На правах рукописи

ЗАРАНДИА Гига Корнелиевич

РОЛЬ СТАТУСА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ cT1-2N0M0

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель
кандидат медицинских наук **Галушко Дмитрий Анатольевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук **Исаев Павел Анатольевич,** Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение опухолей головы и шеи, ведущий научный сотрудник

доктор медицинских наук **Романов Илья Станиславович**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение абдоминальной онкологии № 4 (эндокринной хирургии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» декабря 2026 г. в 14.30 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, по адресу: 117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86 и на сайте www.rncrr.ru.

Автореферат разослан « » ноября 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:
доктор медицинских наук, профессор. **Цаллагова Земфира Сергеевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Папиллярный рак наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль щитовидной железы (ЩЖ), которая составляет 85% и отличается медленным ростом и благоприятным прогнозом [Boucai L. et al., 2024; Абросимов А.Ю. и др., 2018; Bray F. et al., 2022].

Согласно современным клиническим рекомендациям при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) cT1-2N0M0 в большинстве случаев показано выполнение гемитиреоидэктомии [Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации Минздрав РФ. — М., 2024; Haugen B., 2015]. Такой подход объясняется тем, что применение тиреоидэктомии у данных больных не увеличивает общую выживаемость, но приводит к повышению частоты специфических осложнений [Ringel M. et al., 2025; Nixon I. et al., 2012; Rodriguez P. et al., 2020]. Однако в ряде работ продемонстрировано, что выполнение тиреоидэктомии снижает частоту рецидива и уменьшает вероятность повторных вмешательств, а также позволяет использовать тиреоглобулин (ТГ) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) при динамическом наблюдении и открывает возможность для проведения радиойодтерапии [Zhang C. et al., 2020; Van Gerwen M. et al., 2021].

Еще одной актуальной клинической проблемой у данной группы больных остается обнаружение «скрытых» метастазов центральной зоны, частота которых, по данным метаанализа Liu L. et al., 2017 г., составляет около 33%. В большей степени это обусловлено малым размером паратрахеальных лимфатических узлов (в среднем 2,9 мм), что продемонстрировано в работе Ofo E. et al., 2016 г. В связи с чем на начальных этапах метастазирования УЗИ и КТ обладают низкой чувствительностью (30-40%) в диагностике поражения лимфатических узлов (ЛУ) центральной зоны, что может привести к недооценке распространенности опухоли [Hwang H. et al., 2011; Khokhar M. et al., 2015; Alabousi M. et al., 2022].

Несмотря на это, в действующих рекомендациях при папиллярной карциноме (ПК) cT1-2N0M0 выполнение профилактической центральной лимфодиссекции (ЦШЛД) не показано, что объясняется отсутствием влияния на общую выживаемость и повышением риска специфических осложнений (парез гортани, гипопаратиреоз) [Ringel M. et al. 2025; Ruel E., et al. 2017, Giordano D., et al. 2017, Kim S. et al., 2016]. В то же время, ряд авторов указывает, что проведение профилактической центральной шейной лимфодиссекции позволяет уточнить стадию заболевания, группу риска рецидива и показания к радиойодтерапии [Ozel T. et al., 2025; Nylen C. et al., 2021; Wang J. et al., 2019].

Статус лимфатических узлов при папиллярной карциноме выступает одним из факторов риска рецидива заболевания [Ringel M. et al., 2025]. Основой современных клинических рекомендаций является метаанализ Randolph G. et al., 2012 г., где показано, что при наличии ≤ 5 метастатических лимфатических узлов частота рецидива составляет до 8%, при поражении > 5 лимфоузлов увеличивается до 21%. Данный метаанализ проведен на гетерогенных группах,

включающих пациентов с различной распространенностью опухоли, разными объемами хирургического вмешательства, с и без проведения радиойодтерапии, что затрудняет его интерпретацию. В зарубежной литературе представлены более современные исследования, в том числе и моноцентровые, демонстрирующие статистически значимое увеличение частоты рецидивов при поражении уже 2-3 лимфатических узлов центральной зоны [Seok J. et al., 2021; Hwangbo Y. et al., 2017; Park Y. et al., 2016; Zheng C. et al., 2018]. Данные различия делают актуальным проведение дополнительных исследований в этом направлении.

Цель исследования

Определить влияние состояния лимфатических узлов центральной зоны шеи на течение и прогноз заболевания у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0.

Задачи исследования

1. Определить факторы, влияющие на развитие метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны у больных папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0.
2. Оценить влияние уровня мутации BRAF V600E, определенной методом цифровой капельной полимеразной цепной реакции, на частоту метастазирования в центральной зоне шеи и риск рецидива заболевания.
3. Разработать прогностическую систему для оценки вероятности метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи у больных папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0.
4. Выявить факторы, повышающие вероятность обнаружения йод-позитивных метастазов при проведении радиойодтерапии у больных папиллярным раком щитовидной железы.
5. Выявить предикторы рецидива папиллярного рака щитовидной железы у пациентов cT1-2N0M0 после проведенного хирургического или комбинированного лечения.

Научная новизна исследования

На основании как классических клинико-морфологических факторов, так и количественной представленности молекулярно-генетического маркера (мутации BRAF V600E) разработана прогностическая система для оценки риска метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0.

Впервые в Российской Федерации проведена оценка прогностического значения уровня мутации BRAF V600E, определенной методом цифровой капельной ПЦР, в отношении метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны и риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы.

Впервые в России определено влияние порогового количества метастатических ЛУ центральной зоны на безрецидивную выживаемость

пациентов с ПРЩЖ cT1-2N0M0 после проведенного хирургического или комбинированного лечения.

Теоретическая и практическая значимость

На основании комплекса клинико-морфологических факторов разработана прогностическая система риска метастазирования в лимфатические узлы VI-VII регионов шеи. Внедрение ее в клиническую практику может позволить обосновать избирательное применение центральной шейной лимфодиссекции у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы со стадии cT1-2N0M0.

Выявлены факторы, ассоциированные с повышенной вероятностью обнаружения йод-позитивных метастазов по результатам СВТ и ОФЭКТ/КТ после проведения РЙТ, которые ранее не визуализировались по данным инструментальных методов обследования (УЗИ и КТ).

