

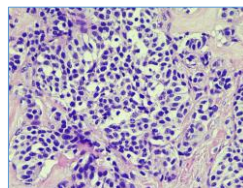
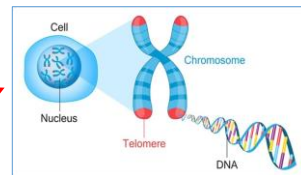
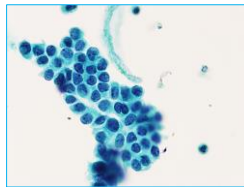
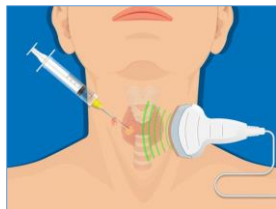
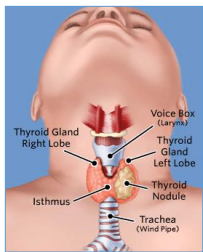
Возможности практического применения молекулярно-генетических исследований в диагностике патологии щитовидной железы

Козорезова Е.С., врач-цитопатолог, МИАС,
заместитель директора по развитию.
Национальный центр клинической
морфологической диагностики,
Санкт-Петербург



Национальный Центр
Клинической
Морфологической
Диагностики

В чем вообще смысл?



Ассоциация Онкологов России, 2020

Комментарии: При III категории (атипия неясного значения) необходима повторная пункция, по результатам которой уточняются степень риска злокачественности узла и показания к оперативному лечению. Показания к оперативному лечению при III и IV категориях цитологического заключения могут обсуждаться в индивидуальном порядке с пациентом в рамках применения молекулярно-генетических панелей, дающих дополнительную информацию о риске ВДРЩЖ. Тем не менее в связи с крайне ограниченным опытом таких исследований в России группа экспертов на момент публикации этого документа не высказывает мнения ни «за», ни «против» [1, 6]

Утверждены:
Общероссийский национальный союз
"Ассоциация онкологов России"

Одобрены:
Научный совет Министерства
Здравоохранения Российской
Федерации

заключения III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification, 2009–2017
рекомендовано молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене
BRAF и иных мутаций (RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR-γ, TERT и т. д.) [21–25].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности
доказательств – 3)



Национальный Центр
Клинической
Морфологической
Диагностики

«28» декабря 2019г.

ESMO, 2020

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

WHO classification for differentiated follicular-derived thyroid carcinomas

Morphological parameters and molecular markers

Tumour type	Morphology	Molecular markers
NIFTP	Encapsulated, clear nuclei, no papillae	RAS, BRAF K601E
Classical papillary carcinoma	Papillae and clear nuclei	BRAF V600E, RET/PTC fus, NTRK fus, ALK fus, 1q amp
Follicular papillary carcinoma	Follicles and clear nuclei	BRAF K601E, RAS, PAX8/PPARγ, EIF1AX, THADA fus, 22q del
Tall, columnar, solid, hobnail papillary carcinoma	Special structural and cell features	BRAF V600E, 1q amp, TERT promoter, TP53, PIK3CA, CTNNB1
Follicular carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion > 4 blood vessels (angioinvasive), extrathyroidal invasion (WI)	RAS, PAX8/PPARγ, PTEN, PIK3CA, TSHR, TERT promoter, CNA
Hürthle cell carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion > 4 blood vessels (WI)	RAS, EIF1AX, PTEN, TP53, CNA, mtDNA
Poorly differentiated carcinoma	Invasion, mitoses > 3, necrosis, convoluted nuclei	RAS, TERT promoter, TP53, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, AKT1, EIF1AX, ALK fus, histone methyltransferases, SWI/SNF chromatin remodelling complex



© 2020 ESMO. All rights reserved. esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer

Молекулярно-генетическое исследование

Что? Где? Когда?



Какой материал исследуем?

