

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Н. Щуплова^{1*}, И.Г. Репин^{1,2}, В.Е. Барinov¹, С.В. Журавлёв^{1,2}, В.В. Бояринцев²

¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

MODERN APPROACHES TO THE PREOPERATIVE DIAGNOSTICS OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

E.N. Schuplova^{1*}, I.G. Repin^{1,2}, V.E. Barinov¹, S.V. Zhuravlev^{1,2}, V.V. Boyarintsev²

¹ Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: docshuplova@yandex.ru

Аннотация

В обзоре систематизированы современные методологические подходы к диагностике папиллярной карциномы щитовидной железы на дооперационном этапе. Проанализированы классические диагностические алгоритмы (ультразвуковая визуализация с системами стратификации TI-RADS/EU-TIRADS, тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия с применением классификации Bethesda) и современные молекулярные технологии, включая панель специфичных иммунологических маркеров (HBME-1, галектин 3, TTF-1, цитокератин 19, CD44v6) и ключевые генетические детерминанты (мутации), определяющие биологический потенциал опухоли. Рассмотрены инновационные молекулярные классификаторы (Afirma GEC/GSC, ThyroSeq® V2, miRInform) и профили микроРНК как независимые маркеры онкогенеза при цитологически неопределенных результатах. Обоснована необходимость комплексного применения диагностических методов для оптимизации предоперационной стратификации риска малигнизации и выбора объема хирургического вмешательства.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ), иммуноцитологические исследования (ИЦХИ), иммуногистохимические исследования (ИГХ), молекулярно-генетические исследования.

Abstract

This review systematizes contemporary methodological approaches to the preoperative diagnostics of papillary thyroid carcinoma. Classical diagnostic algorithms are analyzed, including ultrasound visualization with TI-RADS/EU-TIRADS stratification systems, fine-needle aspiration cytology with Bethesda classification, as well as modern molecular technologies encompassing a panel of specific immunological markers (galectin-3, HBME-1, cytokeratin-19, TTF-1, and CD44v6) and key genetic alterations (BRAF V600E, RET/PTC, and TERT mutations) that define the biological potential of the tumor. Innovative molecular classifiers (Afirma GEC/GSC, ThyroSeq® V2, and miRInform) and microRNA profiles are reviewed as independent biomarkers of thyroid oncogenesis in cytologically indeterminate cases. Comprehensive integration of diagnostic tools to optimize preoperative risk stratification for malignancy and to justify the choice of surgical intervention scope is substantiated.

Keywords: highly differentiated thyroid cancer (HDTc), immunocytological (ICC), immunohistochemical (IHC), molecular-genetic tests.

Ссылка для цитирования: Щуплова Е.Н., Репин И.Г., Барinov В.Е., Журавлёв С.В., Бояринцев В.В. Современные подходы в дооперационной диагностике папиллярного рака щитовидной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2025; 4: 119–123.

Рак щитовидной железы (ЩЖ) занимает значимое место в структуре злокачественных новообразований. В настоящее время отмечается рост заболеваемости раком ЩЖ во всем мире среди всех возрастных и гендерных групп. Благодаря развитию современных методов диагностики заболевания стали чаще выявлять на ранней стадии (микрокарцинома) [1–4]. Рак ЩЖ в Российской Федерации, по данным статистики, верифицируется в среднем у 1% женщин и 0.3% мужчин [5, 6].

Клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза и данные физикального осмотра, представляет собой начальный этап диагностики узловых образований ЩЖ. Основным показанием для проведения ультразвукового исследования (УЗИ) служат пальпируемые узловые образования на передней

и боковой поверхностях шеи в проекции ЩЖ, встречающиеся примерно в 4–8% случаев [7, 8].

УЗИ – наиболее часто применяющийся метод диагностики заболеваний ЩЖ, позволяет определить размеры, расположение, структурные особенности как самой железы, так и узловых образований (определяются в 19–67% случаев среди населения) [9]. При выявлении гипоехогенных узловых образований, особенно с нечеткими неровными контурами, наличием микрокальцинатов, усиленным интранодулярным кровотоком, преобладанием передне-заднего размера узла, возникает обоснованное подозрение о злокачественности его природы [10, 11]. Для стратификации степени злокачественности узловых образований в 2009 г. была создана система TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems) [12]. Основой для этой си-

стемы послужила уже существующая система ультразвуковой оценки степени риска злокачественности новообразований молочной железы BI-RADS. Согласно ультразвуковым характеристикам, все узлы ЩЖ распределяются в шесть групп, при этом показатели чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности (Positive Predictive Value) составляют соответственно 88; 49 и 88% [4, 7, 13]. В настоящий момент в Российской Федерации (согласно клиническим рекомендациям лечения дифференцированного рака ЩЖ от 2024 г.) применяется созданная в 2017 г. Европейской ассоциацией эндокринных хирургов система данных EU-TIRADS [6, 14].

