

Диагностика новообразований щитовидной железы

© В.А. Качко^{1*}, Г.В. Семкина², Н.М. Платонова^{1, 2}, В.Э. Ванушко², А.Ю. Абросимов²

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящее время во всем мире отмечен существенный рост частоты выявления узловых новообразований щитовидной железы. Узлы в щитовидной железе в возрасте 60 лет имеют около 50% пациентов, и рост диагностированных узловых образований обусловлен в основном расширением применения скринингового ультразвукового исследования щитовидной железы. Повсеместно после ультразвукового исследования как «золотой стандарт» проводится тонкоигольная аспирационная биопсия. Результат цитологических исследований примерно в 10–30% случаев неопределенный. Это сложная проблема для клиницистов, так как большинство таких новообразований оказываются доброкачественными по результатам гистологического исследования. В связи с этим необходимы дополнительные методы дооперационной диагностики, которые помогли бы разобраться в природе образования, снизить количество неоправданных операций и повысить качество лечения пациентов. В последние годы в области диагностики новообразований щитовидной железы произошли существенные изменения, которые мы и рассмотрим в данном обзоре: пересмотр протокола TI-RADS, классификации Bethesda, изменение гистологической классификации и появление новой группы NIFTP. Проводится большое количество исследований в области молекулярной диагностики, рассмотрим возможности использования молекулярно-генетических исследований с диагностической целью и введения данных методов в клиническую практику.

Ключевые слова: новообразования щитовидной железы, TI-RADS, NIFTP, Bethesda, неопределенные результаты ТАБ, молекулярно-генетические исследования.

Diagnosis of thyroid neoplasms: state of the art on 2018

© Vera A. Kachko^{1*}, Galina V. Semkina², Nadezhda M. Platonova^{1, 2}, Vladimir E. Vanushko², Alexander Yu. Abrosimov²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Endocrinology, Moscow, Russia

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Currently around the world has significantly increased the detection of thyroid nodules. Patients are 60 years old have nodules in the thyroid gland in about 50% of cases and the growth of diagnostics nodules is mainly due to the expansion of the using of screening ultrasound of the thyroid gland. The “gold standard” of diagnosis after ultrasonography remains fine-needle aspiration biopsy, however, approximately 10–30% of cases, cytological result is indeterminate. The indeterminate diagnosis category represents a challenge to clinicians, as most nodules in cases of indeterminate thyroid FNAs are found to be benign in the surgically resected specimens. In this regard, additional methods are needed for pre-operative diagnosis, which would help to understand the nature of thyroid nodules, to reduce the number of diagnostic operations and to improve the quality of patient treatment. In recent years, significant changes have occurred in the diagnosis of thyroid tumors, which we will consider in this review: revision of the protocol TI-RADS, classification Bethesda, change in histological classification and the emergence of a new group of NIFTP. A large number of studies in the field of molecular diagnostics, we will consider the possibility of using molecular testing for diagnostic purposes and the introduction of these methods in clinical practice.

Key words: thyroid neoplasms, TI-RADS, NIFTP, Bethesda, indeterminate thyroid FNAs, molecular diagnostics.

Введение

Одной из актуальных проблем современной эндокринологии является диагностика и лечение новообразований щитовидной железы (ЩЖ). В структуре узловых образований коллоидный зоб встречается до 80%, доброкачественные фолликулярные опухоли – до 10–15%, а рак щитовидной железы (РЩЖ) – до 5% [1]. Согласно данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе МНИОИ им. П.А. Герцена, на конец отчетного 2016 г. в структуре больных с онкологией РЩЖ составляет 4,4%. Это наиболее распространенное онкологическое заболевание среди опухолей эндокринных органов. Заболеваемость РЩЖ в последние десятилетия растет по всему миру [2–4]. Заболеваемость РЩЖ в США составляет 12,2 новых случаев на 100 000 населения в год [5], и, по данным N. Howlader (2016), с 1975 по 2013 г. в США выявление РЩЖ выросло на 211% [6]. По данным Американского общества борьбы с раковыми заболеваниями (The American Cancer Society), заболеваемость РЩЖ увеличивается ежегодно более чем на 5% среди мужчин и женщин, делая его одним из самых быстро растущих с эпидемиологической точки зрения. Связано ли это с фактическим ростом заболеваемости РЩЖ или отражает улучшение диагностических методов? Этот вопрос остается спорным, однако все больше фактов свидетельствует о последнем [6–9]. Часть авторов считают, что рост заболеваемости РЩЖ обусловлен в основном увеличением выявляемости микрокарцином в связи с повсеместным применением скринингового ультразвукового исследования (УЗИ) [2]. Национальная программа скрининга рака в сочетании с относительно низкой стоимостью УЗИ ЩЖ считается одним из основных факторов 17,5-кратного увеличения заболеваемости РЩЖ в Южной Корее с 1993 по 2011 г., преимущественно за счет опухолей менее 1 см, при неизменном уровне летальности [10]. Однако часть исследований показывает в том числе увеличение частоты выявления опухолей с регионарными и отдаленными метастазами и опухолей больших размеров [4].

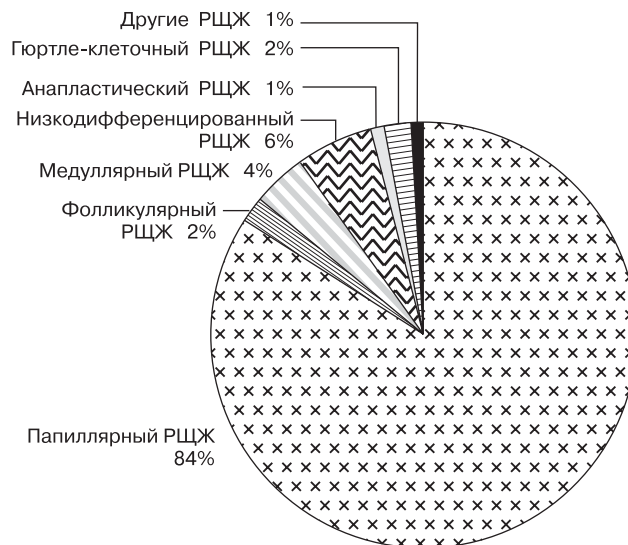


Рис. 1. Гистологические варианты РЩЖ.

Большинство случаев РЩЖ высоко дифференцированы (ВДРЩЖ) и имеют низкий уровень смертности, особенно при обнаружении на начальных стадиях. Ранее считалось, что высокодифференцированный папиллярный РЩЖ, наиболее часто наблюдаемый вариант, выявляют в 60–80% от всех злокачественных новообразований ЩЖ, фолликулярный РЩЖ – в 10–20% [11]. Пациенты с анапластическим (недифференцированным), низкодифференцированным, медуллярным РЩЖ, а также при выявлении на поздних стадиях заболевания имеют больший риск рецидива и высокий уровень смертности. Анапластический РЩЖ выявляют в 10–15%, медуллярный РЩЖ – в 5–10% случаев [12]. По данным J.A. Fagin и соавт., опубликованном в 2016 г., структура рака ЩЖ несколько изменилась (рис. 1) [13].

Методика поиска и отбора публикаций для включения в обзор

В обзорной рукописи были использованы научные публикации из международной базы данных MEDLINE. Поиск проведен в период с июля по октябрь 2018 г. В процедуре поиска были использованы фильтры: дата публикации с 2008 г. по настоящее время; ключевые слова: thyroid neoplasms, thyroid nodules, TI-RADS, Bethesda, NIFTP,

molecular diagnostics, molecular testing, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *GNAS*, *PTEN*, *TP53*, *PIK3CA*, *AKT1*, *CTNNB1*, *TERT*, *TSHR*, *EIF1AX*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MAPK1*; поисковые запросы: diagnosis of thyroid neoplasms, diagnosis and management of thyroid nodules, thyroid imaging reporting and data systems, diagnostic criterion of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, indeterminate thyroid FNAs, molecular testing of thyroid nodules, the role of *BRAF* mutation analysis in thyroid fine-needle aspiration, mutations in indeterminate thyroid nodules, mutations in thyroid cancer.

