



• Фридман М.В.<sup>1</sup>, Маньковская С.В.<sup>2</sup>, Щаюк А.Н.<sup>3</sup>, Михаленко Е.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

• Контакты: mankovskaya\_svet@mail.ru, a.shchayuk@igc.by

## ВВЕДЕНИЕ / АКТУАЛЬНОСТЬ

Дифференциальная диагностика первичных и метастатических опухолей, как правило, не вызывает трудностей. Тем не менее в клинической практике встречаются наблюдения необычных по строению и иммунофенотипу опухолей.

## ЦЕЛЬ

Цель – верификация диагноза при вторичном поражении щитовидной железы (ЩЖ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования проведены на клетках и тканях, полученных по результатам пункционной и трепанационной биопсии ЩЖ и лимфоузлов шеи, а также с использованием операционного материала после тотальной тиреоидэктомии с одномоментным удалением лимфатических узлов шеи VI и III-IV уровней.



Рисунок 1 – удаленная щитовидная железа с метастатическими лимфоузлами (сT4aN1bM0, IV ст.)

Молекулярно-генетический анализ проведен с использованием высокопроизводительного секвенирования на приборе miSeq (Illumina) (рисунок 2а) по приведенному на рисунке 2б перечню генов.

AmpliSeq for Illumina Cancer HotSpot Panel v2 kit

Bioinformatics analysis

processed fastq files → compared with GRCh38 → VarDict for variant calling

а)

