

© CC BY Коллектив авторов, 2025
УДК [616.441-006.6 : 614.876]-079
<https://doi.org/10.24884/0042-4625-2025-184-4-18-24>

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ РАДИОЙОДРЕЗИСТЕНТНОГО ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Поступила в редакцию 10.02.2025 г.; принята к печати 09.07.2025 г.

Увеличение числа больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с нередким выявлением его радиойодрефрактерных форм требует проведения дооперационной диагностики посредством разработки и применения наиболее эффективных высокотехнологичных методов обследования. Наиболее перспективными из них являются молекулярно-генетические исследования пункционного материала. Проанализированы результаты обследования и хирургического лечения 103 больных высокодифференцированным раком щитовидной железы, предоперационное обследование которых было дополнено определением экспрессии натрий-йодидного симпортера и мутации BRAF V600E. Установлены предельное значение NIS, которое позволяет прогнозировать развитие резистентности рака к послеоперационной терапии радиоактивным йодом, а также его взаимосвязь с BRAF-мутацией с целью определения необходимости расширения объема оперативного вмешательства.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиойодрезистентность, радиойодтерапия, натрий-йодидный симпортер, BRAF-мутация

Для цитирования: Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А., Симонова М. С., Криволапов Д. С. Прогностические возможности дооперационной диагностики радиойодрезистентного высокодифференцированного рака щитовидной железы. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2025;184(4):18–24. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2025-184-4-18-24>.

* **Автор для связи:** Мария Сергеевна Симонова, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: mariasimonova62@gmail.com.

PROGNOSTIC POTENTIAL OF PREOPERATIVE DIAGNOSTICS OF RADIOIODINE-RESISTANT WELL-DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Pavel N. Romashchenko, Nikolay A. Maistrenko, Maria S. Simonova*, Denis S. Krivolapov

Military Medical Academy
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

Received 10.02.2025; accepted 09.07.2025

The increase in the number of patients with well-differentiated thyroid cancer with frequent detection of its radioiodine refractory forms requires preoperative diagnostics through the development and application of the most effective high-tech examination methods, the most promising of which are molecular genetic studies of puncture material. The results of examination and surgical treatment of 103 patients with well-differentiated thyroid cancer were analyzed, the preoperative examination of which was supplemented by determining the expression of the sodium iodide symporter and the BRAF V600E mutation. The limiting value of NIS was established, which allows predicting the development of cancer resistance to postoperative radioactive iodine therapy, as well as its relationship with the BRAF mutation in order to determine the need to expand the scope of surgical intervention.

Keywords: well-differentiated thyroid cancer, radioiodine resistance, radioiodine therapy, sodium iodide symporter, BRAF mutation

For citation: Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Simonova M. S., Krivolapov D. S. Prognostic potential of preoperative diagnostics of radioiodine-resistant well-differentiated thyroid cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2025; 184(4):18–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2025-184-4-18-24>.

* **Corresponding author:** Maria S. Simonova, Military Medical Academy, 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: mariasimonova62@gmail.com.

Введение. За последние 10 лет в России отмечено увеличение случаев первичного выявления рака щитовидной железы (ЩЖ) в 1,3 раза, который в 90–95 % является высокодифференцированным (ВДРЩЖ). Из них около 70–80 % карцином ЩЖ, относящихся к группе низкого риска рецидивирования заболевания (в соответствии с международной системой стратификации рисков), имеют наиболее благоприятный прогноз [1]. Такие больные не требуют проведения радиойодтерапии (РЙТ) и супрессивной гормональной терапии. У другой части больных ВДРЩЖ умеренного и высокого риска рецидивирования показано выполнение радикальной операции с последующей РЙТ, позволяющей ликвидировать остатки тиреоидной ткани и накапливающие радиоактивный йод метастазы опухоли. Однако у 10 % из них такая терапия оказывается неэффективной, что побуждает к поиску диагностических технологий, позволяющих на дооперационном этапе получить дополнительную информацию о биологических свойствах опухоли, прогнозе эффективности хирургического лечения и РЙТ, а также риске рецидивирования онкологического процесса [2–4].