Проведение тонкоигльной пункционной аспирационной биопсии (ТАПБ) узловых образований ЩЖ является важной диагностической манипуляцией [15]. Чувствительность и специфичность ТАПБ составляют 65–98% и 47–100% соответственно [7, 8, 14]. Полученный при ТАПБ материал исследуется цитологом. Для стандартизации результатов цитологических исследований применяется классификация Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology), созданная в 2009 г. Национальным институтом рака США и рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Согласно данным литературы, ее чувствительность составляет 97%, специфичность – 50.7%, а диагностическая точность – 68.8% [4, 13, 16]. В период 2017–2023 гг. система была пересмотрена: уточнены риски злокачественности для каждой категории и обновлены рекомендации по лечению. Категории Bethesda следующие: I – диагностически неинформативный результат; II – доброкачественные узловые образования; III – атипия клеток неопределенного значения; IV – фолликулярная неоплазия; V – подозрение на злокачественную опухоль; VI – злокачественная опухоль [14, 16].

Хотя ВОЗ утвердила классификацию и существуют стандартизированные системы TI-RADS и Bethesda, в литературе часто отмечаются расхождения между результатами предоперационного цитологического исследования и послеоперационного морфологического заключения, достигающие в ряде случаев 30–35% [17, 18]. Наиболее часто это можно встретить в группе фолликулярных неоплазий, а также при наличии в цитологических препаратах атипичных клеток неопределенного потенциала злокачественности (III–IV группы по классификации Bethesda) [19].

Для повышения качества дооперационной диагностики злокачественных новообразований ЩЖ создаются и развиваются новые направления исследований, позволяющие наиболее полно и точно определить стратегию лечения пациента [2, 3, 5]. В частности, на поиск биомаркеров рака ЩЖ направлены многие протеомные исследования [6]. Именно для того чтобы различить доброкачественные узловые образования и карциномы, были предложены первые исследования белковых маркеров. Специфичными для папиллярного рака ЩЖ в 2011 г. были определены 145 белков, а для неизменной ткани ЩЖ – 53 белка. В дальнейшем, в 2018 г., методом масс-спектрометрии высокого разрешения верифицированы уже 2788 белков [6].

Для оценки наличия специфического белка (антигена) в тиреоцитах и клетках опухоли предложен метод молекулярной иммунологической диагностики – иммуноцитохимическое исследование (ИЦХИ). Для визуализации под микроскопом используется реакция «специфический антиген – специфическое антитело» [20]. При дифференциальной диагностике рака ЩЖ и прочих узловых образований ИЦХИ позволяет решить следующие задачи: 1) определить гистогенез рака и метастазов тиреоидного происхождения; 2) поставить дифференциальный диагноз анапластического рака, медулярного рака

с подобными вариантами низкодифференцированного рака, лимфомой и саркомой; 3) определить органную принадлежность метастазов в ЩЖ; 4) определить первичную опухоль при метастазах без установленного первичного очага; 5) поставить дифференциальный диагноз рака и доброкачественных заболеваний ЩЖ [20–23]. В настоящее время наиболее изученными протеомными маркерами являются галектин 3, тиреоглобулин, E-кадгерин, матриксные металлопротеиназы (MMP-1, 2, 7, 9), фактор роста эндотелия сосудов типа C (VEGF-C), тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP-1, 2), основной фактор роста фибробластов (bFGF), дизаггерин, рецептор хемокинов (CXCR4), маркер естественных киллеров (CD56) и хемокин подсемейства CXC (Stromal Cell-derived Factor 1, CXCL12).

