ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук,
Галушко Дмитрий Анатольевич

Москва – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 12

1.1. Этиология и эпидемиология злокачественных новообразований щитовидной железы 12

1.2. Морфологическая классификация опухолей щитовидной железы 14

1.3. Молекулярно-генетический анализ мутации BRAF V600E при папиллярном раке щитовидной железы 15

1.4. Клинико-анатомические особенности и течение папиллярной карциномы 16

1.5. Особенности диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы 17

1.6. Современная классификация и стадирование дифференцированного рака щитовидной железы 22

1.7. Особенности лечения папиллярного рака щитовидной железы 24

1.7.1. Хирургический этап лечения 24

1.7.2. Радиологический этап и дополнительные методы лечения 36

1.8. Динамическое наблюдение и оценка риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы 43

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 48

2.1. Методы предоперационного обследования пациентов 48

2.2. Общая характеристика исследуемых пациентов 49

2.3. Хирургический этап лечения 50

2.3.1. Послеоперационная стратификация риска рецидива 54

2.4. Радиологический этап лечения 54

2.5. Динамическое наблюдение и оценка отдаленных результатов лечения 56

2.6. Методы статистического анализа 57

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ИЛИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ 59

3.1. Непосредственные результаты хирургического лечения 60

3.2. Система прогнозирования риска метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи 67
3.2.1. Система прогнозирования риска метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи без учета мутации BRAF V600E 73
3.3. Результаты радиологического этапа лечения 76
3.3.1. Клиническое наблюдение 80
3.3.2. Статистический анализ результатов радиологического этапа лечения 84
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ИЛИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ 88
4.1. Характеристика пациентов с биохимическим рецидивом 89
4.2. Характеристика пациентов со структурным рецидивом 90
4.3. Статистический анализ отдаленных результатов лечения 92
4.3.1. Анализ безрецидивной выживаемости 95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 101
ВЫВОДЫ 111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 115

ВВЕДЕНИЕ

В России по состоянию на 2024 г. рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 2,6% от общего числа злокачественных новообразований (ЗНО). За последние десятилетия заболеваемость увеличилась и достигла 12,38 случая на 100 тыс. населения [1,2]. Рост заболеваемости преимущественно обусловлен увеличением выявляемости дифференцированных форм РЩЖ, среди которых около 85% приходится на папиллярную карциному (ПК) [3,4,5]. Примерно в 80% случаев диагностируются опухоли размером до 2 см в диаметре, что связано с улучшением качества диагностики и широким внедрением ультразвукового исследования (УЗИ) в клиническую практику [1,6,7].

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) обладает благоприятным прогнозом: 10-летняя общая выживаемость (ОВ) более 95%, а отдаленное метастазирование встречается лишь в 2-4% случаев [8,9,10,11]. Особенностью ПК является метастазирование преимущественно в регионарные лимфатические узлы (ЛУ), которые выявляются у около 20-30% пациентов [12,19,75]. В первую очередь поражаются ЛУ центральной зоны (VI-VII регион), во вторую – боковой клетчатки шеи (II-V) [13,14,15,16]. При выполнении профилактической центральной шейной лимфодиссекции (ЦШЛД) в среднем у 33% больных обнаруживаются ранее не определяемые («скрытые») метастазы [17]. По данным различных исследований, основными факторами, повышающими вероятность метастазирования в ЛУ центральной зоны, являются: молодой возраст больных; мужской пол; мультицентрический рост опухоли; большой размер первичной опухоли и экстратиреоидная инвазия (ЭТИ), а также наличие мутации BRAF V600E [18,19,20,21].

Согласно современным клиническим рекомендациям, при выявлении у пациента опухоли размером до 4 см, при отсутствии признаков прорастания капсулы щитовидной железы (ЩЖ), а также регионарного и отдаленного метастазирования (cT1-2N0M0) возможно проведение органосохраняющей операции в объеме гемитиреоидэктомии (ГТЭ). Основными показаниями к тиреоидэктомии (ТЭ) являются: опухоль более 4 см, обширное экстратиреоидное

распространение, поражение обеих долей ЩЖ, агрессивный гистологический подтип папиллярной карциномы, а также клинически подтвержденные метастазы в лимфатических узлах центральной зоны (cN1a) и/или боковой клетчатки шеи (cN1b). Профилактическая центральная шейная лимфодиссекция рекомендуется при распространенных формах первичной опухоли категории T3-4 и поражении боковых шейных лимфатических узлов [12,22].

В современных руководствах по лечению дифференцированного РЩЖ выполнение профилактической ЦШЛД пациентам на ранних клинических стадиях (cT1-2N0M0) не предусматривается, что объясняется отсутствием влияния на общую выживаемость (ОВ) и повышением риска специфических осложнений (парез гортани, гипопаратиреоз). В то же время одним из факторов неблагоприятного прогноза в системе стратификации риска рецидива является статус ЛУ центральной зоны. Выявление > 5 метастатических ЛУ и/или наличие экстранодального распространения опухоли определяет принадлежность пациентов к группе промежуточного или высокого риска, что требует проведения радиойодтерапии (РЙТ) и супрессивной гормонотерапии [12,22,23]. В основе выбора порогового количества метастатических ЛУ (более 5) в существующей стратификации лежит метаанализ Randolph G. et al. (2012 г.). Однако его результаты получены на гетерогенных группах пациентов, различающихся по распространенности опухоли, объему лимфодиссекции и проведению РЙТ, что затрудняет их сравнение и интерпретацию [23]. В более современных исследованиях (включая моноцентровые работы) продемонстрировано статистически значимое увеличение частоты рецидивов при метастатическом поражении уже 2-3 ЛУ центральной зоны, то есть при более низком пороге, чем в действующей стратификации [24,25,26,27,28].

При папиллярной карциноме ЩЖ частота рецидивов варьирует от 3 до 20% и, как правило, проявляется метастазами в регионарных ЛУ, что требует выполнения соответствующей лимфодиссекции. Повторные хирургические вмешательства после ранее проведенной операции сопряжены с более высоким риском специфических осложнений [26,29,30,31,196]. Различными авторами

установлено, что проведение профилактической ЦШЛД позволяет оценить распространенность опухоли, уточнить стадию заболевания, а также стратифицировать пациентов по группам риска и выбрать оптимальную тактику лечения для снижения частоты рецидива [32,33,34].

Таким образом, значение «скрытого» метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны (VI-VII группы) остается неоднозначным и требует дальнейшего изучения.

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

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 ЛУ 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 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 ≥ 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 ≥ 3 ЛУ центральной зоны шеи после проведенной профилактической ЦШЛД является независимым предиктором рецидива папиллярного рака щитовидной железы, что требует тщательного динамического наблюдения.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужил анализ научных публикаций отечественных и зарубежных авторов, позволивший сформулировать цель, задачи и дизайн диссертационной работы. На базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России проведено проспективное одноцентровое неконтролируемое исследование с участием 242 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0, которым проведено хирургическое или комбинированное лечение. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом Центра (протокол №2 от 26.02.2012 г.). Все

пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведен комплексный анализ клинических, морфологических, молекулярно-генетических, лабораторных и инструментальных данных с оценкой непосредственных и отдаленных результатов лечения. Количественную представленность мутации BRAF V600E в ткани первичной опухоли определяли методом цифровой капельной полимеразной цепной реакции.

Статистическую обработку данных выполняли в программах IBM SPSS Statistics 27.0 и jamovi с использованием методов описательной статистики, анализа таблиц сопряженности, бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. Для построения балльной прогностической системы применяли метод последовательнанализ Вальда. Безрецидивную выживаемость оценивали методом Каплана-Мейера с использованием лог-рангового критерия, связь исследуемых факторов с риском рецидива - с помощью регрессионного анализа Кокса.

Степень достоверности и обоснованности результатов работы

Полученные результаты диссертационной работы основываются на репрезентативном клиническом материале, включающем данные 242 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы стадии cT1-2N0M0. Использование единых критериев отбора подтверждает достоверность полученных результатов.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации детально аргументированы фактическими данными, систематизированными в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ полученных результатов осуществлен с использованием современных программ статистического анализа.

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиология и эпидемиология злокачественных новообразований щитовидной железы

Рак щитовидной железы занимает седьмое место в мире по распространенности, составляя 4,1% от общего числа ЗНО, и является наиболее часто встречающейся опухолью органов эндокринной системы [35,36]. При этом показатель смертности остается низким, составляя 0,5% в структуре общей онкологической смертности в мире и занимая 24-е место среди всех злокачественных опухолей [35].

По данным на 2024 год, в Российской Федерации РЩЖ составляет 2,6% в структуре ЗНО [1]. В течение трех последних десятилетий наблюдается значительный рост числа выявленных случаев, в частности за период с 2014 по 2024 год показатель заболеваемости увеличился с 7,09 до 12,38 на 100 тыс. населения. При этом распространенность среди женщин выше, чем у мужчин, соотношение составляет 4:1 [2]. РЩЖ встречается во всех возрастных группах, наибольшая заболеваемость в США отмечается в возрасте 40-49 лет у женщин и 50-59 лет у мужчин [37]. Рост числа выявленных новообразований этого органа, в первую очередь, связан с улучшением качества диагностики и широким внедрением в клиническую практику УЗИ, что позволяет обнаруживать опухоли на доклинической стадии [6,38]. В России примерно 80% случаев РЩЖ диагностируются на I стадии [1]. С другой стороны, рост заболеваемости связывают с воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, прежде всего радиации. Об этом свидетельствует увеличение числа больных в регионах, подвергшихся радиоактивному загрязнению после аварии на Чернобыльской АЭС. Кроме того, повышают риск развития карциномы и медицинские источники ионизирующего излучения на органы головы и шеи (дистанционная лучевая терапия, компьютерная томография (КТ) и другие рентгенологические исследования) [39,40,41]. В ряде работ отмечается и наследственная предрасположенность, которая при медуллярной карциноме проявляется в виде

синдрома множественной эндокринной неоплазии 2 типа (МЭН-2), а при папиллярной карциноме синдромами Гарднера, Коудена, Вернера и семейным аденоматозным полипозом, которые встречаются редко (~5%) [42,43,44]. Кроме того, в литературе имеются сведения и о факторах, косвенно влияющих на возникновение РЩЖ: потребление йода (избыток или дефицит) и нитратов, воздействие экзогенного эстрогена, сопутствующие аутоиммунные заболевания ЩЖ, курение, высокий индекс массы тела, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни, а также сочетание перечисленных факторов. Однако этиология РЩЖ еще недостаточно хорошо изучена [38,39].

В развитии карциномы ЩЖ существуют несколько основных гипотез происхождения. Основной общепринятой является классическая многоступенчатая модель, согласно которой злокачественные клетки возникают путем последовательного накопления генетических мутаций [16]. Следствием этих изменений является активация сигнальных путей MAPK (через каскад RAS-RAF-MEK-ERK) и PI3K-AKT, контролирующих пролиферацию, выживаемость и дифференцировку клеток. Имеются данные, что мутации BRAF, RAS и RET/PTC, активирующие путь MAPK, ведут к развитию преимущественно папиллярной карциномы, тогда как активация пути PI3K-AKT участвует в канцерогенезе фолликулярной карциномы [45,46,47].

Выделяют две дополнительные гипотезы развития опухоли ЩЖ. Концепция фетального клеточного канцерогенеза предполагает, что опухоль происходит из эмбриональных клеток-предшественников трех типов (тиреоидных стволовых клеток, тиробластов и протироцитов). В норме такие клетки присутствуют только у плода или детей раннего возраста и исчезают по мере взросления. Однако при определенных условиях они могут дать начало развитию различным гистологическим типам рака щитовидной железы [48]. Модель раковых стволовых клеток, в свою очередь, объясняет внутриопухолевую гетерогенность и резистентность к терапии. Согласно теории, внутри новообразования существует небольшая субпопуляция опухолевых стволовых клеток, обладающих

способностью к самообновлению, множественной дифференцировке и устойчивости к противоопухолевой терапии [49,50].

1.2. Морфологическая классификация опухолей щитовидной железы

В зависимости от клеток, образующих опухоль ЩЖ, выделяют несколько типов и гистологических подтипов рака. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), происходящий из фолликулярных клеток, составляет примерно 90% случаев и включает папиллярную, фолликулярную и онкоцитарную карциномы. Анапластическая карцинома характеризуется морфологически недифференцированными клетками эпителиального происхождения, проявляется крайне агрессивным течением и встречается у 1% пациентов. Низкодифференцированная карцинома обнаруживается приблизительно у 5% больных и представляет собой фолликулярно-клеточную опухоль, занимающую промежуточное положение между дифференцированным и анапластическим РЩЖ. Медуллярная карцинома - это опухоль из парафолликулярных клеток, продуцирующих кальцитонин, которая выявляется в 4-5% случаев [3,4,51].

Среди дифференцированных форм РЩЖ наиболее часто диагностируемым гистологическим типом является ПК, составляющая более 85% случаев, тогда как фолликулярный рак выявляется примерно у 4% больных [5,52,53].

В группе согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 5-й редакции 2022 г., выделяют более 10 подтипов ПК, различающихся по темпам роста, частоте метастазирования в регионарные ЛУ, отдаленные органы и, как следствие, по прогнозу для пациента [54,55]. Наиболее часто встречаемыми подтипами ПК являются классический (выявляется в ~75% случаев), фолликулярный (~18%) и онкоцитарный (~6%). К более редким вариантам относятся светлоклеточный, веретеноклеточный, уортино-подобный, а также вариант с фиброматозоподобной стромой. Папиллярные микрокарциномы (опухоли размером менее 1 см) не входят в перечень отдельных гистологических вариантов РЩЖ и требуют субтипирования [55,56,57,58]. К агрессивным морфологическим формам ПК относятся: подтипы из высоких клеток (3-19% случаев), из столбчатых клеток (0,15-0,2%), из клеток типа «сапожных гвоздей» (1-

2%), диффузно-склерозирующий (0,7-6,6%) и солидный вариант (~3%) [55,59,60,61,62].

1.3. Молекулярно-генетический анализ мутации BRAF V600E при папиллярном раке щитовидной железы

Наиболее распространенной при ПРЩЖ является мутация BRAF V600E, которая служит диагностическим и прогностическим маркером [63,64,65]. Частота выявления данной мутации при ПК варьирует от 40 до 80%, что обусловлено применением различных по чувствительности методов исследования. К ним относятся секвенирование по Сэнгеру, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени, секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS), цифровая капельная ПЦР [47,63,64,66].

Для определения мутации BRAF V600E могут быть использованы следующие виды биоматериала: цитологический материал из опухоли после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), смыв из пункционной иглы, парафиновые блоки, криоконсервированные образцы опухоли [64].

Широко используемые методы обнаружения мутации BRAF V600E, такие как ПЦР в реальном времени и секвенирование по Сэнгеру (последовательный молекулярный анализ) имеют ряд ограничений. Так, секвенирование по Сэнгеру имеет относительно низкую чувствительность, требующую высокого содержания опухолевой ДНК в образце (5-10%), длительный период выполнения исследования (до нескольких дней), а также невозможность проведения количественной оценки, а ПЦР в реальном времени характеризуется риском ложноположительных ответов при низкой аллельной частоте или малом объеме биоматериала. К ограничениям NGS относятся высокая стоимость и длительность исследования, а также необходимость достаточного объема опухолевого материала [64,67,68]. Цифровая капельная ПЦР – высокочувствительный метод выявления мутаций, основанный на разделении образца опухоли на тысячи микрореакций-капель с последующей амплификацией и детекцией флуоресцентного сигнала. Абсолютное количество ДНК рассчитывается по формуле Пуассона и выражается в числе копий целевого фрагмента на микролитр. Для получения достоверного результата анализа

достаточно всего нескольких десятков пикограмм ДНК [64,69]. Так, в исследовании Wang Z. et al. на выборке из 150 пациентов ПРЩЖ в результате применения цифровой капельной ПЦР мутация BRAF V600E была выявлена в 61,33% случаев (92 образца), тогда как при секвенировании по Сэнгеру лишь в 44,67% (67 образцов) [67].

В литературе имеются сведения, что наличие мутации BRAF V600E ассоциировано с более агрессивным течением заболевания, высокой частотой регионарного метастазирования и развитием резистентности к радиойодтерапии [18,64,70,71]. Однако имеющиеся данные противоречивы, а прогностическая ценность этой мутации ограничена из-за влияния других клинико-морфологических факторов. Таким образом, определение мутации BRAF V600E может быть полезным в качестве дополнительного маркера, но требует дальнейшего изучения [72].

1.4. Клинико-анатомические особенности и течение папиллярной карциномы

Особенностью ПРЩЖ является медленное развитие и преимущественно лимфогенное метастазирование [73,74]. На момент постановки диагноза метастазы в регионарных ЛУ выявляется у 20-30% больных [12,19,75,76].

Первым этапом регионарного распространения опухоли выступает центральная зона шеи, соответствующая прегортанным, пре- и паратрахеальным клетчаточным пространствам, относящимся к VI уровню шеи согласно классификации Robbins K. et al., а также ЛУ, расположенным в верхнем отделе средостения (VII уровень) [13,14,15,16,30]. Путями лимфооттока второго порядка для карцином ЩЖ являются боковые клетчаточные пространства шеи: верхние (II уровень), средние (III уровень), нижние яремные (IV уровень), а также ЛУ заднего треугольника шеи (V уровень) [14,77,78]. Как правило, опухоли распространяются последовательно, но возможно выявление так называемых «скачущих» метастазов в яремных шейных ЛУ без поражения центральной зоны, частота которых составляет 5-13%, что характерно для карцином, расположенных в верхнем полюсе ЩЖ [79,80,81].

Анатомической особенностью ЛУ центральной зоны шеи является малый размер и вариабельность их количества. Так, в анатомическом исследовании Ofo E. et al. 2016 г., выполненном на 29 трупах, выявлено, что размер ЛУ в VI регионе колебался от 0,5 до 21 мм и составил в среднем 2,9 мм [82]. В исследовании Tavares M. et al. 2014 г., проведенном на 30 трупах, количество ЛУ VI и VII региона шеи колебалось в широких пределах от 3 до 42 и составило в среднем 22 ± 10 [16].

По данным раннего исследования Mazzaferri E.L. et al. (1993 г.), с 30-летним периодом наблюдения, показателями ОВ при ПРЩЖ составляли 78% [83]. Однако в последующем, по мере улучшения качества диагностики и лечения больных РЩЖ, показатели выживаемости существенно повысились. В настоящее время ПК характеризуется благоприятным прогнозом и высокими показателями ОВ. Так, в современном исследовании Ito Y. et al. (2018 г.), 10-летняя ОВ составила 97%, 15 и 20-летняя 95 и 90% соответственно [84]. Высокие уровни ОВ при ПК подтверждаются и в других работах, где 10-летняя выживаемость составляет более 95% [8,9].

Метастазы в отдаленные органы при ПК на момент первичной диагностики выявляются у 1-2% больных, и еще до 4% случаев метастатическое поражение развивается после лечения [10,11,85,86].

1.5. Особенности диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы

По данным литературы, примерно в 5-15% случаев среди всех выявляемых узловых образований ЩЖ диагностируются злокачественные опухоли, среди которых, как упоминалось ранее, чаще всего обнаруживается ПК [12,87,88,89,90]. Более 80% опухолей имеют размер, не превышающий 2 см, а клинические проявления заболевания, как правило, отсутствуют [7,91]. По мере увеличения размеров карциномы могут возникать дисфагия и нарушения дыхания вследствие компрессии гортани, трахеи и пищевода, а также дисфония при распространении опухоли на возвратный гортанный нерв [92,93,94].

Папиллярная карцинома развивается независимо от функционального состояния ЩЖ. По данным Li C. et al. (n = 13717), состояние эутиреоза отмечено более чем в 85% случаев. Субклинический гипертиреоз и гипотиреоз выявлен в

1,2% и 11,1%, а клинически выраженные формы лишь в 0,4% и 1,6% соответственно [95]. Проявления дисфункции ЩЖ, как правило, обусловлены сопутствующим хроническим аутоиммунным тиреоидитом или болезнью Грейвса, характеризующимися наличием в сыворотке крови антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [96]. Стандартная предоперационная лабораторная оценка включает определение в крови уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4св), а также кальцитонина для исключения медуллярной карциномы. Рутинное определение тиреоглобулина (ТГ) не рекомендуется ввиду низкой диагностической специфичности, обусловленной возможным повышением как при доброкачественных новообразованиях, так и при неопухолевых заболеваниях ЩЖ [12,22,97].

Основным методом выявления РЩЖ является УЗИ [12,22,94,97]. Ультрасонографическими характеристиками рака являются гипоэхогенность, наличие микрокальцинатов, нечеткость и неровность контуров, солидная структура, преобладание высоты узла над его шириной (вертикальная ориентация), а также признаки экстратиреоидного распространения [98,99,100,101]. Данные характеристики включены в европейскую систему оценки узловых образований ЩЖ (European Thyroid Imaging Reporting and Data System: EU-TIRADS) и являются основой для определения риска злокачественности и показаний к ТАБ. В настоящее время пункция образований выполняется при размере от 2 см для низкого риска (EU-TIRADS 3, вероятность злокачественности 2-4%), от 1,5 см для промежуточного (EU-TIRADS 4, вероятность злокачественности 6-17%) и от 1 см для высокого риска (EU-TIRADS 5, вероятность злокачественности 26-87%). При размере новообразования менее 1 см ТАБ проводится при наличии неблагоприятных факторов (увеличенные регионарные ЛУ, облучение головы и шеи в анамнезе, паралич голосовой складки и для определения объема операции при наличии узла в контралатеральной доле) [22,100].

Многообразие ультрасонографических характеристик опухолей ЩЖ создает определенные трудности при их интерпретации. Так, ультразвуковая картина при злокачественных опухолях (фолликулярной карциноме, фолликулярном варианте

ПРЩЖ), соответствующих категориям EU-TIRADS 3 или 4, может быть сходной с таковой при доброкачественных новообразованиях (фолликулярной аденоме) и характеризоваться инкапсулированностью, а также четкими и ровными контурами [102,103,104].

Для определения тактики лечения важное значение имеет оценка состояния регионарных ЛУ. Эхографическими-признаками вторично измененных шейных ЛУ являются: потеря дифференцировки жировых ворот, округлая форма, кистозные изменения, наличие кальцинатов, кортикальная гиперэхогенность, периферическая или хаотическая васкуляризация, а также признаки экстранодального распространения [105,106,107].

Эффективность УЗИ в оценке поражения центральной зоны шеи имеет существенные ограничения по сравнению с диагностикой метастазов в боковых шейных ЛУ. В метаанализе Zhao H. et al., включавшем 4014 пациентов с ПК, чувствительность, специфичность и точность ультрасонографии в выявлении метастазов в VI регионе составили 33, 91 и 61% соответственно, тогда как для боковых шейных ЛУ - 70, 84 и 88% [108]. Низкие показатели чувствительности УЗИ (30 - 38%) в диагностике метастазов VI региона были получены и в других исследованиях [109,110]. В литературе это объясняется тем, что на начальных этапах развития достоверные критерии метастатического поражения могут отсутствовать или быть не выражены. Дополнительные трудности оценки ультразвуковой картины обусловлены анатомо-топографическими особенностями центральной зоны: небольшими размерами ЛУ, акустической тенью от окружающих структур (трахеи, грудины, магистральных сосудов), а также тучностью и гиперстеническим телосложением пациента. Кроме того, интерпретацию затрудняет наличие лимфаденопатии, развивающейся на фоне сопутствующего лимфоцитарного тиреоидита. Немаловажную роль играет субъективность восприятия и уровень квалификации врача-диагноста [82,111,112,113].

С целью улучшения оценки состояния паратрахеальных ЛУ, в том числе расположенных загрудинно, возможно применение КТ. В мета-анализе Alabousi M.

et al. (n = 31942), показано, что в выявлении поражения ЛУ центральной зоны чувствительность КТ по сравнению с УЗИ была несколько выше и составила 39% против 28% (p = 0,004), тогда как ее специфичность оказалась ниже: 87% против 95% (p < 0,001). В оценке боковых шейных ЛУ значимых различий между КТ и УЗИ не выявлено: чувствительность составила 77% против 73% (p = 0,11), специфичность - 88% против 89% (p = 0,79) [114]. Аналогичные результаты получены в метаанализе Xing Z. et al. где чувствительность и специфичность КТ в диагностике метастатического поражения центральной зоны составили 40% и 89,5%, а для УЗИ 28,4% и 95% соответственно [115]. Комбинация ультразвукового исследования и компьютерной томографии позволяет увеличить чувствительность диагностики до 64%, что снижает частоту пропущенных случаев метастазирования и оптимизирует планирование объема хирургического вмешательства. Тем не менее, общие показатели чувствительности и специфичности этих методов при сочетанном применении не позволяют достоверно, во всех случаях, подтвердить или исключить поражение ЛУ [116].

В дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ применяется ТАБ с последующим цитологическим исследованием. Решение о проведении пункции принимается на основании оценки ультрасонографических признаков по системе EU-TIRADS [22,47,96,97]. Для стандартизации цитологических заключений используется международная классификация Bethesda (редакция 2023 г.), включающая 6 диагностических категорий с соответствующим риском злокачественности: неинформативная категория I (требуется повторная пункция), доброкачественная II (риск 2-7%), атипия неопределенного значения III (риск 13-30%), фолликулярная неоплазия IV (риск 23-34%), подозрение на злокачественное новообразование V (риск 67-83%) и злокачественная опухоль VI (риск более 97%) [117]. Цитологические заключения категорий Bethesda IV-VI являются основанием для проведения хирургического лечения [12,22].

