

<https://doi.org/10.17116/patol20198101146>

Гистологическая и молекулярно-генетическая характеристика клинически агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы

А.В. БОГОЛЮБОВА^{1,2}, А.Ю. АБРОСИМОВ^{3,4}, Л.С. СЕЛИВАНОВА³, П.В. БЕЛОУСОВ^{1,4}

¹ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия;

²биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Национальный исследовательский технологический университет «Московский институт стали и сплавов», Москва, Россия

Папиллярный рак является наиболее часто диагностируемой формой высокодифференцированного рака щитовидной железы и, как правило, характеризуется благоприятным прогнозом. Однако ряд сравнительно редко встречающихся вариантов данной опухоли, таких как папиллярный рак из высоких клеток, папиллярный рак из столбчатых клеток, диффузно-склерозирующий вариант и недавно описанный рак из клеток типа «сапожных гвоздей», характеризуются менее благоприятным клиническим течением, высокой частотой отдаленного метастазирования и относительно низким уровнем общей и безрецидивной выживаемости. В связи с этим данные варианты важно распознавать на этапе первичного морфологического исследования. В настоящем обзоре литературы рассмотрены морфологические, клинические и молекулярно-генетические особенности вышеперечисленных прогностически неблагоприятных вариантов папиллярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, агрессивное течение, BRAF мутация, мутация в гене TERT промотора.

Histopathological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid carcinoma

A.V. BOGOLYUBOVA^{1,2}, A.YU. ABROSIMOV^{3,4}, L.S. SELIVANOVA³, P.V. BELOUSOV^{1,4}

¹V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴National Research Technological University «Moscow Institute of Steel and Alloys», Moscow, Russia

Papillary carcinoma is the most commonly diagnosed form of well-differentiated thyroid cancer that is generally characterized by a favorable prognosis. However, a number of relatively rare variants of this tumor, such as papillary carcinoma of high cells, papillary carcinoma of columnar cells, a diffuse sclerosing variant and recently described cancer of shoe nail cell type, are characterized by a less favorable clinical course, a high frequency of distant metastasis, and relatively low overall and relapse-free survival rates. In this connection, it is important to recognize these options at the stage of a primary morphological study. This review of the literature considers the morphological, clinical and molecular genetic features of the above variants of papillary thyroid carcinoma.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, aggressive course, BRAF mutation, TERT gene promoter mutation.

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) — наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль. Она составляет около 60—90% всех злокачественных новообразований из фолликулярного эпителия [1]. После недавнего введения диагностической категории «неинвазивная фолликулярная опухоль щитовидной железы с ядрами папиллярного типа» (NIFTP — non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear feature) данная оценка будет, по-видимому, несколько скорректирована. Несмотря на высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ПРЩЖ, они могут существенно варьировать в зависимости от конкретного гистологиче-

ского варианта. Данный обзор литературы посвящен особенностям гистологической картины и молекулярной генетики прогностически неблагоприятных вариантов ПРЩЖ, а именно ПРЩЖ из высоких клеток, ПРЩЖ из столбчатых клеток, ПРЩЖ из клеток типа «сапожных гвоздей» (hobnail variant), а также диффузно-склерозирующего варианта ПРЩЖ.

Боголюбова Аполлинария Васильевна —
e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>,

Абросимов Александр Юрьевич — <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>

Селиванова Лилия Сергеевна — <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

Белосов Павел Владимирович — <https://orcid.org/0000-0002-8216-517X>

Гистологическая характеристика клинически агрессивных вариантов ПРЩЖ

ПРЩЖ из высоких клеток (*tall cell variant*)

ПРЩЖ из высоких клеток диагностируют в 3—19% случаев ПРЩЖ [2]. Клетки этого гистологического варианта демонстрируют обильную эозинофильную цитоплазму и четкие очертания, а их длина в 2—3 раза превышает ширину (см. рисунок, а). Для ПРЩЖ из высоких клеток характерна особенно яркая выраженность типичных ядерных изменений, таких как борозды и псевдовключения; иногда наличие множественных включений в одном ядре создает так называемую картину «мыльных пузырей» (см. рисунок, б). Параллельное расположение клеток, выстилающих сосочковые и удлиненные фолликулярные структуры, создает так называемую картину трамвайных путей («tram-track» sign, см. рисунок, а), что при малом увеличении может напоминать трабекулярную архитектуру [3].

