

СОВРЕМЕННЫЕ ТRENДЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



А.С. Ларин, С.М. Черенко, З.Г. Крушинская, Е.В. Черненко, О.Н. Сулаева

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий зарегистрировано практически двукратное увеличение частоты рака щитовидной железы (РЩЖ) [1, 2]. Среди возможных причин данного феномена обсуждается фактор улучшения диагностики опухолевых заболеваний за счет широкого использования ультразвукового исследования (УЗИ), тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии (ТАПБ), цитологического исследования и методов молекулярной патологии [3]. Ряд авторов отстаивают истинный рост распространенности РЩЖ преимущественно за счет повышения частоты выявления папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). По результатам анализа аутопсийного материала микроскопические очаги ПРЩЖ обнаруживаются у 5-24% умерших, не имевших ранее объективных признаков поражения щитовидной железы [1, 2, 4]. Такая тенденция определяет потребность в оптимизации методов и алгоритмов диагностики опухолей щитовидной железы. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (2015) процесс диагностики и выбора оптимальной тактики лечения пациентов с узлами щитовидной железы должен базироваться на комплексном анализе клинических и лабораторных данных, результатов УЗИ, цитологического и молекулярно-генетического исследования [5].

Клиническая интерпретация рисков опухолевого поражения щитовидной железы

Как известно, дифференцированный рак щитовидной железы – это единственная злокачественная опухоль, при которой возраст влияет на определение стадии процесса. Впервые возраст как критерий определения стадии заболевания был использован во втором издании руководства Американского объединенного комитета по раку (AJCC Cancer Staging Manual), опубликованном в 1983 г. Согласно данной классификации, пациенты были разделены на 2 группы: до 45 лет и старше 45 лет [4, 6]. Различные исследования подтвердили более благоприятный прогноз среди лиц моложе 45 лет, по сравнению с пациентами старшей возрастной группы [2]. Были попытки пересмотра возрастных групп для классификации с выделением отдельной группы в пределе от 40 до 60 лет. Однако, проведенное многоцентровое исследование с анализом более 40000 наблюдений убедительно продемонстрировало, что выживаемость пациентов старше 45 лет достоверно ниже ($P < 0,0001$), чем среди пациентов до 45 лет [2].

Не менее значимым является гендерный аспект заболеваемости РЩЖ. По данным ряда исследований мужской пол является неблагоприятным прогностическим фактором относительно исхода

Ларин Александр Сергеевич Заслуженный врач Украины, д. мед. наук, профессор, директор; Черненко Сергей Макарович Д. мед. наук, профессор, Заведующий отделом эндокринной хирургии; Крушинская Зоя Григорьевна Первый заместитель директора; Черненко Елена Владимировна Биолог клиничко-диагностической лаборатории; Сулаева Оксана Николаевна Д. мед. наук, профессор, Заведующая отделом патологии. 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13-А, Тел.: 044-254-53-13, E-mail: oksana.sulaeva@gmail.com

ПРЦЖ [5]. При моновариантном анализе влияния пола на результаты лечения были обнаружены лучшие показатели у пациентов женского пола ($P < 0,001$). Хотя при многовариантной оценке с учетом возраста и стадии процесса достоверных различий по выживанию среди женщин и мужчин не было определено. Статистически значимые различия были отмечены только у пациентов моложе 45 лет с 1 стадией опухолевого процесса ($P < 0,0001$) [3].

Не менее важным прогностическим фактором является размер опухоли. Известно, что больший размер новообразования увеличивает риск смерти от ПРЦЖ, но его пороговое значение, разделяющее пациентов на группы высокого и низкого риска, является предметом дискуссий. Отмечено, что опухоли большего размера ассоциированы с мультифокальным поражением, экстраклеточной инвазией, метастазированием в регионарные лимфатические узлы и дистантными метастазами [6, 7]. При этом риск метастазирования увеличивается при размере новообразования более 2 см [3, 5]. Хотя ряд авторов не без оснований полагают, что диаметр опухоли более 1 см сопряжен с повышением уровня агрессивности рака и риском местастазирования в лимфатические узлы шеи [3]. Кроме того, доказано, что мультифокальный рост является фактором риска агрессивных форм рака, сопряженных с риском рецидива РЦЖ после операции [8].

