

# «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS): оценка практической значимости при сопоставлении с результатами морфологического анализа операционного материала

А.М. Беляев, Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Е.В. Костромина, Л.А. Красильникова, З.А. Раджабова, А.С. Артемьева, Е.В. Цырлина, П.И. Крживицкий, А.А. Михетько, А.В. Мищенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Лев Михайлович Берштейн levmb@endocrin.spb.ru

**Цель исследования** — оценить результаты применения «Петровского» диагностического балльного показателя риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS) в течение 2018 г. и сделать заключение о практической значимости показателя в его апробированном и модифицированном в процессе апробации варианте.

**Материалы и методы.** PTCS, предложенный сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова в начале 2018 г., был апробирован в этом учреждении в ходе обследования 310 пациентов, из которых 99 подверглись хирургическому вмешательству, преимущественно в связи с подозрением на малигнизацию тиреоидных узлов или по желанию больных.

**Результаты.** По данным стандартного гистологического исследования, в 35 случаях процесс был признан доброкачественным (группа Д), а в 61 (после исключения 3 случаев медулярных карцином) — квалифицирован как высокодифференцированный рак щитовидной железы (группа Р). Средние значения таких параметров PTCS, как цитологическое заключение по Bethesda Score, оценка данных ультразвукового исследования по TI-RADS Score, результат эластографии, а также индекс массы тела в группе Р оказались статистически значимо выше, чем в группе Д. Сумма баллов по 4 отобранным параметрам не только была статистически значимо выше в группе Р, но и при величине  $\geq 5$  (62,3 % наблюдений в этой группе) всегда соответствовала диагнозу тиреоидной карциномы. В то же время аналогичное гистологическое заключение было получено и у 14 больных (23 %) группы Р с суммой по 4 отобранным параметрам  $< 3,5$  балла, причем при предоперационном цитологическом исследовании в 11 случаях речь шла о фолликулярных опухолях и в 3 — о коллоидных образованиях.

**Заключение.** Сумма баллов  $\geq 5$  по таким параметрам PTCS, как цитологическое заключение по Bethesda Score, оценка данных ультразвукового исследования по TI-RADS Score, результат эластографии и индекс массы тела, указывает на крайне высокую вероятность обнаружения опухолевого процесса, а в остальных случаях (причем не только при подозрении на наличие фолликулярных неоплазий) необходимы дополнительные диагностические исследования.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, аденома, фолликулярные опухоли, диагностика, цитология, гистология, ультразвуковое исследование, индекс массы тела

**Для цитирования:** Беляев А.М., Берштейн Л.М., Васильев Д.А. и др. «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS): оценка практической значимости при сопоставлении с результатами морфологического анализа операционного материала. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):10–6.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-10-16

Petrov Thyroid Cancer Score (PTCS): evaluation of practical significance on the basis of postsurgical morphological analysis

A.M. Belyaev, L.M. Berstein, D.A. Vasilyev, E.V. Kostromina, L.A. Krasilnikova, Z.A. Radzhabova, A.S. Artemyeva, E.V. Tsyrlina, P.I. Krzhivitsky, A.A. Mikhetko, A.V. Mishchenko

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

**The study objective** is to evaluate the results of using the Petrov Thyroid Cancer Score (PTCS) in 2018 and assess the diagnostic value of the original PTCS and modified PTCS.

**Materials and methods.** PTCS, proposed in the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology in early 2018, was tested in this institution in 310 patients, 99 of whom underwent surgery, mainly due to suspected malignancy of thyroid nodules or at the request of patients.

**Results.** According to the standard histological evaluation, in 35 cases the process was considered benign (group D), while in 61 cases — after exclusion of 3 medullary carcinomas — regarded as highly differentiated (according to previous classification) thyroid cancer (group P). The average values of such components of PCTS as Bethesda\_Score, TI-RADS\_Score, Elasto\_Score and body mass index (BMI) in group P were significantly higher than in group D. The sum of the scores of the used four parameters was not only higher in group P, but also at a magnitude of  $\geq 5.0$  (62.3 % of observations in this group) it always corresponded to the diagnosis of thyroid carcinoma. At the same time, a similar histological conclusion was made, in particular, in respect of 14 patients (23 % of the group P contingent) with the value of the mentioned sum  $< 3.5$ . Of note, according to the preoperative cytological study, among these 14 cases 11 follicular neoplasms and 3 colloid nodules were found.