ПРЩЖ из высоких клеток встречается у женщин чаще, чем у мужчин, однако соотношение женщин к мужчинам несколько ниже, чем в случае классического ПРЩЖ (2,9 против 4,1 соответственно [4]). Средний возраст пациентов с ПРЩЖ из высоких клеток несколько больше, чем таковых с классическим ПРЩЖ (50,1 против 45,7). В работе X. Wang и соавт. [4] проведен анализ исследований, посвященных клиническим особенностям ПРЩЖ из высоких клеток, и показано, что средние показатели частот мультифокального поражения, экстракритериоидного распространения, поражения регионарных лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов составляли 45,7, 63,9, 59,3 и 8,6% для ПРЩЖ из высоких клеток и 32,7, 33,5, 33,7 и 3,0% для классического ПРЩЖ соответственно. По данным R. Ghossein и V. Livolsi [5], ПРЩЖ из высоких клеток имеет менее благоприятный прогноз, чем классический ПРЩЖ, вне зависимости от наличия экстракритериоидного распространения. Следует особо отметить, что этот вариант ПРЩЖ составляет значительную часть (до 20%) опухолей щитовидной железы, резистентных к радиойодтера-

пии [5]. В таблице приведены основные клинико-патологические характеристики ПРЩЖ из высоких, столбчатых и клеток типа «сапожных гвоздей», а также диффузно-склерозирующего варианта на основании данных литературы.

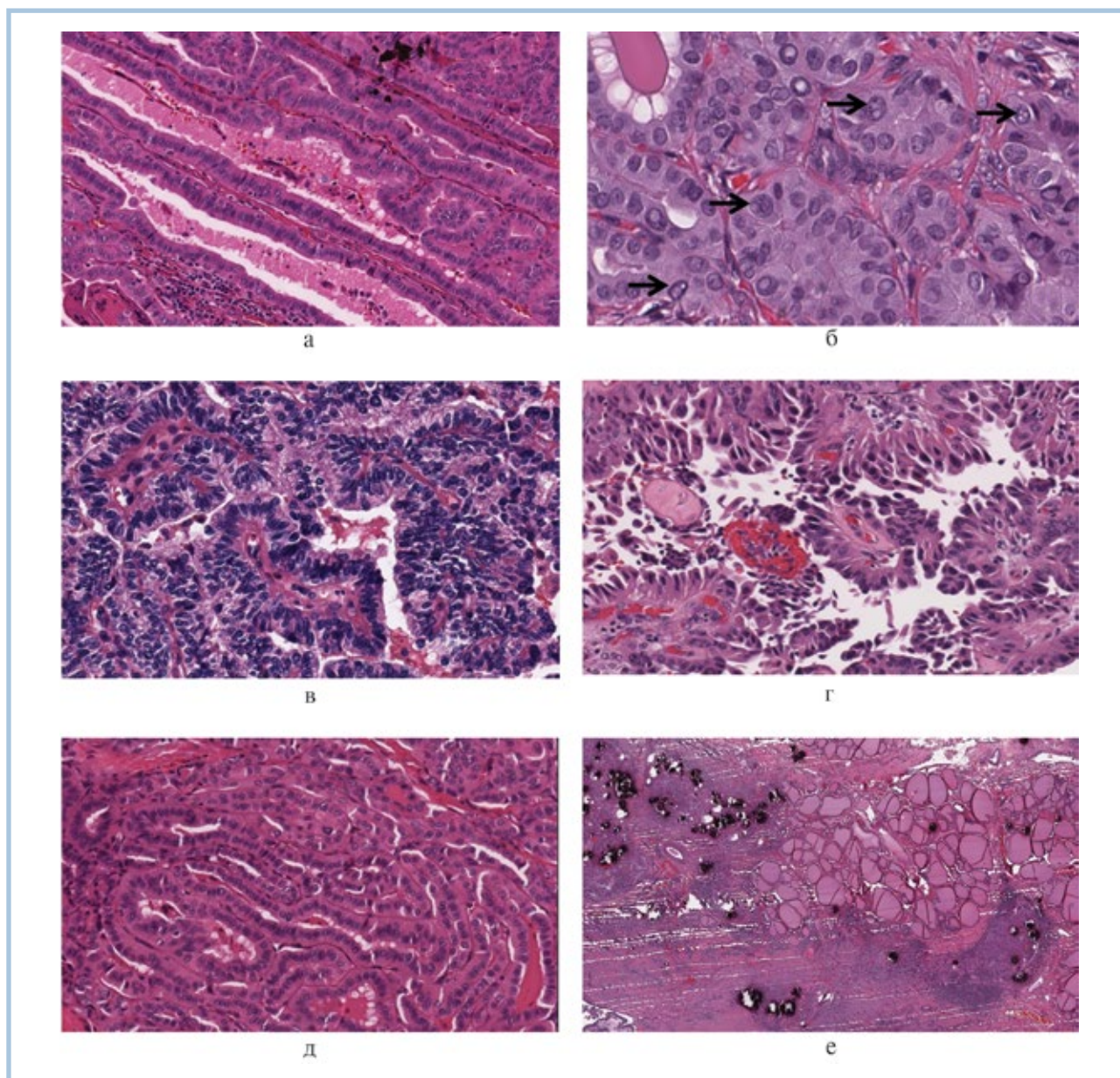
Поскольку фокальный компонент из высоких клеток встречается чаще, чем одноименный вариант, одним из острых вопросов является процент высоких клеток, при достижении которого опухоль следует относить к гистологическому варианту ПРЩЖ из высоких клеток. Разными авторами было предложено, что для выделения варианта ПРЩЖ из высоких клеток в отдельный вариант папиллярного рака высококлеточный компонент должен составлять от 10 до 75% опухоли. Согласно классификации ВОЗ 2017 г. [1], данное пороговое значение составляет 30%; эту же цифру приводят и W. Hawk и J. Hazard [6], впервые описавшие данный гистологический вариант в 1976 г.

