





BRAF-статус у цитоморфологічній діагностиці тиреоїдних вузлів

Ю. М. Тарашченко  *1,B,C,D, А. Є. Коваленко  1,A,D,F, М. В. Остафійчук  1,E,
К. А. Некрасов  2,B,C,E

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, ²ДУ «Інститут молекулярної біології та генетики НАН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

карцинома, щитоподібна залоза, мутація BRAF V600E, хірургічне лікування, тонкогловка аспіраційна пункційна біопсія.

Патологія. 2020. Т. 17, № 2(49). С. 178-183

*E-mail: yutar0380@gmail.com

Мета роботи – визначення значущості наявності мутації BRAF V600E в цитоморфологічній діагностиці тиреоїдних вузлів.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 65 пацієнтів, які потребували хірургічного лікування з приводу вузлової патології щитоподібної залози (ЩЗ). Матеріал для визначення мутації BRAF V600E брали шляхом тонкогловкової пункційної аспіраційної біопсії на доопераційному етапі. Мутацію BRAF V600E визначали шляхом здійснення аналізу методом ПЛР у режимі реального часу.

Результати. Остаточне морфологічне дослідження видалених вузлів показало відсутність BRAF-мутацій у всіх 22 доброякісних вузлах. Серед патогістологічно підтверджених 43 папілярних карцином (ПК) BRAF-позитивними були 20 (46,5 %). Аналізуючи наявність генетичних мутацій залежно від підтипів папілярних карцином ЩЗ, виявили: BRAF-мутації вірогідно частіше ($p < 0,001$) визначали в пацієнтів із класичним та оксифільноклітинним варіантами папілярної карциноми (60 % і 100 % відповідно) порівняно з фолікулярним варіантом папілярної карциноми ЩЗ (6,7 %). Оцінюючи інвазивність пухлин, встановили, що серед локально інвазивних ПК ЩЗ вірогідно частіше переважали BRAF-негативні випадки ($p < 0,05$) над неінвазивними ПК (75,0 % і 37,5 % відповідно). Під час аналізу інвазивності пухлини залежно від її морфологічного варіанта виявили, що всі випадки фолікулярного варіанта ПК мали ознаки інвазії, їх вірогідно частіше визначали ($p < 0,01$) порівняно з класичним та оксифільноклітинними варіантами. Мутація BRAF V600E встановлена і в пухлинах із метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли шиї (55,0 %), і в пухлинах без метастазів (37,5 %) без вірогідної різниці.

Висновки. Наявність мутації гена BRAF V600E – діагностичний маркер папілярної карциноми щитоподібної залози, його виявлення підтверджує наявність злоякісності. BRAF-позитивні карциноми виявили в 46,5 % спостережень. Відсутність мутації гена BRAF V600E в поєднанні з цитологічними висновками груп V і VI за Bethesda може свідчити про наявність фолікулярного варіанта ПК. Розширення кількості молекулярно-генетичних маркерів у доопераційній діагностиці раку ЩЗ може суттєво поліпшити якість діагностики та хірургічного лікування.

Key words:

papillary thyroid, cancer, BRAF V600E mutation, surgical treatment, fine needle aspiration biopsy.

Pathologia 2020; 17 (2), 178-183

BRAF status in cito-morphological diagnosis of thyroid nodules

Yu. M. Tarashchenko, A. Ye. Kovalenko, M. V. Ostafiichuk, K. A. Nekrasov

The aim of study – to determine the significance of the BRAF V600E mutation presence in the cytomorphological diagnosis of thyroid nodules.

Materials and methods. The study included 65 patients requiring surgical treatment for thyroid nodular pathology. Material to determine the BRAF V600E mutation was taken by means of a fine needle aspiration biopsy before surgery. The BRAF V600E mutation was detected by real-time PCR analysis.

