УДК 616.441-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64670>

НОВАЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ В ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ У БОЛЬНЫХ УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Увеличение числа больных узловыми образованиями щитовидной железы требует разработки наиболее эффективных методов предоперационной диагностики, позволяющих своевременно выявлять и дифференцировать фолликулярные неоплазии и высокодифференцированный рак. Проведено комплексное исследование, позволившее оптимизировать диагностику и выбор лечебной тактики у больных данной категории посредством использования новой молекулярно-генетической панели. Анализируются результаты обследования и хирургического лечения 60 пациентов, страдающих доброкачественными и злокачественными образованиями щитовидной железы, дооперационная диагностика которых была дополнена иммуноцитохимическими и молекулярно-генетическими методиками исследования клеточного материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии. Определено пороговое значение уровня экспрессии Galektin-3 для дифференциальной диагностики потенциальной злокачественности фолликулярных неоплазий щитовидной железы. Доказана значимость мутации гена BRAF V600E в выявлении папиллярного рака, особенностей его клинического течения и определении рациональной хирургической тактики. Установлено предельное значение натрий-йодидного симпортера для прогнозирования резистентности рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом, которая определяет необходимость расширения объема оперативного вмешательства. Определено место данных молекулярно-генетических маркеров в лечебно-диагностическом алгоритме у больных узловыми образованиями щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа; узловые образования щитовидной железы; рак щитовидной железы; фолликулярные неоплазии; хирургия щитовидной железы; дифференциальная диагностика; лечебно-диагностический алгоритм; молекулярно-генетическая панель.

Как цитировать:

Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Новая молекулярно-генетическая панель в лечебно-диагностическом алгоритме у больных узловыми образованиями щитовидной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64670>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64670>

A NEW MOLECULAR-GENETIC PANEL IN THE ALGORITHM OF DIAGNOSIS AND TREATMENT IN PATIENTS WITH THYROID NODULES

© P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, D.S. Krivolapov, M.S. Simonova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The increase in the number of patients with thyroid nodules requires the development of the most effective methods of preoperative diagnosis, allowing timely detection and differentiation of follicular neoplasia and highly differentiated cancer. A comprehensive study was carried out, which made it possible to optimize the diagnosis and choice of therapeutic tactics in patients of this category through the use of a new molecular genetic panel. Results of examination and surgical treatment of 60 patients suffering from benign and malignant thyroid gland formations are analyzed, pre-operative diagnosis of which was supplemented by immunocytochemical and molecular genetic methods of studying cellular material obtained during fine-needle aspiration biopsy. The threshold value of the Galektin-3 expression level for the differential diagnosis of follicular neoplasia in the direction of adenomas or well-differentiated thyroid cancer was determined. The significance of the BRAF V600E gene mutation in the detection of papillary thyroid cancer, the features of its clinical course and the determination of rational surgical tactics was proved. The limit value of the sodium-iodide symporter for predicting the resistance of thyroid cancer to radioactive iodine therapy, which determines the need to expand the scope of surgical intervention, has been established. The place of these molecular genetic markers in the algorithm of diagnosis and treatment in patients with thyroid nodules was determined.

Keywords: thyroid gland; thyroid nodules; thyroid cancer; follicular neoplasms; differential diagnosis; thyroid surgery; molecular genetic panel; algorithm of diagnosis and treatment.

To cite this article:

Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, Simonova MS. A new molecular-genetic panel in the algorithm of diagnosis and treatment in patients with thyroid nodules. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64670>

Received: 05.04.2021

Accepted: 01.06.2021

Published: 22.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Перечень основных диагностических и лечебных мероприятий у больных узловыми образованиями щитовидной железы (УОЩЖ) во всем мире един и практически не оставляет спорных моментов. Цитологическое исследование клеточного материала, полученного при пункционной тонкоигльной аспирационной биопсии (ПТАБ), остается «золотым стандартом» морфологической диагностики УОЩЖ на дооперационном этапе [1, 2]. Однако данный метод имеет высокую диагностическую значимость только в верификации рака ЩЖ (РЩЖ), которая снижается при выявлении фолликулярных неоплазий — образований с неопределенным потенциалом злокачественности, требующих хирургического лечения ввиду онкологической настороженности [3, 4]. В связи с этим в настоящее время продолжают научные изыскания, направленные на создание новых и усовершенствование уже известных методов диагностики с целью повышения диагностических возможностей верификации образований ЩЖ и выработки наиболее рациональной тактики лечения [5–7]. Понимание того, что образование опухолевых клеток осуществляется вследствие мутаций в онкогенах, которые влекут за собой ингибирование апоптоза, неконтролируемую пролиферацию клеток и повышенную экспрессию определенных белков-рецепторов позволило начать поиск перспективных биомаркеров РЩЖ, а также проводить молекулярно-генетический анализ, направленный на выявление экспрессии различных генов и оценку соматических мутаций. Данные методы позволят на дооперационном этапе получить дополнительную информацию о распространенности онкологического процесса, биологических свойствах опухоли, степени ее агрессивности, риске рецидивирования, прогнозе эффективности хирургического лечения и радиойодтерапии [8–11].

