65. Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, et al. Frequent BRAFV600E and Absence of TERT Promoter Mutations Characterize Sporadic Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas in Japan. *Endocr Pathol.* 2017;28(2):103–111. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9470-y>
66. Henke LE, Perkins SM, Pfeifer JD, et al. BRAF V600E mutational status in pediatric thyroid cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1168–1172. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.24935>
67. Nikita ME, Jiang W, Cheng SM, et al. Mutational Analysis in Pediatric Thyroid Cancer and Correlations with Age, Ethnicity, and Clinical Presentation. *Thyroid.* 2016;26(2):227–234. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0401>
68. Mitsutake N, Fukushima T, Matsuse M, et al. BRAF(V600E) mutation is highly prevalent in thyroid carcinomas in the young population in Fukushima: a different oncogenic profile from Chernobyl. *Sci Rep.* 2015;5:16976. doi: <https://doi.org/10.1038/srep16976>
69. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
70. Galuppini F, Vianello F, Censi S, et al. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Genetic and Clinical Scenario. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:552. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00552>
71. Chakraborty D, Shakya S, Ballal S, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations in paediatric and young adult papillary thyroid cancer and clinicopathological correlation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(11):1465–1474. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0174>
72. Alzahrani AS, Murugan AK, Qasem E, et al. Single Point Mutations in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2017;27(2):189–196. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0339>

73. Rangel-Pozzo A, Sisdelli L, Cordioli MIV, et al. Genetic Landscape of Papillary Thyroid Carcinoma and Nuclear Architecture: An Overview Comparing Pediatric and Adult Populations. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3146. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12113146>
74. Cordioli MI, Moraes L, Carvalheira G, et al. AGK-BRAF gene fusion is a recurrent event in sporadic pediatric thyroid carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(7):1535–1541. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.698>
75. Sisdelli L, Cordioli MICV, Vaisman F, et al. AGK-BRAF is associated with distant metastasis and younger age in pediatric papillary thyroid carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(7): e27707. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.27707>
76. Cordioli MI, Moraes L, Bastos AU, et al. Fusion Oncogenes Are the Main Genetic Events Found in Sporadic Papillary Thyroid Carcinomas from Children. *Thyroid*. 2017;27(2):182–188. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0387>
77. Pekova B, Sykora V, Dvorakova S, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET Fusions in a Large Cohort of Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid*. 2020;30(12):1771–1780. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0802>
78. Efanov AA, Brenner AV, Bogdanova TI, et al. Investigation of the Relationship Between Radiation Dose and Gene Mutations and Fusions in Post-Chernobyl Thyroid Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4):371–378. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx209>
79. Rosenbaum E, Hosler G, Zahurak M, et al. Mutational activation of BRAF is not a major event in sporadic childhood papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2005;18(7):898–902. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800252>
80. Marotta V, Bifulco M, Vitale M. Significance of RAS Mutations in Thyroid Benign Nodules and Non-Medullary Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3785. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13153785>
81. Kumagai A, Namba H, Saenko VA, et al. Low frequency of BRAFT1796A mutations in childhood thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4280–4284. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0172>
82. Franco AT, Labourier E, Abordepey KK, et al. miRNA expression can classify pediatric thyroid lesions and increases the diagnostic yield of mutation testing. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(6):e28276. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.28276>
83. Lee YA, Lee H, Im SW, et al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. *J Clin Invest*. 2021;131(18):e144847. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI144847>
84. Geng J, Liu Y, Guo Y, et al. Correlation between TERT C228T and clinic-pathological features in pediatric papillary thyroid carcinoma. *Sci China Life Sci*. 2019;62(12):1563–1571. doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9546-5>
85. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016;122(7):1097–1107. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.29887>
86. Propst EJ, Wasserman JD, Gorodensky J, et al. Patterns and Predictors of Metastatic Spread to the Neck in Pediatric Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope*. 2021;131(3): E1002–E1009. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.28937>
87. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, et al. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980–2009. *Thyroid*. 2013;23(8):1015–1021. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0356>
88. Vuong HG, Kondo T, Oishi N, et al. Paediatric follicular thyroid carcinoma – indolent cancer with low prevalence of RAS mutations and absence of PAX8-PPARG fusion in a Japanese population. *Histopathology*. 2017;71(5):760–768. doi: <https://doi.org/10.1111/his.13285>
89. Ito Y, Miyauchi A, Tomoda C, et al. Prognostic significance of patient age in minimally and widely invasive follicular thyroid carcinoma: investigation of three age groups. *Endocr J*. 2014;61(3):265–271. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0512>
90. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2318–2326. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021907>
91. 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):683–689. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0261>
92. Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM, et al. PAX8-PPARG gamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(8):1016–1023. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-200208000-00006>
93. Yoo SK, Lee S, Kim SJ, et al. Comprehensive Analysis of the Transcriptional and Mutational Landscape of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. *PLoS Genet*. 2016;12(8):e1006239. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006239>
94. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569–580. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.142>
95. Mostoufi-Moab S, Labourier E, Sullivan L, et al. Molecular Testing for Oncogenic Gene Alterations in Pediatric Thyroid Lesions. *Thyroid*. 2018;28(1):60–67. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0059>
96. Ballester LY, Sarabia SF, Sayeed H, et al. Integrating Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Children with Thyroid Lesions. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19(2):94–100. doi: <https://doi.org/10.2350/15-05-1638-OA-1>
97. Suster D, Michal M, Nishino M, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent myofibroblastic stromal component: clinicopathologic, immunohistochemical and next-generation sequencing study of seven cases. *Mod Pathol*. 2020;33(9):1702–1711. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0539-7>
98. Sastre-Perona A, Santisteban P. Role of the wnt pathway in thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:31. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00031>
99. Sastre-Perona A, Riesco-Eizaguirre G, Zaballos MA, Santisteban P. β -catenin signaling is required for RAS-driven thyroid cancer through PI3K activation. *Oncotarget*. 2016;7(31):49435–49449. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10356>
100. Kremenevskaja N, von Wasielewski R, Rao AS, et al. Wnt-5a has tumor suppressor activity in thyroid carcinoma. *Oncogene*. 2005;24(13):2144–2154. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208370>
101. Ngeow J, Mester J, Rybicki LA, et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12): E2063–E2071. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1616>
102. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1607–1616. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djt277>
103. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev*. 2011;32(6):798–826. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2011-0011>
104. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(2):180–187. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000257>
105. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4386–4394. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.059>
106. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. Ali SZ, Cibas ES, eds. 2nd ed. Springer; Cham, Switzerland: 2018.
107. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organ*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. pp. 65–143.
108. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol*. 2011;24(2):1–9. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.129>
109. Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. *Thyroid*. 2009;19(11):1225–1231. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0073>
110. Canberk S, Ferreira JC, Pereira L, et al. Analyzing the Role of DICER1 Germline Variations in Papillary Thyroid Carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2021;9(6):296–303. doi: <https://doi.org/10.1159/000509183>
111. Zhao Z, Yin XD, Zhang XH, et al. Comparison of pediatric and adult medullary thyroid carcinoma based on SEER program. *Sci Rep*. 2020;10(1):13310. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70439-7>

112. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview. *Genet Med*. 2011;13(9):755–764. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318216cc6d>

113. Carlson KM, Dou S, Chi D, et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad*

Sci U S A. 1994;91(4):1579–1583. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.4.1579>

114. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Баева Оксана Константиновна [*Oksana K. Baeva*, MD]; **адрес:** 344022, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, д. 119 [**address:** 119, Suvorova Str., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation]; **телефон:** +7 (927) 314-98-33; **e-mail:** olofb@list.ru

Киселева Наталья Сергеевна, ординатор [*Natalya S. Kiseleva*, resident]; **e-mail:** nata@mail.ru

Бикташева Элина Эдуардовна, ординатор [*Elina E. Biktasheva*, resident]; **e-mail:** elina@mail.ru

Газизова Лилия Раиловна, ординатор [*Liliya R. Gazizova*, resident]; **e-mail:** liliya.g@mail.ru

Фимина Маргарита Ивановна, студентка [*Margarita I. Fimina*, student]; **e-mail:** margo@gmail.com

Ахметова Илюза Ирековна, ординатор [*Ilyuza I. Akhmetova*, resident]; **e-mail:** akhmetovai@bk.ru

Казакова Анастасия Эдуардовна, ординатор [*Anastasiya E. Kazakova*, resident]; **e-mail:** kazakova111197@yandex.ru

Ядренкин Кирилл Дмитриевич, ординатор [*Kirill D. Yadrenkin*, resident]; **e-mail:** yadrenkink@mail.ru

Даутова Дарья Адусовна, ординатор [*Darya A. Dautova*, resident]; **e-mail:** yagafaromad@gmail.com

Гришникова Анастасия Дмитриевна, ординатор [*Anastasiya D. Grishnikova*, resident]; **e-mail:** nastena@mail.ru

Гайсина Эльвира Димовна, студентка [*Elvira D. Gaisina*, student]; **e-mail:** gaisinae@yandex.ru

Галиаскарова Илина Адисовна, студентка [*Ilina A. Galiaskarova*, student]; **e-mail:** galiaskarova@bk.ru