Считается, что мезотелиальный антиген HBME-1 – наиболее чувствительный маркер злокачественности опухоли ЩЖ. Экспрессия HBME-1 при фолликулярном и классическом вариантах папиллярного рака достигает 97–100%. По другим данным, мезотелиальный антиген HBME-1 экспрессирован в 78% случаев папиллярного рака ЩЖ и его нет в доброкачественных опухолях. Для папиллярных новообразований характерна и одновременная экспрессия галектина 3 и HBME-1. Клетки папиллярного рака также экспрессируют цитokerатины (ЦК) (преимущественно высокомолекулярные), тиреоглобулин и тиреоидный транскрипционный фактор (TTF-1), но отрицательны по синаптофизину и хромогранину. Последнее время для диагностики папиллярного рака рассматривают такие маркеры, как S100, HLA-DR, рецептор эстрогена, высокомолекулярные цитokerатины, ЦК19, RET [21].

По данным исследований, тиреоглобулин выделен в 94% случаев папиллярного рака и в таком же проценте – в клетках доброкачественных новообразований ЩЖ (аденома, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит). Метастатические клетки папиллярного рака ЩЖ экспрессируют тиреоглобулин и TTF-1, в то время как рак легкого, например, позитивен по TTF-1 и негативен по тиреоглобулину. Наличие тиреоглобулина в метастатически пораженных лимфоузлах при прогрессировании папиллярного рака подтверждает тиреоидный характер опухоли [21–27]. Клетки папиллярного и фолликулярного видов рака (фолликулярный эпителий) ЩЖ экспрессируют тиреоглобулин более чем в 95% наблюдений. Выраженность экспрессии зависит от степени дифференцировки рака: чем менее дифференцированный рак из фолликулярного эпителия, тем меньше число клеток продуцирует тиреоглобулин. Тиреоидный транскрипционный фактор положительно экспрессирован в 94% случаев при папиллярном раке и отсутствует там, где не было экспрессии тиреоглобулина. В неопухолевых образованиях при выраженном лимфоматозном тиреоидите и гипотиреоидном зобе TTF-1 не экспрессирован. Цитокератин 19 выявляется примерно в 98% случаев папиллярного рака и лишь в 20% при доброкачественных процессах. Мутантная форма белка p53 обнаруживается примерно у 10% пациентов с папиллярным раком. Экспрессия CD44v6 регистрируется в 80% случаев папиллярной карциномы и практически не отмечается при доброкачественных и неопухолевых заболеваниях. Маркер пролиферации Ki-67 при папиллярном раке, как правило, выражен минимально или отсутствует [28].

Таким образом, на сегодняшний день не существует иммуноцитохимических маркеров, которые бы с абсолютной точностью подтверждали малигнизацию фолликулярного эпителия. Однако методы ИЦХИ все же значительно повышают объективность дифференциальной диагностики между папиллярным раком и доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ [11, 29].

Современные данные о генетической основе различных форм рака ЩЖ еще нуждаются в дальнейшем изучении [30, 31]. Наибольшее распространение в практической медицине получили молекулярно-генетические методы, основанные на проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) [20]. Метод ПЦР основан на специфической амплификации нуклеиновых кислот, инициируемой синтетическими нуклеотидными праймерами. Чувствительность метода уникальна и позволяет найти одну аномальную последовательность на 100 тыс. – 1 миллион нормальных клеток [32, 33]. Молекулярно-генетические методы охватывают несколько важных областей: они способствуют дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы, помогают определить прогностическую роль выявленных мутаций при раке ЩЖ и используются для выбора таргетной терапии при агрессивных или радио-йодрезистентных вариантах папиллярной карциномы [21].

Исходя из представлений о клональном многоступенчатом канцерогенезе, большинство видов рака возникают из одной аномальной клетки и прогрессируют в результате ряда приобретенных альтераций. Фолликулярный рак развивается из фолликулярной аденомы, тогда как папиллярный – непосредственно из клеток ЩЖ. Анапластический рак может возникать вследствие дедифференцировки клеток папиллярного или фолликулярного рака [34–36]. Патогенез большинства опухолей ЩЖ обусловлен нарушением регуляции сигнальных путей MAPK и PI3K/AKT. Ключевым событием в развитии папиллярной карциномы считается активация пути MAPK, обусловленная точечными мутациями генов BRAF и RAS, а также химерными перестройками RET/PTC и TRK [1, 32]. Появление мутаций, влияющих на другие клеточные сигнальные механизмы, например p53 или Wnt/ β -catenin, может указывать на более агрессивное течение заболевания и прогрессирование папиллярного рака вплоть до его дедифференцировки и формирования анапластической карциномы. Кроме того, для диагностики и прогнозирования заболевания рекомендуется определять мутации в промоторе TERT, обнаруживаемые во всех гистологических типах рака ЩЖ, включая агрессивные и недифференцированные формы [37, 38]. В современный состав диагностических панелей рака ЩЖ включено примерно 15 наиболее изученных генов. Частота встречаемости разных мутаций варьирует в широких диапазонах и зависит от пола, возраста, популяции, определяется размером выборки и другими факторами [1, 33].