Продемонстрировано, что РЙТ может быть эффективным методом лечения йод-позитивных метастазов в регионарных лимфатических узлах на начальных этапах развития (при отсутствии их увеличения и структурных изменений).

Продемонстрировано, что РЙТ может быть эффективным методом лечения йод-позитивных метастазов в регионарных ЛУ на начальных этапах развития (при отсутствии их увеличения и структурных изменений).

Проведенный анализ отдаленных результатов лечения выявил статистически значимую взаимосвязь между поражением трех и более ЛУ центральной зоны шеи и повышением риска рецидива заболевания.

Полученные результаты работы позволяют прогнозировать дальнейшее течение заболевания после хирургического или комбинированного лечения и определить группы пациентов папиллярным раком щитовидной железы, требующих более тщательного динамического наблюдения.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами, повышающими вероятность выявления «скрытого» метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны шеи у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0, являются мужской пол, возраст пациентов моложе 55 лет, уровень мутации BRAF V600E $\geq$ 7,15 копий/мкл, наличие экстратиреоидной инвазии, размер первичной опухоли > 1 см и ее мультицентрический рост.
2. Применение разработанной системы индивидуального прогнозирования риска метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи может быть основой избирательного выполнения профилактической центральной шейной лимфодиссекции у больных папиллярным раком щитовидной железы стадии cT1-2N0M0.
3. Метастатическое поражение $\geq$ 3 ЛУ центральной зоны шеи после проведенной профилактической центральной шейной лимфодиссекции является независимым предиктором рецидива папиллярного рака щитовидной железы, что требует тщательного динамического наблюдения.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования были внедрены в клиническую практику отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей головы и шеи с койками хирургии и торакальной онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в анализе научной литературы, сборе и обработке клинического материала, формировании базы данных, а также в проведении статистического анализа и интерпретации результатов хирургического и комбинированного лечения. Автор принимал непосредственное участие в динамическом наблюдении за пациентами папиллярным раком щитовидной железы. Самостоятельно подготовлены научные публикаций, доклады, диссертационная работа и автореферат.

Апробация результатов работы

Материалы диссертационной работы были доложены:

- на научно-практической конференции ThyreoCan 2024 «Рак щитовидной железы. Новое в клинических рекомендациях в 2024 г.». г. Москва, 25.10.2024 г.
- на научно-практической конференции «Рак щитовидной железы. Радиойодрефрактерность. Сложности в принятии решений». г. Обнинск, 25.04.2025 г.
- на научно-практической конференции ThyreoCan 2025 «Рак щитовидной железы. Новое в клинических рекомендациях в 2025 г.». Доклад: «Факторы риска «скрытого» метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны при папиллярном раке щитовидной железы cT1-2N0M0». г. Москва, 28.11.2025 г.
- на международной научной конференции «Инновации в диагностике и лечении новообразований щитовидной и околощитовидных желез» МРНЦ имени А.Ф. Цыба, г. Обнинск, 05.06.2026 г.

Апробация кандидатской диссертации состоялась 21.09.2026 г. на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Минобрнауки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 251 источника, из них 53 отечественных и 198 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Минздрава России. В период с 2012 по 2020 год проведено проспективное одноцентровое неконтролируемое исследование, в котором приняли участие 242 пациента. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом и утвержден на ученом совете Центра (протокол №2 от 26.02.2012).

Критерии включения в исследование:

1. Морфологически подтвержденная папиллярная карцинома ЩЖ при отсутствии клинико-инструментальных признаков поражения регионарных лимфатических узлах и отдаленного метастазирования.
2. Пациенты обоих полов, в возрасте 18 лет и старше, с размером опухоли ≤ 4 см.

Критерии исключения из исследования:

1. Больные с тяжелой сопутствующей патологией, являющейся противопоказанием к хирургическому лечению.
2. Другие гистологические типы дифференцированного рака, низкодифференцированный, анапластический и медуллярный рак щитовидной железы.

Всем пациентам на перовом этапе выполнена тиреоидэктомия с профилактической билатеральной центральной шейной лимфодиссекцией. На втором этапе 216 из 242 пациентов проведена радиойодтерапия. Медиана времени до начала радиойодтерапии составила 3 месяца (диапазон от 1 до 8 месяцев). Всем больным выполнялась посттерапевтическая СВТ и при выявлении очагов накопления вне ложа щитовидной железы – ОФЭКТ/КТ.

После завершения лечения за пациентами осуществляли динамическое наблюдение с целью выявления возможного структурного или биохимического рецидива заболевания. Контрольное обследование включало УЗИ ложа ЩЖ и шейных ЛУ, оценку гормонального статуса (тиреотропный гормон - ТТГ, свободный тироксин - Т4 св.) и определение онкомаркеров (нестимулированный ТГ, АТ-ТГ). В течение первых 5 лет обследование проводили 1 раз в 6 месяцев, а в дальнейшем – 1 раз в год. Для исключения отдаленного метастазирования ежегодно выполнялась КТ органов грудной клетки без контрастирования.

Период наблюдения варьировал от 7 до 177 месяцев, медиана составила 82,5 [66;110] месяца. Случаев опухоль-ассоциированной смерти не зафиксировано, 10 пациентов умерли от причин, не связанных с основным заболеванием.

Данные, полученные в процессе лечения и наблюдения пациентов, были собраны в базу данных Microsoft Access и Excel 2021. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS 27.0 (SPSS, Чикаго, США) и jamovi (версия 2.6.13). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального - в виде медианы и межквартального размаха (Me [Q25%; Q75%]).

Для сравнения качественных и категориальных переменных в зависимости от исхода применяли таблицу сопряженности с расчетом Хи-квадрата Пирсона ($\chi 2$) или точного критерия Фишера (при малом числе исходов). Также для оценки взаимосвязи количественных признаков (возраст, размер первичной опухоли) с частотой метастатического поражения ЛУ центральной зоны рассчитывали критерий линейно-линейного тренда Мантеля–Хэнзеля. Факторы со значимостью $p \leq 0,1$ были включены в дальнейший статистический анализ.

