

გვარამაძე გ.², მარდალეიშვილი კ.^{1,2},
მაკარიძე თ.², ღვინიაშვილი დ.², სულავა ა.²

ბენეტიკური კვლევის როლი ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დიაგნოსტიკაში და შემდგომ მკურნალობაში

თსსუ, ყბა-სახის ქირურგიის დეპარტამენტი;
შ.პ.ს. „ონკოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი
ცენტრი“²

ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეები დღეისთვის ერთ-ერთ აქტიურ და გლობალურ პრობლემას წარმოადგენს. ჯანმრთელობის საერთაშორისო ორგანიზაციის მონაცემებით, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ენდოკრინული ავთვისებიანი სიმსივნეა და შეადგენს კიბოს ყველა ახალი შემთხვევის 2%.

გლობალური ტენდენციის თანახმად, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს შემთხვევებმა უკანასკნელი ათწლეულების მანძილზე ოთხჯერ მოიმატა. ეს პათოლოგია უფრო ხშირად (2-3-ჯერ) დიაგნოსტირდება ქალებში, უმეტესად ავადდებიან შუა ხნის ადამიანები (30 დან - 60 წლამდე ასაკში), მაგრამ ბოლო პერიოდში აღინიშნება დაავადების გაახალგაზრდავების ტენდენცია.

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მზარდი სტატისტიკა საქართველოში უმეტესწილად უკავშირდება დიაგნოსტიკური ტექნოლოგიების სრულყოფას და ფარისებრი ჯირკვლის ადრეული დიაგნოსტიკის პროგრამის ამოქმედებას (სკრინინგი).

საქართველოში კიბოს რეგისტრის 2015-2018 წლების მონაცემებით, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო ქალთა პოპულაციაში მეორე ადგილზეა, ძუძუს კიბოს შემდეგ (<https://test.ncdc.ge/Handlers/GetFile.ashx?ID=b95e1248-86ed-4a4b-987e-e81b9de8fb94>).

მოლეკულურ-გენეტიკურმა დიაგნოსტიკამ ფართო გამოყენება ჰპოვა კიბოს წინააღმდეგ ბრძოლაში, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დროს მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევა და მიღებული შედეგების ანალიზი, რადგან ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე ერთ-ერთი ის დაავადებაა, რომელიც შემთხვევითობის რაოდენობა ძალიან სწრაფად იმატებს როგორც ასაკობრივ ჯგუფებში, ასევე, მოზარდობის პერიოდში დაწყებული მიკროკარცინომებიდან საკმაოდ შორსნასულ პროცესებამდე.

კვლევების უმეტესობა მიმართულია გენეტიკური სანყისის (ფუძის) შესწავლაზე ფარისებრი ჯირკვლის

ცხრილი №1

ქალებში რეგისტრირებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების 5 ყველაზე მაღალი ავადობის მქონე
ლოკალიზაცია საქართველო 2015-2018 წ.წ.

ლოკალიზაცია		ქალებში რეგისტრირებული ყველა ლოკალიზაციის კიბოს ახალი შემთხვევების წილი საერთო რაოდენობაში (%)
	2015	
სარძევე ჯირკვალი		31.8
ფარისებრი ჯირკვალი		10.0
კოლორექტული		6.9
საშვილოსნოს ტანი		6.0
საშვილოსნოს ყელი		5.8
	2016	
სარძევე ჯირკვალი		30.6
ფარისებრი ჯირკვალი		13.0
კოლორექტული		6.5
საშვილოსნოს ტანი		6.2
საშვილოსნოს ყელი		6.2
	2017	
სარძევე ჯირკვალი		31.0
ფარისებრი ჯირკვალი		14.4
კოლორექტული		5.9
საშვილოსნოს ტანი		5.9
საშვილოსნოს ყელი		5.5
	2018	
სარძევე ჯირკვალი		29.3
სარძევე ჯირკვალი		17.0
ფარისებრი ჯირკვალი		6.1
კოლორექტული		6.0
საშვილოსნოს ტანი		6.0
საშვილოსნოს ყელი		5.0

კიბოს სხვადასხვა სახის ავთვისებიან მიმდინარეობაზე, რადგან ჩვენი ცოდნა გენეტიკური ფონის შესახებ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სხვადასხვა ფორმების დროს ძალიან შორსაა სრულყოფილებისგან.

