

**НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ
МАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ВЫБОРЕ
ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»², г. Минск,
Республика Беларусь

Узловой зоб является широко распространенной патологией щитовидной железы. Установление морфологической природы этих узловых образований основывается на комплексном обследовании, включающем тонкоигольную аспирационную биопсию, являющуюся окончательным методом верификации диагноза на дооперационном этапе. Однако до 20-30% заключений тонкоигольной аспирационной биопсии может носить неопределенный характер, что затрудняет выбор адекватной лечебной тактики. Исследования, проведенные в последние десятилетия, позволили приблизиться к пониманию генетических механизмов возникновения и развития рака щитовидной железы. Эти данные обусловили попытки использовать молекулярно-генетическое тестирование для дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы.

В статье представлен обзор наиболее распространенных молекулярно-генетических панелей, описаны факторы, влияющие на их диагностическую эффективность, обсуждены показания и условия применения молекулярного тестирования в клинической практике.

Ключевые слова: щитовидная железа, узлы щитовидной железы, рак щитовидной железы, молекулярно-генетические исследования, тонкоигольная аспирационная биопсия

Nodular goiter is a widespread pathology of the thyroid gland. Establishing the morphological nature of these nodular formations is based on a complex examination, including a fine-needle aspiration biopsy, being the final method of verification the diagnosis on the preoperative stage. However, up to 20-30% of fine-needle aspiration biopsy findings may be uncertain, which makes it difficult to choose an adequate treatment strategy. Studies conducted in recent decades have made it possible to get closer for understanding the genetic mechanisms of the occurrence and development of thyroid cancer. These data led to attempts to use molecular genetic testing for the differential diagnosis of thyroid nodules. The article presents an overview of the most common molecular genetic panels, describes the factors affecting their diagnostic efficiency. The indications and conditions for the use of molecular testing in clinical practice have been discussed.

Keywords: thyroid, thyroid nodule, thyroid cancer, molecular genetic testing, fine-needle aspiration biopsy

Novosti Khirurgii. 2022 Sep-Oct; Vol 30 (5): 475-486

The articles published under CC BY NC-ND license

Neoplasms of the Thyroid Gland: Role of Molecular Markers in Differential Diagnosis and Management



S.U. Yakubowski, H.H. Kondratsenka, V.A. Lemesh, V.N. Kipen

Введение

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) являются широко распространенной патологией и при ультразвуковом исследовании могут быть обнаружены у 60-70% людей [1]. В значительной степени эта патология определяется условиями окружающей среды, в частности, содержанием йода и радиационным фоном местности. В подавляющем большинстве случаев наличие узлов не имеет клинического значения. Показаниями к хирургическому лечению являются функциональная автономия, компрессионный синдром, косметический дефект, а также рак щитовидной железы (РЩЖ),

диагностируемый у 7-15% пациентов с узловыми образованиями ЩЖ [2].

Диагностика РЩЖ в узловых образованиях носит комплексный характер и базируется на совокупности анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. В настоящее время тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) считается «золотым стандартом», оптимальным методом дооперационной диагностики РЩЖ [3].

Для оценки клеточного состава биоптатов узловых образований ЩЖ и стандартизации используемой терминологии в большинстве стран мира, включая Республику Беларусь [4], используется система классификации цитопатологии

щитовидной железы Бетесда (TBSRTC – The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology), впервые предложенная в 2007 г. [5], и пересмотренная в 2017 году [6]. Используемая система в ходе многочисленных исследований продемонстрировала достаточно высокие показатели диагностической эффективности [7]. В рамках системы Бетесда предусмотрено выделение 6 диагностических категорий цитологических заключений:

I. Неинформативный пунктат – вероятность злокачественности 1-4%.

II. Доброкачественный узел – вероятность злокачественности 0-3%.

III. Атипия неопределенного значения или фолликулярная неоплазия неопределенного значения – вероятность злокачественности 5-15%.

IV. Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию – вероятность злокачественности 15-30%.

V. Подозрение на злокачественность – вероятность злокачественности 60-75%.

VI. Злокачественный узел – вероятность злокачественности 97-99%.

Следует отметить, что цитологическое исследование позволяет установить характер узлового образования лишь в 70-80% случаев. В 20-30% случаев цитологическое заключение носит неопределенный характер (Бетесда III, IV) с вероятностью наличия злокачественного процесса до 30% [3]. Подобного рода неопределенность в значительной степени затрудняет выбор тактики дальнейшего лечения. В случае, если повторно выполняемые ТАБ не позволяют получить определенное заключение, может выполняться диагностическая гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия с последующим гистологическим исследованием, которая не является оправданной при выявлении доброкачественного характера заболевания. Избыточное расширение показаний к выполнению оперативного вмешательства и чрезмерное расширение его объема неизбежно сопровождается ростом расходов на оказание медицинской помощи, в т.ч. медицинскую реабилитацию пациентов в послеоперационном периоде, а возможные послеоперационные осложнения и инвалидизация пациентов многократно увеличивают эти затраты [8, 9].

С другой стороны, при выявлении в ходе гистологического исследования злокачественного новообразования может возникнуть необходимость в выполнении повторных вмешательств, что также увеличивает расходы на оказание медицинской помощи и повышает вероятность возникновения послеоперацион-

ных осложнений. В то же время достоверное подтверждение доброкачественного характера узлового образования ЩЖ на дооперационном этапе обосновывает, при наличии показаний, целесообразность выполнения малоинвазивных хирургических вмешательств – видеоассистированной операции [10] или даже пункционной термоабляции [11].

В соответствии с вышеуказанным существует необходимость разработки новых методов морфологической верификации узловых образований ЩЖ на дооперационном этапе.

Материал и методы

С использованием комбинации поисковых запросов «щитовидная железа», «узлы щитовидной железы», «рак щитовидной железы», «молекулярно-генетические исследования», «тонкоигольная аспирационная биопсия» были отобраны многоцентровые исследования, систематические обзоры, метаанализы, оригинальные статьи и рандомизированные контролируемые исследования, а также современные протоколы диагностики и лечения, опубликованные между 2000 и 2021 годами. Поиск проводили с помощью систем PubMed, Scopus, Google Scholar, Elibrary на английском и русском языках.

