

УДК: 616.441-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79445>

Научная статья



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, А.М. Иванов, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Высокая частота выявления фолликулярных опухолей щитовидной железы требует разработки новых наиболее эффективных методов их дифференциальной диагностики с целью ранней верификации высококодифференцированного рака, уменьшения количества необоснованных оперативных вмешательств, выбора их рационального объема и улучшения результатов лечения. Обосновывается применение молекулярно-генетических методик исследования в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы. Для оптимизации лечебно-диагностического алгоритма проведен ретроспективный анализ результатов обследования и хирургического лечения 100 больных, страдающих новообразованиями щитовидной железы, диагностика которых была дополнена определением молекулярно-генетических маркеров в клеточном материале пункционной тонкоигольной биопсии методами проточной флуориметрии и полимеразной цепной реакции. Оценена диагностическая значимость дооперационного определения онкомаркера Galectin-3, мутации V600E гена BRAF в пункционном материале в выявлении рака щитовидной железы и выборе рациональной хирургической тактики. Установлено прогностическое значение натрий-йодидного симпортера в развитии резистентности рака щитовидной железы к послеоперационной терапии радиоактивным йодом, что позволяет обосновать необходимость расширения объема оперативного вмешательства. Применение оптимизированного лечебно-диагностического алгоритма с учетом новых молекулярно-генетических методов исследования у данной категории больных способствует выбору индивидуализированной хирургической тактики в зависимости от характера патологического процесса.

Ключевые слова: хирургия щитовидной железы; дифференциальная диагностика; узловые образования щитовидной железы; рак щитовидной железы; фолликулярные неоплазии; лечебно-диагностический алгоритм; молекулярно-генетическая панель.

Как цитировать:

Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Иванов А.М., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Молекулярно-генетические исследования в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23. № 4. С. 153–160. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79445>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79445>

Scientific article

MOLECULAR-GENETIC TESTING IN PREOPERATIVE DIAGNOSIS AND CHOICE OF SURGICAL TACTICS IN PATIENTS WITH THYROID NEOPLASMS

P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, A.M. Ivanov, D.S. Krivolapov, M.S. Simonova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The high frequency of the detection of follicular thyroid tumors requires the development of the most effective new methods for their differential diagnosis to early verification of well-differentiated cancer, reduce the number of unjustified surgical interventions, select their rational volume, and improve the treatment results. The use of molecular genetic research methods in preoperative diagnostics and the choice of surgical tactics in patients with the thyroid neoplasms was substantiated. To optimize the algorithm of diagnosis and treatment, a retrospective analysis of the results of examination and surgical treatment of 100 patients with the thyroid neoplasms was carried out, the diagnosis of which was supplemented by the determination of molecular genetic markers in the cellular material of the puncture fine-needle biopsy using a flow fluor-cytometry and polymerase chain reaction. The diagnostic significance of the preoperative determination of the tumor marker Galectin-3, the V600E mutation of the BRAF gene in the puncture material in the detection of thyroid cancer and the choice of the rational surgical tactics was assessed. The prognostic value of the sodium iodide symporter in the development of a thyroid cancer resistance to postoperative radioactive iodine therapy has been established, which makes it possible to substantiate the need to expand the scope of the surgical intervention. The use of an optimized diagnostic and treatment algorithm, considering a new molecular genetic research methods in this category of the patients, contributes to the choice of individualized surgical tactics, depending on the nature of the pathological process.

Keywords: thyroid surgery; differential diagnosis; thyroid nodules; thyroid cancer; follicular neoplasms; algorithm of diagnosis and treatment; molecular genetic panel.