Пороговое значение в 30% обосновано в исследовании I. Ganly и соавт. [7], в котором 453 пациента были разделены на три группы по степени выраженности высококлеточного компонента (менее 30, 30—49, 50% опухоли и более). Показано, что оптимальным является порог в 30%, поскольку группы пациентов, у которых процент высоких клеток в опухолях составлял 30—49 и 50 и более, не различались по показателям 10-летней болезнеспецифической выживаемости и 10-летней выживаемости без возникновения отдаленных метастазов. Кроме того, в опухолях 4 из 6 пациентов из группы с более 30% высоких клеток, умерших от рецидива заболевания, отмечали гистологические признаки снижения дифференцировки вплоть до анапластической трансформации.

В 2015 г. S. Dettmer и соавт. [8] провели сравнительный анализ значимости порогов в 10 и 50% высоких клеток. Результаты исследования 125 случаев ПРЩЖ продемонстрировали, что порог в 10% высоких клеток лучше подходит для выделения наиболее агрессивных опухолей, нежели 50%, поскольку позволяет более строго выделять пациентов с метастатическими поражениями регионарных

Основные патоморфологические и молекулярно-генетические характеристики вариантов ПРЩЖ с агрессивным течением

Показатель	Классический вариант ПРЩЖ [4, 23]	Вариант ПРЩЖ из высоких клеток [4, 23]	Вариант ПРЩЖ из столбчатых клеток [13, 24]	Вариант ПРЩЖ из клеток типа «сапожных гвоздей» [14, 15, 19, 25, 26]	Диффузно-склерозирующий вариант ПРЩЖ [16, 17]
Средний возраст, годы	45,6	50,0	49,0—51,8	45,0—57,3	41,7
Пол (ж/м)	4,1/4,8	2,9/7,1	2,2/2,9	0,5/3,0	3,4
Наличие экстракритериоидного распространения, %	9,0—33,5	39,0—63,9	0—51,2	33,3—80,0	50,4
Поражение регионарных лимфатических узлов, %	23,0—33,7	37,5—59,3	22,2—49,4	57,1—100,0	80,3
Наличие отдаленных метастазов на время постановки диагноза, %	2,6—3,0	8,0—8,6	3,0—22,2	11,1—50,0	11,6
Общая 10-летняя выживаемость, %	90,0	79,0	89,2	42,0—64,1	—
Смертность по причине основного заболевания, %	0,03	8,3	27,0	5,9—57,1	—
Рецидивирование, %	6,5	22,2	6,9—50,0	5,6—36,4	22,0
Частота мутаций BRAF V600E, %	45—80	60—95	30—35	40—90	0—61
Частота мутаций в гене промотора TERT, %	5—15	5—30	—	0—6	—



Гисто- и цитоморфологические особенности клинически агрессивных форм папиллярного рака щитовидной железы. Случаи из когорты The Cancer Genome Atlas (TCGA) (<http://cancer.digitalarchive.net/>).

а — папиллярный рак из высоких клеток (случай TCGA-ET-A3DW). Обильная эозинофильная цитоплазма опухолевых клеток, длина клеток в 2 раза и более превышает ширину. Картина «трамвайных путей» («tram track» sign); б — папиллярный рак из высоких клеток (случай TCGA-DJ-A130). Множественные цитоплазматические псевдовключения, картина «мыльных пузырей» (отмечено стрелками); в — папиллярный рак из столбчатых клеток (случай TCGA-FY-A40M). Псевдостратификация опухолевого эпителия, отсутствие ядерных изменений, характерных для ПРЩЖ, суб- и супрануклеарная вакуолизация цитоплазмы; г — папиллярный рак из клеток типа «сапожных гвоздей» (случай TCGA-VJ-A0Z9). Апикальное смещение ядер и очаговая диссоциация опухолевых клеток; д — тот же случай (TCGA-VJ-A0Z9). Участок опухоли, имеющий строение папиллярного рака из высоких клеток; е — диффузно-склерозирующий вариант папиллярного рака (случай TCGA-DJ-A3VJ). Выраженный фиброз, обильная псаммоматозная диссеминация опухоли.

лимфатических узлов и имеющих более низкую общую выживаемость.

Важность порога в 10% высоких клеток отмечается также в исследовании W. Oh и соавт. [9], которое продемонстрировало, что опухоли, в которых процент высоких клеток составляет 10–30, более агрессивны, чем карциномы с классическим (обычным) типом ПРЩЖ. В этой работе

проведено сравнение пациентов с высококлеточным вариантом ПРЩЖ (процент высоких клеток более 30) и пациентов с классическим вариантом ПРЩЖ, содержащим фокальный высококлеточный компонент (10–30%). Исследователям не удалось показать статистически значимые различия между этими группами по (*p*) T-стадии, наличию экстратиреоидного распространения, отдаленных метаста-

зов и метастазов в дренирующих лимфатических узлах, а также проценту BRAF V600E-позитивных опухолей. Группы классического ПРЩЖ с высококлеточным компонентом (10–30%) и без него существенно различались по этим параметрам между собой.

Таким образом, диагностические критерии выделения варианта ПРЩЖ из высоких клеток по-прежнему остаются предметом обсуждения и, возможно, будут пересмотрены. Большинство авторов сходятся во мнении, что вне зависимости от итогового диагноза (ПРЩЖ из высоких клеток или классической ПРЩЖ) оценка процента фокального высококлеточного компонента опухоли является крайне желательной.

