

## Оригинальные исследования

## Прогнозирование течения высокодифференцированного рака щитовидной железы на основании дооперационного определения уровня экспрессии натрий-йодного симпортера

*Борискова М.Е.<sup>1</sup>, Семенов Д.Ю.<sup>1</sup>, Фарафонова У.В.<sup>1</sup>,  
Колоскова Л.Е.<sup>2</sup>, Панкова П.А.<sup>1</sup>, Смолина Е.Н.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ООО «МедЛабСПб», Санкт-Петербурге

В настоящее время большой интерес представляет прогнозирование течения рака, в частности рака щитовидной железы, с целью определения оптимальной тактики лечения.

**Цель.** Исследование возможности использования дооперационного определения уровня мембранной экспрессии натрий-йодного симпортера (НИС) методом проточной флюориметрии (ПФЦ) в материале тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в качестве маркера неблагоприятного прогноза течения высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ).

**Материал и методы.** Исследование носило проспективный характер. Был исследован уровень экспрессии НИС в материале ТАБ у 43 больных с ВДРЩЖ, находившихся на лечении в клинике общей хирургии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2009 по 2010 г. Уровень экспрессии НИС оценивался количественно методом ПФЦ. По результатам планового гистологического исследования у 28 пациентов определены показания к проведению радиойодтерапии (РЙТ). В срок наблюдения до 48 мес рецидив заболевания был диагностирован в 10 случаях. Все рецидивы носили локальный характер. Ни в одном случае у пациентов из группы без РЙТ не возникло рецидива заболевания.

**Результаты.** ПФЦ-метод определения уровня экспрессии НИС в материале ТАБ технически возможен, а получаемые значения сопоставимы с результатами иммуногистохимического исследования экспрессии НИС. При изучении уровня экспрессии НИС на клеточной мембране при ВДРЩЖ среднее значение в группе пациентов без РЙТ и рецидива заболевания не превышает 6,5%, а максимальное доходит до 11,6%. Наименьший средний уровень экспрессии НИС наблюдался в группе больных с рецидивом заболевания после РЙТ ( $p = 0,00083$ ) и не превышал 1%. Проведенное исследование показало, что критичным для развития рецидива после РЙТ явилось снижение уровня экспрессии НИС до 1%. То есть при выявлении уровня НИС менее 1% возможно отнести пациента к группе высокого риска и использовать более агрессивную хирургическую тактику с целью уменьшения риска рецидива заболевания.

**Выводы.** ПФЦ-метод определения уровня экспрессии НИС при ВДРЩЖ возможно использовать на дооперационном этапе в материале ТАБ. При выявлении уровня экспрессии НИС менее 1% следует относить больного в группу высокого риска и рекомендовать для этой группы пациентов выполнение тиреоидэктомии и центральной лимфодиссекции.

**Ключевые слова:** натрий-йодный симпортер, проточная флюориметрия, высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия.

## Impact of preoperative detection of sodium-iodide symporter expression level on differentiated thyroid cancer (DTC) prognosis

*Boriskova M.E.<sup>1</sup>, Semenov D.Y.<sup>1</sup>, Farafonova U.V.<sup>1</sup>,  
Koloskova L.E.<sup>2</sup>, Pankova P.A.<sup>1</sup>, Smolina E.N.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> MedLabSPb Ltd., St. Petersburg, Russian Federation

Nowadays it is of utmost importance to forecast a cancer progression, in particular, thyroid cancer in order to make a decision about the optimal treatment tactics.

**Aim.** To evaluate the possibility of preoperative detection of membrane located NIS expression level by flow cytometry (FC) method in fine needle aspiration biopsy (FNAB) material as a marker of unfavourable prognosis of DTC.

**Materials and methods.** The research was of prospective character. 43 patients with DTC who underwent medical treatment in general surgery department of St. Petersburg State Medical University named after Pavlov in the period 2009–2010 were enrolled in the study. Level of NIS expression in FNAB material analysed preoperatively and expression was accessed quantitatively by FC method. According to the results of routine histology examination:

28 patients needed radioiodine ablation (RIA). During 48 months of observation recurrences were detected in 10 cases. All recurrences were of local character. Not a single patient from the group without RIA had recurrence.