To cite this article:

Romashchenko PN, Maistrenko NA, Ivanov AM, Krivolapov DS, Simonova MS. Molecular-genetic testing in preoperative diagnosis and choice of surgical tactics in patients with thyroid neoplasms. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):153–160. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79445>

Received: 01.09.2021

Accepted: 18.11.2021

Published: 26.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение числа больных раком щитовидной железы (РЩЖ), обуславливающее лидирующее место данной патологии по темпу прироста среди всех злокачественных новообразований, связано не только с истинным увеличением количества больных РЩЖ, но и с совершенствованием диагностических возможностей, способствующих раннему выявлению злокачественных новообразований и фолликулярных неоплазий [1, 2]. «Золотым стандартом» предоперационной диагностики новообразований щитовидной железы (ЩЖ) остается цитологическое исследование клеточного материала, полученного при пункционной тонкоигльной аспирационной биопсии (ПТАБ) [3]. Однако отсутствие возможности до операции установить индивидуальные биологические и морфологические характеристики опухоли способствует увеличению количества неадекватных по объему хирургических вмешательств на ЩЖ [4]. Указанные трудности обуславливают необходимость создания новых методик диагностики с целью повышения диагностических возможностей в верификации новообразований ЩЖ, максимального приближения дооперационного клинического диагноза к окончательному морфологическому, тем самым обеспечивая выбор оптимальной тактики лечения. Такими методиками являются иммуноцитохимические и молекулярно-генетические, позволяющие получить дополнительную информацию о биологических свойствах новообразования, степени его агрессивности и распространенности онкологического процесса [5–11].

Цель исследования — обосновать применение молекулярно-генетических методик исследования в предоперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных, страдающих новообразованиями щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов комплексного обследования и лечения 100 пациентов, страдающих новообразованиями ЩЖ, которые были прооперированы в клинике факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с ноября 2019 по май 2021 г. Исследование состояло из двух этапов: на первом — оптимизирована дооперационная диагностика высокодифференцированного РЩЖ (ВДРЩЖ) путем оценки уровня экспрессии Galectin-3 по усовершенствованной методике проточной флуоцитометрии (ПФЦ) и мутации V600E гена BRAF, используя полимеразную цепную реакцию (ПЦР); на втором — исследованы прогностические возможности определения мембранной экспрессии натрий-йодидного симпортера (NIS), используя ПФЦ в выявлении резистентности РЩЖ к радиойодтерапии (РЙТ) [4, 9].

С целью определения показаний к оперативному лечению и оценки диагностической значимости молекулярно-генетических методик исследования все больные были распределены на четыре группы в зависимости от заключений цитологического исследования: в первую ($n = 35$) вошли больные с признаками РЩЖ (Bethesda VI); во вторую ($n = 6$) — с новообразованиями, подозрительными на РЩЖ (Bethesda V); в третью ($n = 42$) — с фолликулярными неоплазиями (Bethesda IV); в четвертую ($n = 17$) — с коллоидными узлами (Bethesda II) [12].

Все пациенты ($n = 43$) с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ с целью оценки эффективности проведенного хирургического или комбинированного лечения и прогнозирования резистентности к РЙТ были разделены на три подгруппы: в первую ($n = 15$) вошли больные, которые перенесли только оперативное вмешательство с последующим снижением в крови уровня тиреоглобулина (ТГ) и антител к нему (АТ-ТГ); во вторую ($n = 17$) — оперативное вмешательство с последующей РЙТ и отсутствием, по данным контрольной сцинтиграфии всего тела, патологического накопления радиофармпрепарата (РФП), а также определяемого уровня ТГ и АТ-ТГ крови; в третью ($n = 11$) — оперативное вмешательство с последующей РЙТ без патологического накопления РФП, подтвержденного контрольной сцинтиграфией всего тела, но со стойким сохранением в крови уровня ТГ.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7 и Microsoft Excel (Microsoft Office 2013, США). Осуществляли определение традиционных показателей описательной статистики, достоверность различий переменных в выборках по t -критериям Стьюдента и Фишера (достоверным считали различие при $p < 0,05$ и $f < 0,05$), применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена и диагностическую значимость отдельной методики, так называемый ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением порога или точки отсечения (cut-off value) и площади под кривой (Area Under Curve — AUC). Информативность методик исследования оценивали по чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе комплексного обследования пациентов были сформулированы показания к хирургическому лечению: подозрение на РЩЖ и фолликулярные опухоли — у 48 (48%) больных, РЩЖ — у 35 (35%), коллоидный зоб с компрессией органов шеи — у 17 (17%). Исходя из этого, у 28 (28%) больных была выполнена тиреоидэктомия, у 62 (62%) — гемитиреоидэктомия, у 10 (10%) — субтотальная резекция ЩЖ. Операция была дополнена у 23 (23%) пациентов центральной ($n = 16$) и боковой ($n = 7$) лимфаденэктомией при выявлении