Results. A pathomorphological study of the removed thyroid nodules showed that all 22 benign nodules were BRAF-negative. Among the 43 papillary thyroid cancer only 20 were BRAF-positive (46.5 %). BRAF mutations were found more often ($P < 0.001$) in patients with classical and oxyphilic cell papillary thyroid cancer (60 % and 100 %, respectively) than in patients with follicular variant of PTC (6.7 %). Locally invasive tumors were more often BRAF-negative cases ($P < 0.05$) than non-invasive tumors and amounted to 75.0 % and 37.5 %, respectively. But, when comparing the morphological variant and invasive properties of the tumor, it was found that all cases of the follicular variant of the PC had signs of invasion and were significantly more often observed ($P < 0.01$) compared with the classical and oxyphilic cell variants. The BRAF V600E mutation was observed both in tumors with metastasis to the regional lymph nodes (55.0 %) and in tumors without metastases (37.5 %), with no significant difference.

Conclusions. The presence of the BRAF V600E mutation is a diagnostic marker for papillary thyroid carcinoma, and its detection confirms the presence of malignancy. BRAF positive carcinomas were in 46.5 % of cases. The combination of BRAF-negative and the cytology of groups V and VI by Bethesda may indicate about a follicular variant of PTC. An increase in the number of molecular genetic markers in the preoperative diagnosis of thyroid cancer can significantly improve the quality of diagnosis and surgical treatment.

BRAF-статус в цитоморфологической диагностике тиреоидных узлов

Ю. Н. Тарашченко, А. Е. Коваленко, М. В. Остафийчук, К. А. Некрасов

Цель работы – определение значимости наличия мутации BRAF V600E в цитоморфологической диагностике тиреоидных узлов.

Матеріали та методи. В дослідження включено 65 пацієнтів, нуждаючись в хірургічному ліченні по поводу узлової патології щитовидної залози (ЩЗ). Матеріал для визначення мутації BRAF V600E брали путем тонкоігольної пункційної аспіраційної біопсії на доопераційному етапі. Мутацію BRAF V600E визначали путем проведення аналізу методом ПЦР в режимі реального часу.

Результати. Остаточне морфологічне дослідження видалених вузлів показало відсутність BRAF-мутацій у всіх 22 доброякісних вузлах. Серед 43 папілярних карцином (ПК) BRAF-позитивними були 20 (46,5 %).

BRAF-мутації достовірно частіше ($p < 0,001$) виявлені у пацієнтів з класичним і оксифіліноклеточним варіантами папілярної карциноми (60 % і 100 % відповідно) порівняно з фолікулярним варіантом (6,7 %). При оцінці інвазивності пухли виявлено, що серед локально інвазивних ПК щитовидної залози достовірно частіше переобладали BRAF-негативні випадки ($p < 0,05$) над неінвазивними ПК (75,0 % і 37,5 % відповідно). В ході аналізу інвазивності пухли і морфологічного варіанта встановлено, що всі випадки фолікулярного варіанта ПК мали ознаки інвазії, їх достовірно частіше відзначали ($p < 0,01$) порівняно з класичним і оксифіліноклеточним варіантами. Мутація BRAF V600E виявлена і в пухлях з метастазуванням в регіонарні лімфатичні вузли шиї (55,0 %), і в пухлях без метастазів (37,5 %) без достовірної різниці.

Висновки. Наявність мутації гена BRAF V600E – діагностичний маркер папілярної карциноми щитовидної залози, і її встановлення підтверджує наявність злоякісності. BRAF-позитивні карциноми відзначені в 46,5 % спостережень. Відсутність мутації гена BRAF V600E в поєднанні з цитологічним висновком V і VI груп по Bethesda може свідчити про наявність фолікулярного варіанта ПК. Розширення кількості молекулярно-генетичних маркерів в доопераційній діагностиці раку щитовидної залози може значно покращити якість діагностики і хірургічного лічення.

Ключові слова:

карцинома, щитовидна залоза, мутація BRAF V600E, хірургічне лічення, тонкоігольна аспіраційна пункційна біопсія.

Патологія. 2020. Т. 17, № 2(49). С. 178-183

Останнім часом спостерігають збільшення кількості хворих із вузловими утвореннями щитоподібної залози (ЩЗ), які виявляють у 5–70 % населення. Актуальність проблеми диференційної діагностики вперше виявлених тиреоїдних вузлів полягає в тому, що до 13 % із них є злоякісними. Захворюваність на високодиференційований тиреоїдний рак збільшується в усьому світі, а 5-річна безрецидивна виживаність становить понад 95 % за останні 20 років [1].

