

На правах рукописи

Ильина Татьяна Евгеньевна

**ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ТАКТИКИ**

3.3.2. Патологическая анатомия

3.1.9. Хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена на кафедре патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко и кафедре общей и детской хирургии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Казачков Евгений Леонидович
Сергийко Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Волченко Надежда Николаевна

(Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел онкоморфологии, заведующий отделом)

доктор медицинских наук, доцент

Шевченко Сергей Петрович

(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», отделение опухолей головы и шеи, заведующий отделением)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.05, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4); тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4644>

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

С. В. Залавина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы и степень ее разработанности. Опухоли щитовидной железы – распространённая патология человека, не имеющая тенденции к снижению, характеризующаяся высокими показателями заболеваемости различных слоев населения, причём зачастую – трудоспособного возраста, что переводит данную проблему из ряда медицинских в медико-социальные (Мерабишвили В. М., Беляев В. М., 2023; Каприн А. Д. и др., 2024).

Наибольшую сложность на этапах морфологической верификации вызывает группа инкапсулированных опухолей щитовидной железы фолликулярного строения, к которой принято относить инкапсулированный вариант папиллярного рака, фолликулярный рак, фолликулярную аденому, неинвазивную фолликулярную опухоль с ядрами папиллярного типа, высокодифференцированную опухоль неопределенного злокачественного потенциала и фолликулярную опухоль неопределенного злокачественного потенциала (Абросимов А. Ю. и др., 2020).

Принято считать, что основой дифференциальной диагностики между данными новообразованиями служит наличие или отсутствие изменений ядер опухолевых клеток, характерных для папиллярной карциномы и признаков капсулярной и/или сосудистой инвазии (Абросимов А. Ю., 2018).

Отсутствие чётко очерченных критериев морфологической диагностики ряда опухолей этой группы привело к выделению в самостоятельную нозологическую форму фолликулярную опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (ФОНЗП) (Baloch Z. W. et al., 2022). На современном этапе в действующей Международной классификации опухолей этого органа к ФОНЗП относят инкапсулированную или хорошо очерченную опухоль из высокодифференцированных клеток фолликулярного происхождения без изменений ядер, характерных для папиллярной карциномы, но с сомнительной капсулярной и/или сосудистой инвазией, которая занимает промежуточное положение между фолликулярной аденомой и фолликулярной карциномой (Baloch Z. W. et al., 2022). Трудности дифференциальной диагностики ФОНЗП вызваны тем, что в отдельных случаях изменения ядер, характерные для папиллярной карциномы, могут быть неочевидны, а признаки капсулярной и/или сосудистой инвазии не являются абсолютно бесспорными и достаточными для диагноза рака (Борнер С., Эйса С., 2020).

В настоящее время исследования, посвящённые морфологической диагностике ФОНЗП, малочисленны и противоречивы (Heffess C. S., Thompson L. D., 2001; Thompson L. D. R. et al., 2001; Mete O., 2011; Asa S. L., 2017), а данных о комплексном структурном и молекулярно-генетическом изучении этих новообразований в доступной литературе мы не обнаружили.

Вместе с тем затруднения, возникающие при морфологической верификации опухолевой патологии щитовидной железы на дооперационном этапе обследования пациента, нередко приводят к необоснованному расширению показаний для операции (Петров В. Г. и др., 2019), ассоциированного с возможным развитием послеоперационных осложнений (Шевченко С. П. и др., 2007). Это демонстрирует хирургическую составляющую проблемы, поскольку количество диагностических операций и ассоциированных с ними послеоперационных осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов, можно было бы сократить при наличии морфологической верификации диагноза, исключающего наличие злокачественной опухоли.

На текущий момент ряд исследователей целенаправленно осуществляют поиск методов, улучшающих процесс дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной железы, в том числе на дооперационном этапе (Волченко Н. Н. и др., 2008).

С учётом изложенного, современное состояние проблемы ФОНЗП диктует необходимость дальнейшего комплексного изучения этого новообразования с применением цитологического, гистологического, гистохимического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического методов исследования, особенно на дооперационном этапе, результаты которых помогут наметить подходы к адекватной оценке степени обоснованности оперативного лечения данной патологии щитовидной железы, поскольку структурные особенности новообразований сегодня принято считать стратегической основой хирургической тактики (Tang X. et al., 2021).

Цель исследования. Изучить структурные особенности фолликулярных опухолей щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала на основе комплексного морфологического анализа и исследования молекулярно-генетического профиля для обоснования выбора персонализированной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости фолликулярных опухолей щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала в структуре онкологической патологии этого органа в Челябинской области.
2. Дать характеристику медико-социального портрета пациентов с фолликулярными опухолями щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала.
3. Изучить особенности экспрессии ряда микроРНК в фолликулярных опухолях щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала и их молекулярно-генетического профиля.
4. Изучить гистологический, гистохимический, иммуногистохимический профиль и морфометрические особенности фолликулярных опухолей щитовидной железы

неопределённого злокачественного потенциала в группах опухолей с различным потенциалом злокачественности.

5. Разработать алгоритм обоснования персонализированной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению больных фолликулярной опухолью щитовидной железы с цитологическим заключением «IV категория по Bethesda».

Научная новизна. Определена частота встречаемости ФОНЗП среди оперированных пациентов по поводу тиреоидопатий в областном центре хирургической эндокринологии г. Челябинска в период 2018–2021 гг., которая составила 4,75% (98/2063) от общего числа лиц, подвергшихся хирургическому лечению новообразований щитовидной железы.