Согласно литературным данным, радиойодрезистентность нередко связана со снижением уровня мембранной экспрессии натрий-йодидного симпортера (NIS) – трансмембранного белка, участвующего в активном транспорте иона йода через мембрану в цитоплазму клетки. Следовательно, затрудняется поступление в клетку и радиоактивной формы йода [5, 6]. Полученные на дооперационном этапе данные о снижении активности NIS требуют более агрессивного подхода при хирургическом лечении больных ВДРЩЖ с выполнением профилактической центральной лимфаденэктомии (ЦЛАЭ) ввиду ожидаемой резистентности к РЙТ [7, 8].

Существуют исследования, доказывающие наличие причинно-следственной связи между генетическими изменениями, связанными с наличием в клетках мутации BRAF V600E, и потерей функциональной экспрессии NIS [9, 10]. Сведения о важной роли данной мутации в канцерогенезе папиллярного РЩЖ позволили прочно закрепиться BRAF-мутации в лечебно-диагностическом алгоритме при ВДРЩЖ, особенно применительно к послеоперационной стратификации риска рецидива и персистенции заболевания, что отражено в российских и зарубежных клинических рекомендациях и протоколах [11, 12]. Факт зависимости степени агрессивности опухолевого процесса и прогноза заболевания от наличия мутации BRAF V600E во многих случаях указывает на необходимость выполнения тиреоидэктомии с профилактической ЦЛАЭ даже при микрокарциномах с целью увеличения безрецидивной выживаемости [13, 14].

В последние годы также проводятся исследования, направленные на разработку альтернатив-

ных терапевтических подходов к лечению радиойодрезистентного РЩЖ, основным механизмом которых является подавление ангиогенеза и пролиферативной активности клеток [15, 16]. Кроме того, изучаются методы восстановления поглощения радиойода клетками ЩЖ и ее опухолей через повышение экспрессии LARP7 и ингибирование сигнального пути sonic hedgehog [17]. Было доказано, что использование селективного низкомолекулярного ингибитора BRAF V600E – PX4032 (Vemurafenib) может частично восстановить экспрессию NIS и захват йодида путем ингибирования онкогенного пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). При этом комбинация PLX4032 и PD98059, прямого ингибитора одного из ключевых сигнальных путей MAPK-MEK/ERK, значительно увеличивала уровень экспрессии NIS и, соответственно, поглощение радиоактивного йода клетками ЩЖ [18, 19]. Применение блокатора внутриклеточных тирозинкиназных путей (RET и BRAF) AZD6244 (Selumetinib) и блокатора рецепторов тромбоцитарного фактора роста альфа PDGFR α (Imatinib) также приводит к восстановлению йод-транспортной функции щитовидной железы путем ингибирования микроРНК гена NIS и стимуляции его экспрессии [20, 21]. Такие исследования обеспечивают теоретическую основу для изучения и применения комбинированной радионуклидной генной терапии в лечении радиойодрезистентных форм ВДРЩЖ.

Поэтому особую актуальность имеют разработка и применение молекулярно-генетических панелей с оценкой уровня мембранной экспрессии NIS и мутации BRAF V600E на дооперационном этапе, которые позволят не только получить дополнительную информацию о прогнозе эффективности планируемого объема операции, но и определить наиболее рациональный вариант лечения больного [22].

Цель исследования – изучить прогностические возможности дооперационной диагностики ВДРЩЖ в выявлении его резистентности к терапии радиоактивным йодом.

Методы и материалы. Основу исследования составили результаты обследования и хирургического лечения 103 больных ВДРЩЖ. Общепринятый комплекс предоперационного обследования был дополнен молекулярно-генетическими исследованиями пункционного материала из образований ЩЖ с определением мембранной экспрессии NIS методом проточной флуориметрии и выявлением мутации V600E гена BRAF методом полимеразной цепной реакции [23].