Gene list for the AmpliSeq for Illumina Focus Panel

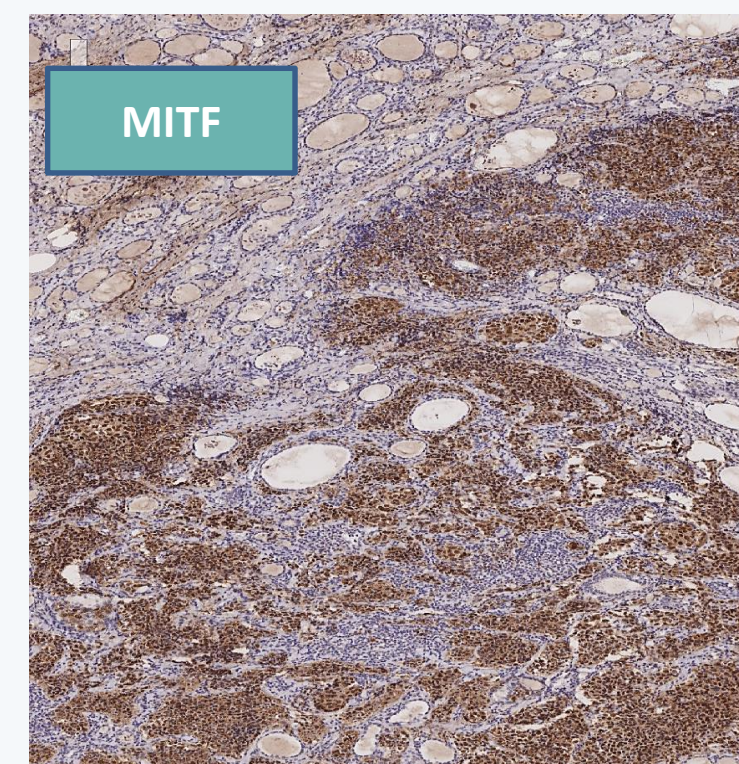
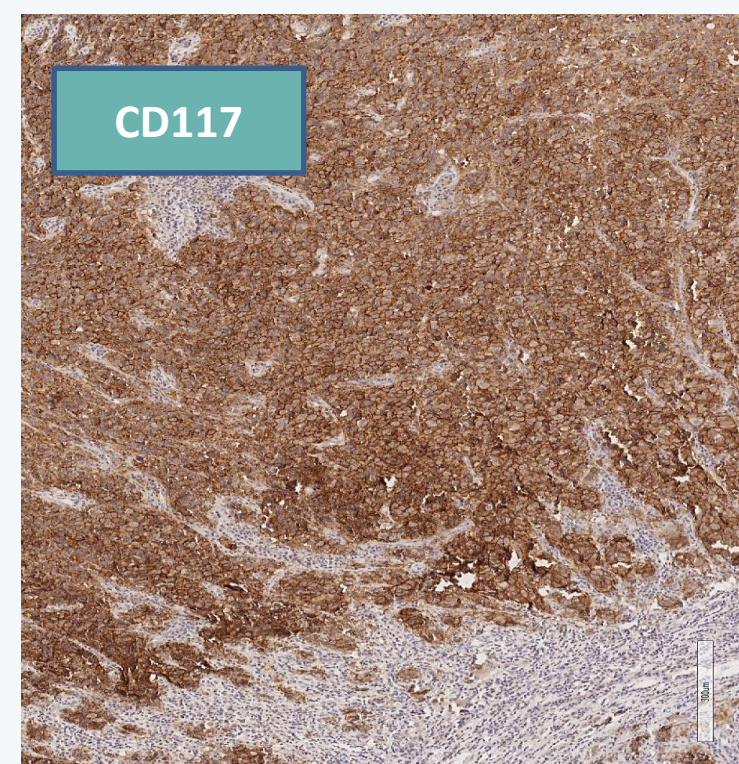
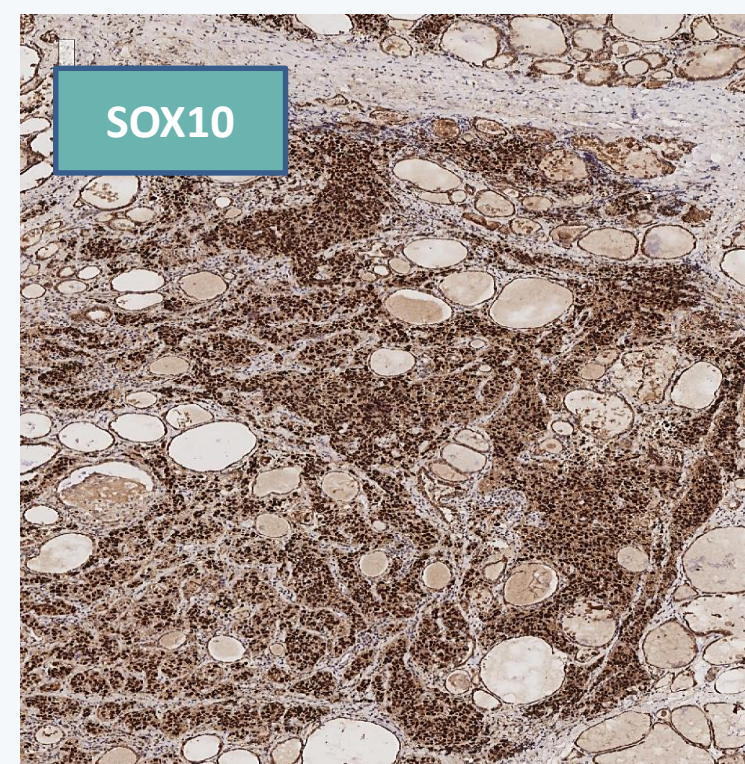
| DNA pool |       |       |        |        |
|----------|-------|-------|--------|--------|
| AKT1     | EGFR  | FGFR4 | JAK3   | MYCN   |
| ALK      | ERBB2 | GNA11 | KIT    | NRAS   |
| AR       | ERBB3 | GNAQ  | KRAS   | PDGFRA |
| BRAF     | ERBB4 | HRAS  | MAP2K1 | PIK3CA |
| CCND1    | ESR1  | IDH1  | MAP2K2 | RAF1   |
| CDK4     | FGFR1 | IDH2  | MET    | RET    |
| CDK6     | FGFR2 | JAK1  | MTOR   | ROS1   |
| CTNNB1   | FGFR3 | JAK2  | MYC    | SMO    |
| DDR2     |       |       |        |        |

б)

