

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ АНАЛИЗ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ КАРЦИНОМЫ

Д. Р. Махачев , Д. В. Буланов, М. М. Шовхалов, Б. З. Бекмурзиев, И. А. Героев, А. М. Нецветова, А. Р. Жусупова, Д. С. Губич, А. М. Мановски

Российский национальный исследовательский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия

Высококлеточные неанпластические опухоли щитовидной железы (HGFC-NA) относятся к редкой и агрессивной категории новообразований, занимающих промежуточное положение между дифференцированными и анапластическими карциномами. Имеют место высокая смертность и ограниченные возможности стандартного лечения, которое обычно включает хирургическое удаление опухоли с последующей радиоiodотерапией и супрессивной терапией левотироксином. При радиоiodоустойчивых формах дополнительно рассматривают таргетные тирозинкиназные ингибиторы, однако их эффективность ограничена. Представлен клинический случай дифференцированной высококлеточной карциномы (DHGTC) у пациентки 62 лет, перенесшей гемитиреоидэктомию. Используются методы гистологического анализа, иммуногистохимии (TTF-1, PAX8, CK19, p53, Ki-67) и молекулярного тестирования ключевых маркеров (*TERT*, *TP53*, *BRAF*). Опухоль имела размеры 3,4 × 2,8 × 2,5 см, демонстрировала выраженную архитектурную гетерогенность, очаговый некроз, высокую митотическую активность — 8–10 митозов на 10 полей зрения при ×400 (что соответствует ≥ 5 на 2 мм²), а индекс пролиферации Ki-67 достигал 35%. С помощью ИГХ выявлена экспрессия TTF-1 и PAX8, p53 с мутационным типом экспрессии, что указывает на мутацию TP53. Молекулярное исследование не показало изменения в генах *TERT* и *BRAF*. Эти признаки позволили верифицировать диагноз DHGTC. Сделан вывод о необходимости комплексной морфо-молекулярной диагностики HGFC-NA, поскольку количественные параметры митотической активности, Ki-67 и статус TERT/TP53 определяют прогноз и выбор персонализированной терапии.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, высококлеточные неанпластические опухоли, DHGTC, PDTC, Ki-67, *TERT*, *TP53*

Вклад авторов: Д. Р. Махачев, Д. В. Буланов, М. М. Шовхалов, Б. З. Бекмурзиев, И. А. Героев — анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование; А. М. Нецветова, А. Р. Жусупова — написание текста статьи, редактирование; Д. С. Губич, А. М. Мановски — сбор клинических данных, редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Далгат Рамазанович Махачев
ул. Академика Волгина, д. 37, г. Москва, 117437, Россия; dalgat2002@mail.ru

Статья получена: 02.09.2025 **Статья принята к печати:** 15.09.2025 **Опубликована онлайн:** 24.09.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.042

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MORPHOLOGICAL, IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND MOLECULAR ANALYSIS OF DIFFERENTIATED HIGH-GRADE CARCINOMA

Makhachev DR , Bulanov DV, Shovkhalov MM, Bekmurziev BZ, Geroev IA, Netsvetova AM, Zhusupova AR, Gubich DS, Manovski AM

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

High-grade non-anaplastic (HGFC-NA) thyroid tumors belong to a rare and aggressive category of neoplasms that occupy an intermediate position between differentiated and anaplastic carcinomas. There are high mortality rate and limited standard treatment options, which usually include surgical tumor removal with subsequent radioiodine treatment and levothyroxine suppression therapy. Targeted tyrosine kinase inhibitors are additionally considered in radioiodine-resistant forms, but the efficacy of those is limited. A clinical case of differentiated high-grade thyroid carcinoma (DHGTC) in a 62-year-old female patient post hemithyroidectomy is presented. Histological assessment, immunohistochemistry (TTF-1, PAX8, CK19, p53, Ki-67), and the key marker (*TERT*, *TP53*, *BRAF*) molecular testing methods were used. The tumor size was 3.4 × 2.8 × 2.5 cm; the tumor showed pronounced architectonic heterogeneity, focal necrosis, high mitotic activity — 8–10 mitoses per 10 fields of view at ×400 (corresponding to ≥ 5 per 2 mm²), and the Ki-67 proliferation index reached 35%. IHC was used to detect the TTF-1 and PAX8 expression, mutational p53 pattern of expression, suggesting the TP53 mutation. Molecular testing revealed no alteration of the *TERT* and *BRAF* genes. These characteristics made it possible to verify the diagnosis of DHGTC. A conclusion was drawn about the need for comprehensive morphological and molecular diagnosis of HGFC-NA tumors, since the mitotic activity quantitative parameters, Ki-67, and TERT/TP53 status determine the prognosis and the personalized therapy selection.