Охарактеризован медико-социальный портрет пациентов с ФОНЗП на территории Южного Урала. Установлено, что среди них абсолютно преобладают женщины, а также лица среднего и пожилого возраста, в большинстве случаев проживающие в условиях крупных городов. Каждый второй пациент с ФОНЗП является служащим либо занятым в производстве, страдает гипертонической болезнью и/или сахарным диабетом.

Впервые проведено изучение профиля микроРНК ФОНЗП, результаты которого позволили определить молекулярно-генетическую неоднородность данных новообразований и сформировать группы опухолей с молекулярно-генетическими портретами «условно доброкачественного» (36/98) и «условно злокачественного» (62/98) потенциала развития (1 : 1,72).

На операционном материале ФОНЗП идентифицированы гистологические, морфометрические и гистохимические маркёры (средние показатели площади и/или периметра ядра и/или клетки, ядерно-цитоплазматическое соотношение опухолевых клеток), статистически значимые изменения уровня которых являются предиктивными в отношении злокачественных потенций этих новообразований. Показано, что увеличение среднего количества районов ядрышковых организаторов, а также появление клеток II типа при ФОНЗП, свидетельствуют о нарастании пролиферативной активности клеток опухоли от «условно доброкачественного» до «условно злокачественного» потенциала развития.

Использован метод трепанобиопсии в качестве дооперационной диагностики узлового новообразования щитовидной железы, не приведенный в действующих клинических рекомендациях как обязательный.

Разработан и обоснован алгоритм определения вероятности злокачественности ФОНЗП на основе средних значений ядерно-цитоплазматического соотношения опухолевых клеток и среднего количества районов ядрышковых организаторов, что возможно использовать при изучении биопсийного материала.

При исследовании трепанобиоптатов щитовидной железы на этапе дооперационного обследования пациентов с узловой патологией щитовидной железы с цитологическим заключением «IV категория по Bethesda» использованы разработанные прогностические значения морфометрических показателей (площадь и периметр ядра и клетки, ядерно-цитоплазматическое соотношение, среднее количество AgNORs в ядрах опухолевых клеток, процентное соотношение клеток I, II, III типов), являющиеся предикторами вероятности злокачественного потенциала развития опухоли. Уровень этих показателей рекомендуется учитывать при дооперационном планировании тактики ведения пациентов: хирургическое лечение либо активное динамическое наблюдение с проведением молекулярно-генетического исследования биопсийного материала.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проанализирована частота встречаемости опухолевой патологии щитовидной железы среди оперированных пациентов по поводу тиреоидопатий в областном центре хирургической эндокринологии г. Челябинска и частота ФОНЗП в период 2018–2021 гг. от общего числа лиц, подвергшихся хирургическому лечению новообразований этого органа.

Охарактеризован медико-социальный портрет пациентов с ФОНЗП.

Выявлены характерные морфологические и статистически значимые морфометрические параметры ФОНЗП, которые позволяют повысить точность дифференциальной диагностики тиреоидной опухолевой патологии при комплексном морфологическом исследовании.

Разработанные математические модели и критерии расширяют существующие представления о морфологической диагностике узловых опухолевых образований щитовидной железы и могут быть использованы для объективизации оценки прогнозирования вероятности «доброкачественного» и «злокачественного» потенциала ФОНЗП и определения показаний для их хирургического лечения.

Разработана программа для ЭВМ, заключающаяся в прогнозировании вероятности злокачественности ФОНЗП на основе средних значений районов ядрышковых организаторов (№ 2024617843, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 05 апреля 2024 г.) для персонализации подхода к лечению пациентов и обоснованного хирургического лечения.

Методология и методы исследования. Для достижения цели исследования использована совокупность общих и специальных методов научного познания. Изучение материала носило характер нерандомизированного исследования со смешанными когортами (ретроспективной и проспективной). Методология исследования базировалась на позициях диалектического материализма, основах доказательной медицины, системном и комплексном подходе с применением таких методов, как клинико-anamнестический, лабораторный,

гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, морфометрический, молекулярно-генетический, статистический.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 20.09.2021 г., № 5 от 10.06.2024 г.) Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Положения, выносимые на защиту

1. Фолликулярные опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала представляют собой гетерогенную группу новообразований с различными молекулярно-генетическими характеристиками. Молекулярно-генетическая неоднородность позволяет выделить в данной группе подгруппы опухолей с «условно доброкачественным» и «условно злокачественным» потенциалом.

2. Морфологические (морфометрические) и гистохимические показатели в подгруппах фолликулярных опухолей неопределённого злокачественного потенциала с «условно доброкачественным» и «условно злокачественным» характером имеют статистически значимые отличия.

3. При определении показаний к хирургическому лечению больных фолликулярной опухолью щитовидной железы с цитологическим заключением «IV категория по Bethesda» необходимо использовать диагностические значения морфометрических показателей в биопсийном материале на дооперационном этапе обследования пациента (площадь и периметр ядра и клетки, ядерно-цитоплазматическое соотношение, среднее количество районов ядрышковых организаторов (AgNORs) в ядрах опухолевых клеток, процентное соотношение клеток I, II, III типов), а также учитывать полученные результаты для выбора персонализированной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению.

Степень достоверности и апробация работы. В работе использованы методики и методы, соответствующие поставленной цели и задачам.