ПРЩЖ из столбчатых клеток

Подобно варианту ПРЩЖ из высоких клеток, цитологической особенностью ПРЩЖ из столбчатых клеток является удлиненная форма клеток, однако эозинофилия цитоплазмы для них нехарактерна. В опухолях данного варианта обычно встречаются крупные суб- и супрануклеарные вакуоли, которые придают гистологическое сходство с эндометриоидной аденокарциномой или аденокарциномой кишечника [1]. Кроме того, столбчатые клетки формируют псевдостратификацию эпителия. Следует особо отметить, что ядра опухолевых клеток не демонстрируют характерные для ПРЩЖ изменения (наличие борозд и псевдвключений). Кроме того, в классификации ВОЗ не приведены данные относительно процента столбчатых клеток, при достижении которого опухоль следует относить к отдельному гистологическому варианту. Типичная гистологическая картина данного варианта приведена на **рисунке, в**. Опухоли столбчатой цитоморфологии часто экспрессируют транскрипционный фактор CDX2, один из важных регуляторов развития кишечника на ранних стадиях эмбрионального формирования, что отчасти может объяснить столь необычную морфологию клеток этого варианта ПРЩЖ [10–12].

ПРЩЖ из столбчатых клеток встречается чаще у пациентов старшего возраста (средний возраст составляет 53 года, согласно исследованию M. Enriques и соавт. [10], гендерное распределение требует дополнительного исследования, поскольку данные о нем противоречивы (в упомянутой работе соотношение было 10:1, тогда как в работе J.H. Chen и соавт. [13] — 4:5. В исследование J.H. Chen и соавт. [13] включены 9 пациентов, у 5 из которых наблюдалось агрессивное течение заболевания (экстратиреоидное распространение, ларинготрахеальная инвазия, наличие отдаленных метастазов). Спустя 17–45 мес после постановки диагноза 3 из 5 пациентов умерли от опухолевой прогрессии.

ПРЩЖ из клеток типа «сапожных гвоздей» (hobnail variant)

ПРЩЖ из клеток типа «сапожных гвоздей» выделен в отдельный вариант ПРЩЖ сравнительно недавно и встречается в 1–2% [14]. Его чаще диагностируют у людей старшего возраста (средний возраст 54,1 года), соотношение женщин и мужчин ниже, чем у классического ПРЩЖ (3,0 против 4,1) [15]. ПРЩЖ из клеток типа «сапожных гвоздей» обычно представлен папиллярными и микропапиллярными структурами, выстланными клетками с объемной эозинофильной цитоплазмой и ярко выраженным апикальным смещением ядер. В таких клетках отсутствуют межклеточные контакты, располагаются они на поверхности папиллярных структур, подобно «шляпке на ножке» (**см. рисунок, г**). Согласно текущей классификации ВОЗ, в от-

дельный вариант ПРЩЖ из клеток типа «сапожных гвоздей» выделяют опухоли, содержащие более 30% клеток соответствующей цитоморфологии [1]. Для ПРЩЖ из клеток типа «сапожных гвоздей» характерны некрозы, большое количество митозов (включая атипичные формы), инвазия за пределы щитовидной железы и в кровеносные сосуды. Из 12 пациентов с этим вариантом ПРЩЖ, обследованных в работе С. Lubitz и соавт. [15], у 7 (58,3%) наблюдалось экстратиреоидное распространение опухоли, а у 9 (75%) — метастатическое поражение шейных лимфатических узлов жировой клетчатки центральной зоны. Кроме того, у 2 пациентов наблюдались небольшие очаги с гистологией недифференцированного (анапластический) рака щитовидной железы.

Сосуществование различных цитоморфологических компонентов ПРЩЖ в пределах одного опухолевого очага

В нескольких работах показано, что участки с цитоморфологическими особенностями вышеописанных агрессивных вариантов ПРЩЖ могут сосуществовать в одном и том же опухолевом очаге (**см. рисунок, г и д**). Так, в работе С. Lubitz и соавт. [15], посвященной анализу случаев ПРЩЖ из клеток по типу «сапожных гвоздей», из 10 охарактеризованных случаев в 4 (40%) наблюдались очаги из высоких клеток, занимавшие от 20 до 50% опухоли. В работе L. Teng и соавт. [14], описывающей 18 случаев ПРЩЖ из клеток типа «сапожных гвоздей», фокальные компоненты из высоких и/или столбчатых клеток присутствовали в 5 (28%) случаях. В 3 из них столбчатоклеточный компонент занимал 20–30% опухоли, а в оставшихся 2 случаях 10% площади занимал высококлеточный, а 10 и 40% — столбчатоклеточный компонент. Во всех случаях компонент из клеток типа «сапожных гвоздей» наблюдался на более 30% площади опухоли.