Цитология ТМ
(стеклопрепараты)

Цитология ЖЦ
(центрифугат из виалы)

Материал ТАБ + консервант

Парафиновые блоки
(ткань)

Замороженные
образцы (ткань)

Кровь, БМ



MOLECULAR CYTOPATHOLOGY

Feasibility and performance of the Idylla™ *NRAS/BRAF* cartridge mutation assay on thyroid liquid-based fine-needle aspiration

Maud Hamadou PharmD, Jonathan Lopez PharmD, Nazim Benzerdieb MD, Christine Cugnet-Anceau MD, Gwenaëlle Schnoering Science Bachelor, J

 First published: 26 October 2021 | <https://doi.org/10.1002/cncy.22454>
Cancer Cytopathology

Original Article

How limited molecular testing can also offer diagnostic and prognostic evaluation of thyroid nodules processed with liquid-based cytology: Role of *TERT* promoter and *BRAF* V600E mutation analysis

 Marco Dell'Aquila MD, Vincenzo Fiorentino MD, Maurizio Martini MD, PhD, Sara Capodimonti BD, PhD, Tonia Cenci BD, PhD, Celestino Pio Lombardi MD, Marco Raffaelli MD ... [See all authors](#)

 First published: 02 June 2021 | <https://doi.org/10.1002/cncy.22454> | Citations: 1

 Национальный Центр
Клинической
Морфологической
Диагностики

Когда исследуем?

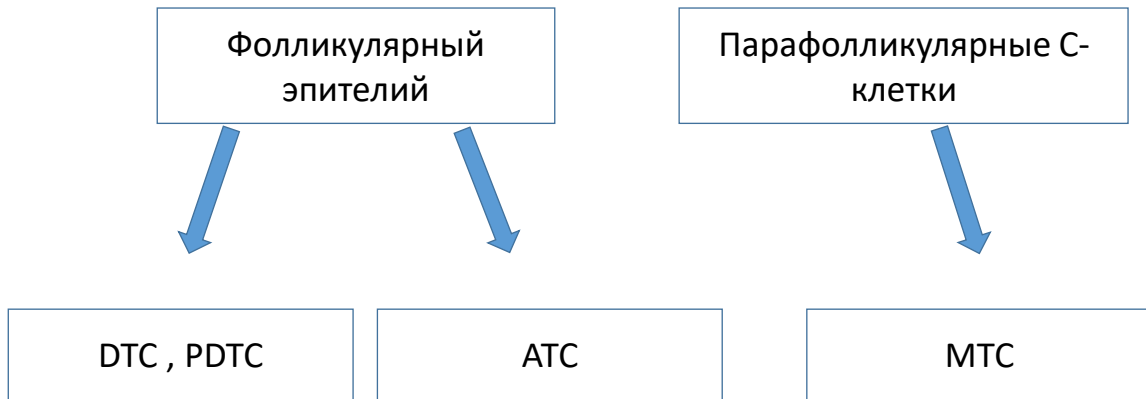
Дооперационный этап

Послеоперационный этап

 Прогрессирование/
метастазы

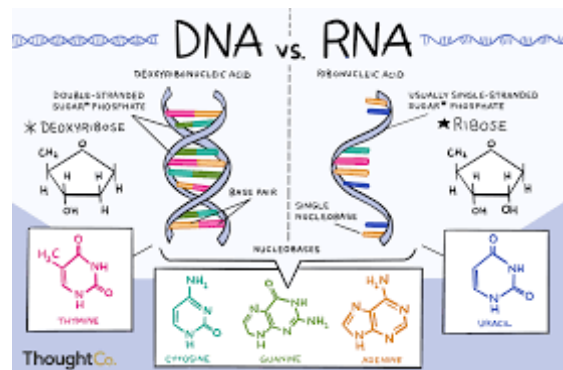
 Национальный Центр
Клинической
Морфологической
Диагностики

В каких случаях и с какой целью исследуем?



Каким методом исследуем?