Обсуждение

Исследования, проведенные в последние десятилетия, позволили приблизиться к пониманию генетических механизмов возникновения и развития РЩЖ. В частности, наличие различных генетических мутаций было продемонстрировано в клетках 97% папиллярных карцином ЩЖ [12]. Было установлено, что различные мутации индуцируют развитие специфических клеточных эффектов, включая дифференцированную активацию сигнальных путей, экспрессии генов, и, как следствие, специфических гистопатологических и клинических характеристик опухоли [12]. Был изучен генетический профиль и менее распространенных типов опухолей, таких как недифференцированные карциномы и медуллярный рак [13-15]. Наличие изученных мутаций в клетках большинства карцином и их связь с определенными типами опухолей обосновывают возможность использования молекулярных маркеров в диагностике и выборе тактики лечения у пациентов с узловой патологией ЩЖ [16].

Альтернативой исследованию наличия генетических мутаций является поиск изменений в экспрессии различных генов. Было показано,

что характер экспрессии генов в различных опухолях ЩЖ также отличается [12]. В связи с этим внимание исследователей привлекли два подхода. Первый — это изучение экспрессии матричной РНК (мРНК). Считается, что преимущества этого подхода состоят в следующем: 1) определение экспрессии мРНК технически проще прямого мутационного анализа; 2) наличие мутации ДНК не всегда коррелирует с наличием РЩЖ на момент исследования и, наоборот, не во всех карциномах удается выявить наличие известных мутаций ДНК [17]. Кроме того, экспрессия генов также определяется условиями окружающей среды и образом жизни и, таким образом, несет в себе больше информации, нежели просто выявление мутации ДНК. Транскрипционный анализ позволяет выявить активность генов, а не наличие мутаций [18].

Еще одним подходом к оценке характера экспрессии генов явилось изучение нового класса молекулярных маркеров — микроРНК. Это короткие (18–24 нуклеотида) молекулы, регулирующие экспрессию множества генов на транскрипционной и посттранскрипционной стадиях. Показано, что мишенями микроРНК являются от 30 до 60 % генов человека, кодирующих белок [19]. Было установлено, что данный тип генетических маркеров дифференциально экспрессируется в опухолях различного генеза по сравнению с клетками нормальных тканей, что позволило высказать предположение об их роли в инициации, развитии и прогрессировании опухолей различного генеза [20].

Позднее было продемонстрировано, что aberrантная экспрессия микроРНК играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции и апоптозе раковых клеток. Усиленная экспрессия микроРНК обычно связана с возникновением злокачественной опухоли, и такие микроРНК называются «ОнкомиР» (OncomiR), подавление экспрессии микроРНК зачастую подавляет и развитие опухоли. Однако функция каждой микроРНК является ткане- и контекст-специфичной [21].

Специфичные для каждого гистологического типа РЩЖ паттерны экспрессии микроРНК были идентифицированы в большом количестве исследований, проведенных на карциномах ЩЖ. В частности, при папиллярном РЩЖ была выявлена усиленная экспрессия miR146b, miR-155, miR-181b, miR-221, miR-222 и miR-224. При фолликулярном РЩЖ было выявлено изменение экспрессии miR-155, miR-197, miR-224 и miR-346, а при анапластическом раке — miR-26a, miR-30a5p, miR-30d и miR-125b [22–25]. Была продемонстрирована корреляция степени экспрессии с риском рецидива опухоли [26].

Вместе с тем было показано, что профиль экспрессии микроРНК в значительной степени зависит от условий окружающей среды и генетико-популяционной структуры исследуемых групп пациентов [27]. Последнее свидетельствует о необходимости изучения молекулярно-генетических характеристик узловых образований у пациентов различной расовой принадлежности и проживающих в разных регионах мира. Эти различия могут влиять на процессы канцерогенеза и клиничко-морфологические характеристики опухолей [28], что в конечном итоге определяет биологическую агрессивность опухоли, эффективность различных методов лечения и выживаемость [27].

Данные о генетических механизмах развития рака щитовидной железы обусловили попытки использовать молекулярное тестирование для дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы. Первым примером клинического применения молекулярно-генетического тестирования явилось определение BRAF V600E мутации, часто выявляемой при папиллярном раке щитовидной железы [29]. Однако, поскольку в развитии РЩЖ могут иметь значение и другие генетические мутации, определение только BRAF V600E было недостаточным для целей диагностики [30].

Это привело к созданию панелей, позволяющих выявлять различные мутации. Первой панелью, использовавшейся в клинической практике, была т.н. 7-генная панель (7-ГП), позволявшая выявлять 7 мутаций: BRAF (V600E и K601E), H-, K- и N-RAS-мутации, а также RET/PTC1/3 и PAX8/PPARG-перестройки. Эта панель позволяла выявить около 70% случаев РЩЖ, в ходе клинических исследований обеспечила улучшение специфичности и была экономически эффективна, хотя и обладала низкой чувствительностью [17]. Впоследствии 7-ГП получила дальнейшее развитие в виде двух панелей: ThyGenX+ThyгаMIR (объединила 7-ГП и панель, включающую 10 микроРНК) и ThyroSeq, являющейся расширенной версией панели, которая в своей последней версии — ThyroSeq v3 — предусматривает анализ 112 генов [31].

В ходе многоцентрового клинического исследования ThyGenX+ThyгаMIR, включившего тестирование 109 узловых образований категории Бетесда III и IV с последующим гистологическим контролем, были продемонстрированы достаточно высокие показатели чувствительности (89%) и специфичности (85%) [32]. Впоследствии список анализируемых генов и микроРНК был расширен, и панель была

переименована в ThyGeNEXT+ThyraMIR; последняя продемонстрировала 95% чувствительность и 90% специфичность в выявлении РЩЖ (предсказательная ценность отрицательного результата (Negative predictive value, NPV) и предсказательная ценность положительного результата (Positive predictive value, PPV) составили 97% и 75% соответственно) при распространенности РЩЖ в исследуемой популяции 30% [33]. Таких высоких показателей удалось добиться за счет дополнения стандартной мутационной панели исследованием экспрессии микроРНК, поскольку 90% ложноположительных результатов были обусловлены наличием RAS-мутации в доброкачественных аденомах.

В ходе ряда исследований были изучены показатели конкурирующей панели ThyroSeq. В мультицентровом проспективном исследовании панели последнего поколения ThyroSeq v3, включавшем 247 узлов категории Bethesda III и IV, чувствительность и специфичность в выявлении РЩЖ составили 94% и 82% соответственно, NPV – 97%, PPV – 66% при распространенности РЩЖ – 28% [34]. Частота ложноотрицательных результатов составила 3%, что сопоставимо с показателями цитологического исследования при Бетесда II. Доля узлов категории Бетесда III и IV, диагностированных в ходе молекулярного тестирования (MT) как доброкачественные (benign call rate – BCR) [35], составила 61%. Это означает, что 61% пациентов с узлами щитовидной железы могли бы избежать оперативного вмешательства при использовании панели, имеющей высокие показатели NPV.

