

С.В. Яргин**О ПЕРЕСТРОЙКАХ RET/PTC В РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС**

Российский университет дружбы народов, Москва. E-mail: sjargin@mail.ru

С.В. Яргин – доцент, к.м.н.

Реферат

Значительная часть случаев рака щитовидной железы (РЩЖ), выявленных в первые 10 лет после аварии на ЧАЭС, была представлена солидным вариантом папиллярной карциномы с генными перестройками RET/PTC3. Напротив, среди РЩЖ, диагностированных через 10 лет после аварии и позже, преобладали RET/PTC1. Сообщалось о сочетании RET/PTC3 с более агрессивным фенотипом, большим размером и поздней стадией опухоли на момент диагноза. Отмечалось, что когорта черновильских РЩЖ первого десятилетия после аварии с преобладанием RET/PTC3 уникальна в мировом масштабе. Среди спорадических РЩЖ преобладают перестройки RET/PTC1. Следует уточнить, что названная когорта уникальна не в мировом масштабе, а для развитых стран, где проводилось большинство исследований. В когорте РЩЖ из Индии преобладали RET/PTC3, что может быть связано с более поздней диагностикой. Аналогично, RET/PTC3 чаще обнаруживали в РЩЖ у необлученных пациентов с Украины по сравнению с пациентами из Франции. Педиатрический РЩЖ после аварии на АЭС Фукусима-1 характеризуется низкой частотой перестроек RET, среди которых преобладают RET/PTC1. Имеются данные в пользу ассоциации перестроек RET с определенными этапами опухолевой прогрессии папиллярного РЩЖ, причем RET/PTC3 – с более поздним этапом. Соответственно, частота перестроек RET/PTC3 в популяции больных РЩЖ должна коррелировать со средней продолжительностью заболевания. В некоторых публикациях сообщалось о корреляциях между частотой перестроек RET в РЩЖ и оцененной дозой на железу. Корреляция не обязательно отражает причинно-следственную связь. Известно, что интенсивность скрининга была выше на территориях с более высоким уровнем загрязнения. Дозозависимый самоотбор мог повышать эффективность диагностики среди лиц с относительно высокими оценочными значениями доз. РЩЖ редко диагностировали среди детей и подростков до аварии на ЧАЭС. Соответственно, на загрязненных территориях имелся пул запущенных РЩЖ. Кроме того, могла иметь место регистрация необлученных пациентов как облученных. По мере скрининга количество запущенных случаев уменьшалось; стали преобладать более ранние РЩЖ, чему также способствовало улучшение диагностики. Динамика RET/PTC после аварии на ЧАЭС этому соответствовала: частота перестроек RET/PTC в целом снижалась, причем доля RET/PTC1 нарастала, а RET/PTC3 – снижалась. Представляется вероятным, что особенности РЩЖ в разные сроки после аварии на ЧАЭС определялись нерадиационными факторами: динамикой скрининга, повышением качества диагностики, истощением посредством скрининга пула больных РЩЖ и снижением средней продолжительности заболевания вновь выявляемых случаев.

Ключевые слова: радиация, Чернобыль, мутация, RET/PTC, щитовидная железа, рак

Поступила: 03.08.2016. Принята к публикации: 20.02.2017

Ранее генные перестройки RET (в частности, RET/PTC3) в папиллярном раке щитовидной железы (РЩЖ) обсуждались как возможные маркеры воздействия ионизирующей радиации [1, 2]. В контексте аварии на ЧАЭС предполагалось, что RET/PTC3 «являются характерными для опухолей с коротким латентным периодом» [3]. Под латентным периодом, очевидно, подразумевался срок от момента облучения до появления признаков РЩЖ. По мере опухолевой прогрессии степень дифференцировки опухоли, как правило, снижается, а мутации накапливаются [4]. Облучение может индуцировать мутации, в том числе, перестройки RET, в экспериментах на животных и *in vitro*, однако дозы в экспериментах были значительно выше, чем среди населения загрязненных территорий после аварии на ЧАЭС [5–10]. Из общей массы выпадает сообщение Ю.Е. Никифорова и соавторов о дозозависимой индукции RET/PTC *in vitro* после облучения в дозах от 0,1 Гр [11], что не согласуется с другими данными [8, 9]. Заявления проф. Никифорова о глобальном росте заболеваемости РЩЖ вследствие антропогенного повышения радиационного фона или о 4 тыс. случаях РЩЖ в результате аварии на ЧАЭС [12] наводят на мысль о необъективности; дальнейшая дискуссия см. [13, 14].