В отношении переменных, ассоциированных с метастатическим поражением ЛУ центральной зоны и выявлением йод-позитивных очагов по данным ОФЭКТ/КТ, а также с рецидивом использовали модель бинарного логистического регрессионного анализа. В мультивариативную модель включали признаки, имевшие статистическую значимость на этапе унивариативного анализа ($p \leq 0,1$). Результаты регрессионного анализа представлены в виде Бета-коэффициента (β), отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и p - значения.

Для определения прогностической значимости количественных показателей (уровень мутации BRAF V600E копий/мкл, количества метастатических ЛУ центральной зоны) использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с определением оптимальных пороговых значений (cut-off) по максимальному значению индекса Юдена (J), соответствующему оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Для анализируемых признаков рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом. Проверку статистической значимости отличия AUC от значения 0,5 проводили с использованием непараметрического метода.

Для построения индивидуальной прогностической системы клинико-морфологические факторы предварительно оценивали с использованием таблиц сопряженности и χ^2-критерия Пирсона. Факторы, имевшие статистическую или клиническую значимость, включали в прогностическую модель. Расчет прогностических коэффициентов выполняли методом последовательного анализа Вальда на основании соотношения вероятностей встречаемости признаков в группах пациентов с метастазами и без них. Для каждого пациента рассчитывали интегральный прогностический коэффициент как сумму коэффициентов включенных факторов. Диагностическую эффективность полученной системы дополнительно оценивали с помощью ROC-анализа.

Оценку 5-летней безрецидивной выживаемости (БВ) проводили методом Каплана-Мейера с использованием лог-рангового критерия (log-rank test) и для выявления предикторов рецидива использовали регрессионный анализ Кокса.

Результаты исследования

Анализ непосредственных результатов хирургического лечения показал, что среди 242 пролеченных больных преобладали женщины - 213 (88%), мужчин было 29 (12%), соотношение составило 7:1. Возраст больных варьировал от 18 до 79 лет, медиана составила 52 [41; 61] года. Медиана размера опухоли составил 1,1 [0,7; 1,5] см. Наиболее часто встречающимися подтипами папиллярной карциномы были классический, n = 196 (81%) и фолликулярный - 33 (13,6%). Редкими являлись онкоцитарный, солидный/трабекулярный, уортино-подобный и высококлеточный варианты, которые были выявлены у 13 (5,4%) больных. Мультицентрический рост опухоли обнаружен у 69 (28,5%) больных: поражение обеих долей обнаружено у 47 человек, в одной доле у 13, а очаги в доле и перешейке у 9 больных. Преобладали пациенты с отсутствием капсулы опухолевого узла, n = 171 (70,7%), а экстратиреоидная инвазия обнаружена у 109 (45%) больных.

В результате профилактической ЦШЛД «скрытые» метастазы были выявлены у 83 (34,3%) из 242 пациентов. Количество удаленных ЛУ варьировало от 3 до 37, медиана составила 10 [7; 15], а количества метастазов от 1 до 26, медиана - 2 [1; 4]. Среди них наиболее часто определялись макрометастазы (опухолевые очаги ≤ 0,2 см), численностью n = 65 (78,3%), микрометастазы (> 0,2 см) - 18 (21,7%). Экстранодальное распространение выявлено у 4 (1,7%) пациентов.

Как известно, частота выявления мутации BRAF V600E варьирует от 40 до 80%, что зависит от используемого метода [Поляков А. П. и др., 2016; Румянцев П. О. и др., 2019], а по данным Wang Z. et al., 2019, применение цифровой капельной ПЦР позволяет увеличить частоту выявления опухолевой ДНК от 44,67% (при традиционном секвенировании) до 61,33%. В нашем исследовании определена количественная представленность копий мутантной ДНК (уровень BRAF V600E) в 1 мкл методом цифровой капельной ПЦР. В результате данная мутация была выявлена у 175 (72,3%) пациентов. Число копий варьировало в широких пределах от 0,1 до 677 на мкл, медиана составила 12 [3; 44,7] копий/мкл. Известно, что наличие мутации BRAF V600E ассоциировано с повышенной частотой регионарного метастазирования [Liu, P. et al., 2026; Xing M. et al., 2013; Czarniecka A. et al., 2016]. Для оценки связи уровня мутации с метастазированием в ЛУ центральной зоны, был проведен ROC-анализ. Оптимальное пороговое значение (cut-off) являлось ≥ 7,15 копий/мкл и характеризовалось чувствительностью - 61,4% и специфичностью - 61,6%; AUC составил 0,607; 95% ДИ: 0,529-0,684; p = 0,006; J = 0,231), что свидетельствует о статистически значимой, но слабой дискриминационной способности показателя.

Проведена оценка различий в частоте метастазирования в зависимости от клинико-морфологических факторов, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Взаимосвязь клинико-морфологических факторов с частотой метастазирования в ЛУ центральной зоны.

Факторы		**n**	**N0**	**N1a**	**χ2**	**p**
Пол	Мужской	29	13 (44,8%)	16 (55,2%)	6,371	0,012
	Женский	213	146 (68,5%)	67 (31,5%)		
Возраст	< 55	140	83 (59,3%)	57 (40,7%)	6,069	0,014
	≥ 55	102	76 (74,5)	26 (25,5%)		
Размер опухоли, см	≤ 1	119	89 (74,8%)	30 (25,2%)	8,58	0,003
	> 1	123	70 (56,9%)	53 (43,1%)		
	≤ 2	221	148 (67%)	73 (33%)	1,811	0,178
	> 2	21	11 (52,4%)	10 (47,6%)		
Подтип ПК	Классический	196	127 (64,8%)	69 (35,2%)	2,494	0,114
	Фолликулярный	33	26 (78,8%)	7 (21,2%)		
Экстратиреоидная инвазия	Нет	133	102 (76,7%)	31 (23,3%)	15,825	< 0,001
	Есть	109	57 (52,3%)	52 (47,7%)		
Капсула опухоли	Нет	171	104 (60,8%)	67 (39,2%)	6,169	00,013
	Есть	71	55 (77,5%)	16 (22,5%)		
Мультицентрический рост	Нет	173	120 (69,4%)	53 (30,6%)	3,61	00,057
	Есть	69	39 (56,5%)	30 (43,5%)		
Мутация BRAF V600E, копий/мкл	< 7,15	130	98 (75,4%)	32 (24,6%)	11,685	< 0,001
	≥ 7,15	112	61 (54,5%)	51 (45,5%)		