Ультразвуковое исследование новообразований ЩЖ

Для диагностики узловых образований ЩЖ в первую очередь проводится клиническое обследование и пальпация ЩЖ и регионарных лимфоузлов. Пальпаторно узловые образования ЩЖ выявляют в 4–8% случаев. Пальпация шеи является очень неточным методом в части определения размеров и не дает никакого представления о морфологии, однако именно пальпируемое образование на шее является основным показанием к проведению УЗИ [14].

УЗИ определяет узлы ЩЖ в 19–67% случаев в популяции, и это один из самых точных методов выявления узловых образований; однако данный метод имеет низкую точность в дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений [15]. Подозрительные ультразвуковые признаки узла ЩЖ, связанные с высокой вероятностью злокачественности, включают: гипоехогенность, неровные, нечеткие границы, микрокальцинаты, переднезадний размер образования больше его ширины (“выше/чем/шире”).

Для стратификации риска злокачественности новообразований ЩЖ по УЗИ была предложена система TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems) [16]. Термин TI-RADS был впервые использован E. Horvath и соавт [17].

В 2009 г. E. Horvath и соавт. опубликовали результаты восьмилетнего проспективного трехэтапного исследования, целью которого было создание единой УЗИ-классификации. Авторы проанализировали эхограммы в об-

щей сложности 1959 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ. Всем пациентам была проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), а затем проанализирована корреляция результатов цитологического и гистологического исследований и найденных ультразвуковых признаков образований. На основе этих данных была создана классификация TI-RADS. Было описано 10 моделей УЗИ узловых образований ЩЖ, которые объединили в группы по риску злокачественности. За основу была взята система ультразвуковой оценки новообразований молочной железы. Первоначальная цель TI-RADS заключалась в оптимизации показаний к ТАБ, при этом чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (positive predictive value (PPV)), отрицательная прогностическая ценность (negative predictive value (NPV)) и точность составили 88, 49, 49, 88 и 94% соответственно [16].

В 2011 г. корейские исследователи предложили более простую в использовании модель, основанную на подсчете количества подозрительных ультразвуковых признаков. Эта модель была названа K-TI-RADS (Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System). В настоящий момент в клинической практике применяются несколько модификаций TI-RADS: чилийская, украинская, корейская и французская. Эти модификации не имеют принципиальных отличий. Специалисты УЗИ используют также шкалы, разработанные Американской (American Thyroid Association (ATA), Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery, 2014) и Британской (British Thyroid Association (BTA), Ultrasound assessment of thyroid nodules, 2014) тиреоидными ассоциациями. Однако на сегодняшний день TI-RADS и ее различные модификации являются самыми популярными.

По результатам проведенного X. Wei и соавт. метаанализа TI-RADS [18], чувствительность и специфичность этого диагностического инструмента составили 79 и 71% соответственно; это указывает на то, что категории TI-RADS являются эффективным инструментом для оценки доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы и для принятия решения о дальнейшей биопсии.

В марте 2017 г. Journal of American College of Radiology опубликовал новую версию TI-RADS (ACR TI-RADS) и рекомендации к ее использованию [19]. Еще более упрощенная новая схема подразумевает, что каждому приведенному признаку (структура, эхогенность, эхогенные очаги, форма и контуры) будет присвоено определенное количество баллов, а затем по результатам подсчета найденное образование можно будет отнести к одной из существующих категорий: TR1 – доброкачественное образование (0 баллов), TR2 – нет подозрения на малигнизацию (2 балла), TR3 – незначительное подозрение на малигнизацию (3 балла), TR4 – умеренное подозрение на малигнизацию (4–6 баллов), TR5 – серьезное подозрение на малигнизацию (7 и более баллов).

Для разработки новых рекомендаций были использованы данные литературы, результаты программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Национального института рака США и оценка существующих классификационных систем.

По заявлению Комитета TI-RADS, новые критерии должны:

- быть легко воспроизводимыми;
- снизить количество проводимых биопсий узловых образований ЩЖ с низким риском злокачественности;
- давать возможность оценить все возможные узловые образования;
- базироваться на уже разработанном лексиконе;
- быть простыми в применении специалистами ультразвуковой диагностики.

ACR TI-RADS согласуется с большинством других рекомендаций, устанавливающих показания для биопсии образований высокого риска размером 1 см и более. Однако порог для образований среднего и умеренного риска (2,5 и 1,5 см соответственно) выше, чем рекомендованные ATA и Korean Society of Thyroid Radiology.

Авторы рекомендуют определять эхоструктуру образования как губчатую только в том случае, если оно более чем на 50% состоит из небольших кистозных включений. В новой классификации понятия преимущественно солидного и преимущественно кистозного образования объединены в графу

смешанного образования, так как само появление солидного компонента оказалось более прогностически важным, чем их соотношение. Кроме того, хотя определение кровотока во включении с помощью доплеровского картирования не вошло в критерии новой классификации, авторы рекомендуют использовать его, чтобы отличить истинно солидный компонент от включений и кровоизлияния.

Наличие или отсутствие гидрофильной границы (halo) также было опущено в новой версии TI-RADS. Но появился термин “границы плохо определяются” (ill defined). Это нововведение позволит классифицировать большее количество образований. Термин “неровный дольчатый край” (lobulated or irregular margin) включает в себя зубчатые края, с протрузией в окружающую паренхиму или без нее. Могут возникнуть трудности с распознаванием данного критерия, когда или контур не определяется, или эхогенность окружающей узел ткани ЩЖ неоднородна, или узловых образований много и они “упираются” краями друг в друга. Выход контура образования за пределы железы обычно классифицируют при описании как обширный или минимальный. Обширное экстракитареоидное распространение, которое характеризуется выраженным прорастанием в смежные мягкие ткани и/или сосудистые структуры, является очень надежным признаком злокачественности и неблагоприятным прогностическим фактором. Минимальное экстракитареоидное распространение может быть заподозрено по выпячиванию контура железы или снижению его эхогенности в месте образования, однако прогностическая ценность этого критерия дискуссионна. Авторы рекомендуют с осторожностью определять минимальное экстракитареоидное распространение, особенно когда по другим критериям образование доброкачественное.

В случае если не удастся оценить внутреннюю структуру образования из-за кальцинатов, дающих сильные акустические тени, авторы рекомендуют считать их солидными.

Примечательно, что небольшие эхогенные включения, обнаруживаемые в губчатых узлах, чаще всего представляют собой зад-

ние стенки мелких кист. Такие включения не должны учитываться при подсчете баллов.

В протоколе исследования следует особо указывать на локализацию образования в критических местах: если узел расположен близко к трахее или к возвратному гортанному нерву. Важной частью протокола УЗИ является сонографическая оценка шейных лимфоузлов. Если пациенту ранее проводили оперативное вмешательство и/или биопсию ЩЖ, это также должно быть указано в протоколе.

Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ, цитологическое и гистологическое исследования

ТАБ узлов щитовидной железы в настоящее время является неотъемлемой частью обследования и включается в рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) для оценки узловых новообразований ЩЖ благодаря своей высокой чувствительности и специфичности [20, 21].

Преимущество ТАБ напрямую связано с ее точностью. Количество ложноположительных результатов ТАБ сравнительно невелико и варьирует от 1,0 до 7,7%, количество ложноотрицательных результатов составляет 0,5–11,5%. Чувствительность и специфичность ТАБ составляют 65–98 и 47–100%, PPV и NPV – 52–98 и 89–96% соответственно [22].

В настоящее время существует несколько классификационных систем описания цитологического результата: в Великобритании (the UK system, UK Royal College of Pathologists); Италии (the Italian system, Italian Societies of Endocrinology, the Italian Society for Anatomic Pathology and Cytology совместно с Italian Division of the International Academy of Pathology); Японии (the Japan system, Japan Thyroid Association (JTA)). ВОЗ для унификации описания результатов цитологического исследования рекомендует использовать единую терминологическую классификацию Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology), разработанную в Национальном институте рака в США (National Cancer Institute (NCI)) в 2009 г. В связи с этим патологоанатомы разных стран постарались адаптировать свои системы. Но тем не менее они различ-

ны, и причины несоответствий и споров касаются в основном категории фолликулярных образований неопределенного значения, допустимого процентного соотношения групп, а также рисков малигнизации в различных группах. В 2010 г. в Европе и США был выпущен атлас с классификацией, сопровождающейся определениями, диагностическими критериями, изображениями и пояснениями [22].