Применение международной системы стратификации рисков для больных ВДРЩЖ позволило определить показания к проведению РЙТ у 59 (56,7 %) пациентов, отнесенных к группе промежуточного (n=50) и высокого (n=9) риска рецидивирования,

Таблица 1

Характеристика больных ВДРЩЖ в группах эффективности радиойодтерапии (n=103)

Table 1

Characteristics of patients with well-differentiated thyroid cancer in groups of effectiveness of radioiodine therapy (n=103)

Группа больных по эффективности проведенного лечения (абс. значение/%)	Число больных			
	абс.	%	абс.	%
I (44/42,7)	32	43,3	12	41,4
II (43/41,8)	28	37,8	15	51,7
III (16/15,5)	14	18,9	2	6,9

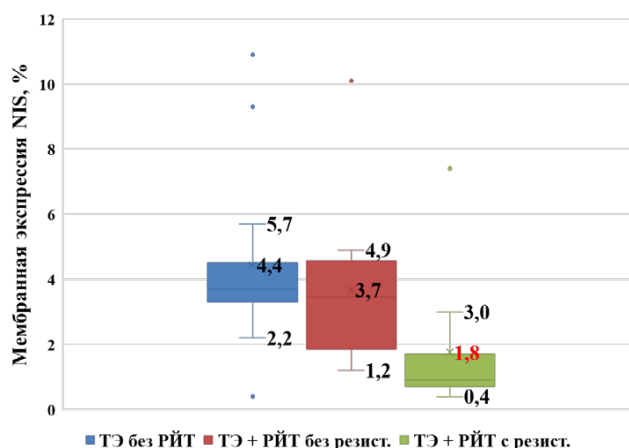


Рис. 1. Результаты исследования уровня экспрессии NIS по группам эффективности РИТ

Fig. 1. Results of the study of the NIS expression level by groups of effectiveness of radioiodine therapy

в то время как у 44 (43,3 %) больных, имеющих низкий риск рецидива, было обоснованно только оперативное лечение. С целью оценки эффективности проведенного хирургического или комбинированного лечения и прогнозирования резистентности к РИТ указанные пациенты были разделены на три группы. В первую группу, контрольную, вошли 44 (42,7 %) больных, которым было выполнено только оперативное вмешательство в объеме тиреоидэктомии с отсутствием показаний к послеоперационной РИТ. Во вторую группу были включены пациенты (n=43, 41,8 %) с проведенной тиреоидэктомией и последующей РИТ. У данной категории больных по данным контрольной сцинтиграфии всего тела отмечалось отсутствие патологического накопления радиофармпрепарата (РФП), а также определяемого уровня тиреоглобулина (ТГ) крови и антител к нему (АТ-ТГ). Третью группу составили пациенты (n=16, 15,5 %) с комбинированным лечением – тиреоидэктомией с последующей РИТ, без патологического накопления РФП, подтвержденного контрольной сцинтиграфией всего тела, но со стойким сохранением уровня ТГ и АТ-ТГ крови, указывающего на возможный биохимический рецидив заболевания (табл. 1).

Оценку экспрессии NIS осуществляли по методике проточной флуоцитометрии при помощи специфичных для данного маркера антител, меченных

FITC (Fluorescein isothiocyanate), с анализом готовых проб на проточном цитометре EPICS XL-MCL с использованием программы System II. Определение мутации V600E гена BRAF проводили по методике аллель-специфичной полимеразной цепной реакции на амплификаторе «ДТпрайм» с последующей визуализацией на аппарате MultiDoc-it и фотофиксацией результата.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA for Windows 7,0. Осуществляли определение числовых характеристик исследуемых данных и традиционных показателей описательной статистики. Достоверность различий переменных в выборках оценивали по t-критериям Стьюдента и Фишера (достоверным считали различие при $p < 0,05$ и $f < 0,05$).

Результаты. В первой группе больных (n=44) уровень мембранной экспрессии NIS варьировал от 0,4 % до 10,9 % и в среднем составил $4,4 \pm 0,9$ %. Среди пациентов второй группы (n=43) с возможным риском прогрессирования ВДРЩЖ, радикальное оперативное вмешательство которых было дополнено послеоперационной РИТ, средний уровень экспрессии NIS статистически не отличался от первой группы и составил $3,7 \pm 1,3$ % ($p < 0,05$). Такие показатели данного маркера позволили успешно провести РИТ, что было подтверждено отсутствием накопления РФП при контрольной сцинтиграфии всего тела с ^{131}I и постепенным снижением уровня ТГ и АТ-ТГ ниже пороговых значений. Только у 1 пациента была отмечена относительно низкая экспрессия NIS – 1,2 %, которая не оказала влияния на результат РИТ. Самое низкое среднее значение экспрессии данного белка – $1,8 \pm 0,7$ % отмечено у пациентов третьей группы (n=16), у которых выявлена резистентность к РИТ, подтвержденная стойким сохранением определяемого уровня ТГ и АТ-ТГ крови. У одного пациента данной группы мембранная экспрессия симпортера составила 7,4 %, что может указывать на нарушение функциональной способности тиреоцитов к захвату радиоактивного йода, не связанного с активностью NIS. Полученные данные потребовали выполнения повторных операций с выполнением