Закономерно, что экстраклеточная экспансия опухоли, по крайней мере, макроскопическая, ухудшает прогноз, о чем свидетельствуют статистически значимое увеличение смертности пациентов на 6-71% и риска рецидива на 37-64%

[2, 6, 9]. В зависимости от степени распространения опухоли за пределы капсулы щитовидной железы выделяют минимальную экстраклеточную инвазию (в мышцы и мягкие ткани вокруг щитовидной железы) и массивную экстраклеточную экспансию (с вовлечением в опухолевый процесс возвратного гортанного нерва, трахеи, глотки, пищевода, подкожной жировой клетчатки) [5].

Комбинация перечисленных и других факторов легли в основу разработки прогностических шкал. На данный момент наиболее популярными и информативными среди них считаются TNM (6-е издание), MACIS, AGES, AMIS и др. [2, 7] Однако перечисленные классификации и прогностические шкалы основываются на результатах клинико-инструментального обследования и не учитывают морфологические характеристики опухоли, равно как и механизмы туморогенеза (опухолевая прогрессия, инвазивность, атипия и т.п.). Между тем, известно, что фоновые процессы, например, аутоиммунный тиреоидит, также могут быть дополнительными факторами, повышающими риск малигнизации опухолей щитовидной железы [5]. Это связывают с хроническим воспалением, ассоциированным с продукцией митогенных цитокинов и факторов роста, а также с развитием гипотиреоза, который стимулирует продукцию тиреотропного гормона (ТТГ) [1, 4]. Не менее важным является и гистологический тип опухоли, поскольку различные варианты РЦЖ имеют разную степень инвазивности [7], а, следовательно, и прогноз заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Патогистологические варианты рака щитовидной железы согласно классификации ВОЗ [10]

Тип	Источник развития опухоли	% в структуре РЦЖ	Характеристика
Фолликулярная аденома	Фолликулярные клетки, продуцирующие тиреоглобулин и тиреоидные гормоны	-	Доброкачественная опухоль. Опухоль инкапсулирована. Нет инвазии в капсулу и сосуды. Не метастазирует.
Папиллярная карцинома (ПРЦЖ)	Фолликулярные клетки (тироциты)	80-85%	Высокодифференцированный рак. Имеет папиллярную архитектуру и типичные ядерные признаки (увеличение размеров, просветление, овальная форма, элонгация, «наползание» ядер одно на другое, ядерные псевдовключения и борозды). ПРЦЖ склонен к лимфогенному метастазированию.

Фолликулярная карцинома ЩЖ	Фолликулярные клетки (тироциты)	10–15%	Высокодифференцированный РЩЖ – гиперклеточный, микрофолликулярный паттерн, нет ядерных признаков ПРЩЖ; возможна инвазия в капсулу и сосуды, склонность к гематогенному метастазированию. Уникальным подтипом является Гюртле-клеточный вариант, который выявляется в 2–3% случаев РЩЖ – характеризуется наличием крупных онкоцитарных клеток с многочисленными митохондриями, клетки имеют высокую склонность к метастазированию
Низкодифференцированная карцинома ЩЖ	Фолликулярные клетки (тироциты)	5–10%	Низкодифференцированный РЩЖ, часто сочетает признаки папиллярной и фолликулярной карциномы; промежуточный уровень агрессивности между дифференцированным и недифференцированным РЩЖ
Анапластическая карцинома ЩЖ	Фолликулярные клетки	2–3%	Недифференцированный РЩЖ; представлен смесью веретеновидных плеоморфных, гигантских и эпителиоидных клеток; высоко инвазивный с высоким уровнем метастазирования; высоколетальный
Медуллярный РЩЖ	Парафолликулярные клетки (С клетки), продуцируют кальцитонин	2–3%	Умеренно агрессивный, высокая склонность к лимфогенному метастазированию; RET мутации; выявляется при MEN2, в семейной или спорадической форме
Первичная лимфома ЩЖ	Лимфоциты	<1%	Нетипичный и редкий тип лимфомы
Метастатический рак другого происхождения	Из других органов	<1%	Чаще всего – метастазы рака почек или молочной железы. Имеет признаки органоспецифического рака.