Цель исследования — обосновать новую молекулярно-генетическую панель в лечебно-диагностическом алгоритме у больных узловыми образованиями щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациентов, страдающих различными УОЩЖ, прошедших обследование и лечение в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в период с ноября 2019 по ноябрь 2020 г., которым с целью уточнения характера образований ЩЖ и лечебно-диагностической тактики общий стандарт обследования был дополнен определением молекулярно-генетической панели в клеточном материале, полученном при ПТАБ. Комплексное обследование больных осуществлялось в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению

хирургических заболеваний ЩЖ [2, 12]. Оперативные вмешательства выполнены с использованием трех методик: традиционной; минимально инвазивной эндоскопически-ассистированной (minimally invasive video-assisted thyroidectomy — MIVAT) и минимально инвазивной неэндоскопической (minimally invasive nonendoscopic thyroidectomy — MIT) [6, 7]. В целях облегчения поиска гортанных нервов и контроля их проводимости все операции выполняли с применением оборудования для интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) [2].

Исследование выполнено в два этапа: на первом этапе оптимизирована дооперационная диагностика высокодифференцированного РЩЖ (ВДРЩЖ) путем исследования уровня экспрессии Galectin-3 и мутации гена BRAF V600E; на втором этапе изучены прогностические возможности определения уровня экспрессии натрий-йодидного симпортера (NIS) в выявлении резистентности ВДРЩЖ к терапии радиоактивным йодом (РЙТ). Иммуноцитохимические и молекулярно-генетические методики исследования клеточного материала образований ЩЖ проводили в клинической диагностической лаборатории общества с ограниченной ответственностью «МедЛабСПб» (Россия) по усовершенствованной методике проточной флуоцитометрии (ПФЦ) и общепризнанной методике полимеразной цепной реакции (ПЦР) [5].

С целью определения показаний к оперативному вмешательству и оценки диагностической значимости молекулярно-генетических методов исследования по результатам цитологического исследования пункционного материала пациенты были разделены на четыре группы: 1-ю ($n = 21$) составили больные с выявленными признаками РЩЖ (Bethesda VI); 2-ю ($n = 3$) — с образованиями, подозрительными на РЩЖ (Bethesda V); 3-ю ($n = 26$) — с фолликулярными неоплазиями различной степени (Bethesda IV); 4-ю ($n = 10$) — с доброкачественными коллоидными узлами (Bethesda II) [13].

Все пациенты ($n = 26$), у которых по результатам окончательного гистологического исследования подтвердился ВДРЩЖ, с целью оценки эффективности проведенного лечения и прогнозирования резистентности к РЙТ были разделены на три группы: 1-ю ($n = 10$) составили больные, которые перенесли только операцию с последующим снижением уровня тиреоглобулина (ТГ) крови и антител к нему (АТ-ТГ) ниже пороговых значений; 2-ю ($n = 9$) — операцию с последующей РЙТ и отсутствием по данным контрольной сцинтиграфии всего тела патологического накопления радиофармпрепарата (РФП), а также определяемого уровня ТГ и АТ-ТГ; 3-ю ($n = 7$) — операцию с последующей РЙТ с отсутствием патологического накопления РФП при контрольной сцинтиграфии всего тела, но со стойким сохранением уровня ТГ крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 и Microsoft Excel (Microsoft Corp., Соединенные Штаты