Для диференційної діагностики тиреоїдних вузлів виконують тонкоігольову аспіраційну біопсію з наступним цитологічним дослідженням біоптату. Американська тиреоїдна асоціація (2015 р.) рекомендує класифікувати вперше виявлені тиреоїдні вузли та здійснювати їхню біопсію залежно від сонографічних критеріїв, що визначають ризик злоякісності [2].

Результати цитологічного дослідження вузлів стандартизовані відповідно до категорій системи Bethesda: BI – неінформативне дослідження; BII – доброякісність; BIII – атипія невизначеного значення/фолікулярна пухлина невизначеного значення; BIV – фолікулярне новоутворення/припущення про наявність фолікулярного новоутворення; BV – припущення про злоякісність; BVI – злоякісність.

Доброякісні та злоякісні діагнози Bethesda точні, під час метааналізу гістологічно оцінюваних вузлів після їх видалення рівень злоякісності становить менше ніж 4 % і 99 % відповідно. Однак цитологічний метод має певні обмеження. Невизначені результати біопсій пов'язані з відсутністю точних цитологічних критеріїв для диференційної діагностики низки доброякісних і злоякісних захворювань щитоподібної залози. Частка таких висновків доволі висока та становить в середньому 25–30 %. Від 20 % до 25 % результатів біопсій відповідають вимогам однієї з категорій BIII або BIV з діапазоном злоякісності від 5 % до 75 % [3]. Отже, неможливість на доопераційному етапі наявними методами виключити пухлинну природу тиреоїдного вузла є показанням до виконання діагностичної операції. Під час хірургічного втручання в 15–20 % невизначених результатів цитологічного дослідження

виявляють злоякісний процес [4,5]. Остаточний діагноз нині може бути встановлений тільки за результатами гістологічного дослідження.

Пошук нових методів доопераційної диференційної діагностики вузлів щитоподібної залози – одна з актуальних проблем сучасної тиреоїдології. Її розв'язання дасть змогу поліпшити діагностику карцином і зменшити кількість діагностичних операцій.

Дослідження подій молекулярного рівня посідає визначальне місце у вивченні патогенезу різних форм раку щитоподібної залози й може бути застосоване з діагностичною метою. Молекулярне тестування з'явилося як доповнення до цитологічно невизначеного дослідження, даючи змогу точніше оцінити ймовірність малигнізації та передопераційне прогнозування агресивності злоякісності [6,7].

Основою молекулярного тестування є виявлення генетичних змін, що пов'язані з онкогенезом раку щитоподібної залози. Більшість мутацій генів, пов'язаних з раком щитоподібної залози, є драйверами шляхів, які активуються мітоген-активованою протеїнкіназою (MAPK) і фосфатидилінозитол-3-кіназа-Akt (PI3K-AKT), включаючи рецептори клітинної мембрани тирозинкінази, внутрішньоклітинні сигнальні білки та ядерні рецептори, котрі кодуються генами BRAF, RAS, RET і PPARG, а також регуляторні гени (PTEN і PAX8) [8].

Одним із часто досліджуваних молекулярних маркерів при раку щитоподібної залози є активувальна точкова мутація гена BRAF V600E. Мутація BRAF V600E – специфічний, найчастіше ідентифікований генетичний маркер для папілярних тиреоїдних карцином, включаючи класичний і високотітинний підтипи; її виявляють у 40–80 % спостережень. Наявність мутації BRAF V600E призводить до дестабілізації в RAF-кіназному гені, що врешті спричиняє активацію MAP-кіназного шляху й підвищення мітотичної та проліферативної активності клітини. Під час дослідження гістологічного матеріалу хворих, яких прооперували з приводу раку щитоподібної залози, наявність BRAFV600E мутації визначена з частотою 38–69 % [9,10].

Таблиця 1. Визначення BRAF-статусу в доопераційних біоптатах вузлів щитоподібної залози

Тип цитологічного висновку в системі Bethesda	BRAF-статус у доопераційних біоптатах	Карцинома ЩЗ за ПГЗ
BII (доброякісний), n = 3	BRAF- n = 3 (100,0 %)	1 (33,3 %)
BIII (атипія), n = 4	BRAF+ n = 1 (25,0 %)	1 (100,0 %)
	BRAF- n = 3 (75,0 %)	0
BIV (фолікулярна неоплазія), n = 22	BRAF+ n = 1 (4,5 %)	1 (100,0 %)
	BRAF- n = 21 (95,5 %)*	6 (28,6 %)
BV (припущення про наявність карциноми), n = 7	BRAF+ n = 2 (28,6 %)	2 (100,0 %)
	BRAF- n = 5 (71,4 %)	4 (80,0 %)
BVI (карцинома), n = 29	BRAF+ n = 16 (55,2 %)	16 (100,0 %)
	BRAF- n = 13 (44,8 %)*	13 (100,0 %)

*: вірогідність відмінностей $p < 0,001$.