Более 90% впервые выявленных случаев РЩЖ приходится на дифференцированный вариант, к которому относят папиллярный и фолликулярный раки [1, 6, 11]. При этом отдельные подтипы рака включают несколько разновидностей, каждая из которых имеет свои особенности. Так, на сегодня выделяют три ключевые формы ПРЩЖ: классический папиллярный рак, фолликулярный вариант папиллярного рака и высоко-клеточный вариант ПРЩЖ [10, 12]. Фолликулярный вариант является довольно распространенным подтипом ПРЩЖ и характеризуется высокой частотой мультифокального роста с вовлечением в опухолевый процесс обеих долей ЩЖ. Несмотря на наличие агрессивных гистологических характеристик, включая инвазию в капсулу и сосуды, метастазы в лимфатические узлы, классический и фолликулярный варианты ПРЩЖ имеют достаточно благоприятный исход при своевременном

и адекватном лечении [2, 5, 10]. Наименее благоприятный прогноз среди ПРЩЖ имеет высоко-клеточный вариант ПРЩЖ. Это связывают с относительно низким уровнем дифференцировки клеток, высокой агрессивностью и инвазивностью опухоли [11].

Кроме того, в последние годы широко обсуждается и уже выделен в отдельную категорию еще один подтип ПРЩЖ – неинвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант ПРЩЖ [13]. Ключевыми признаками являются: наличие капсулы и четкой демаркации; типичные ядерные признаки ПРЩЖ, включая увеличение размеров, скопления, наплывание ядер одно на другое, элонгацию ядер, нечеткие контуры, борозды, псевдовключения и просветление хроматина [14]. Кроме того, для диагностики могут быть использованы минорные признаки, к которым относят: наличие темного коллоида, фолликулы неправильной формы, фиброз

в очагах роста опухоли, фолликулы отделены щелями от стромы, многоядерные гигантские клетки внутри фолликулов. Критериями, которые позволяют исключить диагноз «неинвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант ПРЩЖ» являются: «настоящие» папиллы >1%, наличие псаммомных телец, инфильтрация границ опухоли, некротические изменения в опухоли, высокая митотическая активность клеток, структурные признаки других вариантов ПРЩЖ [13].

УЗИ, ТАПБ и цитологическая диагностика РЩЖ

Важным шагом в определении морфологического типа и характера опухоли (доброкачественный или злокачественный опухолевый рост) на предоперационном этапе является цитологическое исследование аспиратов, полученных путем тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ). Применение ТАПБ щитовидной железы позволяет уменьшить количество оперативных вмешательств на 50% [5, 15]. В многочисленных исследованиях как зарубежных, так и отечественных авторов показано, что ТАПБ с цитологическим исследованием является важнейшим компонентом комплексного обследования пациентов с узлами ЩЖ [3, 11, 15]. При этом цитологическое исследование

обладает высокой чувствительностью (90-95%) к выявлению злокачественного процесса [2, 5, 16]. Однако корректный анализ информативности цитологического исследования показал, что данный вид диагностики не должен использоваться изолированно. Наоборот, есть смысл комплексного анализа результатов клинико-лабораторного обследования, ультразвуковой и цитологической диагностики [15, 16]. Более того, ТАПБ и цитологическая оценка аспиратов ЩЖ должны выполняться исключительно по показаниям в соответствии с паттерном, полученным при сонографическом исследовании (табл. 2) [5, 11]. При этом наиболее опасными в аспекте риска малигнизации являются такие характеристики УЗИ, как:

- наличие солидного гипоэхогенного узла/узлов или солидный компонент частично кистозного узла;
- нечеткие контуры (инфильтрированный или микродольчатый край);
- имеющиеся микрокальцификаты, особенно если край зоны кальцификации имеет небольшие протрузии мягких тканевых компонентов;
- диспропорция узла, когда его высота больше ширины;
- наличия признаков экстра tireоидной экспансии (ЭТЭ).

Таблица 2

Критерии оценки риска малигнизации при УЗИ и показания к проведению ТАПБ у пациентов с узлами ЩЖ

Категории	УЗ-признаки	Риск малигнизации (%)	Рекомендации к выполнению ТАПБ
Высокое подозрение	Солидный гипоэхогенный узел или солидный компонент частично кистозного узла при наличии одного и более из следующих признаков: - нечеткий контур (инфильтрированный, микродольчатый); - микрокальцификаты; - высота больше, чем ширина; - край кальцификации с небольшими протрузиями мягких тканей; - признаки ЭТЭ.	>70–90	ТАПБ рекомендована при диаметре ≥ 1 см
Умеренное подозрение	Гипоэхогенный солидный узел с гладкими краями при отсутствии ЭТЭ, микрокальцификатов, или диспропорции (когда высота больше ширины)	10–20	ТАПБ рекомендована при диаметре ≥ 1 см

Низкое подозрение	Изоэхогенный или гиперэхогенный солидный узел, или частично кистозный узел с эксцентрично расположенными солидными участками при отсутствии микрокальцификатов, ЭТЭ или диспропорции.	5–10	ТАПБ рекомендована при диаметре $\geq 1,5$ см
Очень низкое подозрение	Губчатый или частично кистозный узел при отсутствии каких-либо признаков, описанных при низком, умеренном и высоком подозрении	<3	ТАПБ рекомендована при диаметре ≥ 2 см Наблюдение без ТАПБ
Доброкачественный узел	Сугубо кистозный узел (не содержит солидного компонента)	<1	Биопсия не выполняется

Цитологическое исследование ТАПБ представляет собой простой, быстрый и высокоинформативный метод диагностики патологии щитовидной железы [2, 7, 17]. Вероятность диагноза папиллярного, анапластического или медуллярного рака

щитовидной железы составляет выше 90% [2, 9, 12]. При этом согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации оценку цитологических препаратов необходимо проводить в соответствии с классификацией Bethesda (табл. 3) [5, 17, 18].

Таблица 3

Классификация результатов цитологических заключений относительно аспиратов щитовидной железы по системе Bethesda (2009)

<p>Класс 1. Неинформативно (неадекватный или недостаточный материал) Образцы получены или подготовлены с техническими ошибками. Препарат содержит: - кистозную жидкость; - недостаточное количество фолликулярных клеток; - другое (излишки крови, тромботические артефакты и пр.)</p>
<p>Класс 2. Доброкачественный процесс (не опухолевый процесс) К этому классу относят: - доброкачественные фолликулярные узлы (коллоидные или аденоматозные); - лимфоцитарный тиреоидит (Хашимото) при наличии соответствующей клинической картины; - гранулематозный (подострый) тиреоидит; - кисты и пр.</p>
<p>Класс 3. Атипия неясного значения или фолликулярное поражение неясного генеза (AUS/FLUS)</p>
<p>Класс 4. Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию (FN/SFN): к этой категории относят: фолликулярные аденомы и фолликулярные карциномы, включая Гюртле-клеточный вариант.</p>
<p>Класс 5. Подозрение на злокачественный процесс (SFM) Образцы, которые имеют признаки малигнизации, но не соответствуют всем диагностическим критериям рака: - подозрение на папиллярную карциному; - подозрение на медуллярную карциному; - подозрение на метастатическую карциному; - подозрение на лимфому и пр.</p>
<p>Класс 6. Злокачественный процесс. - папиллярная карцинома; - низкодифференцированная карцинома; - медуллярная карцинома; - недифференцированная (анапластическая) карцинома; - плоскоклеточная карцинома; - карцинома со смешанными признаками (уточнить); - метастатическая карцинома; - неходжкинская лимфома и пр.</p>