- FISH
- ИГХ
- ПЦР-РТ (ДНК, РНК, микроРНК)
- NGS



Цель №1 МГИ – разделить узлы на «добро» и «зло»

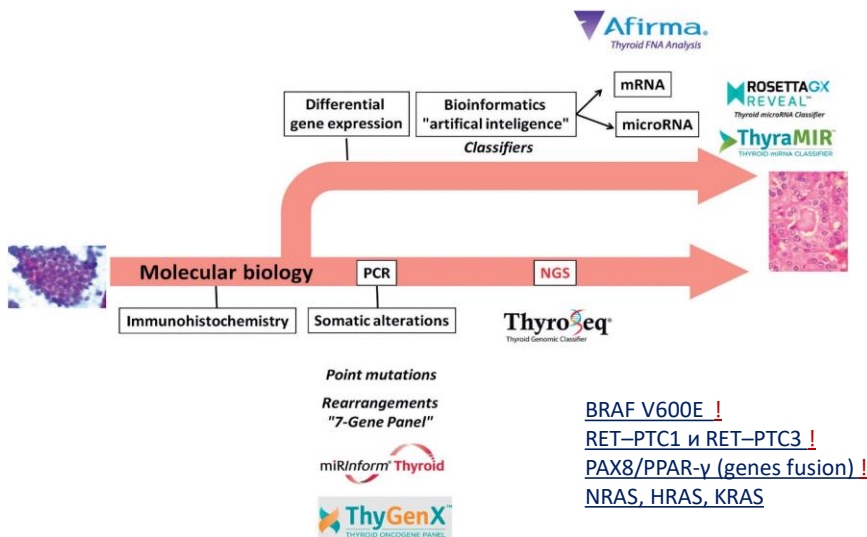
Современные тесты **не** направлены на типирование

НО

- ✓ узловые поражения ЩЖ (добро/зло)
- ✓ медуллярный рак
- ✓ поражения паращитовидной железы
- ✓ не-тиреоидный эпителий

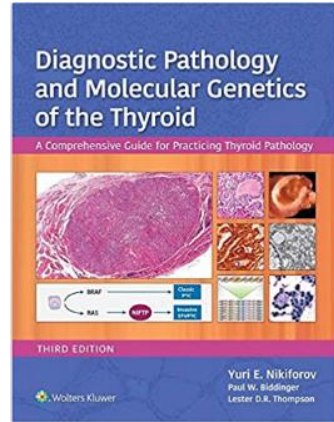
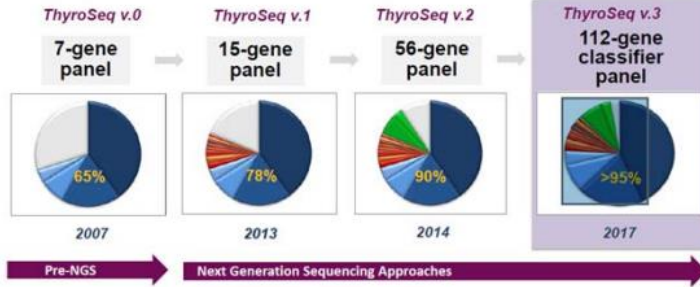
DETECTED

Использование МГИ при диагностике узлов ЩЖ

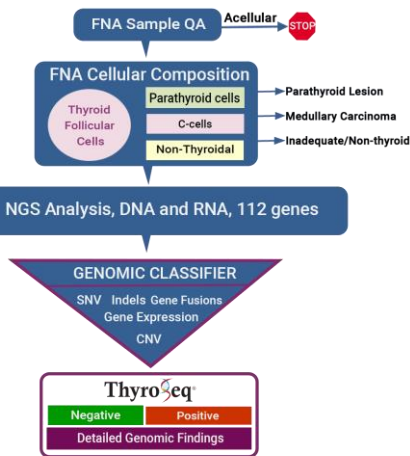


From: Ferraz C. Can current molecular tests help in the diagnosis of indeterminate thyroid nodule FNAB? Arch Endocrinol Metab. 2018;62(6):576-584.