Keywords: thyroid carcinoma, high-grade non-anaplastic tumors, DHGTC, PDTC, Ki-67, *TERT*, *TP53*

Author contribution: FMakhachev DR, Bulanov DV, Shovkhalov MM, Bekmurziev BZ, Geroev IA — data analysis and interpretation, manuscript writing, editing; Netsvetova AM, Zhusupova AR — manuscript writing, editing; Gubich DS, Manovski AM — clinical data acquisition, editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Dalgat R. Makhachev
Akademika Volgina, 37, Moscow, 117437, Russia; dalgat2002@mail.ru

Received: 02.09.2025 **Accepted:** 15.09.2025 **Published online:** 24.09.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.042

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Опухоли фолликулярного происхождения высокой степени злокачественности, не относящиеся к анапластическим (high-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinomas, HGFC-NA), в последние годы привлекают внимание специалистов эндокринной патологии. Согласно классификации ВОЗ (2022), эта группа выделена в самостоятельную категорию, объединяющую агрессивные

новообразования с тиреоидной дифференцировкой, высокой митотической активностью, очагами некроза и неблагоприятным прогнозом. HGFC-NA занимают промежуточное положение между дифференцированными и анапластическими карциномами [1].

В структуре HGFC-NA различают два подтипа: плохо дифференцированную карциному (poorly differentiated

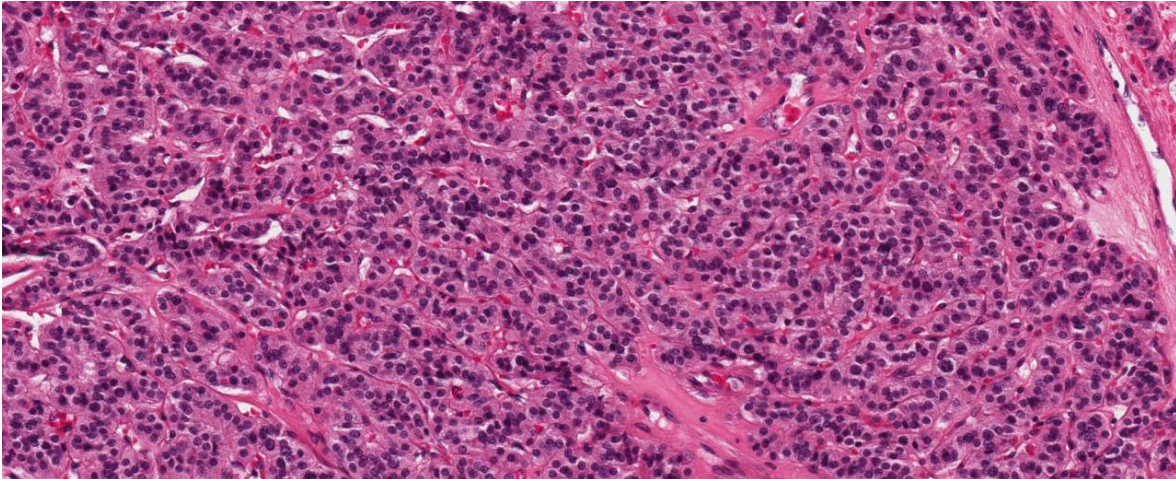


Рис. 1. Плохо дифференцированная карцинома щитовидной железы (PDTC) по критериям Турина. Сolidно-инсулярный рост с тонкими фиброваскулярными перегородками, высокая плотность мелких монотонных клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением; отсутствуют характерные для папиллярного рака щитовидной железы ядерные признаки (H&E, ув. ×200)

thyroid carcinoma, PDTC) и дифференцированную высокозлокачественную карциному (differentiated high-grade thyroid carcinoma, DHGTC). Диагностические критерии PDTC, закрепленные в Туринском консенсусе (2006), включают солидную, трабекулярную или инсулярную архитектуру, отсутствие ядерных признаков папиллярной карциномы и ≥ 3 митозов на 2 мм^2 или очаги некроза [2] (рис. 1).