Америки). Осуществляли определение числовых характеристик исследуемых показателей и традиционных показателей описательной статистики, таких как число наблюдений, максимальное и минимальное значение признака, среднее арифметическое, стандартное отклонение и относительная величина. Достоверность различий переменных в выборках оценивали по t -критериям Стьюдента и Фишера (достоверным считали различие при $p < 0,05$ и $f < 0,05$). Оценку показателей информативности методов исследования осуществляли по таким показателям как чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность. Оценку эффективности бинарных классификаторов на основе логистической регрессии осуществляли методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с определением порога или точки отсечения (cut-off value) и площади под кривой (Area Under Curve — AUC). Значение AUC 1.0 принимали за «идеальную» модель. Для обозначения числовых значений общепринятых физических величин и размеров использовали единицы СИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что показаниями к хирургическому лечению были: фолликулярные опухоли и подозрение на РЩЖ — 29 (48,3%), РЩЖ — 21 (35%) и коллоидный зоб с компрессией органов шеи — 10 (16,7%). Тиреоидэктомия выполнена у 23 (38,3%) больных, гемитиреоидэктомия — у 27 (45%); субтотальная резекция ЩЖ — у 10 (16,7%). Хирургическое вмешательство было дополнено у 12 больных центральной ($n = 8$) и боковой

($n = 4$) лимфаденэктомией при подозрении на метастатическое поражение соответствующей группы лимфоузлов. Оперативные вмешательства с использованием традиционного доступа были выполнены у 24 (40%) пациентов, при помощи минимально инвазивных — у 36 (60%), табл. 1.

Результаты планового гистологического исследования операционного материала позволили установить, что в 1-й группе пациентов с цитологически подтвержденным РЩЖ ($n = 21$) окончательный диагноз ВДРЩЖ подтвердился у 20 (95,2%); у больных 2-й группы с подозрением на РЩЖ ($n = 3$) — у 2 (66,7%). У 1 больного 1-й группы и у 1 2-й были диагностированы фолликулярные аденомы. В 3-й группе пациентов с фолликулярными неоплазиями ($n = 26$) у 22 (84,6%) больных гистологически были определены фолликулярные аденомы, у 4 (15,4%) — ВДРЩЖ. У всех обследуемых 4-й группы, страдающих «коллоидным зобом» ($n = 10$), подтверждено наличие доброкачественного процесса в виде разной степени пролиферирующего коллоидного зоба (табл. 2).

Сопоставление результатов цитологического исследования клеточного материала, полученного при ПТАБ, с окончательным гистологическим исследованием операционного материала подтвердило высокие показатели чувствительности (100%) и отрицательной прогностической ценности (100%) данного метода диагностики в выявлении ВДРЩЖ. Однако с учетом группы фолликулярных неоплазий данный метод имеет низкую специфичность (29,4%), точность (60%) и положительную прогностическую ценность (29,8%).

Таблица 1. Объем и варианты оперативных вмешательств у больных узловыми образованиями щитовидной железы

Table 1. Scope and options for surgical interventions in patients with thyroid nodular formations

Объем оперативного вмешательства	Методика операции	
	традиционная, $n = 24$	минимально инвазивная, $n = 36$
Тиреоидэктомия, $n = 23$	6/2*/4**	17/4*
Гемитиреоидэктомия, $n = 27$	9/1*	18/1*
Резекция щитовидной железы, $n = 10$	9	1

Примечание: * в том числе выполнена центральная лимфаденэктомия; ** в том числе выполнена боковая лимфаденэктомия.

Таблица 2. Результаты гистологического исследования операционного материала в обследуемых группах

Table 2. Results of histological examination of operating material in the examined groups

Заключение цитологического исследования	Заключение гистологического исследования	Количество пациентов	
		абс.	%
Bethesda VI, $n = 21/35\%$	Папиллярный рак	19	90,4
	Фолликулярный рак	1	4,8
	Фолликулярная аденома	1	4,8
Bethesda V, $n = 3/5\%$	Папиллярный рак	2	66,7
	Фолликулярная аденома	1	33,3
Bethesda IV, $n = 26/46,3\%$	Фолликулярная аденома	22	84,6
	Папиллярный рак	3	11,5
	Фолликулярный рак	1	3,9
Bethesda II, $n = 10/16,7\%$	Узловой коллоидный зоб	10	100

Таким образом, по результатам гистологического исследования окончательный диагноз ВДРЩЖ различной распространенности был диагностирован у 26 больных (табл. 3). Установлено, что классический вариант гистологического типа папиллярного рака выявлен у 23 (88,5%), фолликулярный вариант папиллярного рака — у 1 (3,8%), фолликулярный рак — у 2 (7,7%).

Применение международной системы стратификации рисков для больных ВДРЩЖ позволило определить показания к проведению РИТ у 16 (61,5%) пациентов, отнесенных к группе промежуточного ($n = 10$) и высокого ($n = 6$) риска рецидивирования, в то время как у 10 (38,5%) больных, имеющих низкий риск рецидива, было обосновано только хирургическое лечение.