BRAF V600E-позитивні папілярні карциноми (ПК) мають більший ризик розвитку локального рецидиву, регіонарного метастазування, нечутливості до радіоактивного йоду та несприятливого прогнозу [11,12].

Виявлення мутації BRAF 600E у передопераційних цитологічних біоптатах прогнозувало поганий клініко-патологічний результат карциноми та було предиктором метастазування в лімфатичні вузли. Передопераційне оцінювання BRAF V600E у цитологічних зразках пунктів рекомендують для стратифікації ризику, визначення хірургічної та терапевтичної тактики в пацієнтів із папілярною тиреоїдною карциномою [13].

Мета роботи

Визначення значущості наявності мутації BRAF V600E в цитоморфологічній діагностиці тиреоїдних вузлів.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 65 пацієнтів, яких обстежили й прооперували у відділенні хірургії залоз внутрішньої секреції ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» у період із 2018 до 2019 р. Середній вік пацієнтів – 48,0 ± 8,5 року; співвідношення чоловіків і жінок – 1:10. Усім пацієнтам здійснили стандартне клінічне обстеження: визначення рівня ТТГ, вільн.Т4, УЗД щитоподібної залози, тонкоголково аспіраційну біопсію вузлів із цитологічним дослідженням.

Матеріал використовували для цитологічного дослідження та для молекулярних тестів. Гістологічну діагностику й оцінювання ступеня поширення раку щитоподібної залози виконали відповідно до класифікації TNM UICC 2017 р.

Здійснили молекулярно-генетичні дослідження для виявлення в пункційному матеріалі можливих мутацій V600E гена BRAF.

Підготовчий етап. Матеріал, що отримали методом пункційної тонкоголкової біопсії, відразу поміщали у пробірки зі стабілізуювальним агентом «Транспортне середовище з протектором нуклеїнових кислот» («Укр-гентех», Україна). Зразки зберігали за температури -20 °С до екстракції ДНК.

Виділення ДНК. ДНК виділяли з матеріалу пункційної біопсії щитоподібної залози, використовуючи «Набір для виділення ДНК із магнітним сорбентом

100» («Укр-гентех», Україна) згідно з інструкцією виробника. Зразки ДНК зберігали за температури -20 °С.

Виконання аналізу методом ПЛР у реальному часі. Точкові мутації BRAFV600E визначали методом двобічної альельспецифічної ампліфікації з детекцією результатів у режимі реального часу («real-time» ПЛР).

Реакційна суміш містила 100 нг ДНК, по 15 пмоль кожного праймера, 5 пмоль кожної проби, 4х суміш для ПЛР без барвників для флуоресцентних проб («Укр-гентех», Україна).

Ампліфікацію виконали на приладі CFX96 real-time PCR detection system («Bio-Rad», США). Програма ампліфікації складалася з початкової денатурації (95 °С, 12 хв) і 45 циклів, що включали денатурацію (95 °С, 10 с), гібридизацію матриці з праймерами (61 °С, 10 с), елонгацію (72 °С, 40 с). Результати аналізували за допомогою програмного забезпечення приладу, який використали. Результати інтерпретували на підставі наявності (або відсутності) перетину кривої флуоресценції на використовуваному каналі з установленою на відповідному рівні пороговою лінією, що визначає наявність (або відсутність) для цієї проби ДНК значення порогового циклу Ct (cycle threshold). Зразок вважали позитивним, якщо значення Ct на каналі FAM/Green було менше ніж 38.

Статистичне опрацювання даних під час порівняння BRAFV600E-позитивних і BRAFV600E-негативних пухлин, а також під час оцінювання частоти мутацій BRAF V600E виконали, використовуючи χ^2 -тест.