Диффузно-склерозирующий вариант ПРЩЖ (diffuse sclerosing variant)

Несколько особняком стоит диффузно-склерозирующий вариант ПРЩЖ, встречающийся в 0,7–6,6%. Данный вариант традиционно считается болезнью молодых (20–30 лет) женщин, в то же время недавно опубликованный метаанализ приводит несколько более высокий показатель среднего возраста, составляющий 41,7 года [16]. В отличие от вышеописанных вариантов ПРЩЖ, выделяемых цитоморфологически, диффузно-склерозирующий вариант определяется в значительной степени гистоморфологически по диффузному вовлечению в опухолевый процесс одной или обеих долей щитовидной железы и отсутствию доминантного опухолевого очага. Такие опухоли демонстрируют обильный фиброз/склероз, выраженную плоскоклеточную метаплазию, множественные псаммомные тельца и обильную лимфоидную инфильтрацию (**см. рисунок, е**). Для диффузно-склерозирующего варианта ПРЩЖ характерны выраженная лимфоваскулярная инвазия, метастазирование в шейные лимфатические узлы и частое отдаленное метастазирование (преимущественно в легкие). Так, из 35 пациентов с диффузно-склерозирующим вариантом ПРЩЖ, обследовавшихся в работе M. Fukushima и соавт. [17], на момент первичного хирургического лечения у 30 (86%) наблюдались метастазы в регионарных лимфатических узлах, а у 4 (11%) — отдаленные метастазы. На протяжении наблюдения, составляющего 69,5±41,5 мес, у 9 (30%) из 30 пациентов наблюдали рецидив (у 8 из 9 в регионарных лимфатических узлах, у 3 из 9 в легких). Пяти- и 10-летний уровень безрецидивной выживаемости у пациентов с диффузно-склерозиру-

ющим вариантом ПРЩЖ значительно ниже такового у пациентов с классическим ПРЩЖ (73,8 и 60,9% против 91,9 и 79,4% соответственно).

Генетические особенности ПРЩЖ с агрессивным течением

По степени дифференцировки рак щитовидной железы принято разделять на высоко-, низко- и недифференцированный. К первому относятся фолликулярный и папиллярный рак. Тем не менее внутри ПРЩЖ различные гистологические варианты также могут быть ранжированы по степени дифференцировки (злокачественности, Grade), исходя из уровня экспрессии тиреоспецифичных генов, что и было сделано N. Agrawal и соавт. [18]. В этом исследовании проведен полногеномный анализ 496 случаев ПРЩЖ, включая 324 (69,4%) случая классического варианта и 35 (7,5%) высококлеточного варианта ПРЩЖ.

Согласно данным N. Agrawal и соавт. [18], степень дифференцировки уменьшается в ряду фолликулярный вариант — классический вариант — высококлеточный вариант ПРЩЖ. В этом же ряду увеличиваются процент опухолей с мутациями BRAF V600E и промотора гена *TERT*, а также клиническая агрессивность опухолей.

Интересно, что в отличие от других подтипов ПРЩЖ вне зависимости от клинической агрессивности относимых к высокодифференцированному раку ПРЩЖ из клеток типа «сапозных гвоздей» описавшие его авторы относят к умеренно-дифференцированному раку, занимающему промежуточное положение между высоко- и низкодифференцированными раком [19].

Наибольшую частоту мутации BRAF V600E среди ПРЩЖ демонстрирует высококлеточный вариант ПРЩЖ (60—95%). Частота мутации BRAF V600E в ПРЩЖ с клетками типа «сапозных гвоздей» также значительно выше, чем у классического ПРЩЖ, и варьируется от 40 до 90%, по данным разных исследований (L. Teng и соавт. — 94% [14]). В ПРЩЖ из столбчатых клеток мутации в гене *BRAF* встречаются значительно реже по сравнению с классическим ПРЩЖ (30—35% [11, 13]).