подозрительных признаков метастазирования опухоли в соответствующую группу лимфатических узлов. Хирургические вмешательства при помощи традиционной методики были выполнены у 39 (39%) больных, с использованием минимально инвазивных — у 61 (61%).

По результатам гистологического исследования операционного материала установлено, что в первой группе больных с цитологической картиной РЩЖ окончательный диагноз ВДРЩЖ был подтвержден у 33 (94,3%); у пациентов второй группы с признаками, подозрительными на РЩЖ, — у 5 (83,3%). У 2 пациентов первой группы и у одного — второй были верифицированы доброкачественные заболевания: фолликулярные аденомы и коллоидный зоб. В третьей группе больных фолликулярными неоплазиями — у 36 (85,7%) больных были определены фолликулярные аденомы, у 1 (2,4%) — коллоидный зоб, у 5 (19,1%) — ВДРЩЖ. У всех обследуемых больных четвертой группы с цитологической картиной коллоидного зоба подтверждено наличие доброкачественного процесса.

При сопоставлении результатов цитологического исследования пункционного материала с окончательным гистологическим исследованием операционного материала получены высокие показатели чувствительности (100%) и отрицательной прогностической ценности (100%) данной методики диагностики в выявлении ВДРЩЖ. Однако с учетом группы фолликулярных неоплазий данная методика имеет низкую специфичность (29,8%), точность (60%) и положительную прогностическую ценность (51,8%), что согласуется с данными литературы [1, 3].

Таким образом, на основании заключений гистологического исследования диагноз ВДРЩЖ был установлен у 43 пациентов (табл. 1), у 38 (88,4%) из которых выявлен классический вариант гистологического типа

папиллярной карциномы, у 1 (2,3%) — фолликулярный вариант папиллярной карциномы, у 4 (9,3%) — фолликулярный рак.

Определение биомаркера Galectin-3 в клеточном материале путем ПФЦ позволило установить, что среди 43 больных с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ значения его экспрессии находились в пределах от 47,6 до 89,9%, в среднем — $56,9 \pm 14,6\%$. Лишь у 2 пациентов были отмечены исключительно низкие уровни экспрессии Galectin-3 — 12,3 и 9,5%, у 1 из которых был диагностирован фолликулярный вариант папиллярного РЩЖ. В то же время у больных фолликулярными карциномами выявлены самые высокие значения экспрессии данного маркера — 79,6, 85,6 и 89,9%. Большой разброс значений экспрессии Galectin-3 — от 1,3 до 59,5% — отмечен у пациентов, страдающих фолликулярными аденомами ЩЖ, в среднем показатель составил $27,5 \pm 16,1\%$. У всех 19 больных коллоидным зобом уровень экспрессии Galectin-3 был относительно низким и не поднимался выше 28,3% (рис. 1). Оптимальная отсечка по данным ROC-анализа для разделения доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ по уровню экспрессии Galectin-3 установлена на уровне 47,6%. Изучение диагностической значимости позволило установить, что чувствительность определения уровня Galectin-3 составила 95,3%, специфичность — 91,2%, точность — 93%, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 89,1% и 96,3% соответственно (AUC = 0,934) (рис. 2).