Панель, предложенная компанией Veracyte (Afirma Gene Expression Classifier – GEC), использовала другой принцип MT, основанный на изучении экспрессии 167 генов путем определения матричной РНК, и была предназначена для выявления доброкачественных узловых образований. В 2007 году она была модифицирована и переименована в Afirma Genomic Sequencing Classifier (Afirma GSC) – классификатор геномного секвенирования. В ходе клинического валидационного исследования, проведенного на 190 узлах категории Бетесда III и IV с последующим патоморфологическим контролем, чувствительность и специфичность Afirma GSC составили 91% и 68% соответственно [36]. Последующие поствалидационные исследования продемонстрировали схожие показатели чувствительности (83-100%), однако их общим недостатком явилось то, что, поскольку большинство пациентов с доброкачественными, по результатам MT, узлами не были оперированы, вычислить реальную частоту РЩЖ,

и соответственно, специфичность и NPV не представлялось возможным [37].

Было проведено несколько исследований, направленных на сравнение результатов молекулярного тестирования, выполненного при помощи различных панелей на одной выборке узлов либо на различных выборках узлов, но в пределах одного учреждения.

В ходе ретроспективного изучения 10 узлов категорий Бетесда III-V были сопоставлены результаты MT, выполненного с применением двух панелей, использующих различные принципы работы (ThyGenX+ThyraMIR и RosettaGX – панели, основанной на анализе экспрессии 24 микроРНК, которая на сегодняшний день недоступна по причине банкротства компании-производителя). Обе панели продемонстрировали чувствительность и NPV, равные 100%, PPV составила 75% у RosettaGX и 60% у ThyGenX+ThyraMIR [38]. В проспективном одноцентровом исследовании узлов категорий Бетесда III-IV с последующим патоморфологическим контролем были сопоставлены результаты MT, осуществленного при помощи Afirma GEC и ThyroSeq v2. Чувствительность и NPV составили 100%, но специфичность Afirma GEC была ниже (16%) по сравнению с ThyroSeq v2 (60%) [39]. В целом количество сравнительных исследований невелико, что, прежде всего, обусловлено высокой стоимостью выполнения MT.

Следует отметить, что проведенные позднее независимые исследования не всегда смогли подтвердить диагностическую эффективность разработанных панелей. В частности, диагностические параметры Afirma GEC варьировали в различных исследованиях в чрезвычайно большом диапазоне; в исследовании [40] NPV составила лишь 69%, что для «исключающего» карциному (rule out) теста, направленного на выявление доброкачественных узлов, чрезвычайно низкий показатель. В работе [41] было показано, что чувствительность и специфичность Afirma GEC в реальных клинических условиях была ниже, чем в первоначальном валидационном исследовании.

Сходным образом отличались от первоначально заявленных и показатели ThyroSeq v2. Если в ходе первоначальных валидационных исследований PPV составила 83%, то в более позднем исследовании, проведенном на базе 4 учреждений, этот показатель оказался ниже (22-43%); NPV составила 93%, что соответствовало ожидаемым показателям [42].

Последние поколения этих панелей, появившиеся в 2018 году, в ряде независимых исследований продемонстрировали улучшенные показатели информативности [43, 44]. Тем не

менее, следует отметить, что в настоящее время в доступной нам литературе информация о многоцентровых независимых исследованиях, посвященных изучению диагностической эффективности последних поколений панелей, отсутствует.

Различия в результатах исследований диагностической эффективности молекулярно-генетических панелей объясняются рядом причин. К ним относятся:

1. Характеристики обследуемой группы пациентов, а именно – распространенность РЦЖ в исследуемой выборке и структура тиреоидной патологии.

При оценке эффективности молекулярно-генетических панелей определяется чувствительность, специфичность, отрицательная (NPV) и положительная (PPV) прогностическая ценность. Чувствительность – вероятность того, что результат теста будет положительным при наличии заболевания; специфичность – вероятность того, что результат теста будет отрицательным при отсутствии заболевания; PPV – вероятность того, что заболевание присутствует, когда тест положительный; NPV – вероятность того, что заболевание отсутствует, когда тест отрицательный [45]. Применительно к МТ чувствительность – это вероятность того, что результат теста будет положительным при наличии РЦЖ; специфичность – вероятность того, что тест правильно диагностирует доброкачественное узловое образование. PPV – это доля (%) пациентов, у которых при положительном результате теста действительно есть РЦЖ; NPV – это доля пациентов (%), у которых нет РЦЖ при отрицательном ответе теста. Чем выше PPV и NPV, тем выше диагностическая эффективность панели. Чем больше различия в распространенности РЦЖ в каждой конкретной цитологической категории Bethesda, тем больше будут варьировать показатели PPV и NPV при использовании панели.

Как следует из рисунка, если распространенность РЦЖ составляет 25%, то NPV=92%, PPV=38% (вертикальная линия А); при распространенности 10% (вертикальная линия В) NPV возрастает до 96%, а PPV падает до 17%; при росте распространенности до 40% NPV=85% и PPV=54% (вертикальная линия С) [8].

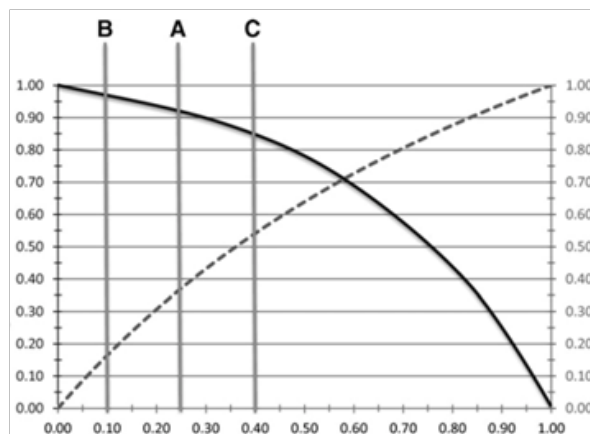
Поэтому, хотя эти показатели и являются наиболее полезными при оценке эффективности панели и принятии клинических решений, они не являются неизменными; в связи с тем, что вариабельность в распространенности РЦЖ в цитологических образцах общеизвестна и довольно значительна, современные клинические протоколы рекомендуют учиты-

вать этот факт в клинической практике конкретного лечебного учреждения и его влияние на показатели диагностической эффективности панелей [8, 46, 47].