**Results.** FC method of NIS detection in FNAB material is technically possible and the results obtained are in line with immunohistochemical method. When studying the level of membrane located NIS expression in DTC it was found that the mean level in the group without RIA and disease recurrence is 6.5% with maximum up to 11.6%. The lowest mean level of NIS expression was in patients group with recurrence of DTC after RIA ( $p = 0.00083$ ). We proved that crucial for recurrence of DTC after RIA were decreased level of membrane located NIS expression less than 1%. That means that when NIS level is detected to be less than 1% a patient can be considered to belong to a high-risk group and more aggressive surgical tactics must be used to decrease the risk of recurrence.

**Conclusion.** It is possible to use FC method of detecting NIS expression level on preoperative stage in FNAB material. If it is detected that NIS expression level is lower than 1%, these patients belong to high-risk group and for this group thyroidectomy and central compartment lymph node dissection are recommended.

**Key words:** sodium-iodide symporter, differentiated thyroid cancer,  $^{131}\text{I}$  radioablation, recurrence.

В последние годы в литературе появились данные об исследовании белка, ответственного за перенос йонов йода в клетках щитовидной железы, — натрий-йодного симпортера (НИС). Интерес к изучению этого белка связан с его функциональными особенностями, а именно — способностью к переносу через клеточную мембрану йода. В норме в организме этот белок локализуется в тиреоцитах и клетках лактирующей молочной железы. Уникальность локализации и функций этого белка вызывает интерес у ученых в связи с возможностью его использования в онкологии. В частности, активно исследуются его возможности в лечении радиоактивным йодом рака щитовидной железы. В случае высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) диагностика рецидива или лечение локорегионарных или отдаленных метастазов с использованием радиоактивного йода осуществимы в связи с возможностью опухоли аккумулировать внутри клетки радиофармпрепарат (РФП). Эффективность радиойодтерапии (РЙТ) зависит от эффективной дозы РФП внутри клетки, что возможно лишь при сохранении функции НИС опухолевой ткани. Однако следует отметить, что при развитии опухолевого процесса и дедифференцировке опухолевой ткани большинство биохимических характеристик нормальной фолликулярной клетки теряются. Известно, что до 10% всех высокодифференцированных раков щитовидной железы в процессе дедифференцировки теряют способность накапливать радиоактивный йод внутри клетки, что делает невозможным выполнение радиойодобласти. Однако выделить эту группу пациентов на дооперационном этапе не представляется возможным.

В настоящее время большой интерес представляет прогнозирование течения рака, в частности рака щитовидной железы. В литературе нам удалось найти лишь одну статью М.Р. Castro и соавт. (2001) [1], в которой авторы выявили связь развития радиойод-резистентных форм ВДРЩЖ со снижением уровня экспрессии НИС в первичной опухоли. То есть

предпринята попытка выявить прогностический потенциал уровня экспрессии НИС и клинического течения ВДРЩЖ. Интересным патологоанатомическим исследованием является статья, опубликованная в 2009 г. О.О. Бондаренко и соавт. в журнале “Морфология”. В ней авторы выявили интересную тенденцию: нарушение иммуноэкспрессии НИС во всех опухолях щитовидной железы (от сверхэкспрессии и отсутствия мембранной экспрессии в дифференцированных карциномах до слабой, или фактически отсутствующей, в низкодифференцированных раках и Гюртле-клеточных опухолях) [2]. Можно предположить, что существует перспектива применения НИС как прогностического маркера. Однако ни одной работы, в которой описывалось бы влияние уровня экспрессии НИС на риск рецидива ВДРЩЖ после выполнения РЙТ, нами в современной литературе найдено не было. Данная гипотеза легла в основу проведенного нами ретроспективного исследования о прогностическом значении экспрессии НИС для ВДРЩЖ, опубликованного в 2015 г. [3]. Было выявлено, что способность тиреоцитов к захвату йода определяется уровнем только мембранной экспрессии НИС. Показано, что данный уровень при раке щитовидной железы ниже, чем в нормальной ткани щитовидной железы. А также наиболее интересным клиническим выводом является обнаруженная статистически значимая зависимость между уровнем экспрессии НИС и течением ВДРЩЖ, в том числе после выполнения РЙТ. И наиболее значимым является снижение уровня экспрессии менее 1%. То есть определение уровня снижения экспрессии НИС может быть использовано в качестве прогностического маркера рецидива после проведения РЙТ. Полученные на ретроспективном этапе данные легли в основу проспективного исследования. В связи с необходимостью дооперационного определения пациентов группы высокого риска рецидива заболевания с целью определения оптимального алгоритма хирургического и послеоперационного ведения необходим метод дооперационного определения уров-