Выделение HGFC-NA имеет значение для уточнения диагноза и выбора тактики, включающей и таргетные подходы. Эти опухоли отражают переходный биологический спектр и требуют комплексной оценки морфологических, иммуногистохимических и молекулярных признаков. HGFC-NA характеризуются солидными, трабекулярными, фолликулярными и склерозирующими структурами, сопровождающимися клеточной атипией, высоким индексом Ki-67 ($> 20\text{--}30\%$) и признаками неоангиогенеза [3–5].

Ключевыми молекулярными нарушениями считают мутации в промоторе *TERT*, *TP53* и *BRAF*. Они ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, радиойодрезистентностью и метастазированием. DHGTC может иметь любую морфологическую структуру, включая папиллярную или фолликулярную, но диагностируется при ≥ 5 митозах на 2 мм^2 и/или некрозе, независимо от дифференцировки [6, 7].

Ниже представлен клинический случай DHGTC с морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярным анализом.

Описание клинического случая

Пациентка К., 62 лет, поступила с жалобами на увеличение объема шеи, умеренное затруднение глотания и осиплость голоса, нарастающие в течение полугода. В анамнезе — гипертиреоз на фоне терапии тиреостатиками и гипертоническая болезнь II стадии. Семейный онкологический анамнез не отягощен. При осмотре выявлено плотное образование до 3,5 см в правой доле щитовидной железы, смещаемое при глотании.

Инструментальные методы

На УЗИ был обнаружен гипоехогенный узел размером $3,5 \times 2,8$ см с неровными контурами, гиперваскуляризацией и микрокальцинатами. По шкале TI-RADS образование

отнесено к категории 5. КТ шеи не выявило инвазии в окружающие структуры и региональные лимфоузлы. Тонкоигольная аспирационная биопсия классифицирована как Bethesda V (“suspect for malignancy”).

Хирургическое лечение

Выполнена правая гемитиреоидэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Макроскопическое исследование

Опухоль имела серо-белый цвет, плотную консистенцию неправильной дольчатой формы, очаги с некрозом и микрокальцинатами. Размеры опухоли — $3,4 \times 2,8 \times 2,5$ см. На разрезе — чередование солидных зон и участков коагуляционного некроза.

Микроскопическое исследование

Опухоль имела выраженную архитектурную гетерогенность: солидные, трабекулярные и псевдофолликулярные структуры, окруженные тонкими фиброзными перегородками. Ядра клеток гиперхромные, округло-овальные, с умеренной атипией и четкими ядрышками. Митотическая активность была высокой — 8–10 митозов на 10 полей зрения при $\times 400$, что превышает диагностический порог для DHGTC. Дополнительно выявлены очаги коагуляционного некроза и микрососудистая пролиферация с признаками васкулярной инвазии. Характерные ядерные признаки папиллярной карциномы отсутствовали.

Для демонстрации дифференциально-диагностических особенностей приведен пример анапластической карциномы щитовидной железы (АТС), которая морфологически может напоминать высокозлокачественные опухоли, однако отличается более выраженным клеточным плеоморфизмом, наличием гигантских многоядерных клеток и большим числом атипичных митозов (рис. 2).

Совокупность выявленных признаков в нашем случае характерна для солидно-трабекулярной и псевдофолликулярной структуры (рис. 3А), очаги некроза и высокая митотическая активность (рис. 3Б) позволяют с высокой степенью вероятности отнести опухоль к дифференцированной высокозлокачественной карциноме