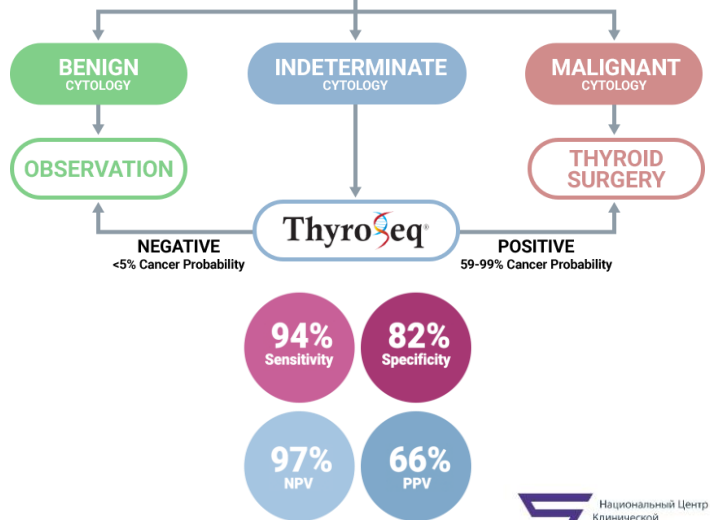
ThyroSeq Test Evolution



ThyroSeq® Thyroid Genomic Classifier



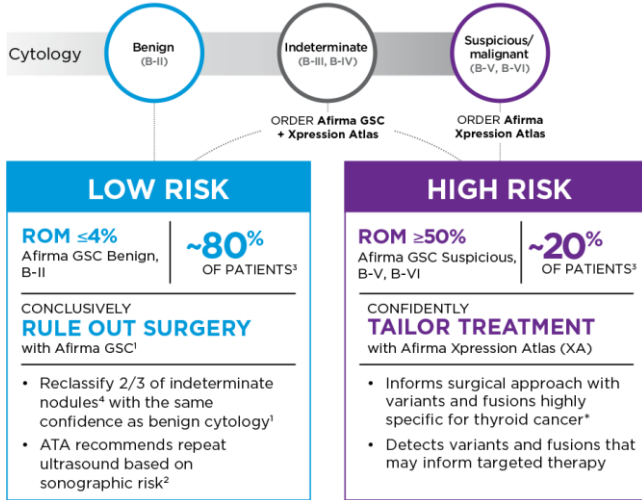
Routine Cytopathology



Afirma

GENOMIC SEQUENCING CLASSIFIER

FNA + collect for Afirma



Conclusively rule out surgery

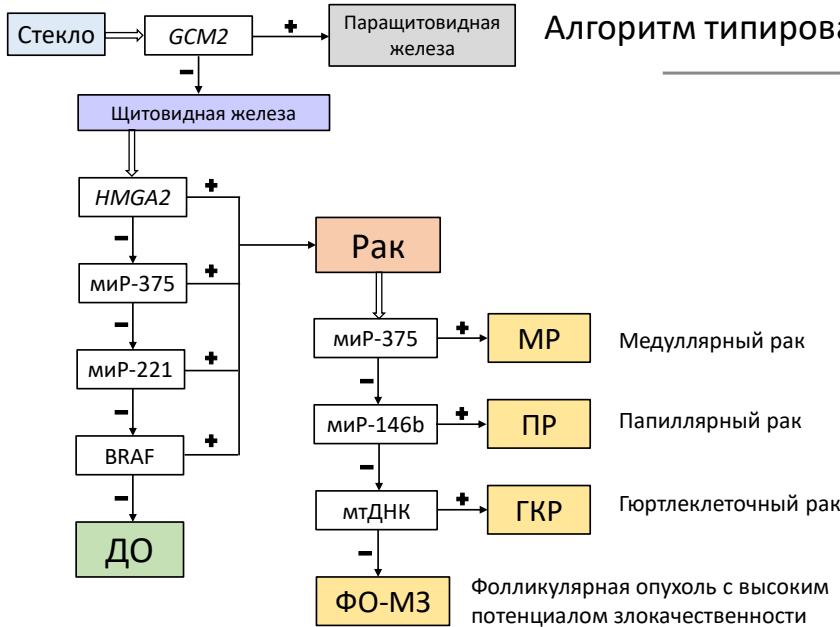


For Hürthle cell dominant nodules:



³For detailed literature reference of specific variants and fusions, refer to www.afirma.com/XA

Алгоритм типирования узлов ЩЖ (Россия)