В недавнем метаанализе оценивали эффективность системы отчетности Bethesda и выявили чувствительность 97%, специфичность 50,7% и диагностическую точность 68,8%, NPV и PPV 96,3 и 55,9% соответственно [23, 24].

В 2017 г. классификация Bethesda была пересмотрена, и в 2018 г. опубликована пересмотренная версия классификации [25, 26], основные изменения, которые произошли в ней, связаны с обновлением данных по рискам злокачественности новообразований и соответственно по тактике ведения пациентов. Кроме того, в рекомендации по дальнейшему ведению пациентов в диагностические категории неопределенного значения (DC3 и DC4) были включены рекомендации по проведению молекулярно-генетического исследования (табл. 1). Эти изменения произошли в том числе и в связи с пересмотром в 2017 г. патоморфологической классификации [27].

Обновленная классификация ВОЗ опухолей эндокринных органов (4-е издание) была выпущена Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer (IARC)) также в 2017 г. В новой классификации новообразований ЩЖ было уделено значительное внимание. В номенклатуре опухолей ЩЖ произошли изменения, основанные на полученных за истекший период результатах клинических, морфологических и молекулярно-генетических исследований и соответствующих новых взглядах на злокачественный потенциал и прогноз ряда новообразований.

Обновленная гистологическая классификация опухолей ЩЖ относит к категории доброкачественных эпителиальных опухолей фолликулярную и Гюртле-клеточную аденому; атипичная аденома была исключена.

Таблица 1. Диагностические категории и тактика ведения пациентов, Bethesda 2017, сравнение риска злокачественности 2010 и 2017 гг.

Диагностическая категория	Характеристика Bethesda 2017	Риск злокачественности, если NIFTR ≠ (не равно) карцинома, Bethesda 2017, %	Риск злокачественности, если NIFTR = (равно) карцинома, Bethesda 2017, %	Тактика ведения пациента, Bethesda 2017	Риск злокачественности, Bethesda 2010, %
DCI	Неинформативный материал (недиагностический или неудовлетворительный – кровь, содержимое кисты или практически бесклеточный образец и др.)	5–10	5–10	Повторная ТАБ под контролем УЗИ	–
DCII	Доброкачественное образование (доброкачественные фолликулярные новообразования, включая аденоматозные узлы, коллоидные узлы, лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Hashimoto), гранулематозный (подострый) тиреоидит и др.)	0–3	0–3	Клиническое и ультразвуковое наблюдение	0–3
DCIII	Фолликулярное поражение неопределенного значения/атипия неопределенного значения	6–18	~10–30	Повторная ТАБ, молекулярно-генетическое тестирование или проведение гемитиреоидэктомии	5–15
DCIV	Фолликулярная неоплазия/подозрение на фолликулярную неоплазию (наличие клеток Гюртле)	10–40	25–40	Молекулярно-генетическое тестирование или проведение гемитиреоидэктомии	15–30
DCV	Подозрение на злокачественность (подозрение на папиллярную, медулярную, метастатическую карциному или лимфому и др.)	45–60	50–75	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия	60–75
DCVI	Злокачественное новообразование (папиллярный, низкодифференцированный, медулярный, анапластический РЩЖ, неходжкинская лимфома и др.)	94–96	97–99	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия	97–99

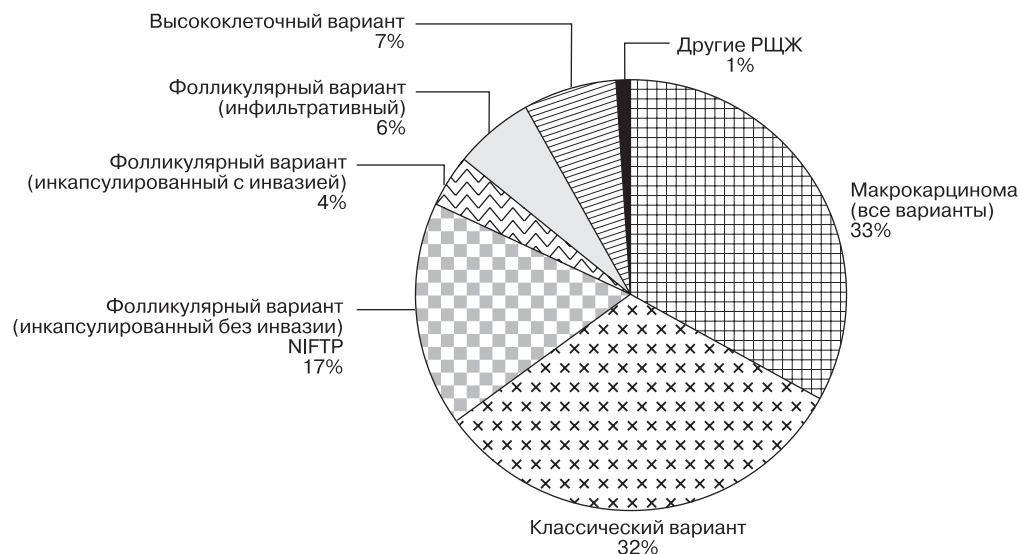


Рис. 2. Гистологические варианты папиллярного РЩЖ.

В категорию пограничных опухолей была перенесена гиалинизирующая трабекулярная опухоль. Кроме того, была выделена новая группа: “другие инкапсулированные фолликулярного строения опухоли”. В нее было включено три категории: “неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа” (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)), “высокодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала” и “фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала”. Категорией “инкапсулированная ангиоинвазивная карцинома” была дополнена фолликулярная карцинома [27–29].

Появление новой категории NIFTP привело к изменениям в классификации Bethesda [27–32]. По данным J.A. Fagin и соавт., NIFTP в структуре папиллярного рака ЩЖ составляет до 17% (рис. 2) [13].

В 2016 г. Y.E. Nikiforov и соавт. опубликовали результаты международного мультицентрового исследования с рекомендацией переименования категории неинвазивного фолликулярного варианта папиллярного рака [30]. Основные выводы были сделаны при сравнительном исследовании результатов лечения 101 пациента с фолликулярным вариантом папиллярного рака с инвазивным ростом и 109 пациентов с NIFTP. Автори-

тетным коллективом соавторов были разработаны воспроизводимые критерии диагностики NIFTP, статистически обоснована необходимость пересмотра номенклатуры инкапсулированных неинвазивных опухолей и даны рекомендации по предотвращению необоснованной радикальности хирургического лечения и снижению финансовых затрат на последующую адъювантную терапию (радиойодтерапию) и психологические последствия тотального удаления ЩЖ [30].

Классификация Bethesda 2017 г. так же, как и версия 2010 г., включает 6 пунктов, названия которых были сохранены [22, 26]. В таблице 1 представлены диагностические категории Bethesda, тактика ведения пациентов 2017 г. и сравнение рисков злокачественности 2017 и 2010 гг.

Введение в практику классификации Bethesda для интерпретации результатов цитологического исследования ЩЖ привело к повышению чувствительности и специфичности ТАБ, однако и оно сопряжено со сложностями в использовании той или иной категории из-за отсутствия достаточного количества критериев для пограничных групп образцов. Проблемы при интерпретации результатов ТАБ в основном связаны с неопределенными результатами, к которым относятся диагностические категории Bethesda III–V. По данным исследований

[22, 33], от 35 до 45% ТАБ щитовидной железы остаются безрезультатными, что объясняется либо неинформативностью материала, либо неясной цитологической картиной категории Bethesda III–IV.

Классификация 2017 г. имеет более четкое описание и критерии для каждой категории, что, безусловно, будет помогать клиницистам в персонализированном подходе к лечению пациентов.