Основные положения работы доложены и обсуждены на: региональной научной конференции «Актуальные вопросы эндокринологии. Областная научно-практическая междисциплинарная конференция» (Челябинск, 2021); межрегиональном Съезде онкологов и специалистов лучевой диагностики Уральского федерального округа (Челябинск, 2021); международной конференции, посвященной проблемам диагностики и лечения злокачественных опухолей щитовидной железы «ThyreoCan 2021» (Москва, 2021); областной научно-практической видеоконференции «Актуальные вопросы эндокринологии и эндокринной хирургии» (Челябинск, 2021); 4-й Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы патологической анатомии» (Екатеринбург, 2022); 2-м Съезде онкологов и специалистов

лучевой и инструментальной диагностики Челябинской области (Челябинск, 2022); 32-м Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения» (Челябинск, 2022); 7-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологоанатомической практики» (Челябинск, 2023); областной научно-практической междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» (Челябинск, 2023); 3-м Съезде онкологов и специалистов лучевой и инструментальной диагностики Челябинской области (Челябинск, 2023); 33-м Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения» (Махачкала, 2023); 15-м Съезде хирургов России (Москва, 2023); 34-м Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» с участием терапевтов-эндокринологов (Нижний Новгород, 2024).

Диссертационная работа поддержана внутривузовским грантом на осуществление проекта по теме диссертационного исследования (2022), выполнялась в рамках комплексной темы «Патоморфологическая характеристика, морфогенез, патоморфоз инфекционных и неинфекционных заболеваний человека и аспекты полиморбидности у населения Южного Урала» (номер государственной регистрации 122090900047-6). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании Проблемных комиссий № 8, № 3 и кафедр патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко, общей и детской хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, 2024).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику хирургического отделения № 2 (областной центр эндокринной хирургии), патологоанатомического отделения ГАУЗ ОТКЗ ГKB № 1 г. Челябинска и используются в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко и общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 12 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале категории K1 и 10 публикаций в изданиях категории K2, входящих в список изданий,

распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 3 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трёх глав собственных исследований, главы обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 134 источниками, из которых 77 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 13 Таблиц и 16 Рисунков.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в участии во всех этапах проведения настоящего исследования. Автором был проведен сбор и обработка архивного материала, сформирована основная группа исследования, осуществлено морфологическое и морфометрическое изучение операционного, биопсийного и аутопсийного материалов, выполнен анализ современной литературы по изучаемой проблеме, осуществлён статистический анализ полученных данных. Формулировка идеи, цели и задач, выбор дизайна исследования осуществлялись совместно с научными руководителями: д-ром. мед. наук профессором Е. Л. Казачковым и д-ром. мед. наук, доцентом С. В. Сергийко.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования. Исследование проводилось на кафедре патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко и кафедре общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, использовался архив патологоанатомического отделения ГАУЗ ОТКЗ ГKB № 1 г. Челябинска – клинической базы кафедры Патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко ЮУГМУ Минздрава России. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Исследование проводилось в 2 этапа в период 2021–2023 гг.

На ретроспективном этапе основную группу исследования составили 98 тканевых образцов, где при изучении операционного материала двумя независимыми врачами-патологоанатомами была диагностирована ФОНЗП с учётом верификации морфологических критериев этого новообразования (Lloyd R. V. et al., 2017). В качестве групп сравнения использовали кусочки опухолевой ткани щитовидной железы от пациентов, полученные в ходе хирургического вмешательства (гемитиреоидэктомия, субтотальная резекция, тиреоидэктомия) по поводу фолликулярной аденомы (1-я группа сравнения, n = 20) и папиллярной карциномы щитовидной железы (2-я группа сравнения, n = 20). Контрольную группу на ретроспективном этапе составили щитовидные железы, взятые во время аутопсии в патологоанатомическом отделении ГАУЗ ОТКЗ ГKB № 1 г. Челябинска, у 15 умерших от различных причин (при этом в

ходе патологоанатомических вскрытий при изучении органов и тканей умерших и при работе с медицинской документацией были исключены факторы, которые могли бы оказать влияние на структуру щитовидной железы).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

На проспективном этапе группу исследования составили 30 пациентов с предварительным клиническим диагнозом «Узловой нетоксический зоб» и цитологическим заключением «IV категория по Bethesda (фолликулярная опухоль/подозрение на фолликулярную опухоль)» (Ali S. Z., Cibas E. S., 2017), которым провели трепанбиопсию узла щитовидной железы с комплексным морфологическим исследованием биопсийного материала. В дальнейшем независимо от результата морфологического исследования биопсийного материала все пациенты группы были прооперированы с учетом требований действующих клинических рекомендаций с последующей оценкой эффективности и работоспособности предложенного метода диагностики.

Методы исследования. В ходе проведения работы были использованы следующие методы исследования: историко-архивный метод (анализ медицинской карты стационарного больного, медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, направлений на прижизненное патологоанатомическое исследование, протоколов прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала протоколов патологоанатомического вскрытия), морфологические методы (гистологический, морфометрический, гистохимический с целью оценки районов ядрышковых организаторов, иммуногистохимический для оценки микросателлитной нестабильности опухолевых клеток), молекулярно-генетическое исследование (определение профиля микроРНК), статистический метод.

Гистологические препараты изготавливали по стандартным методикам (Коржевский Д. Э., Гиляров А. В., 2010). Гистологическое исследование образцов выполняли путем световой микроскопии при увеличении от $\times 40$ до $\times 1\,000$ с помощью микроскопа Zeiss Primo Star (Germany).

При помощи цифрового гистосканера AperioCS2 (USA) с каждого микропрепарата было получено по одному изображению с созданием электронного архива на цифровом носителе. С применением автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (USA) (Bankhead P. et al., 2017) и с помощью электронного аналога морфометрической сетки Г. Г. Автандилова (1990) проведен морфометрический анализ групп исследования, сравнения и контроля в наиболее информативном поле зрения с подсчетом периметра и площади ядра, периметра и площади клетки, наибольшего и наименьшего размеров ядра, наибольшего и наименьшего размеров клетки, ядерно-цитоплазматического соотношения на 200 клеток (Автандилов Г. Г., 1994).