- Маркеры**
- miPНК:** -146b, -221, -375
 - mPНК:** HMGA2, GCM2
 - Мутации** BRAF V600E



Цель №2 МГИ – распознать наиболее агрессивные опухоли

ACTA
CYTOLOGICA

Review

Acta Cytologica 2020;64:40-51
DOI: 10.1159/000496502

Received December 12, 2018
Accepted after revision January 2, 2019
Published online April 6, 2019

Role of Ancillary Techniques in Thyroid Cytology Specimens

Table 2. Comparison of quality control, NIFTP recognition, and prognostic markers for ThyroSeq v3, ThyGeNEXT/ThyraMIR, and Afirma GSC

Quality control parameter	ThyroSeq v3	ThyGeNEXT/ThyraMIR	Afirma GSC
Assessment of thyroid follicular cell content	Yes	Yes	Yes
Marker for parathyroid	Yes	Yes	Yes
Marker for medullary thyroid carcinoma	Yes	Yes	Yes
How NIFTPs are potentially flagged	RAS and RAS-like alterations	RAS and RAS-like alterations	GSC-S (negative for malignancy classifiers)
Markers potentially associated with clinically aggressive tumors	TERT promoter mutations, TP53 mutations	TERT promoter mutations	TP53 mutations (Xpression Atlas)

GSC, Gene Sequencing Classifier; GSC-S, "suspicious" by Afirma Gene Sequencing Classifier; NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasia with papillary-like nuclear features.

Национальный Центр
Клинической
Морфологической
Диагностики

Letters

RESEARCH LETTER

Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features

A study from the international multidisciplinary group, published in April 2016, proposed reclassification of a type of low-risk thyroid cancer as noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features (NIFTP), eliminating the term *cancer* from the tumor name.¹ Since then, the new term has been recommended for use by many professional societies and included as a new thyroid tumor entity in *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs* from the World Health Organization published in 2017. Over the course of 18 months, more than 80 peer-reviewed publications have reported institutional experience with NIFTP.

Methods | We reviewed English-language publications through PubMed (January 24, 2018), using a keyword search for NIFTP. We focused on large patient cohorts with tumors meeting the diagnostic criteria for NIFTP.

JAMA Oncology Published online June 14, 2018

Box. Revised Diagnostic Criteria for NIFTP

Primary

- Encapsulation or clear demarcation*
- Follicular growth pattern with:
 - No well-formed papillae
 - No psammoma bodies
 - <30% solid/trabecular/insular growth pattern
- Nuclear score 2-3^b
- No vascular or capsular invasion^c
- No tumor necrosis or high-mitotic activity^d

Secondary*

- Lack of BRAF V600E mutation detected by molecular assays or immunohistochemistry
- Lack of BRAF V600E-like mutations or other high-risk mutations (TERT, TP53)

Национальный Центр
Клинической
Морфологической
Диагностики

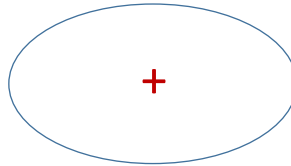
BRAF V600E !

RET-PTC1 и RET-PTC3 !

PAX8/PPAR-γ (genes fusion) !

NRAS, HRAS, KRAS

7 генов



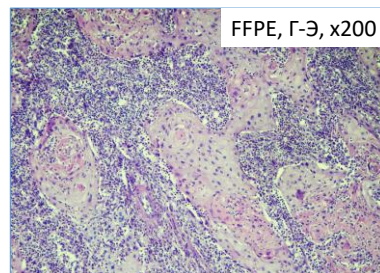
+ TERT/ +TP53/ +PIK3CA/ +АКТ1
прогностически значимо



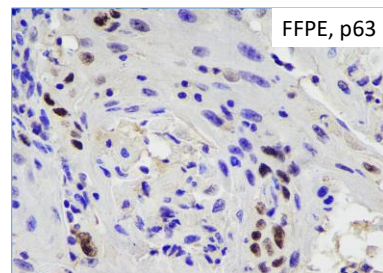
Национальный Центр
Клинической
Морфологической
Диагностики