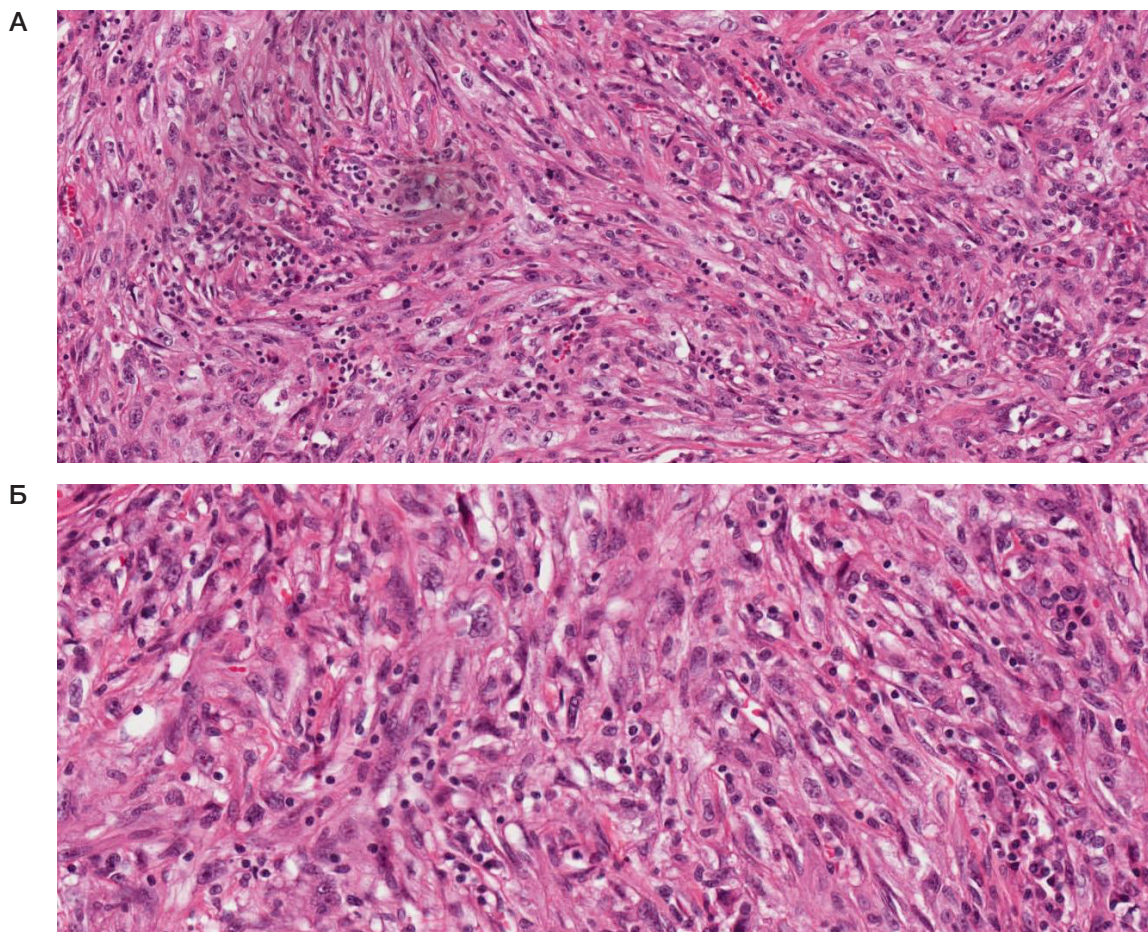


Рис. 2. Анапластическая карцинома щитовидной железы, веретенноклеточный вариант (АТС). **А.** Плотные, разнонаправленные пучки веретенновидных клеток с выраженным ядерным плеоморфизмом, грубодисперсным хроматином (H&E, ув. $\times 100$). **Б.** Высокая клеточность, многочисленные атипичные митозы, единичные многоядерные опухолевые клетки (H&E, ув. $\times 400$)

фолликулярного типа (DHGTC), входящей в группу HGFC-NA. Для окончательной верификации были необходимы дополнительные методы гистологического анализа, расширенной иммуногистохимии (TTF-1, PAX8, CK19, p53, Ki-67) и молекулярного тестирования. Последнее включало исследование мутаций в генах *TERT*, *TP53* и *BRAF* методом NGS-панели с подтверждением по Сэнгеру.

Иммуногистохимический анализ

Опухолевые клетки экспрессировали TTF-1 и PAX8, что подтверждало происхождение из фолликулярных клеток. Индекс Ki-67 достигал 35%. Отмечены экспрессия Galectin-3 и очаговая реакция HBME-1; кальцитонин и тиреоглобулин не определялись.

Молекулярное исследование

В опухоли выявлена мутация *TP53* с мутационным типом экспрессии p53, тогда как мутации *TERT* и *BRAF V600E* не обнаружены. Профиль, в совокупности с морфологией и иммуногистохимическим анализом, подтвердил диагноз DHGTC, относящейся к группе HGFC-NA.

Обсуждение клинического случая

HGFC-NA представляют собой недавно выделенную категорию с высокой диагностической сложностью. Они занимают промежуточное положение между

дифференцированными и анапластическими карциномами, сочетая тиреоидную дифференцировку с агрессивным биологическим поведением [8, 9].