Рисунок 2 – схема пайплайна и перечень генов, включенных в панель для анализа

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка Б., 67 лет, обратилась самостоятельно с жалобами на припухлости на шее. УЗИ ЩЖ: в правой доли выявлен кистозно-солидный узел 5х3х5 мм, V= 0,04 мл, TI-RADS 2-3; в левой – гипоехогенный узел 30х24х44 мм, неправильной формы без четкого контура с эхоплотными включениями, V= 16,5 мл, TI-RADS 4b. Обнаружены увеличенные центральные и латеральные лимфатические узлы шеи слева. По данным ТАБ левой доли – злокачественные клетки низкой степени дифференцировки, в материале трепанационной биопсии лимфоузла установлена низко дифференцированная карцинома (S100-, EMA+ (мозаичный тип распределения), TTF1-, PAX8-). Для исключения метастазов не тиреоидного рака проведено расширенное иммуногистохимическое исследование лимфоузла (ki67 около 80%, EMA+ в части клеток, CK multi-, CK7-, CK20-, TTF1-, PAX8-, Calcitonin-, Tg-, PR-, ER-, CD45-, CD5-). Проведено иммуногистохимическое исследование удаленной опухоли: TTF1-, Ca-, Tg-, PR-, ER-, pax8, panCK-, CK8/18-, vimentin +, CD99-, INI1 +, TLE1+, CD68-, desmin-, SMA-, CD34-, CD31-, DOG1-, CD117+, SOX10+, S100-, PLAP-, oct4-, CEA-, CD56, chromA-, NSE слабое окрашивание части клеток, synaptophysin окрашивание части клеток, PNL2-, melanA+, HMB45-, MITF+.



Исследование перестроек генов *EWSR1*, *RET*, *SS18* методом FISH – отрицательный результат, белок BRAF V600E также не обнаружен.

**Исключена:** светлоклеточная саркома, экстрагастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль (отсутствие аберрации в гене *EWSR1*), синовиальная саркома (отсутствие аберрации в гене *SS18*).

Серия КТ шеи, органов грудной и брюшной полости, костей и суставов – патологических очагов не выявлено.

В 14 экзоне гена *MET* обнаружен вариант **c.3029C>T p.Thr1010Ile** (генотип CT) с конфликтной интерпретацией патогенности по ClinVar (Conflicting classifications of pathogenicity, ClinVar ID: 41624), вероятно патогенный по PolyPhen2 и вызывающий заболевания по MutationTaster. Данный вариант выявлен в образцах опухолевой ткани и метастаза.

В опухолевой ткани выявлен вариант **c. 626A>T p.Gln209Leu** (генотип AT) в 5 экзоне гена *GNA11*. Данный вариант является соматической мутацией и по литературным данным выявляется в тканях меланомы, опухолях нервной системы и глаз (uveal melanoma, intraocular melanoma) (COSV50017277).

| Ген   | rs          | COSMIC ID     | Тран-скрипт        | Эк-зон | Ге-но-тип | Поло-жение CDS | Замена аминокислоты | Частота встречаемости аллеля |
|-------|-------------|---------------|--------------------|--------|-----------|----------------|---------------------|------------------------------|
| MET   | rs 56391007 | COSV 59256560 | ENST00000318493.10 | 14     | CT        | c.3029 C>T     | p.Thr 1010Ile       | 0,0108                       |
| GNA11 | -           | COSV 50017277 | NM_002067          | 5      | AT        | c. 626 A>T     | p.Gln 209Leu        | соматическая                 |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Метастатическое поражение щитовидной железы – редкая патология, которая чаще всего встречается при диссеминированных формах рака почки, легких, молочной железы и меланомы [C.S. Heffess et al., 2002; A.Y. Chung et al., 2012]. Дифференциальная морфологическая диагностика таких новообразований обычно не вызывает трудностей. Однако в клинической практике встречаются злокачественные образования, необычные по своей природе. В представленном клиническом случае нами продемонстрирован мультидисциплинарный подход к исследованию удаленной опухоли и лимфатических узлов шеи.

## ВЫВОДЫ

На основании комплексного исследования установлен диагноз – **беспигментная меланома из невыясненного первичного источника** (кожа, слизистые оболочки полости рта и ануса, хориоидея, цилиарное тело, радужка исключены). К сожалению, пациентка отказалась от проведения адъювантного лечения. В настоящее время по данным ПЭТ/КТ: рецидив в ложе ЩЖ слева, метастазы в шейный отдел пищевода, печень, кости скелета, мягкие ткани грудной стенки, спины, ягодичной области.

## ПЕРСПЕКТИВЫ

В настоящее время патоморфологическое и молекулярно-генетическое исследование опухоли – основа современной дифференциальной диагностики в онкологии.

## БЛАГОДАРНОСТИ И ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено в рамках диагностических мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями и на оборудовании, приобретенном за счёт средств республиканского бюджета.