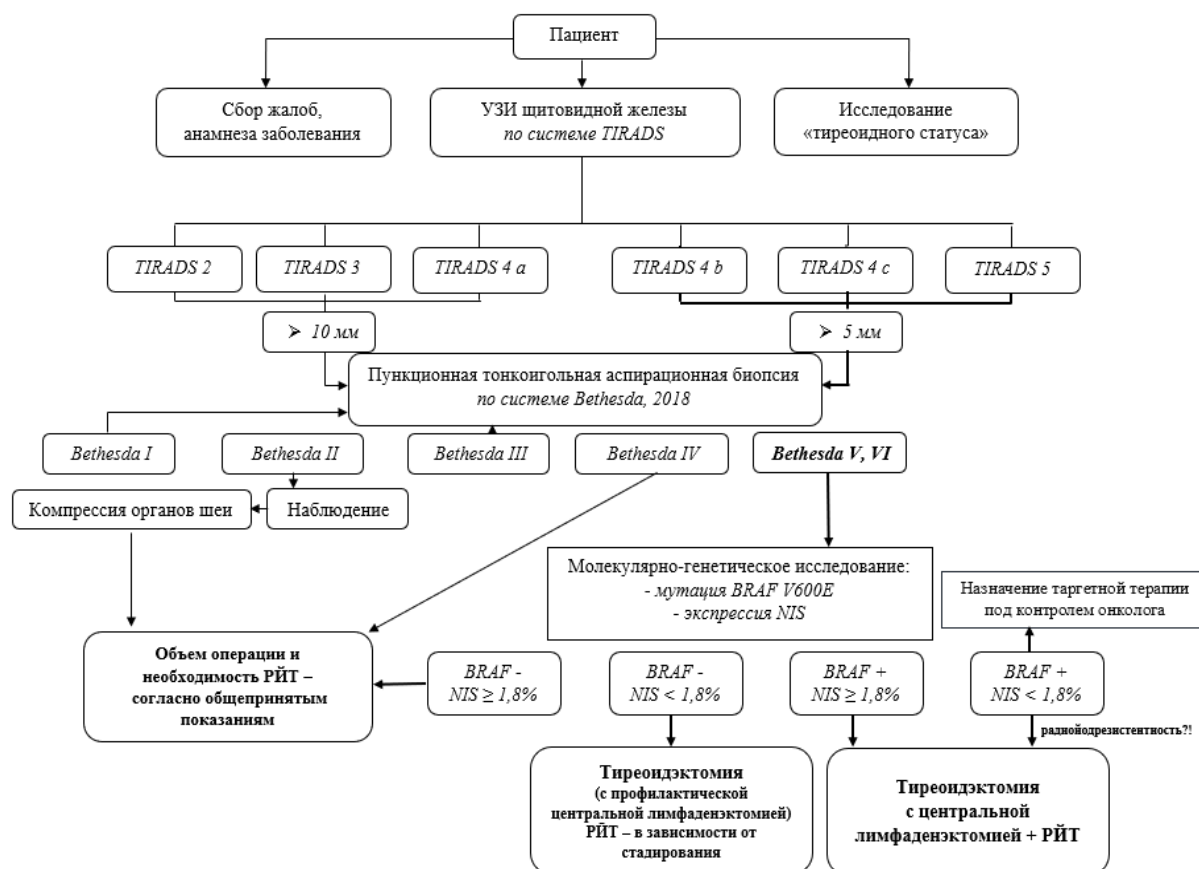


Рис. 2. Модифицированный алгоритм лечебно-диагностической тактики больных ВДРЩЖ с учетом молекулярно-генетических методик