Для идентификации состояния районов ядрышковых организаторов был использован метод импрегнции гистологических срезов 50% коллоидным раствором нитрата серебра по J. Crocker, P. Nar (1987). Для этого с помощью компьютерной программы QuPath (USA) определяли общее количество гранул, плотность гранул (дважды в 30 полях зрения методом

случайной выборки) и их расположение: внутриядрышковое и внеядрышковое. В соответствии с рекомендациями J. Crocker et al. (1989), клетки подразделяли на 3 типа: I тип – выявляются целиком прокрашенные ядрышки или гранулы серебра только внутри ядрышек (покоящиеся клетки); II тип – гранулы серебра как внутри ядрышек, так и свободно диспергируемые по ядру (пролиферирующие клетки); III тип – множественные свободно лежащие в ядре депозиты серебра различных размеров и форм, ядрышки не дифференцируются (злокачественные клетки).

Исследование микросателлитной нестабильности (MSI) опухолевых клеток проводили методом иммуногистохимического исследования (ИГХ). Для этого использовали систему визуализации BioGenex Super Sensitive Polymer-HRP Detection System и EnVision+Dual Link (Netherlands) и моноклональные антитела к MLH-1 (клон G168-728, рабочее разведение 1:50), к MSH-6 (клон 44, рабочее разведение 1:50), к PMS-2 (клон MRQ-28, рабочее разведение 1:30) производства компании «Cell Marque» (USA), специфической сыворотки к белку MSH-2 (клон G219-1129, рабочее разведение 1 : 300),

Изучение профиля микроРНК методом ПЦР в режиме реального времени проведено на базе Федерального государственного бюджетного учреждения Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИМКБ СО РАН), г. Новосибирск. На основании анализа литературных данных для изучения были выбраны 13 микроРНК (-144, -145, -146b, -155, -183, 199b, -221, -31, -375, -451a, -551b, -7, -21/125b), позволяющие провести дифференциальную диагностику между неоплазиями фолликулярно-клеточного генеза (злокачественными – карциномами и доброкачественными – аденомами). Нормировку содержания микроРНК выполняли на геометрическое среднее 3 референсных микроРНК (-197, -23a и -29b) с помощью метода $2^{-\Delta\Delta C_q}$ (Livak K. J. Schmittgen T. D., 2001) и запатентованных методик (Патент № 2569154 Российская Федерация, МПК C12Q 1/00 (2006.01), C12Q 1/68 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы человека : № 2014140764/10 : заявл. 08.10.2014: опубл. 20.11.2015 / Колесников Н. Н., Титов С. Е., Ахмерова Л. Г. [и др.]. – Бюл. № 32.; Патент № 2757347 Российская Федерация, МПК G01N 33/58 (2006.01), G01N 33/574 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы человека : № 2021102961 : заявл. 08.02.2021: опубл. 13.10.2021 / Титов С. Е., Веряскина Ю. А. – Бюл. № 29.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологическая характеристика хирургической патологии щитовидной железы и место фолликулярных опухолей щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала в структуре тиреоидопатий. Проведено ретроспективное изучение протоколов прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного)

материала от пациентов, прооперированных за период 2018–2021 гг. в областном центре хирургической эндокринологии г. Челябинска. За указанный период проведено хирургическое лечение 3 960 пациентов с разнообразной патологией щитовидной железы: в 1 897 (47,9 %) верифицирована неопухолевая патология органа, требующая хирургического лечения, а в остальных 2063 (52,1 %) наблюдениях - новообразования. Из всех опухолей в 98 случаях (4,75 %) диагностирована ФОНЗП.

Медико-социальный портрет пациентов с фолликулярными опухолями щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала. Среди пациентов с ФОНЗП было 11 (11,2 %) мужчин и 87 (88,8 %) женщин, их средний возраст составил 54,3 [42,0; 66,0] лет. Установлено, что в большинстве случаев пациенты проживали в городской местности (70,4 %). Большую часть группы исследования составили трудоспособное (занятое) население (43,9 %) и пенсионеры (42,9 %). Среди коморбидной патологии преобладающими были заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь – 46,9 %, ишемическая болезнь сердца – 5,1 %, варикозное расширение вен нижних конечностей – 9,2 %), сахарный диабет 2 типа (13,3 %), патология репродуктивной системы у женщин (миома тела матки – 11,5 %).

Сравнительная морфологическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала с разным молекулярно-генетическим профилем микроРНК. Изучен профиль микроРНК образцов ткани группы исследования. При проведении анализа спектра и уровня экспрессии микроРНК с учётом их референсных значений новообразование определяли как опухоль с признаками злокачественности при следующих уровнях экспрессии: микроРНК-145 – более –6,92; микроРНК-7 – более 4,8 и менее –27,79; микроРНК-221 – более –1,105; микроРНК-375 – более –10,035; микроРНК-146b – более –1,12; микроРНК-31 – более –1,74; микроРНК-551b – более –39,13. При наличии спектра и уровня экспрессии микроРНК вне указанных интервалов значений, новообразование расценивалось как опухоль с доброкачественными молекулярно-генетическими характеристиками.

В 62 (63,27 %) наблюдениях в ткани опухоли зарегистрирован спектр микроРНК, характерный для злокачественных новообразований. В остальных 36 (36,73 %) случаях спектр и уровень экспрессии микроРНК не были характерны для злокачественной опухоли, следовательно, соответствовали молекулярно-генетическому профилю доброкачественного новообразования. Данный анализ установленных различий позволил сформировать в группе 98 наблюдений ФОНЗП две группы исследования, отличающиеся по характеру прогноза течения заболевания: «условно злокачественные» ФОНЗП (1-я группа, 62 наблюдения) и «условно доброкачественные» ФОНЗП (2-я группа, 36 наблюдений).