**Таблица 1.** Распределение по возрасту и полу больных с исследованием мутации BRAF V600E и экспрессии НИС в материале ТАБ

Пол	Возраст, лет					Всего
	моложе 25	25–40	41–55	56–65	старше 65	
Женский	5	7	11	8	7	38
Мужской	–	–	3	–	2	5
	5 (11,6%)	7 (16,3%)	14 (32,6%)	8 (18,6%)	9 (20,9%)	43 (100%)

ния экспрессии НИС. А полученные на ретроспективном этапе данные нуждаются в проспективном подтверждении.

### Цель

Исследовать возможности использования дооперационного определения уровня мембранной экспрессии НИС методом проточной флюориметрии (ПФЦ) в материале тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в качестве маркера неблагоприятного прогноза течения ВДРЩЖ.

### Материал и методы

Исследование носило проспективный характер. Был исследован уровень экспрессии НИС в материале ТАБ у 43 больных с ВДРЩЖ, проходивших лечение в клинике общей хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с 2009 по 2011 г. Уровень экспрессии НИС оценивался количественно предложенным нами методом ПФЦ. Следует отметить, что методика проточного флюориметрического определения вошла в полученный по результатам данного исследования патент “Способ дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы” [4]. Средний возраст пациентов составил  $47,4 \pm 13,9$  года; соотношение мужчин и женщин – 1 : 7 соответственно (табл. 1).

До операции всем пациентам была выполнена ТАБ под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) с последующим цитологическим исследованием аспирата. Забор материала для ПФЦ-анализа проводился на дооперационном этапе при выполнении ТАБ узловых образований щитовидной железы под ультразвуковым контролем. На начальном этапе работы при отработке методики материал забирался дооперационно при ТАБ и интраоперационно. Результаты иммуногистохимического (ИГХ) и ПФЦ методов определения экспрессии НИС сравнивались, получены одинаковые результаты, что позволило полностью перейти на дооперационный забор материала.

Пунктат, полученный при ТАБ, подвергался цитологическому исследованию (с целью подтвержде-

ния наличия опухолевых клеток в пунктате), а смывы из иглы были использованы для выполнения иммуноцитометрического исследования. Далее материал для проточной цитометрии помещался в консервирующий раствор (фосфатный буфер и антикоагулянт) и хранился при температуре  $-18-20$  °С до момента исследования, но не более 10 дней. При ПФЦ-анализе на первом этапе суспензия клеток образцов ТАБ обрабатывалась неконъюгированными антителами к НИС (Santa Cruz Biotechnology, Inc.), после инкубации при температуре  $+4$  °С образцы отмывались фосфатно-солевым буфером (Santa Cruz Biotechnology, Inc.).

На втором этапе образцы обрабатывались антителами, меченными FITC (Santa Cruz Biotechnology, Inc.). После инкубации при температуре  $+4$  °С образцы обрабатывались нормальной сывороткой (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) и отмывались фосфатно-солевым буфером (Santa Cruz Biotechnology, Inc.).

На третьем этапе образцы обрабатывались прямыми мечеными PE антителами к CD-45 (Beckman Coulter).

Анализ готовых проб проводился с помощью программы System II (Beckman Coulter) по разработанному протоколу для оценки событий по двум каналам: FL-1 для событий FITC-положительных и FL-2 для положительных по PE. Экспрессия НИС оценивалась в области определения CD45-клеток.

Окончательная верификация диагноза, стадирование процесса и определение показаний к РИТ проводились по данным окончательного планового гистологического исследования.

Все пациенты были оперированы. Хирургическая тактика основывалась на клинических рекомендациях согласительной комиссии по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы 2008 г.

Объем и характер выполненных оперативных вмешательств представлены в табл. 2.

По результатам планового гистологического исследования у 28 пациентов определены показания к проведению РИТ. В срок наблюдения до 48 мес рецидив заболевания был диагностирован в 10 случаях. Ни в одном случае у пациентов из группы без РИТ не возникло рецидива заболевания (табл. 3).