Fig. 2. A modified algorithm of diagnostic and treatment tactics for patients with well-differentiated thyroid cancer, taking into account molecular genetic methods

Таблица 2

Наличие мутации BRAF V600E в группах исследуемых больных (n=103)

Table 2

Presence of the BRAF V600E mutation in the groups of patients (n=103)

Группы больных ВДРЩЖ	Цитологическое заключение ПТАБ	Окончательный гистологический диагноз	Число больных		BRAF-мутация	
			абс.	%	+	–
Низкого риска рецидива (n=44) (контрольная группа)	Bethesda V, VI	Папиллярный рак	41	93,2	–	41
		Фолликулярный рак	3	6,8	–	3
С эффективно проведенной радиойодтерапией (n=43)		Папиллярный рак	41	95,3	14 (34,1 %)	27
		Фолликулярный рак	2	4,7	–	2
С радиойодрезистентностью (n=16)		Папиллярный рак	16	100	10 (62,5 %)	6

центральной или боковой ЛАЭ с последующими курсами высоких доз РЙТ (рис. 1).

Проведенный анализ выявления мутации BRAF V600E показал, что среди 16 пациентов с радиойод-резистентным ВДРЩЖ данная мутация выявлена у 10 (62,5 %) больных папиллярной карциномой ЩЖ, что подтверждает имеющиеся литературные данные о ее влиянии на экспрессию NIS и, как следствие, йод-транспортную функцию ЩЖ [9, 10]. При этом BRAF-мутация исключена у всех пациентов первой группы (n=44), а также у всех больных фолликулярным РЩЖ (n=5) (табл. 2).

С учетом полученных результатов нами был модифицирован лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий прогнозировать на дооперационном этапе возможную резистентность опухолей ЩЖ к РЙТ (рис. 2).

Результаты проведенного исследования позволили установить предельное значение NIS, которое целесообразно использовать как прогностический фактор в развитии резистентности ВДРЩЖ к послеоперационной терапии радиоактивным йодом, а также учитывать его взаимосвязь с BRAF-мутацией с целью определения необходимости расширения

объема оперативного вмешательства до тиреоидэктомии с центральной лимфаденэктомией.

Обсуждение. Согласно современным представлениям, критериями радиойодрезистентных форм ВДРЩЖ являются: наличие опухолевых очагов, не подлежащих оперативному лечению, но визуализируемых по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с 18F-2-дезоксид-Д-глюкозой (18-ФДГ), не накапливающих радиоактивный йод при условии адекватно выполненной РЙТ с последующей сцинтиграфией всего тела; доказанное, согласно системе RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), прогрессирование онкологического процесса более, чем через 12 месяцев на фоне РЙТ активностью не менее 3,7 ГБк при условии успешной абляции остаточной тиреоидной ткани; отсутствие регрессии очагов РЩЖ при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи) [24]. На основании указанных критериев разработан послеоперационный диагностический алгоритм, способствующий своевременному выявлению радиойодрезистентного ВДРЩЖ, который включает оценку уровня ТГ и АТ-ТГ, КТ груди, по показаниям – радиойоддиагностику с выполнением ПЭТ-КТ с 18-ФДГ и остеосцинтиграфией. Данный подход позволяет прогнозировать течение заболевания в послеоперационном периоде и обоснованно подойти к отказу от системной лучевой терапии радиоактивным йодом и поиску иных способов системного лечения [25].

На основании результатов нашего исследования, полученных при изучении уровня экспрессии NIS в клеточном материале образований ЩЖ, установлена возможность использования данного маркера в качестве прогностического для оценки эффективности РЙТ или развития радиойодрезистентности ввиду снижения способности тиреоцитов к захвату йода. Уровень мембранной экспрессии натрий-йодидного симпортера более 1,8 %, определенный методом проточной флуориметрии, позволяет спрогнозировать хороший лечебный эффект от терапии радиоактивным йодом, а менее 1,8 % – ее неэффективность, что определяет показания для выполнения тиреоидэктомии с профилактической ЦЛАЭ ввиду повышенного риска рецидива ВДРЩЖ даже после комбинированного лечения [22]. Изучение взаимосвязи NIS и BRAF V600E позволило установить, что в BRAF-положительных папиллярных карциномах, обладающих более агрессивным течением, экспрессия натрий-йодидного симпортера снижена по сравнению с опухолями без этой мутации, что согласуется с нашими данными и литературными сведениями других исследователей, подтверждающих современные тенденции в диагностике и хирургическом лечении различных опухолей [9, 23, 27].