Результати

Дослідження BRAF-статусу виконали в 65 пацієнтів з уперше виявленими тиреоїдними вузлами. Досліджували вузли з невизначеним цитологічним діагнозом (категорії BIII і BIV) та вузли категорії BV і BVI для стратифікації ризику карцином. Серед усіх цитологічних висновків кількість BRAF-позитивних випадків становила 20 (30,8 %).

У групах BIII і BIV дослідження BRAF мутацій не мало суттєвого прогностичного значення: в обох групах мутації виявлені тільки в 1 пацієнта в кожній групі (відповідно 25,0 % і 4,5 %) (табл. 1).

Остаточне морфологічне дослідження видалених вузлів показало відсутність BRAF-мутацій серед 22 доброякісних вузлів. Серед патогістологічно підтверджених 43 папілярних карцином BRAF-позитивними були 20 (46,5 %). У групі BVI, де діагноз зляжкості підтверджений до операції, позитивний BRAF-статус визначили в 16 спостереженнях із 28 карцином (57,1 %) (табл. 1). Кількість BRAF-позитивних випадків у групах зростала зі збільшенням імовірності діагностики карцином, починаючи з BIV, і є вірогідно більшою ($p < 0,001$) у групі BVI порівняно з BIV (рис. 1).

Аналіз заключних морфологічних діагнозів показав: вузлові форми зоба, фолікулярні аденоми, пухлини невизначеного потенціалу малігнізації та неінвазивні фолікулярні пухлини були BRAF-негативними в доопераційній діагностиці.

Аналізуючи наявність генетичних мутацій залежно від підтипів папілярних карцином ЩЗ, виявили: BRAF-мутації вірогідно частіше ($p < 0,001$) визначали

в пацієнтів із класичним та оксифільноклітинним варіантами папілярної карциноми (60 % і 100 % відповідно) порівняно з фолікулярним варіантом папілярної карциноми ЩЗ (6,7 %) (рис. 2).

Агресивність папілярних карцином встановлювали за наявністю ознак інвазії як макроскопічно, під час інтраопераційної ревізії пухлини, так і за наявністю патогістологічних даних про периневральну інвазію, інвазію у кровоносні та лімфатичні судини. Окремо оцінювали наявність метастазування в регіонарні лімфатичні вузли середнього та яремних колекторів шиї, що були підтверджені морфологічно. Слід відзначити, що загалом серед локально інвазивних ПК ЩЗ вірогідно частіше переважали BRAF-негативні випадки ($p < 0,05$) над неінвазивними ПК і становили 75 % і 37,5 % відповідно (табл. 2).

Але, аналізуючи інвазивність пухлини залежно від її морфологічного варіанта, виявили, що всі випадки фолікулярного варіанта ПК мали ознаки інвазії, їх достовірно частіше визначали ($p < 0,01$) порівняно з класичним та оксифільноклітинними варіантами (рис. 3).

Аналіз залежності частоти метастазування ПК ЩЗ у регіонарні лімфатичні вузли шиї та BRAF-статусу не показав вірогідні відмінності – 55,0 % ПК із метастазуванням та 37,5 % ПК без метастазів (табл. 2).

Обговорення

Дослідження з виявлення мутації гена BRAF V600E на доопераційному етапі вказує на недостатню високу чутливість ізольованого використання цього показника (46,5 %) як маркера папілярної карциноми ЩЗ у загальній групі пацієнтів, хоча і має високу (100 %) специфічність саме до цієї пухлини. Тому одним зі шляхів розв'язання проблеми є розширення молекулярно-генетичної панелі з визначенням інших генетичних мутацій гена RAS і генетичних перебудов, як-от RET/PTC1, RET/PTC3 і PAX8/PPAR γ , що рекомендовані Американською тиреоїдною асоціацією [2].

Більша кількість BRAF-позитивних випадків у групі Bethesda III порівняно з Bethesda IV може свідчити про більший відсоток папілярних карцином у групі Bethesda III, що підтверджує попередній аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів із невизначеними цитологічними висновками [14] та відомості фахової літератури [15], а також про більшу кількість класичного й оксифільноклітинного варіантів папілярної карциноми у групі Bethesda III, для яких більш притаманна наявність мутації BRAF V600E. Нтім невелика кількість пацієнтів у групах зумовлює необхідність продовження досліджень у цьому напрямі.