**Conclusion.** A high value ( $\geq 5.0$ ) of the sum of four selected parameters (3 from PTCS + BMI\_Score) indicates an extremely high probability of detecting a tumor process, while in other cases (and not only under the assumption of follicular neoplasia presence), an additional diagnostic methods of research are needed.

**Key words:** thyroid cancer, adenoma, follicular tumors, diagnosis, cytology, histology, visualization, body mass index

**For citation:** Belyaev A.M., Berstein L.M., Vasilyev D.A. et al. Petrov Thyroid Cancer Score (PTCS): evaluation of practical significance on the basis of postsurgical morphological analysis. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(2):10–6.

## Введение

В предыдущей публикации, посвященной сложностям выявления злокачественных новообразований щитовидной железы, мы подчеркивали, что, с одной стороны, нередко случаи гипердиагностики, а с другой — серьезную опасность представляет ситуация, когда карцинома остается невыявленной или диагностируется с серьезным опозданием [1]. Именно эта проблема и побудила специалистов разного профиля, работающих в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова, после предварительного длительного обсуждения разработать количественный показатель, названный «Петровским» диагностическим балльным показателем риска злокачественности при наличии узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score (PTCS) [1]. В той же публикации мы отметили, что состоятельность PTCS может быть проверена лишь при дальнейшем анализе как ретроспективного, так и проспективного характера; предполагалось, что патоморфологи будут участвовать в апробации PTCS на основе послеоперационного гистологического заключения [1].

**Цель исследования** — оценить результаты применения «Петровского» диагностического балльного показателя риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS) в течение 2018 г. и сделать заключение о практической значимости показателя в его апробированном и модифицированном в процессе апробации варианте.

## Материалы и методы

С начала февраля по середину декабря 2018 г. в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова обратились 310 человек (в том числе 259 женщин) с жалобами на неприятные ощущения в области шеи или наличие узла в щитовидной железе. Пациенты описали причину своего визита

как желание установить природу процесса. Подписав согласие на дообследование, содержащееся в амбулаторной карте, они в соответствии с общим планом подверглись осмотру онколога, ультразвуковому исследованию (УЗИ) щитовидной железы в сочетании с эластографией, тонкоигольной биопсии узла (узлов) под ультразвуковым контролем (материал был отправлен на цитологическое исследование), а также получили консультацию эндокринолога и сотрудника отделения опухолей головы и шеи.

На основании собранных данных и имевшегося клинического опыта, а также с учетом в ряде случаев собственного желания пациентов у 103 из них выполнена экстирпация щитовидной железы или гемитиреоидэктомия, после чего полученный во время операции материал был передан на стандартное гистологическое исследование.

На всех этих этапах никакого специального учета данных для какой-либо их обработки в аспекте, описанном в публикации [1], мы не проводили, и лишь по завершении сбора и оценки всего материала авторы настоящей работы в соответствии с ранее намеченным планом «пошли в обратном направлении». С этой целью на основании гистологического заключения 96 прооперированных больных (после исключения пациентов с медуллярными новообразованиями или ранее перенесших хирургическое вмешательство по не всегда уточненным причинам) были распределены по 2 группам. В группу Д вошли 35 пациентов, у которых процесс в щитовидной железе был признан доброкачественным, в группу Р — 61 пациент с выявленной высокодифференцированной (по прежней классификации) тиреоидной карциномой.

При сравнительном анализе учитывались параметры, вошедшие в ранее описанный PTCS (те из них, которые рассматривались как наиболее важные в диагностическом отношении, вместе с присвоенными

Таблица 1. Параметры, ранее описанные как наиболее значимые в диагностическом отношении [1]

Table 1. The most important (significant) diagnostic parameters [1]

Параметр Parameter	«Традиционный» балл Traditional points	Балл, рекомендуемый для включения в суммарный показатель The points recommended for inclusion in total value
УЗИ (TI-RADS) с учетом ACR White Paper 2017 USI (TI-RADS) subject to ACR White Paper 2017	ACR 4–6 (TI-RADS 4) – подозрение на злокачественность	1
	ACR 4–6 (TI-RADS 4) – suspicion of malignancy ACR 7 (TI-RADS 5) – высокая степень подозрения на злокачественность	2
Цитологическое заключение по материалам тонкоигольной аспирационной биопсии узла, Bethesda и собственная оценка Cytological conclusion on the materials according to thin needle aspiration biopsy of the node, Bethesda and proper assessment	4 – фолликулярная опухоль	2
	4 – follicular tumor	3
	5 – подозрение на дифференцированную карциному	4
	5 – suspicion of differentiated carcinoma	4
Эластография как дополнение к УЗИ Elastography as a supplement to USI	6 – злокачественное новообразование	4
	6 – malignant neoplasm	
	4 – подозрение на злокачественный процесс	1
	4 – suspicion of a malignant process	
	5 – высокая степень подозрения	2
	5 – high index of suspicion	
	Максимальная сумма Maximum amount	–

**Примечание.** УЗИ – ультразвуковое исследование; ACR – Американская коллегия радиологов (American College of Radiology); TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.