В предыдущих публикациях [15–17] была сформулирована гипотеза, согласно которой генные перестройки RET ассоциированы с этапами онкогенеза и прогрессии папиллярного РЩЖ, причем RET/PTC3 – с относительно поздним этапом. Данная гипотеза не была упомянута в обзоре [18], где со ссылками [19–22] утверждается, что частота RET/PTC выше в оккульт-

ных раках и микрокарциномах, чем «в обычных» папиллярных РЩЖ. Цитированные источники не новы (1995–2001); с тех пор были опубликованы работы с иными выводами (см. ниже). Допускается, что в ранних работах могли иметь место ограничения технического характера [23].

В статьях [19–22] сообщается о перестройках RET/PTC в оккультных раках и микрокарциномах, что не противоречит обсуждаемой здесь гипотезе: RET/PTC1 могут возникать относительно рано в процессе опухолевой прогрессии, тогда как RET/PTC3 характерна для более позднего этапа. В статье [20] от 1998 г. говорится, что RET/PTC не были ассоциированы с размерами опухолевого узла, распространением опухоли за пределы щитовидной железы и наличием метастазов. Однако, в более поздней публикации из того же учреждения отмечена ассоциация между высоким уровнем экспрессии RET/PTC1 и размером опухолевого узла [24]. Была предложена гипотеза, согласно которой RET/PTC1 предрасполагает к последующей перестройке RET [24], в первую очередь, к RET/PTC3, второй по частоте после RET/PTC1 [25]. Перестройки RET нехарактерны для низкодифференцированного и анапластического РЩЖ [20, 26, 27]. По-видимому, это связано с тем, что только часть низкодифференцированных опухолей развивается из папиллярного РЩЖ с перестройками RET, а остальные – из других типов рака или *de novo* [26].

Нельзя исключить, что клоны опухолевых клеток с RET/PTC менее жизнеспособны, что может вести к уменьшению со временем соответствующих клеточ-

ных популяций (отрицательная клональная селекция), однако это предположение требует экспериментальной проверки. Сообщалось также, что перестройки RET/PTC часто находят не во всех клетках одной опухоли, в связи с чем их интерпретировали как субклональный феномен, который может возникать относительно поздно в ходе опухолевой прогрессии [26, 28]. Это также соответствует обсуждаемой здесь гипотезе.

Перестройка RET/PTC3 наиболее часто наблюдается при солидном, т.е. относительно низкодифференцированном варианте папиллярного РЩЖ. При фолликулярном варианте папиллярного РЩЖ перестройки RET наблюдаются реже [27], что может быть связано с особенностями онкогенеза данной опухоли, а также с примесью истинных фолликулярных раков. Сообщалось об ассоциации RET/PTC с III–IV стадиями папиллярного РЩЖ, рецидивами и отдаленными метастазами [23, 29], в частности, о сочетании RET/PTC3 с более агрессивным фенотипом, большим размером и более поздней стадией опухоли на момент диагноза [30, 31].

Рецидивы и отдаленные метастазы чаще сочетались с RET/PTC3, чем с RET/PTC1 [31]. Значительная часть РЩЖ «первой волны» после аварии на ЧАЭС относилась к солидному варианту папиллярного РЩЖ с перестройками RET/PTC3: в первые 10 лет после аварии, в 63 % РЩЖ были выявлены перестройки RET/PTC3 [32]. RET/PTC3 была самой частой перестройкой RET среди РЩЖ «первой волны» [33, 34]. Напротив, RET/PTC1 найдены в 81 % опухолей, диагностированных через 10 лет после аварии и позже [32]. Перестройки RET (преимущественно RET/PTC3) в чернобыльском РЩЖ были ассоциированы с «повышенной агрессивностью в смысле стадии», в особенности, с последней стадией T_4 [32, 35]. Недавно сообщалось, что частота обнаружения RET/PTC, а также других цитогенетическим маркеров (BRAF, RAS, PAX8-PPAR γ) в папиллярном РЩЖ имела тенденцию к снижению в подгруппах больных по мере увеличения стадии от T_1 к T_4 [29]. Это явление требует подтверждения и дальнейшего исследования; как отмечалось выше, оно может быть связано с отрицательной клональной селекцией.