Мутации в гене BRAF обнаруживаются у 30–67% пациентов с папиллярным раком ЩЖ. Наиболее распространенной является мутация BRAF V600E, встречающаяся в 95% случаев и характеризующаяся высокой киназной активностью. Реже регистрируются варианты: Glu586Lys, Val600Lys, Val600Asp, Val600Arg, Lys601Glu и др. [1, 33].

Ген TERT, который кодирует каталитическую субъединицу теломеразной обратной транскриптазы, играет ключевую роль в поддержании длины теломер. Среди его мутаций наиболее часто встречается TERT C228T, реже – C250T. Для доброкачественных опухолей ЩЖ, а также для медулярного рака точечные мутации TERT не характерны. При высокодифференцированном раке ЩЖ они выявляются примерно в 10% случаев, тогда как при низкодифференцированных и анапластических карциномах их частота существенно возрастает [18]. Обнаружение такой мутации значительно повышает точность дооперационной диагностики рака ЩЖ.

Для папиллярного рака ЩЖ наиболее характерны мутации в генах: BRAF (замещение V600E), RAS, генные перестройки RET/PTC [7, 17, 39, 40].

При получении цитологических заключений ТАПБ – категорий III, IV, V по классификации Bethesda, согласно клиниче-

ским рекомендациям лечения дифференцированного рака ЩЖ от 2024 г., рекомендовано проведение генетического тестирования на BRAF, RET/PTC, PAX8/PPAR γ , RAS, TERT и пр. [7, 14].

С 2010 г. применяются молекулярно-генетические панели, позволяющие одновременно анализировать точечные мутации и экспрессию часто встречающихся опухолевых онкогенов и микроРНК [7, 21].

Открытие к настоящему времени множества специфичных для рака ЩЖ молекулярных мишеней послужило стимулом к созданию таргетного лечения распространенных и агрессивных форм рака ингибиторами тирозинкиназ, моноклональными антителами и конъюгатами антитело-лекарственного средства [21].

Важное значение в регуляции транскрипционной и посттранскрипционной экспрессии генов имеют микроРНК (или малые кодирующие РНК) [41]. Развитие различных видов опухолей ЩЖ обусловлено видом соматических мутаций, кодируемых определенными микроРНК, причем уровень экспрессии значительно повышался в опухолевой ткани. Биомаркерами онкогенеза могут служить те микроРНК, уровни которых значительно повышаются в опухолевой ткани [6]. Значительное повышение экспрессии miR-146b, miR-155, miR-181b, miR-221, miR-222 и miR-224 было выявлено при папиллярном раке ЩЖ [7, 8].

Для анализа профиля экспрессии микроРНК в узловых образованиях ЩЖ был разработан генный классификатор Afirma Gene Expression Classifier (GEC), который оценивает экспрессию 142 генов и позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные узловые образования ЩЖ [41].

При исследованиях в случаях подозрения на злокачественность новообразований ЩЖ (категории Bethesda III–V) тест показал высокую чувствительность (92%), но низкую специфичность (52%). Впоследствии был разработан классификатор геномного секвенирования Afirma GSC, в котором РНК-секвенирование используется в сочетании с алгоритмами машинного обучения и который по диагностической ценности превосходит GEC (специфичность GSC на 36% выше GEC, отрицательная прогностическая ценность GSC составляет 96%), что позволяет определить большее количество больных с доброкачественным поражением, которым не требуется диагностическая операция. Однако следует отметить, что вероятность ложноположительного результата высока: положительная прогностическая ценность его составляет только 47% [42, 43].

A. Golding и соавт. в ретроспективном когортном исследовании (образцы Afirma и гистологические заключения у 697 пациентов) для предоперационного прогнозирования разработали и валидировали классификаторы на основе мРНК с высокой отрицательной прогностической ценностью, которые достоверно до операции исключают инвазию опухоли ЩЖ и метастазы в лимфатические узлы [44].