Интерпретация цитологического исследования малигнизации и определении лечебной тактики имеет ключевое значение в оценке риска (табл. 4) [5].

Риск малигнізації и рекомендації в зависимости от результатов цитологического исследования

Категория/класс	Риск малигнізації	Тактика
Недиагностический	1-4%	Повторная ТАПБ
Доброкачественный	1-3%	Наблюдение
Атипия (фолликулярное поражение) неясного значения	5-15%	Повторная ТАПБ, молекулярное тестирование
Фолликулярная неоплазия/подозрение на фолликулярную неоплазию	20-30%	Молекулярное тестирование, лобэктомия
Подозрение на злокачественность	60-75%	Лобэктомия или тиреоидэктомия
Злокачественный процесс	97-99%	Тиреоидэктомия

Однако, несмотря на высокую диагностическую значимость цитологического исследования, этот метод имеет определенные ограничения. Около 20-30% случаев относятся к классам III-IV по системе Bethesda [17]. Такие варианты интерпретации как атипия неясного генеза, фолликулярная неоплазия и подозрение на злокачественность ассоциированы с риском малигнізації соответственно от 15 до 75% [16, 19]. Исторически, руководство по выбору лечебной тактики во всем мире рекомендует проведение пациентам с неопределенными результатами цитологии выполнение оперативного вмешательства для получения точного патогистологического диагноза [2, 7]. Однако исследования показывают, что 70-80% этих случаев оказались доброкачественными, и не нуждались в оперативном вмешательстве [19]. С другой стороны, распространение концепции так называемого «Чернобыльского следа» привело к спекулятивному навязыванию проблемы стремительного роста РЩЖ и необходимости его агрессивного поиска [1]. Многие страны уже прошли этот необоснованный путь и отказались от скрининга РЩЖ, сосредоточившись на генетических исследованиях, позволяющих подтвердить диагноз и определить прогноз заболевания [20, 21].

Молекулярное тестирование в диагностике РЩЖ

Реальным путем повышения точности

диагностики неоплазий щитовидной железы является использование анализа точечных мутаций отдельных генов (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS) и хромосомной реаранжировки (RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8 / PPAR γ) [21, 22, 23]. Однако опыт внедрения результатов данных исследований в клиническую практику показал, что анализ отдельных соматических мутаций и реаранжировок, помимо высокой стоимости, имеет также ограниченные чувствительность и специфичность. При этом надо учитывать, что различные генетические дефекты специфичны для различных гистологических типов РЩЖ (табл. 5) [19]. Так, BRAF мутации являются типичными для ПРЩЖ, преимущественно для агрессивных его форм, поэтому определение BRAF-мутаций в ходе ТАПБ может способствовать ранней диагностике и выбору адекватной тактики лечения [22, 24]. PAX8 / PPAR γ транслокация выявляется в случае фолликулярной карциномы и отсутствует при ПРЩЖ [21]. Это предполагает возможность использования этого метода с диагностической целью. Однако, транслокации PAX8 / PPAR γ выявляются в 13% случаев у пациентов с фолликулярными аденомами, что снижает диагностическое значение этого маркера [20]. К тому же, в целом частота выявления отдельных мутаций и хромосомных аномалий колеблется от 5 до 70% случаев при различных видах РЩЖ (табл. 5), что предполагает высокий риск ложноотрицательного результата [5, 25].