**Таблица 2.** Распределение больных в группе проспективного исследования в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид операции	Количество пациентов, чел.
Тиреоидэктомия с биопсией центральной клетчатки шеи	12
Тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией	18
Тиреоидэктомия с центральной и боковой шейной лимфодиссекцией	12
Тиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией с двух сторон	1
Всего	43

**Таблица 3.** Распределение пациентов по группам на основании течения заболевания и необходимости в послеоперационной РИТ

	Пациенты без РИТ	Пациенты с РИТ без рецидива	Пациенты с РИТ и рецидивом
Количество пациентов	15 (34,9%)	18 (41,7%)	10 (23,4%)

Во всех 10 случаях рецидив носил локорегионарный характер. Все пациенты были повторно оперированы. Исследованию также подвергался материал ТАБ из области рецидива заболевания.

### Результаты и их обсуждение

Проведенное ранее ретроспективное исследование показало, что НИС является чувствительным маркером способности клеток к захвату радиоiodа. Результатом анализа внутриклеточного распределения НИС стал вывод о том, что мембранная экспрессия белка отражает функциональную активность, а именно – способность к захвату ионов йода. Соответственно задачей проспективного этапа стал поиск метода определения мембранной экспрессии НИС в материале ТАБ на дооперационном этапе. В связи с этим нами была использована методика ПФЦ, которая позволяет определять белок, локализующийся на мембране, в то время как внутриклеточно локализованный белок, который является

**Таблица 4.** Характеристика экспрессии НИС у пациентов после оперативного вмешательства и без выявленного рецидива заболевания в срок наблюдения до 48 мес

Уровень экспрессии НИС	Всего
Менее 2%	5
Более 2%	7
Более 6%	3
Всего	15

**Таблица 5.** Характеристика экспрессии НИС у пациентов без рецидива заболевания в срок наблюдения до 48 мес после оперативного вмешательства и РИТ

Уровень экспрессии НИС	Всего
Менее 2%	10
Более 2%	3
Более 6%	5
Всего	18

функционально неактивным, не определяется. В литературе мы не нашли описания использования ПФЦ для выявления экспрессии НИС в материале ТАБ. В связи с этим нами была отработана методика определения НИС в материале ТАБ при ВДРЩЖ методом ПФЦ. Полученные данные были проанализированы для определения прогностической ценности НИС при ВДРЩЖ.

В целом уровень экспрессии НИС, определенный методом ПФЦ в материале ТАБ, соответствовал данным, которые были получены при ретроспективном ИГХ-исследовании. При изучении экспрессии НИС в дооперационном материале высококодифференцированного рака мы также получили снижение мембранной экспрессии НИС. Однако изучаемая когорта пациентов была разнородна по уровню экспрессии НИС, что также соответствовало данным, полученным на первом этапе нашей работы. Так, уровень экспрессии колебался от 0 до 11,6%. Для изучения корреляции уровня экспрессии НИС в первичной опухоли с риском рецидива заболевания проведен анализ среднего значения уровня экспрессии НИС по группам.

В первой группе пациентов (15 больных, чей объем лечения ограничился только оперативным вмешательством) уровень экспрессии НИС был максимальным и доходил до 11,6%, средний же уровень экспрессии составил 6,2% (табл. 4).

Во второй группе больных (18 пациентов без рецидива заболевания в срок наблюдения до 48 мес после оперативного вмешательства и РИТ) средний уровень экспрессии НИС первичной опухоли составил 4,9% (табл. 5).

Наибольший интерес представляет третья группа больных – 10 пациентов с рецидивом заболевания после РИТ и оперативного вмешательства в срок наблюдения до 48 мес. При оценке уровня экспрессии НИС первичной опухоли выявлено значительное

снижение уровня экспрессии НИС в среднем до 1% по данным ПФЦ-исследования (табл. 6).

Как видно из табл. 6, 60% пациентов с рецидивом заболевания имели уровень экспрессии НИС менее 1%.

Таким образом, наименьший средний уровень экспрессии НИС наблюдался в группе больных с рецидивом заболевания после РЙТ ( $p = 0,0028$ ) и критичным для развития рецидива явилось снижение уровня экспрессии НИС до 1% и ниже. Так, в первой группе больных, где не было рецидива и показаний к РЙТ (стадия заболевания T1-2N0M0), уровень экспрессии НИС был максимальный и равнялся 6,2%. Во второй группе, где были показания к РЙТ, но рецидива не последовало (стадия T1-4N0-1M0), уровень экспрессии НИС был ниже, но не достигал критического значения 1% и ниже. В третьей группе пациентов с рецидивом после РЙТ уровень экспрессии НИС был достоверно самый низкий и в среднем не превышал 1%.