По результатам статистически значимые различия: более высокая частота метастазирования в центральной зоне отмечалась при наличии экстратиреоидной инвазии, уровне мутации BRAF V600E ≥ 7,15 копий/мкл, размере опухоли > 1 см, у мужчин, при отсутствии капсулы опухоли и возрасте пациентов < 55 лет ($p < 0,05$). На грани статистической значимости был мультицентрический рост опухоли ($p = 0,057$). Не было выявлено значимых различий при сравнении групп пациентов с размером опухоли более и менее 2 см, а также при сопоставлении классического и фолликулярного подтипов карциномы ($p > 0,1$), что, вероятно, связано с малым количеством больных в данных подгруппах.

Проведение унивариативного бинарного логистического регрессионного анализа позволило установить, что факторами, значимо повышающими вероятность метастазирования в ЛУ центральной зоны, являются экстратиреоидная инвазия (ОШ 3,002; $p < 0,001$), мужской пол (ОШ 2,682; $p = 0,014$), уровень мутации BRAF V600E ≥ 7,15 копий/мл (ОШ 2,56; $p < 0,001$), размер опухоли более 1 см (ОШ 2,246; $p = 0,004$), отсутствие капсулы опухоли (ОШ 2,215; $p = 0,014$), возраст моложе 55 лет (ОШ 2,007; $p = 0,014$) и мультицентрический рост опухоли (ОШ 1,742; $p = 0,059$). А при проведении мультивариативного анализа отсутствие капсулы опухоли утратило свою значимость ($p > 0,1$), следовательно ее влияние может быть опосредовано другими факторами. Вместе с тем настоящее исследование является первым в Российской Федерации, в котором уровень мутации BRAF V600E, определенный методом цифровой капельной ПЦР, рассматривается в совокупности с другими признаками как фактор метастазирования у пациентов ПРЩЖ cT1-2N0M0.

Для клиницистов важным остается определение вероятности метастазирования в ЛУ центральной зоны, что позволяет выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства у пациентов на ранних стадиях папиллярной карциномы. С этой целью разработана прогностическая система на основе метода последовательного анализа Вальда. Для каждого признака рассчитывались вероятности:

P0/1 = n0/1 / N0, где n0/1 - число пациентов без или с метастазами, N0/1- общее число пациентов без или с метастазами. Далее по всем значимым факторам метастазирования рассчитывали прогностический коэффициент (ПКР = $10 \times \log_{10}(P_1/P_0)$), таблица 2.

Таблица 2. Расчеты показателей прогностического коэффициента и их интерпретация.

Фактор		**n**	**P0**	**P1**	**P1/P0**	**ПКР**	**Интерпретация**
Возраст	< 55 лет	140	0,522	0,687	1,316	1,19	повышает риск
	≥ 55 лет	102	0,478	0,313	0,655	-1,84	снижает риск
Пол	женский	213	0,918	0,807	0,879	-0,56	снижает риск
	мужской	29	0,082	0,193	2,358	3,72	повышает риск
Размер опухоли	≤ 1 см	119	0,560	0,361	0,646	-1,90	снижает риск
	> 1 см	123	0,440	0,639	1,450	1,61	повышает риск
Мультицентрический рост	нет	173	0,755	0,639	0,846	-0,73	снижает риск
	да	69	0,245	0,361	1,474	1,6	повышает риск
Капсула опухоли	нет	171	0,654	0,807	1,234	0,91	повышает риск
	есть	71	0,346	0,193	0,557	-2,54	снижает риск
Экстратиреоидная инвазия	нет	133	0,642	0,373	0,582	-2,35	снижает риск
	есть	109	0,358	0,627	1,748	2,42	повышает риск
BRAF V600E, копий мкл	< 7,15	130	0,616	0,386	0,626	-2,04	снижает риск
	≥ 7,15	112	0,384	0,614	1,602	2,05	повышает риск

После проведенного расчета для каждого пациента путем суммирования баллов ПКР по всем признакам сформировали интегральный прогностический коэффициент риска (ИПКР). Проверка предложенной системы показала, что у больных с метастазами в центральной зоне значение интегрального ИПКР было статистически значимо выше, чем у пациентов без метастазов (2,36 ± 4,70 против -2,34 ± 4,91 балла; $p < 0,001$), что полностью подтверждает логику построения шкалы, где положительные баллы накапливаются при наличии метастатических признаков.

В зависимости от значения ИПКР пациенты были условно разделены на три группы метастазирования: при ИПКР ≤ -1,939 - группа низкого риска (частота метастазирования 13,9%); при ИПКР от -1,939 до +1,227 - промежуточного риска (32,5%); при ИПКР ≥ +1,227 - высокого риска (58,5%). AUC составила 0,754 [0,686; 0,822], $p < 0,001$, что подтверждает значимость распределения. Общая точность прогностической системы составила 72,3%, чувствительность - 66,3%, специфичность - 75,5%, положительная и отрицательная прогностическая ценность - 58,5% и 81,1% соответственно. Исключение мутации BRAF V600E из прогностической системы не привело к

существенному снижению точности модели (72,3% против 73,6%), что может позволить использовать ее в рутинной клинической практике без дополнительного проведения молекулярно-генетического исследования.

Таким образом, выделенные нами группы риска метастазирования в перспективе могут служить основанием для дифференцированного подхода к выбору объема хирургического вмешательства: при низком риске метастазирования центральную шейной лимфодиссекцию можно не выполнять, в случае промежуточного риска возможно рассмотреть вопрос о проведении ипсилатеральной, а при высоком прогностическом риске - билатеральной ЦШЛД. Окончательная оценка эффективности предложенного алгоритма требует дальнейших исследований на большей выборке пациентов с включением контрольной группы.