С целью повышения диагностической эффективности молекулярных тестов был предложен алгоритм, объединяющий анализ экспрессии генов с использованием панелей ThyGenX Thyroid Oncogene Panel и оценку экспрессии микроРНК с помощью ThyraMIR Thyroid miRNA Classifier. Сейчас применяются готовые наборы-панели для молекулярного тестирования новообразований ЩЖ. Практикующему врачу предоставляются данные о наличии или отсутствии мутаций в процентах (доля вероятности наличия злокачественного процесса).

С 2015 г. в клинической практике используются семигенная мутационная панель miRInform, 15-генная панель ThyroSeq[®] V2 и генный классификатор Afirma для дополнительной оценки злокачественного потенциала узловых образований ЩЖ при неопределенных результатах ТАПБ [7, 19, 41]. В зависимости

от выявленного риска злокачественности могут формулировать рекомендации по объему операции и дальнейшей стратегии ведения пациентов [21].

Заключение

Основой правильного выбора тактики ведения пациентов с опухолями ЩЖ на дооперационном этапе является использование комплекса современных диагностических методов [12, 45]. Методы иммуноцитохимического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического анализов в последние годы активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику [2, 7, 29]. Постепенно внедряются новые, более современные и перспективные диагностические технологии, включая жидкостную цитологию, методику cell-блоков, анализ молекулярных и генетических маркеров, а также фракций микроРНК. Применение этих методов значительно повышает точность определения различных типов рака ЩЖ [43].