Вариабельность цитологических заключений определяется не только распространенностью РЦЖ в популяции, но и множеством других факторов, включая особенности получения и приготовления цитологического препарата, субъективные особенности интерпретации сомнительных случаев [48]. Последнее в значительной степени зависит от опыта цитолога, проводящего исследование: цитологи с меньшим опытом чаще склонны давать неопределенное заключение и в целом заключения цитологов в различных учреждениях при исследовании одного и того же препарата могут в значительной степени различаться (до 35% заключений в ряде исследований) [49].

Значение распространенности РЦЖ было продемонстрировано в работе [35]: в региональном онкоцентре доля РЦЖ среди всех исследованных узлов с неопределенным цитологическим значением составила 30-38%, а в городской многопрофильной клинике – 10-19%. Эта разница повлекла за собой значительные изменения в диагностической эффективности панели: PPV составила 57,1% и 14,3%; NPV – 86-92% и 95-98% соответственно. Вследствие этого 42,9% узловых образований, резецированных на основании результатов МТ в онкоцентре и 85,7% – в городской многопрофильной клинике, оказались доброкачественными в ходе послеоперационного гистологического исследования. Кроме того, было показано, что на эффективность панелей может влиять частота различной патоморфологии узловых образований: Аfirma GEC Гюртле-клеточные аденомы ошибочно

Рис. 1. Влияние изменения распространенности заболевания на прогностическую ценность теста. NPV – сплошная линия, PPV – пунктирная линия [8].



классифицировала как подозрительные в плане наличия РЩЖ [50].

2. Особенности молекулярно-генетического профиля РЩЖ.

Накопление данных о взаимосвязи генотипических и фенотипических изменений показало, что, за редким исключением, не всегда наличие мутации обязательно сопровождается на момент обследования наличием злокачественного характера узлового образования. В частности, в работе [51] было показано, что не наличие RAS-мутации определяет характер узлового образования (аденома, неопределенный потенциал злокачественности, высоко- и низкодифференцированный рак), а выраженность экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла и апоптоза. Лишь BRAF V600E мутация в 99,5% случаев специфична для папиллярного рака щитовидной железы [17]. В систематическом обзоре [52] было установлено, что у пациентов с доброкачественными узловыми образованиями частота выявления RAS-мутаций в 35 исследованиях варьировала в пределах 0-48%, частота перестроек RET/PTC в 38 исследованиях варьировала от 0 до 68%, а частота PAX8/PPARG в 27 работах колебалась от 0 до 55%. Недоучет этого фактора приводил к ложноположительным результатам в случае выявления RAS-положительных аденом [33].

Таким образом, диагностическая эффективность как ТАБ, так и МТ зависит от многих факторов и является индивидуальной для всех учреждений, где выполняются данные диагностические процедуры [8, 30]. Поэтому в настоящее время общепризнана необходимость учета особенностей выборки обследуемых пациентов для индивидуализации использования молекулярно-генетических панелей в конкретном учреждении [8]. В связи с вышеуказанным, клинические протоколы [8, 46, 47] рекомендуют селективное использование МТ с учетом как данных комплексного обследования пациента (насколько проведение МТ целесообразно), так и вышеуказанных эпидемиологических данных. В частности, при наличии показаний к оперативному лечению (размер, признаки компрессионного синдрома или функциональной автономии, убедительные клинические, ультразвуковые и лабораторные признаки РЩЖ) выполнение МТ нецелесообразно. МТ может быть предложено как дополнительный метод исследования после учета данных клинических, лучевых и цитологического методов исследования. При оценке результатов МТ необходимо учитывать эпидемиологические данные, характерные для данного учреждения [8].

Анализ экономической эффективности использования МТ показал, что при корректном отборе пациентов МТ является экономически целесообразным, даже несмотря на высокую стоимость (3000 и более долларов США) использования коммерчески доступных в США панелей [53]. По расчетам ряда авторов [54], снижение стоимости МТ до 1087 долларов США (в условиях американской системы здравоохранения) всегда делало наблюдение за узлами с неопределенным цитологическим заключением с применением МТ экономически более выгодным, чем проведение оперативного вмешательства.

Заключение

Анализ имеющихся в литературе данных позволяет сделать вывод о том, что молекулярное тестирование является полезным дополнительным методом обследования пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы при неопределенном цитологическом заключении. Для успешного использования МТ необходимо проводить корректный отбор пациентов и учитывать особенности обследуемой популяции; слепой перенос имеющихся в литературе данных либо использование существующих молекулярных панелей без их адаптации к условиям работы конкретного учреждения несет высокий риск снижения их диагностической эффективности. Применение МТ, несмотря на его стоимость, может оказаться экономически эффективным в длительной перспективе за счет уменьшения количества хирургических вмешательств и приводить к улучшению качества жизни пациентов за счет избавления их от необходимости пожизненной заместительной терапии, а в ряде случаев — и от послеоперационных осложнений.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Комитетом по биоэтической этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РБ (протокол № 9 от 23 марта 2022 г.).

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках государственной программы научных исследований (ГПНИ) «Изучение молекулярно-генетического профиля узловых образований щитовидной железы» № 20220367 от 28.03.2022 (сроки выполнения 2022-2023 гг.).