Варианты генетических нарушений, используемых для оптимизации диагностики разных типов РЩЗ

Тип опухоли	Типичные мутации	Частота выявления
Фолликулярная аденома	RAS	20-40%
	PAX8 / PPAR γ	5-20%
Фолликулярная карцинома	RAS	30-50%
	PAX8 / PPAR γ	20-50%
	PIK3CA	5-10%
	PTEN	5-10%
	Хромосомная нестабильность	
Папиллярный РЩЖ (классический вариант)	BRAF	30-70%
	RET / PTC	20-40%
	RAS	0-10%
	TRK	0-10%
	Хромосомная нестабильность	
Инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака	RAS	25-45%
	RET / PTC	5-10%
	BRAF	5-10%
	PAX8 / PPAR γ	0-30%
	Хромосомная нестабильность	
Низко дифференцированный рак ЩЖ	RAS	20-50%
	TP53	15-40%
	BRAF	15-51%
	Хромосомная нестабильность	
Анапластический рак ЩЖ	TP53	50-80%
	В-катенин	5-65%
	RAS	10-50%
	BRAF	10-40%
	Хромосомная нестабильность	
	Высокая анеуплоидия	

Закономерно, что широкий спектр мутаций и обширная вариабельность частоты выявления разных видов соматических мутаций и реаранжировок при высокой стоимости услуг молекулярного тестирования вызывает скепсис специалистов [22]. На сегодня, в соответствии с международными рекомендациями считается достаточным и необходимым проведение теста на определение соматических мутаций при цитологической интерпретации III-IV класса по системе Bethesda [5]. Целесообразной представляется также предварительная оценка агрессивности опухолевого процесса с применением методов молекулярно-генетического анализа [25].

Альтернативным решением вопроса по улучшению диагностики РЩЖ является использование технологии секвенирования следующего поколения (Next generation sequencing), охватывающей анализ сотен генов, вовлеченных в туморогенез, с применением панелей таргетного секвенирования [26]. Примером таких панелей таргетного секвенирования для РЩЖ является ThyroSeq, разработанная и апробированная Nikiforova et al. [27]. Использование данной панели позволяет одновременно определять мутации в 284 зонах 12 генов, параллельно выявляя и анализируя все мутации, типичные для РЩЖ. Точность ThyroSeq была впервые успешно апробирована на образцах ДНК, полученных от пациентов с РЩЖ и здоровых доноров. Важно отметить, что метод требует незначительного объема образца (5-10 нг) и обладает высокой чувствительностью. Использование данной технологии позволило выявить интересный факт: несмотря на то, что в большинстве опухолей превалирует один вид мутаций, в ряде случаев в опухолях выявляется несколько вариантов мутаций. Последний феномен сопряжен с более высокой агрессивностью опухоли [26]. В связи с этим новые молекулярно-генетические технологии могут быть использованы не только для повышения качества и точности диагностики РЩЖ, но и в целях предоперационного прогноза агрессивности опухоли, что позволит индивидуализировать хирургическую тактику для каждого пациента с учетом агрессивности опухоли [27]. В целом внедрение технологий таргетного секвенирования в практику эндокринной хирургии позволило бы решить следующие проблемы:

- ограничить выполнение неоправданно большого количества операций;