Для повышения точности дооперационной диагностики узловых образований ЩЖ и уточнения риска злокачественности при категориях Bethesda III-V современные клинические рекомендации предусматривают возможность

применения молекулярно-генетического исследования [12,22,87]. Современные панели позволяют определять точечные мутации в генах BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, промоторе TERT, а также генетические перестройки RET/PTC и PAX8/PPARG. Наличие мутаций в генах семейства RAS, а также BRAF и TERT с высокой степенью вероятности указывает на РЩЖ [47,118]. При фолликулярной неоплазии выявление мутации BRAF V600E с вероятностью 97,1% может указывать на ПК [119]. В зарубежной практике наиболее часто используются молекулярно-генетические панели Afirma GSC и ThyroSeq v3 [120,121]. Еще одним перспективным направлением является изучение малых регуляторных рибонуклеиновых кислот – микроРНК, которые могут выступать в качестве маркеров злокачественности [122,123]. В России к настоящему время создан и применяется оригинальный диагностический молекулярный классификатор ThyroidINFO. Данное молекулярно-генетическое исследование позволяет повысить качество дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ (положительная прогностическая ценность составляет 84,1%, отрицательная прогностическая ценность – 96%), что может снизить количество необоснованных операций [124,125,126].

Отечественные данные свидетельствуют, что местно-распространенный РЩЖ выявляется в 6% случаев [1]. К лучевым методам диагностики распространенности опухоли относят КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ), к эндоскопическим – эзофагогастродуоденоскопию и ларинготрахеоскопию. Эти исследования применяются при крупных образованиях, их загрудинном расположении, а также при инвазии в окружающие структуры (трахея, пищевод, общая сонная артерия, внутренняя яремная вена, возвратный гортанный нерв) [12,22,127,128,129].

На дооперационном этапе с целью объективной оценки подвижности голосовых связок выполняют видеоларингоскопию или УЗИ голосовых складок [22,94]. Для исключения отдаленного метастазирования проводится рентгенография или КТ органов грудной клетки (ОГК), УЗИ органов брюшной полости (ОБП), а по показаниям - остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная

томография головного мозга, позитронно-эмиссионная томография всего тела [12,130,131,132].

1.6. Современная классификация и стадирование дифференцированного рака щитовидной железы

В основе определения тактики лечения при ДРЩЖ используется классификация TNM, разработанная Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC). РЩЖ - единственная злокачественная опухоль, при которой возраст пациента является критерием стадирования и выступает одним из предикторов смертности. Основанием для этого послужили исследования Cady B. (1979 г.) и Halnan K. (1966 г.), продемонстрировавшие, что увеличение возраста пациентов было ассоциировано с повышением смертности от ДРЩЖ [133,134,135,136]. Данные были также подтверждены в исследовании Adam M. et al. включавшем 31802 пациента из базы данных SEER (период с 1998 по 2012 год). Показано, что показатели 10-летней опухоль-специфической выживаемости снижаются по мере увеличения возраста: в диапазоне от 2 до 59 лет составили более 98,1%, в возрасте от 60 до 69 лет снизились до 94,8%, а наименьшее значение отмечалось у пациентов ≥ 90 лет - 73,9% [137].

За последнее десятилетие классификация TNM претерпела ряд изменений, и в настоящее время используется ее 8-я редакция (2017 г.). Так, в исследовании Kim M. et al. (n = 1613) при применении критериев TNM-7 (2009 г.) показатели 10-летней выживаемости для I-IV стадии составляли 99,7%, 98,2%, 98,8%, 83,2% соответсвенно. Как видно из представленных данных, различия выживаемости между I-III стадиями были минимальными. В связи с этим в обновленной редакции TNM-8 возрастной порог стадирования был повышен с 45 до 55 лет, микроскопическая ЭТИ исключена из определения категории T3, а метастатическое поражение верхнемедиастинальных ЛУ (VII регион) переведено в категорию N1a. В результате применения новых критериев по TNM-8 показатели 10-летней выживаемости для I-IV стадий составили 99,6%, 95,4%, 72,3% и 48,6%

соответственно, что демонстрирует ступенчатое снижение ОВ в зависимости от стадии заболевания [136,138,139,140].

В литературе представлены различные системы (AGES, AMES, MACIS и др.), основанные на анализе комплекса клинико-морфологических характеристик (возраст, пол, размер опухоли, наличие отдаленных метастазов, экстратиреоидное распространение и др.), позволяющие оценить риск смертности и ОВ, но они не предназначены для прогнозирования вероятности рецидива заболевания [141,142].

В дополнение к классификации TNM в клинической практике используется система прогнозирования риска рецидива, созданная Американской тиреоидологической ассоциацией (American Thyroid Association, ATA). При подтверждении ПК проводится первичная стратификация риска рецидива [12,143,144], которая представлена в таблице 1.

Таблица 1. Дооперационная стратификация риска при папиллярном раке щитовидной железы.

Низкий риск	**Высокий риск**
• Интратиреодная опухоль ≤ 4 см • Отсутствие ЭТИ • Отсутствие регионарных и отдаленных метастазов • Неагрессивный гистологический подтип	• Интратиреодная опухоль > 4 см или поражение обеих долей ЩЖ • Наличие явной ЭТИ • Наличие регионарных и отдаленных метастазов • Агрессивный гистологический подтип • Облучение в анамнезе

В зависимости от критериев стратификации определяется объем хирургического вмешательства: при низком риске показано выполнение гемитиреоидэктомии (ГТЭ) – заключающейся в резекции доли с перешейком ЩЖ, при высоком – тиреоидэктомия (ТЭ). При выявлении метастазов в ЛУ, планируется соответствующая лимфодиссекция [12,22,129,145].

1.7. Особенности лечения папиллярного рака щитовидной железы

1.7.1. Хирургический этап лечения

В России до начала 2000-х годов в лечении больных ПРЩЖ был принят органосохраняющий подход. В последующем при выборе объема вмешательства стали учитывать зарубежные клинические рекомендации, прежде всего ATA [22,145,146].

Подход к выбору объема операции существенно изменился за последние 10-15 лет. В рекомендациях ATA 2009 года ТЭ считалась основным методом лечения пациентов с ПК размером более 1 см даже при отсутствии регионарного и отдаленного метастазирования [146]. Этому послужило исследование Bilimoria K. et al. включающее 52173 пациента с ПРЩЖ (на базе данных за 1985-1998 гг.), где среди всех больных после ТЭ 10-летняя ОВ была выше, чем после ГТЭ: 98,4% против 97,1% ($p < 0,05$), а частота рецидивов - ниже: 7,7% против 9,8% ($p < 0,05$). При анализе пропорциональных рисков Кокса применение ТЭ по сравнению с ГТЭ у пациентов с размером опухоли ≥ 1 см продемонстрировало снижение частоты рецидива ($p = 0,04$) и улучшение ОВ ($p = 0,009$), тогда как при опухолях < 1 см объем резекции не влиял на вероятность рецидива или показатели выживаемости ($p \geq 0,1$) [144]. В более поздних публикациях результаты Bilimoria K. et al. были опровергнуты. Так, в исследовании Adam M. et al. (2015 г.), включающем 61775 пациентов с ПК размером до 4 см, не было выявлено статистически значимых различий в показателях ОВ при сравнении ГТЭ с ТЭ: 5-летняя составляла 97,2% и 96,9%; 10-летняя 92,9% и 91,4%; 14-летняя 86,6% и 84,4% соответственно ($p = 0,54$) [147]. Кроме того, в работе Nixon I. et al. 2012 г. ($n = 1810$), при медиане наблюдения 8 лет применение органосохраняющей операции при опухолях стадии pT1-2N0 не выявило существенных различий в частоте рецидива по сравнению с ТЭ: 0% против 0,8% ($p = 0,96$) [148].

Все вышеперечисленное явилось поводом для публикации в 2015 году обновленных рекомендаций ATA, согласно которым пациенты с опухолями до 4 см, ограниченными ЩЖ, без регионарного и отдаленного метастазирования были отнесены к группе низкого риска, а достаточным объемом вмешательства для них

являлось выполнение ГТЭ [129]. Эти данные были подтверждены и в более поздних публикациях. В частности, в метаанализе Rodriguez S. et al. (2020 г.), продемонстрировано, что среди 17699 пациентов со стадиями T1-2N0M0 при сравнении ТЭ ± РЙТ и ГТЭ не выявлено достоверных различий в показателях 20-летней ОВ: 96,8% и 97,4% соответственно (p = 0,4), а также в частоте рецидива: 2,3 и 2,8% (p = 0,48) [149]. В исследованиях Bi J. и Ai X. получены аналогичные выводы при сравнении двух объемов резекции [150,151].

Кроме того, органосохраняющие операции сопряжены с меньшим риском послеоперационных осложнений [149]. Так, в метаанализе Hsiao V. et al. (2022 г.), показано, что ГТЭ по сравнению с ТЭ характеризовалась значимо более низкой частотой осложнений: временный гипопаратиреоз составил 2,2% против 21,3% (отношение рисков (ОР) 0,1 (95% ДИ: 0,0-0,4)); постоянный гипопаратиреоз - 0% против 1,8% (ОР 0,2 (95% ДИ: 0,0-0,8)); временный парез гортани - 2% против 4,2% (ОР 0,4 (95% ДИ: 0,2-0,7)). Статистически значимых различий в частоте развития постоянного пареза гортани между двумя объемами вмешательства выявлено не было – 0,2% против 0,9% (ОР 0,8 (95% ДИ: 0,1-7,2)). Однако авторами определено, что выполнение ГТЭ было связано с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с ТЭ, которая составила 3,9% против 1,3% (ОР 2,8 (95% ДИ: 1,4-5,7)) [152].

В то же время систематический обзор Zhang C. et al. (2020 г.), включавший данные 13 исследований, показал, что ОВ в группе пациентов с размером опухоли от 2 до 4 см была достоверно выше после выполнения ТЭ по сравнению с ГТЭ: ОР 0,88 [95% ДИ: 0,79-0,99]; p = 0,03, но не различалась при размере опухоли до 2 см (p = 0,86). Однако показатели безрецидивной выживаемости (БВ) как при размере опухоли $\leq$ 1 см, так и > 1 см были значимо выше в группе больных, которым выполнена ТЭ (ОР 0,56 [95% ДИ 0,41-0,77]; p < 0,0001) [153]. В метаанализе Van Gerwen M. et al. продемонстрировано, что даже при папиллярной микрокарциноме 10-летняя БВ была выше после ТЭ - 95% [95% ДИ 92-98%], чем после ГТЭ - 92% [95% ДИ 86-96%], p < 0,0001 [154].

Согласно современным клиническим рекомендациям, активное наблюдение возможно, как альтернатива хирургическому лечению у пациентов с папиллярной микрокарциномой ЩЖ при отсутствии регионарного и отдаленного метастазирования, а также без наличия неблагоприятных признаков: распространение на перешеек, узел по задней поверхности ЩЖ, явное экстратиреоидное распространение, агрессивный морфологический подтип [12,22]. Основополагающим стало исследование Miyauchi A. et al., 2023 г., где были представлены результаты 30-летнего активного наблюдения за 5646 пациентами с папиллярной микрокарциномой. За этот период увеличение опухоли на 3 мм и более через 10 и 20 лет выявлено у 4,7 и 6,6% пациентов, а метастатическое поражение регионарных ЛУ у 1% и 1,6% соответственно. Хирургическое лечение потребовалось в 12,3% случаев, при этом случаев смерти от РЩЖ зафиксировано не было [74].

После выполнения операции с учетом комплекса клинико-морфологических факторов проводится стратификация пациентов по группам риска рецидива. Одним из отличий рекомендаций ATA 2025 года от предыдущей редакции является преобразование трехуровневой системы (низкий, промежуточный, высокий) в четырехуровневую, включающую группы низкого, низкого-промежуточного, высоко-промежуточного и высокого риска рецидива. Следовательно, было выполнено разделение промежуточной группы две подкатегории, при этом в новой редакции были повышены пороговые значения вероятности рецидива для всех классов. Так, в категории низкого риска данный показатель теперь составляет < 10% (ранее < 5%), в низком-промежуточном 10-15%, в промежуточном-высоком 16-30%, а в группе высокого риска > 30% (ранее > 20%). Кроме того, пересмотрено клиническое значение мультицентричности: если ранее многоочаговые (мультифокальные) микрокарциномы не влияли на стратификацию, то в новой редакции унифокальная и билатеральная мультифокальность распределены по разным прогностическим категориям низко-промежуточного и высоко-промежуточного риска соответственно. Пересмотрено отношение к

микроскопической ЭТИ, которая в настоящее время рассматривается как фактор с меньшим риском рецидива, чем считалось ранее [12,129,146].

В Российской Федерации используется классическая трехуровневая система стратификации, определяющая тактику послеоперационного ведения больных. Пациентам группы высокого риска рецидивирования показано проведение радиойодтерапии (РЙТ), тогда как в группе промежуточного риска данный вопрос решается индивидуально, а в группе низкого риска проводится динамическое наблюдение. После выполнения органосохраняющего вмешательства и при гистологическом выявлении факторов неблагоприятного прогноза, рассматривается вопрос о выполнении завершающей тиреоидэктомии и последующей РЙТ, поскольку обязательным условием применения радиоактивного йода-131 (^{131}I) является полное или практически полное удаление тиреоидной ткани [12,22,155,156].

Как было показано ранее, ПК ЩЖ склонна к лимфогенному метастазированию. Учитывая высокий риск рецидива при выявлении метастазов cN1a и/или cN1b, рекомендуется выполнение центральной и/или боковой лимфодиссекции. Кроме того, ЦШЛД выполняется при опухолях категории T3-4 и в случае N1b [22,23,75,76].

В современных клинических руководствах выполнение профилактической ЦШЛД у пациентов со стадией cT1-2N0M0 не рекомендовано, что в первую очередь объясняется отсутствием влияния на общую выживаемость [12,22,129,149]. По данным Ruel E. et al. (n = 39301 со статусом cN0), достоверных различий 5-летней ОВ в зависимости от статуса pNx, pN0, pN1a выявлено не было: показатели составили 96, 97 и 97% соответственно (p = 0,72) [157]. Результаты работ Giordano D. et al. и Dobrinja C. et al. также свидетельствуют об отсутствии значимых различий в ОВ больных независимо от выполнения профилактической ЦШЛД [158,159].

Дополнительным аргументом против выполнения ТЭ с профилактической ЦШЛД является повышенный риск специфических осложнений (таблица 2).

Таблица 2. Сравнение частоты послеоперационных осложнений с или без центральной шейной лимфодиссекцией.

Исследование, год, кол-во пациентов	Осложнение	ТЭ	ТЭ с ЦШЛД	p - значимость
Zhang L. et al., 2015 г., n = 242 [29].	Парез гортани (временный)	0,9%	1,5%	> 0,05
	Парез гортани (постоянный)	0,9%	0,7%	> 0,05
	Гипопаратиреоз (временный)	9%	30%	< 0,01
	Гипопаратиреоз (постоянный)	0%	1,5%	> 0,05
Yazıcı D. et al., 2020 г., n = 358 [30]	Парез гортани (временный)	5%	6,2%	> 0,05
	Парез гортани (постоянный)	1%	0,38%	> 0,05
	Гипопаратиреоз (временный)	10%	26,7%	<0,0001
	Гипопаратиреоз (постоянный)	2%	1,16%	> 0,05
Kim J. et al., 2016 г., n = 11569 [160]	Парез гортани (временный)	2,5%	5,6%	0,001
	Парез гортани (постоянный)	0%	0,2%	> 0,05
	Гипопаратиреоз (временный)	16,7%	30,8%	< 0,001
	Гипопаратиреоз (постоянный)	1,7%	3,5%	< 0,001
Ozel T. et al., 2025 г., n = 216 [32]	Парез гортани (временный)	25%	6,9%	0,004
	Парез гортани (постоянный)	3,1	1,4	0,427
	Гипопаратиреоз (временный)	18,8	30,1	0,185
	Гипопаратиреоз (постоянный)	12,5	9,3	0,527

Как видно из таблицы 2, выполнение ЦШЛД в основном связано с развитием временного гипопаратиреоза. По данным литературы, функция околощитовидных желез, как правило, восстанавливается в течение 6-12 месяцев [161]. Тем не менее, в некоторых работах отмечено повышение частоты развития постоянного гипопаратиреоза и пареза гортани. Выполнение операции в специализированных учреждениях опытными хирургами позволяет в большинстве случаев избежать стойких осложнений, в том числе при проведении лимфодиссекции [162,163].

Ранее было продемонстрировано, что современные методы визуализации при оценке ЛУ центральной зоны имеют низкую чувствительность в выявлении метастазов. Это обусловлено, в первую очередь малым размером ЛУ на начальных этапах метастатического поражения, который, по данным Lee H., Park J., Roh J., составляет в среднем 2,7-3,6 мм [164,165,166]. По данным различных

исследований, «скрытые» метастазы после профилактической ЦШЛД выявляются в 26-59% случаев, и в среднем составляют около 33% [17,32,167,168].

В различных исследованиях, посвященных профилактической лимфодиссекции центральной зоны шеи, оценивалось количество удаляемых ЛУ и выявленных метастазов (таблица 3).

Таблица 3. Количество удаленных лимфатических узлов и выявленных метастазов после профилактической ЦШЛД.

Источник, год публикации	n	Количество удаленных ЛУ	Количество выявленных метастазов	Частота метастазирования
Tavares M. et al., 2014 г. *Анатомическое исследование.* [16]	30	22 ± 10 (3-42)	-	-
Ryu I. et al., 2014 г. [169]	295	8,1 ± 5,2 (7-30)	2,8 ± 2,5 (2-17)	44%
Yazıcı D. et al., 2020 г. [30]	358	8,1 ± 6,9	2,2 ± 1,9	30,6%
Hall C. et al., 2016 г. [170]	266	12,5 (1-57)	2,9 (1-20)	39,8%
Ozel T. et al., 2025 г. [32]	248	14,5 ± 8,9	3,3 ± 2,9	58,8%
Roh J. et al., 2008 г. [166]	72	12,6 ± 5,4	2,6 ± 3,4	40,3%

Из представленных данных следует, что при выполнении билатеральной ЦШЛД число удаленных ЛУ варьирует от 8 до 14. Данные значения были ниже результатов анатомического исследования Tavares M. et al., в котором при изучении центральной зоны шеи было получено максимальное число ЛУ, составившее 22 ± 10. Такая вариабельность количества ЛУ может быть обусловлена индивидуальными анатомическими особенностями пациентов, наличием сопутствующего аутоиммунного тиреоидита, а также качеством выполнения лимфодиссекции и последующего патоморфологического исследования [14,16,82,171]. Среднее число метастатических ЛУ, обнаруживаемых после профилактической ЦШЛД, составляет от 2 до 3 [30,32,166,169,170].

В литературе представлены основные факторы, повышающие риск лимфогенного метастазирования при ПРЩЖ: молодой возраст, мужской пол, мультицентричность, большой размер первичной опухоли и ЭТИ [18,20,21,75,172].

Как известно, ПК наиболее часто выявляется у женщин, однако у мужчин заболевание характеризуется повышенной частотой регионарного метастазирования. В работе Zhu J. et al. включавшей 2536 пациентов с ПРЩЖ (мужчин - 639 (25,2%), женщин - 1897 (74,8%)), выявлено, что у мужчин по сравнению с женщинами достоверно чаще определялись метастазы в ЛУ центральной зоны: 64,2% против 48,6% ($p < 0,001$) и в боковых шейных ЛУ: 26,3% против 20,6% ($p < 0,001$) [173]. Влияние возраста на риск метастазирования также подтверждается в исследовании Liu Y. et al. ($n = 1352$), где по мере увеличения возраста отмечалось снижение частоты метастазов в ЛУ центральной зоны: в возрасте ≤ 30 лет - 54,9%; 31-54 года - 35,7%, а у больных ≥ 55 лет - 21,1% ($p < 0,001$) [174]. Наряду с мужским полом и возрастом повышенный риск метастазирования, по данным Liu C. et al. ($n = 966$), отмечен при размере опухоли > 1 см, наличии ЭТИ и ультразвуковых признаков кальцинатов ($p < 0,05$). При этом авторами показано, что поражение центральной зоны служит независимым фактором риска метастазирования в боковые шейные ЛУ ($p < 0,05$) [175]. Согласно метаанализу Gatta E. et al. ($n = 20570$) дополнительным предиктором, связанным с лимфогенным метастазированием при ПК, является наличие мутации BRAF V600E ($p < 0,0001$) [18].

Регионарное метастазирование в центральной зоне, как правило, происходит поэтапно. При локализации опухоли в одной доле ЩЖ в первую очередь поражаются ипсилатеральные паратрахеальные ЛУ [176,177,178]. В исследовании Cao H. et al. ($n = 1437$) метастазы в центральной зоне обнаружены у 736 (51,2%) больных, при этом ипсилатеральное поражение выявлено в 531 (72%) случае, тогда как контралатеральные метастазы наблюдались у 105 (14,3%) пациентов. Многофакторный анализ показал, что большой размер опухоли, наличие кальцинатов и метастатическое поражение ипсилатеральных паратрахеальных ЛУ являются независимыми предикторами контралатерального поражения (все $p < 0,05$) [176]. Преимущественное метастазирование опухоли в ипсилатеральные ЛУ позволяет ограничить объем вмешательства выполнением односторонней лимфодиссекции, что минимизирует риск специфических послеоперационных

осложнений: в частности, постоянного гипопаратиреоза и паралича гортани [179,180].

Различными авторами установлено, что выполнение ЦШЛД позволяет оценить распространенность опухоли и обеспечивает возможность стратификации пациентов по группам риска рецидива, что является важным для выбора дальнейшей тактики послеоперационного ведения. Так, по данным Nylen C. et al. (n = 426) при проведении профилактической ЦШЛД у пациентов со стадией cT1-2N0M0 «скрытые» метастазы выявлены в 38% случаев. Обнаружение в центральной зоне более 5 метастатических ЛУ позволило рестратифицировать 23% больных из группы низкого риска в промежуточную [33]. Аналогичные данные продемонстрированы в работах Wang J. и Ozel T., где из группы низкого риска в промежуточную были рестратифицированы 11% и 14,2% пациентов соответственно [32,34].

В системе стратификации рисков АТА статус ЛУ является клинически значимым, выступая в роли предиктора рецидива. Современные рекомендации, включая отечественные, ссылаются на метаанализ Randolph G. et al. (2012 г.), представляющий собой сводный обзор литературы, который посвящен оценке прогностической значимости метастатического поражения ЛУ при ПК [12,22,23]. В основу определения порогового количества метастатических ЛУ, служащего критерием риска рецидива, положены результаты двух исследований. Так, в работе Leboulleux S. et al. (2005 г.) проанализирована когорта из 148 пациентов с лимфогенными метастазами или экстранодальным распространением ЛУ, которым выполнялась ТЭ в сочетании с и без центральной и боковой шейной лимфодиссекции с последующей РЙТ. По результатам исследования, частота рецидива составила 21% при поражении более 10 ЛУ, 7% - при поражении от 6 до 10 ЛУ и 3% - при поражении менее 5 ЛУ [181]. В исследовании Sugitani I. et al. (2004 г.), были включены 604 пациента с ПК размером > 1 см. Объемы вмешательства были: ГТЭ с ЦШЛД при поражении одной доли ЩЖ и без метастазов в ЛУ; ТЭ с различными вариантами лимфодиссекции - при наличии регионарных или отдаленных метастазов. В данном исследовании риск рецидива

при поражении более 5 ЛУ составил 19%, тогда как при поражении ≤ 5 ЛУ - 8% [182].

Прогностическая значимость размера метастатических ЛУ и экстранодального распространения также была основана на двух исследованиях. Так, Sugitani I. et al. показал, что при статусе pN1 риск рецидива был выше при размере метастазов более 3 см - 27%, чем при меньшем размере - 11% ($p < 0,05$). Кроме того, наличие инвазии за капсулу ЛУ связано с увеличением частоты рецидива до 38% против 14% при ее отсутствии ($p < 0,01$) [182]. В исследовании Bardet S. et al. (2008 г., n = 540), продемонстрировано, что частота рецидива была значимо выше при наличии макрометастазов (cN1) - 19%, по сравнению с микрометастазами (размером менее 0,2 см) - 4% и статусом N0 - 2% или Nx - 4% ($p < 0,05$). При выявлении экстранодального распространения частота рецидива была значительно выше и составила 31% против 11% при его отсутствии ($p < 0,01$) [183].

По результатам сводного обзора Randolph G. et al. установлено, что у пациентов со статусом cN0 после выполнения лимфодиссекции при наличии метастазов ≤ 5 ЛУ частота рецидива составляет 4% (3-8%), при поражении > 5 ЛУ - 19% (7-21%), а при выявлении экстранодального распространения вероятность рецидива увеличивается и в среднем составляет 24% (15-32%) [23]. Стоит учесть, что данные были получены из различных исследований с гетерогенными группами пациентов, отличающимися по распространенности первичной опухоли, гистологическому типу РЩЖ (папиллярный, фолликулярный), степени поражения регионарных ЛУ, объему выполненной лимфодиссекции и проведению РЙТ, что затрудняет интерпретацию и корректное сравнение результатов.