Выявлено, что среди больных с цитологически подтвержденным РЩЖ ($n = 35$) и подозрением на него ($n = 6$) низкие значения экспрессии Galectin-3 в 3 случаях указывали на доброкачественный характер заболевания. Среди 42 пациентов, страдающих фолликулярными неоплазиями, у 32 (76,2%) значения его экспрессии были снижены и колебались от 1,3 до 45,8%, а гистологически

Таблица 1. Распределение пациентов, страдающих ВДРЩЖ, согласно классификации опухолей по системе TNM, 2017 г.

Table 1. Distribution of patients with a well-differentiated thyroid cancer in the according to the classification of tumors according to the TNM system, 2017

Стадирование TNM	Папиллярный рак, $n = 39$	Фолликулярный рак, $n = 4$
T: T _{1a-b}	12	–
T ₂	16	1
T _{3a-b}	11	1
T _{4a-b}	–	2
N: N ₀	24	2
N _{1a}	9	–
N _{1b}	6	2
M: M ₀	39	4
M ₁	–	–
Стадия: I	33	2
II	5	–
III	1	2
IV	–	–

Примечание: T — первичная опухоль (tumor); N — регионарные лимфатические узлы (nodus); M — отдаленные метастазы (metastases).

отмечались признаки доброкачественных изменений. Лишь у 5 (11,9%) больных, страдающих фолликулярными аденомами, значения экспрессии Galectin-3 были выше его порогового уровня в 47,6%. У 5 пациентов с высокой экспрессией данного маркера (53,3; 54,3; 58,3; 66,4 и 89,9%) был диагностирован ВДРЩЖ.

Таким образом, определение высоких значений экспрессии Galectin-3 в пункционном материале может свидетельствовать о наличии РЩЖ у больных, страдающих фолликулярными неоплазиями, и наоборот, предполагать о доброкачественном процессе у пациентов с низкой его экспрессией при цитологически «злокачественном» заключении. Такой подход позволяет улучшить дифференциальную диагностику новообразований ЩЖ и выбрать оптимальный вариант хирургического лечения, что подтверждается данными других исследований [5, 10]. Дооперационное определение высокого уровня экспрессии Galectin-3 ($\geq 47,60\%$) может потребовать выполнения тиреоидэктомии при фолликулярной опухоли больших размеров (стадии T₂-T_{3a}), локализуемой в одной доле. Напротив, низкий уровень экспрессии данного маркера, указывающий на доброкачественный процесс, позволяет с уверенностью планировать органосберегающий объем оперативного вмешательства.

Проведенный анализ определения мутации V600E гена BRAF с помощью ПЦП позволил установить, что среди 43 пациентов с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ данная соматическая мутация была выявлена у 31 (72,0%). При этом BRAF-мутация отмечена у 31 (79,5%) из 39 пациентов с папиллярным РЩЖ и исключена при фолликулярном раке, а также у 19 больных коллоидным зобом.

Оценка мутации V600E гена BRAF в группах пациентов показала, что среди больных первой группы с цитологически подтвержденным РЩЖ у 2 из 4 BRAF-отрицательных пациентов выявлены фолликулярные карциномы, у 2 — фолликулярная аденома и коллоидный зоб. У 3 (60%) из 5 пациентов второй группы папиллярный РЩЖ сопровождался наличием мутации, а у 1 больного фолликулярной аденомой мутация не выявлена. В третьей группе больных BRAF-мутация определялась у всех 3 пациентов, страдающих папиллярной карциномой, и у 1 — фолликулярной аденомой, в то время как остальные пациенты были BRAF-отрицательными, в том числе страдающие фолликулярным РЩЖ.