Определение Galectin-3 в клеточном материале методом ПФЦ установило среднее значение его экспрессии — $60,1 \pm 15\%$ среди 26 больных с подтвержденным ВДРЩЖ, минимальное при этом составило 47,6%, максимальное — 89,9%. Только у одного из пациентов, страдающего ВДРЩЖ, был отмечен исключительно низкий уровень экспрессии данного маркера — 9,5%, что, вероятнее всего, связано с фолликулярным вариантом гистологического типа папиллярного РЩЖ. Максимальные значения экспрессии Galectin-3 (86,5 и 89,9%) были обнаружены у больных фолликулярными карциномами. У пациентов, страдающих фолликулярными аденомами ЩЖ, выявлен большой разброс уровней экспрессии Galectin-3: максимальное значение составило 57,2%, минимальное — 1,3% и в среднем — $26,5 \pm 17,9\%$. Среди всех 10 больных коллоидным зобом экспрессия данного маркера не превышала 27,8% (рис. 1).

По данным ROC-анализа, оптимальной отсечкой для разделения доброкачественных и злокачественных УОЩЖ по уровню экспрессии Galectin-3 стало значение 47,6%. Полученные результаты позволили установить высокие показатели чувствительности (96,2%), специфичности (88,2%), точности (91,7%), положительной (86,2%) и отрицательной (96,8%) прогностической ценности определения Galectin-3 методом ПФЦ ($AUC = 0,950$) (рис. 2).

Таблица 3. Распределение пациентов, страдающих высокодифференцированным раком щитовидной железы, в рамках классификации TNM

Table 3. Distribution of patients with highly differentiated thyroid cancer within TNM classification

T	N	M	Папиллярный рак, $n = 24$	Фолликулярный рак, $n = 2$
T1a-b	N0	M0	7	2
	N1a	M0	3	—
	N0	M0	2	—
T2	N1a	M0	1	—
	N1b	M0	1	—
	N0	M0	4	—
T3a-b	N1a	M0	4	—
	N1b	M0	1	—
	N1b	M0	1	—
T4a-b	N1b	M0	1	—
	I		9	2
	II		14	—
	III		1	—

Рис. 1. Результаты исследования уровня экспрессии Galectin-3 методом проточной флуоцитометрии в доброкачественных и злокачественных образованиях щитовидной железы

Fig. 1. Results of the study of the level of Galectin-3 expression by flow fluocytometry in benign and malignant thyroid tumors

Рис. 2. ROC-анализ эффективности исследования уровня экспрессии Galectin-3 методом проточной флуоцитометрии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы

Fig. 2. ROC-analysis of the effectiveness of the study of the level of Galectin-3 expression by flow fluocytometry in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid tumors

Рис. 3. Уровень экспрессии NIS по группам эффективности терапии радиоактивным йодом (РИТ)

Fig. 3. Level of NIS expression by groups of radioiodine therapy efficacy

Проведенный анализ результатов оценки Galectin-3 в группах больных показал, что среди пациентов, страдающих цитологически подтвержденным РЩЖ ($n = 21$), и с подозрением на него ($n = 3$) низкий уровень экспрессии маркера в 2 случаях (9,5 и 10,2%) указывал на доброкачественный процесс. В группе больных фолликулярными неоплазиями отмечено, что у 18 (69,2%) из 26 пациентов его экспрессия была снижена и колебалась от 1,34 до 45,8%, а гистологическая картина во всех случаях характеризовалась доброкачественными изменениями. Лишь у 4 (13,8%) пациентов, страдающих фолликулярными аденомами, уровни экспрессии Galectin-3 превышали его пороговый уровень в 47,6% и составили 49,5; 51,1; 53,9 и 57,2% соответственно. У 4 пациентов с высокими значениями экспрессии данного маркера (58,3; 60,4; 65,8 и 89,9%) был верифицирован ВДРЩЖ.

Таким образом, определение экспрессии Galectin-3 в пункционном материале позволяет улучшить диагностику РЩЖ на дооперационном этапе, предполагать его наличие у пациентов, страдающих фолликулярными неоплазиями, с высокими значениями экспрессии данного маркера и, наоборот, может свидетельствовать о доброкачественном процессе у больных с цитологически «злокачественным» заключением с более низкой его экспрессией.