Note. ACR – American College of Radiology; TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System; USI – ultrasound investigation.

баллами отражены в табл. 1; см. также [1]). По результатам сравнения и дополнительной оценки параметров было сделано заключение о том, в какой степени этот в итоге несколько модифицированный «набор» компонентов может быть полезен для диагностики высококодифференцированного (в прежнем понимании) рака щитовидной железы на дооперационном этапе.

Статистическую обработку данных проводили параметрическими и непараметрическими методами в программе Statistica v. 8 с целью определения величины критерия  $p$ .

### Результаты

Помимо таких параметров, как цитологическое заключение по Bethesda Score, оценка данных ультразвукового исследования по TI-RADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System), результат эластографии, оценивали роль мужского пола, возраста моложе 20 лет или старше 40 лет, случаев рака щитовидной железы в семье, наличия тиреоидных «холодных» узлов, лучевой терапии или иного контакта с радиацией в анамнезе. Баллы, присвоенные этим параметрам (начиная с мужского пола), описаны в предыдущей публикации [1], а результаты статистического анализа по критери-

ям Стьюдента и Манна–Уитни представлены соответственно в табл. 2 и 3 (которая была введена потому, что значения не всех показателей в табл. 2 имели нормальное распределение). Эти таблицы были дополнены ранее не использовавшимся параметром, оценивающим в баллах индекс массы тела (ИМТ): 0 баллов – ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup>, 0,5 балла – ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>. Включение этого нового параметра обусловлено тем, что ИМТ в группе Р был при учете ошибки средней статистически значимо выше ( $29,14 \pm 0,80$  кг/м<sup>2</sup>), чем в группе Д ( $26,45 \pm 1,01$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), и тем, что по предложению Всемирной организации здравоохранения ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup> рассматривается как критерий ожирения.

Балльная оценка таких параметров, как цитологическое заключение по Bethesda Score, результат ультразвукового исследования по TI-RADS, результат эластографии, была статистически значимо более высокой в группе Р, чем в группе Д (см. табл. 2 и 3). Оценка остальных представленных в табл. 2 параметров в сравниваемых группах не различалась, хотя при оценке ИМТ значение  $p$  было меньшим, чем при оценке пола, что соответствовало большей величине ИМТ (в кг/м<sup>2</sup>) в группе Р. Как следствие, было решено сравнить в группах Р и Д суммы баллов вышеуказанных параметров

**Таблица 2.** Оценка параметров, входящих в «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе, у пациентов с доброкачественным процессом (Д) и карциномой щитовидной железы (Р), распределенных по группам в зависимости от результатов гистологического исследования, баллы,  $M \pm \sigma$

Table 2. Evaluation of the parameters included into the Petrov thyroid cancer score (PTCS) in patients with benign thyroid tumors (D) and thyroid carcinoma (P), divided into groups according to the results of histological examination, score,  $M \pm \sigma$

Параметр Parameter	Группа Д (n = 35) Group D (n = 35)	Группа Р (n = 61) Group P (n = 61)	t-value	p (тест Стьюдента) Student's test
Bethesda	0,97 ± 1,06	3,12 ± 1,244	8,60	<0,01
TI-RADS	0,71 ± 0,33	1,30 ± 0,653	4,98	<0,01
Эластография Elastography	0,17 ± 0,270	0,61 ± 0,475	4,97	<0,01
Пол Sex	0,057 ± 0,027	0,098 ± 0,025	1,04	>0,3
Возраст Age	0,34 ± 0,24	0,32 ± 0,242	0,46	>0,6
Рак щитовидной железы в семейном анамнезе Thyroid cancer in family anamnesis	0,014 ± 0,085	0,008 ± 0,064	0,40	>0,7
«Холодные» тиреоидные узлы* “Cold” nodes in the thyroid gland*	0,50 ± 0,000	0,33 ± 0,289	1,0	>0,3
Лучевая терапия или иной контакт с радиацией в анамнезе Radiation therapy or another action of radioactivity in the anamnesis	0,03 ± 0,169	0,016 ± 0,128	0,40	>0,6
Индекс массы тела Body mass index	0,13 ± 0,222	0,19 ± 0,244	1,20	>0,2
Сумма 1** Total score 1**	1,86 ± 1,173	5,03 ± 0,265	8,34	<0,01
Сумма 2*** Total score 2***	2,04 ± 1,153	5,32 ± 0,275	8,34	<0,01

\*Оценены данные небольшого числа пациентов; в целом параметр дает мало полезной информации, что подтверждается и данными литературы [2].