Проведенное исследование позволяет утверждать, что чем ниже экспрессия НИС, тем более агрессивное поведение опухоли, что может свидетельствовать о дедифференцировке со снижением способности к захвату йода.

При анализе влияния уровня экспрессии НИС на безрецидивную выживаемость у пациентов с ВДРЩЖ было показано, что длительность безрецидивной вы-

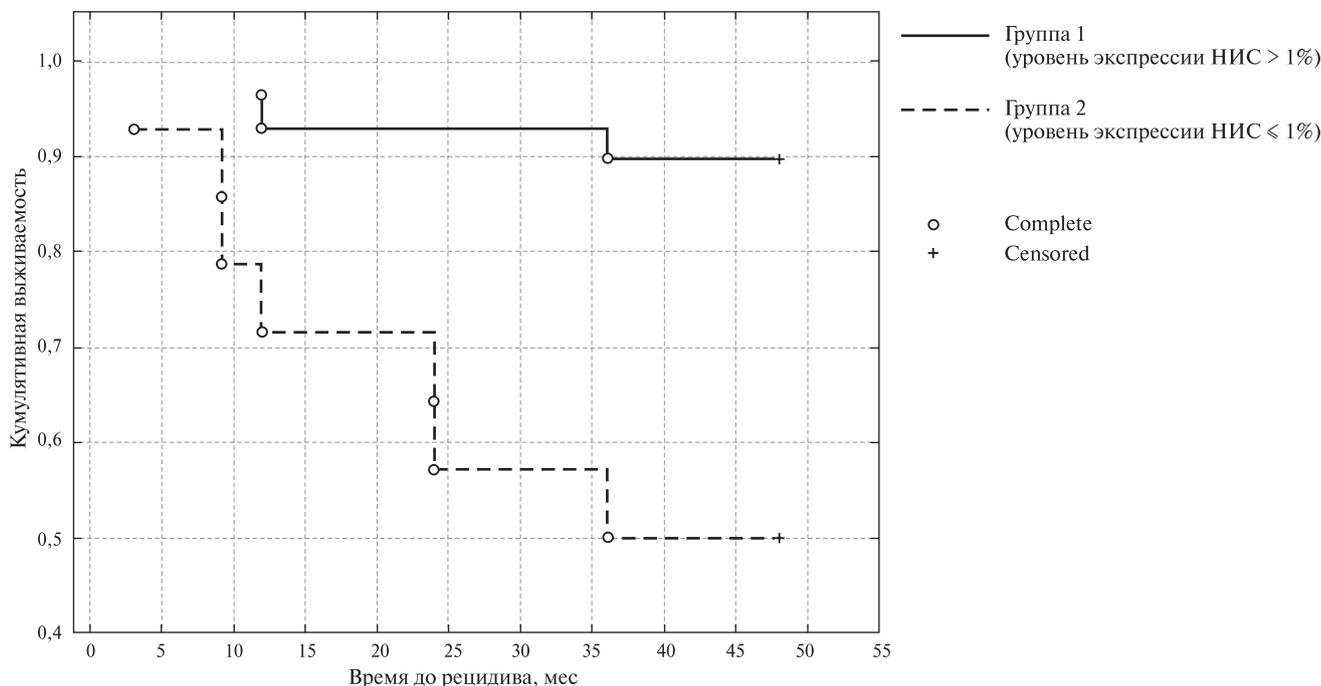
**Таблица 6.** Характеристика экспрессии НИС у пациентов с рецидивом заболевания в срок наблюдения до 48 мес после оперативного вмешательства и РЙТ

Уровень экспрессии НИС	Всего
Менее 1%	6
Более 1%	3
Более 2%	1
Всего	10

живаемости достоверно ниже у пациентов с уровнем экспрессии НИС 1% и менее ( $p = 0,00392$ ).

При построении кривых дожития Каплана – Мейера видно, что период безрецидивного выживания пациентов с уровнем экспрессии НИС менее 1% достоверно ниже (рисунок).