- снизить финансовые затраты на хирургическое вмешательство и послеоперационное наблюдение;
- ограничить риск послеоперационных осложнений;
- повысить качество жизни пациентов с узлами щитовидной железы за счет сохранения органа;
- ограничить потребность в применении заместительной гормональной терапии в течение всей жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современная стратегия диагностики и выбора тактики лечения опухолей щитовидной железы базируется на комплексном подходе, который учитывает результаты клинично-инструментального, лабораторного, цитологического и молекулярно-генетического исследования. Внедрение новейших технологий биоинформатики, системной биологии и интегративной медицины в клиническую практику позволит оптимизировать диагностику и индивидуализировать лечение больных с патологией щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. *Cherenko S, Larin A, Gorobeyko M, Sichynava RM.* Clinical analysis of thyroid cancer in adult patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl nuclear accident: 5-year comparative investigations based on the results of surgical treatment. *World J Surg.* 2004;28(11):1071-1074.
2. *Ross McDougall I.* Thyroid Cancer in Clinical Practice. London: Springer; 2007. 164 p.
3. *Hyeong SA, Hyun JK, Kyoung HK, et al.* Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. *Thyroid.* 2016;26(11):1535-1540. doi:10.1089/thy.2016.0075.
4. *Jemal A, Bray F, Center MM, et al.* Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011;61:69-90. doi: 10.3322/caac.20107.
5. *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: 10.1089/thy.2015.0020.
6. *Nabhan F, Ringel MD.* Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons

- and controversies. *Endocr. Relat. Cancer*. 2017;24(2):R13-R26. doi: 10.1530/ERC-16-0432
7. *Beirsack H-J, Grunwald F*, editors. *Thyroid cancer*. 2nd edition. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. 363 p.
 8. *Kim HJ, Sohn SY, Jang HW*, et al. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):376-84. doi: 10.1007/s00268-012-1835-2.
 9. *Xiaoguang S*. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):264-274. doi: 10.1210/jc.2015-2917
 10. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 3d edition. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. Lyon: IARC Press; 2004. 320 p.
 11. *Lin JD, Hsueh C, Huang BY*. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med. J*. 2011;34(1):23-34. <http://memo.cgu.edu.tw/cgmj/3401/340102.pdf>
 12. *Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E*. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol*. 2011;5(1):51-56. doi: 10.1007/s12105-010-0236-9.
 13. *Nikiforov YE*. 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: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.
 14. *Ying W, Xinrong Zh, Siyue L*, et al. Novel and practical scoring systems for the diagnosis of thyroid nodules. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163039. doi: 10.1371/journal.pone.0163039
 15. *Lee MJ, Hong SW, Chung WY*, et al. Cytological results of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: emphasis on correlation with sonographic findings. *Yonsei Med J*. 2011;52(5):838-44. doi: 10.3349/ymj.2011.52.5.838.
 16. *Pompili G, Tresoldi S, Primolevo A*, et al. Management of thyroid follicular proliferation: an ultrasound-based malignancy score to opt for surgical or conservative treatment. *Ultrasound in Med. Biol*. 2013;39(8):1350-1355. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.464.
 17. *Ali SZ, Cibas ES*, editors. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. New York: Springer US; 2010. 174 p.
 18. *Pusztaszeri 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:10.1159/000451020
 19. *DeLellis RA*. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006;94(8):662-669. DOI: 10.1002/jso.20700
 20. *Aragon Han P, Olson MT, Fazeli R*, et al. The Impact of Molecular Testing on the Surgical Management of Patients with Thyroid Nodules. *Ann Surg Oncol*. 2014. 21(6):1862-9. doi: 10.1245/s10434-014-3508-x.
 21. *Fallahi P, Giannini R, Miccoli P*, et al. Molecular diagnostics of fine needle aspiration for the presurgical screening of thyroid nodules. *Curr Genomics*. 2014;15(3):171-177. doi: 10.2174/1389202915999140404100347
 22. *Agretti P, Niccolai F, Rago T*, et al. BRAF mutation analysis in thyroid nodules with indeterminate cytology: our experience on surgical management of patients with thyroid nodules from an area of borderline iodine deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2014 Oct;37(10):1009-1014. doi: 10.1007/s40618-014-0166-6.
 23. *Li F, Chen G, Sheng C*, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(2):159-168. doi: 10.1530/ERC-14-0531.
 24. *Xing M*. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2007 Dec;28(7):742-762. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0007>
 25. *Xing M, Haugen BR, Schlumberger M*. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381(9871):1058-1069. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.
 26. *Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI*, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014;120(23):3627-3634. doi: 10.1002/cncr.29038.
 27. *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:E1852-E1860. doi: 10.1210/jc.2013-2292.