Ключевая морфологическая особенность HGFC-NA — выраженная архитектоническая гетерогенность. В одной опухоли могут сочетаться солидные, трабекулярные, псевдофолликулярные и склерозирующие структуры, что затрудняет диагностику, особенно при малых биопсиях [10]. Согласно классификации ВОЗ (2022), решающими критериями являются наличие ≥ 5 митозов на 2 мм^2 , очаговый некроз и индекс Ki-67 $> 20\%$ при сохранении тиреоидной дифференцировки. В представленном случае индекс Ki-67 достигал 35%, а выявленная мутация *TP53* указывает на неблагоприятный прогноз [11].

С молекулярной точки зрения HGFC-NA характеризуются геномной нестабильностью. Наиболее значимы мутации в промоторе *TERT* (35–40% случаев), ассоциированные с радиойодрезистентностью, изменения *TP53* (20–25%), отражающие геномную нестабильность, и мутации *BRAF V600E*, встречающиеся реже, преимущественно при DHGTC, что может определять чувствительность к ингибиторам MAPK-каскада [12].

В нашем случае молекулярный анализ выявил мутацию *TP53*, и ее наличие подтверждает неблагоприятное прогностическое значение, тогда как мутации *TERT* и *BRAF V600E* отсутствовали. Эти результаты согласуются с литературными данными, где подчеркивается, что наличие сочетанных мутаций *TERT* и *TP53* значительно ухудшает прогноз, а изолированная *TP53*-мутация также