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009 Aug;39(8):699-706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
- Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1764-71. doi: 10.1056/NEJMc031436
- Baloch ZW, LiVolsi VA. Current role and value of fine-needle aspiration in nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;28(4):531-44. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.010
- Лушик МЛ, Валуевич ВВ, Григорович АС, Корытько СС, Караник ВС, Дрозд ВМ, Демидчик ЮЕ, Данилова ЛИ. Метод дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы: инструкция по применению. Минск, РБ; 2015. 15 с.
- Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:425-37 doi: 10.1002/dc.20830
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341-46. doi: 10.1089/thy.2017.0500
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-39. doi: 10.1159/000339959
- Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ 3rd, Ganly I, Hodak SP, Kebebew E, Patel KN, Shaha A, Steward DL, Tufano RP, Wiseman SM, Carty SE; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):760-68. doi: 10.1089/thy.2014.0502
- Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, Konzelmann I, Chiolerio A; NICER Working Group. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One*. 2017 Jun 14;12(6):e0179387. doi: 10.1371/journal.pone.0179387. eCollection 2017.
- Miccoli P, Biricotti M, Matteucci V, Ambrosini CE, Wu J, Materazzi G. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: reflections after more than 2400 cases performed. *Surg Endosc*. 2016 Jun;30(6):2489-95. doi: 10.1007/s00464-015-4503-4
- Ha SM, Sung JY, Baek JH, Na DG, Kim JH, Yoo H, Lee D, Whan Choi D. Radiofrequency ablation of small follicular neoplasms: initial clinical outcomes. *Int J Hyperthermia*. 2017 Dec;33(8):931-37. doi: 10.1080/02656736.2017.1331268
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):676-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050
- Ji JH, Oh YL, Hong M, Yun JW, Lee HW, Kim D, Ji Y, Kim DH, Park WY, Shin HT, Kim KM, Ahn MJ, Park K, Sun JM. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. *PLoS Genet*. 2015 Aug 21;11(8):e1005467. doi: 10.1371/journal.pgen.1005467. eCollection 2015 Aug.
- Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, Brown TC, Stenman A, Healy JM, Rubinstein JC, Choi M, Kiss N, Nelson-Williams C, Mane S, Rimm DL, Prasad ML, Hugg A, Zedenius J, Larsson C, Korah R, Lifton RP, Carling T. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet*. 2015 Apr 15;24(8):2318-29. doi: 10.1093/hmg/ddu749
- Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, Dogan S, Ricarte-Filho JC, Krishnamoorthy GP, Xu B, Schultz N, Berger MF, Sander C, Taylor BS, Ghossein R, Ganly I, Fagin JA. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1052-66. doi: 10.1172/JCI85271
- Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):914-924. doi: 10.1001/jama.2018.0898
- Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3390-97. doi: 10.1210/jc.2011-1469
- Steward DL, Kloos RT. Clinical diagnostic gene expression thyroid testing. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014 Aug;47(4):573-93. doi: 10.1016/j.otc.2014.04.009
- Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009 Jan;19(1):92-105. doi: 10.1101/gr.082701.108
- Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*. 2012 Mar;4(3):143-59. doi: 10.1002/emmm.201100209
- Boufraqech M, Klubo-Gwiedzinska J, Kebebew E. MicroRNAs in the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Oct;30(5):603-19. doi: 10.1016/j.beem.2016.10.001
- Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1600-8. doi: 10.1210/jc.2007-2696
- Mancikova V, Castelblanco E, Pineiro-Yanez E, Perales-Paton J, de Cubas AA, Inglada-Perez L, Matias-Guiu X, Capel I, Bella M, Lerma E, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Maravall F, Mauricio D, Al-Shahrour F, Robledo M. MicroRNA deep-sequencing reveals master regulators of follicular and papillary thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2015 Jun;28(6):748-57. doi: 10.1038/modpathol.2015.44
- Chu YH, Lloyd RV. Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Advances Including MicroRNA Expression. *Endocr Pathol*. 2016 Dec;27(4):312-24. doi: 10.1007/s12022-016-9449-0
- Fuziwara CS, Kimura ET. MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology. *Int J En-*

- ocrinol.* 2014;2014:743450. doi: 10.1155/2014/743450
26. Rosignolo F, Memeo L, Monzani F, Colarossi C, Pecce V, Verrienti A, Durante C, Grani G, Lamartina L, Forte S, Martinetti D, Giuffrida D, Russo D, Basolo F, Filetti S, Sponziello M. MicroRNA-based molecular classification of papillary thyroid carcinoma. *Int J Oncol.* 2017 May;50(5):1767-77. doi: 10.3892/ijo.2017.3960
27. Lara OD, Wang Y, Asare A, Xu T, Chiu HS, Liu Y, Hu W, Sumazin P, Uppal S, Zhang L, Rauh-Hain JA, Sood AK. Pan-cancer clinical and molecular analysis of racial disparities. *Cancer.* 2020 Feb 15;126(4):800-807. doi: 10.1002/cncr.32598
28. Kim J, Park WJ, Jeong KJ, Kang SH, Kwon SY, Kim S, Park JW. Racial Differences in Expression Levels of miRNA Machinery-Related Genes, Dicer, Drosha, DGCR8, and AGO2, in Asian Korean Papillary Thyroid Carcinoma and Comparative Validation Using the Cancer Genome Atlas. *Int J Genomics.* 2017;2017:5789769. doi: 10.1155/2017/5789769
29. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005 Jun;12(2):245-62. doi: 10.1677/erc.1.0978
30. Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocr Pract.* 2017 Aug;23(8):979-88. doi: 10.4158/EP171805.RA
31. Nishino M, Krane JF. Role of Ancillary Techniques in Thyroid Cytology Specimens. *Acta Cytol.* 2020;64(1-2):40-51. doi: 10.1159/000496502
32. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jul;100(7):2743-50. doi: 10.1210/jc.2015-1158
33. Lupo MA, Walts AE, Sistrunk JW, Giordano TJ, Sadow PM, Massoll N, Campbell R, Jackson SA, Toney N, Narick CM, Kumar G, Mireskandari A, Finkelstein SD, Bose S. Multiplatform molecular test performance in indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2020 Dec;48(12):1254-64. doi: 10.1002/dc.24564
34. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, Figge JJ, Mandel S, Haugen BR, Burman KD, Baloch ZW, Lloyd RV, Seethala RR, Gooding WE, Chiosea SI, Gomes-Lima C, Ferris RL, Folek JM, Khawaja RA, Kundra P, Loh KS, Marshall CB, Mayson S, McCoy KL, Nga ME, Ngiam KY, Nikiforova MN, Poehls JL, Ringel MD, Yang H, Yip L, Nikiforov YE. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):204-212. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4616
35. Marti JL, Avadhani V, Donatelli LA, Niyogi S, Wang B, Wong RJ, Shaha AR, Ghossein RA, Lin O, Morris LG, Ho AS. Wide Inter-institutional Variation in Performance of a Molecular Classifier for Indeterminate Thyroid Nodules. *Ann Surg Oncol.* 2015 Nov;22(12):3996-4001. doi: 10.1245/s10434-015-4486-3
36. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh QY, Ghossein RA, Harrell RM, Huang J, Kennedy GC, Kim SY, Kloos RT, LiVolsi VA, Randolph GW, Sadow PM, Shanik MH, Sosa JA, Traweck ST, Walsh PS, Whitney D, Yeh MW, Ladenson PW. Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg.* 2018 Sep 1;153(9):817-824. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1153
37. Duh QY, Busaidy NL, Rahilly-Tierney C, Gharib H, Randolph G. A Systematic Review of the Methods of Diagnostic Accuracy Studies of the Afirma Gene Expression Classifier. *Thyroid.* 2017 Oct;27(10):1215-1222. doi: 10.1089/thy.2016.0656
38. Partyka KL, Randolph ML, Lawrence KA, Cramer H, Wu HH. Utilization of direct smears of thyroid fine-needle aspirates for ancillary molecular testing: A comparison of two proprietary testing platforms. *Diagn Cytopathol.* 2018 Apr;46(4):320-325. doi: 10.1002/dc.23902
39. Livhits MJ, Kuo EJ, Leung AM, Rao J, Levin M, Douek ML, Beckett KR, Zanocco KA, Cheung DS, Gofnung YA, Smooke-Praw S, Yeh MW. Gene Expression Classifier vs Targeted Next-Generation Sequencing in the Management of Indeterminate Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;103(6):2261-68. doi: 10.1210/jc.2017-02754
40. Al-Qurayshi Z, Deniwar A, Thethi T, Mallik T, Srivastav S, Murad F, Bhatia P, Moroz K, Sholl AB, Kandil E. Association of Malignancy Prevalence With Test Properties and Performance of the Gene Expression Classifier in Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Apr 1;143(4):403-408. doi: 10.1001/jamaoto.2016.3526
41. Valderrabano P, Hallanger-Johnson JE, Thapa R, Wang X, McIver B. Comparison of Postmarketing Findings vs the Initial Clinical Validation Findings of a Thyroid Nodule Gene Expression Classifier: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Sep 1;145(9):783-792. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1449
42. Marcadis AR, Valderrabano P, Ho AS, Tepe J, Swartzwelder CE, Byrd S, Sacks WL, Untch BR, Shaha AR, Xu B, Lin O, Ghossein RA, Wong RJ, Marti JL, Morris LGT. Interinstitutional variation in predictive value of the ThyroSeq v2 genomic classifier for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Surgery.* 2019 Jan;165(1):17-24. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.062
43. Jug R, Foo WC, Jones C, Ahmadi S, Jiang XS. High-risk and intermediate-high-risk results from the ThyroSeq v2 and v3 thyroid genomic classifier are associated with neoplasia: Independent performance assessment at an academic institution. *Cancer Cytopathol.* 2020 Aug;128(8):563-69. doi: 10.1002/cncy.22283
44. San Martin VT, Lawrence L, Bena J, Madhun NZ, Berber E, Elsheikh TM, Nasr CE. Real-world Comparison of Afirma GEC and GSC for the Assessment of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgz099. doi: 10.1210/clinem/dgz099
45. Корнеенков АА, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЭ. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. *Мед Совет.* 2019;(20):45-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51
46. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020

47. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Simoes MS. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur Thyroid J*. 2017 Jul;6(3):115-29. doi:10.1159/000468519
48. Ohori NP, Schoedel KE. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. *Acta Cytol*. 2011;55(6):492-98. doi:10.1159/000334218
49. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, Diggans J, Friedman L, Kennedy GC, Kloos RT, Lanman RB, Mandel SJ, Sindy N, Steward DL, Zeiger MA, Haugen BR, Alexander EK. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 3;159(5):325-32. doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00006
50. Parajuli S, Jug R, Ahmadi S, Jiang XS. Hurthle cell predominance impacts results of Afirma gene expression classifier and ThyroSeq molecular panel performance in indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol*. 2019 Nov;47(11):1177-83. doi: 10.1002/dc.24290
51. Hernandez-Prera JC, Valderrabano P, Creed JH, de la Iglesia JV, Slebos RJC, Centeno BA, Tarasova V, Hallanger-Johnson J, Veloski C, Otto KJ, Wenig BM, Yoder SJ, Lam CA, Park DS, Anderson AR, Raghunand N, Berglund A, Caudell J, Gerke TA, Chung CH. Molecular Determinants of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology and RAS Mutations. *Thyroid*. 2021 Jan;31(1):36-49. doi: 10.1089/thy.2019.0650
52. Najafian A, Noureldine S, Azar F, Atallah C, Trinh G, Schneider EB, Tufano RP, Zeiger MA. RAS Mutations, and RET/PTC and PAX8/PPARGamma Chromosomal Rearrangements Are Also Prevalent in Benign Thyroid Lesions: Implications Thereof and A Systematic Review. *Thyroid*. 2017 Jan;27(1):39-48. doi: 10.1089/thy.2016.0348
53. Zanocco KA, Wang MM, Yeh MW, Livhits MJ. Selective use of Molecular Testing Based on Sonographic Features of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: A Decision Analysis. *World J Surg*. 2020 Feb;44(2):393-401. doi: 10.1007/s00268-019-05177-7
54. Najafzadeh M, Marra CA, Lynd LD, Wiseman SM. Cost-effectiveness of using a molecular diagnostic test to improve preoperative diagnosis of thyroid cancer. *Value Health*. 2012 Dec;15(8):1005-13. doi: 10.1016/j.jval.2012.06.017
- novoobrazovaniy shchitovidnoi zhelezy: instruktsiia po primeneniui. Minsk, RB; 2015. 15 p. (In Russ.)
5. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:425-37 doi: 10.1002/dc.20830
6. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341-46. doi: 10.1089/thy.2017.0500
7. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-39. doi: 10.1159/000339959
8. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ 3rd, Ganly I, Hodak SP, Kebebew E, Patel KN, Shaha A, Steward DL, Tufano RP, Wiseman SM, Carty SE; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):760-68. doi: 10.1089/thy.2014.0502
9. Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, Konzelmann I, Chiolerio A; NICER Working Group. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One*. 2017 Jun 14;12(6):e0179387. doi: 10.1371/journal.pone.0179387. eCollection 2017.
10. Miccoli P, Biricotti M, Matteucci V, Ambrosini CE, Wu J, Materazzi G. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: reflections after more than 2400 cases performed. *Surg Endosc*. 2016 Jun;30(6):2489-95. doi: 10.1007/s00464-015-4503-4
11. Ha SM, Sung JY, Baek JH, Na DG, Kim JH, Yoo H, Lee D, Whan Choi D. Radiofrequency ablation of small follicular neoplasms: initial clinical outcomes. *Int J Hyperthermia*. 2017 Dec;33(8):931-37. doi: 10.1080/02656736.2017.1331268
12. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):676-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050
13. Ji JH, Oh YL, Hong M, Yun JW, Lee HW, Kim D, Ji Y, Kim DH, Park WY, Shin HT, Kim KM, Ahn MJ, Park K, Sun JM. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. *PLoS Genet*. 2015 Aug 21;11(8):e1005467. doi: 10.1371/journal.pgen.1005467. eCollection 2015 Aug.
14. Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, Brown TC, Stenman A, Healy JM, Rubinstein JC, Choi M, Kiss N, Nelson-Williams C, Mane S, Rimm DL, Prasad ML, Hüg A, Zedenius J, Larsson C, Korah R, Lifton RP, Carling T. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet*. 2015 Apr 15;24(8):2318-29. doi: 10.1093/hmg/ddu749
15. Landa I, Ibrahimspasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, Dogan S, Ricarte-Filho JC, Krishnamoorthy GP, Xu B, Schultz N, Berger MF, Sander C, Taylor BS, Ghossein R, Ganly I, Fagin JA. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1052-66. doi: 10.1172/JCI85271
16. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S,