\*\*Сумма баллов при оценке параметров Bethesda, TI-RADS, эластография, пол.

\*\*\*Сумма баллов при оценке параметров Bethesda, TI-RADS, эластография, индекс массы тела.

**Примечание.** TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.

\*Data on a small number of patients were evaluated; in general, the parameter provides little useful information, which is confirmed by the literature data [2].

\*\*Total score calculated using Bethesda system, TI-RADS classification, elastography, gender.

\*\*\*Total score calculated using Bethesda system, TI-RADS classification, elastography, body mass index.

Note. TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.

в 2 разных комбинациях (см. примечания к табл. 2 и 3). В обоих случаях суммировали оценки по параметрам: цитологическое заключение по Bethesda Score, результат ультразвукового исследования по TI-RADS, результат эластографии, но в сумму 1 вошла оценка пола, а в сумму 2 – оценка ИМТ.

Сумма 1 и сумма 2 были статистически значимо более высокими в группе Р, что с учетом большего среднего значения ИМТ в этой группе (см. выше) позволило выбрать для дальнейшего анализа параметры, составившие сумму 2, т. е. комбинацию, в которой вместо пола учитывается ИМТ.

Распределение пациентов по возрасту сумм 2 показало, что ее величина  $\geq 5$  баллов выявлена

в 38 (62,3 %) из 61 наблюдения в группе Р и ни в одном случае в группе Д.

В то же время при гистологическом исследовании операционного материала высокодифференцированная (т. е. папиллярная и фолликулярная в соответствии с терминологией, использовавшейся до опубликования классификации ВОЗ 2017 г.) карцинома щитовидной железы была обнаружена, в частности, у 14 (23 %) больных группы Р, у которых сумма 2 не превышала 3,5 балла (см. рисунок), причем, по данным предоперационного цитологического исследования, в 11 случаях речь шла о фолликулярных опухолях, в 3 – о коллоидных образованиях.

**Таблица 3.** Оценка параметров, входящих в «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе и не имеющих нормального распределения, у пациентов с доброкачественным процессом (Д) и карциномой щитовидной железы (Р), разделенных по группам в зависимости от результатов гистологического исследования, баллы, Ме (95 % ДИ)

**Table 3.** Evaluation of the parameters with non-normal distribution included into the Petrov thyroid cancer score (PTCS) in patients with benign thyroid tumors (D) and thyroid carcinoma (P), divided into groups according to the results of histological examination, score, Me (95 % CI)

Параметр Parameter	Группа Д (n = 35) Group D (n = 35)	Группа Р (n = 61) Group P (n = 61)	U	Z (adjusted)	p
Bethesda	0,5 (0,0–2,0)	4,0 (2,0–4,0)	248,5	–6,50405	0,000000
TI-RADS	0,5 (0,5–1,0)	1,0 (0,5–2,0)	540,5	–4,27474	0,000060
Эластография Elastography	0,0 (0,0–0,5)	0,5 (0,0–1,0)	499,5	–4,60486	0,000015
Пол Sex	0,0 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,5)	979,5	–1,03770	0,502943
Индекс массы тела Body mass index	0,0 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,5)	939,5	–0,97435	0,32988
Сумма 1* Total score 1*	1,5 (1,0–2,5)	5,5 (3,5–7,0)	240,0	–6,34104	0,000000
Сумма 2** Total score 2**	2,0 (1,0–3,0)	6,0 (3,5–7,0)	244,00	–6,29133	0,000000

\*Сумма баллов при оценке параметров Bethesda, TI-RADS, эластография, пол.