Таким образом, при проспективном анализе влияния уровня экспрессии НИС на безрецидивную выживаемость в группе больных с уровнем экспрессии НИС более 1% рецидив заболевания развился лишь в 10% случаев, тогда как в группе больных с уровнем экспрессии НИС менее 1% частота рецидивов достигла 50%. Следует отметить, что все пациенты с рецидивами заболевания прошли терапию радиоактивным йодом. Таким образом, получается, что в каждом втором случае при уровне экспрессии менее 1% в первичной опухоли в срок до 48 мес мы можем ожидать рецидива/прогрессирования заболевания после выполнения РЙТ.



Кривые безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от уровня экспрессии НИС ( $p = 0,00392$ ).

Таким образом, можно предположить, что рецидив в группе больных после РЙТ с уровнем экспрессии НИС менее 1% связан со сниженной чувствительностью опухоли к радиоактивному йоду.

Следовательно, при выявлении на дооперационном этапе уровня экспрессии НИС менее 1% мы можем предположить нечувствительность опухоли к РЙТ при ее необходимости. Как правило, окончательное стадирование по TNM происходит по результатам планового гистологического исследования и соответственно показания для РЙТ будут определены в послеоперационном периоде. В случае низкой экспрессии НИС проведение лечения радиоактивным йодом будет неэффективным и может потребовать повторного оперативного вмешательства, сопряженного с повышенным риском осложнений. Соответственно в случае рецидива или прогрессирования у данной группы больных опухоль будет резистентна к радиоiodу и хирургический метод лечения будет единственно доступным. Таким образом, с целью предотвращения рецидива и/или персистенции ВДРЩЖ при выявлении на дооперационном этапе снижения уровня экспрессии НИС в первичной опухоли менее 1% целесообразно выполнение профилактической центральной шейной лимфодиссекции. Однако следует отметить небольшое количество наблюдений, что требует дальнейших исследований.

## Выводы

1. Для дооперационного определения экспрессии НИС в материале ТАБ возможно использование метода ПФЦ.

2. Определение экспрессии НИС менее 1% у пациентов с ВДРЩЖ может быть использовано в качестве дополнительного критерия включения в группу высокого риска.

3. Пациентам группы высокого риска показано выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией.

**Борискова Марина Евгеньевна** — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, заведующая онкологическим отделением №3 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия. **Семенов Дмитрий Юрьевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия. **Фарафонова Ульяна Валентиновна** — аспирант кафедры общей хирургии, врач-хирург онкологического отделения №3 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия. **Колоскова Людмила Евгеньевна** — врач клинической лабораторной диагностики ООО “МедЛаб”. **Панкова Полина Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова. **Смолина Екатерина Николаевна** — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова.

Для корреспонденции: Фарафонова Ульяна Валентиновна — Medici@yandex.ru

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено на деньги гранта “Участник молодежного научно-инновационного конкурса” (“УМНИК”), ФГБУ “Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере”. Других явных и потенциальных конфликтов в отношении данной статьи у авторов нет.

## Список литературы

1. Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, et al. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: Correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5627-5632. doi: 10.1210/jcem.86.11.8048.
2. Бондаренко О.О., Шпонка И.С., Шпонка В.И. Экспрессия Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-симпортера в новообразованиях щитовидной железы: иммуногистохимическое исследование. // *Морфология*. — 2009. — Т. 3. — №1 — С. 28–31. [Bondarenko OO, Shponka IS, Shponka VI. Ekspressiya Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-simportera v novoobrazovaniyakh shchitovidnoi zhelezy: immunogistokhimicheskoe issledovanie. *Morfologiya*. 2009;3(1):28-31. (In Russ).]
3. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В., и др. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2015. — Т. 11. — №1 — С. 50–58. [Semenov DY, Boriskova ME, Farafonova UV, et al. Prognosticheskoye znachenije ekspressii natriy-iodnogo simportera dlya vysokodifferentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(1):50. (In Russ).] doi: 10.14341/ket2015150-58.
4. Патент РФ на изобретение № 2548783/ 20.04.15. Бюл. № 11. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Колоскова Л.Е., Фарафонова У.В. Способ дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы. [Patent RUS №2548783/ 20.04.15. Byul. №11. Semenov DYu, Boriskova ME, Koloskova LE, Farafonova UV. Sposob dooperatsionnogo opredeleniya ob’ema khirurgicheskogo lecheniya vysokodifferentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy. (In Russ).]