Радиойодтерапия на втором этапе лечения проведена 216 пациентам: всем 83 больным из группы pN1a и 133 (83,6%) из группы pN0. По данным предшествующего УЗИ ложа щитовидной железы и шейных ЛУ, а также КТ органов грудной клетки признаков регионарного и отдаленного метастазирования не выявлено. Однако, при оценке посттерапевтических сцинтиграмм с ^{131}I у 21 (9,7%) пациентов были выявлены подозрительные очаги накопления радиофармпрепарата вне ложа ЩЖ, в проекции лимфатических узлов шеи, верхнего средостения, а также в отдаленных органах. Применение ОФЭКТ/КТ позволило дифференцировать захват радиойода в остаточной тиреоидной ткани и исключить артефакты накопления. В результате йод-позитивные метастазы были выявлены у 6 (2,8%) пациентов: в 1 случае очаг локализовался в проекции яремного ЛУ, у 2 чел. - во внутригрудных лимфоузлах, а еще у 3 больных захват радиометки отмечался сочетано как в яремных, так и во внутригрудных лимфоузлах. Йод-позитивных метастазов в отдаленных органах обнаружено не было. У 5 из 6 пациентов перед введением радиойода уровень стимулированного ТГ не соответствовал критериям биохимического рецидива и не превышал 10 нг/мл, при этом по данным ОФЭКТ/КТ у них выявлялись йод-позитивные метастазы. Только у одного пациента уровень стимулированного ТГ составил 10,8 нг/мл, что при минимальном тиреоидном остатке более соответствовало биохимическим проявлениям опухоли. Полученные данные продемонстрировали ограниченную информативность уровня стимулированного ТГ при ранних проявлениях метастазирования папиллярной карциномы. В то же время сцинтиграфия всего тела в сочетании (СВТ) с ОФЭКТ/КТ позволяет выявлять йод-позитивные метастатические очаги даже при отсутствии повышения уровня этого онкомаркера.

Известно, что при выявлении регионарных метастазов показано выполнение соответствующей лимфодиссекции [Ringel M. et al., 2025]. В нашей работе всем 6 пациентам проведена радиойодтерапия, что привело к полной элиминации опухоли. Полученные данные свидетельствуют о том, что радиойодтерапия в некоторых ситуациях может является эффективным методом лечения йод-позитивных регионарных метастазов на начальном этапе их развития (при отсутствии по данным УЗИ и КТ увеличения размеров и

структурных изменений лимфатических узлов), что согласуются с результатами работы Heinrich M. et al., 2025.

При анализе таблиц сопряженности отмечено, что йод-позитивные метастазы статистически чаще выявлялись у пациентов со статусом pN1a по сравнению с pN0: 6% против 0,8% (p = 0,032), а также у мужчин по сравнению с женщинами: 16,7% против 1% (p = 0,002). Для определения порогового значения количества метастатически пораженных лимфатических узлов центральной зоны, ассоциированного с выявлением йод-позитивных метастазов, проведен ROC-анализ: AUC составила 0,840 (95% ДИ: 0,638-1,000; p = 0,004), оптимальным порогом являлось наличие ≥ 2 пораженных ЛУ (J = 0,623), чувствительность составила 83,3%, специфичность - 79%.

Проведенный унивариативный бинарный логистический регрессионный анализ показал, что факторами, ассоциированными с повышенной вероятностью обнаружения йод-позитивных метастазов после радиойодтерапии являлись: мужской пол (ОШ = 19,00; p = 0,001) и наличие двух и более метастатически пораженных лимфатических узлов центральной зоны (ОШ = 18,864; p = 0,008), а также статус pN1a (ОШ = 8,462; p = 0,053). Необходимо учитывать, что данный анализ проведен на малом количестве исходов (6 случаев обнаружения йод-позитивных метастазов), что ограничивает его интерпретацию. Тем не менее совокупность признаков таких, как статус pN1a, метастатическое поражение ≥ 2 лимфатических узлов центральной зоны и мужской пол целесообразно учитывать при принятии решения о проведении радиойодтерапии. Для подтверждения полученных результатов требуются дальнейшие исследования на больших выборках пациентов.

При анализе отдаленных результатов лечения рецидив заболевания зафиксирован у 8 (3,3%) из 242 пациентов. Следует отметить, что рецидивы достоверно чаще определялись у больных с метастазами в лимфатических узлах центральной зоны (pN1a) по сравнению с pN0: 8,4% (7/83) против 0,6% (1/159), p < 0,001. Рецидивы не зафиксированы среди пациентов, получивших только хирургическое лечение, так как у этих больных риск прогрессирования был минимальным из-за отсутствия факторов неблагоприятного прогноза.

Рецидивы развились в периоде от 12 до 94 месяцев, медиана времени составила 17 месяцев. В 6 из 8 случаев развился биохимический рецидив (повышение нестимулированного ТГ > 1 нг/мл). Этим больным проведена радиойодтерапия активностью 2-5 ГБк и достигнут полный ответ. У 2 пациентов по данным УЗИ выявлены структурные изменения в боковых шейных лимфатических узлах: в одном случае проведена фасциально-футлярная шейная лимфодиссекция (по данным гистологического исследования выявлен метастаз в одном из удаленных лимфатических узлов), во втором случае после лимфодиссекции определены метастазы рака в 5 из 16 удаленных ЛУ и дополнительно проведен курс радиойодтерапии. Семь из восьми пациентов с рецидивом наблюдаются без признаков персистенции заболевания, а один пациент умер по причине, не связанной с основным заболеванием.

Как было продемонстрировано выше, 7 из 8 пациентов с рецидивом относились к группе pN1a. Для определения количества метастатически пораженных лимфатических узлов центральной зоны, влияющего на рецидив заболевания, был проведен ROC-анализ (рисунок 1). Пороговым значением, обеспечивающим наибольший индекс Юдена (J = 0,764), явилось поражение ≥ 3 ЛУ. AUC составила 0,873 (95% ДИ: 0,721-1,000; p < 0,001), чувствительность - 87,5%, специфичность - 88,9%, что свидетельствует о высокой прогностической способности данной модели.