REFERENCES

1. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009 Aug;39(8):699-706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
2. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1764-71. doi: 10.1056/NEJMc031436
3. Baloch ZW, LiVolsi VA. Current role and value of fine-needle aspiration in nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;28(4):531-44. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.010
4. Lushchik ML, Valuevich VV, Grigorovich AS, Koryt'ko SS, Karanik VS, Drozd VM, Demidchik IuE, Danilova LI. Metod differentsial'noi diagnostiki

- Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):914-924. doi: 10.1001/jama.2018.0898
17. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3390-97. doi: 10.1210/jc.2011-1469
18. Steward DL, Kloos RT. Clinical diagnostic gene expression thyroid testing. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014 Aug;47(4):573-93. doi: 10.1016/j.otc.2014.04.009
19. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009 Jan;19(1):92-105. doi: 10.1101/gr.082701.108
20. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*. 2012 Mar;4(3):143-59. doi: 10.1002/emmm.201100209
21. Boufraqech M, Klubo-Gwiezdzinska J, Kebebew E. MicroRNAs in the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Oct;30(5):603-19. doi: 10.1016/j.beem.2016.10.001
22. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1600-8. doi: 10.1210/jc.2007-2696
23. Mancikova V, Castelblanco E, Pineiro-Yanez E, Perales-Paton J, de Cubas AA, Inglada-Perez L, Matias-Guiu X, Capel I, Bella M, Lerma E, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Maravall F, Mauricio D, Al-Shahrour F, Robledo M. MicroRNA deep-sequencing reveals master regulators of follicular and papillary thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2015 Jun;28(6):748-57. doi: 10.1038/modpathol.2015.44
24. Chu YH, Lloyd RV. Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Advances Including MicroRNA Expression. *Endocr Pathol*. 2016 Dec;27(4):312-24. doi: 10.1007/s12022-016-9449-0
25. Fuziwara CS, Kimura ET. MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:743450. doi: 10.1155/2014/743450
26. Rosignolo F, Memeo L, Monzani F, Colarossi C, Pecce V, Verrienti A, Durante C, Grani G, Lamartina L, Forte S, Martinetti D, Giuffrida D, Russo D, Basolo F, Filetti S, Sponziello M. MicroRNA-based molecular classification of papillary thyroid carcinoma. *Int J Oncol*. 2017 May;50(5):1767-77. doi: 10.3892/ijo.2017.3960
27. Lara OD, Wang Y, Asare A, Xu T, Chiu HS, Liu Y, Hu W, Sumazin P, Uppal S, Zhang L, Rauh-Hain JA, Sood AK. Pan-cancer clinical and molecular analysis of racial disparities. *Cancer*. 2020 Feb 15;126(4):800-807. doi: 10.1002/cncr.32598
28. Kim J, Park WJ, Jeong KJ, Kang SH, Kwon SY, Kim S, Park JW. Racial Differences in Expression Levels of miRNA Machinery-Related Genes, Dicer, Drosha, DGCR8, and AGO2, in Asian Korean Papillary Thyroid Carcinoma and Comparative Validation Using the Cancer Genome Atlas. *Int J Genomics*. 2017;2017:5789769. doi: 10.1155/2017/5789769
29. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Jun;12(2):245-62. doi: 10.1677/erc.1.0978
30. Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocr Pract*. 2017 Aug;23(8):979-88. doi: 10.4158/EP171805.RA
31. Nishino M, Krane JF. Role of Ancillary Techniques in Thyroid Cytology Specimens. *Acta Cytol*. 2020;64(1-2):40-51. doi: 10.1159/000496502
32. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jul;100(7):2743-50. doi: 10.1210/jc.2015-1158
33. Lupo MA, Walts AE, Sistrunk JW, Giordano TJ, Sadow PM, Massoll N, Campbell R, Jackson SA, Toney N, Narick CM, Kumar G, Mireskandari A, Finkelstein SD, Bose S. Multiplatform molecular test performance in indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol*. 2020 Dec;48(12):1254-64. doi: 10.1002/dc.24564
34. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, Figge JJ, Mandel S, Haugen BR, Burman KD, Baloch ZW, Lloyd RV, Seethala RR, Gooding WE, Chiosea SI, Gomes-Lima C, Ferris RL, Folek JM, Khawaja RA, Kundra P, Loh KS, Marshall CB, Mayson S, McCoy KL, Nga ME, Ngiam KY, Nikiforova MN, Poehls JL, Ringel MD, Yang H, Yip L, Nikiforov YE. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):204-212. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4616
35. Marti JL, Avadhani V, Donatelli LA, Niyogi S, Wang B, Wong RJ, Shaha AR, Ghossein RA, Lin O, Morris LG, Ho AS. Wide Inter-institutional Variation in Performance of a Molecular Classifier for Indeterminate Thyroid Nodules. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov;22(12):3996-4001. doi: 10.1245/s10434-015-4486-3
36. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh QY, Ghossein RA, Harrell RM, Huang J, Kennedy GC, Kim SY, Kloos RT, LiVolsi VA, Randolph GW, Sadow PM, ShanikMH, Sosa JA, TraweckST, Walsh PS, Whitney D, Yeh MW, Ladenson PW. Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg*. 2018 Sep 1;153(9):817-824. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1153
37. Duh QY, Busaidy NL, Rahilly-Tierney C, Gharib H, Randolph G. A Systematic Review of the Methods of Diagnostic Accuracy Studies of the Afirma Gene Expression Classifier. *Thyroid*. 2017 Oct;27(10):1215-1222. doi: 10.1089/thy.2016.0656.
38. Partyka KL, Randolph ML, Lawrence KA, Cramer H, Wu HH. Utilization of direct smears of thyroid fine-needle aspirates for ancillary molecular testing: A comparison of two proprietary testing platforms. *Diagn Cytopathol*. 2018 Apr;46(4):320-325. doi: 10.1002/dc.23902
39. Livhits MJ, Kuo EJ, Leung AM, Rao J, Levin M, Douek ML, Beckett KR, Zanicco KA, Cheung DS, Gofnung YA, Smooke-Praw S, Yeh MW. Gene Expression Classifier vs Targeted Next-Generation Sequencing in the Management of Indeterminate Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jun 1;103(6):2261-68. doi: 10.1210/jc.2017-02754
40. Al-Qurayshi Z, Deniwar A, Thethi T, Mallik T, Srivastav S, Murad F, Bhatia P, Moroz K, Sholl AB, Kandil E. Association of Malignancy Prevalence With Test Properties and Performance of the Gene Expression