Применение предложенных молекулярно-генетических методик в лечебно-диагностическом алгоритме больных ВДРЩЖ позволит на дооперационном этапе стратифицировать риск рецидива заболевания с прогнозом радиойодрезистентности и выработать обоснованный подход к определению дальнейшей тактики хирургического или комбинированного лечения.

Заключение. Изучение результатов лечения больных ВДРЩЖ позволило установить пороговый уровень экспрессии NIS для развития радиойодрезистентности на уровне 1,8 %, значения ниже которого могут указывать на неэффективность послеоперационной РЙТ, что определяет целесообразность выполнения радикальной тиреоидэктомии ввиду повышенного риска рецидива даже после комбинированного лечения. Подтверждена возможность использования BRAF-мутации в качестве дополнительного прогностического маркера чувствительности опухоли к РЙТ. Такой комплексный лечебно-диагностический подход у больных радиойодрезистентными формами ВДРЩЖ позволяет снизить риск рецидива заболевания и избежать повторных хирургических вмешательств.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев П. О., Байдак А. Г. Междисциплинарный банк данных в онкоэндокринологии: радиойодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы. Digital Diagnostics. 2022. Т. 3, № 1. С. 86–93. <https://doi.org/10.17816/DD104745>.
2. Pacini F., Fuhrer D., Elisei R. et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? Eur Thyroid J. 2022. Vol. 11, № 1. P. e210046. <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0046>.
3. Ромашенко П. Н. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению хромаффинных опухолей: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 333 с.
4. Самохвалова Н. А., Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н. Программный подход к лечению вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2013. Т. 172, № 2. С. 43–46. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046>.
5. Джикия Е. Л., Авилон О. Н., Киселева Я. Ю. и др. Na⁺/I⁻ симпортер (NIS): структура, функции, экспрессия в норме и опухолях. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2018. Т. 18, № 1. С. 1–21.