РЩЖ относительно редко диагностировали у детей и подростков до чернобыльской аварии: абсолютное число случаев, зарегистрированных в Белоруссии за 1981–1985 гг. среди детей моложе 15 лет, составило 3, чему соответствовала заболеваемость 0,3 случая в год на миллион детей; на Украине, соответственно, 25 и 0,5 [36]. Для северных областей Украины эти показатели равнялись 1,0 и 0,1 [36]. Те же данные опубликованы Международным агентством по изучению рака [37]. Эти данные не всегда принимаются во внимание: «До аварии на ЧАЭС за 15-летний период времени, с 1971 по 1985 гг. частота спорадических карцином у пациентов в возрасте до 19 лет ничем не отличалась от мировой статистики» [38] (со ссылкой на [34], где нет подобных утверждений) или «Фоновая заболеваемость

РЩЖ среди детей в возрасте до 10 лет составляет примерно 2–4 случаев на миллион в год» [39]. В докладе НКДАР 2008 повышенная заболеваемость РЩЖ после аварии на ЧАЭС сравнивается не со временем до аварии, а с 1986–1990 гг., когда зарегистрированная заболеваемость уже начала расти. В частности, на стр. 60 указано: «Фоновый уровень заболеваемости РЩЖ детей моложе 10 лет составляет примерно 2–4 случаев на миллион в год» [40], что значительно превышает приведенные выше цифры для Белоруссии и Украины до аварии [36, 37].

В Российской Федерации данные о заболеваемости РЩЖ были отдельно включены в медицинскую статистику только в 1989 г., когда скрининговые мероприятия уже начались [3]. Способность скрининга многократно повышать зарегистрированную заболеваемость РЩЖ известна [41, 42]. Как правило, заболеваемость детским РЩЖ выше в более развитых странах [37, 43], вероятно, вследствие лучше поставленной диагностики. После сравнения показателей для разных стран [37, 43] с таковыми для Украины и Белоруссии становится очевидным, что до аварии на ЧАЭС там имела популяция недиагностированных РЩЖ [15]. Выявление запущенных РЩЖ в ходе диспансеризаций после аварии упомянуто в [44]. Дети и подростки доступны для скрининга в школах и детских садах; им уделялось особое внимание [3], что способствовало преимущественному росту показателя заболеваемости в этой возрастной группе.

Данные по заболеваемости РЩЖ на разных стадиях среди детей и подростков на Украине по годам (1986–1996) приведены в статье [45]. Стадия T_4 была диагностирована примерно в 50 % случаев из общего числа 224 детских РЩЖ после аварии. Среди подростков этот процент был выше: до 71 % [45]. Соответственно, в ранние сроки после аварии РЩЖ были в среднем более крупными и менее дифференцированными, чем выявленные позже [46]. Очевидно, этому способствовал скрининг-эффект с обнаружением запущенных случаев, а также регистрация как жертв Чернобыля больных с незагрязненных территорий, где скрининг не проводился, так что привозные случаи должны были в среднем находиться на более поздних стадиях.

Высокая частота RET/PTC3 среди РЩЖ первого десятилетия после аварии указывает на то, что регистрация запущенных случаев количественно преобладала над гипердиагностикой, которая также имела место [47]. В результате скрининга популяция запущенных раков сокращалась; среди выявляемых РЩЖ стали преобладать более ранние случаи, чему способствовало также совершенствование диагностики. Факт интерпретации запущенных РЩЖ как агрессивных радиогенных раков можно подтвердить следующей цитатой: «Если предположить, что все опухоли росли приблизительно с одинаковой скоростью..., то в таком случае опухоли с продолжительным латентным периодом должны быть крупнее. В действитель-

ности они были даже несколько мельче... Опухоли с коротким латентным периодом демонстрируют более выраженные признаки интра- и экстратиреоидного распространения, чем опухоли с более продолжительным латентным периодом» [3]. Динамика RET/PTC этому соответствовала: частота перестроек RET снижалась с течением времени после аварии, причем среди RET-положительных опухолей процент RET/PTC1 со временем нарастал, а RET/PTC3 – снижался [3, 32]. Данные из Японии соответствуют обсуждаемой здесь гипотезе: педиатрический РЩЖ после аварии на АЭС Фукусима-1 характеризуется низким процентом перестроек RET (около 10,3 %) [48, 49], что, очевидно, объясняется ранней диагностикой [17]. Как и следовало ожидать, среди перестроек RET в Японии преобладают RET/PTC1 [49].