Враховуючи вірогідну відмінність у виявленні BRAF V600E залежно від морфологічних варіантів, можна припустити: її відсутність вказує на наявність фолікулярного варіанта ПК, для якого характерне інвазивне зростання порівняно з іншими варіантами ПК. Тому під час персоналізації лікування пацієнтів у таких випадках можна віддавати перевагу радикальній терапії.

Сучасний підхід до динамічного ведення пацієнтів, оперованих із приводу ПК ЩЗ, передбачає здійснення

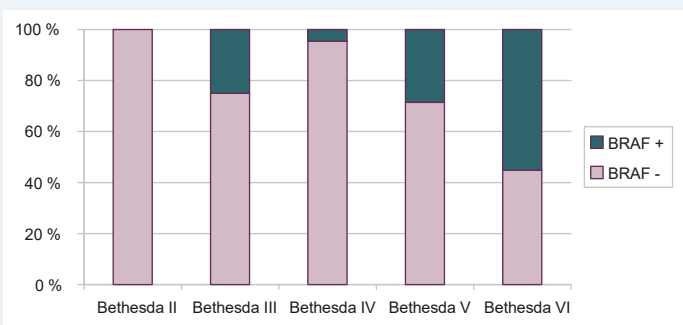


Рис. 1. Розподіл BRAF V600E позитивних випадків залежно від типу цитологічного висновку за Bethesda.

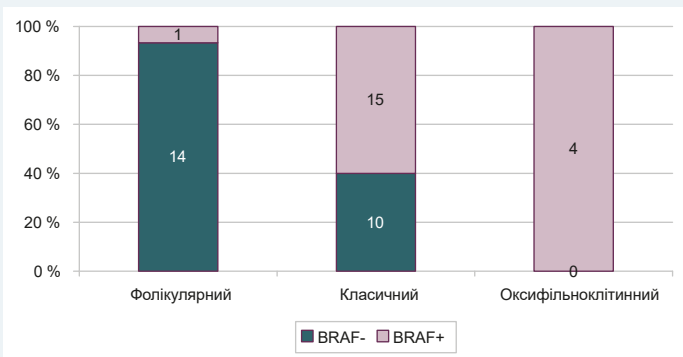


Рис. 2. Наявність BRAF-мутацій у підтипах ПК ЩЗ.



Рис. 3. Наявність BRAF мутацій у підтипах ПК ЩЗ.

Таблиця 2. Наявність локальної інвазії та метастазування папілярних карцином ЩЗ залежно від BRAF-статусу

Наявність локальної інвазії та метастазування	BRAF статус + n = 20	BRAF статус - n = 24
Неінвазивна папілярна карцинома, n = 24	n = 15 (62,5 %)	n = 9 (37,5 %)*
Локально інвазивна папілярна карцинома, n = 20	n = 5 (25 %)	n = 15 (75 %)*
Папілярна карцинома з метастазуванням, n = 20	n = 11 (55 %)	n = 9 (45 %)
Папілярна карцинома без метастазування, n = 24	n = 9 (37,5 %)	n = 15 (62,5 %)

*: достовірність відмінностей $p < 0,05$.

стратифікації ризику розвитку рецидивів у відділеному післяопераційному періоді та поділ пацієнтів на групи низького, проміжного та високого ризику з відповідними лікувально-діагностичними рекомендаціями. Слід відзначити, що під час поділу на групи, крім радикальності операції, наявності метастазування та інвазивності, враховують також BRAF-статус [2], але

для аналізу потрібно суттєво розширювати вибірку пацієнтів і молекулярно-генетичну панель.

Висновки

1. Мутація гена BRAF V600E – діагностичний маркер папілярної карциноми щитоподібної залози, його виявлення підтверджує наявність злоскісності. BRAF позитивні карциноми відзначені в 46,5 % спостережень.

2. Виявлення мутації гена BRAFV600E можна використовувати як додатковий метод доопераційної діагностики папілярної карциноми щитоподібної залози, але чітку залежність позитивного BRAF-статусу й агресивності злоскісного процесу не виявили.

3. Відсутність мутації гена BRAFV600E в поєднанні з цитологічними висновками груп V і VI за Bethesda може свідчити про наявність фолікулярного варіанта ПК.