6. Cazarin J., Dupuy C., Pires de Carvalho D. Redox Homeostasis in Thyroid Cancer: Implications in Na⁺/I⁻ Symporter (NIS) Regulation. *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, № 11. P. 6129. <https://doi.org/10.3390/ijms23116129>.
7. Ravera S., Reyna-Neyra A., Ferrandino G. et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol.* 2017. Vol. 79. P. 261–289. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034125>.
8. 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, № 1. P. 78–90. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0302>.
9. Dong H., Shen W. Z., Yan Y. J. et al. Effects of BRAF(V600E) mutation on Na⁺/I⁻ symporter expression in papillary thyroid carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2016. Vol. 36, № 1. P. 77–81. <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1545-3>.
10. Liu J., Liu Y., Lin Y., Liang J. Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019. Vol. 34, № 3. P. 215–225. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.215>.
11. 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.* 2016. Vol. 26, № 1. P. 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
12. Paschke R., Cantara S., Crescenzi A. et al. Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur Thyroid J.* 2017. Vol. 6, № 3. P. 115–129. <https://doi.org/10.1159/000468519>.
13. Scheffel R. S., Dora J. M., Maia A. L. BRAF mutations in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2022. Vol. 34, № 1. P. 9–18. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000797>.
14. Борискова М. Е., Фарафонова У. В., Панкова П. А. и др. Оптимизация хирургической тактики лечения BRAF-положительного папиллярного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018. Т. 14, № 1. С. 25–33. <https://doi.org/10.14341/ket9424>.
15. Румянцев П. О., Бородавина Е. В., Кутукова С. И., Васильева Е. В. Персонализированная терапия левотирином прогрессирующего радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы в реальной клинической практике. Опухоли головы и шеи. 2021. Т. 11, № 3. С. 47–55. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55>.
16. Oh J. M., Ahn B. C. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics.* 2021. Vol. 11, № 13. P. 6251–6277. <https://doi.org/10.7150/thn57689>.
17. Sui X., Sui Y., Wang Y. LARP7 in papillary thyroid carcinoma induces NIS expression through suppression of the SHH signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2018. Vol. 17, № 6. P. 7521–7528. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8856>.
18. Tchekmedyian V., Dunn L., Sherman E. et al. Enhancing Radioiodine Incorporation in BRAF-Mutant, Radioiodine-Refractory Thyroid Cancers with Vemurafenib and the Anti-ErbB3 Monoclonal Antibody CDX-3379: Results of a Pilot Clinical Trial. *Thyroid.* 2022. Vol. 32, № 3. P. 273–282. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0565>.
19. Zhang H., Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and BRAF V600E with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in BRAF mutated papillary thyroid cancer cells. *Thyroid Res.* 2018. Vol. 11. P. 13. <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0057-6>.
20. Wächter S., Wunderlich A., Greene B. H. et al. Selumetinib Activity in Thyroid Cancer Cells: Modulation of Sodium Iodide Symporter and Associated miRNAs. *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 19, № 7. P. 2077. <https://doi.org/10.3390/ijms19072077>.
21. Lu J., Zhang J., Wang M. et al. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of tyrosine kinase inhibitors in treating patients with different types of thyroid cancer: how to choose drugs appropriately? *Curr Opin Oncol.* 2023. Vol. 35, № 2. P. 132–144. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000924>.
22. Ромашченко 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. *Sciences of Europe.* 2021. № 67-2. С. 62–67. <https://doi.org/10.24412/3162-2364-2021-67-2-62-67>.
23. Ромашченко П. Н., Майстренко Н. А., Криволапов Д. С., Симонова М. С. Молекулярно-генетические исследования в хирургии щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2021. Т. 24, № 2. С. 118–126. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-2-118-126>.
24. Мудунов А. М., Румянцев П. О., Подвязников С. О. и др. Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи. 2015. Т. 5, № 3. С. 59–63.
25. Румянцев П. О., Фомин Д. К., Румянцева У. В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи. 2014. № 3. С. 4–9. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9>.
26. Ромашченко П. Н. Обоснование доступов при эндовидеохирургических вмешательствах на надпочечниках (клинико-анатомическое исследование): дис. канд. мед. наук. СПб, 2000. 161 с.

REFERENCES

1. Rumiantsev P. O., Baidak A. G. Interdisciplinary databank in oncoendocrinology: radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Digital Diagnostics.* 2022;3(1):86–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/DD104745>.
2. Pacini F., Fuhrer D., Elisei R. et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210046. <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0046>.
3. Romashchenko P. N. Modern approaches to diagnostics and surgical treatment of chromaffin tumors: Dis. ... Dr. of Sci. (Med.). St. Petersburg, 2007. 333 p. (In Russ.).
4. Samohvalova N. A., Maystrenko N. A., Romashchenko P. N. Programmed approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2013;172(2):043–046. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046>.
5. Dzhihiya E. L., Avilov O. N., Kiseleva Ya. Yu. et al. Sodium/iodide symporter (NIS): structure, function and role in thyroid diseases. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2018;18(1):1–21. (In Russ.).
6. Cazarin J., Dupuy C., Pires de Carvalho D. Redox Homeostasis in Thyroid Cancer: Implications in Na⁺/I⁻ Symporter (NIS) Regulation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6129. <https://doi.org/10.3390/ijms23116129>.
7. Ravera S., Reyna-Neyra A., Ferrandino G. et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:261–289. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034125>.
8. Tavares C., Coelho M. J., Eloy C. et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect.* 2018;7(1):78–90. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0302>.
9. Dong H., Shen W. Z., Yan Y. J. et al. Effects of BRAF(V600E) mutation on Na⁺/I⁻ symporter expression in papillary thyroid carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2016;36(1):77–81. <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1545-3>.
10. Liu J., Liu Y., Lin Y., Liang J. Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34(3):215–225. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.215>.
11. 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.* 2016;26(1):1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
12. Paschke R., Cantara S., Crescenzi A. et al. Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur Thyroid J.* 2017;6(3):115–129. <https://doi.org/10.1159/000468519>.
13. Scheffel R. S., Dora J. M., Maia A. L. BRAF mutations in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2022;34(1):9–18. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000797>.
14. Boriskova M. E., Farafonova U. V., Pankova P. A. et al. Surgical tactics optimization for treatment of BRAF positive papillary thyroid cancer.