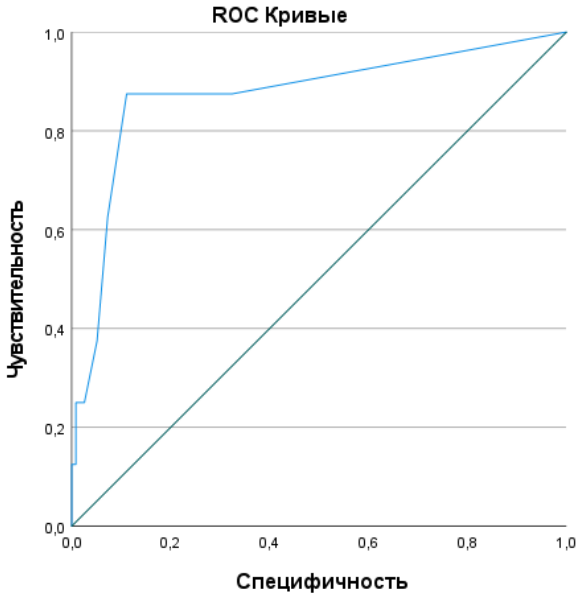


Рисунок 1. ROC-кривая количества метастатических лимфатических узлов центральной зоны, влияющих на рецидив. По оси абсцисс: 1-специфичность (доля ложноположительных результатов); по оси ординат: чувствительность (доля истинно положительных результатов). Диагональная линия соответствует тесту, не имеющему диагностической ценности (AUC = 0,5).

Выполнено сравнение частоты рецидива в зависимости от различных клинико-морфологических характеристик пациентов. С учетом небольшого числа рецидивов (у 8 из 242 больных) для оценки статистической значимости различий использовали точный критерий Фишера (таблица 3).

Таблица 3. Частота рецидива в зависимости от различных клинико-морфологических характеристик.

Клинико-морфологических характеристик		**n**	**Нет рецидива**	**Рецидив**	**Критерий Фишера, p**
Пол	Мужской	29	26 (89,7%)	3 (10,3%)	0,057
	Женский	213	208 (97,7%)	5 (2,3%)	
Возраст	< 55	140	133 (95%)	7 (5%)	0,143
	≥ 55	102	101 (99%)	1 (1%)	
Размер опухоли, см	≤ 1	119	117 (98,3%)	2 (1,7%)	0,281
	> 1	123	117 (95,1%)	6 (4,9%)	
	≤ 2	221	214 (96,8%)	7 (3,2%)	0,522
	> 2	21	20 (95,2%)	1 (4,8%)	
Подтип ПК	Классический	196	188 (95,9%)	8 (4,1%)	0,606
	Фолликулярный	33	33 (100%)	0	
ЭТИ	Нет	133	130 (97,7%)	3 (2,3%)	0,473
	Есть	109	104 (95,4%)	5 (4,6%)	
Наличие капсулы опухоли	Нет	171	164 (95,9%)	7 (4,1%)	0,443
	Есть	71	70 (98,6%)	1 (1,4%)	
Мультицентрический рост опухоли	Нет	173	169 (97,7%)	4 (2,3%)	0,229
	Есть	69	65 (94,2%)	4 (5,8%)	
BRAF V600E, копии/мкл	< 7,15	130	127 (97,7%)	3 (2,3%)	0,477
	≥ 7,15	112	107 (95,5%)	5 (4,5%)	
Статус pN	0	159	158 (99,4%)	1 (0,6%)	0,003
	1a	83	76 (91,6%)	7 (8,4%)	
Количество метастатических ЛУ	< 3	209	208 (99,5%)	1 (0,5%)	≤ 0,001
	≥ 3	33	26 (78,8%)	7 (21,2%)	

По результатам проведенного анализа рецидивы достоверно чаще определяются у пациентов при метастатическом поражении ≥ 3 ЛУ центральной зоны ($p < 0,001$) и статусе pN1a ($p = 0,003$). На грани достоверности оказался пол пациента ($p = 0,057$). Не выявлено значимых различий в частоте рецидива в зависимости от размера опухоли, возраста пациента, подтипа ПК, ЭТИ, капсулы опухоли, мультицентрического роста, а также уровня мутации BRAF V600E ≥ 7,15 копий/мкл (все $p > 0,1$).

В группе пациентов с другими подтипами ПК (онкоцитарный, солидный/трабекулярный, уортино-подобный, высококлеточный) рецидивов выявлено не было.

Проведен унивариативный логистический регрессионный анализ факторов со значением $p \leq 0,1$, результаты которого представлены в таблице 4.

Таблица 4. Унивариативный логистический регрессионный анализ факторов, влияющих на риск рецидива ПРЩЖ.

Фактор	**Унивариативный анализ**		
	β	**ОШ (95% ДИ)**	**p**
Количество метастатических ЛУ ≥ 3	4,025	56,000 (6,624-473,398)	< 0,001
Статус pN1a	2,678	14,553 (1,759-120,404)	0,013
Мужской пол	1,569	4,800 (1,084-21,262)	0,039

Унивариативный анализ продемонстрировал, что факторами, статистически значимо ассоциированными с повышением вероятности рецидива, являются наличие ≥ 3 метастатически пораженных ЛУ центральной зоны (ОШ 56; p < 0,001), послеоперационный статус pN1a (ОШ 14,5; p = 0,013) и мужской пол пациента (ОШ 4,8; p = 0,039). Полученные широкие доверительные интервалы расчетных оценок обусловлены малым числом рецидивов, n = 8. Тем не менее нижняя граница 95% ДИ превышает 1, что подтверждает статистическую значимость и достоверность полученных результатов

В 7 из 8 случаев рецидивы были диагностированы в течение первых 35 месяцев, тогда как у одного пациента из группы pN0 рецидив зафиксирован через 94 месяца. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от различных клинико-морфологических факторов представлены в таблице 5.

Таблица 5. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от различных факторов.