Изучение взаимосвязи наличия BRAF-мутации с признаками агрессивного течения РЩЖ позволило установить признаки мультицентричного типа роста опухоли у 5 (100%) больных, инвазии капсулы ЩЖ и/или распространения опухоли за ее пределы — 10 (90,9%) из 11, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов — у 11 (73,3%) из 15 (см. табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что BRAF-положительные папиллярные карциномы ЩЖ

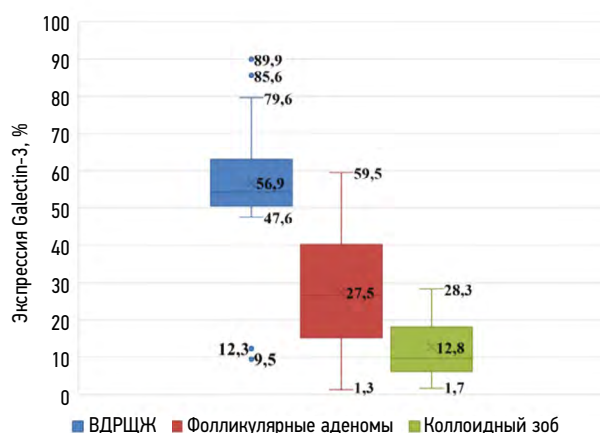


Рис. 1. Результаты исследования экспрессии Galectin-3 путем ПФЦ в новообразованиях ЩЖ

Fig. 1. Results of the study of Galectin-3 expression by flow fluocytometry in thyroid tumors

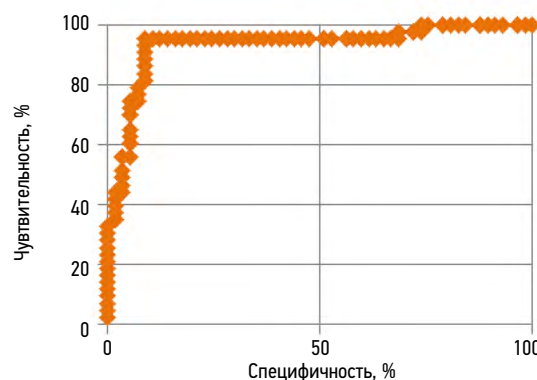


Рис. 2. ROC-анализ эффективности исследования экспрессии Galectin-3 путем ПФЦ в дифференциальной диагностике новообразований ЩЖ

Fig. 2. ROC-analysis of the effectiveness of the study of Galectin-3 expression by flow fluocytometry in the differential diagnosis of thyroid tumors

характеризуются более агрессивным течением патологического процесса, требующих радикальной хирургической тактики независимо от размера опухоли.

Чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность выявления мутации V600E гена BRAF путем ПЦП составили 72,1, 98,2, 87, 98,2 и 82,4% соответственно.

Таким образом, BRAF-мутация является высокоспецифичным маркером папиллярного РЩЖ, позволяющим с вероятностью до 98,2% говорить о наличии у пациентов с фолликулярной опухолью папиллярной карциномы ЩЖ с более агрессивным течением. При этом также нельзя исключить наличие BRAF-отрицательного папиллярного РЩЖ. Также подтверждены имеющиеся литературные данные о том, что данная соматическая мутация не встречается у больных доброкачественными заболеваниями и при фолликулярном РЩЖ [7, 8].

Полученные в нашем и других исследованиях результаты позволяют утверждать, что данные новые

методики обладают высокими показателями информативности в дифференциальной диагностике фолликулярных неоплазий и ВДРЩЖ (рис. 3), что способствует выбору индивидуальной хирургической тактики и улучшения результатов лечения данной категории больных [5, 7, 11].

На основании результатов, полученных при изучении мембранной экспрессии NIS в пункционном материале новообразований ЩЖ, показана возможность его использования в качестве прогностического критерия для оценки эффективности послеоперационной РИТ или развития радиойодрезистентности. Так,

относительно высокие уровни экспрессии NIS ($4,4 \pm 1,2$ и $3,7 \pm 1,3\%$) отмечались в первых двух подгруппах больных, где ввиду низкого риска рецидива заболевания было проведено только хирургическое лечение ($n = 15$) и где операции были дополнены эффективно проведенной РИТ ($n = 17$). У пациентов третьей подгруппы ($n = 11$) с выявленной резистентностью к РИТ отмечен самый низкий средний уровень экспрессии NIS — $1,8 \pm 0,7\%$ (рис. 4).