Существуют более крупные и современные исследования, результаты которых демонстрируют пороговые значения, отличные от действующих клинических рекомендаций. Так, в работе Seok J. et al. (2021 г.), основанной на анализе 2409 пациентов с ПК без поражения боковых шейных ЛУ и отдаленных метастазов, которым выполнена ТЭ с ЦШЛД, было определено пороговое значение количества метастатических ЛУ: наличие ≥2 метастазов значимо повышало риск

рецидива (ОР 9,97 [95% ДИ: 4,73-21,0]) по сравнению с группой с < 2 [24]. Сводные данные различных авторов о влиянии количества метастатических ЛУ на частоту рецидива представлены в таблице 4 [25,26,27,28].

Таблица 4. Частота рецидива в зависимости от количества метастатических лимфатических узлов.

Источник, год	**Количество пациентов**	**Количество метастатических лимфоузлов**	**Рецидив, %**	**Достоверность, p - значение**
Hwangbo Y. et al, 2017 г. [25]	3282	< 2	4	< 0,001
		≥ 2	16,8	
Park Y. et al, 2016 г. [26]	430	≤ 3	1,5	0,003
		> 3	10,8	
Ricarte-Filho J. et al, 2012 г. [27]	246	≤ 3	4	0,02
		> 3	12	
Zheng C. et al, 2017 г. [28]	382	< 2	2,1	0,047
		≥ 2	7,3	

Как видно из таблицы 4, наиболее значимые различия в частоте рецидивов в основном получены при метастатическом поражении двух-трех ЛУ. Следует отметить, что частота рецидива при наличии «скрытых» метастазов была сопоставимой с аналогичным пороговым количеством пораженных ЛУ при статусе cN1. Так, в исследовании Zheng C. et al была проведена профилактическая двусторонняя ЦШЛД у пациентов с исходным cN0 и при медиане наблюдения 82 месяца рецидив возник у 14 пациентов (3,7%). В ходе анализа выявлено, что достоверно чаще рецидивы выявлялись при поражении 2 и более ЛУ – 7,3% по сравнению с менее 2 метастазами - 2,1% (p = 0,047) [28]. Полученные данные демонстрируют, что пороговые значения количества метастатически пораженных ЛУ, влияющие на риск развития рецидива, отличаются от используемых в современной стратификации риска, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований [22,23,25,26].

Несмотря на отсутствие влияния на общую выживаемость, преимуществом выполнения профилактической ЦШЛД, как демонстрируют исследования, является снижение частоты рецидивов и необходимости повторных хирургических вмешательств (таблица 5) [29,30,31,159,184,185,186].

Таблица 5. Сравнение частоты рецидивов ПК после тиреоидэктомии с выполнением ЦШЛД или без нее.

Исследования, год	**Количество пациентов**	**Частота рецидива, %**		**Достоверность, p - значение**
		После ТЭ	**После ТЭ с ЦШЛД**	
Zhang L. et al., 2015 г. [29]	242	8,3	2,2	< 0,01
So Y. et al., 2011 г. [31]	232	2,7	1,7	0,368
Dobrinja C. et al., 2017 г. [159]	186	3,6	5,4	0,715
Yazıcı D. et al., 2020 г. [30]	358	19	2,7	< 0,0001
Barczynski M. et al., 2013 г. [184]	640	12,4	5,5	0,003
Hartl D. et al., 2013 г. [185]	246	11	2	< 0,001
Lee D. et al., 2015 г. [186]	256	3,9	3,3	0,78

Как видно из таблицы, в ряде исследований получены достоверные различия в уменьшении частоты рецидива после применения ЦШЛД. Особый интерес представляет наиболее крупное исследование Barczynski M. et al., включавшее 640 больных, где частота рецидива при выполнении ЦШЛД была достоверно ниже и составила - 5,5%, а в группе без лимфодиссекции - 12,4% (p = 0,003) [184]. В то же время в работах Dobrinja C., Lee D., So Y. [31,159,186] различий при выполнении лимфодиссекции не было выявлено. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения и определения критериев отбора пациентов с повышенным риском прогрессирования.

Наиболее часто рецидив заболевания проявляется метастатическим поражением регионарных ЛУ [187,188]. Так, Kim H. et al. ретроспективно проанализировал данные 2250 пациентов с ПК размером более 1 см после ТЭ ± РЙТ. Выявлено, что в течение 8-летнего периода наблюдения структурный рецидив зафиксирован у 3% пациентов. При этом метастатическое поражение ЛУ

обнаружено у 78% больных, рецидив в мягких тканях шеи - в 16% случаев, а отдаленные метастазы диагностированы у 6% пациентов [189].

При выявлении рецидива, как правило, показано хирургическое лечение. [12,190,191,192]. В исследовании Zhang L. et al., включавшем 242 пациента после ТЭ с и без ЦШЛД, частота повторных операций в центральной зоне шеи была значительно выше в группе без лимфодиссекции - 6,5%, чем с применением ЦШЛД - 0,7% ($p < 0,01$) [29]. Аналогичные выводы получены в работе Popadich A. et al., где у пациентов после ЦШЛД частота повторных операций в центральной зоне составила 1,5%, тогда как тем, кому не выполняли лимфодиссекцию - 6,1% ($p = 0,004$) [193].

Выполнение повторных хирургических вмешательств при рецидиве РЩЖ технически сложно и связано с повышенным риском осложнений. Это обусловлено фиброзными и рубцовыми изменениями, формирующимися после первичного вмешательства, которые существенно затрудняют выделение и идентификацию анатомических структур (возвратно-гортанный нерв, околощитовидные железы) [190,192]. По данным анализа Medas F. et al., выявлена более высокая частота осложнений при повторных вмешательствах по сравнению с первичной операцией: временный гипопаратиреоз - 56,6% против 25,9% ($p < 0,0001$); постоянный гипопаратиреоз - 10% против 2% ($p < 0,0001$), а временный парез гортани - 4,6% против 1,4% ($p < 0,05$). Не выявлено разницы в частоте одностороннего постоянного пареза гортани - 0,7% против 0,2% ($p = 0,82$) и параличе гортани: 0 против 0,1% ($p > 0,05$) [194].

При выборе объема хирургического вмешательства на предоперационном этапе важным является определение факторов, повышающих риск рецидива ПРЩЖ. По данным литературы, к ним относятся метастатическое поражение регионарных ЛУ, размер первичной опухоли более 1 см, экстратиреоидная инвазия и мультицентричный рост опухоли. При этом наличие и количество метастатически пораженных ЛУ, в том числе центральной зоны, имеют существенное прогностическое значение в отношении риска рецидива [25,26,28,195]. В наиболее крупном исследовании Ywata et al. ($n = 4085$, медиана

наблюдения 58,7 месяцев) рецидивы обнаружены в 4,3% случаев, преимущественно в ЛУ (центральной зоне - 30%, боковой клетчатке - 42%, в центральном и боковом пространстве шеи - 17,6%), отдаленные метастазы выявлены у 0,4%, опухоль-ассоциированная смерть зафиксирована у 0,1% пациентов. Наиболее значимым предиктором, увеличивающим риск рецидива было наличие метастатического поражения ЛУ (ОР 4,74 (95% ДИ: 3,41-6,61), p < 0,001), дополнительными в порядке значимости являлись: размер опухоли > 1 см (1,68 (95% ДИ: 1,21-2,33), p = 0,002), ЭТИ (1,57 (95% ДИ: 1,14-2,16), p = 0,006), мультицентричность (1,48 (95% ДИ 1,1-2,01), p = 0,01) [191].

При ранних стадиях ПК обсуждается вопрос о применении ГТЭ в сочетании с ипсилатеральной ЦШЛД. Так, по данным корейского исследования Choi Y. et al., включавшем 906 пациентов с ПК cT1N0M0, после ГТЭ с или без профилактической ипсилатеральной лимфодиссекцией центральной зоны (n = 606) рецидив был выявлен у 5,7% пациентов в течение 10 лет наблюдения. При этом в 61,5% случаев рецидив возник в контралатеральной доле ЩЖ, в 21,2% - в ЛУ и в 17,3% - и в ЛУ, и в контралатеральной доле ЩЖ. Показатели БВ через 5 и 10 лет составили 97,1% и 81% соответственно, а ОВ достигла 99,6%. Частота послеоперационных осложнений была низкой: у четырех (0,4%) пациентов временный парез гортани, и только у одного (0,1%) отмечен паралич гортани. Авторы рассматривают выполнение ГТЭ с ипсилатеральной ЦШЛД как возможный вариант лечения пациентов с ранними стадиями заболевания при тщательной предоперационной оценке контралатеральной доли ЩЖ [196].

1.7.2. Радиологический этап и дополнительные методы лечения

Послеоперационная радиойодтерапия является дополнительным методом лечения пациентов с ДРЩЖ [12,22,87,132]. В основе РЙТ лежит способность натрий-йодидного симпортера (Na-I-симпортер, NIS) обеспечивать транспорт радиоактивного йода из кровотока в тиреоидную ткань или опухолевые клетки. Накопленный в ткани и/или опухоли ^{131}I испускает β-частицы, которые вызывают внутриклеточную ионизацию, повреждение ДНК и гибель клеток. γ-излучение

данного радионуклида используется для определения локализации изотопа в организме при сцинтиграфии [197,198,199].

Целью терапии с использованием изотопа ^{131}I является абляция остаточной ткани ЩЖ и уничтожение субклинических и клинических метастазов опухоли [155,200,201,202]. Решение о проведении РЙТ основано на данных, полученных после окончательного планового гистологического исследования операционного материала. С учетом клинико-морфологических характеристик и распространенности опухоли осуществляется послеоперационная стратификация пациентов по группам риска рецидива, определяющая показания к назначению РЙТ [22], что представлена в таблице 6.

Таблица 6. Показания к проведению радиойодтерапии в зависимости от группы риска рецидива.

Группа риска рецидива, показания РЙТ	**Характеристика**
Низкий, не показана	• Интратиреоидная опухоль размером < 4 см; • Интратиреоидная унифокальная или мультифокальная папиллярная микрокарцинома; • Удалена макроскопически вся опухолевая ткань; • Отсутствие регионарных или отдаленных метастазов; • Отсутствие ЭТИ и сосудистой инвазии; • Неагрессивный гистологический подтип; • pN1 ≤ 5 ЛУ, микрометастазы (< 0,2 см) • Неопределимый уровень АТ-ТГ; • Уровень нестимулированного ТГ менее или 1 нг/мл через 6-12 недель после ТЭ
Промежуточный, индивидуально - при совокупности неблагоприятных факторов	• Агрессивный гистологический подтип; • Положительный край резекции; • pN1 при поражении > 5 ЛУ, макрометастазы (< 3 см); • ПК с сосудистой инвазией; • Уровень нестимулированного ТГ до 10 нг/мл через 6-12 недель после ТЭ

Продолжение таблицы 6.

Высокий, показана	• Резидуальная опухоль; • pN1 с любым метастатическим ЛУ размером > 3; • макроскопическая ЭТИ; • Подозрение на отдаленные метастазы и их лечение; • Уровень нестимулированного ТГ более 10 нг/мл через 6-12 недель после ТЭ

Оптимальным сроком для проведения РЙТ может быть период 3-9 месяцев после операции, который варьирует с учетом группы риска [203]. Подготовка к РЙТ включает отмену левотироксина на 3-4 недели и соблюдение диеты с низким содержанием йода. На фоне прекращения приема препарата происходит повышение уровня ТТГ и достигается необходимая его концентрация в сыворотке крови (более 30 мкЕд/мл), что способствует эндогенной стимуляции NIS и захвату радиоактивного йода [22,202,204]. Альтернативой эндогенной стимуляции является введение рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ), которое предпочтительно у пациентов пожилого возраста, при тяжелых сопутствующих заболеваниях, у которых на фоне гипотиреоза возможно развитие обострения, а также больным с отдаленными метастазами, у которых длительная ТТГ-стимуляция несет риск прогрессирования опухоли [205].

В клинических рекомендациях при лечении радиоактивным йодом применяются различные уровни активности в зависимости от прогноза. Так, в промежуточной группе риска рецидива используют активность ^{131}I от 1,1 до 3,7 ГБк. В группе высокого риска лечение проводят активностями в диапазоне 3,7-5,5 ГБк. При терапии нерезектабельных опухолей или отдаленных метастазов применяются активности 3,7-7,4 ГБк, а при некоторых клинических ситуациях (например, диффузных легочных метастазов) возможно их увеличение до 11,1 ГБк [22,202].

На фоне проведения РЙТ у пациентов с ДРЩЖ может возникать ряд осложнений. К ранним нежелательным явлениям относят развитие сиаладенита, отека мягких тканей шеи вследствие лучевого тиреоидита, а также диспепсические расстройства. Поздними проявлениями при длительном лечении метастатического

РЩЖ могут быть угнетение функции костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения), дисфункция половых желез, ксерофтальмия, обструкция носослезных протоков и фиброз легких [202,206]. Развитие осложнений имеет дозозависимый характер. В исследовании Horvath E. et al., оценено влияние радиойода на слюнные железы. При применении активности 1,1-1,85 ГБк осложнений не выявлено, однако при повышении дозы отмечается достоверное увеличение частоты дисфункции слюнных желез: при активности 3,7 ГБк у 21% пациентов, при 5,5 ГБк – у 46,9%, а при дозе 7,4 ГБк этот показатель достигает 77,7% [207]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что применение РЙТ в отдаленном периоде связано с небольшим риском развития вторичных ЗНО, в первую очередь острого и хронического миелоидного лейкоза, что возникает при лечении пациентов с отдаленными метастазами и применении высоких кумулятивных доз [208,209].

После проведения РЙТ выполняется планарная сцинтиграфия всего тела (СВТ), которая позволяет оценить распределение радиофармпрепарата (РФП), определить наличие остаточной тиреоидной ткани, а также выявить патологические йод-позитивные очаги в проекции шейных, верхнемедиастинальных ЛУ, в легких и других органах. Ограничениями традиционной сцинтиграфии являются невозможность дифференцировки накопления радиойода в тиреоидном остатке и паратрахеальных метастазах. Кроме того, за метастатическое поражение могут быть ошибочно приняты артефакты накопления РФП в пищеводе, сосудах, бронхиальном секрете и т.д. Таких недостатков лишена однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Гибридный метод позволяет получить послойную картину распределения радионуклида в организме с возможностью реконструкции в виде трехмерного изображения, в результате чего становится возможным точно по топике поражения оценить, в каких конкретно органах и тканях локализуются очаги накопления ^{131}I, что значительно улучшает качество диагностики [210,211].

По данным различных исследований, применение СВТ и ОФЭКТ/КТ после хирургического лечения и РЙТ позволяет выявлять йод-позитивные очаги, не диагностированные при стандартном обследовании, что может приводить к изменению стратификации риска и тактики дальнейшего лечения [212,213]. Так, в работе Ran B. et al. (n = 1294) с ПК, показано, что при СВТ с ^{131}I были выявлены йод-позитивные регионарные метастазы у 262 (20,4%) пациентов, отдаленные метастазы - у 36 (2,8%), что привело к изменению группы риска у 113 (8,7%) больных: у 107 пациентов с низкого на промежуточный риск, у 2 с низкого на высокий и у 4 с промежуточного на высокий [214]. В исследовании Kaewchur T. et al. рестратификация после СВТ проведена у 19,2% пациентов, преимущественно вследствие выявления йод-позитивных метастазов в ЛУ [215]. В работе Jia X. et al. посттерапевтическая СВТ с ОФЭКТ/КТ выявила йод-позитивные метастазы в ЛУ у 89 (24,3%) из 367 пациентов промежуточного риска; наличие таких очагов было ассоциировано с более высокой частотой рецидива заболевания: 24,7% против 5% при отсутствии йод-позитивных метастазов ($p < 0,001$) [216].

При выявлении отдаленных метастазов с активным захватом ^{131}I, особенно в легких и костях, применение РЙТ остается основным методом лечения [12,22,202]. При обнаружении метастатического поражения регионарных ЛУ, как правило, рассматривается вопрос о хирургическом лечении, заключающемся в проведении соответствующей лимфодиссекции [12,217,218]. Однако по данным некоторых исследований, применение РЙТ может быть эффективным методом лечения и у пациентов с йод-позитивными метастазами в ЛУ. Так, в исследовании Wu X. et al. среди 118 пациентов с регионарными метастазами ПК общая эффективность применения РЙТ составила 80,5%, при этом полный ответ был достигнут у 33 (28%) пациентов. Активность ^{131}I варьировала от 3,7 до 16,7 ГБк (в среднем 7,9 ГБк) при количестве курсов от 1 до 3 и общей длительностью лечения до двух лет. При этом после первого курса полная ремиссия зафиксирована у 16 (13,6%) пациентов, после второго у 29 (24,6%), а после третьего у 33 (28%) больных. Частичный ответ получен в 52,5% (62/118) случаев, прогрессирование заболевания выявлено в 19,5% (23) случаев. По данным статистического анализа, предикторами эффективности

РЙТ являлись отсутствие структурных изменений ЛУ или малый их размер (p = 0,001), молодой возраст (p = 0,016), низкий уровень ТГ (p = 0,024), а также йод-позитивный характер метастазов после первого курса РЙТ (p = 0,011) [219]. Аналогичные выводы получены и в исследовании Jiang Y. et al. с участием 170 пациентов, где после одного курса РЙТ полная ремиссия достигнута у 24,7% больных [220].

В исследовании Heinrich M. et al. (n = 942 с ДРЩЖ) на основании данных посттерапевтической ОФЭКТ/КТ с ^{131}I показано, что у пациентов с йод-позитивными метастатическими ЛУ размером < 1 см частота достижения полного ответа составила 76%. При сравнении РЙТ и хирургического лечения статистически значимых различий по времени до полного ответа не выявлено: 18,1 и 30,9 месяца соответственно (ОР = 1,37; 95% ДИ: 0,52-3,65; p = 0,47), а общие риски прогрессирования не отличались от группы пациентов со статусом N0 (ОР 1,22; p = 0,54). В то же время у пациентов с ЛУ размером ≥ 1 см полный ответ зафиксирован в 69% случаев. Однако в этой группе хирургическое лечение продемонстрировало значительно лучший результат чем РЙТ: медиана времени до полного ответа составила 13,5 месяца против недостигнутого показателя в группе радиойодтерапии (ОР 2,96; p < 0,01) [221].

Полная элиминация тиреоидной ткани после РЙТ способствует тому, что повышение уровня ТГ и АТ-ТГ служит признаком рецидива заболевания, а определение их в динамике позволяет оценить эффективность проведенного лечения. Без применения РЙТ оценка уровня биохимических маркеров (ТГ и АТ-ТГ) является неоднозначной, поскольку повышение их уровней возможно из-за наличия остаточной тиреоидной ткани, которая может продуцировать тиреоглобулин [12,22,202,222,223].

Назначение активности ^{131}I должно выполняться по четким показаниям. Как отмечалось ранее, РЙТ не применяется у пациентов группы низкого риска рецидива. В литературе имеются исследования, демонстрирующие отсутствие различий в эффективности применения радиойода по сравнению с только хирургическим лечением у данной категории пациентов. В многоцентровом

рандомизированном исследовании III фазы Mallick U. et al. (2025 г) с участием 504 пациентов с ДРЩЖ без отдаленных метастазов 5-летняя БВ в группе без РЙТ составила 97,9%, а в группе с РЙТ - 96,3%. Абсолютная разница рисков составила 0,5 процентных пункта, что свидетельствует о сопоставимой эффективности лечения. Статистически значимых различий в частоте рецидива не обнаружено: у 8 (3,19%) без и у 9 (3,56%) с абляцией. Однако более высокий риск рецидива отмечен при pT3, чем при pT1-2: 9% против 3% и pN1a в сравнении с pN0/Nx: 13% против 2%. Авторы пришли к выводу, что послеоперационной РЙТ можно избежать у пациентов с опухолями стадий pT1-2, pN0 или при Nx и отсутствии неблагоприятных факторов [224]. Аналогичные выводы получены в рандомизированном исследовании III фазы Leboulleux S. et al. с участием 776 пациентов из группы низкого риска с опухолями размером ≤ 2 см после ТЭ ± ЦШЛД. Продемонстрировано, что хирургическое лечение без применения РЙТ остается не менее эффективным методом лечения: при 5-летнем периоде наблюдения доля больных без рецидива в группе без РЙТ составила 93,2%, тогда как в группе с РЙТ - 94,8% [225]. В тоже время, в работе Bilgic S. et al., 2024 года, с включением 588 пациентов с ПК группы низкого риска, выявлено преимущество комбинированного лечения: у больных после ТЭ с РЙТ частота рецидивов составила 1%, тогда как после ТЭ без лечения ^{131}I - 5,8% (p = 0,018) [226].

Другие виды лечения, такие как дистанционная лучевая терапия и химиотерапия применяются при местно-распространенных нерезектабельных опухолях, отдаленных метастазах в исключительных случаях, при неэффективности основных методов лечения. Клиническое использование данных метолов ограничено низкой противоопухолевой эффективностью [12,22,227,228,229,230]. При прогрессировании йод-резистентного ДРЩЖ применяются таргетная терапия мультикиназными ингибиторами, такими как сорафениб, ленватиниб, кабозантиниб и др. [231,232,233].

1.8. Динамическое наблюдение и оценка риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы

Патогенетическим обоснованием супрессивной гормональной терапии является способность ТТГ стимулировать пролиферацию и функциональную активность опухолевых клеток, в связи с чем после ТЭ пациентам в группе промежуточного и высокого риска рекомендуется поддержание его уровня <0,1 мкМЕ/мл, тогда как в группе низкого риска проводится заместительная гормонотерапия (в пределах референсных значений). У пациентов с отягощенными заболеваниями и с повышенным риском осложнений может применяться более мягкая супрессия (ТТГ от 0,1 до 0,5 мкМЕ/мл) [12,22,234,235]. Клиническая эффективность супрессивной гормонотерапии остается неоднозначной: в метаанализе McGriff N.J. et al. супрессивная терапия ассоциировалась со снижением риска рецидива и смертности (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,60-0,88), а в работе Cho Y. et al. у пациентов с отдаленными метастазами уровень ТТГ ≥ 0,1 мкМЕ/мл был связан с увеличением риска рецидива (ОР 3,3; 95% ДИ: 1,53-7,10), тогда как в рандомизированном исследовании Sugitani et al. достоверных различий 5-летней безрецидивной выживаемости между пациентами с супрессивной терапией и без нее не выявлено [236,237,238].

Стратификация риска рецидива может пересматриваться на различных этапах лечения (после хирургического, в процессе радиойодтерапии), а также в ходе динамического наблюдения с учетом биохимических и структурных признаков прогрессирования заболевания [12,22,132]. Основным биохимическим маркером персистенции ПРЩЖ является сывороточный ТГ, который в норме секретируется только фолликулярными клетками ЩЖ. Обнаружение ТГ в сыворотке крови после хирургического лечения свидетельствует о наличии остаточной тиреоидной ткани либо о рецидиве заболевания, тогда как после проведения РЙТ вероятность сохранения тиреоидного остатка практически исключена. [155,239]. В качестве дополнительного опухолевого маркера выступает определение уровня АТ-ТГ, который обнаруживается у 25% пациентов с ДРЩЖ. Стоит учитывать, что при повышенной концентрации АТ-ТГ уровень ТГ в крови

может быть низким за счет его связывания с антителами, следовательно, определение ТГ в таких условиях может иметь меньшую диагностическую значимость [240,241].

После выполнения ГТЭ оставшаяся доля ЩЖ не позволяет проводить мониторинг уровня ТГ и в исследовании Park S. et al., среди 208 пациентов с ПК низкого риска после ГТЭ, рецидив выявлен у 19 (9,1%) больных, при этом уровень ТГ не различался между пациентами с рецидивом и без него (p = 0,09) [242]. В связи с этим после ГТЭ рекомендуется однократное определение ТГ через 6-12 недель для исключения его неожиданного повышения [12].

Для оценки эффективности лечения после проведенной ТЭ с и без РЙТ в современных клинических руководствах выделяют четыре критерия ответа [12,22] на терапию (таблица 7).

Таблица 7. Критерии ответа на лечение у пациентов после ТЭ с и без применения РЙТ.