მოლეკულურ დიაგნოსტიკურ კვლევას ახასიათებს რამდენიმე ძირითადი მიმართულება:

- დიფერენციული დიაგნოზის გატარება;
- დაავადების გამოსავლის პროგნოზი;
- მკურნალობის სწორი ტაქტიკის შერჩევა.

თანამედროვე კვლევის მეთოდების გამოყენებით, ფარისებრი ჯირკვალში სიმსივნური ნარმონაქმნების აღმოჩენა შესაძლებელია გამოკვლეული (60 წელს გადაცილებული) პაციენტების 50%, რა თქმა უნდა, ეს რიცხვი დამოკიდებულია გამოკვლევის მეთოდებზე და გეოგრაფიულ თავისებურებებზე, კლინიციისტიის ძირითადი ამოცანაა ავთვისებიანი პროცესების ადრეული გამოვლენა. ზემოაღნიშნული შემთხვევების დაახლოებით 5%-ში გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი დაავადება.

წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსია, შემდგომში მასალის ციტოლოგიური გამოკვლევა წარმოადგეს დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტს, მაგრამ ამ პროცედურის ჩატარებას აქვს თავისი უარყოფითი მხარეები, როგორცაა:

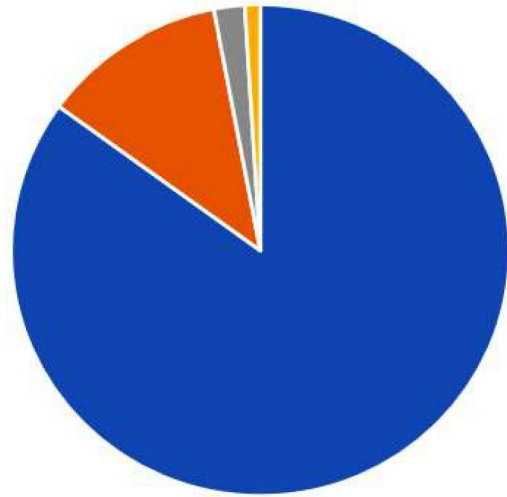
- ულტრაბგერითი კონტროლი;
- კერაში ზუსტი მოხვედრა;
- საკმარისი უჯრედული მასალა.

მიუხედავად იმისა, რომ შესაძლოა ყველა ეს კრიტერიუმი დაკმაყოფილებული იყოს, ციტოლოგიური დასკვნების 20-30% კლასიფიცირებულია როგორც “გაურკვეველი”, რომელიც განეკუთვნება Bethesda კლასიფიკაციის III-V ტიპირებას.

Bethesda კლასიფიკაციის -3/-4 ტიპირების დროს ჩატარებული ქირურგიული მკურნალობის 15-20%-ში გეგმური ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევით დგინდება კეთილთვისებიანი დაავადება. გამომდინარე ზემოაღნიშნულიდან, არ ესაჭიროება რადიკალური ქირურგიული ჩარევა, შესაძლებელია ორგანოშემანარჩუნებელი ოპერაციული მკურნალობის ჩატარება, როგორცაა ჰემითირეოიდექტომია ან ფარისებრი ჯირკვლის სუბტოტალური რეზექცია. ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, მსოფლიოს წამყვანი კვლევითი ორგანიზაციები, როგორც არის ამერიკის თიროიდოლოგთა ასოციაცია ATA (American Thyroid Association), აზიის და ოკეანის თიროიდოლოგთა ასოციაცია AOKA (Asia and Oceania Thyroid Association), ასევე, ევროპის თავის და კისრის ასოციაცია EHNS (European head & Neck Society), რეკომენდაციას უწევს ფარისებრი ჯირკვლის მოლეკულურ-გენეტიკური ტესტირების ჩატარებას, რათა მინიმუმამდე იყოს დაყვანილი შეცდომის ალბათობა, დაიგეგმოს მკურნალობის სწორი ტაქტიკა და გამოჯანმრთელების მაჩვენებელი.

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დროს ძირითადად გამოყოფენ შემდეგ ჰისტომორფოლოგიურ ფორმებს (სურათი №1):

- პაპილური,
- ფოლიკულური,
- მედულარული,
- ანაპლაზიური.



■ პაპილური კარცინომა ■ ფოლიკულური კარცინომა
■ მედულარული კარცინომა ■ ანაპლაზიური კარცინომა

სურ. №1. ძირითადი მოლეკულურ-გენეტიკური მარკერები

BRAF გენი აკოდირებს სერინ-ტრეონინ-კინაზას, რომელიც, თავის მხრივ, ააქტიურებს MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) გზებს.