Classifier in Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Apr 1;143(4):403-408. doi: 10.1001/jamaoto.2016.3526

41. Valderrabano P, Hallanger-Johnson JE, Thapa R, Wang X, McIver B. Comparison of Postmarketing Findings vs the Initial Clinical Validation Findings of a Thyroid Nodule Gene Expression Classifier: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Sep 1;145(9):783-92. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1449

42. Marcadis AR, Valderrabano P, Ho AS, Tepe J, Swartzwelder CE, Byrd S, Sacks WL, Untch BR, Shaha AR, Xu B, Lin O, Ghossein RA, Wong RJ, Marti JL, Morris LGT. Interinstitutional variation in predictive value of the ThyroSeq v2 genomic classifier for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Surgery.* 2019 Jan;165(1):17-24. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.062

43. Jug R, Foo WC, Jones C, Ahmadi S, Jiang XS. High-risk and intermediate-high-risk results from the ThyroSeq v2 and v3 thyroid genomic classifier are associated with neoplasia: Independent performance assessment at an academic institution. *Cancer Cytopathol.* 2020 Aug;128(8):563-69. doi: 10.1002/cncy.22283

44. San Martin VT, Lawrence L, Bena J, Madhun NZ, Berber E, Elsheikh TM, Nasr CE. Real-world Comparison of Afirma GEC and GSC for the Assessment of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgz099. doi: 10.1210/clinem/dgz099

45. Korneenkov AA, Riazantsev SV, Viazemskaia EE. Vychislenie i interpretatsiia pokazatelei informativnosti diagnosticheskikh meditsinskikh tekhnologii. *Med Sovet.* 2019;(20):45-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51 (In Russ.)

46. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020

47. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Simoes MS. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular

Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur Thyroid J.* 2017 Jul;6(3):115-29. doi:10.1159/000468519

48. Ohori NP, Schoedel KE. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. *Acta Cytol.* 2011;55(6):492-98. doi: 10.1159/000334218

49. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, Diggans J, Friedman L, Kennedy GC, Kloos RT, Lanman RB, Mandel SJ, Sindy N, Steward DL, Zeiger MA, Haugen BR, Alexander EK. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med.* 2013 Sep 3;159(5):325-32. doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00006

50. Parajuli S, Jug R, Ahmadi S, Jiang XS. Hurthle cell predominance impacts results of Afirma gene expression classifier and ThyroSeq molecular panel performance in indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2019 Nov;47(11):1177-83. doi: 10.1002/dc.24290

51. Hernandez-Prera JC, Valderrabano P, Creed JH, de la Iglesia JV, Slebos RJC, Centeno BA, Tarasova V, Hallanger-Johnson J, Veloski C, Otto KJ, Wenig BM, Yoder SJ, Lam CA, Park DS, Anderson AR, Raghunand N, Berglund A, Caudell J, Gerke TA, Chung CH. Molecular Determinants of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology and RAS Mutations. *Thyroid.* 2021 Jan;31(1):36-49. doi: 10.1089/thy.2019.0650

52. Najafian A, Noureldine S, Azar F, Atallah C, Trinh G, Schneider EB, Tufano RP, Zeiger MA. RAS Mutations, and RET/PTC and PAX8/PPARGamma Chromosomal Rearrangements Are Also Prevalent in Benign Thyroid Lesions: Implications Thereof and A Systematic Review. *Thyroid.* 2017 Jan;27(1):39-48. doi: 10.1089/thy.2016.0348

53. Zanolico KA, Wang MM, Yeh MW, Livhits MJ. Selective use of Molecular Testing Based on Sonographic Features of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: A Decision Analysis. *World J Surg.* 2020 Feb;44(2):393-401. doi: 10.1007/s00268-019-05177-7

54. Najafzadeh M, Marra CA, Lynd LD, Wiseman SM. Cost-effectiveness of using a molecular diagnostic test to improve preoperative diagnosis of thyroid cancer. *Value Health.* 2012 Dec;15(8):1005-13. doi: 10.1016/j.jval.2012.06.017

Адрес для корреспонденции

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
Белорусский государственный
медицинский университет,
кафедра хирургии и трансплантологии,
тел. офис: +375 017 3400252,
e-mail: yakub-2003@yandex.ru,
Якубовский Сергей Васильевич

Сведения об авторах

Якубовский Сергей Владимирович, к.м.н., доцент 1-й кафедры хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0003-3759-7050>
ККондратенко Геннадий Георгиевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии и транс-

Address for correspondence

220116, Republic of Belarus,
Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83,
Belarusian State Medical University,
Department of Surgery and Transplantation,
tel. office: +375 017 3400252,
e-mail: yakub-2003@yandex.ru,
Yakubouski Siarhei V.

Information about the authors

Yakubouski Siarhei V., MD, PhD, Associate Professor of the 1st Department of Surgical Diseases of the Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0003-3759-7050>
Kondratenko Jennadij G., MD, Professor, Head of the 1st Department of Surgical Diseases of the Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus.

плантологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-5295-1068>

Лемеш Валентина Александровна к.б.н., доцент, руководитель лаборатории генетической и клеточной инженерии ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси» г. Минск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-1348-8642>

Кипень Вячеслав Николаевич к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической и клеточной инженерии ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-7822-0746>

<https://orcid.org/0000-0001-5295-1068>

Lemesh Valentina A., PhD., Associate Professor, Head of the Laboratory of Genetic and Cell Engineering of the State Scientific Institution “Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-1348-8642>

Kipen Viachaslau N., PhD., Leading Researcher of the Laboratory of Genetic and Cellular Engineering of the State Scientific Institution “Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-7822-0746>

Информация о статье

Поступила 4 апреля 2022 г.

Принята в печать 10 августа 2022 г.

Доступна на сайте 31 октября 2022 г.

Article history

Arrived: 4 April 2022

Accepted for publication: 10 August 2022

Available online: 31 October 2022