Критерий ответа	**После ТЭ с РЙТ**	**После ТЭ**
Полный ответ/ биохимическая ремиссия	• нТГ < 0,2 нг/мл • стТГ < 1 нг/мл • отрицательные данные УЗИ	• нТГ < 2,5 нг/мл
Неопределенный ответ	• нТГ 0,2 - 1 нг/мл • стТГ 1 - 10 нг/мл, • Уровень АТ-ТГ стабильный/снижается • Отрицательные или неспецифические данные УЗИ, СВТ, КТ	• нТГ 2,5 - 5 нг/мл • Уровень АТ - ТГ стабильный/снижается • Отрицательные или неспецифические данные УЗИ, СВТ, КТ
Биохимический рецидив	• нТГ > 1 нг/мл • сТГ > 10 нг/мл • Нарастающий уровень АТ - ТГ, • Отрицательные данные по УЗИ, КТ, СВТ	• нТГ > 5 нг/мл, • Нарастающий уровень АТ - ТГ, • Отрицательные данные визуальных методов исследования
Структурный рецидив	• Структурные или функциональные (по данным СВТ) признаки опухоли при любой концентрации ТГ и/или АТ - ТГ	

Как следует из таблицы 7, к биохимическим признакам рецидива относят повышение уровня нестимулированного ТГ (нТГ) > 1 нг/мл и стимулированного ТГ (стТГ) > 10 нг/мл, а также вираж АТ-ТГ. Под структурным рецидивом понимается выявление регионарных или отдаленных метастазов по данным инструментальных методов обследования с последующим цитологическим или гистологическим подтверждением [12,22].

В литературе имеются сведения о том, что низкий уровень ТГ не всегда исключает наличие метастатического поражения. в исследовании Campenni A. et al. (n = 570) по данным послеоперационной СВТ и ОФЭКТ/КТ с ^{131}I йод-позитивные

метастазы выявлены у 14,4% пациентов, при этом в 88% случаев уровень нТГ был < 1 нг/мл, и лишь у 12% соответствовал биохимическим признакам рецидива. На момент РЙТ у 48,8% больных уровень стТГ был ≤ 1 нг/мл и только у 31,7% пациентов превышал 10 нг/мл [243]. Аналогично в работе Shen C. et. al. (n = 3367) у 2,1% пациентов выявлены йод-позитивные метастазы по данным ОФЭКТ/КТ (в ЛУ шеи - 83,1%, в легких - 15,5 %, в костях - 2,8 %) при этом уровень стТГ оставался < 2 нг/мл. Указанные данные подчеркивают необходимость комплексного подхода с включением сцинтиграфических методов визуализации у пациентов с подозрением на метастатическое поражение даже при низком уровне ТГ [244].

В процессе динамического наблюдения УЗИ является основным методом выявления метастатического поражения регионарных шейных ЛУ [12,22,132,245]. Наиболее частой локализацией метастазов являются VI и III, IV уровни шеи, реже поражением происходит в регионах I, II и V регионах [246]. При анализе ультразвуковой картины важно учитывать значения ТГ: так при уровне ТГ < 0,2 нг/мл риск рецидива составляет 1-2%, при уровне до 1 нг/мл не превышает 5,5%, тогда как при концентрации ТГ более 1 нг/мл риск достигает 16% [245,247].

В настоящее время при выявлении подозрительных ЛУ размером ≥ 8 мм в центральной зоне или ≥ 10 мм в боковых отделах шеи выполняется ТАБ под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием и определением ТГ в смыве из иглы [12,22,287,92,248]. Повышенный уровень ТГ в смыве из иглы по сравнению с его концентрацией в сыворотке крови может свидетельствовать о метастатическом поражении ЛУ. При цитологической верификации метастазов проводится соответствующая лимфодиссекция, а окончательный статус ЛУ подтверждается при плановом гистологическом исследовании операционного материала [12,248,249,250].

При повышении уровня ТГ и/или АТ-ТГ и отсутствии структурных изменений в органах и тканях показано выполнение диагностической СВТ с $^{131}I/^{123}I$ с целью определения показаний к РЙТ и последующего проведения ее при обнаружении отдаленных метастазов, тогда как в случае получения отрицательных

результатов сканирования рекомендовано проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой [12,22,132,251].

После ГТЭ динамическое наблюдение включает УЗИ ложа ЩЖ и шейных ЛУ, а также оценку уровня ТТГ каждые 6-12 месяцев, при этом уровни ТГ и АТ-ТГ определяют однократно. При стабильной клинической картине через 10-15 лет безрецидивного течения мониторинг прекращают. После ТЭ без проведения РЙТ первичное обследование (УЗИ шеи, определение ТТГ, ТГ и АТ-ТГ) осуществляют через 6-12 недель после операции, а в дальнейшем - каждые 6-12 месяцев. После ТЭ с РЙТ первый контроль назначают через 3 месяца после операции (через 1-2 месяца после РЙТ), и включает УЗИ ложа ЩЖ и шейных ЛУ, определение ТГ, АТ-ТГ, ТТГ и Т4св, а при риске развития гипопаратиреоза - дополнительно общего и ионизированного кальция, паратгормона и витамин D. В последующем скрининг проводят с периодичностью 6-12 месяцев [12,22,87].

Резюмируя представленные в литературе данные, следует отметить, что, несмотря на благоприятный прогноз и низкую смертность при ПРЩЖ, вопрос о выполнении профилактической ЦШЛД на ранних стадиях остается дискутабельным. Ее проведение позволяет выявить «скрытые» метастазы, уточнить стадию заболевания, рестратифицировать группу риска, определить показания к РЙТ, а также снизить риск рецидива и повторных вмешательств. При этом прогностическое значение количества метастатических ЛУ центральной зоны для стратификации риска рецидива остается неоднозначным, а количество исследований с профилактической ЦШЛД у пациентов cT1-2N0M0 ограничено, что определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

ГЛАВА 2. 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. Все пациенты прошли хирургическое или комбинированное лечение. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом и утвержден на ученом совете Центра (протокол №2 от 26.02.2012). Перед началом исследования все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участив в исследовании.

Критерии включения в исследование

1. Морфологически подтвержденная папиллярная карцинома ЩЖ при отсутствии клинико-инструментальных признаков поражения регионарных ЛУ 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.

В рамках настоящей диссертационной работы проведен анализ 242 историй болезни с оценкой клинических, морфологических, молекулярно-генетических, лабораторных и инструментальных данных, включая результаты хирургического лечения, радиойодтерапии и динамического наблюдения.

2.1. Методы предоперационного обследования пациентов

На предоперационном этапе всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее физикальный осмотр, УЗИ ЩЖ и шейных ЛУ с использованием линейных датчиков 10-12 МГц. Ультразвуковыми

характеристиками первичной опухоли считали: нечеткие и неровные контуры, гипоэхогенность, наличие включений кальция, вертикальная пространственная ориентация, признаки прорастания капсулы ЩЖ. Сумму баллов этих признаков оценивали по системе TIRADS. Узловые образования, соответствующие категории 3,4 и 5, подвергались ТАБ под контролем УЗИ с последующей интерпретацией результатов цитологического исследования по системе Bethesda. В результате пункции категория Bethesda VI (BVI) диагностирована в 164 (67,8%) случаях, BV – в 71 (29,3%), BIV – в 7 (2,9%). К ультразвуковым признакам метастатического поражения шейных ЛУ относили: размер более 1 см, нарушение корково-мозгового соотношения, неоднородность структуры, наличие кальцинатов, а также признаки экстранодального распространения. Согласно протоколу исследования, у всех включенных в работу пациентов признаков регионарного поражения на предоперационном этапе выявлено не было. По данным УЗИ ОПБ, КТ ОГК отдаленные метастазы также не обнаружены.

Всем пациентам проводилась оценка гормонального статуса: в сыворотке крови определяли уровни ТТГ и Т4св., а также концентрацию кальцитонина с целью исключения медуллярной карциномы. С целью выявления сопутствующего аутоиммунного тиреоидита в сыворотке крови исследовали уровни АТ-ТГ и АТ-ТПО.

Всем больным выполнено хирургическое лечение, при этом 216 пациентам на втором этапе проведена радиойодтерапия.

2.2. Общая характеристика исследуемых пациентов

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. Распределение больных по возрасту представлено в таблице 8.

Таблица 8. Распределение и соотношение больных с папиллярным раком щитовидной железы по возрастным группам и полу.

Пол	**Число больных**	**Возраст, годы**					
Всего	242	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и старше
Мужчины	29	3	3	5	9	8	1
Женщины	213	16	31	45	58	49	14
% от всех больных	100%	7,9 %	14%	20,6%	27,7%	23,6%	6,2%

Как следует из таблицы, ПК наиболее часто встречался у больных в возрастном промежутке от 40 до 69 лет (5-7-я декады жизни). Наименьшее число больных - 15 (6,2%) отмечено в группе пациентов старше 70 лет.

При оценке функционального состояния ЩЖ эутиреоз отмечен у 197 (81,4%) пациентов. Признаки гипертиреоза выявлены у 6 (2,5%), гипотиреоза у 39 (16,1%) больных. Пациентам с нарушениями функции щитовидной железы проводилось соответствующее лечение: прием тиреостатиков либо препаратов левотироксина; в результате тиреоидный статус к моменту операции был компенсирован.

Согласно данным УЗИ ЩЖ, размер первичной опухоли варьировал от 0,4 до 4 см и составил в среднем 1,4 ± 0,7 см. Распределение пациентов по категории Т представлено в таблице 9.

Таблица 9. Размер опухоли и категория Т по данным УЗИ ЩЖ.

Категория Т	**Размер опухоли, см**	**Число больных**
T1a	≤ 1	88 (36,4%)
T1b	1-2	123 (50,8%)
T2	> 2, ≤ 4	31 (12,8%)

Как видно из таблицы, больные со стадией Т1 составили 87,2%, при этом чуть более половины опухолей имели размер от 1 до 2 см.

2.3. Хирургический этап лечения

На первом этапе лечения всем больным выполнялась тиреоидэктомия с профилактической двусторонней центральной шейной лимфодиссекцией.

Операция проводилась под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Выполнялся типичный доступ к щитовидной железе и центральной зоне шеи. Разрез кожи проводился по нижней шейной складке или в нижней трети шеи на 2-3 см выше яремной вырезки. Далее производили сепаровку кожных лоскутов вместе с подкожно-жировой клетчаткой и подкожной мышцей: вверх до вырезки щитовидного хряща, вниз - до яремной вырезки, латерально - до медиальных краев грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Передние мышцы шеи разделяли по срединной линии. Мобилизацию щитовидной железы проводили вместе с лимфатическими узлами центральной зоны и начинали с доли, содержащей опухоль. Щитовидную железу удаляли экстрафасциально, с висцеральным листком IV фасции шеи. Стремились к визуализации всех околощитовидных желез с сохранением питающих сосудов. Поэтапно перевязывали ветви нижних и верхних щитовидных сосудов. Возвратно-гортанные нервы выделяли и прослеживали на всем протяжении до впадения в гортань. Границами лимфодиссекции являлись сверху - подъязычная кость, латерально - медиальные края общих сонных артерий и брахиоцефального ствола справа, снизу - яремная вырезка грудины, сзади - превертебральная фасция. Операцию завершали установкой через контраппертуру вакуумного дренажа и послойным ушиванием раны.

После операции выполнялось макроскопическое исследование удаленного препарата с оценкой наибольшего размера опухоли. Далее выполнялось приготовление парафиновых блоков и окраска срезов гематоксилином и эозином. При микроскопическом исследовании определяли наличие капсулы, взаимоотношение опухоли с анатомической капсулой ЩЖ, морфологический подтип ПК, мультицентричность (количество очагов, поражение обеих долей). При исследовании удаленной клетчатки центральной зоны шеи оценивали количество ЛУ, наличие метастатического поражения. Микрометастазами считали опухолевые очаги $\leq 0{,}2$ см, макрометастазами $> 0{,}2$ см.

У всех больных морфологически подтвержден папиллярный рак ЩЖ. Наиболее часто определялся классический подтип ПК в 196 (81%) случаев. Вторым по частоте встречаемости был фолликулярный - 33 (13,6%) случая. Такие подтипы,

как онкоцитарный (n = 6), солидный/трабекулярный (n = 4), уортино-подобный (n = 2), высококлеточный (n = 1) являлись редкими и в общем выявлены у 13 (5,4%) пациентов. На рисунке 1 представлено распределение сосочковой карциномы по гистологическому подтипу.



Рисунок 1. Частота различных гистологических подтипов папиллярного рака щитовидной железы.

Мультицентричный рост опухоли выявлен у 69 (28,5%) больных: поражение обеих долей обнаружено у 47, в одной доле у 13, а очаги в доле и перешейке у 9 больных.

Размер основного опухолевого узла варьировал от 0,3 до 4 см и в среднем составил 1,2 ± 0,7 см. Все пациенты классифицированы по системе TNM 8-го издания (2017 г.), что представлено в таблице 10.

Таблица 10. Распределение пациентов с папиллярным раком ЩЖ по категории Т после хирургического лечения.

Категория Т (размер опухоли)	**Число больных**	
	n	%
T1a (≤ 1 см)	119	49
T1b (1-2 см)	102	42
T2 (> 2, ≤ 4 см)	21	9

Как следует из таблицы 10, у 91% пациентов определена опухоль, соответствующая стадии Т1, и ее размер по макропрепарату был несколько меньше, чем по данным УЗИ (таблица 9).

Проведено стадирование пациентов по классификации AJCC-8 (2017 г., 8-е издание). Количество больных с I послеоперационной стадией было наибольшим и составило 216 (89%), что представлено в таблице 11.

Таблица 11. Распределение пациентов с ПК ЩЖ по стадиям после хирургического лечения.

Стадия	**Возраст < 55 лет, n (%)**	**Возраст ≥ 55 лет, n (%)**
I	140 (57,9)	76 (31,4)
II	-	26 (10,7)

Из материала парафиновых блоков и в полученных из них срезов опухоли определяли количественную представленность копий мутантной ДНК-мишени (BRAF V600E). Исследование проводили методом цифровой капельной полимеразной цепной реакции на приборе BioRad QX100TM DROPLET READER с использованием генератора капель и амплификатора согласно протоколу фирмы-производителя. Анализ и учет результатов выполнялся в программе Quanta Self 16. В результате количество копий мутантной BRAF V600E варьировало от 0,1 до 677 копий/мкл и медиана составила 12 [3; 44,7]. Отсутствием мутации считалось значении равное 0 копий/мкл.

2.3.1. Послеоперационная стратификация риска рецидива

На основании данных планового гистологического исследования проведена стратификация группы риска рецидива (КР МЗ России, 2025 г.), которая представлена в таблице 12.

Таблица 12. Послеоперационная стратификация риска рецидива.

Стратификация	Характеристика	Число больных
Низкий риск	Неагрессивный подтип, pN1a ≤ 5 ЛУ	128 (52,8%)
Промежуточный риск	Высококлеточный подтип, ЭТИ, pN1a > 5,	110 (45,5%)
Высокий риск	Экстранодальная инвазия ЛУ	4 (1,7%)

Из таблицы следует, что большинство пациентов находились в группе низкого риска - 52,8%, а в группе высокого риска 1,6% пациента. Промежуточный риск рецидива установлен в 45,5% случаях, так как у данных больных обнаружена ЭТИ или поражение более 5 ЛУ в центральной зоне шеи.

2.4. Радиологический этап лечения

Вторым этапом комбинированного лечения являлась радиойодтерапия. С 2019 года радиологическое лечение не проводили пациентам с опухолями менее 2 см при отсутствии метастатического поражения ЛУ центральной зоны и других факторов неблагоприятного прогноза (ЭТИ, мультицентрический рост, агрессивный подтип ПК). В итоге РЙТ была проведена 216 (89%) из 242 больных: в группе pN1a лечение получили все 83 (100%) пациента, а в группе pN0 - 133 (83,6%). Подготовка к РЙТ включала отмену приема левотироксина натрия и соблюдение безйодной диеты в течение 4 недель.

Всем пациентам перед госпитализацией в Центр проводили УЗИ ложа ЩЖ и мягких тканей шеи, при котором структурно измененных регионарных ЛУ выявлено не было.

Непосредственно перед терапией ^{131}I методом хемилюминесцентного анализа определяли стимулированные уровни ТТГ, Т4св, ТГ, АТ-ТГ в сыворотке крови. Необходимым условием для проведения РЙТ считали уровень ТТГ ≥ 30 мкМЕ/мл.

Перед радионуклидной терапией для определения наличия или отсутствия тиреоидного остатка выполняли сцинтиграфию мягких тканей шеи с внутривенным введением ^{99m}Tc-пертехнетата активностью 74 МБк. Сканирование проводили на однофотонных эмиссионных компьютерных томографах Nucline DH-I Spirit (Венгрия) и Siemens Simbia (Германия) через 20 минут после инъекции в положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой и валиком под шеей. В зону исследования включали все анатомические структуры шеи, а также прилегающие участки: нижняя часть черепа и верхние отделы средостения. Далее проводили исследование в режиме «все тело», что позволило рассчитать процент накопления радиофармпрепарата (РФП) тиреоидной тканью относительно всего тела. При расчете уровня захвата от счета над всем телом исходили из того, что при сохраненной ЩЖ норма накопления РФП составляет 2 - 4%.

Вводимая активность ^{131}I варьировала от 1,8 до 5,55 ГБк и зависела от индекса массы тела пациента, наличия или отсутствия тиреоидного остатка, а также распространенности опухоли. Медиана времени от момента хирургического лечения до первого курса РЙТ составила 3 [2;5] месяца (диапазон от 1 до 8 месяцев).

После РЙТ проводили дозиметрический контроль. При снижении мощности дозы излучения от тела пациента до 20 мкЗв/час и менее на расстоянии 1 метра больных выводили из «закрытого» режима, что как правило происходило на 3-5-е сутки. В этот же день выполняли планарную сцинтиграфию всего тела для оценки распределения ^{131}I в организме. Показанием к проведению ОФЭКТ/КТ являлось наличие очагов гиперфиксации РФП в нетипичных местах накопления (вне ложа ЩЖ): в области регионарных шейных и/или внутригрудных лимфатических узлов, а также в отдаленных органах.

Для проведения гибридных исследований использовали систему Philips Precedence (Нидерланды) с 16-срезовой конфигурацией КТ. Получение сцинтиграфического изображения всего тела проводилось в режиме «Все тело» с использованием анатомического маркера на правой ключице - ^{153}Gd, активность 0,1 МБк. Перед выполнением ОФЭКТ/КТ аппарат переводился в режим совмещения

работы рентгеновского исследования и ОФЭКТ. Дальнейшей задачей исследователя являлось совмещение сцинтиграфического изображения с соответствующими анатомическими структурами, полученными в КТ-режиме. При последующем анализе изображений оценивали интенсивность захвата ^{131}I в очагах и их локализацию, а также физиологическое накопление в других органах и системах. Очаги повышенного накопления в ложе щитовидной железы или по ходу щито-язычного протока трактовали как остаточную тиреоидную ткань. Йод-позитивные очаги в области регионарных шейных, внутригрудных лимфатических узлов и отдаленных органов расценивались как метастазы папиллярного рака щитовидной железы.

2.5. Динамическое наблюдение и оценка отдаленных результатов лечения

После завершения комбинированного 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 (ТТГ, Т4св) и определение онкомаркеров (нТГ, 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 ОГК без контрастирования.

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

При выявлении неопределенного уровня нТГ (0,2-1 нг) или ступенчатого увеличения уровня АТ-ТГ в сыворотке крови выполняли тест на фоне эндогенной стимуляции ТТГ с определением уровней стТГ, АТ-ТГ. В последующем проводили диагностическую СВТ с ^{123}I для решения вопроса о целесообразности проведения повторного курса РЙТ или дальнейшего динамического наблюдения.

Биохимическими признаками рецидива считались повышение уровня нТГ > 1 нг/мл или стТГ > 10 нг/мл. У этих пациентов проводили терапию радиоактивным ^{131}I с последующей оценкой уровней биохимических маркеров в динамике.

При выявлении по данным контрольного УЗИ структурных изменений в регионарных шейных ЛУ проводилась ТАБ с последующим цитологическим исследованием и определением концентрации ТГ в смыве из пункционной иглы. При подтверждении метастатического поражения ЛУ выполняли хирургическое лечение, заключающееся в соответствующей лимфодиссекции.

2.6. Методы статистического анализа

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.

Продолжительность наблюдения пациентов рассчитывали с момента операции до даты выявления рецидива, последнего контрольного обследования. Результаты 5-летней БВ, а также анализ и построение кривых выживаемости осуществлялся по методу Каплана - Мейера с построением графиков. Для сравнения кривых БВ между группами использовали логарифмический ранговый критерий (log-rank test).

С целью оценки влияния предикторов на риск развития рецидива проведен регрессионный анализ Кокса. Полученные результаты были представлены в виде β - коэффициента, отношения рисков (ОР) с 95% ДИ.

Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ИЛИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

В обзоре литературы показано, что в лечении пациентов с ПРЩЖ стадии cT1-2N0M0 существует ряд нерешенных задач.

Как известно, ПК характеризуется высокой частотой лимфогенного метастазирования, при этом в первую очередь поражаются ЛУ центральной зоны шеи. Несмотря на это, в современных клинических рекомендациях, выполнение профилактической ЦШЛД при cT1-2N0M0 не рекомендуется, что объясняется отсутствием влияния на ОВ и увеличением частоты специфических послеоперационных осложнений. В то же время, по мнению ряда авторов, применение лимфодиссекции центральной зоны шеи позволяет выявить «скрытые» метастазы, уточнить стадию заболевания и провести стратификацию риска рецидива. Это в свою очередь, может повлиять на выбор дальнейшей тактики лечения, снизить вероятность рецидива и уменьшить необходимость повторных операций.

Кроме того, неоднозначным остается используемый в клинических рекомендациях порог поражения ЛУ (более 5 метастатических ЛУ) как фактора, ассоциированного с повышенным риском рецидива заболевания. Так, в ряде исследований продемонстрировано повышение вероятности рецидива и при меньшем количестве метастазов (2-3 ЛУ). Изложенное выше подчеркивает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Среди специалистов также нет единого мнения о необходимости проведения РЙТ у пациентов с интратиреоидными опухолями размером до 4 см при отсутствии метастазов в центральной зоне шеи или при поражении ≤ 5 ЛУ. Несмотря на благоприятный прогноз заболевания в этой группе, после проведения адъювантной РЙТ существует вероятность выявления йод-позитивных метастазов по данным посттерапевтической сцинтиграфии, которые не были выявлены при стандартных методах визуализации на дооперационном этапе.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

3.1. Непосредственные результаты хирургического лечения

В выполненной работе проанализированы клинико-морфологические данные 242 пациентов после тиреоидэктомии с профилактической билатеральной ЦШЛД, представленные в таблице 13.

Таблица 13. Клинико-морфологические характеристики 242 пациентов после хирургического лечения.

Показатель	**Характеристика**	**Число больных**
Пол	Женщины	213 (88%)
	Мужчины	29 (12%)
Возраст, лет	< 55	140 (57,8%)
	≥ 55	102 (42,2%)
Размер опухоли, см	≤ 1	119 (49,2%)
	1-2	102 (42,1%)
	> 2	21 (8,7%)
Мультицентричность	Нет	173 (71,5%)
	Есть	69 (28,5%)
Наличие капсулы опухоли	Нет	171 (70,7%)
	Есть	71 (29,3%)
Экстратиреоидная инвазия	Нет	133 (55%)
	Есть	109 (45%)
Морфологический подтип ПК	Классический	196 (81%)
	Фолликулярный	33 (13,6%)
	Другие подтипы*	13 (5,4%)

Примечание. Другие* - онкоцитарный, солидный/трабекулярный, уортино-подобный, высококлеточный.

Из представленных данных следует, что большинство пациентов составляли женщины - 88%. Больных моложе 55 лет было несколько больше (57,8%). Классический гистологический подтип ПК диагностирован в 81% случаев. Группа пациентов с размером опухоли более 2 см в диаметре являлась малочисленной и составила 8,7%. В 45% случаев обнаружена ЭТИ. Такие признаки, как

мультицентрический рост и отсутствие капсулы опухоли, были выявлены у 28,5% и 70,7% больных соответственно.

По результатам гистологического исследования количество удаленных ЛУ после профилактической ЦШЛД варьировало от 3 до 37 и составило в среднем 11,2 ± 6,7. «Скрытые» метастазы в ЛУ центральной зоны шеи (статус pN1a) были обнаружены у 83 (34,3%) больных. Подробная характеристика статуса ЛУ представлена в таблице 14.

Таблица 14. Характеристика ЛУ центральной зоны после двусторонней профилактической ЦШЛД.

Показатель	**Значение**
pN1a	83 (34,3%)
pN0	159 (65,7%)
Количество удаленных ЛУ	11,2 ± 6,7 (3-37); медиана 10 [7;15]
Количество метастатических ЛУ	3,2 ± 3,4 (1-26); медиана 2 [1;4]
Макрометастазы	65 (78,3%)
Микрометастазы	18 (21,7%)
1-5 метастазов в ЛУ	75 (90,4%)
> 5 метастазов в ЛУ	8 (9,6%)

Из таблицы видно, что количество метастатических ЛУ варьировало от 1 до 26, медиана составила 2 [1;4]. Среди них наиболее часто определялись макрометастазы, n = 65 (78,3%). Метастатическое поражение более 5 ЛУ выявлено у 8 (9,6%) больных.

Как было показано в обзоре литературы, наличие мутации BRAF V600E ассоциировано с более агрессивным течением опухоли, в том числе с лимфогенным метастазированием. В отличие от качественного анализа (наличия мутации или ее отсутствия), в нашем исследовании проведена количественная оценка представленности мутантной ДНК в ткани первичной опухоли.