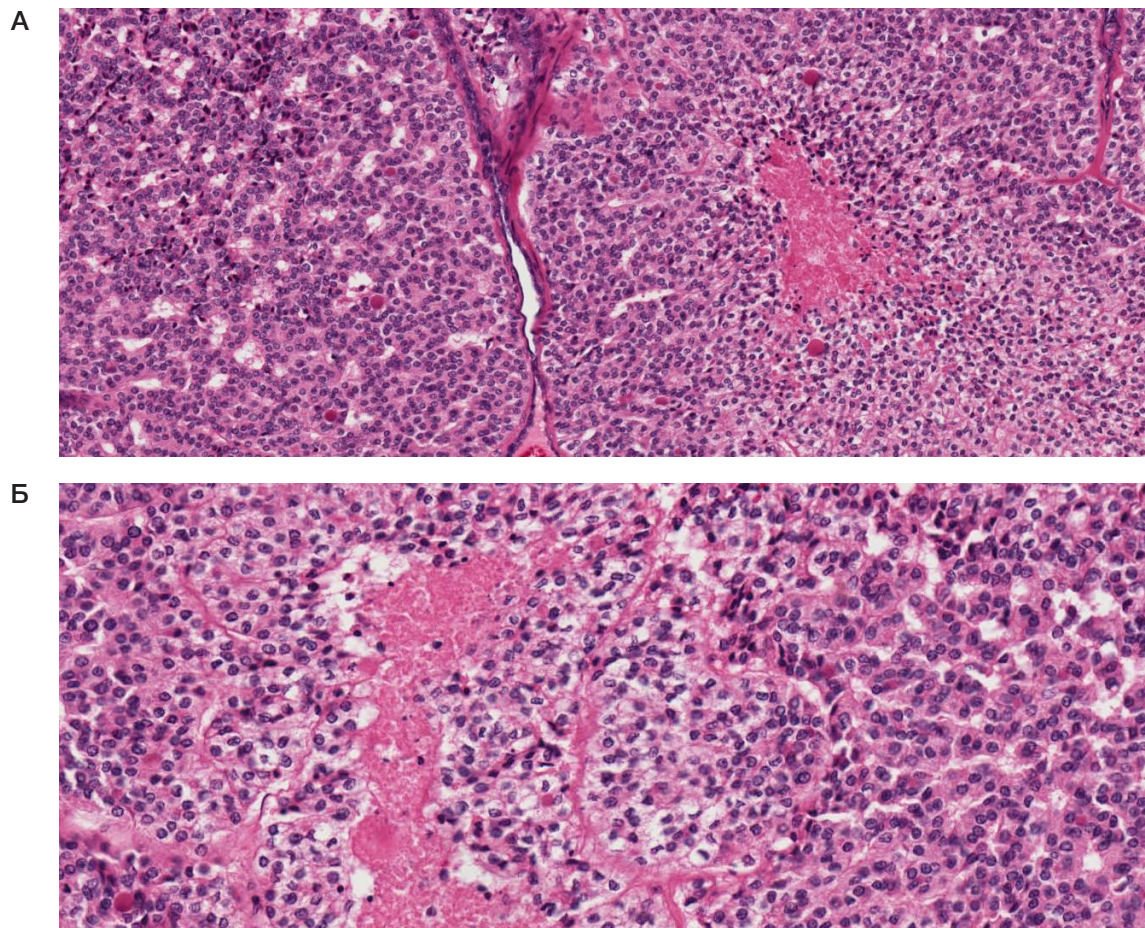


Рис. 3. Дифференцированная высокозлокачественная карцинома щитовидной железы (DHGTC). **А.** Сolidно-трабекулярные и альвеолярные поля с участком «комедо»/географического некроза (H&E, ув. $\times 100$). **Б.** Выраженное нарастание цитологической атипии и пролиферации; частые митозы (≥ 5 на 2 мм^2 при подсчете в полях наибольшей активности) (H&E, ув. $\times 400$)

отражает высокий уровень геномной нестабильности. Отрицательный результат по *BRAF* исключает возможность применения ингибиторов MAPK-каскада, что подчеркивает необходимость поиска иных терапевтических мишеней.

Для клинической практики важно различать PDTC и DHGTC, поскольку критерии их диагностики частично пересекаются. Сравнительный анализ морфологических, иммуногистохимических и молекулярных характеристик представлен в таблице.

С прогностической точки зрения HGFC-NA характеризуются агрессивным течением: пятилетняя выживаемость составляет лишь 40–60% и значительно

снижается при наличии мутаций *TERT* и *TP53*. К основным факторам риска относят высокий уровень Ki-67 ($>20\text{--}30\%$), микро- и макрососудистую инвазию, распространенность процесса на момент диагностики. Раннее выявление этих признаков имеет принципиальное значение для выбора персонализированной терапии, включая таргетные препараты и участие пациентов в клинических исследованиях [13–15].

Практический алгоритм диагностики PDTC и DHGTC может быть представлен следующим образом.

1. Морфологический анализ: выявление архитектонической гетерогенности, некроза и митотической активности.

Таблица. Морфологические, иммуногистохимические и молекулярные характеристики плохо дифференцированной (PDTC) и дифференцированной высокозлокачественной карциномы щитовидной железы (DHGTC)

Критерий	PDTC	DHGTC
Архитектура	Сolidная, трабекулярная, инсулярная	Может быть любой: папиллярная, фолликулярная, solidная и др.
Ядерные признаки папиллярной карциномы	Отсутствуют	Могут присутствовать
Митотическая активность	≥ 3 митоза на 2 мм^2	≥ 5 митозов на 2 мм^2
Некроз	Присутствует (один из критериев диагноза)	Может присутствовать, усиливает диагноз
Критерии Туринского консенсуса (2006)	Необходимы для постановки диагноза	Не применяют
Частота мутаций <i>TERT/TP53</i>	Могут присутствовать, чаще <i>TERT</i>	Часто <i>TERT</i> , <i>TP53</i> , иногда <i>BRAF</i>
Ki-67	Часто $>10\text{--}20\%$	Обычно $>20\%$, нередко $>30\text{--}40\%$
Прогноз	Плохой, но чуть лучше, чем при DHGTC	Плохой, особенно при наличии <i>TERT</i> - и <i>TP53</i> -мутаций
Исключается при наличии	Ядерных признаков папиллярной карциномы	Нет четких исключающих признаков (только количественные критерии)

2. Количественные критерии: число митозов ≥ 3 на 2 мм² указывает на PDTC, число митозов ≥ 5 — на DHGTC.

3. Иммуногистохимический анализ: определение экспрессии Ki-67, p53, TTF-1, PAX8. Высокий индекс Ki-67 (>20–30%) и мутационный тип p53 — признаки высокой злокачественности.

4. Молекулярное тестирование: определение мутаций *TERT*, *TP53*, *BRAF*. Их комбинация определяет прогноз и возможности таргетной терапии.

5. Интеграция данных: окончательная классификация основывается на сочетании морфологии, количественных показателей и молекулярного профиля.