Проведенный анализ выявления мутации V600E гена BRAF методом ПЦР в клеточном материале, полученном при ПТАБ, позволил установить, что среди 26 пациентов, страдающих гистологически доказанным ВДРЩЖ, данный маркер определен у 22 (84,6%). При этом BRAF-мутация отмечена у 22 из 24 больных папиллярной карциномой ЩЖ и исключена при фолликулярных карциномах. BRAF-мутация также не выявлена у 10 пациентов, страдающих коллоидным зобом.

Оценка мутации V600E гена BRAF в группах больных показала, что среди 21 пациента, страдающего цитологически подтвержденным РЩЖ, у 2 BRAF-отрицательных пациентов диагностированы фолликулярная аденома и фолликулярная карцинома. У 2 больных 2-й группы папиллярная карцинома ЩЖ сопровождалась наличием мутации, у 1 пациента, страдающего фолликулярной аденомой, мутация не выявлена. В 3-й группе пациентов BRAF-мутация выявлена у 3 больных папиллярной карциномой и у 1 — фолликулярной аденомой, тогда как остальные пациенты были BRAF-отрицательными.

Изучение взаимосвязи BRAF-мутации с факторами агрессивного течения РЩЖ показало, что данная мутация выявлена у 4 пациентов, страдающих мультицентричной опухолью, у 11 — с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов и у 10 — с признаками прорастания капсулы ЩЖ и/или распространения карциномы за ее пределы. В то же время у 2 BRAF-отрицательных больных ни одного из вышеперечисленных факторов не выявлено (см. табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что выявленная склонность к более агрессивному течению BRAF-положительного папиллярного РЩЖ требует выполнения радикального объема оперативного вмешательства — тиреоидэктомии и профилактической центральной лимфаденэктомии даже при микрокарциномах. Отсутствие данной мутации позволяет планировать органосберегающий объем резекции ЩЖ.

Изучение диагностической значимости позволило установить, что чувствительность выявления мутации V600E гена BRAF методом ПЦР составила 84,6%, специфичность — 97,1%, точность — 91,7%, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 95,7 и 89,2% соответственно.

Таким образом, мутация V600E гена BRAF, определенная в пункционном материале методом ПЦР, является высокоспецифичным маркером папиллярной карциномы ЩЖ. Выявление BRAF-мутации у пациентов, страдающих фолликулярной опухолью, с вероятностью до 97,1% позволяет говорить о наличии папиллярного РЩЖ с более агрессивным течением, в то время как BRAF-статус больных доброкачественными образованиями является отрицательным. Также нельзя исключить наличие BRAF-отрицательного фолликулярного и папиллярного РЩЖ.

Оценка уровня мембранной экспрессии NIS методом ПФЦ в клеточном материале ПТАБ показала возможность его использования в качестве прогностического для оценки эффективности РИТ. Так, высокие уровни экспрессии NIS ($4,8 \pm 3,5$ и $4,4 \pm 1,3\%$) наблюдались в первых двух группах пациентов, где было проведено только хирургическое лечение ввиду низкого риска рецидива заболевания ($n = 10$) и где операции дополнены эффективно проведенной РИТ ($n = 9$).

Самое низкое среднее значение экспрессии данного белка — $1,8 \pm 0,5\%$ отмечено у пациентов 3-й группы ($n = 7$) с резистентностью к РИТ. Полученные данные позволили установить критичный уровень экспрессии NIS для развития радиоодрезистентности — $< 1,8\%$, что требует обязательного выполнения тиреоидэктомии с профилактической лимфаденэктомией ввиду повышенного риска рецидива ВДРЩЖ даже после комбинированного лечения (рис. 3).