Для диффузно-склерозирующего варианта ПРЩЖ характерно наличие транслокаций RET/PTC, процент мутаций BRAF меньше такового при классическом ПРЩЖ и составляет 0—60 в различных исследованиях [16, 20].

Мутации в промоторе гена *TERT* встречаются в ПРЩЖ достаточно редко. Тем не менее в ПРЩЖ из высоких клеток их процент достаточно велик (около 5—30) [8, 21]. Единственный случай ПРЩЖ из столбчатых клеток, приведенный в работе X. Liu и соавт. [21], был также позитивен по *TERT* C228T. В исследовании L. Teng и соавт. [14] проведен анализ мутаций в промоторе *TERT* при ПРЩЖ с клетками по типу «сапозных гвоздей» и обнаружен 1 из 17 случаев, позитивный по мутации *TERT* C228T. Еще в одном исследовании мутаций в промоторе гена *TERT* не обнаружено, возможно, это связано с малым размером анализируемой выборки [22]. Анализ мутаций в промоторе *TERT* при диффузно-склерозирующем варианте ПРЩЖ не проведен.

Таким образом, наличие мутаций в промоторе *TERT* коррелирует с агрессивным поведением опухоли. Интересно, что пациент с ПРЩЖ из клеток типа «сапозных гвоздей», опухоль у которого была положительно одновременно по мутациям BRAF V600E и *TERT* C228T, единственный из когорты, умерший от болезни спустя 17 мес после операции [14].

Заключение

В представленной работе рассмотрены морфологические и клинические особенности пациентов с прогностически неблагоприятными вариантами ПРЩЖ. Корректное распознавание данных вариантов является важной составляющей в морфологической диагностике опухолевой патологии щитовидной железы, поскольку выявление любого из них ставит вопрос о необходимости более радикальной лечебной тактики, за исключением случайно выявленных микрокарцином без признаков инвазии в ткани и капсулу щитовидной железы, а также лимфатические и кровеносные сосуды. Открытыми остаются вопросы о клинической и биологической значимости фокальных (менее 30%) компонентов из высоких, столбчатых клеток или клеток типа «сапозных гвоздей». В связи с этим при выявлении соответствующих цитоморфологических изменений их целесообразно отражать в гистологическом заключении с приблизительной оценкой процентного отношения выявленного компонента к общей площади исследованных срезов. К настоящему моменту не выявлено специфических иммуногистохимических или генетических маркеров, позволяющих достоверно отнести опухоль к одному из вышеописанных подтипов, за исключением транскрипционного фактора CDX2, экспрессирующегося практически исключительно в ПРЩЖ из столбчатых клеток. Мутация BRAF V600E встречается с высокой частотой во всех вариантах ПРЩЖ и не может использоваться для дифференциальной диагностики различных вариантов, за исключением фолликулярного, по причине низкой частоты встречаемости мутаций данного онкогена (в большинстве случаев представленных редкими мутациями, отличными от V600E) в этом варианте ПРЩЖ. В то же время частота этой мутации в ПРЩЖ из высоких клеток близка к 100%, что позволяет рассматривать ингибиторы BRAF (вемурафениб, дабрафениб) как весьма перспективные агенты для второй линии терапии радиоодрезистентных случаев данного агрессивного варианта ПРЩЖ.

Обзор литературы подготовлен в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда №16-15-10423 (Генетические особенности ПРЩЖ с агрессивным течением) и грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-315-00168 (Гистологическая характеристика клинически агрессивных вариантов ПРЩЖ).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АНТЕПАТЯ/REFERENCES

- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, *WHO Classification of tumours of endocrine organs*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
- Morris LGT, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. *Thyroid*. 2010;20(2):153-158. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0352>
- Hernandez-Prera JC, Machado RA, Asa SL, Baloch Z, Faquin WC, Ghossein R, LiVolsi VA, Lloyd RV., Mete O, Nikiforov YE, Seethala RR, Suster S, Thompson LD, Turk AT, Sadow PM, Urken ML, Wenig BM. Pathologic reporting of tall-cell variant of papillary thyroid cancer: have we reached a consensus? *Thyroid*. 2017;27(12):1498-1504. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0280>
- Wang X, Cheng W, Liu C, Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget*. 2016;7(26):40792-40799. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8215>
- Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid*. 2008;18(11):1179-1181. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0164>
- Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q*. 1976 WINTER;43(4):207-215. Accessed April 9, 2018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1000814>
- Ganly I, Ibrahimasic T, Rivera M, Nixon I, Palmer F, Patel SG, Tuttle RM, Shah JP, Ghossein R. Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features. *Thyroid*. 2014;24(4):662-670. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0503>
- Dettmer MS, Schmitt A, Steinert H, Capper D, Moch H, Komminoth P, Perren A. Tall cell papillary thyroid carcinoma: new diagnostic criteria and mutations in BRAF and TERT. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3):419-429. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0057>
- Oh WJ, Lee YS, Cho U, Bae JS, Lee S, Kim MH, Lim DJ, Park GS, Lee YS, Jung CK. Classic papillary thyroid carcinoma with tall cell features and tall cell variant have similar clinicopathologic features. *Korean J Pathol*. 2014;48(3):201-208. <https://doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2014.48.3.201>
- Enriquez ML, Baloch ZW, Montone KT, Zhang PJ, LiVolsi VA. CDX2 expression in columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(5):722-726. <https://doi.org/10.1309/AJCPXE3PUBWVZCGZ>
- Sujoy V, Pinto A, Nosé V. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 10 cases with emphasis on CDX2 expression. *Thyroid*. 2013;23(6):714-719. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0455>
- Bongiovanni M, Piana S, Frattini M, Giovanella L, Spitale A, Ragazzi M, Ciarrocchi A. CDX2 expression in columnar variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;23(11):1498-1499. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0146>
- Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24(5):739-749. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.2>
- Teng L, Deng W, Lu J, Zhang J, Ren X, Duan H, Chuai S, Duan F, Gao W, Lu T, Wu H, Liang Z. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: molecular profiling and comparison to classical papillary thyroid carcinoma, poorly differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(13):22023-22033. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15786>
- Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin WC, Sadow PM. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid*. 2014;24(6):958-965. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0573>
- Vuong HG, Kondo T, Pham TQ, Oishi N, Mochizuki K, Nakazawa T, Hassell L, Katoh R. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):431-439. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0863>
- Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Akasu H, Shimizu K, Miyachi A. Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution. *World J Surg*. 2009;33(5):958-962. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-9940-6>
- Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, Auman JT, Balasundaram M, Balu S, Baylin SB, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-690. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>
- Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, Jin L, Thompson GB, Lloyd RV. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):44-52. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181c46677>
- Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma — an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2015;94(1):64-73. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.001>
- Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, Sun H, El-Naggar AK, Xing M. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(4):603-610. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0210>
- Lee YS, Kim Y, Jeon S, Bae JS, Jung SL, Jung CK. Cytologic, clinicopathologic, and molecular features of papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: 10 case reports and systematic literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):7988-7997. Accessed April 9, 2018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26339365>.
- Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 2007;38(2):212-219. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.08.001>
- Jiang C, Cheng T, Zheng X, Hong S, Liu S, Liu J, Wang J, Wang S. Clinical behaviors of rare variants of papillary thyroid carcinoma are associated with survival: a population-level analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:465-472. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S157823>
- Amacher AM, Goyal B, Lewis JS, El-Mofty SK, Chernock RD. Prevalence of a hobnail pattern in papillary, poorly differentiated, and anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(2):260-265. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000329>
- Lino-Silva LS, Domínguez-Malagón HR, Caro-Sánchez CH, Salcedo-Hernández RA. Thyroid gland papillary carcinomas with «micropapillary pattern», a recently recognized poor prognostic finding: clinicopathologic and survival analysis of 7 cases. *Hum Pathol*. 2012;43(10):1596-1600. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.10.027>

Поступила 18.04.18