Полученные результаты позволили установить критичное значение мембранной экспрессии NIS для развития радиойодрезистентности — $< 1,8\%$, что требует

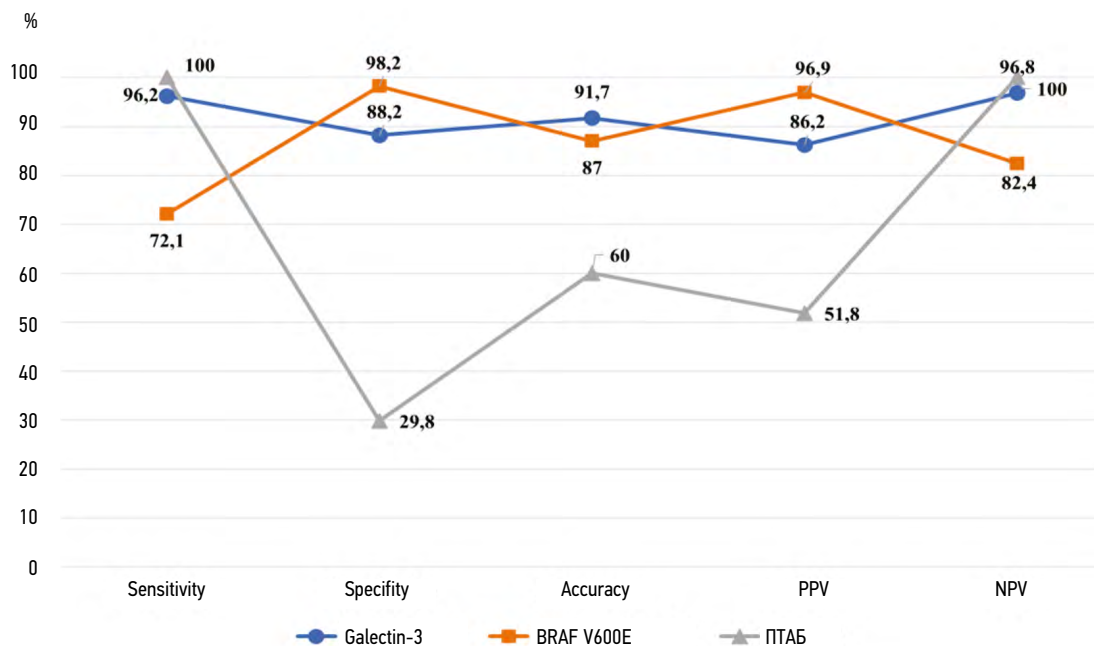


Рис. 3. Диагностическая значимость методик исследования
Fig. 3. Diagnostic significance of the research methods