Проведено морфологическое и морфометрическое изучение ФОНЗП в сравнительном аспекте в группах исследования. Полученные статистически значимые результаты сравнительного анализа (значения p менее 0,05) средних значений анализируемых показателей клеток и их ядер ФОНЗП представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Статистически значимые различия количественных морфометрических параметров опухолевых клеток ФОНЗП

Морфометрические показатели	Me [25%;75%]		p
	1-я группа («условно злокачественные» ФОНЗП), n = 62	2-я группа («условно доброкачественные» ФОНЗП), n = 36	
Периметр клетки, мкм	36,01 [31,60; 38,93]	32,37 [29,74; 37,14]	0,039*
Наименьший размер клетки, мкм	9,34 [8,29; 10,00]	8,30 [7,53; 9,88]	0,042*
Отношение площадь ядра/площадь клетки	0,36 [0,65; 0,43]	0,42 [0,36; 0,44]	0,040*

Как видно из Таблицы 1, из всех проанализированных морфометрических параметров были зарегистрированы статистически значимо большие показатели периметра и наименьших размеров опухолевой клетки в группе «условно злокачественных» ФОНЗП, а также меньшие значения отношения площади ядра/площадь клетки.

При проведении иммуногистохимического исследования ФОНЗП для анализа MSI установлено, что практически все клетки новообразования в обеих сравниваемых группах обладали иммуннофенотипом микросателлитной стабильности, что позволяет предположить отсутствие в онкогенезе данной патологии патогенетического звена, базирующегося на гипермутабельности и иммуногенности (Трякин А. А. и др., 2019).

Изучение состояния AgNORs в клетках ФОНЗП выполнено в 38 образцах опухоли: в 20 наблюдениях 1-й группы и 18 – 2-й группы. Статистически значимые результаты соответственно группам представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Статистически значимые различия характеристик районов ядрышковых организаторов в опухолевых клетках ФОНЗП

Морфометрические показатели	Me [25%;75%]		p
	1-я группа («условно злокачественные» ФОНЗП), n = 20	2-я группа («условно доброкачественные» ФОНЗП), n = 18	
Количество AgNORs	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,028*
Процент клеток I типа по рекомендациям J. Crocker et al.	97,50 [93,50; 97,50]	100,00 [100,00; 100,00]	0,002*
Процент клеток II типа по рекомендациям J. Crocker et al.	2,50 [0,00; 7,00]	00,00 [00,00; 00,00]	0,002*

В обеих группах выявлены как покоящиеся клетки I типа, так и клетки II типа (до 20 % – в 1-ой и до 50 % – во 2-ой группе) с преобладанием клеток I типа. Клетки III типа в сравниваемых группах не обнаружены. Как видно из таблицы 2, уровень средних значений числа клеток I типа был выше во 2-й группе («условно доброкачественных») ФОНЗП ($p = 0,002$), а клетки II типа обнаружены только в группе с «условно злокачественными» характеристиками ФОНЗП ($p = 0,002$).

Исследование корреляционных взаимосвязей методом подсчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена зарегистрировало наличие корреляционной связи между некоторыми исследованными показателями (между уровнями экспрессии отдельных микроРНК, а также между экспрессией некоторых микроРНК (-145, -221, -31, -375, -551, -7) и количеством AgNORs, что косвенно подчеркивает факт наличия признаков пролиферативной активности в опухолевых клетках).

Проведен сравнительный анализ морфометрических показателей основной группы исследования на ретроспективном этапе с одноимёнными параметрами опухолей групп сравнения (аденомы щитовидной железы, папиллярная карцинома щитовидной железы) и нормальной ткани щитовидной железы. В результате анализа установлено, что площадь и периметр ядра и клетки увеличивается от нормальной ткани щитовидной железы к доброкачественным новообразованиям (аденома, «условно доброкачественные» ФОНЗП) и далее к злокачественным новообразованиям («условно злокачественные» ФОНЗП, карцинома). Наибольшие и наименьшие размеры ядра и клетки аналогичным образом в среднем меньше в неопухолевой ткани щитовидной железы, большие – в новообразованиях.

Алгоритм обоснования персонализированной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению пациентов с фолликулярной опухолью щитовидной железы

неопределенного злокачественного потенциала. Данные, полученные при сравнительном анализе морфологических характеристик ФОНЗП соответственно группам исследования, были использованы для построения предиктивной модели злокачественного потенциала ФОНЗП в зависимости от морфометрических показателей опухолевых клеток (модель 1) и среднего количества аргентофильных гранул AgNORs (модель 2) с помощью метода логистического регрессионного анализа.

Модель 1. Здесь: Переменная отклика – злокачественный потенциал опухоли, предикторная переменная – средние значения отношение площадь ядра/площадь клетки опухолевых клеток (X_1). Уравнение простой логистической регрессии: Вероятность исхода (p) = $1 / (1 + e^{-\text{logitp}})$. $\text{logitp} = 3,023 - 6,446 \times X_1$. Если ($p > 0,63$), то модель предсказывает злокачественность. Доля правильно спрогнозированных результатов составила 62,2 %.

Модель 2. Здесь: Переменная отклика – злокачественный потенциал опухоли, предикторная переменная (X) – Среднее количество гранул AgNORs. Уравнение простой логистической регрессии: Вероятность исхода (p) = $1 / (1 + e^{-\text{logitp}})$. $\text{Logitp} = -2,088 + 1,731 \times X$. Если ($p < 1,73$), то модель предсказывает злокачественность. Доля правильно спрогнозированных результатов составила 63,2 %.