Поскольку общепринятых референсных значений для данного показателя не установлено, для оценки влияния количественной представленности мутации BRAF V600E на метастазирование в лимфатические узлы центральной зоны и для

выбора оптимального порогового уровня был проведен ROC-анализ с расчетом индекса Юдена. В результате AUC составила 0,607 (95% ДИ: 0,529-0,684; p = 0,006), что свидетельствует о наличии статистической значимости, но невысокой дискриминационной способности показателя. ROC-кривая располагается лишь незначительно выше диагональной линии (рисунок 2).

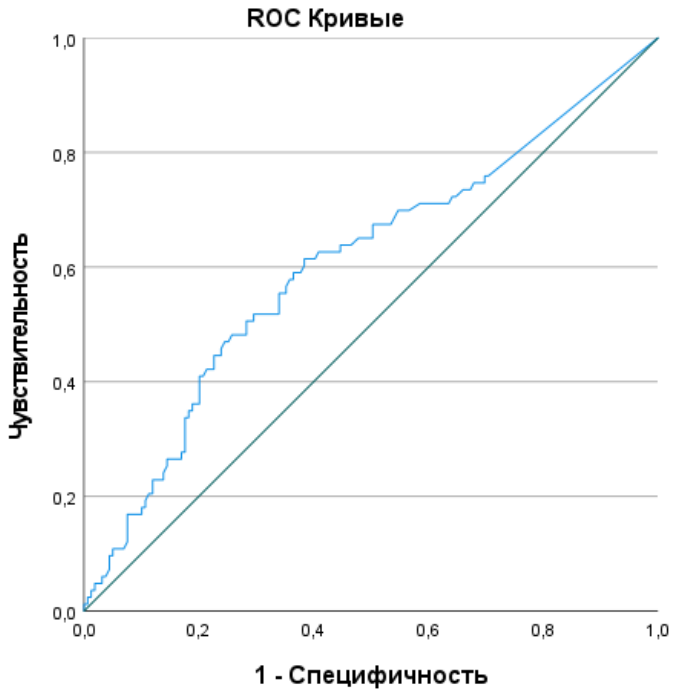


Рисунок 2. ROC-кривая количественной представленности мутации BRAF V600E при прогнозировании метастазирования в ЛУ центральной зоны. По оси абсцисс: 1 - специфичность (доля ложноположительных результатов); по оси ординат - чувствительность (доля истинно положительных результатов). Диагональная линия соответствует тесту, не имеющему диагностической ценности (AUC = 0,5).

Для определения оптимального порогового значения (cut-off) уровня BRAF V600E, связанного с повышенной частотой метастатического поражения ЛУ центральной зоны, был рассчитан индекс Юдена (таблица 15).

Таблица 15. Пороговые значения мутации BRAF V600E, предсказывающие метастазирование в ЛУ VI-VII региона шеи.

Порог (≥)	**Чувствительность**	**Специфичность**	**Индекс Юдена (J)**
0,04	75,9	29,6	0,055
1,15	69,9	45,3	0,152
3,20	65,1	51,6	0,166
7,15	61,4	61,6	0,231
10,8	51,8	69,2	0,210
20,95	39,8	79,9	0,196
47,55	22,9	87,4	0,103
98,00	10,8	95,0	0,058
678,00	0,0	100,0	0,000

Из таблицы следует, максимальное отклонение ROC-кривой от диагональной линии (линии отсутствия клинической ценности) получено при пороговом значении ≥ 7,15 копий/мкл (J = 0,231). Данному значению (cut-off) соответствует невысокий уровень чувствительности - 61,4% и специфичности - 61,6%.

Мутация BRAF V600E диагностирована у 175 (72,3%) пациентов, тогда как у 67 (27,7%) больных она отсутствовала (0 копий/мкл). При уровне мутации < 7,15 копии/мкл метастазы в ЛУ были выявлены у 32 (24,6%) из 130 больных, тогда как при показателе ≥ **7**,15 копии/мкл - у 51 (45,5%) из 112, при этом различия между группами статистически значимы (p < 0,001).

Проведен анализ связи частоты метастазирования в ЛУ центральной зоны шеи с возрастом пациентов (таблица 16).

Таблица 16. Зависимость частоты метастазирования в центральной зоне от возраста пациентов (критерий $\chi 2$ - Пирсона и критерий линейно-линейной связи Мантеля-Хэнзеля).

Возраст		**Число больных**	**pN0**	**pN1a**	**$\chi 2$, p**	**$\chi 2$ – линейная, p**
< 55 лет	**< 35 лет**	34 (14%)	16 (47,1%)	18 (52,9%)	9,048; p = 0,011	8,876; p = 0,003
	35-55 лет	106 (43,8%)	67 (63,2%)	39 (36,8%)		
≥ 55 лет		102 (42,2%)	76 (74,5%)	26 (25,5%)		

По результатам анализа, наибольшая частота метастазирования была в группе больных моложе 35 лет и составила 52,9%, тогда как наименьшая у больных старше 55 лет - 25,5% (p = 0,011). Подтверждено, что частота метастазирования достоверно снижалась с увеличением возраста пациентов (p = 0,003).

Выполнена оценка связи размера первичной опухоли с частотой метастатического поражения ЛУ центральной зоны, что представлено в таблице 17.

Таблица 17. Влияние размера первичной опухоли на частоту метастазирования в центральной зоне шеи (критерий $\chi 2$ - Пирсона и критерий линейно-линейной связи Мантеля-Хэнзеля).

Размер опухоли	**Количество пациентов**	**pN0**	**pN1a**	**$\chi 2$, p**	**$\chi 2$ линейный, p**
≤ 1	119 (49,2%)	89 (74,8%)	30 (25,2%)	8,811; p = 0,012	8,162; p = 0,004
1-2	102 (42,1%)	59 (57,8)	43 (42,2%)		
> 2	21 (8,7%)	11 (52,4%)	10 (47,6%)		

Из таблицы следует, что при размере опухоли ≤ 1 см метастазы выявлены у 25,2% больных, а при карциноме > 2 см - в 47,6% случаев (p = 0,012). Следовательно, с увеличением размера опухоли частота метастазирования в центральной зоне возрастала (p = 0,004).

Проведен анализ связи клинико-морфологических факторов с частотой метастатического поражения ЛУ центральной зоны шеи по следующим признакам: пол (мужской, женский), возраст (< 55 и ≥ 55 лет), размер опухоли (≤ 1 и > 1 см, ≤ 2 и > 2 см), экстратиреоидная инвазия (есть и нет), наличие капсулы опухоли (есть, нет), гистологический подтип ПК (классический и фолликулярный), мультицентрический росту опухоли (есть и нет), уровень мутации BRAF V600E (< 7,15 и ≥ 7,15 копий/мкл**).** Результаты оценки межгрупповых различий в частоте метастазирования представлены в таблице 18.

Таблица 18. Частота метастазирования в ЛУ центральной зоны шеи в зависимости от клинико-морфологических факторов.

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%)		
Наличие капсулы 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%)		
BRAF V600E, копии/мкл	< 7,15	130	98 (75,4%)	32 (24,6%)	11,685	< 0,001
	≥ 7,15	112	61 (54,5%)	51 (45,5%)		

По данным анализа, метастатическое поражение ЛУ статистически значимо чаще выявлялось при наличии следующих факторов: ЭТИ ($\chi2 = 15,825$; $p < 0,001$), уровня BRAF V600E ≥ 7,15 копий/мкл ($\chi2 = 11,685$; $p < 0,001$), размера опухоли > 1 см ($\chi2 = 8,58$; $p = 0,003$), мужского пол ($\chi2 = 6,371$; $p = 0,012$), отсутствия капсулы опухоли ($\chi2 = 6,169$; $p = 0,013$), возраста < 55 лет ($\chi2 = 6,069$; $p = 0,014$). При сравнении гистологических подтипов частота метастазирования при классическом варианте была выше, чем при фолликулярном (35,2% против 21,2%), однако данные различия не достигли уровня статистической значимости ($\chi2 = 2,494$; $p = 0,114$), что, вероятно, обусловлено малочисленностью подгруппы пациентов с фолликулярным подтипом ПК. Аналогично, с увеличением размера опухоли

повышалась частота поражения ЛУ, и при опухолях > 2 см она достигала 47,6%, но при сравнении с карциномами ≤ 2 см достоверных различий также выявлено не было ($\chi 2$ = 1,811; p = 0,178). Данный факт, по-видимому, связан с малым количеством пациентов с размером опухоли более 2 см.

С целью определения истинного влияния выявленных факторов на метастазирование в ЛУ центральной зоны шеи был использован метод регрессионного анализа с включением признаков со значением p ≤ 0,1. Результаты анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19. Унивариативный бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на частоту метастазирования в ЛУ центральной зоны.

Фактор	**Унивариативный анализ**		
	β	**ОШ (95% ДИ)**	**p**
Экстратиреоидная инвазия	1,099	3,002 (1,731-5,204)	< 0,001
Мужской пол	0,987	2,682 (1,221-5,891)	0,014
BRAF ≥ 7,15 копий/мкл	0,940	2,56 (1,484-4,42)	< 0,001
Размер опухоли > 1 см	0,809	2,246 (1,301-3,879)	0,004
Отсутствие капсулы опухоли	0,795	2,215 (1,173-4,182)	0,014
Возраст < 55 лет	0,697	2,007 (1,148-3,509)	0,014
Мультицентрический рост	0,555	1,742 (0,980-3,096)	0,059

По данным унивариативного логистического регрессионного анализа, статистически значимыми факторами «скрытого» метастазирования в ЛУ в порядке значимости являются: ЭТИ, мужской пол, уровень мутации BRAF V600E ≥ 7,15 копий/мкл, размер опухоли> 1 см, отсутствие капсулы и возраст моложе 55 лет. В отношении мультицентрического роста опухоли выявлена лишь тенденция к повышению вероятности метастазирования и к достижению статистической значимости (ОШ = 1,742; p = 0,059).

Факторы с уровнем статистической значимости p ≤ 0,1 по результатам унивариативного анализа были включены в мультивариативную логистическую регрессионную модель для оценки их независимого влияния на риск метастазирования в ЛУ (таблица 20).

Таблица 20. Мультивариативный бинарный логистический регрессионный анализ влияния факторов на частоту метастазирования в ЛУ центральной зоны.

Фактор	Мультивариативный анализ		
	β	ОШ (95% ДИ)	p
Мужской пол	1,086	2,963 (1,176-7,469)	0,021
Возраст < 55 лет	0,848	2,334 (1,254-4,346)	0,008
BRAF V600E ≥ 7,15 копий/мкл	0,833	2,3 (1,255-4,217)	0,007
Экстратиреоидная инвазия	0,781	2,184 (1,168-4,083)	0,014
Размер опухоли > 1 см	0,68	1,974 (1,074-3,627)	0,029
Мультицентрический рост	0,659	1,932 (1,013-3,684)	0,046
Отсутствие капсулы опухоли	0,544	1,722 (0,823-3,604)	0,149

При мультивариативном анализе статистически значимыми факторами, увеличивающими вероятность метастазирования в ЛУ, оказались: мужской пол, возраст моложе 55 лет, уровень BRAF V600E ≥ 7,15 копий/мкл, экстратиреоидная инвазия, размер опухоли более 1 см и мультицентрический рост опухоли ($p \leq 0,05$). Отсутствие капсулы опухоли утратило свою значимость при мультивариативном анализе ($p > 0,1$), что может указывать на опосредованный характер ее влияния, обусловленный наличием других факторов.

3.2. Система прогнозирования риска метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи

Для разработки балльной системы индивидуального прогнозирования метастатического поражения ЛУ центральной зоны был использован последовательный анализ Вальда. Каждому фактору риска был присвоен балл – прогностический коэффициент риска (ПКР), в соответствии с его значимостью.

Далее для конкретного пациента ПКР по всем имеющимся признакам суммируются и формируется интегральный прогностический коэффициент риска (ИПКР).

Для выбора теоретических прогностических границ мы руководствовались минимально допустимым уровнем ошибок как первого рода (α), так и второго (β) рода. Теоретические границы суммы ПКР по анализу Вальда составили: +12,79

балла - верхняя граница, -12,79 балла - нижняя граница. Если интегральная сумма ПКР пациента выше +12,79, это трактуется как высокий риск метастазирования. Если она ниже -12,79, это трактуется как низкий риск. Значения, находящиеся в диапазоне между указанными границами, соответствуют промежуточной вероятности риска.

При отборе клинико-морфологических критериев мы руководствовались статистически значимыми результатами, полученными в ходе анализа таблицы сопряженности (таблица 18), и включили в модель следующие факторы: пол (мужской, женский), возраст (< 55 лет, ≥ 55 лет), размер опухоли (≤ 1 см, > 1см), экстратиреоидную инвазию (есть, нет), наличие капсулы опухоли (есть, нет), мультицентрический рост опухоли (есть, нет), уровень мутации BRAF V600E (< 7,15 копий/мкл, ≥ 7,15 копий/мкл).

Для каждого признака рассчитывались вероятности:

P0 = n0i / N0, где n0i - число пациентов без метастазов с данным уровнем признака, N0 - общее число пациентов без метастазов (N0 = 159).

P1 = n1i / N1, где n1i - число пациентов с метастазами с данным уровнем признака, N1 - общее число пациентов с метастазами (N1 = 83).

Прогностический коэффициент рассчитывался по формуле:

ПКР = 10 × log10 (P1 / P0)

Исходя из представленной выше формулы рассчитан прогностический коэффициент. При значении ПКР > 0 – анализируемый фактор повышает риск метастазирования (метастазы выявляются чаще), а при ПКР < 0 – снижает (чаще без метастазов). Полученные данные представлены в таблице 21.

Таблица 21. 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

Таким образом, повышение риска метастазирования отмечено у мужчин, пациентов в возрасте моложе 55 лет, при размерах опухоли более 1 см, наличии мультицентрического роста опухоли, отсутствии капсулы, наличии ЭТИ, а также с уровнем мутации BRAF V600E ≥ 7,15 копий/мкл. Наиболее сильный положительный вклад в риск метастазирования вносят мужской пол (+3,72) и наличие ЭТИ (+2,42); наиболее сильное отрицательное влияние оказывают наличие капсулы опухоли (-2,54) и отсутствие признаков ЭТИ (-2,35).

Проверка предложенной системы показала, что среднее значение интегрального ПКР (ИПКР) у больных с метастазами в центральной зоне составило 2,36 ± 4,70 балла, медиана 2,82 [-1,32; 5,59], а у пациентов без метастазов -2,34 ± 4,91 балла, медиана - 3,06 [-5,47; 1,03]. Разница средних значений составила 4,7 балла и оказалась статистически значимой (критерий Манна-Уитни: U = 3243,5; p < 0,001). Величина ИПКР была значимо выше у пациентов с метастатическим поражением, что соответствует логике построения шкалы: положительные баллы

накапливаются при наличии признаков, характерных для группы с метастазами (таблица 22).

Таблица 22. Сравнение характеристик показателей (среднее, стандартное отклонение, медиана, ИПКР) в группах с наличием и отсутствием метастазов.

Группа	**n**	**Среднее**	**Стандартное отклонение**	**Медиана**	**ИПКР Min; Max**
Нет метастазов	159	-2,34	4,91	-3,06 [-5,47; 1,03]	-11,95; 11,19
Есть метастазы	83	+2,36	4,70	+2,82 [-1,32; 5,59]	-11,95; 11,19

Проведено построение ROC-кривой, при этом ИПКР продемонстрировал способность предсказывать вероятность метастазирования в центральной зоне шеи: AUC составила 0,754 [95% ДИ: 0,686-0,822], p < 0,001 (рисунок 3).

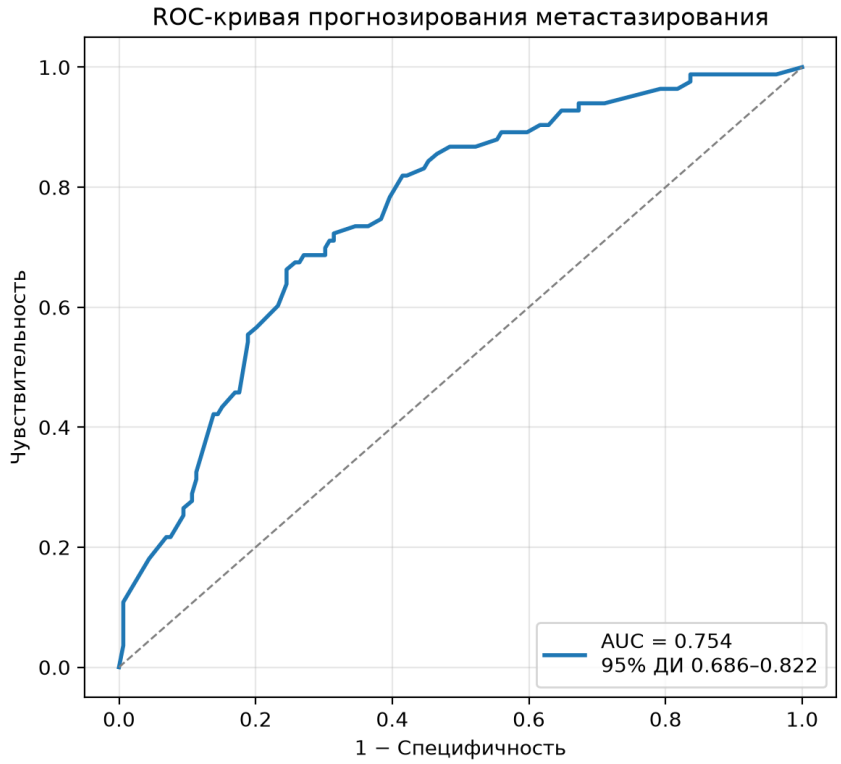


Рисунок 3. ROC-кривая модели прогнозирования риска метастатического поражения ЛУ центральной зоны. По оси абсцисс: 1 - специфичность (доля ложноположительных результатов); по оси ординат - чувствительность (доля истинно положительных результатов). Диагональная линия соответствует тесту, не имеющему диагностической ценности (AUC = 0,5).

Поскольку формальные границы Вальда (±12,79 балла) шире фактического диапазона значений ИПК в данной выборке, они не позволяют сформировать отдельные группы низкого и высокого риска. Поэтому для стратификации пациентов внедрены эмпирические пороги: низкий риск - при ИПКР ≤ -1,939; высокий риск - при ИПКР ≥ +1,227; промежуточный риск – в интервале между этими значениями. Нижний порог выбран как максимальное значение ИПКР, при котором подгруппа низкого риска частота метастазов сохраняется на уровне не выше 15% при включении не менее 20% выборки. Верхний порог был определен по максимальному индексу Юдена в ходе ROC-анализа (J = 0,417). Распределение значений ИПКР и частоты метастазирования представлено на рисунке 4.

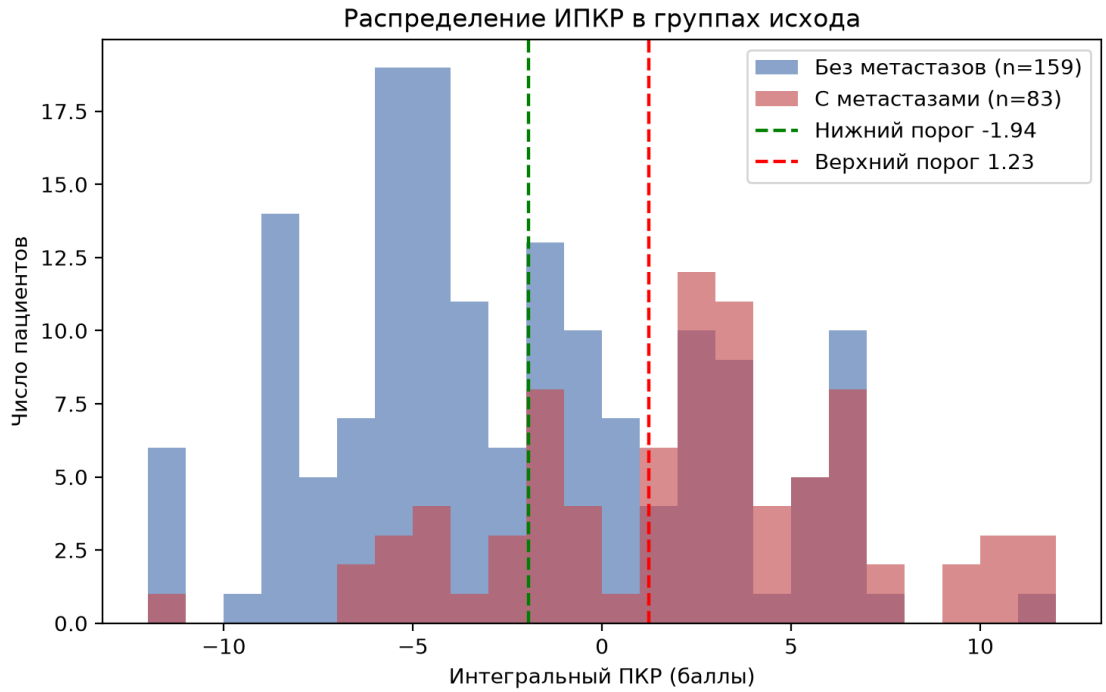


Рисунок 4. Распределение интегрального ПКР в группах сравнения (с и без метастазирования).

В таблице 23 представлено распределение пациентов по группам риска лимфогенного метастазирования.

Таблица 23. Распределение пациентов по группам риска.

Группа риска	**Диапазон ИПКР**	**n**	**Без метастазов**	**С метастазами**	**Частота метастазирования**
Низкий	≤ -1,939	108	93	15	13,9%
Промежуточный	от -1,939 до +1,227	40	27	13	32,5%
Высокий	≥ +1,227	94	39	55	58,5%

Исходя из представленных данных, итоговое распределение составило: среди 108 пациентов группы низкого риска (ИПКР менее -1,939) у 15 (13,9%) больных выявлено метастазирование в VI регионе. У больных промежуточной группы, у которых ИПКР находился в интервале от -1,939 до +1,227, метастазы определялись в 13 (32,5%) из 40 случаев. Среди пациентов, имевших сумму баллов более +1,227 (группа высокого риска), метастатическое поражение в центральной зоне шеи подтверждено у 55 (58,5%) из 94 человек.

Диагностические характеристики разработанной системы прогнозирования представлены в таблице 24.

Таблица 24. Диагностические характеристики разработанной прогностической системы у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы.

Показатель	**Значение**
Истинно положительные	55
Ложноположительные	39
Истинно отрицательные	120
Ложноотрицательные	28
Чувствительность	66,3%
Специфичность	75,5%
Положительная прогностическая ценность	58,5%
Отрицательная прогностическая ценность	81,1%
Общая точность	72,3%
Индекс Юдена (J)	0,417
AUC (95% ДИ)	0,754 [0,686; 0,822], $p < 0,001$

Общая точность предложенной системы составляет 72,3%. Тест обладает приемлемой чувствительностью (66,3%) и специфичностью (75,5%). Однако

положительная прогностическая ценность (58,5%) является недостаточно высокой, что ограничивает использование теста в качестве самостоятельного метода подтверждения метастазов из-за высокой доли ложноположительных результатов. Напротив, отрицательная прогностическая ценность (81,1%) позволяет использовать тест в качестве инструмента для исключения риска метастазирования в ЛУ центральной зоны. Значение индекса Юдена (J = 0,417) подтверждает, что тест значимо превосходит случайное распределение.

Следовательно, предложенная система может использоваться как вспомогательный инструмент индивидуальной стратификации риска метастазирования в ЛУ центральной зоны у пациентов с ПРЩЖ. Однако требуются дальнейшие исследования с включением контрольной группы пациентов.

3.2.1. Система прогнозирования риска метастазирования в лимфатические узлы центральной зоны шеи без учета мутации BRAF V600E

Поскольку определение мутации BRAF V600E методом цифровой капельной ПЦР не всегда доступно, расчет ИПКР и построение балльной системы были выполнены без учета данной мутации. Такой подход позволит использовать прогностический коэффициент в клинической практике без проведения дополнительного молекулярно-генетического исследования.

Отобраны пациенты со статистической значимостью и расчетом ПКР (из таблицы 21), но без учета мутации BRAF V600E. Проверка предложенной системы показала, что среднее значение ИПКР у больных с метастазами в центральной зоне составило 1,89 ± 4,24 балла, медиана 1,83 [-0,74; 4,86], а у пациентов без метастазов -1,87 ± 4,20 балла, медиана -2,94 [-4,59; 1,34]. Разница средних значений составила 3,76 балла и оказалась статистически значимой (критерий Манна-Уитни: $p < 0,001$). Сводные характеристики представлены в таблице 25.

Таблица 25. Сравнение характеристик показателей (среднее, стандартное отклонение, медиана) ИПКР в группах с наличием и отсутствием метастазов у пациентов с ПРЩЖ без учета мутации BRAF.

Группа	**n**	**Среднее**	**Стандартное отклонение**	**Медиана**	**ИПКР Min; Max**
Нет метастазов	159	-1,87	4,20	-2,94 [-4,59; +1,34]	-9,91; +9,14
Есть метастазы	83	+1,89	4,24	+1,83 [-0,74; +4,86]	-9,91; +11,55

Величина ИПКР была выше у пациентов с метастатическим поражением, что соответствует логике построения шкалы: положительные баллы накапливаются при наличии признаков, характерных для группы с метастазами.