4. Негативні за BRAF цитологічно невизначені вузли щитоподібної залози (III та IV групи за Bethesda) повністю не виключають злоскісність, і таким пацієнтам може бути рекомендоване хірургічне лікування чи ретельне спостереження.

5. Розширення кількості молекулярно-генетичних маркерів у доопераційній діагностиці раку ЩЗ і розроблення специфічної генетичної панелі може істотно поліпшити якість діагностики, а отже й хірургічного лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у розширенні вибірки пацієнтів, а також визначенні ролі інших молекулярно-генетичних маркерів у пухлинах щитоподібної залози для поліпшення доопераційної діагностики раку ЩЗ, індивідуалізації терапевтичної тактики, стратифікації та ведення пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді. Одним з очікуваних і бажаних результатів досліджень може бути створення молекулярно-генетичної панелі ранньої діагностики раку щитоподібної залози.

Фінансування

Робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України»: «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інцидентом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом», № державної реєстрації 0120U100647.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 20.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.05.2020

Відомості про авторів:

Тарашенко Ю. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0003-4787-359X](https://orcid.org/0000-0003-4787-359X)

Коваленко А. Є., д-р мед. наук, професор, керівник відділу хірургії ендокринних залоз, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0326-6421](https://orcid.org/0000-0003-0326-6421)

Остафійчук М. В., молодший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0446-051X](https://orcid.org/0000-0002-0446-051X)

Некрасов К. А., аспірант відділу молекулярної онкогенетики, Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-2441-2304](https://orcid.org/0000-0002-2441-2304)

Information about authors:

Tarashchenko Yu. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Endocrine Glands Surgery, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kovalenko A. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrine Glands Surgery, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Ostafiiichuk M. V., Junior Researcher of the Department of Endocrine Glands Surgery, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Nekrasov K. A., Postgraduate Student of the Department of Molecular Oncogenetics, Institute of Molecular Biology and Genetics of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Тарашенко Ю. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела хирургии эндокринных желез, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев.

Коваленко А. Е., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела хирургии эндокринных желез, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев.

Остафийчук М. В., младший научный сотрудник отдела хирургии эндокринных желез, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев.
Некрасов К. А., аспирант отдела молекулярной онкогенетики, Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев.

Список літератури

- [1] Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years / E. M. Ward, R. L. Sherman, S. J. Henley et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019. Vol. 111, Iss. 12. P. 1279-1297. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz106>
- [2] 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 / B. R. Haugen, E. K. Alexander, K. C. Bible et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, Iss. 12. P. 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [3] Cibas E. S., Ali S. Z. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009. Vol. 132, Iss. 5. P. 658-665. <https://doi.org/10.1309/AJCPHLM3JV4LA>
- [4] Value of BRAF V600E in high-risk thyroid nodules with benign cytology results / X. Chen, Q. Zhou, F. Wang et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2018. Vol. 39, Iss. 12. P. 2360-2365. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5898>
- [5] BRAFV600E mutation as a predictor of thyroid malignancy in indeterminate nodules: A systematic review and meta-analysis / M. Jinih, N. Foley, O. Osho et al. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017. Vol. 43, Iss. 7. P. 1219-1227. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.11.003>
- [6] Nikiforov Y. E. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocrine Practice*. 2017. Vol. 23, Iss. 8. P. 979-988. <https://doi.org/10.4158/ep171805.ra>
- [7] Molecular markers for the classification of cytologically indeterminate thyroid nodules / M. Muzza, C. Colombo, G. Pogliaghi et al. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2019. Vol. 43. P. 703-716 <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01164-w>