Сцинтиграфия, КТ, МРТ

В некоторых странах для идентификации неопределенных образований ЩЖ используется сцинтиграфия ЩЖ с (99m)Tc-метоксиизобутил-изонитрилом ((99m)Tc-MIBI). Данный метод применяется для оценки метаболизма холодных узлов ЩЖ, повышение поглощения узлов отражает увеличение количества активно функционирующих митохондрий и, следовательно, его окислительной нагрузки. Британскими исследователями A. Wale и соавт. был проведен метаанализ нескольких исследований, включивших 712 пациентов, чувствительность, специфичность, PPV и NPV визуальной оценки (99m)Tc-MIBI-сцинтиграфии в диагностике злокачественных новообразований составили 96, 46, 34 и 97% соответственно [34]. Благодаря высокой NPV данный метод может использоваться для исключения злокачественных новообразований, но из-за низкой специфичности не может применяться в качестве исследования первой линии. При комбинации (99m)Tc-MIBI-сцинтиграфии с ТАБ A. Riaz и соавт. показали чувствительность 66,66%, специфичность 100%, NPV 95,72%, PPV 100% и точность 96,06% [35]. В исследовании [36] производилась количественная оценка вымывания (99m)Tc-MIBI при оценке холодных узлов в сравнении между 10-й и 60-й минутами. Было установлено, что данная методика помогает в дифференцировке между доброкачественными и злокачественными узлами, при индексе вымывания –19% узел является злокачественным со 100%-й чувствительностью и 90,9%-й специфичностью метода. Таким образом, применение количественного анализа (99m)Tc-MIBI-сцинтиграфии может быть оправданным при неопределенных образованиях для стратификации риска

малигнизации, и при индексе вымывания –19% пациент должен быть направлен на операцию.

КТ и МРТ согласно рекомендациям АТА 2015 г. [21], а также российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВДРЩЖ у взрослых 2017 г. [14] применяется по индивидуальным показаниям при большом размере новообразования, экстра-тиреоидном распространении, подозрении на метастазы и др.

Таким образом, на основании проанализированных литературных данных, УЗИ и ТАБ остаются основными диагностическими методами при узловых новообразованиях ЩЖ. Правильная интерпретация этих двух исследований помогает врачу снизить риск ненужных инвазивных процедур и помогает в идентификации пациентов с повышенным риском рака [22]. При неопределенных результатах цитологического заключения АТА рекомендует проведение повторной пункции и/или молекулярных тестов. Повторение ТАБ может помочь установить диагноз в 72–80% неопределенных образований [21]. Однако при цитологическом исследовании невозможно определить капиллярную или сосудистую инвазию опухоли.

Если повторная ТАБ или молекулярные анализы не проводились или не дали требуемых результатов, рекомендована либо диагностическая операция, а именно гемитиреоидэктомия, либо активное наблюдение. При диагностических операциях, по данным исследований, большинство узлов оказываются доброкачественными. Для этой категории пациентов необходимы более точные маркеры, которые можно было бы использовать в клинической практике для диагностики, оценки агрессивности опухоли, прогноза пациентов, которые стали бы подспорьем в персонализированном лечении пациентов. Возлагают надежды на молекулярно-генетические методы диагностики.

Молекулярная диагностика новообразований ЩЖ при неопределенных результатах ТАБ

Согласно российским клиническим рекомендациям 2017 г. по диагностике и лечению ВДРЩЖ у взрослых для дифференциальной

диагностики опухолей ЩЖ в рамках цитологического заключения III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification (2009) может быть полезным генетическое тестирование на *BRAF* и другие маркеры (*RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR-γ*, *TERT* и др.). Данный метод имеет ограниченные возможности, и необходимо накопление дополнительных данных, перед тем как использовать его в рутинной практике [14].

Согласно рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации (ATA) 2015 г. [21] и Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)) 2016 г. применение молекулярно-генетического тестирования можно рассмотреть при неопределенных результатах ТАБ (Bethesda DC3 и DC4) [22]. Однако данных о долгосрочных результатах применения молекулярных тестов для принятия лечебных решений в настоящее время нет, и молекулярные тесты существенно не влияют на показания к хирургическому вмешательству. По данным исследований, только у 7,2–8,4% пациентов изменяется тактика лечения в результате молекулярного тестирования [18]. Молекулярное тестирование рекомендуется в дополнение к цитологической оценке при неопределенных новообразованиях (рекомендация класса A), но только тогда, когда “результаты, как ожидается, повлияют на ведение пациентов” (рекомендация класса A). Рекомендуется исследование на *BRAF*, *RET/PTC*, *PAX8/PPRG*, и можно рассмотреть мутации *RAS* (рекомендация класса B). Кроме того, за исключением *BRAF V600E*, нет достаточных доказательств “рекомендовать в пользу или против” использования молекулярно-генетического тестирования в качестве критерия для определения объема хирургического вмешательства (рекомендация класса A). Главное, молекулярные исследования не рекомендуются пациентам с новообразованиями ЩЖ неопределенного значения, если присутствуют другие показания к операции, такие как размер новообразования более 4 см, симптомы компрессии или личные предпочтения пациента. Ограничение касается использования молекулярных маркеров среди детей (≤ 18 лет),

поскольку нет достаточных данных, чтобы рекомендовать их использование у данной группы пациентов [22].

Определение значимости молекулярных тестов

Значимость молекулярных тестов при исследовании неопределенных узловых образований щитовидной железы может быть оценена на основе чувствительности, специфичности, отрицательной и положительной прогностической ценности каждого теста. При получении отрицательного результата в молекулярном тесте с высокой чувствительностью и NPV можно предположить, что пациент с высокой вероятностью имеет доброкачественный узел и может оставаться под активным наблюдением. Положительный результат молекулярного теста с высокой специфичностью и PPV предполагает, что пациент, вероятно, имеет рак щитовидной железы и ему показано оперативное лечение. Важно отметить, что, хотя специфичность и чувствительность зависят только от производительности теста, NPV и PPV зависят и от распространенности заболевания в исследуемой популяции. Как можно наблюдать на рис. 3, если распространенность злокачественных новообразований ЩЖ составляет 40% (вертикальная линия C), то PPV конкретного теста может быть 54% и NPV 85%, тогда как при распространенности рака ниже 10% (вертикальная линия A) PPV падает

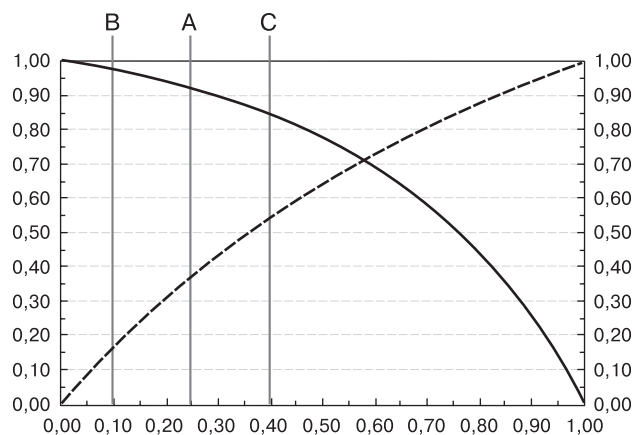


Рис. 3. Влияние изменения распространенности заболевания на прогностическую ценность теста. PPV (пунктирная линия) NPV (сплошная линия).

до 17%, а NPV возрастает до 96% [37]. Таким образом, популяционные различия в частоте злокачественности, предоставляемые при каждом цитологическом диагнозе, могут привести к значительному изменению NPV и PPV, поэтому они должны быть приняты во внимание при клиническом исследовании любого молекулярного теста [37, 42].

Варианты молекулярно-генетических исследований

На основе данных, полученных за последние несколько десятков лет, разработано множество вариантов молекулярно-генетических исследований, которые могут быть использованы для повышения точности диагностики и уже применяются в клинической практике: иммуногистохимические маркеры, белки, точечные генные мутации и перестройки, классификаторы экспрессии генов с использованием микро-РНК [38, 39]. По сути молекулярно-генетические тесты можно разделить на два основных класса: целенаправленный, который заключается в поиске известных мутаций в “горячих точках”, и “слепой”, при использовании которого измеряется генная экспрессия.

Материалом для исследования на дооперационном этапе могут быть различные биологические жидкости (кровь, плазма, слюна, моча), цитологический материал или смыв из иглы после цитологического исследования; на послеоперационном этапе молекулярно-генетические исследования проводятся с использованием гистологического материала. Основные задачи, которые будут решаться при этом: на дооперационном этапе – установить диагноз и/или оценить риск злокачественности и учесть его при планировании и проведении оперативного лечения, на послеоперационном этапе –

прогноз пациентов с новообразованиями ЩЖ, решение о назначении дополнительной терапии РЩЖ.