В статье [50] обсуждались корреляции между частотой RET/PTC и дозами радиации на щитовидную железу. Авторам не удалось «выявить однозначно трактуемую и статистически значимую зависимость частоты RET/PTC в карциномах щитовидной железы от уровня загрязнения». Однако, «при регрессионном анализе по методу взвешенных наименьших квадратов зависимости для РЩЖ после аварии на ЧАЭС оказались отчетливо значимыми для частоты RET/PTC суммарно и для RET/PTC1». Для RET/PTC3 достоверной корреляции выявлено не было [50].

В исследовании на загрязненных территориях Российской Федерации, корреляции между RET/PTC и оценочными значениями доз найдены не были, причем был сделан вывод о влиянии на возникновение и выявление перестроек RET/PTC не связанных с радиацией факторов [51]. Следует отметить, что корреляции не обязательно отражают причинно-следственную связь.

Дозозависимый самоотбор (dose-dependent self-selection) мог послужить причиной корреляций «доза-эффект», найденных в различных эпидемиологических исследованиях. Нельзя также исключить подгонку данных [52]. Дозозависимый самоотбор отмечался другими исследователями [53, 54]. Представляется вероятным, что лица, информированные о своих относительно высоких дозах или проживающие на территориях с более высоким уровнем загрязнения, в среднем чаще обращались в медицинские учреждения, где им уделяли больше внимания. Этот механизм должен был повышать эффективность диагностики среди лиц с относительно высокими оценочными значениями доз. В соответствии с обсуждаемой здесь гипотезой, в ранние сроки после аварии средняя длительность заболевания РЩЖ была выше, чем в более поздние сроки. В свою очередь, средняя продолжительность заболевания должна коррелировать с частотой RET/PTC, в особенности – RET/PTC3. Этот механизм мог лежать в основе корреляций между дозой хронического облучения и RET/PTC в эпидемиологических исследованиях.

Что касается корреляций доза – RET/PTC среди пострадавших от атомных бомбардировок в Японии

[55, 56], то не исключен мутагенный эффект более высоких доз острого облучения [57]. Обсуждаемая здесь гипотеза не исключает возникновения RET/PTC и других мутаций под действием относительно высоких доз, но выдвигает на первый план накопление мутаций (в т.ч., RET/PTC) по мере опухолевой прогрессии и возможную связь тех или иных мутаций с определенными этапами прогрессии.

Отмечалось, что когорта черновыльских РЩЖ с преобладанием RET/PTC3 уникальна в мировом масштабе [58]. В отличие от черновыльских опухолей, в спорадическом РЩЖ обычно преобладают перестройки RET/PTC1 [27, 58]. Следует уточнить, что черновыльская когорта уникальна не в глобальном масштабе, а для развитых стран, где проводилось большинство исследований. В когорте РЩЖ из Индии преобладали RET/PTC3 [59], что указывает на более позднюю диагностику. Перестройки RET/PTC3 чаще обнаруживали в ткани РЩЖ у необлученных пациентов с Украины, чем у пациентов из Франции: 64,7 % против 42,9 % [60]. Сообщаемое из разных стран снижение частоты RET/PTC в течение последних десятилетий [48, 61, 62], а также повышение доли раннего интратиреоидального РЩЖ [62], можно объяснить более ранней диагностикой в связи с совершенствованием ультразвукового оборудования, а также повышением внимания людей к своему здоровью. Соответственно, «были продемонстрированы спадающие хронологические тренды для показателей RET/PTC1, RET/PTC3 и RET/PTC суммарно для когорт из Европы, США + Канады и стран Азиатско-Тихоокеанского региона» [18].