BRAF გენის მუტაცია დაკავშირებულია კიბოს განვითარებასთან, რადგან ნორმაში ეს გენი აკონტროლებს ზრდის ჰორმონალურ ბალანსს, ასევე, უზრუნველყოფს უჯრედების გადარჩენას და მათ პროლიფერაციას, ხოლო ამ გზების დარღვევა იწვევს მომატებულ უჯრედულ პროლიფერაციას და არასწორი პროლიფერაციისადმი მდგრადობას.

BRAF გენის მუტაცია აღენიშნებათ პაციენტებს ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომით შემთხვევათა 30-67%, ხოლო ყველაზე ხშირად გვხვდება BRAFV600E მუტაცია შემთხვევათა 95% მაშინ, როცა ციტოლოგიური დასკვნების “გაურკვეველი”, რომელიც განეკუთვნება Bethesda კლასიფიკაციის III-V ტიპირებას, BRAF მუტაცია გვხვდება 15-39% შემთხვევებში.

აქედან გამომდინარე, BRAF გენის განსაზღვრა აუმჯობესებს წინასაოპერაციო დიაგნოსტიკას.

RAS (H,N,K-RAS) აკოდირებს უჯრედშიდა სიგნალების ზრდის ფაქტორს ციტოლაზმური ცილებისგან. ისინი ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს დიფერენცირებისას ზრდასა და მიგრაციაში. RAS მუტაცია გვხვდება ფოლიკულურ ადენომებში, ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ კარცინომებში (40-53%) ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომების დროს (0-20%), ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ფოლიკულურ ვარიანტში (17-25%). ასევე არადიფერენცირებულ და ანაპლაზიური კარცინომების დროს (20-60%). გამომდინარე აქედან, RAS მუტაცია გვხვდება ფოლიკულური სიმსივნეების დროს, რომელიც შეიძლება იყოს კეთილთვისებიანი და შეიძლება გადაიზარდოს ავთვისებიან მიმდინარეობაში.

RET (Rearranged During Transfection) აკოდირებს ტროპინკინაზის ერთ-ერთ რეცეპტორს, რომელიც განლაგებულია მოლეკულის ზედაპირზე, და მონაწილეობს

ლეობს უჯრედული სიგნალების გადაცემას. თავის მხრივ, გადასცემს სიგნალს უჯრედული ზრდისთვის. RET მუტაცია, უმეტეს ნილად, გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კარცინომების დროს და პაციენტისთვის არაკეთილსაიმედო პროგნოზს წარმოადგენს.

კლინიკაში მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევა 2021 წელს ჩაუტარდა 235 პაციენტს, აქედან 126 პაციენტს დაუდგინდა გენური მუტაციის არსებობა.

აღნიშნული კონტიგენტიდან BRAF მუტაცია გამოვლინდა 26 პაციენტთან, მხოლოდ 12 პაციენტმა ჩაიტარა კ. მარდალეიშვილის სამედიცინო ცენტრში ქირურგიული მკურნალობა, 11 (90,9%) პაციენტს ციტოლოგიური კვლევით დადგენილი ჰქონდა პაპილური კარცინომის დიაგნოზი Bethesda 6, ხოლო ერთ პაციენტს - ფოლიკულური ნეოპლაზიის სურათი, გეგმური ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევით 10 პაციენტს (83,3 %) დაუდგინდა პაპილური კარცინომის დიაგნოზი, ორ პაციენტთან (17,7%) გამოვლინდა კეთილთვისებიანი დაავადება (ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური ადენომა). აქედან ერთ პაციენტს, რომელსაც ციტოლოგიური გამოკვლევით დადგენილი ჰქონდა პაპილური კარცინომა Bethesda 6, ასევე, BRAF მუტაცია დადებითი, დაუდგინდა აუტომიუნური თირეოიდიტის დიაგნოზი.

RAS მუტაცია (NRAS, HRAS, KRAS) გამოვლინდა 13 პაციენტთან, აქედან 7 პაციენტს ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა. 5 (71,5%) ავადმყოფს, ციტოლოგიური გამოკვლევით, დადგენილი ჰქონდა ფოლიკულური ნეოპლაზიის სურათი Bethesda 4 კატეგორია, ხოლო 2-ს (28,5%), ციტოლოგიური გამოკვლევით, ფოლიკულური ნეოპლაზია Bethesda 3 კატეგორია, ხოლო პოსტოპერაციული გეგმური ჰისტომორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევებით, შემთხვევათა 100% გამოვლინდა ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი დაავადების არსებობა.