Основные молекулярные маркеры новообразований ЩЖ

Широко исследуемые ранее иммуногистохимические маркеры, такие как галектин-3, HBME-1, фибронектин-1, CITED-1 и цитокератин-19, показали низкую специфичность и отсутствие воспроизводимости среди различных лабораторий, что делает иммуногистохимические исследования трудными для использования в качестве ежедневного диагностического инструмента для диагностики новообразований ЩЖ [40]. Исследование же генетических мутаций является воспроизводимым.

Патогенез РЩЖ связан с нарушением регуляции сигнальных путей митоген-активируемой протеиназы (MAPK) и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K/AKT).

MAPK наиболее часто активируется при РЩЖ вследствие точечных мутаций генов *BRAF*, *RAS* и *RET/PTC*- и *TRK*-перестроек, являющихся взаимоисключающими молекулярными событиями (то есть носят альтернативный характер).

А.Р. Зарецкий на XX Российском онкологическом конгрессе 2016 г. [41] предложил условно разделить основные молекулярные тесты РЩЖ на несколько групп в зависимости от их диагностической значимости и оказываемых ими эффектов (табл. 2). Гены-драйверы – это гены, приводящие к усилению опухолевого роста, а гены-модификаторы – это гены, не проявляющие собственного действия, но усиливающие или ослабляющие эффекты действия других генов.

Гены-драйверы, индикаторы злокачественности опухоли – это маркеры, которые

Таблица 2. Группы генов, мутации которых встречаются при РЩЖ, в зависимости от их диагностической значимости

	Индикаторы злокачественности опухоли	Индикаторы “пограничности” опухоли (>1 мут. – злокач.)	Индикаторы доброкачественности опухоли
Гены-драйверы	<i>ARAF, BRAF, CRAF (RAF1), RET, CCND1</i>	<i>KRAS, NRAS, HRAS</i>	<i>GNAS</i>
Гены-модификаторы	<i>PTEN, TP53, PIK3CA, AKT1, CTNNB1, TERT</i>	<i>TSHR, EIF1AX, MAP2K1, MAP2K2, MAPK1</i>	–

не выявляют в доброкачественных новообразованиях. Имеют высокую PPV. К этой группе относятся *BRAF*, *RET*.

BRAF является серин-треонин-киназой, которая, активируя *RAS*, активирует MEK и последующие эффекторы MAPK-пути, приводя к его постоянной стимуляции. Точечная мутация *BRAF* почти во всех случаях (98–99%) связана с нуклеотидом 1799 и приводит к замене валина на глутамат в 600-м кодоне *V600E*. Всего в 1–2% случаев *BRAF* обнаруживаются замены *K601E* за счет вставки или делеции в 600-м кодоне и *AKAP9/BRAF*. Точечные мутации *BRAF* выявляются в 30–67% случаев папиллярного РЩЖ [21, 42]. Перестройка *BRAF-AKAP9* редко встречается при спорадическом РЩЖ, однако у пациентов с историей облучения встречается с частотой до 11% [43].

По данным метаанализа 18 исследований, точечная мутация *BRAF* была выявлена в 581 случае из 2766 образцов ТАБ ЩЖ. При этом в 580 из 581 *BRAF*-позитивных образцов был обнаружен папиллярный РЩЖ [44]. Таким образом, частота злокачественных опухолей в *BRAF*-позитивных образцах составила 99,8%. По данным исследований, от 15 до 39% образцов с неясной цитологической картиной ТАБ оказываются *BRAF*-позитивными. Из чего можно сделать вывод, что тестирование образцов ТАБ на точечную мутацию *BRAF V600E* может значительно улучшить точность дооперационной диагностики новообразований ЩЖ [45–47].

Ген *RET*, кодирующий рецепторную тирозинкиназу, экспрессируется в С-клетках ЩЖ и не экспрессируется в фолликулярных клетках. Наиболее распространенным типом перестройки являются *RET/PTC1* (70% случаев) и *RET/PTC3* (до 30% случаев). Транслокации *RET/PTC1* и *RET/PTC3* обнаруживают в 10–20% случаев папиллярного РЩЖ [4]. Есть данные о том, что перестройки *RET/PTC* чаще выявляются у детей или молодых пациентов, перенесших облучение. Мутация *RET* выявляется в 40–50% случаев медуллярного РЩЖ как семейной, так и спорадической форм [42].

Среди спорадических случаев медуллярного РЩЖ мутация *RET M918T* (замена метионина на треонин) является наиболее рас-

пространенной, на нее приходится более 75% всех соматических мутаций *RET*, найденных в этих опухолях [48]. Мутация *RET M918T* также является наиболее распространенной мутацией при синдроме MEN2B, в то время как при синдроме MEN2A и семейной форме медуллярного РЩЖ мутации в *RET*, как правило, происходят в одном из пяти кодонов цистеина. Определение специфических мутаций *RET* при медуллярном РЩЖ помогает установить диагноз и определить наследственные формы заболевания [49].

Гены-модификаторы, индикаторы злокачественности опухоли – это маркеры, которые выявляются при злокачественных новообразованиях и имеют плохой прогноз. Имеют высокую PPV. К данной группе относятся *PIK3*, *PTEN*, *TP53*, *CTNNB1*, *TERT*.

Значимость *PI3K/AKT*-пути в онкогенезе ЩЖ стала признаваться в последнее десятилетие, он может быть активирован мутациями в *PIK3CA* и *AKT1*, а также при инактивации гена *PTEN*.

Активирующие мутации *PIK3*, которые, как правило, происходят в горячих точках экзонов 9 и 20, были определены при фолликулярном и анапластическом РЩЖ. Мутации *AKT1* были выявлены при метастатическом распространении РЩЖ [42].

Соматические мутации *PTEN* были выявлены при фолликулярном и анапластическом РЩЖ. При наследовании мутаций *PTEN* у пациентов с синдромом Каудена повышен риск развития фолликулярного РЩЖ [50].

TP53 является опухолевым супрессором, который играет важную роль в регуляции клеточного цикла и репарации ДНК. Точковые мутации *TP53* обнаруживаются в 50–80% анапластического РЩЖ. В одном исследовании *TP53*-мутации были найдены также и в 22% фолликулярного РЩЖ [50].

CTNNB1 (бета-катенин) вовлечен в Wnt сигнальный путь. Мутации *TP53* и *CTNNB1* выявляются при более агрессивном течении ВДРЩЖ, а также при низкодифференцированном и анапластическом раке. При анапластическом РЩЖ более чем в 60% случаев могут встречаться точковые мутации в экзоне 3 гена *CTNNB1*.

Гибридный ген *STRN/ALK* был недавно идентифицирован при RNA-Seq анализе

агрессивных форм РЩЖ. Слияние стриагин (*STRN*) гена и гена киназы анапластической лимфомы (*ALK*) было выявлено в 9% случаев низкодифференцированного РЩЖ, 4% анапластического РЩЖ и 1,2% высокодифференцированного РЩЖ [50]. В одном из японских исследований *STRN/ALK* была выявлена в 10 из 19 случаев (52%) радиационно-индуцированного папиллярного РЩЖ [51].

TERT также недавно обнаруженный молекулярный маркер, мутация промотора теломеразы обратной транскриптазы [52–54]. *TERT*-мутации имеют высокую специфичность, они не были найдены при доброкачественных узловых образованиях ЩЖ и во всех исследованиях показали связь с более агрессивным течением РЩЖ и неблагоприятным прогнозом [55–57]. В исследовании, выполненном I. Landa и соавт., мутации *TERT* были обнаружены в 40% случаев при низкодифференцированном РЩЖ и в 73% случаев при анапластическом РЩЖ [58].

Гены-драйверы, индикаторы “пограничности” опухоли – маркеры, которые выявляют и в доброкачественных, и в злокачественных новообразованиях, в связи с чем их выявление требует проведения дополнительных исследований. Имеют низкую PPV. К данной группе относятся гены *RAS*-каскада, *PAX8/PPARγ*.