Заключение

По мнению автора, основанном на обзоре литературы, перестройки RET ассоциированы с определенными этапами опухолевой прогрессии РЩЖ, причем RET/PTC3 – с более поздним этапом, чем RET/PTC1. Соответственно, «следовавшие друг за другом волны опухолей среди облученных детей, каждая волна со своими молекулярными, морфологическими и клиническими характеристиками» [34] после аварии на ЧАЭС в значительной степени определялись динамикой скрининга, повышением качества диагностики и регистрации опухолей, а также истощением популяции больных запущенным РЩЖ среди населения. Данную гипотезу можно проверить путем поиска на клиническом и экспериментальном материале корреляций между генными перестройками, с одной стороны, и продолжительностью заболевания, размерами и степенью дифференцировки опухолей – с другой. В экспериментах можно сравнить жизнеспособность клеток РЩЖ с перестройками RET/PTC и без таковых с целью проверки гипотезы о спонтанной элиминации RET/PTC-положительных клонов.

Перестройки RET встречаются в детских РЩЖ чаще, чем у взрослых [31], что может быть связано с более высокой агрессивностью [63], т.е. с более низким

средним уровнем дифференцировки РЩЖ у детей. Учитывая, что определенная возрастная группа (дети и подростки в момент аварии) изучалась наиболее пристально, «волны» опухолей после аварии (сначала с преобладанием RET/PTC3, затем – RET/PTC1; рост частоты мутаций BRAF) [33, 64, 65] могут также отражать возрастные особенности спорадического РЩЖ по мере «старения» данной возрастной группы [33, 64].

Поиски маркеров радиогенного рака иногда основывались на недоказанном тезисе, согласно которому опухоли на загрязненных территориях были радиогенными или изменяли свои свойства под действием радиации. Результаты такого рода исследований, например [66], где отсутствует стандартизация по стадиям опухолей, требуют новой интерпретации с учетом того, что многие выявленные после аварии старые запущенные опухоли были интерпретированы как радиогенные раки, развившиеся после короткого латентного периода.