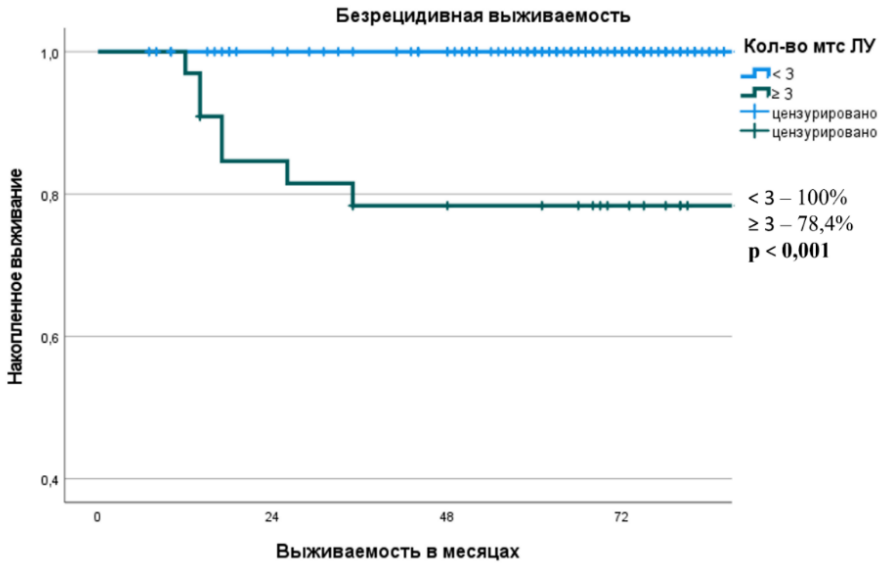
Фактор	**Группа**	**5-летняя БВ**	**log-rank, p значимость**
Статус pN	N0	100%	10,539
	N1a	91,3%	p = 0,001
Пол	Женщины	98%	5,244
	Мужчины	89,7%	p = 0,022
Возраст, лет	< 55	94%	2,811
	≥ 55	99%	p = 0,094
Размер опухоли, порог 1 см	≤ 1 см	99,1%	1,965
	> 1 см	94,8%	p = 0,161
Подтип ПК	Классический	96,2%	1,449
	Фолликулярный	100%	p = 0,229
ЭТИ	Нет	98,4%	1,005
	Есть	95,3%	p = 0,304
Капсула опухоли	Нет	96,4%	1,125
	Есть	98,6%	p = 0,289
Мультицентричность	Нет	98,2%	1,844
	Есть	94%	p = 0,174
BRAF V600E, копии/мкл	< 7,15	97,6%	0,914
	≥ 7,15	96,3%	p = 0,339
Количество метастатических ЛУ	< 3	100%	41,225
	≥ 3	78,4 %	p < 0,001

При построении кривых выживаемости Каплан-Мейера значимое снижение 5-летней безрецидивной выживаемости отмечалось при количестве метастатических лимфатических узлов центральной зоны ≥ 3 (p < 0,001), статусе pN1a (p = 0,001) и у мужчин (p = 0,022). Отсутствовали различия безрецидивной выживаемости в зависимости от таких факторов, как размер опухоли, гистологический подтип, экстратиреоидная инвазия, инкапсулированность опухоли, мультицентрический рост опухоли, мутация BRAF V600E и возраст больного (p > 0,1).

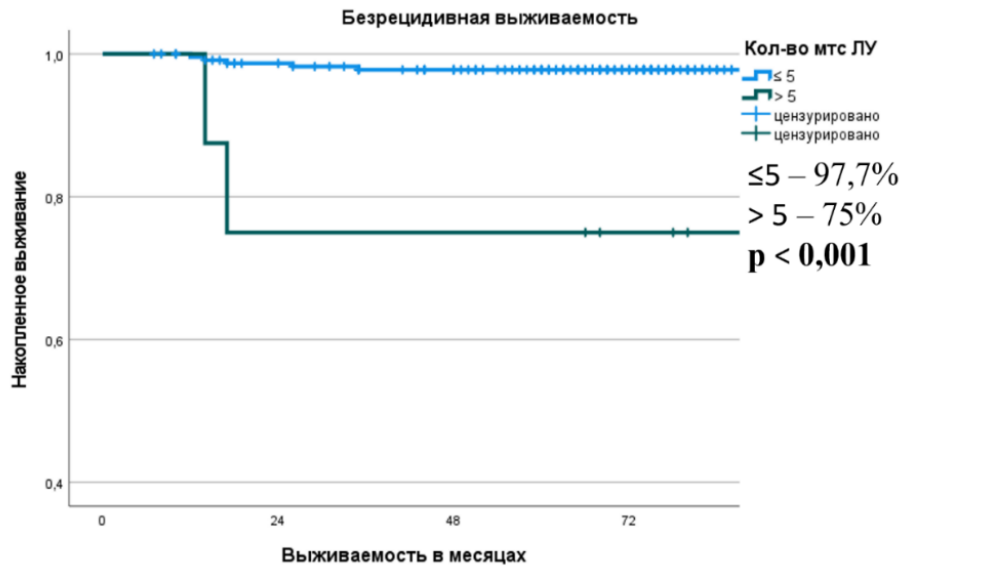
При сравнительном анализе 5-летней безрецидивной выживаемости методом Каплан-Мейера в зависимости от количества метастатических узлов, установлено, что показатель log-rank оказался выше почти в 3 раза при поражении ≥ 3 лимфатических узлов, чем порог > 5 метастатических лимфатических узлов (согласно клиническим рекомендациям): 41,225 против 13,609, p < 0,001. Это свидетельствует о том, что в исследуемой когорте пациентов с папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0 после профилактической центральной шейной лимфодиссекции критерий поражения ≥ 3 лимфатических узлов обладает более выраженной дискриминационной способностью, чем порог, принятый в клинических рекомендациях (таблица 6, рисунок 2А-Б).

Таблица 6. Сравнение показателей 5-летней безрецидивной выживаемости при использовании различных пороговых значений количества метастатических ЛУ центральной зоны.

Фактор	**Порог**	**n**	**Нет рецидива**	**Есть Рецидив**	**5-летняя БВ**	**log-rank; p - значимость**
Количество метастатических лимфатических узлов	< 3	209	208 (99,5%)	1 (0,5%)	100%	41,225; p < 0,001
	≥ 3	33	26 (78,8%)	7 (21,2%)	78,4%	
	≤ 5	234	228 (97,4%)	6 (2,6%)	97,7%	13,609; p < 0,001
	> 5	8	6 (75%)	2 (25%)	75%	



А)



Б)

Рисунок 2. 5-летняя безрецидивная выживаемость в зависимости от количества метастатических лимфатических узлов центральной зоны: А) Пороговое значение в 3 метастатических ЛУ. Б) Пороговое значение в 5 метастатических ЛУ.