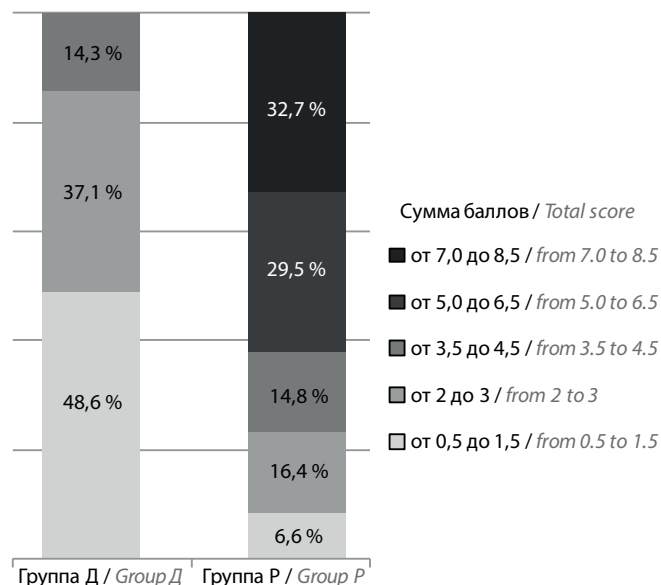
\*\*Сумма баллов при оценке параметров Bethesda, TI-RADS, эластография, индекс массы тела.

\*Total score calculated using Bethesda system, TI-RADS classification, elastography, gender.

\*\*Total score calculated using Bethesda system, TI-RADS classification, elastography, body mass index.

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал; TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.

Note. CI – confidence interval; TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.



Распределение пациентов с доброкачественным процессом (группы Д) и карциномой щитовидной железы (группа Р) по сумме 4 избранных параметров «Петровского» диагностического балльного показателя риска злокачественности узла в щитовидной железе (цитологическое заключение по Bethesda Score, результат ультразвукового исследования по Thyroid Imaging, Reporting and Data System, результат эластографии, индекс массы тела)

Distribution of patients with benign thyroid tumors and thyroid carcinoma (divided into groups according to the results of histological examination) by 4 selected parameters from the Petrov thyroid cancer score (cytological conclusion according to Bethesda Score, ultrasound investigation (Thyroid Imaging, Reporting and Data System), elastography, body mass index)

С другой стороны, при оценке морфологического варианта тиреоидной карциномы во всей группе Р (n = 61) и у 38 больных с суммой 2, составившей  $\geq 5$  баллов, частота типичной папиллярной (соответственно 72,1 и 86,7 %), фолликулярного варианта папиллярной (19,7 и 10,5 %) и фолликулярной карциномы (8,2 и 2,6 %) обнаруживала тенденцию к преобладанию типичного (классического) папиллярного варианта над фолликулярным в случае высокого значения PCTS, рассчитанного на основе суммы 2.

### Обсуждение и заключение

Попытки разработать способ дифференцирования доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы на этапе первичного обращения предпринимались многократно [3–5] и многие другие). Успешность подобных попыток определяется доступностью используемых методов и надежностью результатов. Предлагаемый нами PCTS характеризуется 2 особенностями:

1) с помощью доступных диагностических методов он позволяет уже при первичном обращении выделить группу пациентов с суммарной оценкой 4 вышеперечисленных параметров  $\geq 5,0$  и констатировать у них высокий риск рака щитовидной железы, причем чаще типичного папиллярного варианта карциномы;

2) он основан не только на оценке параметров, являющихся результатами визуализации (ультразвукового

исследования по Thyroid Imaging, Reporting and Data System, эластографии) и цитологического исследования (по Bethesda Score), но и на оценке доступного антропометрического параметра (ИМТ), значение которого лишь иногда ставится под сомнение (с учетом типа избыточной массы тела [6, 7]), но который в данном случае играет важную роль как компонент общего балльного показателя.

Остается под вопросом возможность применения модифицированного варианта PCTS у немалой группы пациентов, нуждающейся в уточнении диагноза путем дополнительных исследований, как и во многих других работах, посвященных установлению природы случайно или неслучайно обнаруженных узлов щитовидной