В заключение необходимо отметить, что преувеличение медицинских последствий аварии на ЧАЭС способствует искаженным представлениям о канцерогенном действии некоторых радионуклидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nikiforov Y.E. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl // *Endocr. Pathol.* 2006. Vol. 17. P. 307–317.
2. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. P. 569–580.
3. Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. – М: Медицина. 2006.
4. Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. Robbins' Pathologic Basis of Disease. – Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1994.
5. Matsuu-Matsuyama M., Shichijo K., Okaichi K. et al. Effect of age on the sensitivity of the rat thyroid gland to ionizing radiation // *J. Radiat. Res.* 2015. Vol. 56. P. 493–501.
6. Walinder G. Late effects of irradiation on the thyroid gland in mice. I. Irradiation of adult mice // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1972. Vol. 11. P. 433–451.
7. Lee W., Chiachierini R.P., Shleien B., Telles N.C. Thyroid tumors following ¹³¹I or localized X irradiation to the thyroid and pituitary glands in rats // *Radiat. Res.* 1982. Vol. 92. P. 307–319.
8. Mizuno T., Iwamoto K.S., Kyoizumi S. et al. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation // *Oncogene.* 2000. Vol. 19. P. 438–443.
9. Ito T., Seyama T., Iwamoto K.S. et al. *In vitro* irradiation is able to cause RET oncogene rearrangement // *Cancer Res.* 1993. Vol. 53. P. 2940–2943.
10. Finn S.P., Smyth P., O'Regan E. et al. Array comparative genomic hybridisation analysis of gamma-irradiated human thyrocytes // *Virchows Arch.* 2004. Vol. 445. P. 396–404.
11. Caudill C.M., Zhu Z., Ciampi R et al. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after *in vitro* exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 2364–2369.
12. Nikiforov Y.E. Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer? // *Cancer* 2010. Vol. 116. P. 1626–1628.
13. Jargin S.V. Some aspects of mutation research after a low-dose radiation exposure // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 749: P. 101–102.
14. Jargin S.V. On the genetic effects of low-dose radiation // *J. Environ. Occup. Sci.* 2014. Vol. 3. P. 199–203.
15. Jargin S.V. Chernobyl-related cancer and precancerous lesions: Incidence increase vs. late diagnostics // *Dose Response.* 2014. Vol. 12. P. 404–414.
16. Яргин С.В. К вопросу о завышенной оценке медицинских последствий аварии на ЧАЭС: причины и механизмы // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2011. Т 56. № 5. С. 74–79.
17. Jargin S.V. On the RET rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer // *J. Thyroid Res.* 2012. Vol. 2012. Article 373879.
18. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Частота генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы в странах мира в зависимости от времени после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (pooled-анализ) // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2016. Т. 61. № 1. С. 5–19.
19. Viglietto G., Chiappetta G., Marchinez-Tello F.J. et al. RET-PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis // *Oncogene.* 1995. Vol. 11. P. 1207–1210.
20. Tallini G., Santoro M., Helie M. et al. RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes // *Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. P. 287–294.
21. Sugg S.L., Ezzat Sh., Rosen I.B. et al. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 4116–4122.
22. Corvi R., Martinez-Alfaro M., Harach H.R. et al. Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization // *Lab. Invest.* 2001. Vol. 81. P. 1639–1645.
23. Menicali E., Moretti S., Voce P. et al. Intracellular signal transduction and modification of the tumor microenvironment induced by RET/PTCs in papillary thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2012. Vol. 3. P. 67.
24. Rhoden K.J., Johnson C., Brandao G. et al. Real-time quantitative RT-PCR identifies distinct c-RET, RET/PTC1 and RET/PTC3 expression patterns in papillary thyroid carcinoma // *Lab. Invest.* 2004. Vol. 84. P. 1557–1570.
25. Gandhi M., Evdokimova V., Nikiforov Y.E. Mechanisms of chromosomal rearrangements in solid tumors: the model of papillary thyroid carcinoma // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 321. P. 36–43.
26. Pfeifer J.D. Molecular genetic testing in surgical pathology. – Lip-pincott: Philadelphia. 2006.
27. DeLellis R.A., Shin S.J., Treaba D.O. Immunohistochemistry of endocrine tumors // In: Diagnostic immunohistochemistry: Ther-anostic and Genomic Applications. Dabbs D.J., ed. 3rd edition – Saunders-Elsevier. Philadelph. 2010. P. 291–339.
28. Unger K., Zitzelsberger H., Salvatore G. et al. Heterogeneity in the distribution of RET/PTC rearrangements within individual post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 4272–4279.
29. Yip L., Nikiforova M.N., Yoo J.Y. et al. Tumor genotype determines phenotype and disease-related outcomes in thyroid cancer: a study of 1510 patients // *Ann. Surg.* 2015. Vol. 262. P. 519–525.
30. Romei C., Elisei R. RET/PTC Translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2012. Vol. 3. P. 54.
31. Prescott J.D., Zeiger M.A. The RET oncogene in papillary thyroid carcinoma // *Cancer.* 2015. Vol. 121. P. 2137–2146.
32. Rabes H.M., Demidchik E.P., Sidorow J.D. 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. Vol. 6. P. 1093–1103.
33. Trovisco V., Soares P., Preto A. et al. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51. P. 643–653.
34. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl // *Oncogene.* 2008. Vol. 27 Suppl 2. P. S9–S18.