Построена ROC-кривая, на которой ИПКР продемонстрировал способность разделять пациентов по вероятности метастатического поражения в центральной зоне: AUC составила 0,738 [95% ДИ: 0,669-0,807], $p < 0,001$ (рисунок 5).

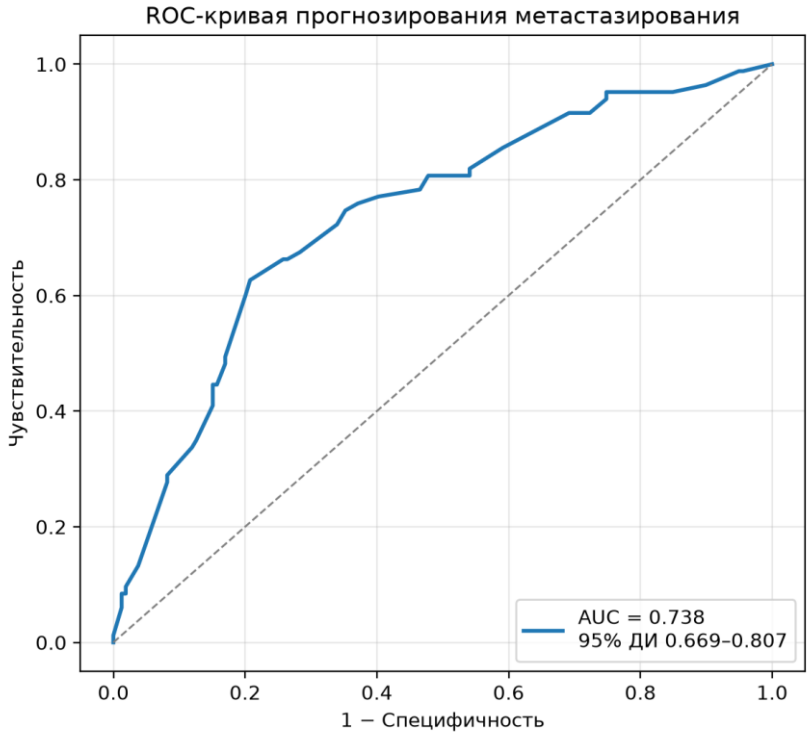
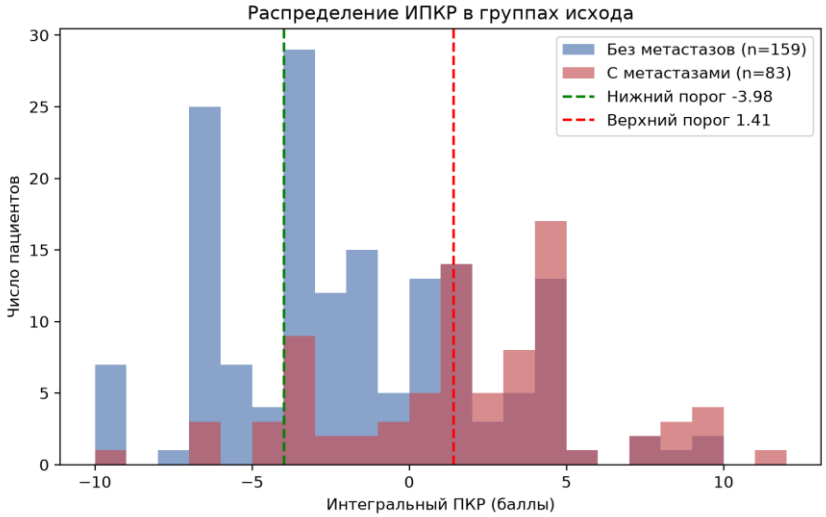
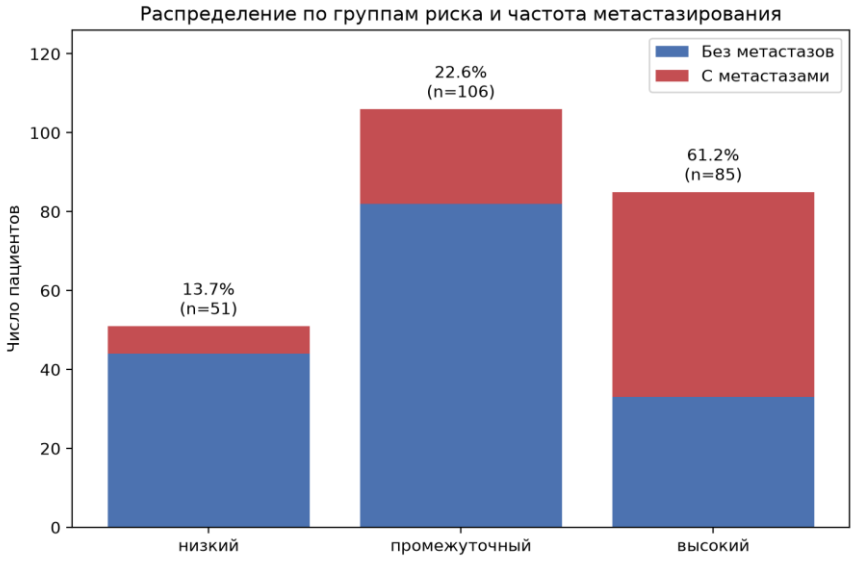


Рисунок 5. ROC-кривая прогнозирования метастазирования в ЛУ центральной зоны. По оси абсцисс - 1 - специфичность (доля ложноположительных результатов); по оси ординат - чувствительность (доля истинно положительных результатов). Диагональная линия соответствует тесту, не имеющему диагностической ценности (AUC = 0,5).

Для стратификации пациентов внедрены эмпирические пороги: низкий риск - при ИПКР ≤ -3,985; высокий риск - при ИПКР ≥ +1,406; промежуточный риск - между этими значениями. Нижний порог выбран как максимальное значение ИПКР, при котором подгруппе низкого риска сохраняет частота метастазов не выше 15% при включении не менее 20% выборки. Верхний порог определен по максимальному индексу Юдена в ходе ROC-анализа (J = 0,419). На рисунке 6 представлено распределение значений ИПКР по группам риска и соответствующая им частота метастазирования.



А)



Б)

Рисунок 6. Распределение интегрального ПКР и групп риска. А) Распределение ИПКР в группах исхода (с метастазами и без); пунктирные линии - эмпирические пороги (-3,98 и +1,41). Б) Распределение пациентов по группам риска и наблюдаемая частота выявленного метастазирования

Сравнительный анализ диагностических характеристик систем прогнозирования метастазирования (без учета мутации BRAF V600E) представлен в таблице 26.

Таблица 26. Сравнительная характеристика прогностической системы с учетом статуса мутации BRAF V600E и без него.

Показатель	**ИПКР с BRAF V600E**	**ИПКР без BRAF V600E**
Эмпирический порог	≥ +1,227	≥ +1,406
Общая точность	72,3%	73,6%
Чувствительность	66,3%	62,7%
Специфичность	75,5%	79,2%
Положительная прогностическая ценность	58,5%	61,2%
Отрицательная прогностическая ценность	81,1%	80,3%
Индекс Юдена (J)	0,417	0,419
AUC (95% ДИ)	0,754 [0,686; 0,822], p < 0,001	0,738 [0,669; 0,807], p < 0,001

При сравнительном анализе установлено, что прогностическая модель без учета мутации сохраняет сопоставимую точность и обладает большей доступностью и воспроизводимостью в рутинной клинической практике.

3.3. Результаты радиологического этапа лечения

Как было показано в разделе «Материалы и методы», РЙТ проведена 216 из 242 пациентов, среди которых были 192 (89,0%) женщины и 24 (11,0%) мужчины. В данной когорте средний возраст пациентов составил 50,0 ± 13,0 лет, а средний размер опухоли 1,3 ± 0,6 см. Медиана количества удаленных ЛУ составила 10 [7;15], метастатических - 2 [1;4]. Клинико-морфологические характеристики пациентов, которым проведена терапия ^{131}I, представлены в таблице 27.

Таблица 27. Клинико-морфологические характеристики 216 пациентов, которым проведена радиойодтерапия.

Клинико-морфологические характеристики		**Число больных**
Всего больных		216 (100%)
Пол	Женский	192 (89%)
	Мужской	24 (11%)
Возраст	< 55 лет	128 (59%)
	≥ 55 лет	88 (41%)
Размер опухоли, см	≤ 1 см	101 (47%)
	> 1 см	115 (53%)
Категория Т	T1a	101 (46,7%)
	T1b	95 (44%)
	T2	20 (9,3%)
Статус N	pN0	133 (62%)
	pN1a	83 (38%)
Мультицентрический рост	Есть	66 (31%)
	Нет	150 (69%)
Капсула опухолевого узла	Есть	57 (26%)
	Нет	159 (74%)
Экстратиреоидная инвазия	Есть	106 (49%)
	Нет	110 (51%)
Морфологический подтип ПК	Классический	177 (82%)
	Фолликулярный	27 (12%)
Уровень BRAF V600E, копий/мкл	< 7,15	109 (50,5%)
	≥ 7,15	107 (49,5%)

Проведение посттерапевтической СВТ выявило очаги накопления РФП вне ложа ЩЖ у 21 (9,7%) из 216 больных. Применение ОФЭКТ/КТ позволило дифференцировать очаги захвата в ложе ЩЖ и исключить артефактное накопление в других органах. В результате йод-позитивные метастатические очаги в регионарных ЛУ были обнаружены у 6 (2,8%) пациентов, причем ранее эти очаги не визуализировались стандартными методами обследования (УЗИ, КТ).

Подозрительных патологических очагов в органах и тканях без накопления радиометки выявлено не было.

Среди данных 6 пациентов размер первичной опухоли варьировал от 1 до 2,1 см, количество удаленных ЛУ центральной зоны колебалось от 6 до 37, а метастатических - от 2 до 26. У всех пациентов определялся классический подтип ПК. В таблице 28 представлены данные пациентов с выявленными йод-позитивными метастазами.

Таблица 28. Клинико-морфологические характеристики пациентов с йод-позитивными метастазами по результатам посттерапевтической СВТ и ОФЭКТ/КТ.

№	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Пол	Ж	Ж	М	М	М	М
Возраст, лет	74	66	67	34	36	34
pTNM	T1bN0M0	T1aN1aM0	T1bN1aM0	T1bN1aM0	T2N1aM0	T1bN1aM0
BRAF V600E копий/мкл	16,8	0	21	0	0	0
метастатические ЛУ/ удаленные ЛУ	0/6	2/22	4/8	10/10	14/22	26/37
стТГ перед РЙТ	8,9 нг/мл	0,86 нг/мл	1,77 нг/мл	5,8 нг/мл	3,12 нг/мл	10,8 нг/мл
Активность ^{131}I	4,5 ГБк	3,5 ГБк	3,7 ГБк	4 ГБк	3 ГБк	4 ГБк
метастатические очаги, n	1	1	1	8	5	9
Локализация очагов по ОФЭКТ/КТ	ВГЛУ	ЛУ шеи справа	ВГЛУ	ЛУ шеи слева и справа, ВГЛУ	ЛУ шеи слева и справа, ВГЛУ	ЛУ шеи слева и справа, ВГЛУ
Захват в ложе ЩЖ	1%	0%	1,5%	0%	0,9%	0,9%
Захват в мтс очагах	8,9%	0,3%	2,1%	2,3%	2,4%	3,3%

Примечание: Ж – женщина; М – мужчина; ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

Как видно из таблицы, в основном преобладали мужчины, n = 4 (66,7%), женщин было две (33,3%). В двух из шести случаев была выявлена мутация BRAF V600E. Количество метастатических очагов варьировало от 1 до 9. Накопление ^{131}I в области ложа ЩЖ наблюдалось у 4 из 6 пациентов. Уровень захвата РФП в ложе не превышал 1,5% от счета над всем телом, что свидетельствует о наличии небольших участков остаточной тиреоидной ткани, и незначимо влияло на уровень стТГ. Интенсивность захвата РФП в метастатических очагах колебалась от 0,3% до 8,9% от счета над всем телом. В одном случае очаг накопления РФП локализовался в проекции бокового шейного ЛУ справа (IV регион), у двоих - во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ), а еще у трех больных отмечен захват радиометки как в проекции шейных ЛУ, так и во ВГЛУ. Очагов накопления ^{131}I в отдаленных органах выявлено не было.

Среди 216 пациентов, которым была проведена РЙТ, йод-позитивные очаги достоверно чаще выявлялись в группе pN1a - у 5 (6%) из 83 больных, тогда как в группе pN0 – лишь у 1 (0,8%) из 133, p = 0,032.

Перед проведением РЙТ у 5 из 6 пациентов уровень стТГ не превышал порогового значения 10 нг/мл и не соответствовал признакам биохимического рецидива. Однако у этих больных обнаружены йод-позитивные метастазы по результатам ОФЭКТ/КТ. Только у одного мужчины 34 лет при наличии 9 очагов накопления ^{131}I в шейных и ВГЛУ концентрация стТГ составила 10,8 нг/мл, что при минимальном тиреоидном остатке более соответствовало биохимическим проявлениям опухоли.

Полученные данные демонстрируют ограниченную информативность определения уровня стимулированного ТГ при начальных проявлениях метастазирования ПРЩЖ, в то время как СВТ и дополнительное выполнение ОФЭКТ/КТ способствуют обнаружению йод-позитивных метастатических очагов у данной категории больных.

Как известно, мутация BRAF V600E ассоциирована с йод-негативностью, однако в нашем исследовании у двух пациентов выявлены йод-позитивные очаги. Все пациенты с выявленными метастазами пролечены проведением РЙТ.

3.3.1. Клиническое наблюдение

Для наглядного представления возможного варианта клинического течения заболевания у пациентов с ПРЩЖ cT1-2N0M0 приведены два клинических случая.

Клинический пример № 1. В ФГБУ РНЦРР МЗ РФ обратился мужчина М., 36 лет. При УЗИ: правая доля ЩЖ: 2,5х3,0х5,3 см (объем - 19 см3), левая доля: 1,4х1,8х4,8 см (объем - 5,8 см3), суммарный объем ЩЖ: 24,8 см3. В правой доле в среднем и нижнем сегментах определяется изоэхогенное узловое образование гетерогенной структуры, с нечеткими, неровными контурами, с наличием множественных кальцинатов, с выраженным преимущественно интранодулярным кровотоком, размером 2,6 х 1,6 см (TIRADS-5). Признаков метастатического поражения шейных ЛУ не выявлено. Выполнена ТАБ узла правой доли ЩЖ. По результатам цитологического исследования подтвержден ПРЩЖ.

При комплексном обследовании (УЗИ ОБП, КТ ОГК) признаков отдаленного метастазирования не выявлено. В гормональном статусе – эутиреоз, в сыворотке крови: уровни ТТГ 0,5 мкМЕ/мл (0,35-4,94), Т4св 1 нг/дл (0,7-1,48), АТ-ТГ < 25 Ед/мл (< 40), АТ-ТПО < 37 Ед/мл (< 30), кальцитонина 1 пг/мл (до 6,7). Установлен клинический диагноз: рак правой доли ЩЖ cT2N0M0, I стадия.

14.12.2017 г. выполнена ТЭ с билатеральной ЦШЛД. Гистологическое заключение: неинкапсулированный папиллярный рак 2,1 см, классический подтип, с экстратиреоидной инвазией. В 14 из 22 удаленных ЛУ метастазы рака без экстранодальной инвазии. Мутация BRAF V600E не выявлена. Послеоперационная классификация: T2N1aM0, I стадия.

На фоне отмены приема левотироксина и соблюдения безйодной диеты в течение 4 недель в анализах крови: ТТГ 92,2 мкМЕ/мл, стТГ 3,12 нг/мл, АТ-ТГ 6,89 МЕ/мл (0-29). При контрольном УЗИ ложа ЩЖ и шейных ЛУ: патологических изменений не выявлено. 12.02.2018 г. проведена РЙТ активностью 3 ГБк. При СВТ и ОФКТ/КТ определялось пять очагов гиперфиксации РФП: в проекции ложа ЩЖ, верхнего средостения и в боковых отделах шеи в виде очагов различной интенсивности размерами засветки 47х25мм, 27х26мм, 19х18мм, 26х22мм и 28х27мм. Включение РФП в ложе ЩЖ составило 0,9%, в выявленных очагах - 2,4%

от счета над всем телом. Патологического накопления радиопрепарата в костях скелета и легких не выявлено (рисунок 7 А-В).

22.06.2018 г. При диагностической СВТ с ^{123}I очагов патологической гиперфиксации в проекции ЛУ шеи, средостения, в легких и скелете не выявлено (рисунок 7 Г).

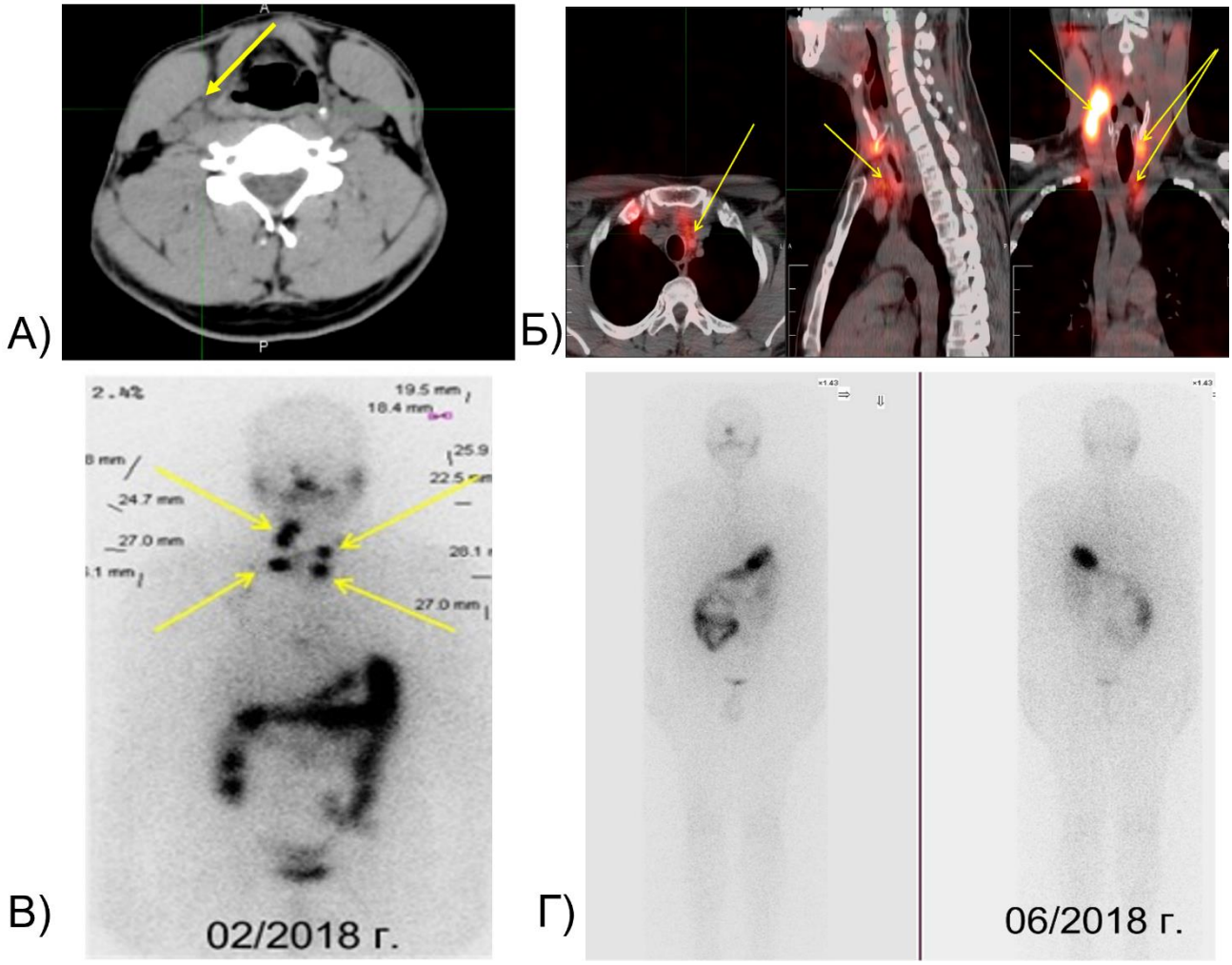


Рисунок 7. Посттерапевтические сканы СВТ с ОФЭКТ/КТ (рисунки из архива ФГБУ «РНЦРР» МЗ России): А) КТ шеи – структурно неизмененный яремный лимфатический узел (обозначен стрелкой); Б) ОФЭКТ/КТ: (обозначены стрелкой) – йод-позитивные очаги; В) СВТ после РЙТ – йод-позитивные очаги (обозначены стрелкой) в шейных и во внутригрудных ЛУ; Г) Диагностическая сцинтиграфия всего тела через 4 месяца – отсутствие патологических очагов захвата.

Клинический пример № 2. В Центр обратилась пациентка К., 66 лет. При УЗИ ЩЖ: правая доля: 1,8х4,8х1,8см (7,7 см^3), левая доля: 1,6х4,4х1,6см (5,8 см^3). Общий объем составил 13,5 см^3. В среднем сегменте правой доли определялось узловое образование с нечеткими контурами, неравномерно сниженной эхогенности, с

микрокальцинатами и акустической тенью, размером 1,2 х 0,5 х 1,6 см. Узел прилежал к передней поверхности капсулы железы на протяжении около 1,3 см, без убедительных признаков нарушения ее целостности и инвазии в окружающую клетчатку (категория TI-RADS 5). В центральном сегменте левой доли обнаружены два изоэхогенных губчатых узла с мелкими кистозными включениями и тонкими перегородками, размерами 0,4 см и 0,6×0,5 см (категория TI-RADS 2). Структурных изменений в регионарных шейных ЛУ выявлено не было. Выполнена ТАБ узла правой доли ЩЖ. По результатам цитологического исследования подтвержден папиллярный рак.

При комплексном обследовании (УЗИ ОБП, КТ ОГК) признаков отдаленного метастазирования не выявлено. В гормональном статусе - эутиреоз; в сыворотке крови уровни ТТГ составили 1,2 мкМЕ/мл (0,35-4,94), свободного Т4 1,3 нг/дл (0,7-1,48), АТ-ТГ 30,5 ед/мл (< 60), АТ-ТПО 461 ед/мл (< 60), кальцитонина 1,61 пг/мл (< 10). Установлен клинический диагноз: рак правой доли щитовидной железы cT1bN0M0, I стадия.

29.10.2020 г. выполнена ТЭ с билатеральной ЦШЛД. Гистологическое заключение: неинкапсулированный папиллярный рак 1 см, классический подтип, с ЭТИ. В 2 из 22 удаленных ЛУ обнаружены метастазы рака без экстранодальной инвазии. Мутация BRAF V600E не выявлена. Послеоперационная классификация: pT1aN1aM0, II стадия.

На фоне отмены левотироксина и безйодной диеты в течение 4 недель в анализах крови: ТТГ 60,5 мкМЕ/мл, стТГ 0,86 нг/мл, АТ-ТГ 4,6 МЕ/мл (0-29). При контрольном УЗИ ложа ЩЖ и шейных ЛУ патологических изменений не выявлено. 08.02.2021 г. проведена РЙТ активностью 3,5 ГБк. При СВТ определяется очаг гиперфиксации РФП в области нижней трети шеи справа 0,3% от счета над всем телом. Патологического включения РФП в костях скелета и легких не выявлено (рисунок 8 А). По данным ОФЭКТ/КТ, очаг гиперфиксации обусловлен накоплением РФП в структурно неизмененном ЛУ шеи справа на границе III и IV уровней - 5,5×2×4 мм (рисунок 9 Б).

08.09.2021 г. тест с эндогенной стимуляцией: ТТГ 75,1 мкМЕ/мл, ТГ 0,1 нг/мл, АТ-ТГ 5,44 (0-29) МЕ/мл. При диагностической СВТ с ^{123}I очагов патологической гиперфиксации в проекции ЛУ шеи, средостения, в легких и скелете не выявлено (Рисунок 8 В).