железы (например, [3]). К числу дополнительных диагностических методов в настоящее время могут быть отнесены, в частности, определение профиля микроРНК и особенностей экзосом, развиваемое и в нашем центре [8], и использование так называемых мультигеномных классификаторов (например, ThyroSeq v3), а также некоторые другие, необходимые прежде всего в случае сомнительных цитологических заключений [9, 10]. Полученные нами результаты применения PCTS позволяют заключить, что внимание при этом должно быть сосредоточено не только на фолликулярных неоплазиях, но и на тиреоидных узлах иного характера (включая коллоидные), что требует продолжения исследований в соответствующем направлении.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляев А.М., Берштейн Л.М., Васильев Д.А. и др. «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности при наличии узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS). Опухоли головы и шеи 2018;8(1):17–23. [Belyaev A.M., Berstein L.M., Vasil'ev D.A. et al. Diagnostic score of malignancy risk in the people having a node in thyroid gland (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS) Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(1):17–23. (In Russ.)]. DOI: 0.17650/2222-1468-2018-8-1-17-23.
2. Jackson B.S. Controversy regarding when clinically suspicious thyroid nodules should be subjected to surgery: review of current guidelines. *Medicine* (Baltimore) 2018;97(50):e13634. DOI: 10.1097/MD.00000000000013634.
3. Russ G., Lebouleux S., Leenhardt L., Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J* 2014;3(3):154–63. DOI: 10.1159/000365289.
4. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
5. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия* 2017;11(1):6–27. [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O. et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endokrinnyaya Khirurgiya = Endocrine Surgery* 2017;11(1):6–27. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg201716\_27.
6. Schmid D., Ricci C., Behrens G., Leitzmann M.F. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(12):1042–54. DOI: 10.1111/obr.12321.
7. Kwon H., Chang Y., Cho A. et al. Metabolic obesity phenotypes and thyroid cancer risk: a cohort study. *Thyroid* 2019;29(3):349–58. DOI: 10.1089/thy.2018.0327.
8. Samsonov R., Burdakov V., Shtam T. et al. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer. *Tumour Biol* 2016;37(9):12011–21. DOI: 10.1007/s13277-016-5065-3.
9. Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S. et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol* 2018 Nov 8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4616.
10. Nikiforov Y.E., Carty S.E., Chiosea S.I. et al. Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid* 2015;25(11):1217–23. DOI: 10.1089/thy.2015.0305.

### Вклад авторов

А.М. Беляев: обсуждение дизайна и первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;  
 Л.М. Берштейн: предложение дизайна, критический анализ литературы, написание первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;  
 Д.А. Васильев: критический анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи;  
 Е.В. Костромина: критический анализ литературы, обсуждение первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;  
 Л.И. Крживицкая: критический анализ литературы, обсуждение первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;  
 З.А. Раджабова: обсуждение дизайна и первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;  
 А.С. Артемьева: обсуждение дизайна и первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;  
 Е.В. Цырлина: обсуждение первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;  
 П.И. Крживицкий: критический анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи;  
 А.А. Михетько: обзор публикаций по теме статьи, обсуждение первоначального варианта и утверждение окончательного варианта статьи;  
 А.В. Мищенко: обзор публикаций по теме статьи, обсуждение первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта.

**Authors' contributions**

A.M. Belyaev: discussion of the design and the draft of the article, approval of its final version;  
L.M. Berstein: design proposal, critical literature analysis, writing of the draft of the article, approval of its final version;  
D.A. Vasilyev: critical literature analysis, approval of the final version of the article;  
E.V. Kostromina: critical literature analysis, discussion of the draft of the article, approval of its final version;  
L.A. Krasilnikova: critical literature analysis, discussion of the draft of the article, approval of its final version;  
Z.A. Radzhabova: discussion of the design and the draft of the article, approval of its final version;  
A.S. Artemyeva: discussion of the design and the draft of the article, approval of its final version;  
E.V. Tsyrlina: discussion of the article draft, approval of the final version of the article;  
P.I. Krzhivitsky: critical literature analysis, approval of the final version of the article;  
A.A. Mikhetko: reviewing of publications of the article's theme, discussion of the draft and approval of the final version of the article;  
A.V. Mishchenko: reviewing of publications of the article's theme, discussion of the draft and approval of the final version of the article.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

A.M. Беляев/A.M. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>  
Л.М. Берштейн/L.M. Berstein: <https://orcid.org/0000-0002-5112-3372>  
Д.А. Васильев/D.A. Vasilyev: <https://orcid.org/0000-0002-4215-2948>  
Е.В. Костромина/E.V. Kostromina: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>  
Л.А. Красильникова/L.A. Krasilnikova: <https://orcid.org/0000-0003-2809-171X>  
З.А. Раджабова/Z.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>  
А.С. Артемьева/A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>  
Е.В. Цырлина/E.V. Tsyrlina: <https://orcid.org/0000-0002-0882-6697>  
П.И. Крживицкий/P.I. Krzhivitsky: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>  
А.А. Михетько/A.A. Mikhetko: <https://orcid.org/0000-0002-3396-125X>  
А.В. Мищенко/A.V. Mishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7921-3487>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.