РЕЗЮМЕ

Сучасні тренди оптимізації діагностики раку щитоподібної залози**О.С. Ларін, С.М. Черенко, З.Г. Крушинська, О.В. Черненко, О.М. Сулаєва**

В огляді обговорюються сучасні підходи до поліпшення діагностики раку щитоподібної залози (РЩЗ) та вибору лікувальної тактики. Традиційно діагностика РЩЗ базується на результатах комплексної оцінки даних клінічного обстеження, ультразвукового дослідження та цитологічного аналізу біоптатів, отриманих при тонкоігольовій аспіраційній біопсії. Не зважаючи на високу діагностичну значущість цитологічного дослідження, цей метод має певні обмеження. Це стимулювало до впровадження методів молекулярно-генетичної діагностики, найпоширенішими серед яких є виявлення соматичних мутацій та хромосомних реаранжувань. Проте різні мутації асоційовані з певними гістологічними варіантами пухлин, і визначаються у лише в 40-70% випадків. Сучасним рішенням щодо поліпшення діагностики РЩЗ є використання технології Next generation sequencing, що охоплює аналіз низки генів, залучених у туморогенез, із застосування панелей таргетного секвенування. Впровадження цієї технології дозволяє обмежити виконання невиправданих операцій і підвищити якість життя пацієнтів з вузловими ураженнями щитоподібної залози.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, діагностика.

РЕЗЮМЕ

Современные тренды оптимизации диагностики рака щитовидной железы**А.С. Ларин, С.М. Черенко, З.Г. Крушинская, Е.В. Черненко, О.Н. Сулаева**

В обзоре обсуждаются современные подходы к улучшению диагностики рака щитовидной железы (РЩЖ) и выбора оптимальной лечебной тактики. Традиционно диагностика РЩЖ базируется на результатах комплексной оценки данных клинического обследования, ультразвукового исследования и интерпретации цитологической картины биоптатов, полученных при тонкоигольной аспирационной биопсии. Несмотря на высокую диагностическую значимость цитологического исследования, этот метод имеет определенные

ограничения. Это стимулировало к внедрению методов молекулярно-генетической диагностики, наиболее распространенными из которых являются выявление соматических мутаций и хромосомных реаранжировок. Однако, различные мутации ассоциированы с разными гистологическими вариантами опухолей, и определяются в только в 40-70% случаев. Современным решением для оптимизации диагностики РЩЖ является использование технологии Next generation sequencing, охватывающей анализ ряда генов, вовлеченных в туморогенез, с применением панелей таргетного секвенирования. Внедрение этой технологии позволит ограничить выполнение неоправданно большого количества операций и повысит качество жизни пациентов с узловыми поражениями щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, диагностика.

SUMMARY

Current trends in thyroid cancer diagnostics**Larin AS, Cherenko SM, Krushinskaya ZG, Chernenko EV, Sulaeva ON**

Current approaches to improve diagnostics of thyroid cancer and optimize management of patients with thyroid nodules are discussed in the review. By now, diagnostics of thyroid cancer is based on the results of a comprehensive assessment of clinical data, sonography and interpretation of cytology of aspirates taken by fine needle biopsy. Despite the high diagnostic significance of cytological investigation this method has certain limitations. This stimulated the development and implementation of molecular methods, the most common of which are the detection of somatic mutations and chromosomal rearrangements. However, different mutations are associated with certain histological variants of tumors, and are found in only 40-70% of cases. Current solution for optimizing the diagnostics of thyroid cancer is Next generation sequencing technology, which comprises the assessment of numerous genes involved in thyroid tumorigenesis, with using targeted sequencing panels. The implementation of this technology in everyday practice allows to decrease number of surgery and improve the quality of life of patients with thyroid nodules.

Key words: thyroid cancer, diagnostics.

Дата надходження до редакції 13.03.2017 р.