- [8] European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics / R. Paschke, S. Cantara, A. Crescenzi et al. *European Thyroid Journal*. 2017. Vol. 6, Iss. 3. P. 115-129. <https://doi.org/10.1159/000468519>
- [9] Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas / S. M. Ferrari, P. Fallahi, I. Ruffilli et al. *Gland Surgery*. 2018. Vol. 7, Iss. 1. P. S19-S29. <https://doi.org/10.21037/ggs.2017.11.07>
- [10] Pusztaszeri M. P., Krane J. F., Faquin W. C. BRAF testing and thyroid FNA *Cancer Cytopathology*. 2015. Vol. 123, Iss. 12. P. 689-695. <https://doi.org/10.1002/cncy.21614>
- [11] The utility of the Bethesda category and its association with BRAF mutation in the prediction of papillary thyroid cancer stage / A. Beiša, M. Kvietkauskas, V. Beiša et al. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017. Vol. 402, Iss. 2. P. 227-234. <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1560-2>
- [12] Highly Concordant Key Genetic Alterations in Primary Tumors and Matched Distant Metastases in Differentiated Thyroid Cancer / S. Y. Sohn, W. Y. Park, H. T. Shin et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, Iss. 5. P. 672-682. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0527>
- [13] BRAF^{V600E} mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: The influence of false-positive and false-negative results / C. K. Zhao, J. Y. Zheng, L. P. Sun et al. *Cancer Medicine*. 2019. Vol. 8, Iss. 12. P. 5577-5589. <https://doi.org/10.1002/cam4.2478>
- [14] Хірургічне лікування тиреоїдних вузлів невизначеної цитологічної структури / Ю. М. Тарашченко, А. Є. Коваленко, М. В. Остафійчук та ін. *Клінічна хірургія*. 2019. Т. 86, № 5. С. 59-63. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.05.59>
- [15] Prospective Study of Bethesda Categories III and IV Thyroid Nodules: Outcomes and Predictive Value of BRAF^{V600E} Mutation / S. R. Chirayath, P. Pavithran, N. Abraham et al. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2019. Vol. 23, Iss. 3. P. 278-281. <https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM-635-18>

References

- [1] Ward, E. M., Sherman, R. L., Henley, S. J., Jemal, A., Siegel, D. A., Feuer, E. J., Firth, A. U., Kohler, B. A., Scott, S., Ma, J., Anderson, R. N., Benard, V., & Cronin, K. A. (2019). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years. *Journal of the National Cancer Institute*, 111(12), 1279-1297. <https://doi.org/10.1093/nci/djz106>
- [2] Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 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*, 26(1), 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [3] Cibas, E. S., & Ali, S. Z. (2009). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*, 132(5), 658-665. <https://doi.org/10.1309/AJCPHLM3J44A>
- [4] Chen, X., Zhou, Q., Wang, F., Zhang, F., Du, H., Zhang, Q., Wu, W., & Gong, X. (2018). Value of BRAF V600E in high-risk thyroid nodules with benign cytology results. *American Journal of Neuroradiology*, 39(12), 2360-2365. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5898>
- [5] Jinih, M., Foley, N., Osho, O., Houlihan, L., Toor, A. A., Khan, J. Z., Achakzai, A. A., & Redmond, H. P. (2017). BRAFV600E mutation as a predictor of thyroid malignancy in indeterminate nodules: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, 43(7), 1219-1227. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.11.003>
- [6] Nikiforov Y. E. (2017). Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocrine Practice*, 23(8), 979-988. <https://doi.org/10.4158/ep171805.ra>
- [7] Muzza, M., Colombo, C., Pogliaghi, G., Karapanou, O., & Fugazzola, L. (2020). Molecular markers for the classification of cytologically indeterminate thyroid nodules. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43, 703-716 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01164-w>
- [8] Paschke, R., Cantara, S., Crescenzi, A., Jarzab, B., Musholt, T. J., & Sobrinho Simoes, M. (2017). European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *European Thyroid Journal*, 6(3), 115-129. <https://doi.org/10.1159/000468519>
- [9] Ferrari, S. M., Fallahi, P., Ruffilli, I., Elia, G., Ragusa, F., Paparo, S. R., Baldini, E., Giannini, R., Miccoli, P., Antonelli, A., & Basolo, F. (2018). Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. *Gland Surgery*, 7(1), S19-S29. <https://doi.org/10.21037/ggs.2017.11.07>
- [10] Pusztaszeri, M. P., Krane, J. F., & Faquin, W. C. (2015). BRAF testing and thyroid FNA. *Cancer Cytopathology*, 123(12), 689-695. <https://doi.org/10.1002/cncy.21614>
- [11] Beiša, A., Kvietkauskas, M., Beiša, V., Stoškus, M., Ostanevičiūtė, E., Jasiūnas, E., Griškevičius, L., & Strupas, K. (2017). The utility of