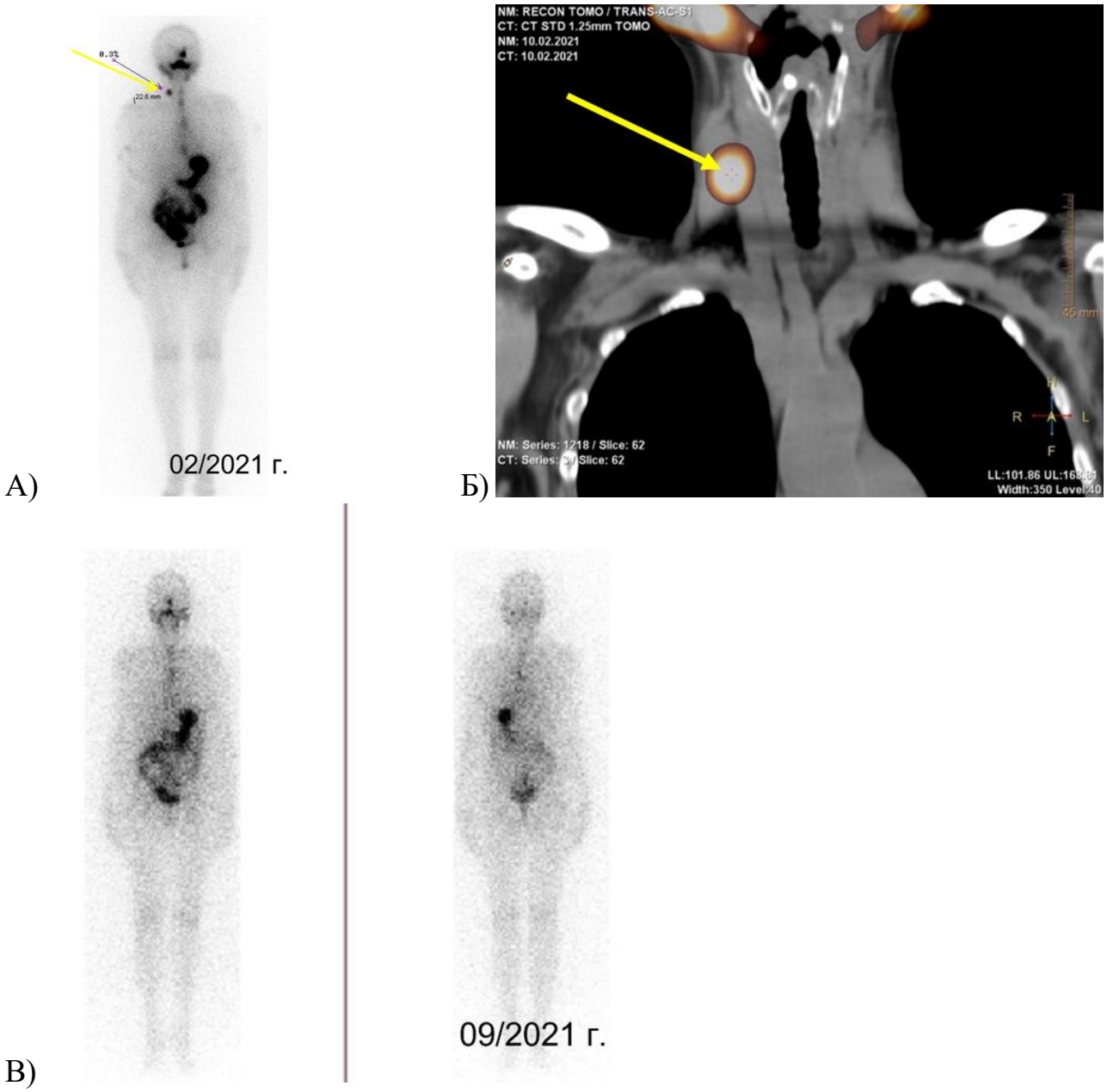


Рисунок 8. Посттерапевтические сканы СВТ и ОФЭКТ/КТ (рисунки из архива ФГБУ «РНЦРР» МЗ России): А) СВТ после РЙТ– йод-позитивный очаг (стрелкой обозначен) в шейных ЛУ справа; Б) ОФЭКТ/КТ (стрелкой обозначен) – йод-позитивный очаг; В) Диагностическая сцинтиграфия всего тела через 7 месяцев – отсутствие патологических очагов захвата.

3.3.2. Статистический анализ результатов радиологического этапа лечения

Для определения оптимального порогового значения количества метастатических ЛУ центральной зоны, ассоциированного с выявлением йод-позитивных очагов после РЙТ, проведен ROC-анализ с расчетом индекса Юдена (таблица 29).

Таблица 29. Результаты ROC-анализа количества метастатических ЛУ центральной зоны при прогнозировании выявления йод-позитивных очагов после радиойодтерапии.

Пороговое число ЛУ (≥)	**Чувствительность, %**	**Специфичность, %**	**Индекс Юдена (J)**
0,5	83,3	62,9	0,462
1,5	**83,3**	**79**	**0,623**
2,5	66,7	86,2	0,529
3,5	66,7	91,4	0,581
4,5	50	94,3	0,443
5,5	50	97,6	0,476
6,5	50	98,6	0,486
7,5	50	99	0,490
9	50	99,5	0,495
12,	33,3	99,5	0,328
15,5	16,7	99,5	0,162
21,5	16,7	100	0,167

Из таблицы следует, максимальное значение индекса Юдена (J = 0,623), получено при пороговом значении 1,5, что соответствует наличию ≥ 2 метастатических ЛУ. При данном пороговом значении чувствительность составила 83,3%, специфичность - 79%. Площадь под ROC- кривой составила 0,84 (95% ДИ: 0,638-1,00; p = 0,004), что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности данного показателя (рисунок 9).

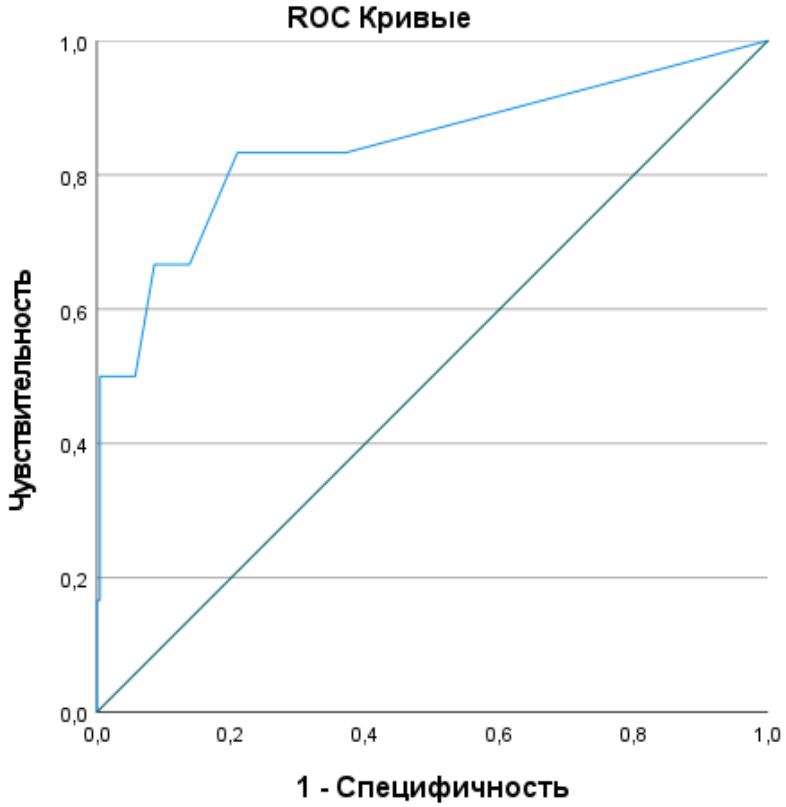


Рисунок 9. ROC - кривая количества метастатических лимфатических узлов центральной зоны при прогнозировании выявления йод-позитивных очагов после радиойодтерапии. По оси абсцисс: 1 - специфичность (доля ложноположительных результатов); по оси ординат - чувствительность (доля истинно положительных результатов). Диагональная линия соответствует тесту, не имеющему диагностической ценности (AUC = 0,5).

Проведено сравнение частоты выявления йод-позитивных метастазов среди 216 пациентов в зависимости от пола (мужской/женский), возраста (< 55 и ≥ 55 лет), статуса pN (N0/N1a), размера опухоли (≤ 1 и > 1 см; ≤ 2 и > 2 см), ЭТИ (есть/нет), наличия капсулы опухоли (да/нет), гистологического подтипа (классический/фолликулярный), мультицентрического роста опухоли (да/нет), уровня мутации BRAF V600E (< 7,15 и ≥ 7,15 копий/мкл), а также количества метастатических ЛУ в центральной зоне (< 2 и ≥ 2). Поскольку йод-позитивные метастазы были обнаружены всего у 6 из 216 пациентов, для оценки значимости различий использовали точный критерий Фишера. Сводные данные представлены в таблице 30.

Таблица 30. Зависимость частоты выявления йод-позитивных метастазов после радиойодтерапии от клинико-морфологических факторов.

Клинико-морфологических характеристики		**n**	**Без очагов накопления ^{131}I**	**Очаги накопления ^{131}I**	**p-значимость**
Пол	Мужской	24	20 (83,3%)	4 (16,7%)	0,002
	Женский	192	190 (99%)	2 (1%)	
Возраст	< 55	128	125 (97,7%)	3 (2,3%)	0,689
	≥ 55	88	85 (96,6%)	3 (3,4%)	
Статус pN	N0	133	132 (99,2%)	1 (0,8%)	0,032
	N1a	83	78 (94%)	5 (6%)	
Размер опухоли, см	≤ 1	101	100 (99%)	1 (1%)	0,218
	> 1	115	110 (95,7%)	5 (4,3%)	
	≤ 2	196	191 (97,4%)	5 (2,6%)	0,446
	> 2	20	19 (95%)	1 (5%)	
Подтип ПК	Классический	177	171 (96,6%)	6 (3,3%)	1,000
	Фолликулярный	27	27 (100%)	0	
Экстратиреоидная инвазия	Нет	110	109 (99,1%)	1 (0,9%)	0,114
	Есть	106	101 (95,3%)	5 (4,7%)	
Капсула опухоли	Нет	159	153 (96,2%)	6 (3,8%)	0,344
	Есть	57	57 (100%)	0	
Мультицентрический рост	Нет	150	146 (97,3%)	4 (2,7%)	1,000
	Есть	66	64 (97%)	2 (3%)	
BRAF V600E, копии/мкл	< 7,15	109	105 (96,3%)	4 (3,7%)	0,683
	≥ 7,15	107	105 (98,1%)	2 (1,9%)	
Количество метастатических ЛУ	< 2	167	166 (99,4%)	1 (0,6%)	0,003
	≥ 2	49	44 (89,8%)	5 (10,2%)	

Как видно из представленных данных, йод-позитивные метастазы после РЙТ достоверно чаще выявлялись у пациентов мужского пола (p = 0,002), при наличии двух и более метастатически пораженных ЛУ центральной зоны (p = 0,003), а также у пациентов со статусом pN1a (p = 0,032). Такие факторы, как возраст, размер первичной опухоли, экстратиреоидная инвазия, наличие капсулы опухоли, гистологический подтип папиллярной карциномы, мультицентрический рост и

количественная представленность мутации BRAF V600E, не имели статистически значимой связи с выявлением йод-позитивных метастазов ($p > 0,05$).

На втором этапе для оценки ассоциации клинико-морфологических факторов с выявлением йод-позитивных метастазов после РЙТ проведен унивариативный логистический регрессионный анализ. В анализ включали факторы, для которых на этапе сравнительного анализа было получено значение $p \leq 0,1$. Результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31. Унивариативный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с выявлением йод-позитивных метастазов после РЙТ.

Фактор	**Унивариативный анализ**		
	β	**ОШ (95% ДИ)**	**p**
Мужской пол	2,944	19,00 (3,273-110,3)	0,001
Количество метастатических ЛУ ≥ 2	2,937	18,864 (2,148-165,64)	0,008
Статус pN	2,136	8,462 (0,971-73,75)	0,053

Результаты унивариативного логистического регрессионного анализа демонстрируют, что факторами, значимо ассоциированными с выявлением йод-позитивных метастазов, являются мужской пол (ОШ = 19,00; 95% ДИ: 3,273-110,3; p = 0,001) и наличие двух и более метастатически пораженных ЛУ центральной зоны (ОШ = 18,864; 95% ДИ: 2,148-165,64; p = 0,008). В отношении статус pNa выявлена тенденция к статистической значимости (ОШ = 8,462; 95% ДИ: 0,971-73,75; p = 0,053).

Таким образом, установлено, что сам факт обнаружения метастазов в удаленных ЛУ центральной зоны ассоциирован с обнаружением йод-позитивных метастазов после РЙТ, а наиболее значимым может быть наличие 2 и более пораженных ЛУ (ОШ = 18,864; 95% ДИ: 2,148-165,64; p = 0,008).

При этом широкие границы 95%-го доверительного интервала для отношений шансов отражают высокую вариабельность данных, обусловленную малым числом йод-позитивных метастазов (6 из 216 пациентов). Поэтому полученные результаты следует рассматривать как возможные факторы, требующие подтверждения в исследованиях с большим числом наблюдений.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ИЛИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Медиана периода наблюдения составила 82,5 месяца (диапазон от 7 до 177 месяцев). Рецидив заболевания зафиксирован у 8 (3,3%) из 242 пациентов. Медиана времени до рецидива составила 17 месяцев (диапазон от 12 до 94 месяцев). Среди пациентов с рецидивами были 5 (62,5%) женщин и 3 (37,5%) мужчин. Медиана возраста больных составила 35 [30; 50] лет, медиана размера первичной опухоли - 1,4 [1,0; 1,5] см, а медиана количества метастатически пораженных ЛУ центральной зоны - 4 [3; 9].

Следует отметить, что все случаи рецидивы были зафиксированы после проведенного комбинированного лечения. В группе пациентов кому не проводилась РЙТ случаев прогрессирования заболевания не выявлено.

Достоверно чаще рецидивы определялись в группе pN1a и выявлены у 7 (8,4%) из 83 пациентов, тогда как в группе pN0 - лишь у 1 (0,6%) из 159 больных ($p < 0,001$). Детальная клинико-морфологическая характеристика и результаты лечения пациентов с рецидивами ПРЩЖ (n = 8) представлены в таблице 32.

Таблица 32. Клинико-морфологическая характеристика и результаты лечения пациентов с рецидивом ПК (n = 8).

Пол, Возраст	**pTNM**	**Мтс ЛУ/ удаленные ЛУ**	**BRAF V600E, копий/мкл**	**Рецидив, месяц**	**Уровень нТГ, нг/мл**	**Рецидив**	**Лечение**	**Уровень нТГ, нг/мл**
Ж, 36 лет	T1aN0M0	0/6	59	94	2,85	СТР	Хирургическое	0,04
Ж, 22 года	T1(m)N1aM0	5/7	27,7	12	1,7	БХР	РЙТ - 2 ГБк	< 0,2
М, 67 лет	T1(m)N1aM0	4/8	21	14	1,54	БХР	РЙТ - 4 ГБк	0,12
М, 34 года	T1bN1aM0	10/10	0	14	1,37	БХР	РЙТ - 3,5 ГБк	0,05

Продолжение таблицы 32.

Ж, 29 лет	T2(m)N1a M0	4/8	27,5	35	1,2	СТР	Хирургическое + РЙТ - 3,7 ГБк	< 0,2
Ж, 54 года	T1bN1aM0	3/3	114	26	2,5	БХР	РЙТ - 4 ГБк	0,09
Ж, 36 лет	T1aN1aM0	3/5	2,2	17	1,68	БХР	РЙТ - 5 ГБк	< 0,2
М, 34 года	T1(m)N1a M0	26/37	0	17	3,51	БХР	РЙТ - 4,5 ГБк	< 0,2

Примечание. СТР - структурный рецидив; БХР - биохимический рецидив; нТГ- нестимулированный тиреоглобулин

Из представленных данных следует, что в 6 из 8 случаев в первые 26 месяцев наблюдения зафиксирован биохимический рецидив, проявляющийся повышением уровня нТГ более 1 нг/мл (от 1,37 до 3,51 нг/мл) при отсутствии признаков структурных изменений по данным инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ). В 2 случаях обнаружены структурно измененные регионарные ЛУ (по УЗИ) с последующим цитологическим подтверждением метастатического поражения ПК, данные рецидивы были зафиксированы на 94-м и 35-м месяцах динамического наблюдения.

У 6 (75%) больных определялась мутация BRAF V600E с различным уровнем представленности от 2,2 до 114 копий/мкл. У 2 мужчин в возрасте 34 лет с метастазами в ЛУ центральной зоны (10/10 и 26/37 соответственно) мутация отсутствовала.

4.1. Характеристика пациентов с биохимическим рецидивом

При анализе подгруппы пациентов с биохимическим рецидивом (n = 6) выявлено, что у всех пациентов после профилактической ЦШЛД были обнаружены метастазы в ЛУ, что соответствовало статусу pN1a. Мужчины составили половину данной группы (3 из 6 пациентов). Возраст пациентов варьировал от 22 до 67 лет, медиана составила 35 [31; 57] лет. У всех пациентов диагностирован классический гистологический подтип ПК. Мультицентрический рост опухоли выявлен у 3 из 6 пациентов. Медиана количества удаленных ЛУ составила 7,5 [4,5; 16,75], а

метастатических 4,5 [3; 14]. В одном из шести случаев определялось экстранодальное распространение ЛУ.

Медиана времени до развития рецидива составила 15,5 месяца, при этом уровень АТ-ТГ в сыворотке крови у всех пациентов находился в пределах референсных значений как на дооперационном этапе, так и в периоде динамического наблюдения. Мутация BRAF V600E обнаружена у 4 (66,7%) из 6 больных.

Пациенты с биохимическим рецидивом были пролечены проведением РЙТ. Вводимая активность ^{131}I варьировала от 2 до 5 ГБк. При контрольном обследовании у всех данных больных отмечено снижение уровня нТГ (таблица 34).

4.2. Характеристика пациентов со структурным рецидивом

В ходе контрольного обследования среди 242 больных у двух пациентов по данным УЗИ выявлены структурные изменения регионарных ЛУ шеи. Всем выполнена ТАБ, по результатам которой цитологически подтверждено метастатическое поражение у одного (1,2%) пациента из группы pN1a и у одного (0,6%) со статусом pN0. Оба пациента пролечены хирургически: одному больному проведена соответствующая лимфодиссекция, другой пациентке - комбинированное лечение (соответствующая лимфодиссекция с последующей РЙТ). У пациентов со структурным рецидивом после проведенного лечения также отмечено снижение уровня нТГ (таблица 34).

Клинический пример №1. пациентка К., 29 лет. На основании комплексного обследования у нее цитологически подтвержден папиллярный рак правой доли ЩЖ cT2N0M0**.**

25.07.2013 г. выполнена ТЭ с ЦШЛД. Гистологическое заключение: неинкапсулированная опухоль размером 3,7 см с ЭТИ, обнаружена мутация BRAF V600E (27,5 копи/мкл). В 4 из 8 удаленных ЛУ метастазы папиллярного рака.

На фоне эндогенной стимуляции в анализах крови: ТТГ 43,08 МЕ/мл (0,25-4), ТГ 4,32 нг/мл (0-50), АТ-ТГ 14,8 МЕ/мл (0,73-84). 25.11.2013 г. проведена РЙТ активностью 3,5 ГБк. По данным СВТ: включение РФП в проекции ложа ЩЖ слабой интенсивности, размерами засветки 23х29 мм при стандартной отсечке от

фона. Накопление в очаге составило 0,1% от счета над всем телом. Патологического включения РФП в легких, костях скелета и других органах обнаружено не было.

При контрольном обследовании через 2,5 года по данным УЗИ выявлены структурно измененные яремные ЛУ шеи справа. Выполнена ТАБ, цитологически подтвержден метастаз ПК. 08.06.2016 г. выполнена фасциально-футлярная шейная лимфодиссекция справа. При гистологическом исследовании метастазы рака обнаружены в 5 из 16 удаленных ЛУ. С учетом гистологического заключения 19.07.2016 г. проведен курс РЙТ активностью 3,7 ГБк.

Клинический пример №2. пациентка Х., 36 лет. На основании комплексного обследования установлен и цитологически подтвержден папиллярный рак левой доли ЩЖ cT1aN0M0.

09.10.2012 г. выполнена ТЭ с ЦШЛД. Гистологическое заключение: неинкапсулированная ПК левой доли ЩЖ размером 0,7 см, без признаков ЭТИ; обнаружена мутация BRAF V600E (59 копий/мкл). В 6 удаленных ЛУ центральной зоны шеи метастазов не обнаружено. Послеоперационный диагноз: рак левой доли ЩЖ pT1aN0M0, I стадия.

19.11.2012 г. проведена РЙТ активностью 3 ГБк. По данным СВТ: в проекции ложа ЩЖ визуализировался очаг накопления РФП (0,4% от счета над всем телом).

Через 8 лет в ходе динамического обследования диагностирован и цитологически подтвержден метастаз в паравазальном ЛУ слева. В анализах крови: ТТГ 0,066 мкМЕ/мл, нТГ 2,85 нг/мл, АТ-ТГ 10 МЕ/мл (0-20). В связи с чем 25.08.2020 г. выполнена повторная фасциально-футлярная шейная лимфодиссекция слева. При гистологическом исследовании метастаз папиллярного рака в 1 из 25 удаленных ЛУ.

В настоящее время все пациенты наблюдаются без признаков персистенции заболевания. Случаев опухоль-ассоциированной смерти, связанных с раком щитовидной железы, выявлено не было.

4.3. Статистический анализ отдаленных результатов лечения

Как было показано выше, у 7 из 8 пациентов рецидивы зафиксированы при наличии метастатическим поражения ЛУ в центральной зоны (pN1a). В связи с этим проведен анализ для определения порогового значения количества метастазов в ЛУ центральной зоны, ассоциированного с риском рецидива.

Для определения оптимального порогового значения количества метастатических ЛУ, влияющего на рецидив, выполнен ROC-анализ с расчетом индекса Юдена. В результате AUC составила 0,873 (95% ДИ: 0,721-1,000; p < 0,001), что свидетельствует о высокой прогностической способности модели (рисунок 10, таблица 33).

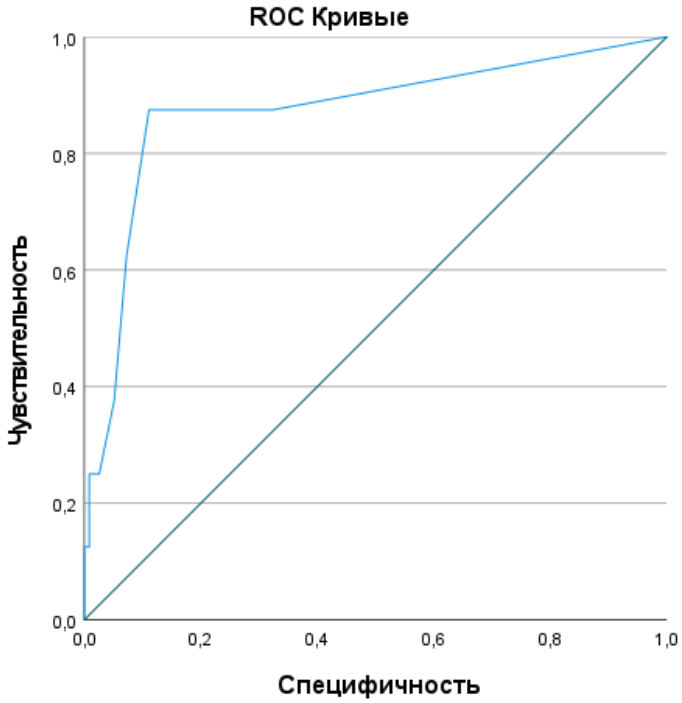


Рисунок 10 ROC-кривая количества метастатических лимфатических узлов центральной зоны, влияющих на рецидив. По оси абсцисс – 1-специфичность (доля ложноположительных результатов); по оси ординат - чувствительность (доля истинно положительных результатов). Диагональная линия соответствует тесту, не имеющему диагностической ценности (AUC = 0,5).

Таблица 33. Результаты ROC-анализа для определения порогового количества метастатических ЛУ центральной зоны, связанного с риском рецидива.

Порог (≥)	**Чувствительность, %**	**Специфичность, %**	**J**
0,50	87,5	67,5	0,550
1,50	87,5	82,1	0,696
2,50	**87,5**	**88,9**	**0,764**
3,50	62,5	92,7	0,552
4,50	37,5	94,9	0,324
5,50	25	97,4	0,224
6,50	25	98,3	0,233
7,50	25	98,7	0,237
9,00	25	99,1	0,241
12,00	12,5	99,1	0,116
15,50	12,5	99,6	0,121
21,50	12,5	100	0,125

По результатам проведенного анализа, максимальный индекс Юдена (J = 0,764) получен при пороговом значении ≥ 2,5, что соответствует наличию 3 и более пораженных ЛУ центральной зоны. При данном пороге чувствительность составила 87,5%, специфичность - 88,9% (таблица 33).

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 34).

Таблица 34. Частота рецидива в зависимости от 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%)	
Количество метастатических ЛУ	< 3	209	208 (99,5%)	1 (0,5%)	≤ 0,001
	≥ 3	33	26 (78,8%)	7 (21,2%)	
Статус pN	0	159	158 (99,4%)	1 (0,6%)	0,003
	1a	83	76 (91,6%)	7 (8,4%)	

По результатам проведенного анализа видно, что 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 35.

Таблица 35. 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 демонстрирует, 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; $p = 0,039$) являются. Полученные результаты следует интерпретировать с учетом небольшого числа зарегистрированных рецидивов ($n = 8$), что обусловило широкие доверительные интервалы расчетных оценок.

4.3.1. Анализ безрецидивной выживаемости

В 7 из 8 случаев рецидивы были диагностированы в течение первых 35 месяцев, тогда как у одного пациента из группы pN0 зафиксирован через 94 месяца. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от различных клинико-морфологических факторов представлены в таблице 36.