С помощью метода бинарной логистической регрессии исследовалась зависимость дихотомической переменной (вероятность злокачественного потенциала) от независимой переменной (Жилина Е. В., 2010). Полученные модели можно использовать в качестве диагностического теста, результатом которого будет значение в интервале от 0 до 1 и значение, близкое к 0 будет указывать на малую вероятность наступления интересующего исхода (злокачественного потенциала), а значение близкое к 1 – на высокую вероятность (Григорьев С. Г. и др., 2016).

Для оценки эффективности предложенных моделей была сформирована проспективная группа исследования. В эту группу исследования вошли 30 человек, которые проходили амбулаторное обследование в 2023 г. с предварительным клиническим диагнозом «Узловой нетоксический зоб» и цитологическим заключением тонкоигольной аспирационной биопсии «IV категория по Bethesda (фолликулярная опухоль/подозрение на фолликулярную опухоль)». Данным пациентам проведена трепанобиопсия узлового новообразования щитовидной железы под ультразвуковым контролем с комплексным морфологическим исследованием биопсийного материала (рутинное гистологическое исследование с оценкой гистоархитектоники опухолевой ткани, дополненное изучением морфометрических характеристик опухолевого узла и представительства AgNORs). На проспективном этапе с учётом результатов комплексного морфологического исследования пациенты были разделены на две группы: в 9/30 случаях (30,0 %) были зарегистрированы гистологические и морфометрические признаки

злокачественности процесса – эти пациенты имели абсолютные показания к хирургическому лечению, а в 21/30 случае (70,0 %) данные признаки выявлены не были – эти пациенты предположительно не имели показаний к хирургическому лечению. Дальнейшее сравнение показателей проводилось между этими сформированными группами: группа № 1 (не выявлены морфологические предикторы злокачественности), группа № 2 (выявлены морфологические предикторы злокачественности).

Все пациенты проспективной группы, независимо от результатов исследования трепанобиоптатов щитовидной железы, были прооперированы в соответствии с существующими показаниями («IV категория по Bethesda») и положениями действующих клинических рекомендаций. Результаты гистологических заключений после исследования операционного материала пациентов проспективной группы представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение результатов морфологического исследования биопсийного (дооперационного) и операционного материала в проспективной группе исследования

Результат гистологического исследования операционного материала	Результат морфологического исследования трепанобиоптатов щитовидной железы	
	1-я группа (не выявлены предикторы злокачественности), n = 21	2-я группа (выявлены предикторы злокачественности), n = 9
Фолликулярная аденома	11	0
Онкоцитарная аденома	2	0
Фолликулярно-узловая болезнь щитовидной железы	7	0
Узловая форма аутоиммунного тиреоидита Хасимото	1	0
Папиллярная карцинома	0	6
Онкоцитарная карцинома	0	1
Неинвазивная фолликулярная опухоль щитовидной железы с ядрами папиллярного типа	0	2
Совпадение предварительного заключения и окончательного диагноза	100 %	100 %

Как видно из Таблицы 3, во всей 1-й группе были верифицированы изменения щитовидной железы, характерные для доброкачественных поражений органа, а во 2-й группе -

изменения, характерные для злокачественных опухолей щитовидной железы. Таким образом, результаты исследования биопсийного материала совпали с послеоперационным гистологическим исследованием в 100 % случаев. При этом в 70 % случаев (21/30) на операционном материале верифицирован доброкачественный процесс (следовательно, проведенная операция имела лишь диагностическое значение). Данный факт демонстрирует целесообразность использования предложенной модели для прогнозирования вероятности злокачественности узлового образования щитовидной железы на дооперационном этапе диагностики и позволяет наметить подходы для обоснованного выбора тактики ведения пациентов с фолликулярной опухолью щитовидной железы: хирургическое лечение при выявлении морфологических предикторов злокачественности либо активное динамическое наблюдение при их отсутствии.

Таким образом, проведенное нами комплексное морфологическое, гистохимическое, иммуногистохимическое, морфометрическое, молекулярно-генетическое исследование со статистической обработкой полученных данных позволяет предложить алгоритм комплексного морфологического подхода к выбору персонализированной тактики ведения пациентов (Рисунок 2). Полагаем, что разработанный диагностический алгоритм, основанный на комплексном морфологическом и молекулярно-генетическом исследовании биоптатов щитовидной железы у пациентов с фолликулярными опухолями с цитологическим заключением «IV категория по Bethesda», полученных на этапе планирования лечения, позволит снизить количество операций, проводимых с диагностической целью и сопряженных с ними послеоперационных осложнений (на 70 %, исходя из полученных нами результатов), и персонализировать лечебную тактику, что положительно скажется на результатах лечения и качестве жизни пациентов.