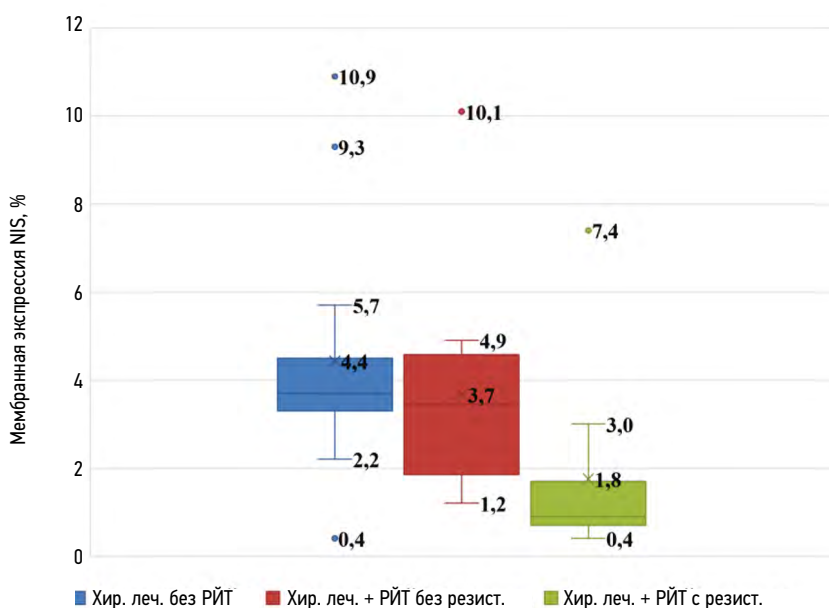


Рис. 4. Результаты исследования мембранной экспрессии NIS по подгруппам эффективности РИТ
Fig. 4. The results of the study of the NIS membrane expression by groups of radioiodine therapy efficacy

более агрессивного подхода при хирургическом лечении больных ВДРЩЖ с выполнением профилактической лимфаденэктомии ввиду ожидания неэффективности РИТ с целью предотвращения рецидива заболевания.

Таким образом, применение новых молекулярно-генетических методик исследования в лечебно-диагностическом алгоритме у пациентов, страдающих новообразованиями ЩЖ, позволяет более точно оценить характер патологических изменений на основе изучения генетических механизмов канцерогенеза и выбрать наиболее оптимальную персонализированную тактику хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

Дооперационное выявление уровня экспрессии Galectin-3 в пункционном материале фолликулярных неоплазий путем ПФЦ выше 47,6% позволяет прогнозировать наличие у больного ВДРЩЖ с точностью до 93%, что может потребовать выполнения тиреоидэктомии

даже при фолликулярной опухоли больших размеров (стадии T₂-T_{3a}), локализующейся в одной доле. Низкий уровень экспрессии данного маркера (< 46,7%) указывает на доброкачественный характер новообразования и позволяет достоверно планировать органосберегающий объем оперативного вмешательства.

Выявление мутации V600E гена BRAF путем ПФЦ в пункционном материале опухолей с вероятностью до 98,2% указывает на наличие агрессивной формы папиллярной карциномы ЩЖ, что требует выполнения расширенного объема оперативного вмешательства — тиреоидэктомии с профилактической центральной лимфаденэктомией даже при микрокарциномах. BRAF-мутация не определяется у пациентов, страдающих фолликулярным РЩЖ и доброкачественными образованиями.

Дооперационное определение путем ПФЦ уровня мембранной экспрессии NIS менее 1,8% позволяет прогнозировать неэффективность РИТ, что требует обязательного выполнения профилактической лимфаденэктомии у всех больных, нуждающихся в тиреоидэктомии, с целью предотвращения рецидива заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 1. С. 37–46.
2. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., и др. Современные диагностические и малоинвазивные технологии в хирургии щитовидной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № S1. С. 101–105.
3. Решетова О.Н., Иванцова А.А., Мокеев А.Г. Тонкоигольная аспирационная биопсия узлового зоба с применением метода жидкостной цитологии: диагностическая значимость, анализ полученных результатов // Вестник медицинского института РЕАВИЗ. 2019. № 3. С. 131–136.
4. Sanabria A., Kowalski L.P., Shah J.P., et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis // Head Neck. 2017. Vol. 40, No. 4. P. 855–866. DOI: 10.1002/hed.25029
5. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., и др. Перспективы использования молекулярно-генетических панелей в дооперационной дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Новости хирургии. 2020. Т. 28, № 3. С. 284–289. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.2.284
6. Tavares C., Coelho M.J., Eloy C., et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features // Endocr Connect. 2018. Vol. 7, No. 1. P. 78–90. DOI: 10.1530/EC-17-0302
7. Vuong H.G., Altibi A.M., Duong U.N., et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma—A meta-analysis // Clin Endocrinol (Oxf). 2017. Vol. 87, No. 5. P. 411–417. DOI: 10.1111/cen.13413
8. Yip L., Sosa J.A. Molecular-Directed Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: Advances in Diagnosis and Treatment // JAMA Surg. 2016. Vol. 151, No. 7. P. 663–670. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0825
9. Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Значимость дооперационного определения экспрессии натрий-йодидного симпортера в выборе объема оперативного вмешательства и прогнозе эффективности радиойодтерапии у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы // Science of Europe. 2021. Т. 2, № 67. С. 62–67. DOI: 10.24412/3162-2364-2021-67-2-62-67
10. Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Galectin-3 в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы // The Scientific Heritage. 2021. Т. 2, № 64. С. 42–46. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-64-2-42-46
11. Симонова М.С., Криволапов Д.С. Роль молекулярно-генетических маркеров в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных фолликулярными неоплазиями и высокодифференцированным раком щитовидной железы // Известия Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S1–3. С. 292–296.
12. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // Thyroid. 2017. Vol. 11, No. 27. P. 1341–1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500