RAS-гены (*H*-, *K*- и *NRAS*) относятся к протоонкогенам и кодируют цитоплазматические белки, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов факторов роста. Они распространяют сигналы по *MAPK*, *PI3K/AKT* и другим сигнальным путям. Точечные мутации *RAS*-генов, как правило, происходят в 12, 13 и 61-м кодонах. *H*-, *K*- и *NRAS*-мутации чаще обнаруживаются в фолликулярных клетках опухолей ЩЖ и выявляются в 40–50% случаев фолликулярного РЩЖ, 10–20% папиллярного РЩЖ (чаще при его фолликулярном варианте), в 20–40% случаев фолликулярных аденом. Мутации *HRAS* и *KRAS* также выявляют при медулярном РЩЖ. Обнаружение *RAS*-мутации в ЩЖ не устанавливает степень злокачественности, однако мутации *RAS* часто являются маркером фолликулярного варианта папиллярного рака, который наиболее трудно диагностируется при ТАБ [42, 49].

Перестройка *PAX8/PPARγ* является нарушением в генах, кодирующих факторы дифференцировки, является взаимоисключающей с генами *RAS*-каскада. *PAX8/PPARγ* выявляется в 30–40% фолликулярного РЩЖ, с более низкой частотой при фолликулярном варианте папиллярного РЩЖ и фолликулярных аденомах [42].

NTRK является рецептором тирозинкиназы и при перестройках активирует сигнальные пути *MAPK*. *NTRK*-перестройки выявляются примерно в 1–5% папиллярного РЩЖ и с более высокой частотой у пациентов с историей облучения [59].

По данным исследований, при полном транскриптомном анализе РНК-Seq был открыт новый гибридный ген РЩЖ *ETV6-NTRK3*, данная хромосомная перестройка встречается в 2% спорадических случаев папиллярного РЩЖ и 14,5% случаев при радиационно-индуцированном РЩЖ [59].

Гены-модификаторы, индикаторы “пограничности” опухоли – маркеры, которые выявляют и в доброкачественных, и в злокачественных новообразованиях, в связи с чем их выявление требует проведения дополнительных исследований. К данной группе относятся *TSHR*, *EIF1AX*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MAPK*.

Соматические мутации *TSHR* часто выявляются в автономно функционирующих узлах ЩЖ. Тем не менее точечные мутации *TSHR* были обнаружены и при РЩЖ [50].

EIF1AX кодирует фактор инициации трансляции eIF1A. Мутации *EIF1AX* были выявлены и при доброкачественных изменениях, и при анапластическом РЩЖ [60].

Гены-драйверы, индикаторы доброкачественности опухоли – маркеры, идентификаторы, они выявляются в основном при доброкачественных новообразованиях. Имеют высокую NPV. К данной группе относится мутация гена *GNAS* [42].

Мутации гена *GNAS*, который кодирует альфа-субъединицу гетеротримерных белковых комплексов G, выявляются преимущественно в доброкачественных гиперплазированных узлах. Таким образом, изолированная мутация *GNAS* может быть маркером доброкачественных образований.

Кроме того, в последних исследованиях изучалась взаимосвязь между мутациями,

например, такими как *BRAF V600E* и *TERT*, *RAS* и *TERT*. Так, сочетание *BRAF V600E* и мутации *TERT* ассоциировалось с ухудшением прогноза у пациентов с папиллярным РЩЖ, в том числе рецидивами и смертностью. Сочетание мутаций *RAS* и *TERT* ассоциировалось с более агрессивным течением фолликулярного РЩЖ [61].

Выше приведены лишь основные гены, мутации в которых более исследованы и имеют клиническую значимость. Однако в настоящее время описано более 60 генов, принимающих участие в регуляции процессов канцерогенеза РЩЖ [62].

Диагностическое значение молекулярно-генетических панелей

Раньше исследование редких мутаций было трудно применить для образцов ТАБ из-за высокой стоимости и необходимости большого количества ДНК и/или РНК. В настоящее время есть возможность использования секвенатора нового поколения (next generation sequencing (NGS)), это и удобно, и экономически более выгодно при необходимости обнаружения нескольких точечных мутаций и перестроек генов.

Точечные мутации *BRAF* и *RAS*, транслокации *RET/PTC* и *PAX8/PPAR γ* являются наиболее распространенными генетическими изменениями, найденными при дифференцированном РЩЖ. На их основе была создана первая молекулярная панель для диагностики РЩЖ в узлах с неопределенным цитологическим заключением ТАБ, включающая семь (или восемь) мутаций, изначально названная компанией Asuragen как miR-Inform: *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS* и *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR γ* (и *TRK*). В нескольких проспективных исследованиях было показано, что выявление любой мутации, за исключением *RAS*, имеет высокую специфичность, высокую PPV, а отсутствие мутаций показало высокую NPV – 94%. Соответственно выявление любой мутации, за исключением *RAS*, может являться показанием к тотальной тиреоидэктомии при неопределенном цитологическом результате ТАБ. При отсутствии мутаций возможно проведение менее агрессивного лечения. По сравне-

нию с мутацией *BRAF* или перестройками *RET/PTC* и *PAX8/PPAR γ* мутации *RAS* показали более низкую PPV в диагностике РЩЖ – от 74 до 87%. При высокой специфичности 7-генная панель показала низкую чувствительность, поскольку не все новообразования ЩЖ имеют специфичные маркеры [38, 45].

Открытие новых генов, вовлеченных в канцерогенез щитовидной железы, появление технологий с высокой пропускной способностью, таких как NGS, привело к расширению молекулярно-генетических исследований, которые можно использовать для образцов с неопределенным цитологическим заключением ТАБ. Применение расширенных панелей повысило чувствительность и NPV существующих панелей. Так, панель Thyroseq® V2 была расширена до 15 генов за счет новых клинически значимых генов, таких как *PIK3CA*, *TP53*, *TSHR*, *PTEN*, *GNAS*, *CTNNB1*, *AKT1* и *RET* [50]. При неопределенных цитологических заключениях (Bethesda DCIII–DCIV) тест показал чувствительность 90–91%, специфичность 92–93%, PPV 77–83% и NPV 96–97%.

Изменение набора микроРНК (miRNA) приводит к нарушению регуляции экспрессии генов в процессе злокачественной трансформации фолликулярных клеток ЩЖ. Наборы микроРНК, экспрессирующихся в клетках при доброкачественных поражениях, папиллярном или фолликулярном или других гистологических типах РЩЖ, различны. При папиллярном РЩЖ было выявлено значительное повышение экспрессии miR-146b, miR-155, miR-181b, miR-221, miR-222 и miR-224. При этом экспрессия некоторых микроРНК могла увеличиваться при наличии драйверных мутаций. При фолликулярном РЩЖ было выявлено изменение экспрессии miR-155, miR-197, miR-224 и miR-346, а при анапластическом раке – miR-26a, miR-30a-5p, miR-30d и miR-125b [63].

Чтобы определить профиль экспрессии микроРНК в новообразованиях ЩЖ, был создан генный классификатор Afirma Gene Expression Classifier (GEC) [64]. Генный классификатор оценивает экспрессию 142 генов и распределяет узлы щитовидной железы с неопределенными результатами ТАБ на доброкачественную или злокачественную

категории. Гены, используемые в панели экспрессии генов, участвуют во многих клеточных процессах, в том числе энергетического обмена, клеточной дифференцировки и роста [63–66].

При неопределенных цитологических заключениях/подозрительных на злокачественные новообразования ЩЖ (Bethesda III–V категории) тест показал высокую чувствительность 92% и NPV 93% при низкой специфичности 52% и PPV 47%. Соответственно тест не может точно определить злокачественное новообразование.

В одном из исследований [39] была проведена оценка нового диагностического алгоритма, сочетающего комбинированное использование экспрессии генов и генных панелей, обнаружение мутаций и экспрессии микроРНК, для улучшения диагностической ценности молекулярных тестов: ThyGenX Thyroid Oncogene Panel и ThyraMIR Thyroid miRNA Classifier. Хирургические образцы и образцы ТАБ 638 пациентов были исследованы на 10 микроРНК: miR-29b-1-5p, miR-31-5p, miR-138-1-3p, miR-139-5p, miR-146b-5p, miR-155, miR-204-5p, miR-222-3p, miR-375 и miR-551b-3p и на 7 генов: *BRAF*, *HRAS*, *KRAS*, *NRAS* и перестройки *PAX8-PPARG*, *RET-PTC1*, *RET-PTC3*. С неопределенным цитологическим заключением было 109 образцов. Набор образцов производился в 12 эндокринологических центрах США.