35. Bongarzone I., Vigneri P., Mariani L. et al. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features // *Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. P. 223–228.
36. Stsjazhko V.A., Tsyb A.F., Tronko N.D. et al. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl // *BMJ.* 1995. Vol. 310. P. 801.
37. Parkin D.M., Kramárová E., Draper G.J. et al. International incidence of childhood cancer // IARC Scientific Publication 144. IARC Press. Lyon. 1999.
38. Фридман М.В., Маньковская С.В., Красько О.В., Демидчик Ю.Е. Клинико-морфологические особенности папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков в республике Беларусь // *Вопр. онкол.* 2014. № 2. С. 43–46.
39. Балонов М.И. Медицинские и экологические последствия Чернобыльской аварии в докладе НКДАР ООН (2008): уроки для реагирования на ядерные аварии // *Мед. радиол. и радиац. безопасность* 2011. Т. 56. № 6. С. 15–23.
40. UNSCEAR 2008 Report. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. New York: United Nations.
41. UNSCEAR 1994 Report. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex A. Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. New York: United Nations.
42. Jaworowski Z. Observations on the Chernobyl disaster and LNT // *Dose Response.* 2010. Vol. 8. P. 148–171.
43. Demidchik Y.E., Saenko V.A., Yamashita S. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51. P. 748–762.
44. Звонова И.А., Братилова А.А., Почтенная Г.Т., Петрова Г.В. Рак щитовидной железы у жителей Брянской области после аварии на ЧАЭС // *Вопр. онкол.* 1995. № 5. С. 540–545.
45. Tronko M.D., Bogdanova T.I., Komissarenko I.V. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics // *Cancer.* 1999. Vol. 86. P. 149–156.
46. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness // *Brit. J. Cancer.* 2004. Vol. 90. P. 2219–2224.
47. Jargin S.V. Thyroid carcinoma in children and adolescents resulting from the Chernobyl accident: possible causes of the incidence increase overestimation // *Cesk. Patol.* 2009. Vol. 45. P. 50–52.
48. Vuong H.G., Altibi A.M., Abdelhamid A.H. et al. The changing characteristics and molecular profiles of papillary thyroid carcinoma over time: a systematic review // *Oncotarget.* 2016. doi: 10.18632/oncotarget.12885
49. 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.* Vol. 5. Article 16976.
50. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Зависимости доза-эффект для частоты генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения. Объединенный анализ радиационно-эпидемиологических данных // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2016. Т. 56. № 1. С. 5–25.
51. Tuttle R.M., Lukes Y., Onstad L., et al. ret/PTC activation is not associated with individual radiation dose estimates in a pilot study of neoplastic thyroid nodules arising in Russian children and adults exposed to Chernobyl fallout // *Thyroid* 2008. Vol. 18. P. 839–846.
52. Яргин С.В. Преувеличенная оценка медицинских последствий повышения радиационного фона // *Мед. радиол. и радиац. Безопасность.* 2008. Т. 53 №. 3. С. 17–22.
53. McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *Int. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 37. P. 506–518.
54. Zablotska L.B., Bazyka D., Lubin J.H. et al. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among chornobyl cleanup workers // *Environ. Health Perspect.* 2013. Vol. 121. P. 59–65.
55. Leeman-Neill R.J., Brenner A.V., Little M.P. et al. RET/PTC and PAX8/PPARγ chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics // *Cancer.* 2013. Vol. 119. P. 1792–1799.
56. Hamatani K., Eguchi H., Ito R. et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. P. 7176–7182.
57. Nakachi K., Hayashi T., Hamatani K. et al. Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: current progress in molecular epidemiology studies // *Mutat. Res.* 2008. Vol. 659. P. 109–117.
58. Nikiforov Y.E. Molecular diagnostics of thyroid tumors // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011. Vol. 135. P. 569–577.
59. Rao P.J., Vardhini N.V., Parvathi M.V. et al. Prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 gene rearrangements in Chennai population and its correlation with clinical parameters // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. P. 9539–9548.
60. Di Cristofaro J., Vasko V., Savchenko V. et al. RET/PTC1 and RET/PTC3 in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients // *Endocr. Relat. Cancer.* 2005. Vol. 12. P. 173–183.
61. Romei C., Fugazzola L., Puxeddu E. et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. E1758–E1765.
62. Jung C.K., Little M.P., Lubin J.H. et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. E276–E285.
63. Leboulleux S., Baudin E., Hartl D.W. et al. Follicular cell-derived thyroid cancer in children // *Horm. Res.* 2005. Vol. 63. P. 145–151.
64. Suzuki K., Mitsutake N., Saenko V., Yamashita S. Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis // *Cancer Sci.* 2015. Vol. 106. P. 127–133.
65. Jarzab B., Handkiewicz-Junak D. Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease? // *Hormones (Athens).* 2007. Vol. 6. P. 200–209.
66. Akulevich N.M., Saenko V.A., Rogounovitch T.I. et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma // *Endocr. Relat. Cancer.* 2009. Vol. 16. P. 491–503.

DOI 10.12737/article_58f0b9573ddc88.95867893

On RET/PTC Rearrangements in Thyroid Carcinoma after the Chernobyl Accident**S.V. Jargin**