Таким образом, применение предложенной молекулярно-генетической панели в лечебно-диагностическом алгоритме у пациентов с образованиями ЩЖ позволяет более точно определить характер патологических изменений в ЩЖ на основе изучения генетических механизмов формирования и развития онкологического процесса и выбрать наиболее рациональный вариант хирургического лечения в каждом конкретном случае с целью улучшения его результатов и снижения риска рецидивирования онкологического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Выявление уровня экспрессии Galectin-3 ниже и выше $47,6\%$ в клеточном материале фолликулярных неоплазий методом ПФЦ на дооперационном этапе позволяет прогнозировать наличие у пациента аденомы или ВДРЩЖ с точностью до $91,7\%$ соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брынова О.В. Диагностика заболеваний щитовидной железы с использованием жидкостной и традиционной цитологии // *Новости клинической цитологии России*. 2018. Т. 22, № 3–4. С. 16–21.
2. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы // *Военно-медицинский журнал*. 2018. Т. 339, № 1. С. 37–46.
3. Решетова О.Н., Иванцова А.А., Мокеев А.Г. Тонкоигольная аспирационная биопсия узлового зоба с применением метода жидкостной цитологии: диагностическая значимость, анализ полученных результатов // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2019. № 3. С. 131–136.
4. Sanabria A., Kowalski L.P., Shah J.P., et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis // *Head. Neck*. 2017. Vol. 40. No. 4. P. 855–866. DOI: 10.1002/hed.25029
5. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., и др. Перспективы использования молекулярно-генетических панелей в дооперационной дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // *Новости хирургии*. 2020. Т. 28, № 3. С. 284–289. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.2.284
6. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., и др. Современные диагностические и малоинвазивные технологии в хирургии щитовидной железы // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. № S1. С. 101–105.
7. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С. Современные возможности диагностики и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы // *Избранные вопросы клинической хирургии*. Самара, 2018. С. 189–198.
8. Tavares C., Coelho M.J., Eloy C., et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features // *Endocr. Connect*. 2018. Vol. 7. No. 1. P. 78–90. DOI: 10.1530/EC-17-0302
9. Vuong H.G., Altibi A.M., Duong U.N., et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma — A meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2017. Vol. 87. P. 411–417. DOI: 10.1111/cen.13413
10. Yip L., Sosa J.A. Molecular-directed treatment of differentiated thyroid cancer: advances in diagnosis and treatment // *JAMA Surg*. 2016. Vol. 151. No. 7. P. 663–670. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0825
11. 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. Vol. 140. No. 12. P. 1338–1344. DOI: 10.5858/arpa.2016-0100-RA
12. Самохвалова Н.А., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Программный подход к лечению вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013. Т. 172, № 2. С. 43–46. DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046
13. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // *Thyroid*. 2017. Vol. 11. No. 27. P. 1341–1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500

REFERENCES

1. Brynova OV. Diagnosis of thyroid diseases using liquid and traditional cytology. *Russian news of clinical cytology*. 2018;22(3–4):16–21. (In Russ.).
2. Maistrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid disorders. *Military medical journal*. 2018;339(1):37–46. (In Russ.).
3. Reshetova ON, Ivantsova AA, Mokeev AG. Fine-needle aspiration biopsy and liquid-based cytology of the nodular goiter: diagnostic value and analysis of the results. *Bulletin of the Medical University "Reaviz"*. 2019;(3):131–136. (In Russ.).
4. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2017;40(4):855–866. DOI: 10.1002/hed.25029
5. Lukyanov SA, Sergiyko SV, Titov SE, et al. Prospects of molecular genetic panels use in the preoperative differential diagnosis of nodular lesions of the thyroid gland. *News of surgery*. 2020;28(3):284–289 (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2020.2.284
6. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, et al. Modern diagnostic and minimally invasive technology in thyroid surgery. *Bulletin of the Russian Military medical academy*. 2019;(S1):101–105. (In Russ.).
7. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS. Modern possibilities of diagnostics and surgical treatment of diseases of the thyroid gland. *Izbrannye voprosy klinicheskoy hirurgii*. Samara, 2018:189–198. (In Russ.).
8. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect*. 2018;7(1):78–90. DOI: 10.1530/EC-17-0302
9. Vuong HG, Altibi AM, Duong UN, et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:411–417. DOI: 10.1111/cen.13413
10. Yip L, Sosa JA. Molecular-directed treatment of differentiated thyroid cancer: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Surg*. 2016;151(7):663–670. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0825
11. 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: 10.5858/arpa.2016-0100-RA
12. Samohvalova NA, Maistrenko NA, Romashchenko PN. Programmed approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Grekov's bulletin of surgery*. 2013;172(2):43–46. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046
13. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;11(27):1341–1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500

ОБ АВТОРАХ

***Мария Сергеевна Симонова**, клинический ординатор;
e-mail: mariasimonova62@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-8359-1875; SPIN-код: 6004-1995

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Денис Сергеевич Криволапов, кандидат медицинских наук; e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;
SPIN-код: 2195-5001

AUTHORS INFO

***Maria S. Simonova**, clinical resident; e-mail:
mariasimonova62@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8359-1875;
SPIN-код: 6004-1995

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru;
SPIN-код: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: nik.m.47@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Denis S. Krivolapov, candidate of medical sciences;
e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-9499-2164; SPIN-код: 2195-5001