В итоге мутации были обнаружены в 69% случаев злокачественных новообразований. Среди образцов, в которых не было выявлено мутаций, при исследовании микроРНК правильно определены 64% случаев злокачественных новообразований и 98% случаев доброкачественных образований. Диагностическая чувствительность и специфичность комбинированного алгоритма составили 89% (95% доверительный интервал (ДИ), 73–97%) и 85% (95% ДИ, 75–92%) соответственно. При распространенном РЩЖ 32%, 61% результатов молекулярных тестов были доброкачественными с NPV 94% (95% ДИ, 85–98%). Тест повышает диагностическую значимость диагностики истинных доброкачественных поражений, что может привести к снижению количества неоправданных операций на 69% [39].

В настоящий момент во всем мире применяются готовые наборы-панели для молекулярного тестирования новообразований ЩЖ (табл. 3).

Заключение, предоставляемое в результате врачу, содержит информацию о мутациях и/или вероятность злокачественности в %.

Стоимость проведения исследования ThyroSeq® (Thyroid Cancer Next-Generation Sequencing Panel) – 3200 долл. США, ThyGenX (thyroid oncogene panel) – 1675 долл. США, Afirma Gene Expression Classifier (GEC), Afirma Malignancy Classifiers (AMCs) – 4875 долл. США, ThyraMIR miRNA gene expression classifier – 3300 долл. США [40, 67].

Помимо стоимости самого исследования необходимо учесть сложность и стоимость отправки биологического материала через границу, соблюсти все требования к предоставляемому материалу.

Стоимость готовых наборов-китов существенно ниже – около 100–200 долл. США, однако затраты на реактивы и стоимость высокотехнологичного оборудования доступны не для всех учреждений нашей страны.

В этой связи, безусловно, доступность молекулярно-генетического тестирования в России в настоящий момент имеет ограничения.

Основываясь на анализе данных, полученных при исследовании 7-генной мутационной панели (МП) miRInform [38], 15-генной МП Thyroseq® V2 [50] и генного классификатора Afirma [66], ATA в 2015 г. включила их использование для дополнительной оценки новообразований ЩЖ при неопределенных результатах ТАБ. В зависимости от риска злокачественности были даны рекомендации по объему хирургического вмешательства с использованием данных молекулярных тестов. Вероятность злокачественности основывалась на исследованиях, использованных для создания классификации Bethesda (2009) (табл. 4) [37].

Заключение

В последние годы произошел пересмотр всех основных рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с новообразованиями ЩЖ, это коснулось УЗИ, ТАБ, цитологических и гистологических исследований. Кроме

Таблица 3. Различные варианты молекулярно-генетических панелей, представленные в мире

	Название	Производитель
1	ThyroSeq® – Thyroid Cancer Next-Generation Sequencing Panel	Univ. of Pittsburgh Medical Center Division of Molecular & Genomic Pathology MGP Laboratory, Питтсбург, США
2	ThyGenX – thyroid oncogene panel	Interpace Diagnostics -PDI Inc, Нью-Джерси, США
3	The Archer® VariantPlex™ Comprehensive Thyroid and Lung (CTL) Kit	ArcherDX, Inc, Boulder, Колорадо, США
4	Sentosa SQ Thyroid Cancer Panel	Vela Diagnostics, Сингапур, США, Германия
5	Thyroid Cancer Mutation Panel	Cleveland Clinic Laboratories, Кливленд, США
6	Afirma Gene Expression Classifier (GEC), Afirma Malignancy Classifiers (AMCs)	Veracyte Inc, Калифорния, США
7	ThyraMIR miRNA gene expression classifier	Interpace Diagnostics -PDI Inc, Нью-Джерси, США
8	RosettaGX Reveal Thyroid microRNA Classifier	Rosetta Genomics Ltd.Rehovot, Израиль, Калифорния, Филадельфия, Пенсильвания, США

Таблица 4. Оценка риска злокачественности новообразований ЩЖ при неопределенных результатах ТАБ и рекомендации по хирургической тактике и применению

Категория Bethesda	Дополнительный тест	Оценка молекулярного теста	Оценка риска злокачественности, диапазон %	Рекомендации
DCIII	Не проводится		6–48 (14)	Повторная ТАБ, дополнительные тесты или гемитиреоидэктомия
	КЭГ	Подозрительный	38	Гемитиреоидэктомия
	7-генная МП	Доброкачественный	5	Активное наблюдение
		Положительный	88	Тиреоидэктомия
DCIV	Не проводится	Отрицательный	6	Активное наблюдение или гемитиреоидэктомия
	КЭГ	Подозрительный	14–34 (25)	Активное наблюдение или гемитиреоидэктомия
	7-генная МП	Доброкачественный	37	Гемитиреоидэктомия
		Положительный	6	Активное наблюдение
DCV	15-генная МП	Положительный	87	Тиреоидэктомия
		Отрицательный	14	Гемитиреоидэктомия
	Не проводится	Положительный	87	Тиреоидэктомия
	КЭГ	Отрицательный	5	Наблюдение
			53–87 (70)	Дополнительные тесты или тиреоидэктомия
		Подозрительный	76	Тиреоидэктомия
		Доброкачественный	15	Гемитиреоидэктомия
		Положительный	95	Тиреоидэктомия
		Отрицательный	28	Гемитиреоидэктомия

Применение. КЭГ – классификатор экспрессии генов, МП – мутационная панель.

того, в рекомендации по ведению пациентов с неопределенными цитологическими заключениями включено использование молекулярно-генетических маркеров.

К сожалению, в настоящий момент нет долгосрочных результатов применения молекулярных маркеров. Их применение существенно ограничено стоимостью, низкой доступностью лабораторий, имеющих соответствующее техническое обеспечение и обученный персонал.

Однако за последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических механизмов развития рака щитовидной железы. Отмечен прогресс в развитии молекулярно-генетических тестов для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ. Возможность использования NGS приводит к надежному обнаружению большинства этих генетических изменений в образцах с ограниченным количеством клеток, полученных при ТАБ, предлагая значительное повышение точности обнаружения РЩЖ по сравнению с имеющимися в настоящее время диагностическими методами.

Вполне вероятно, что в ближайшем будущем молекулярные тесты, основанные на NGS, смогут предсказать риск злокачественности с очень высокой точностью, что позволит сократить количество неопределенных цитологических заключений ТАБ.

Кроме того, при снижении стоимости NGS и повышении эффективности аналитических инструментов регулярное использование молекулярных тестов будет более целесообразным и экономически выгодным, так как приведет к снижению неоправданных хирургических операций при опухолях ЩЖ. Дополнительно молекулярные маркеры должны оказать существенное влияние на прогнозирование течения РЩЖ, что также будет необходимо при персонализированном подходе к лечению каждого пациента.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность научному консультанту Зарецкому Андрею Ростиславовичу, руководителю отдела молекулярной онкологии ООО «Евроген Лаб», за советы при планировании обзора литературы и рекомендации по оформлению статьи. Коллектив авторов выражает благодарность редактору Филиппову Юрию Ивановичу за оказанную помощь в оформлении рукописи.

Участие авторов: Качко В.А. – концепция и дизайн обзора, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных и написание текста; Семкина Г.В. – помощь в сборе и обработке материалов; Платонова Н.М. – помощь в анализе полученных данных и написании текста; Ванушко В.Э. – помощь в анализе полученных данных и написании текста; Абросимов Ю.А. – помощь в анализе полученных данных и написании текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Список литературы (References)

1. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013;23(4):449-455. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0156>.
2. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid*. 2014;24(3):472-479. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0257>.
3. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):784-791. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0960>.
4. Jung CK, Little MP, Lubin JH, 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;99(2):E276-285. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2503>.
5. Seer.cancer.gov [Internet]. Previous Version: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010 [cited 2018 Dec 10]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.
6. Seer.cancer.gov [Internet]. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 [cited 2018 Dec 10]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.
7. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):614-617. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1604412>.