Литература

1. Качко В.А. и др. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – № 3. – С. 33–46. [Kachko V.A. et al. The role of molecular diagnostics in thyroid tumors // Problems of Endocrinology. – 2020. – V. 66. – No 3. – P. 33–46. In Russian]. DOI: 10.14341/probl12491.
2. Dolidze D.D. et al. A narrative review of preventive central lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer—a necessity or an excess // Frontiers in Oncology. – 2022. – V. 12. – P. 906695. DOI: 10.3389/fonc.2022.906695.
3. Абросимов А.Ю. и др. Редкие опухоли щитовидной железы: веретенчатая эпителиальная опухоль и карцинома щитовидной железы с тимикоподобной дифференцировкой // Архив патологии. – 2007. – Т. 69. – № 6. – С. 34–37. [Abrosimov A.Y. et al. Rare thyroid tumors: fusiform cell epithelial tumor and thyroid carcinoma with thymic-like differentiation // Pathology archive. – 2007. – V. 69. – No 6. – P. 34–37. In Russian].
4. Baloch Z.W. et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms // Endocrine Pathology. – 2022. – V. 33. – No 1. – P. 27–63. DOI: 10.1007/s12022-022-09707-3.
5. Дolidze Д.Д. и др. Эволюция классификации опухолей щитовидной железы // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 13. – № 1 (46). – С. 69–79. [Dolidze D.D. et al. The evolution of thyroid tumor classification // Endocrinology: News. Opinions. Training. – 2024. – V. 13. – No 1 (46). – P. 69–79. In Russian]. DOI: 10.33029/2304-9529-2024-13-1-69-79.
6. Аксенова Т.Н. и др. Потенциальные белковые маркеры для дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2024. – Т. 20. – № 1. – С. 56–67. [Aksenova T.N. et al. Potential protein markers for the differential diagnosis of thyroid tumors // Clinical and Experimental Thyroidology. – 2024. – V. 20. – No 1. – P. 56–67. In Russian]. DOI: 10.14341/ket12786.
7. Alexander E.K. et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology // New England Journal of Medicine. – 2012. – V. 367. – No 8. – P. 705–715.
8. Vuong H.G. et al. Diagnostic performances of the Afirm gene sequencing classifier in comparison with the gene expression classifier: a meta-analysis // Cancer Cytopathology. – 2021. – V. 129. – No 3. – P. 182–189.
9. Семенов Д.Ю. и др. Комбинированный анализ выявления мутации гена BRAF и экспрессии галектина-3 в дооперационной диагностике рака щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 49–56. [Semenov D.Y. et al. Combined analysis of BRAF gene mutation detection and galectin-3 expression in preoperative diagnosis of thyroid cancer // Clinical and Experimental Thyroidology. – 2011. – V. 7. – No 2. – P. 49–56. In Russian].
10. Asa S.L. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2019. – V. 48. – No 1. – P. 1–22. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.10.001.
11. Krohn K. et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter // Endocrine reviews. – 2005. – V. 26. – No 4. – P. 504–524. DOI: 10.1210/er.2004-0005.
12. Jalaly J.B. et al. Hürthle-cell neoplasms of the thyroid: An algorithmic approach to pathologic diagnosis in light of molecular advances // Seminars in Diagnostic Pathology. – 2020. – V. 37. – No 5. – P. 234–242. DOI: 10.1053/j.semmp.2020.03.004.
13. Lloyd R.V. et al. (eds.). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs: WHO Classification of Tumours Lyon: International Agency for Research on Cancer. – 2017. – No 4. – V. 10.
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Дифференцированный рак щитовидной железы. – 2024. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations: Differentiated thyroid cancer. – 2024. In Russian].
15. Михайлова М.В. и др. Диагностическая и лечебная тактика при «фолликулярной опухоли» щитовидной железы // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174. – № 2. – С. 77–80. [Mikhailova M.V. et al. Diagnostic and therapeutic tactics for the “follicular tumor” of the thyroid gland // Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov. – 2015. – V. 174. – No 2. – P. 77–80. In Russian].
16. Cibas E.S. et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // Thyroid. – 2009. – V. 19. – No 11. – P. 1159–1165. DOI: 10.1089/thy.2009.0274.
17. Alzumaili B. et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome // Modern Pathology. – 2020. – V. 33. – No 9. – P. 1690–1701. DOI: 10.1038/s41379-020-0532-1.
18. Girotto N. et al. Risk factors for thyroid cancer: what do we know so far? // Acta Clinica Croatica. – 2020. – V. 59. – No Suppl. 1. – P. 66–72. DOI: 10.20471/acc.2020.59.s1.08.
19. Desai D. et al. ThyroSeq v3 for Bethesda III and IV: an institutional experience // Cancer Cytopathology. – 2021. – V. 129. – No 2. – P. 164–170. DOI: 10.1002/cncy.22362.
20. Дедов И.И. и др. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46. – № 2. – С. 22–30. [Dedov I.I. et al. Molecular and genetic aspects of thyroid neoplasms // Problems of Endocrinology. – 2000. – V. 46. – No 2. – P. 22–30. In Russian]. DOI: 10.14341/probl200046222-30.
21. Долгов В.В. и др. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы: учебное пособие. – М., СПб., Новосибирск: Триада. – 2022. – С. 281. [Dolgov V.V. et al. Laboratory diagnostics of thyroid diseases: a textbook. – Moscow, St. Petersburg, Novosibirsk: Triad. – 2022. – P. 281. In Russian].