Перспективы таргетной терапии

Выявление мутаций *BRAF V600E* открывает возможность применения ингибиторов MAPK-каскада (dabrafenib, trametinib). При активации PI3K/АКТ/mTOR-пути может быть рассмотрено использование соответствующих таргетных средств. Для пациентов с сочетанными мутациями *TERT* и *TP53* перспективным направлением остается участие в клинических исследованиях новых препаратов. Таким образом, молекулярное профилирование HGFC-NA имеет не только прогностическое, но и терапевтическое значение, позволяя подбирать персонализированные стратегии лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высококкачественные неанпластические опухоли щитовидной железы (HGFC-NA) представляют собой редкую и клинически значимую категорию, требующую особого диагностического подхода. Представленный случай дифференцированной высококачественной карциномы (DHGTC) показал типичные признаки этой группы: морфологическую гетерогенность, очаговый некроз, высокую митотическую активность и индекс Ki-67 выше 30%, а также мутационный тип экспрессии p53 при отсутствии изменений *TERT* и *BRAF*. Совокупность морфологических, иммуногистохимических и молекулярных данных позволила подтвердить диагноз и оценить неблагоприятный прогноз. Опыт данного наблюдения подчеркивает необходимость комплексной оценки HGFC-NA с обязательным учетом количественных критериев (митотическая активность, Ki-67), а также статуса *TERT* и *TP53*. Игнорирование этих признаков может привести к недооценке злокачественности и выбору неоптимальной лечебной тактики. В российских условиях представленный случай иллюстрирует важность внедрения молекулярного профилирования в рутинную практику патологической диагностики, что позволит повысить точность верификации, своевременно выявлять агрессивные формы и оптимизировать стратегию ведения пациентов.

Литература

- Rodrigo JP, Coca-Pelaz A, Agaimy A, Franchi A, Woolgar JA, Zafereo M, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: conceptual controversy and clinical impact. *Virchows Arch.* 2024; 484 (2): 289–304. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03752-5>.
- Cracolici V, Cipriani NA. High-grade non-anaplastic thyroid carcinomas of follicular cell origin: a review of poorly differentiated and high-grade differentiated carcinomas. *Endocr Pathol.* 2023; 34 (1): 29–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09752-6>.
- Resta IT, Montone KT, Livolsi VA. Differentiated high-grade thyroid carcinomas: diagnostic consideration and clinical features. *Hum Pathol.* 2024; 140: 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.01.002>.
- Duong MC, Nguyen LTT, Bhimani N, Thompson EK, Tufano RP, et al. Prognostic significance of key molecular markers in thyroid cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2025; 17 (6): 939. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers17060939>.
- Thompson LDR. High-grade differentiated follicular cell-derived thyroid carcinoma versus poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinicopathologic analysis of 41 cases. *Endocr Pathol.* 2023; 34 (1): 60–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09770-4>.
- Haq F, Bychkov A, Mete O, Kakudo K, Jung CK, et al. Identification of specific biomarkers for anaplastic thyroid carcinoma through spatial transcriptomic and immunohistochemical profiling. *Endocr Pathol.* 2025; 36 (1): 15–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-025-09858-z>.
- Hernandez-Prera JC, Wenig BM. RAS-mutant follicular thyroid tumors: a continuous challenge for pathologists. *Endocr Pathol.* 2024; 35 (2): 98–110. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-024-09812-5>.
- Chatterjee S, Mair M, Shaha AR, Paleri V, Sawhney R, et al. Current evidences in poorly differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and subcategory meta-analysis for clinical decision making. *Endocrine.* 2024; 79 (4): 680–96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03771-x>.
- Yu HW, Jeong SI, Kim W, Choi JY, Ahn CH, et al. Incidence and clinicopathological features of differentiated high-grade thyroid carcinomas: an institutional experience. *Endocr Pathol.* 2023; 34 (2): 210–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09778-w>.
- Nkosi D, Crowe WE, Altman BJ, Oltvai ZN, Nikiforov YE. SATB2 is an emergent biomarker of anaplastic thyroid carcinoma: a series with comprehensive biomarker and molecular studies. *Endocr Pathol.* 2024; 35: 88–101. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-024-09833-0>.
- Scholfield DW, Xu B, Levyn H, Eagan A, Shaha AR, et al. High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma: correlating extent of invasion and mutation profile with oncologic outcome. *Thyroid.* 2025; 35 (2): 153–65. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0499>.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med.* 2023; 29 (5): 1103–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02321-8>.
- Hassan FA, Slone C, McDonald RJ, Dueber JC, Jha KK, et al. Folliculin (FLCN) in thyroid tumors: incidence, significance, and role as a driver gene and secondary alteration. *Curr Oncol.* 2025; 32 (4): 224. Available from: <https://doi.org/10.3390/curroncol32040224>.
- Wang Y, Zhang L, Liu Z. Molecular classification of thyroid tumors and key molecular features to identify high-grade thyroid carcinomas. In: Faquin WC, Bongiovanni M, editors. *Thyroid FNA cytology: differential diagnoses and pitfalls.* Singapore: Springer, 2024; p. 239–248. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-99-6782-7_21.
- Tan G, Jin B, Qian X, Li Y, Zhao H, et al. TERT promoter mutations contribute to adverse clinical outcomes and poor prognosis in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Sci Rep.* 2024; 14: 75087. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75087-9>.