8. O'Grady TJ, Gates MA, Boscoe FP. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981–2011. *Int J Cancer*. 2015;137(11):2664–2673. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.29634>.
9. Jing X, Michael CW, Pu RT. The clinical and diagnostic impact of using standard criteria of adequacy assessment and diagnostic terminology on thyroid nodule fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(3):161–166. doi: <https://doi.org/10.1002/dc.20762>.
10. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(2):143–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2014.09.038>.
11. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Papillary thyroid microcarcinoma: an over-treated malignancy? *World J Surg*. 2014;38(9):2297–2303. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2602-3>.
12. Tanaka K, Sonoo H, Saito W, et al. Analysis of clinical outcome of patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *ISRN Endocrinol*. 2011;2011:308029. doi: <https://doi.org/10.5402/2011/308029>.
13. Fagin JA, Wells SA, Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1054–1067. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1501993>.
14. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №1. – С. 6–27. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Rumyantsev PO, et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine surgery*. 2017;11(1):6–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>.
15. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update. *Endocr Pract*. 2016;22(Supplement 1):1–60. doi: <https://doi.org/10.4158/ep161208.gl>.
16. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, et al. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 American Thyroid Association management guidelines. *Radiology*. 2016;278(3):917–924. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150056>.
17. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748–1751. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>.
18. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head Neck*. 2016;38(2):309–315. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23878>.
19. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACRTI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587–595. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.
20. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):317–322. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1>.
21. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
22. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. New York: Springer; 2010.
23. Puztaszeri M, Rossi ED, Auger M, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytol*. 2016;60(5):399–405. doi: <https://doi.org/10.1159/000451020>.
24. Garg S, Desai NJ, Mehta D, Vaishnav M. To establish Bethesda System For Diagnosis of Thyroid Nodules on the basis of FNAC with histopathological correlation. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(12):EC17–21. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14823.6897>.
25. Ali SZ, Cibas ES. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. 2017;6(6):217–222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.09.002>.
26. Ali S, Cibas E. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 2nd ed. New York: Springer; 2018. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-60570-8>.
27. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. *WHO Classification of tumours of endocrine organs*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
28. Abrosimov AY, Dvinskikh NY, Sidorin AV. Cells of benign and borderline thyroid tumor express malignancy markers. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(5):698–701. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3253-1>.
29. Абросимов А.Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы. // Архив патологии. – 2018. – Т. 80. – №1. – С. 37–45. <https://doi.org/10.17116/patol201880137-45> [Abrosimov AY. The new international histological classification of thyroid tumors. *Arkhir patol*. 2018;80(1):37–45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/patol201880137-45>.
30. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023–1029. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0386>.
31. Krane JF, Alexander EK, Cibas ES, Barletta JA. Coming to terms with NIFTP: A provisional approach for cytologists. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(11):767–772. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.21769>.
32. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer*

- Cytopathol.* 2016; 124(3):181-187.
doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.21631>.
33. Otori NP, Schoedel KE. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. *Acta Cytol.* 2011;55(6):492-498.
doi: <https://doi.org/10.1159/000334218>.
34. Wale A, Miles KA, Young B, et al. Combined (99m) Tc-methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and fine-needle aspiration cytology offers an accurate and potentially cost-effective investigative strategy for the assessment of solitary or dominant thyroid nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(1):105-115.
doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2546-0>.
35. Riazi A, Kalantarhormozi M, Nabipour I, et al. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the assessment of cold thyroid nodules: is it time to change the approach to the management of cold thyroid nodules? *Nucl Med Commun.* 2014;35(1):51-57.
doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.000000000000013>.
36. Campenni A, Giovanella L, Siracusa M, et al. (99m) Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile scintigraphy is a useful tool for assessing the risk of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle cytology. *Thyroid.* 2016; 26(8):1101-1109.
doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0135>.
37. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, et al. American Thyroid Association Statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: current impact on perioperative decision making. *Thyroid.* 2015;25(7):760-768.
doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0502>.
38. Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3390-3397.
doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1469>.
39. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2743-2750. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1158>.
40. Zhang M, Lin O. Molecular testing of thyroid nodules: a review of current available tests for fine-needle aspiration specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(12):1338-1344.
doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0100-RA>.
41. Зарецкий А.Р. Диагностический и прогностический потенциал мутационных тестов при микрокарциномах щитовидной железы. / XX Российский онкологический конгресс; ноябрь 15–17, 2016; Москва. [Zaretskiy AR. Diagnosticheskiy i prognosticheskiy potentsial mutatsionnykh testov pri mikroartsinomakh shchitovidnoy zhelezy. In: Proceedigs of the 20th Russian Oncological Congress; 2016 Nov 15–17; Moscow. (In Russ.)]
42. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(5):T301-313.
doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0166>.
43. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest.* 2005;115(1):94-101.
doi: <https://doi.org/10.1172/JCI23237>.
44. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2092-2098.
doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0247>.
45. Jo YS, Huang S, Kim YJ, et al. Diagnostic value of pyrosequencing for the BRAF V600E mutation in ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy samples of thyroid incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(1):139-144.
doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03293.x>.
46. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4197-4205.
doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0337>.
47. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19(6):565-612.
doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0403>.
48. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E364-369.
doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2703>.
49. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(11):E1852-1860. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2292>.
50. Kelly LM, Barila G, Liu P, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(11):4233-4238.
doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1321937111>.
51. Hamatani K, Mukai M, Takahashi K, et al. Rearranged anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene in adult-onset papillary thyroid cancer amongst atomic bomb survivors. *Thyroid.* 2012;22(11):1153-1159.
doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0511>.
52. Landa I, Ganly I, Chan TA, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):E1562-1566.
doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2383>.
53. Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(4):603-610.
doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0210>.
54. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated

- thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5): E754-765. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3734>.
55. Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK, Sadiq BB. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Horm Cancer.* 2016; 7(3): 165-177. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-016-0256-3>.
56. Bullock M, Ren Y, O'Neill C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of recurrence and death due to papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85(2):283-290. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12999>.
57. Jin L, Chen E, Dong S, et al. BRAF and TERT promoter mutations in the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma: a study of 653 patients. *Oncotarget.* 2016;7(14):18346-18355. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7811>.
58. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016;126(3):1052-1066. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI85271>.
59. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer.* 2014;120(6):799-807. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.28484>.
60. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24(1):41-52. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0402>.
61. Karunamurthy A, Panebianco F, S JH, et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(4):295-301. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0043>.
62. Iacobas DA, Tuli NY, Iacobas S, et al. Gene master regulators of papillary and anaplastic thyroid cancers. *Oncotarget.* 2018;9(2):2410-2424. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23417>.
63. Nikiforova MN, Chiosea SI, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2009;20(2): 85-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-009-9069-z>.
64. Chudova D, Wilde JI, Wang ET, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5296-5304. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1087>.
65. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705-715. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203208>.
66. Alexander EK, Schorr M, Klopfer J, et al. Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):119-125. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2482>.
67. Sahli ZT, Smith PW, Umbricht CB, Zeiger MA. Preoperative molecular markers in thyroid nodules. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:179. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00179>.

Информация об авторах (Authors info)

***Качко Вера Александровна**, аспирант [Vera A. Kachko, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0617-7312>; eLibrary SPIN: 5869-7470; e-mail: Veraf246@gmail.com

Семкина Галина Викторовна, аспирант [Galina V. Semkina];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2135-4372>; eLibrary SPIN: 3483-5837; e-mail: stefana86@mail.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Ванушко Владимир Эдуардович, д.м.н. [Vladimir E. Vanushko, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6338-7490>; eLibrary SPIN: 6097-8990; e-mail: vanushko@gmail.com

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., профессор [Aleksandr Yu. Abrosimov, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; eLibrary SPIN: 4089-9502; e-mail: nikitarusskikh@mail.ru

Как цитировать

Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Абросимов А.Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы. // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т.12. – №3. – С. 109-127.
doi: <https://doi.org/10.14341/serg9977>

To cite this article

Kachko VA, Semkina GV, Abrosimov AY, Platonova NM, Vanushko VE. Diagnosis of thyroid neoplasms: state of the art on 2018. *Endocrine Surgery.* 2018;12(3):109-127. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9977>

Рукопись получена: 30.10.2018.

Рукопись одобрена: 12.12.2018.

Received: 30.10.2018.

Accepted: 12.12.2018.