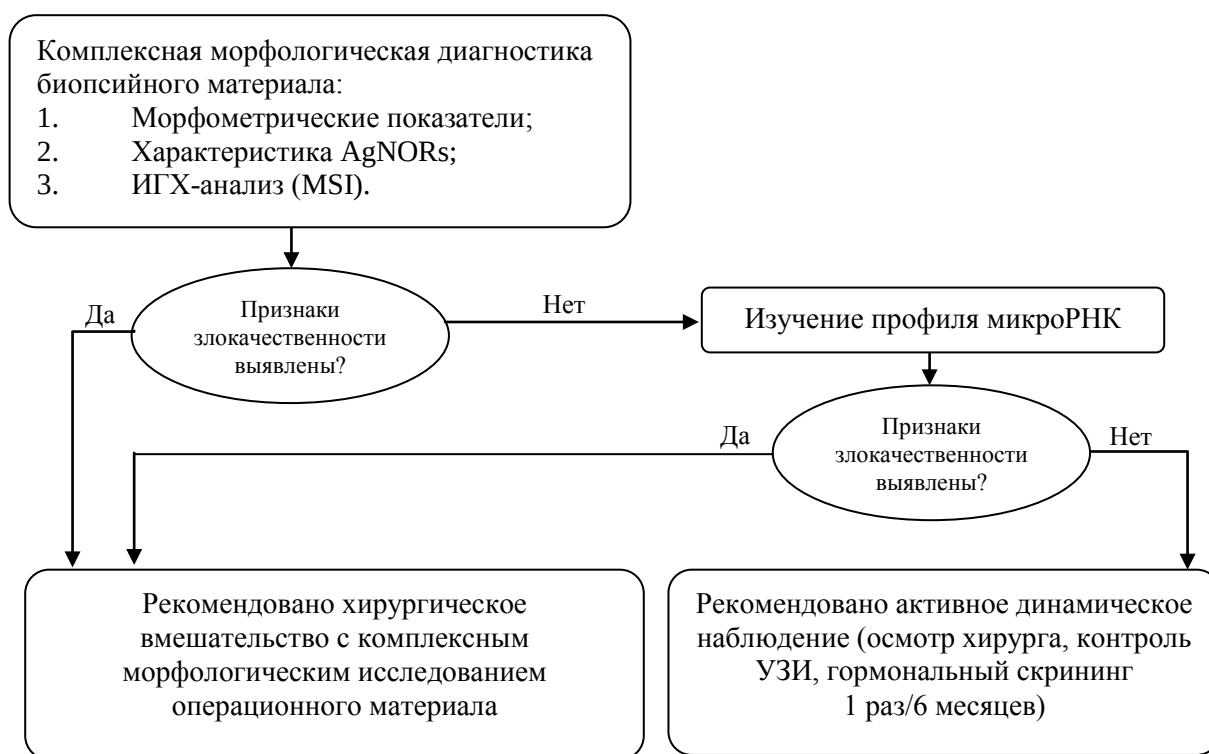


Рисунок 2 – Алгоритм обоснования персонализированной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению пациентов с фолликулярной опухолью щитовидной железы с цитологическим заключением «IV категория по Bethesda»

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости фолликулярных опухолей щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала среди оперированных пациентов по поводу новообразований этого органа в Челябинской области в период 2018–2021 гг. составляет 98/2063 (4,75 %).

2. Среди пациентов с фолликулярными опухолями щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала абсолютно преобладают женщины, а также лица среднего и пожилого возраста, в большинстве случаев (70,41) проживающие в условиях крупных городов. Каждый второй пациент является служащим либо занятым в производстве, страдает гипертонической болезнью (46,90%) и/или сахарным диабетом (13,27 %).

3. Результаты анализа особенностей экспрессии и профиля микроРНК фолликулярных опухолей щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала свидетельствуют о молекулярно-генетической неоднородности новообразования и позволяют выделять опухоли с молекулярно-генетическими характеристиками, соответствующими и не соответствующими злокачественному новообразованию фолликулярно-клеточного происхождения («условно доброкачественные» и «условно злокачественные» варианты этого новообразования) в соотношении 1 : 1,72.

4. Повышение уровня средних показателей площади, периметра ядра и клетки, а также увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения опухолевых клеток являются прогностическими показателями злокачественных потенций фолликулярных опухолей щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала.

5. Увеличение среднего количества AgNORs, а также появление клеток II типа при фолликулярных опухолях щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала, свидетельствуют о возрастании пролиферативной активности клеток опухоли от «условно доброкачественных» к «условно злокачественным».

6. Использование разработанного и предложенного алгоритма обоснования персонализированной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению пациентов с фолликулярной опухолью щитовидной железы с цитологическим заключением «IV категория по Bethesda» позволит уменьшить количество диагностических операций и сопряженных с ними осложнений на 70 %, что положительно отразится на качестве жизни пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения количества диагностических операций и послеоперационных осложнений следует использовать разработанный алгоритм обоснования персонализированной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению пациентов с фолликулярной опухолью щитовидной железы с цитологическим заключением «IV категория по Bethesda», основанный на комплексном гистологическом, гистохимическом, морфометрическом, иммуногистохимическом, молекулярно-генетическом исследовании тканевого образца.

2. При изучении операционного (биопсийного) материала щитовидной железы и подозрении на фолликулярную опухоль неопределённого злокачественного потенциала целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования для определения профиля микроРНК в новообразовании.

3. При исследовании морфометрических характеристик клеток фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала следует учитывать такие параметры, как площадь, периметр, наибольший и наименьший размеры ядра и клетки, ядерно-цитоплазматическое соотношение, отношение площади ядра к площади клетки и сравнить их с референсными значениями для объективизации суждения о степени злокачественной потенции опухоли.