References

- Rodrigo JP, Coca-Pelaz A, Agaimy A, Franchi A, Woolgar JA, Zafereo M, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: conceptual controversy and clinical impact. *Virchows Arch*. 2024; 484 (2): 289–304. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03752-5>.
- Cracolici V, Cipriani NA. High-grade non-anaplastic thyroid carcinomas of follicular cell origin: a review of poorly differentiated and high-grade differentiated carcinomas. *Endocr Pathol*. 2023; 34 (1): 29–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09752-6>.
- Resta IT, Montone KT, Livolsi VA. Differentiated high-grade thyroid carcinomas: diagnostic consideration and clinical features. *Hum Pathol*. 2024; 140: 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.01.002>.
- Duong MC, Nguyen LTT, Bhimani N, Thompson EK, Tufano RP, et al. Prognostic significance of key molecular markers in thyroid cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2025; 17 (6): 939. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers17060939>.
- Thompson LDR. High-grade differentiated follicular cell-derived thyroid carcinoma versus poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinicopathologic analysis of 41 cases. *Endocr Pathol*. 2023; 34 (1): 60–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09770-4>.
- Haq F, Bychkov A, Mete O, Kakudo K, Jung CK, et al. Identification of specific biomarkers for anaplastic thyroid carcinoma through spatial transcriptomic and immunohistochemical profiling. *Endocr Pathol*. 2025; 36 (1): 15–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-025-09858-z>.
- Hernandez-Prera JC, Wenig BM. RAS-mutant follicular thyroid tumors: a continuous challenge for pathologists. *Endocr Pathol*. 2024; 35 (2): 98–110. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-024-09812-5>.
- Chatterjee S, Mair M, Shaha AR, Paleri V, Sawhney R, et al. Current evidences in poorly differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and subsection meta-analysis for clinical decision making. *Endocrine*. 2024; 79 (4): 680–96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03771-x>.
- Yu HW, Jeong SI, Kim W, Choi JY, Ahn CH, et al. Incidence and clinicopathological features of differentiated high-grade thyroid carcinomas: an institutional experience. *Endocr Pathol*. 2023; 34 (2): 210–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09778-w>.
- Nkosi D, Crowe WE, Altman BJ, Oltvai ZN, Nikiforov YE. SATB2 is an emergent biomarker of anaplastic thyroid carcinoma: a series with comprehensive biomarker and molecular studies. *Endocr Pathol*. 2024; 35: 88–101. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-024-09833-0>.
- Schofield DW, Xu B, Levyn H, Eagan A, Shaha AR, et al. High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma: correlating extent of invasion and mutation profile with oncologic outcome. *Thyroid*. 2025; 35 (2): 153–65. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0499>.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med*. 2023; 29 (5): 1103–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02321-8>.
- Hassan FA, Slone C, McDonald RJ, Dueber JC, Jha KK, et al. Folliculin (FLCN) in thyroid tumors: incidence, significance, and role as a driver gene and secondary alteration. *Curr Oncol*. 2025; 32 (4): 224. Available from: <https://doi.org/10.3390/curroncol32040224>.
- Wang Y, Zhang L, Liu Z. Molecular classification of thyroid tumors and key molecular features to identify high-grade thyroid carcinomas. In: Faquin WC, Bongiovanni M, editors. *Thyroid FNA cytology: differential diagnoses and pitfalls*. Singapore: Springer, 2024; p. 239–248. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-99-6782-7_21.
- Tan G, Jin B, Qian X, Li Y, Zhao H, et al. TERT promoter mutations contribute to adverse clinical outcomes and poor prognosis in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Sci Rep*. 2024; 14: 75087. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75087-9>.