Клинический случай

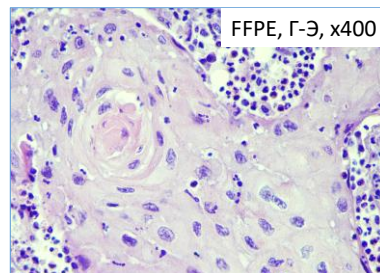
ж, 61 г
узел ЩЖ 4,5 см
дисфония, диспноэ
p53 (ИГХ) ++
BRAF +
miR-21/125b ↑
miR-21 ↑



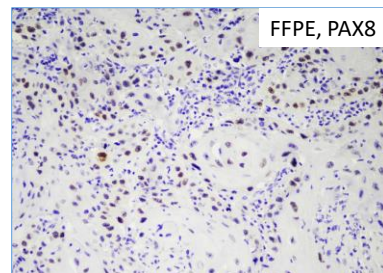
FFPE, Г-Э, x200



FFPE, p63



FFPE, Г-Э, x400



FFPE, PAX8

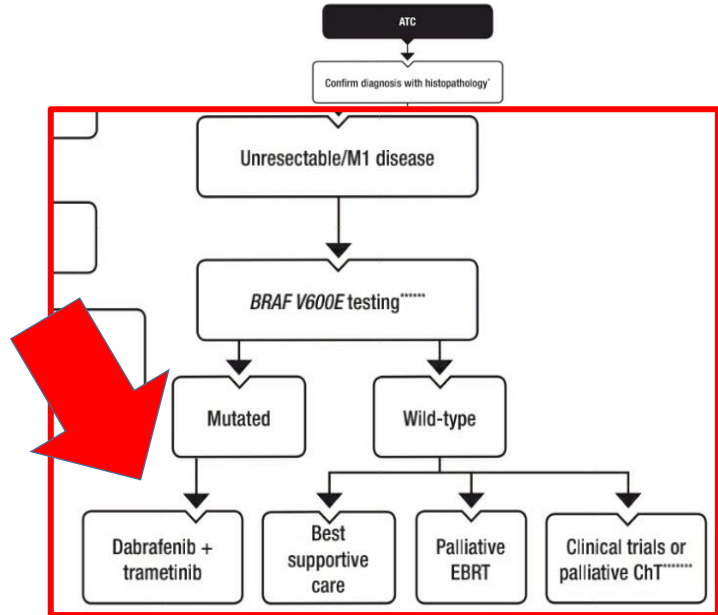
Анапластическая
карцинома ЩЖ,
сквамоидный
вариант, BRAF+

Цель №3 МГИ –
выявить значимые
мутации при АТС

- TERT (BRAF/RAS)
- TP53
- NTRK
- ALK



RECOMMENDATIONS FOR MANAGEMENT OF ATC PATIENTS



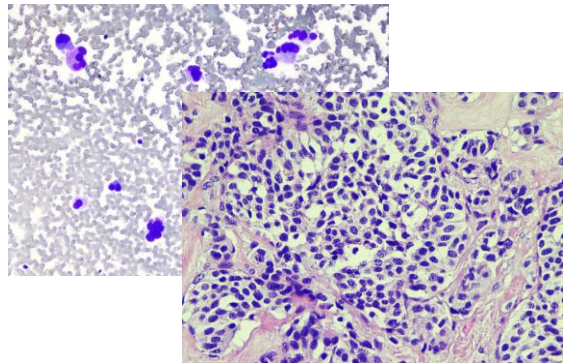
Медуллярная карцинома

Герминальные мутации (ген RET)



MEN type 2

Соматические мутации (ген RET)



Если показана терапия ингибиторами
RET

Ограничение метода

- гетерогенность опухоли
- фиксация материала
- быстро изменяющаяся среда
- валидация тестов
- отсутствие четкой нормативной базы
- референсные методики?
- референсные лаборатории?



Так в чем же смысл?



На момент публикации данного видео сюжета
после первого обращения пациентки
Натальи Викторовны Васениной
в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ
прошло **550** дней

Спасибо за внимание!

kozorezovaes@ncmd.ru

+7-952-905-03-84