მიუხედავად იმისა, რომ BRAF მუტაციების სიხშირეში გეოგრაფიული განსხვავებები კარგად არის დადგენილი, ამ მუტაციების გავრცელება დროთა განმავლობაში შეიცვალა. საქართველოში ჩვენმა ლაბორატორიამ გამოავლინა BRAF - მუტაციის სპეციფიკურობა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის 83%-მდე.

RAS მუტაციები დაფიქსირებულია ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური ნეოპლაზიების მთელ სპექტრში, რაც ზღუდავს ამ მუტაციების კლინიკურ-დიაგნოსტიკურ ღირებულებას. RAS - მუტაციების პროგნოზული ღირებულება, ასევე, გაურკვეველია, თუმცა ზოგიერთი მტკიცებულების მიხედვით, RAS-დადებითი ფარისებრი ჯირკვლის კიბო შეიძლება იყოს სიმსივნის დედიფერენციაციის, ნაკლებად ხელსაყრელი პროგნოზისა და მეტასტაზური განვითარების რისკის ქვეშ, განსაკუთრებით ინტრაოსალურ მეტასტაზებთან დაკავშირებით.

მიგვაჩნია, რომ მუტაციათა სიხშირის ცვლილებებზე უფრო მეტი კვლევის ჩატარებაა საჭირო, რათა განისაზღვროს მათი კლინიკური გამოყენების მნიშვნელობა.

ლიტერატურა:

1. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321:86–93. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA.* 2013;309:1493–1501. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, Morita S, Takano T, Hirokawa M, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocr J.* 2009;56:89–97. [PubMed] [Google Scholar]
4. Kim TY, Kim WB, Song JY, Rhee YS, Gong G, Cho YM, et al. The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:588–593. [PubMed] [Google Scholar]
5. Kim SK, Song KH, Lim SD, Lim YC, Yoo YB, Kim JS, et al. Clinical and pathological features and the BRAF(V600E) mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto thyroiditis. *Thyroid.* 2009;19:137–141. [PubMed] [Google Scholar]
6. Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1612–1617. [PubMed] [Google Scholar]
7. Hong AR, Lim JA, Kim TH, Choi HS, Yoo WS, Min HS, et al. The frequency and clinical implications of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid cancer patients in Korea over the past two decades. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:505–513. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Jr, Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E276–E285. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Kim SK, Woo JW, Lee JH, Park I, Choe JH, Kim JH, et al. Role of BRAF V600E mutation as an indicator of the extent of thyroidectomy and lymph node dissection in conventional papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2015 Jun 25; doi: 10.1016/j.surg.2015.05.016. [Epub] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Takahashi K, Eguchi H, Arihiro K, Ito R, Koyama K, Soda M, et al. The presence of BRAF point mutation in adult papillary thyroid carcinomas from atomic bomb survivors correlates with radiation dose. *Mol Carcinog.* 2007;46:242–248. [PubMed] [Google Scholar]
11. Ito Y, Yoshida H, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. BRAF(V600E) mutation analysis in papillary thyroid carcinoma: is it useful for all patients? *World J Surg.* 2014;38:679–687. [PubMed] [Google Scholar]
12. Liu S, Zhang B, Zhao Y, Chen P, Ji M, Hou P, et al. Association of BRAFV600E mutation with clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma: a study on a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:6922–6928. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Lu J, Gao J, Zhang J, Sun J, Wu H, Shi X, et al. Association between BRAF V600E mutation and regional lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:793–799. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

gle Scholar]

14. Liu RT, Chen YJ, Chou FF, Li CL, Wu WL, Tsai PC, et al. No correlation between BRAFV600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas in Taiwan. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:461–466. [PubMed] [Google Scholar]

15. Oler G, Cerutti JM. High prevalence of BRAF mutation in a Brazilian cohort of patients with sporadic papillary thyroid carcinomas: correlation with more aggressive phenotype and decreased expression of iodide-metabolizing genes. *Cancer*. 2009;115:972–980. [PubMed] [Google Scholar]

16. Frasca F, Nucera C, Pellegriti G, Gangemi P, Attard M, Stella M, et al. BRAF(V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:191–205. [PubMed] [Google Scholar]

17. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, Miccoli M, Lupi C, Sensi E, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4197–4205. [PubMed] [Google Scholar]