22. Павлова Т.В. и др. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы // Архив патологии. – 2008. – № 3. [Pavlova T.V. et al. Ultrastructural and immunohistochemical features of thyroid cancer // Archive of Pathology. – 2008. – No 3. In Russian].
23. Петров С.В. Иммуногистохимическая диагностика опухолей щитовидной и паращитовидных желез, вилочковой железы // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. Петрова С.В., Райхлина Н.Т. – 3-е изд., перераб. и доп. – 2004. [Petrov S.V. Immunohistochemical diagnosis of tumors of the thyroid and parathyroid glands, thymus gland // Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors / edited by Petrov S.V., Raikhlin N.T. – 3rd ed., revised and an addendum. – 2004. In Russian].
24. Gozu H.I. et al. Similar prevalence of somatic TSH receptor and Gsalpha mutations in toxic thyroid nodules in geographical regions with different iodine supply in Turkey // European Journal of Endocrinology. – 2006. – V. 155. – No 4. – P. 535–545. DOI: 10.1530/eje.1.02253.
25. Trülsch B. et al. Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and Gsa mutations: in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis // Journal of Molecular Medicine. – 2001. – V. 78. – No 12. – P. 684–691. DOI: 10.1007/s001090000170.
26. Harrer P. et al. The clonality of nodules in recurrent goiters at second surgery // Langenbeck's Archives of Surgery. – 1998. – V. 383. – No 6. – P. 453–455. DOI: 10.1007/s004230050159.
27. Apel R.L. et al. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter // Diagnostic Molecular Pathology. – 1995. – V. 4. – No 2. – P. 113–121. DOI: 10.1097/00019606-199506000-00007.
28. Choudhury M. et al. Diagnostic utility of Ki67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule—a cytohistological and radionuclide scintigraphic study // Indian Journal of Pathology and Microbiology. – 2011. – V. 54. – No 3. – P. 472–475. DOI: 10.4103/0377-4929.85077.
29. Kim J. et al. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer // Nature Reviews Endocrinology. – 2020. – V. 16. – No 1. – P. 17–29. DOI: 10.1038/s41574-019-0263-x.
30. Jovanovic L. et al. Thyroid gland clonality revisited: the embryonic patch size of the normal human thyroid gland is very large, suggesting X-chromosome inactivation tumor clonality studies of thyroid tumors have to be interpreted with caution // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – V. 88. – No 7. – P. 3284–3291. DOI: 10.1210/jc.2002-021552.
31. Derwahl M. et al. Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different? // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2002. – V. 13. – No 1. – P. 23–28. DOI: 10.1016/S1043-2760(01)00519-7.
32. Рогова М.О. и др. Молекулярно-генетический анализ в стратификации риска рака щитовидной железы // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 26. – С. 32–36. [Rogova M.O. et al. Molecular genetic analysis in thyroid cancer risk stratification // Effective pharmacotherapy. – 2020. – V. 16. – No 26. – P. 32–36. In Russian]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-26-32-36.
33. Лукьянов С.А. и др. Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 93–100. [Lukyanov S.A. et al. Stratification of the risk of recurrence of papillary thyroid cancer based on the results of molecular genetic studies // Tumors of the Head and Neck. – 2020. – V. 10. – No 1. – P. 93–100. In Russian]. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-93-100.
34. Xu B. et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases // Histopathology. – 2022. – V. 80. – No 2. – P. 322–337. DOI: 10.1111/his.14550.
35. Volante M. et al. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: what do pathologists need to know? // Endocrine Pathology. – 2021. – V. 32. – No 1. – P. 63–76. DOI: 10.1007/s12022-021-09665-2.
36. De Leo S. et al. Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer // Thyroid research. – 2020. – V. 13. – No 1. – P. 17. DOI: 10.1186/s13044-020-00091-w.
37. Kakudo K. How to handle borderline/precursor thyroid tumors in management of patients with thyroid nodules // Gland Surgery. – 2018. – V. 7. – No Suppl. 1. – P. S8. DOI: 10.21037/gs.2017.08.02.
38. Xu B. et al. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases // Thyroid. – 2020. – V. 30. – No 10. – P. 1505–1517. DOI: 10.1089/thy.2020.0086.
39. Rowe L.R. et al. Utility of BRAF V600E mutation detection in cytologically indeterminate thyroid nodules // Cytojournal. – 2006. – V. 3. – P. 10. DOI: 10.1186/1742-6413-3-10.
40. Bellevicine C. et al. Evaluation of BRAF, RAS, RET/PTC, and PAX8/PPARγ alterations in different Bethesda diagnostic categories: a multicentric prospective study on the validity of the 7-gene panel test in 1172 thyroid FNAs deriving from different hospitals in South Italy // Cancer Cytopathology. – 2020. – V. 128. – No 2. – P. 107–118. DOI: 10.1002/cncy.22217.
41. Сердюкова О.С. и др. МикроРНК-перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14. – № 3. – С. 140–148. [Serdyukova O.S. et al. MicroRNAs are promising molecular markers of cancer detection in thyroid nodules // Clinical and Experimental Thyroidology. – 2018. – V. 14. – No 3. – P. 140–148. In Russian]. DOI: 10.14341/ket9774.
42. Patel K.N. et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules // JAMA Surgery. – 2018. – V. 153. – No 9. – P. 817–824. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.1153.
43. Vuong H.G. et al. Diagnostic performances of the Afirma gene sequencing classifier in comparison with the gene expression classifier: a meta-analysis // Cancer Cytopathology. – 2021. – V. 129. – No 3. – P. 182–189.
44. Golding A. et al. Development and validation of mRNA expression-based classifiers to predict low-risk thyroid tumors // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – V. 16. – P. 1600815.
45. Juhlin C.C. et al. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading // Endocrine-related Cancer. – 2023. – V. 30. – No 2. – e220293. DOI: 10.1530/ERC-22-0293.