Peoples' Friendship University, Moscow, Russia. E-mail: sjargin@mail.ru

S.V. Jargin – Associate Professor, PhD in Medicine

Abstract

A major part of thyroid cancer (TC) cases detected during the first 10 years after the Chernobyl accident were represented by papillary carcinoma with the solid pattern and gene rearrangements RET/PTC3. On the contrary, among TC diagnosed 10 years after the accident and later predominated RET/PTC1. Reportedly, RET/PTC3 are associated with more aggressive TC, a larger size and a higher tumor stage at the time of diagnosis. The prevalence of RET/PTC tended to decrease with time after the accident. The cohort of early post-Chernobyl TC with the predominance of RET/PTC3 was deemed globally unique. In the sporadic TC, RET/PTC1 is predominant. It should be mentioned that early post-Chernobyl TC are not unique globally but in more developed countries, where a majority of studies has been performed. In a TC cohort from India RET/PTC3 predominated. RET/PTC3 was more frequent among non-exposed TC patients from Ukraine compared to those who were from France. The prevalence of RET/PTC among pediatric TC after the Fukushima-1 accident has been low, while RET/PTC1 is predominating. According to the hypothesis discussed here, RET/PTC are associated with certain steps of the tumor progression of papillary TC, the RET/PTC3 – with a later step. It is therefore expected that the prevalence of RET/PTC3 would correlate with the disease duration. It was reported on correlations between the prevalence of RET/PTC and individual dose estimates. Correlations do not necessarily prove cause-effect relationships. The screening was more intensive on the more contaminated territories. Dose-dependent self-selection of patients could contribute to the correlations. Pediatric TC was rarely diagnosed prior to the accident on the contaminated territories. Accordingly, there was a pool of neglected TC. Besides, some non-exposed patients could have been registered as Chernobyl victims. The pool of neglected cases was gradually exhausted by the screening. Improving diagnostics has also contributed to the earlier TC detection. The RET/PTC dynamics were in accordance with this hypothesis: the prevalence of tumors with RET rearrangements declined, while among RET-positive TC the percentage of RET/PTC1 increased and RET/PTC3 – decreased. In conclusion, RET/PTC rearrangements in TC after the Chernobyl accident, the RET/PTC3 in particular, have probably been related to the disease duration, so that the features of successive waves of TC after the accident must have been largely determined by evolving modalities of screening and diagnostics, as well as by exhaustion of the pool of neglected cancers.

Key words: *Ionizing radiation, Chernobyl, mutation, RET/PTC, thyroid carcinoma, cancer*

REFERENCES

- Pp. 1–2 see P. 50
3. Lushnikov E.F., Cyb A.F., Yamasita S. Rak shchitovidnoj zhelezy v Rossii posle Chernobylya. – M: Medicina. 2006. Pp. 4–15 see P. 50
 16. Jargin S.V. K voprosu o zavyshejshennoj ocenke medicinskih posledstvij avarii na CHAEHS: prichiny i mekhanizmy // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2011. T. 56. № 5. S. 74–79.
 17. Jargin S.V. On the RET rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer // J. Thyroid Res. 2012. Vol. 2012. Article 373879.
 18. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samojlov A.S. Chastota gennyh perestroek RET/PTC v papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy v stranah mira v zavisimosti ot vremeni posle avarii na Chernobyl'skoj atomnoj ehlektrostantsii (pooled-analiz) // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2016. T. 61. № 1. P. 5–19.
 - Pp. 19–37 see P. 50
 38. Fridman M.V., Man'kovskaya S.V., Kras'ko O.V., Demidchik Yu.E. Kliniko-morfologicheskie osobennosti papillyarnogo raka shchitovidnoj zhelezy u detej i podrostkov v respublike Belarus' // Vopr. onkol. 2014. № 2. P. 43–46.
 39. Balonov M.I. Medicinskie i ehkologicheskie posledstviya Chernobyl'skoj avarii v doklade NKDAR OON (2008): uroki dlya reagirovaniya na yadernye avarii // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2011. T. 56. № 6. P. 15–23.
 - Pp. 40–43 see P. 51
 44. Zvonova I.A., Bratilova A.A., Pochtennaya G.T., Petrova G.V. Rak shchitovidnoj zhelezy u zhitelej Bryanskoj oblasti posle avarii na CHAEHS // Vopr. onkol. 1995. № 5. P. 540–545.
 - Pp. 45–49 see P. 51
 50. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Zavisimosti doza-ehffekt dlya chastoty gennyh perestroek RET/PTC v papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy posle oblucheniya. Ob»edinennyj analiz radiacionno-ehpidemiologicheskikh dannyh // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2016. T. 56. № 1. P. 5–25.
 - P. 51 see P. 51
 52. Jargin S.V. Preuvelichennaya ocenka medicinskih posledstvij povysheniya radiacionnogo fona // Med. radiol. i radiac. Bezopasnost'. 2008. T. 53 №. 3. P. 17–22.
 - Pp. 53–66 see P. 51