REFERENCES

1. Maistrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid disorders. *Military Medical Journal*. 2018;339(1):37–46. (In Russ.).
2. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, et al. Modern diagnostic and minimally invasive technology in thyroid surgery. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(S1): 101–105. (In Russ.).
3. Reshetova ON, Ivantsova AA, Mokeev AG. Fine-needle aspiration biopsy and liquid-based cytology of the nodular goiter: diagnostic value and analysis of the results. *Bulletin of the Medical University Reaviz*. 2019;(3):131–136. (In Russ.).
4. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2017;40(4):855–866. DOI: 10.1002/hed.25029
5. Lukyanov SA, Sergiyko SV, Titov SE, et al. Prospects of molecular genetic panels use in the preoperative differential diagnosis of nodular lesions of the thyroid gland. *Surgery News*. 2020;28(3): 284–289 (In Russ.) DOI: 10.18484/2305-0047.2020.2.284
6. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect*. 2018;7(1):78–90. DOI: 10.1530/EC-17-0302
7. Vuong HG, Altibi AM, Duong UN, et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5): 411–417. DOI: 10.1111/cen.13413
8. Yip L, Sosa JA. Molecular-Directed Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Surg*. 2016;151(7):663–670. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0825
9. Romashchenko PN, Krivolapov DS, Simonova MS Significance of preoperative determination of the expression of sodium-iodide symporter in the selection of volume surgical intervention and forecast the efficiency of radioiodine therapy in patients with highly differentiated thyroid cancer. *Science of Europe*. 2021;2(67):62–67. (In Russ.). DOI: 10.24412/3162-2364-2021-67-2-62-67
10. Romashchenko PN, Krivolapov DS, Simonova MS Galectin-3 in preoperative diagnostics and selection of surgical tactics in patients with thyroid neoplasms. *The Scientific Heritage*. 2021;2(64):42–46. (In Russ.). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-64-2-42-46
11. Simonova MS, Krivolapov DS. The role of molecular and genetic markers in preoperative diagnosis and choice of surgical tactics in patients with follicular neoplasia and differentiated thyroid cancer. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2021; 40(S1–3):292–296 (In Russ.).
12. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;11(27):1341–1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500

ОБ АВТОРАХ

***Мария Сергеевна Симонова**, клинический ординатор;

e-mail: mariasimonova62@gmail.com;

ORCID: 0000-0002-8359-1875; SPIN-код: 6004-1995

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Андрей Михайлович Иванов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: iamvma@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-8899-7524; SPIN-код: 6971-1744

Денис Сергеевич Криволапов, кандидат медицинских наук; e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;

SPIN-код: 2195-5001

AUTHORS INFO

***Maria S. Simonova**, clinical resident;

e-mail: mariasimonova62@gmail.com;

ORCID: 0000-0002-8359-1875; SPIN code: 6004-1995

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;

SPIN code: 2571-9603

Andrey M. Ivanov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: iamvma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8899-7524;

SPIN code: 6971-1744

Denis S. Krivolapov, candidate of medical Sciences;

e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;

SPIN code: 2195-5001

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author