Для выявления факторов, влияющих на снижение показателя безрецидивной выживаемости, был проведен регрессионной анализ Кокса, таблица 7.

Таблица 7. Многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки независимого влияния клинико-морфологических факторов на безрецидивную выживаемость.

Фактор	**β**	**ОР**	**95% ДИ ОР**	**p**
Количество метастатических ЛУ ≥ 3	3,873	48,074	5,064-456,372	< 0,001
Мужской пол	0,762	2,143	0,500-9,181	0,305

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ ОР – доверительный интервал отношения рисков

В результате единственным независимым предиктором, снижающим показатель безрецидивной выживаемости, явилось поражение ≥ 3 лимфатических узлов центральной зоны (ОР = 48,074; 95% ДИ: 5,064-456,372; p < 0,001). Необходимо учитывать, что широкий доверительный интервал явился следствием малого числа событий (рецидив n = 8) и данный результат требует подтверждения на больших выборках. Вместе с тем, нижняя граница 95%ДИ (5,064) значимо превышает 1, что подтверждает статистическую достоверность полученного результата. Мужской пол утратил значимость при регрессионном анализе Кокса (p > 0,1), что указывает на его зависимость от других прогностических факторов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что статус лимфатических узлов центральной зоны имеет значимую прогностическую ценность у пациентов папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0 и может являться основой для дифференцированного подхода к выбору объема хирургического лечения. Вместе с тем окончательная оценка эффективности

предложенной прогностической системы риска метастазирования и алгоритма хирургической тактики требует дальнейших исследований на больших выборках пациентов с включением контрольной группы.

Выводы

1. Сочетание таких факторов, как мужской пол, возраст моложе 55 лет, размер карциномы более 1 см, наличие экстратиреоидной инвазии, мультицентрический рост опухоли повышает вероятность метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи ($p \leq 0,05$).
2. Наличие мутации BRAF V600E с уровнем $\geq 7,15$ копий/мкл достоверно повышает вероятность метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи ($p \leq 0,05$) и не влияет на риск рецидива заболевания ($p > 0,1$).
3. Разработанная система прогнозирования риска метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи является статистически достоверной ($p < 0, 001$) и характеризуется общей точностью 72,3%, чувствительностью 66,3%, специфичностью 75,5%, положительной прогностической ценностью 58,5% и отрицательной прогностической ценностью 81,1%. На основании полученных данных сформированы три группы риска метастазирования: низкий риск (частота метастазирования до 13,9%) - пациенты с ИПКР $\leq$ -1,939; промежуточный риск (частота метастазирования 32,5%) - пациенты с ИПКР в интервале от -1,939 до +1,227; высокий риск (частота метастазирования 58,5%) - пациенты с ИПКР $\geq$ +1,227.
4. Факторами, ассоциированными с повышенной вероятностью обнаружения йод-позитивных регионарных метастазов после РЙТ, являются мужской пол, статус pN1a, а также метастатическое поражение 2 и более ЛУ центральной зоны ($p \leq 0,05$).
5. Метастатическое поражение ≥ 3 лимфатических узлов центральной зоны шеи является предиктором рецидива папиллярного рака щитовидной железы и статистически значимо снижает 5-летнюю безрецидивную выживаемость ($p < 0, 001$).

Практические рекомендации

У пациентов с папиллярным раком щитовидной железы стадии cT1-2N0M0 для уточнения распространенности опухоли необходимо учитывать комплекс клинико-морфологических факторов, включая определение уровня мутации BRAF V600E методом цифровой капельной ПЦР, которые значимо повышают вероятность «скрытого» метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи.

Разработанная система индивидуального прогнозирования риска метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи может быть основой избирательного выполнения профилактической центральной шейной лимфодиссекции у больных папиллярным раком щитовидной железы стадии cT1-2N0M0. Тем не менее для подтверждения диагностической эффективности

и надежности созданной прогностической системы требуются дальнейшие исследования.

При выявлении йод-позитивных регионарных метастазов по результатам СВТ и ОФЭКТ/КТ, но при отсутствии признаков увеличенных или структурно измененных лимфатических узлов по данным УЗИ и КТ, проведение радиойодтерапии может быть эффективным методом лечения.

При обнаружении трех и более метастатических ЛУ в центральной зоне шеи по данным послеоперационного гистологического исследования необходимо проведение более пристального динамического наблюдения.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Солодкий В.А., Галушко Д.А., Асмарян А.Г., Зарандиа Г.К. Факторы риска «скрытого» метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны при папиллярном раке щитовидной железы cT1-2N0M0 // Эндокринная хирургия. 2025. Т. 19, № 3. С. 17–27
2. Галушко Д.А., Асмарян А.Г., Зарандиа Г.К., Фомин Д.К., Солодкий В.А. Возможности радиологического лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0 // Эндокринная хирургия. 2026. Т. 20, № 3. С. 15–21
3. Галушко Д.А., Асмарян А.Г., Зарандиа Г.К., Фомин Д.К., Солодкий В.А., Чхиквадзе В.Д. Факторы риска рецидива у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0 // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2026. Т. 15, № 5. С. 1–6

Список сокращений

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину
БВ – безрецидивная выживаемость
ГБк – гигабеккерель
ДИ – доверительный интервал
ИПКР – интегральный прогностический коэффициент риска
КТ – компьютерная томография
ЛУ – лимфатические узлы
ОР – отношение рисков
ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
ОШ – отношение шансов
ПК – папиллярная карцинома
ПКР – прогностический коэффициент риска
ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РЙТ – радиойодтерапия
СВТ – сцинтиграфия всего тела
Т4св – свободный тироксин
ТГ – тиреоглобулин
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦШЛД – центральная шейная лимфодиссекция
ЩЖ – щитовидная железа
ЭТИ – экстратиреоидная инвазия