18. Sykorova V, Dvorakova S, Ryska A, Vcelak J, Vaclavikova E, Laco J, et al. BRAFV600E mutation in the pathogenesis of a large series of papillary thyroid carcinoma in Czech Republic. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:318–324. [PubMed] [Google Scholar]

19. Musholt TJ, Fottner C, Weber MM, Eichhorn W, Pohlenz J, Musholt PB, et al. Detection of papillary thyroid carcinoma by analysis of BRAF and RET/PTC1 mutations in fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules. *World J Surg*. 2010;34:2595–2603. [PubMed] [Google Scholar]

20. Murray CW, Egan SK, Kim H, Beru N, Bolger PM. US Food and Drug Administration's Total Diet Study: dietary intake of perchlorate and iodine. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008;18:571–580. [PubMed] [Google Scholar]

21. Ministry of Health, Labour and Welfare. Dietary reference intakes for Japanese. Tokyo: National Institute of Health and Nutrition; 2010. [Google Scholar]

22. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, Ahn SH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck*. 2011;33:691–695. [PubMed] [Google Scholar]

23. Fukahori M, Yoshida A, Hayashi H, Yoshihara M, Matsukuma S, Sakuma Y, et al. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid*. 2012;22:683–689. [PubMed] [Google Scholar]

24. Jang EK, Song DE, Sim SY, Kwon H, Choi YM, Jeon MJ, et al. NRAS codon 61 mutation is associated with distant metastasis in patients with follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014;24:1275–1281. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

25. Kim HJ, Jang HW, Sohn SY, Choi YL, Kim HJ, Oh YL, et al. Frequency of RAS mutations and PAX8/PPARGamma rearrangement in follicular thyroid tumors in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2012;27:45–53. [Google Scholar]

26. Park JY, Kim WY, Hwang TS, Lee SS, Kim H, Han HS, et al. BRAF and RAS mutations in follicular variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2013;24:69–76. [PubMed] [Google Scholar]

27. Jeong SH, Hong HS, Kwak JJ, Lee EH. Analysis of RAS mutation and PAX8/PPARGamma rearrangements in follicular-derived thyroid neoplasms in a Korean population: frequency and ultrasound findings. *J Endocrinol Invest*.

2015;38:849–857. [PubMed] [Google Scholar]

28. Lee SR, Jung CK, Kim TE, Bae JS, Jung SL, Choi YJ, et al. Molecular genotyping of follicular variant of papillary thyroid carcinoma correlates with diagnostic category of fine-needle aspiration cytology: values of RAS mutation testing. *Thyroid*. 2013;23:1416–1422. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

29. Kikuchi Y, Tsuji E, Yagi K, Matsusaka K, Tsuji S, Kurebayashi J, et al. Aberrantly methylated genes in human papillary thyroid cancer and their association with BRAF/RAS mutation. *Front Genet*. 2013;4:271. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

30. Guo HQ, Zhao H, Zhang ZH, Zhu YL, Xiao T, Pan QJ. Impact of molecular testing in the diagnosis of thyroid fine needle aspiration cytology: data from mainland China. *Dis Markers*. 2014;2014:912182. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

31. Liu RT, Hou CY, You HL, Huang CC, Hock L, Chou FF, et al. Selective occurrence of ras mutations in benign and malignant thyroid follicular neoplasms in Taiwan. *Thyroid*. 2004;14:616–621. [PubMed] [Google Scholar]

32. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW, 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2318–2326. [PubMed] [Google Scholar]

33. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003;120:71–77. [PubMed] [Google Scholar]

34. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol*. 2010;23:1191–1200. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

SUMMARY

Gvaramadze G.², Mardaleishvili K.^{1,2}, Makaridze T.², Gviniashvili D.², Sulava A.²

THE ROLE OF GENETIC TESTING IN THE DIAGNOSIS AND SUBSEQUENT TREATMENT OF THYROID CANCER

**TSSU, DEPARTMENT OF MAXILLOFACIAL SURGERY¹;
LTD „SCIENTIFIC RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY”²**

Thus, genetic testing of nodular formations of the thyroid gland allows:

- To determine malignancy in cytological samples of -3/-4/- 5 category classified by the Bethesda system
- Stratify patients according to the exact percentage risk of malignancy
- To determine the necessity and extent of surgical intervention (total or partial thyroidectomy or lobectomy)
- Predict the risk of less sensitivity (or response) to radioactive iodine therapy
- In special cases, such as children's or elderly age, pregnancy or other difficult situations, plan a scheme of dynamic observation and scientifically justified control of the patient.