- Clinical and experimental thyroidology. 2018;14(1):25–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ket9424>.
15. Rumyantsev P. O., Borodavina E. V., Kutukova S. I., Vasilyeva E. B. Personalized therapy with lenvatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021;11(3):47–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55>.
 16. Oh J. M., Ahn B. C. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics*. 2021;11(13):6251–6277. <https://doi.org/10.7150/th057689>.
 17. Sui X., Sui Y., Wang Y. LARP7 in papillary thyroid carcinoma induces NIS expression through suppression of the SHH signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(6):7521–7528. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8856>.
 18. Tchekmedyan V., Dunn L., Sherman E. et al. Enhancing Radioiodine Incorporation in BRAF-Mutant, Radioiodine-Refractory Thyroid Cancers with Vemurafenib and the Anti-ErbB3 Monoclonal Antibody CDX-3379: Results of a Pilot Clinical Trial. *Thyroid*. 2022;32(3):273–282. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0565>.
 19. Zhang H., Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and BRAF V600E with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in BRAF mutated papillary thyroid cancer cells. *Thyroid Res*. 2018;11:13. <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0057-6>.
 20. Wächter S., Wunderlich A., Greene B. H. et al. Selumetinib Activity in Thyroid Cancer Cells: Modulation of Sodium Iodide Symporter and Associated miRNAs. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2077. <https://doi.org/10.3390/ijms19072077>.
 21. Lu J., Zhang J., Wang M. et al. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of tyrosine kinase inhibitors in treating patients with different types of thyroid cancer: how to choose drugs appropriately? *Curr Opin Oncol*. 2023;35(2):132–144. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000924>.
 22. Romashchenko P. N., Krivolapov D. S., Simonova M. S. 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. *Sciences of Europe*. 2021;67-2:62–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/3162-2364-2021-67-2-62-67>.
 23. Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Krivolapov D. S., Simonova M. S. Molecular-genetic testing in thyroid surgery. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2021;24(2):118–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-2-118-126>.
 24. Mudunov A. M., Rumyantsev P. O., Podvyaznikov S. O. et al. Rezolyuciya po itogam E'kspertnogo soveta «Sovremennyye podkhody k lecheniyu differencirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy», rezistentnogo k terapii radioaktivny'm jodom. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2015;5(3):59–63. (In Russ.).
 25. Rumyantsev P. O., Fomin D. K., Rumyantseva U. V. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2014;(3):4–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9>.
 26. Romashchenko P. N. Obosnovanie dostupov pri e'ndovideoxirurgicheskix vmeshatel'stvax na nadpocheknikax (kliniko-anatomicheskoe issledovanie): Dis. ... Cand. of Sci. (Med.). 2000. 161 p. (In Russ.).

Информация об авторах:

Ромашенко Павел Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры и клиники факультетской хирургии имени С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8918-1730, SPIN-код: 3850-1792; **Майстренко Николай Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры факультетской хирургии имени С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1405-7660, SPIN-код: 2571-9603; **Симонова Мария Сергеевна**, кандидат медицинских наук, врач-хирург кафедры и клиники факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8359-1875, SPIN-код: 6004-1995; **Криволапов Денис Сергеевич**, кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры факультетской хирургии имени С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9499-2164, SPIN-код: 2195-5001.

Information about authors:

Romashchenko Pavel N., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the S. P. Fedorov Department and Clinic of Faculty Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8918-1730, SPIN: 3850-1792; **Maistrenko Nicolay A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Professor of the S. P. Fedorov Department and Clinic of Faculty Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1405-7660, SPIN: 2571-9603; **Simonova Maria S.**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the S. P. Fedorov Department and Clinic of Faculty Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8359-1875, SPIN: 6004-1995; **Krivolapov Denis S.**, Cand. of Sci. (Med.), Teacher of the S. P. Fedorov Department and Clinic of Faculty Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9499-2164, SPIN: 2195-5001.