4. При изучении районов ядрышковых организаторов выявление клеток с пролиферативной активностью, увеличение среднего количества и площади районов ядрышковых организаторов следует считать дополнительным аргументом, свидетельствующим о злокачественной потенции фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Казачков, Е. Л. Фолликулярная опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала : обоснование хирургической тактики / Е. Л. Казачков, С. В. Сергийко, **Т. Е. Ильина**, И. В. Сафронова, С. А. Лукьянов, С. Е. Титов // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2024. – Т. 31, № 3. – С. 107–111.
2. Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы / С. А. Лукьянов, С. В. Сергийко, С. Е. Титов, Ю. А. Веряскина, А. М. Мудуно, В. З. Доброхотова, Е. С. Козорезова, С. Л. Воробьев, А. В. Важенин, А. Ф. Романчишен, К В абалайте, А. С. Вилкова, Н. И. Тимофеева, **Т. Е. Ильина** // **Опухоли головы и шеи**. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 34–40.
3. Проблемы диагностики фолликулярного рака щитовидной железы / С. Е. Титов, С. А. Лукьянов, С. В. Сергийко, Ю. А. Веряскина, **Т. Е. Ильина**, Е. С. Козорезова, С. Л. Воробьев // **Опухоли головы и шеи**. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 10–23.
4. Лукьянов, С. А. Постранскрипционные микро-РНК в диагностике и персонализации лечения больных опухолями щитовидной железы : обзор литературы // С. А. Лукьянов, С. В. Сергийко, **Т. Е. Ильина** // **Пермский медицинский журнал**. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 80–92.
5. Карцинома паращитовидной железы с интратиреоидным расположением : случай из практики / Е. Л. Казачков, С. В. Сергийко, **Т. Е. Ильина**, И. В. Фоминых, Д. Д. Воропаев, А. И. Кошкина // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 185–189.
6. Современные тенденции, парадигмы и заблуждения в диагностике и лечении узловых образований щитовидной железы / С. В. Сергийко, С. А. Лукьянов, С. Е. Титов, Ю. А. Веряскина, **Т. Е. Ильина**, А. С. Буторин, О. Г. Батурин // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 150–155.
7. Современные представления о фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала : обзор литературы и собственные материалы / Е. Л. Казачков, **Т. Е. Ильина**, С. В. Сергийко, С. А. Лукьянов, С. Е. Титов // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 182–188.
8. **Ильина, Т. Е.** Предиктивная оценка уровня экспрессии микро-РНК и количества районов ядрышковых организаторов при фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала / **Т. Е. Ильина**, Е. Л. Казачков, С. В. Сергийко // **Уральский медицинский журнал**. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 74–83.
9. Недиагностированная фолликулярная карцинома щитовидной железы у пациента с первично-множественным метакронным раком с отсроченным метастазом в левый

надпочечник и бессимптомным нормокальциемическим гиперпаратиреозом. Ошибки и трудности диагностики и непосредственные результаты лечения / С. В. Сергийко, Д. В. Коротовский, С. А. Лукьянов, О. Г. Батурин, А. С. Буторин, **Т. Е. Ильина** // **Эндокринная хирургия**. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 29–36.

10. Казачков, Е. Л. Перспективы использования уровня экспрессии микроРНК и параметров областей ядрышковых организаторов в выборе хирургической тактики при фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (тезисы) / Е. Л. Казачков, **Т. Е. Ильина**, С. В. Сергийко // **Эндокринная хирургия**. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 4–5.

11. Казачков, Е. Л. Экспрессия микро-РНК в диагностике фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала : обзор литературы и собственное наблюдение / Е. Л. Казачков, **Т. Е. Ильина**, С. В. Сергийко // **Южно-Уральский медицинский журнал**. – 2021. – № 2. – С. 24–33.

12. Prediction of the Aggressive Clinical Course of Papillary Thyroid Carcinoma Based on Fine Needle Aspiration Biopsy Molecular Testing / S. A. Lukyanov, S. E. Titov, E. S. Kozorezova, P. S. Demenkov, Y. A. Veryaskina, D. V. Korotovskii, **Т. Е. Ilyina**, S. L. Vorobyev, V. A. Zhivotov, N. S. Bondarev, I. V. Sleptsov, S. V. Sergiyko // **International journal of molecular sciences**. – 2024. – Vol. 25, № 13. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11241318/> (дата обращения : 18.09.24).

13. Программа для прогнозирования вероятности злокачественности фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределённого злокачественного потенциала на основе средних значений районов ядрышковых организаторов. **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ** № 2024617843, 05.04.2024 / **Ильина Т. Е.**, Е. Л. Казачков, С. В. Сергийко, И. В. Сафронова. – Заявка № 2024616593 от 02.04.2024.

14. **Ильина, Т. Е.** Молекулярно-генетические основы хирургической тактики при фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного потенциала злокачественности (тезисы) / **Т. Е. Ильина**, Е. Л. Казачков, С. В. Сергийко // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2022. – № 1. – С. 582.

15. **Ильина, Т. Е.** Случай прижизненной диагностики карциномы паращитовидной железы с интратиреоидным расположением / **Т. Е. Ильина**, И. В. Фоминых. Современные подходы к морфологической диагностике новообразований человека : материалы V Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Челябинск, 20–21 марта 2020 г.). – Челябинск : Изд-во ЮУГМУ, 2020. – С. 37–39.

16. Патология щитовидной железы, требующая хирургического лечения и патоморфоз / Е. Л. Казачков, **Т. Е. Ильина**, Д. Д. Воропаев, А. И. Кошкина // **Современные**

подходы к морфологической диагностике новообразований человека: материалы V Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Челябинск, 20–21 марта 2020 г.). – Челябинск : Изд-во ЮУГМУ, 2020. – С. 39–41.

17. Казачков, Е. Л. Полиморфизм морфометрических параметров фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала как структурная основа хирургической тактики / Е. Л. Казачков, **Т. Е. Ильина**, С. В. Сергийко // Материалы VI съезда Российского общества патологоанатомов. – Новосибирск, 2022. – С. 59–60.

18. Молекулярно-генетические подходы к оценке фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного потенциала злокачественности как структурная основа хирургической тактики / **Т. Е. Ильина**, Е. Л. Казачков, С. В. Сергийко, Ю. А. Веряскина // Актуальные вопросы патологической анатомии : материалы IV межрегион. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2022. – С. 22–26.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИГХ– иммуногистохимический анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФОНЗП – фолликулярная опухоль неопределенного потенциала злокачественности

ЩЖ – щитовидная железа

AgNORs – белковые гранулы в районах, ассоциированных с ядрышковыми организаторами

MSI – microsatellite instability (микросателлитная нестабильность)