Таблица 36. 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

Представленный анализ показал, что статистически значимые различия в показателях 5-летней БВ были выявлены в зависимости от количества метастатических ЛУ ≥ 3 (p < 0,001), статуса pN1a (p = 0,001) и пола пациентов (p = 0,022). Не обнаружено достоверного влияния на БВ таких факторов, как уровень мутации BRAF V600E (p = 0,339), гистологический подтип (p = 0,229), ЭТИ (p = 0,304), наличие капсулы опухоли (p = 0,289), мультицентрический рост (p = 0,174) и размер опухоли (p = 0,161). Возраст пациента < 55 лет демонстрирует тенденцию

к различиям в показателях 5 летней БВ, однако значимость не достигнута (p = 0,094), что требует дальнейшего подтверждения на более крупных выборках.

По всем факторам с уровнем p ≤ 0,1 проведено построение кривых Каплана-Мейера.

Рецидивы среди женщин выявлены у 5 (2,3%) из 213 пациентов, а у мужчин - в 3 (10,3%) из 29 случаев. Показатель 5-летней БВ среди мужчин составил 89,7%, среди женщин - 98% (log-rank = 5,244; p = 0,022) (рисунок 11).

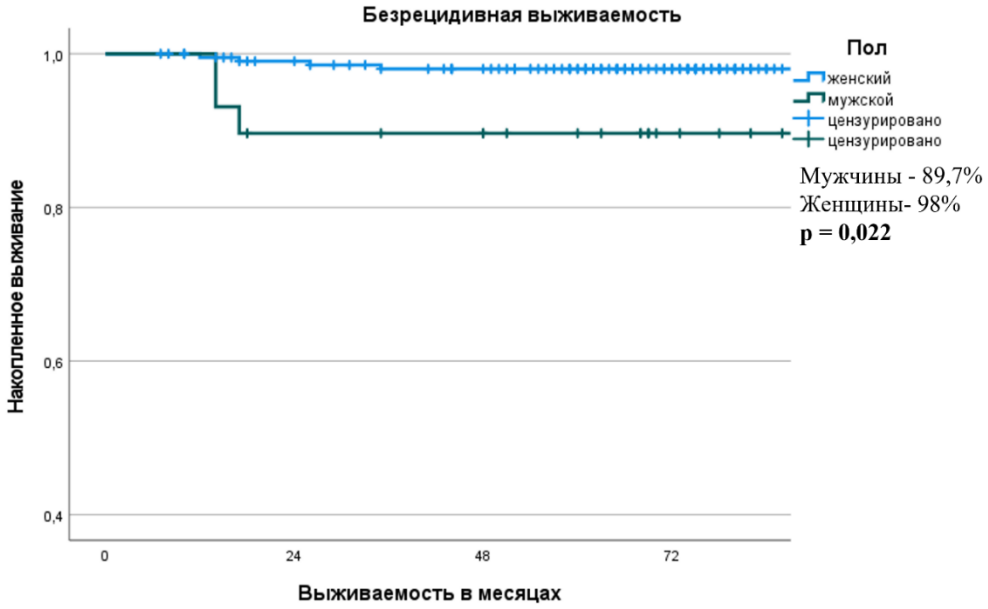


Рисунок 11. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от пола пациента.

В группе пациентов со статусом pN0 в течение первых 5 лет динамического наблюдения случаев рецидива выявлено не было. Единственный случай прогрессирования был выявлен на 94-м месяце наблюдения и составил 0,6% (1 из 159 пациентов). В группе больных со статусом pN1a рецидивы зафиксированы у 7 (8,4%) из 83, при этом 5-летняя БВ составила 91,3%. Разница между группами статистически достоверна (log-rank = 10,539; p = 0,001) (рисунок 12).

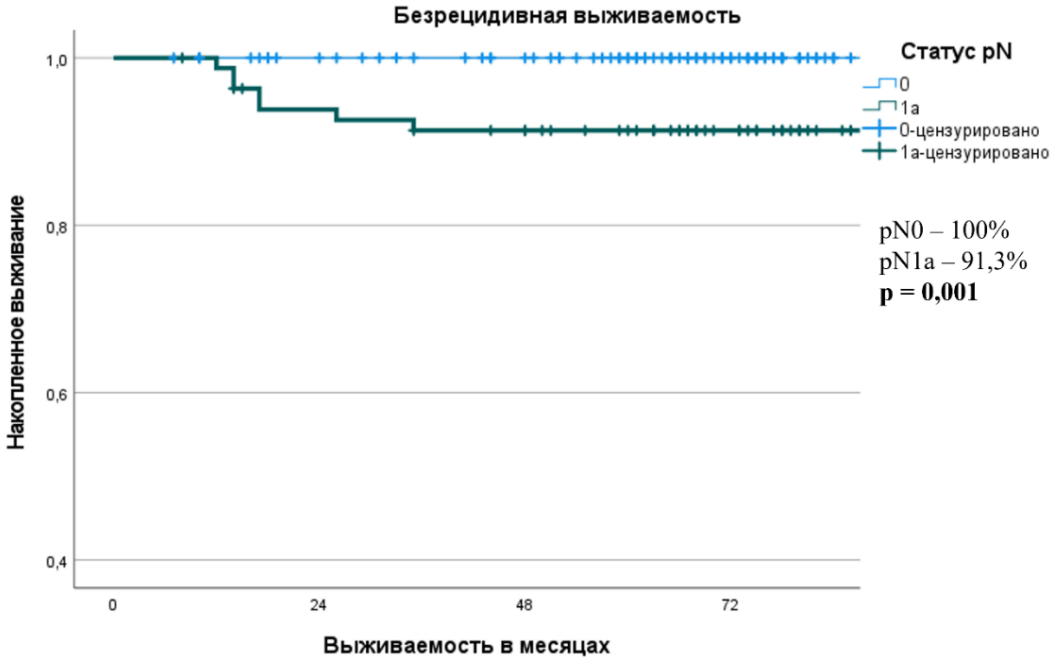


Рисунок 12. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от статуса лимфатических узлов центральной зоны шеи (pN).

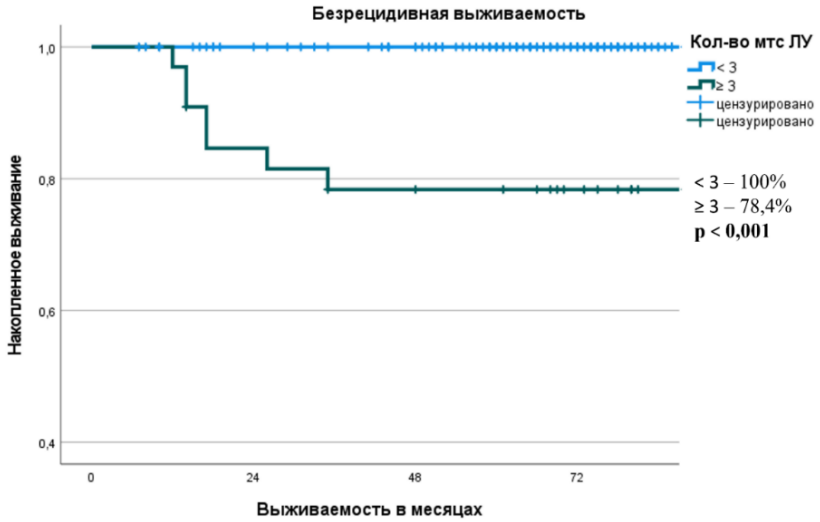
Для оценки прогностической значимости количества метастатически пораженных ЛУ центральной зоны проанализированы два пороговых значения в 3 и 5 ЛУ.

При использовании значения в 3 метастатических ЛУ в группе пациентов с < 3 метастазами рецидив выявлен только у 1(0,5%) из 209 пациентов, а 5-летняя БВ составила 100%, тогда как в группе с поражением ≥ 3 ЛУ рецидив обнаружен у 7 (21,2%) из 33 больных, а 5-летняя БВ снижалась до 78,4%.

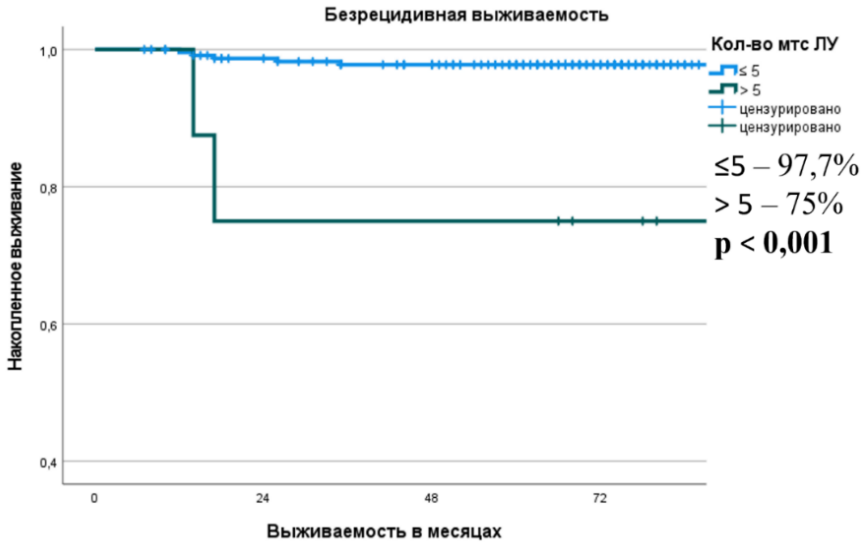
Для сопоставления был оценен порог в 5 ЛУ, представленный в клинических рекомендациях. При поражении ≤ 5 ЛУ рецидивы выявлены у 6 (2,6%) из 234 пациентов, а 5-летняя БВ составила 97,7%. Среди пациентов с >5 метастатическими ЛУ рецидив отмечен у 2 (25%) из 8 больных, а 5-летняя БВ составила 75%. Сравнительные данные продемонстрированы в таблице 37 и на рисунке 13 А-Б.

Таблица 37. 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 ЛУ	< 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 13. 5-летняя безрецидивная выживаемость в зависимости от количества метастатических ЛУ центральной зоны: А) Пороговое значение в 3 метастатических ЛУ. Б) Пороговое значение в 5 метастатических ЛУ.

При сравнительном анализе 5-летней БВ методом Каплана-Мейера показаны статистически значимые различия между группами при обоих пороговых значениях количества метастатически пораженных ЛУ ($p < 0,001$). Однако использование порогового значения ≥ 3 ЛУ обеспечивало более выраженное разделение кривых БВ в исследуемой когорте, что согласуется с результатами проведенного ранее ROC-анализа, в котором оптимальным пороговым значением также являлось наличие трех и более метастатически пораженных ЛУ.

Таким образом в исследуемой когорте поражение ≥ 3 метастатических ЛУ характеризуется более статистически значимыми различиями (log-rank 41,225, $p < 0,001$) по сравнению с порогом в 5 метастатических ЛУ (log-lank 13,609, $p < 0,001$).

Согласно проведенному лог-ранговому анализу, предикторами, снижающими 5-летнюю БВ, по степени значимости являются: количество ≥ 3 пораженных ЛУ центральной зоны, статус pN1a и мужской пол пациентов.

С целью определения значимости влияния количества метастатических ЛУ и пола с риском рецидива был проведен регрессионный анализ Кокса. Результаты анализа представлены в таблице 38.

Таблица 38. 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 проведенного анализа Кокса выявлено, что наличие ≥ 3 метастатически пораженных ЛУ центральной зоны является значимым независимым предиктором, снижающим БВ при ПРЩЖ (ОР 48,074; 95% ДИ: 5,064-456,372; $p < 0,001$). Регрессионный анализ не выявил значимого влияния пола пациента на риск рецидива в данной когорте ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Папиллярный рак наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль щитовидной железы, которая составляет 85% и отличается медленным ростом и благоприятным прогнозом [3,4,35].

Согласно современным клиническим рекомендациям при папиллярном раке щитовидной железы cT1-2N0M0 показано выполнение гемитиреоидэктомии [22]. Такой подход объясняется тем, что применение тиреоидэктомии у данных больных не увеличивает общую выживаемость, но приводит к повышению частоты специфических осложнений [12,148,149]. Однако в ряде работ продемонстрировано, что выполнение тиреоидэктомии снижает частоту рецидива и уменьшает вероятность повторных вмешательств, а также позволяет использовать ТГ и АТ-ТГ при динамическом наблюдении и открывает возможность для проведения радиойодтерапии [12,153,154].

Еще одной актуальной клинической проблемой у данной группы больных остается обнаружение «скрытых» метастазов центральной зоны, частота которых, по данным метаанализа Liu L. et al. составляет около 33% [17]. В большей степени это обусловлено малым размером паратрахеальных лимфатических узлов (в среднем 2,9 мм), что продемонстрировано в работе Ofo E. et al. [82]. В связи с чем на начальных этапах метастазирования УЗИ и КТ обладают низкой чувствительностью (30-40%) в диагностике поражения ЛУ центральной зоны, что может привести к недооценке распространенности опухоли [109,110,114].

Несмотря на это в действующих рекомендациях, при папиллярной карциноме cT1-2N0M0 выполнение профилактической центральной лимфодиссекции не показано, что объясняется отсутствием влияния на общую выживаемость и повышением риска специфических осложнений [22,157,158,160]. В то же время, ряд авторов указывает, что проведение профилактической центральной шейной лимфодиссекции позволяет уточнить стадию заболевания, уточнить группу риска рецидива и показания к радиойодтерапии [32-34].

Статус лимфатических узлов выступает одним из факторов риска рецидива заболевания [12,22]. Основой современных клинических рекомендаций является

метаанализ Randolph G. et al. (2012 г.), где показано, что при наличии ≤ 5 метастатических ЛУ частота рецидива составляет до 8%, при поражении > 5 ЛУ 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 [23]. В зарубежной литературе, представлены более современные исследования, в том числе и моноцентровые, демонстрирующие статистически значимое увеличение частоты рецидивов при поражении уже 2-3 ЛУ центральной зоны [24,25,26,27,28]. Данные различия делают актуальными проведение дополнительных исследований в этом направлении.

По данным литературы, в зависимости от объема вмешательства частота рецидивов при папиллярном раке щитовидной железы варьирует от 3 до 20% и в большинстве случаев обусловлена поражением регионарных лимфатических узлов, что требует выполнения повторных хирургических вмешательств, которые сопряжены с более высоким риском специфических осложнений [26,29,30,31,196].

Таким образом, значение «скрытого» метастатического поражения ЛУ центральной зоны остается дискутабельным и требует дальнейшего изучения.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого являлось определение влияния состояния лимфатических узлов центральной зоны шеи на течение и прогноз заболевания у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

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.

Для решения данных задач проведено одноцентровое проспективное исследование 242 пациентов папиллярным раком щитовидной железы стадии cT1-2N0M0, прошедших лечение в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России в период с 2012 по 2020 год. Медиана наблюдения составила 82,5 месяца. По данным УЗИ шеи и КТ органов грудной клетки признаков регионарного и отдаленного метастазирования выявлено не было. 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 сцинтиграфия всего тела и при выявлении очагов накопления вне ложа щитовидной железы - ОФЭКТ/КТ. Проведен статистический анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения. Для сравнения качественных и категориальных переменных применяли критерий Хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Определение оптимальных пороговых значений и их прогностической значимости выполняли с помощью ROC-анализа с расчетом индекса Юдена. Для оценки связи факторов с метастазированием в лимфатические узлы центральной зоны, выявлением йод-позитивных метастазов и рецидивом заболевания применяли методы логистического регрессионного анализа, а для построения индивидуальной прогностической системы рассчитывали интегральный прогностический коэффициент методом

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

Анализ непосредственных результатов хирургического лечения показал, что средний размер опухоли составил 1,2 ± 0,7 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. Преобладали пациенты с отсутствием капсулы опухолевого узла, n = 171 (70,7%), а экстратиреоидная инвазия обнаружено у 109 (45%) больных.

В результате профилактической лимфодиссекции центральной зоны «скрытые» метастазы были обнаружены у 83 (34,3%) из 242 пациентов. Количество удаленных лимфатических узлов 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, n = 65 (78,3%), микрометастазы - 18 (21,7%).

Как упоминалось в обзоре литературы, частота выявления мутации BRAF V600E варьирует от 40 до 80%, что зависит от используемого метода, а по данным Wang Z. et al.[67] применение цифровой капельной ПЦР позволяет увеличить частоту выявления опухолевой ДНК с 44,67% при традиционном секвенировании до 61,33% [63,64]. В нашем исследовании выполнено определение количественной представленности 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 [70,71,72]. Для оценки связи уровня мутации с метастазированием в лимфатические узлы 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.

Анализ клинико-морфологических факторов выявил статистически значимые различия: более высокая частота метастазирования в центральной зоне отмечалась при наличии экстратиреоидной инвазии (p < 0,001), уровне мутации BRAF V600E ≥ 7,15 копий/мкл (p < 0,001), размере опухоли > 1 см (p = 0,003), мужском поле (p = 0,012), отсутствии капсулы опухоли (p = 0,013) и возрасте пациентов < 55 лет (p = 0,014). 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 лимфатические узлы 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. Аналогичные закономерности в отношении ряда факторов приводятся в работах Sun W. et al. [20], Zheng X. et al. [21]. 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 папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0.

Для клиницистов важным является определение вероятности метастазирования в лимфатические узлы 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. По всем значимым факторам метастазирования рассчитывали прогностический коэффициент (ПКР = $10 \times \log_{10}(P_1/P_0)$), после чего для каждого пациента путем суммирования баллов по всем признакам сформировали интегральный прогностический коэффициент риска (ИПКР). 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%). 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 центральной шейной лимфодиссекции. 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 и КТ органов грудной клетки признаков регионарного и отдаленного метастазирования выявлено не было. Однако при оценке посттерапевтических сцинтиграмм с ^{131}I у 21 (9,7%) больного 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 лимфатического узла, у 2 - 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 1 пациента уровень стимулированного ТГ составил 10,8 нг/мл, что при минимальном тиреоидном остатке более соответствовало биохимическим проявлениям опухоли. Полученные данные демонстрируют ограниченную информативность уровня стимулированного ТГ при ранних проявлениях метастазирования папиллярной карциномы. В то же время сцинтиграфия всего тела в сочетании с ОФЭКТ/КТ позволяет выявлять йод-позитивные метастатические очаги даже при отсутствии выраженного повышения уровня этого онкомаркера.

Известно, что при выявлении регионарных метастазов показано выполнение соответствующей лимфодиссекции [12,217,218]. 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

увеличения размеров и структурных изменений лимфатических узлов по данным УЗИ и КТ), что согласуются с результатами работы Heinrich M. et al. [221].

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 pNa (ОШ = 8,462; p = 0,053). Необходимо учитывать, что данный анализ основан на 6 случаях обнаружения йод-позитивных метастазов, что ограничивает его интерпретацию. Тем не менее совокупность признаков таких как мужской пол, pN1a и метастатическое поражение ≥ 2 лимфатических узлов центральной зоны, целесообразно учитывать при принятии решения о проведении радиойодтерапии. Для подтверждения полученных результатов требуются дальнейшие исследования на больших выборках пациентов.

Анализ отдаленных результатов лечения выполнен при медиане наблюдения 82,5 месяца. Рецидив заболевания зафиксирован у 8 из 242 пациентов (3,3%), что соответствует нижней границе опубликованных в литературе данных о частоте рецидивов при папиллярном РЩЖ (3-20%) [29,30,31]. 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. Рецидивов не зафиксировано среди пациентов,

получивших только хирургическое лечение, так как эта группа включала больных с минимальными рисками прогрессирования.

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 РЙТ 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 проведено фасциально-футлярная шейная лимфодиссекция (по данным гистологического исследования выявлен метастаз в одном из удаленных лимфатических узлов), во втором случае после лимфодиссекции выявлены метастазы рака в 5 из 16 удаленных лимфатических узлах и дополнительно проведен курс радиойодтерапии. Семь из 8 пациентов с рецидивом наблюдаются без признаков персистенции заболевания, а один пациент умер по причине не связанного 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. Пороговым значением, обеспечивающим наибольший индекс Юдена (J = 0,764), явилось поражение ≥ 3 лимфатических узлов. 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.

При построении кривых выживаемости Каплан-Мейера значимое снижение 5-летней безрецидивной выживаемости выявлено при количестве метастатических лимфатических узлов центральной зоны ≥ 3 (p < 0,001), статусе pN1a (p = 0,001) и у мужчин (p = 0,022). Не было отмечено различий 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: 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

Для выявления факторов, влияющих на снижение показателя безрецидивной выживаемости, был проведен регрессионной анализ Кокса. В результате единственным независимым предиктором, снижающим показатель безрецидивной выживаемости, было поражение ≥ 3 лимфатических узлов центральной зоны (ОР = 48,074; 95% ДИ: 5,064-456,372; p < 0,001). Необходимо учитывать, что широкий доверительный интервал является 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 быть 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 ≥ 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 ≤ -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 ≥ +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 СОКРАЩЕНИЙ

АТА – Американская тиреоидологическая ассоциация

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

БВ – безрецидивная выживаемость

БХР – биохимический рецидив

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ГБк – гигабеккерель

ГТЭ – гемитиреоидэктомия

ДИ – доверительный интервал

ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы

ЗНО – злокачественные новообразования

ИПКР – интегральный прогностический коэффициент риска

КТ – компьютерная томография

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛУ – лимфатические узлы

МРТ – магнитно-резонансная томография

нТГ – нестимулированный тиреоглобулин

ОВ – общая выживаемость

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

РФП – радиофармпрепарат

РЩЖ – рак щитовидной железы

СВТ – сцинтиграфия всего тела

стТГ – стимулированный тиреоглобулин

СТР – структурный рецидив

Т4св – свободный тироксин

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭ – тиреоидэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости

ЦШЛД – центральная шейная лимфодиссекция

ЩЖ – щитовидная железа

ЭТИ – экстратиреоидная инвазия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. − Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. − илл. – 275 с. ISBN 978-5-85502-309-1.
2. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] − Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. − илл. – 178 с. ISBN 978-5-85502-311-4.
3. Boucai, L. Thyroid Cancer: A Review / L. Boucai, M. Zafereo, M. E. Cabanillas. — DOI 10.1001/jama.2023.26348 // JAMA. — 2024. — Vol. 331, № 5. — P. 425–435.
4. Абросимов, А. Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы / А. Ю. Абросимов. — DOI 10.17116/patol201880137-45 // Архив патологии. — 2018. — Т. 80, № 1. — С. 37–45.
5. Schlumberger, M. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer / M. Schlumberger, S. Leboulleux. — DOI 10.1038/s41574-020-00448-z // Nature Reviews Endocrinology. — 2021. — Vol. 17, № 3. — P. 176–188.
6. Chen, D. W. Unravelling the rise in thyroid cancer incidence and addressing overdiagnosis / D. W. Chen, M. R. Haymart. — DOI 10.1038/s41574-025-01168-y // Nature Reviews Endocrinology. — 2026. — Vol. 22, № 1. — P. 10–20.
7. Davies, L. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973–2002 / L. Davies, H. G. Welch. — DOI 10.1001/jama.295.18.2164 // JAMA. — 2006. — Vol. 295, № 18. — P. 2164–2167.
8. Prognostic evaluation model for papillary thyroid cancer: a retrospective study of 660 cases / Y. M. Cao, T. T. Zhang, B. Y. Li [et al.]. — DOI 10.21037/gs-21-100 // Gland Surgery. — 2021. — Vol. 10, № 7. — P. 2170–2179.

9. Prognostic factors for survival and recurrence in papillary thyroid carcinoma: a retrospective study / E. Almajed, A. AlZabin, N. Alqntash [et al.]. — DOI 10.21037/gs-2025-216 // Gland Surgery. — 2025. — Vol. 14, № 10. — P. 2005–2021.
10. The differences in distant metastatic patterns and their corresponding survival between thyroid cancer subtypes / H. G. Vuong, M. K. Le, L. Hassell [et al.]. — DOI 10.1002/hed.26987 // Head and Neck. — 2022. — Vol. 44, № 4. — P. 926–932.
11. Sugitani, I. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control / I. Sugitani, Y. Fujimoto, N. Yamamoto. — DOI 10.1016/j.surg.2007.06.011 // Surgery. — 2008. — Vol. 143, № 1. — P. 35–42.
12. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer / M. D. Ringel, J. A. Sosa, Z. Baloch [et al.]. — DOI 10.1177/10507256251363120 // Thyroid. — 2025. — Vol. 35, № 8. — P. 841–985.
13. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection / K. T. Robbins, A. R. Shaha, J. E. Medina [et al.]; Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. — DOI 10.1001/archotol.134.5.536 // Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. — 2008. — Vol. 134, № 5. — P. 536–538.
14. Som, P. M. An Imaging-Based Classification for the Cervical Nodes Designed as an Adjunct to Recent Clinically Based Nodal Classifications / P. M. Som, H. D. Curtin, A. A. Mancuso. — DOI 10.1001/archotol.125.4.388 // Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. — 1999. — Vol. 125, № 4. — P. 388–396.
15. Noguchi, S. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis / S. Noguchi, A. Noguchi, N. Murakami. — DOI 10.1002/1097-0142(197011)26:5<1053::aid-cncr2820260513>3.0.co;2-x // Cancer. — 1970. — Vol. 26, № 5. — P. 1053–1060.

16. Lymph node distribution in the central compartment of the neck: an anatomic study / M. R. Tavares, J. A. Cruz, D. R. Waisberg [et al.]. — DOI 10.1002/hed.23469 // Head and Neck. — 2014. — Vol. 36, № 10. — P. 1425–1430.
17. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis / L. S. Liu, J. Liang, J. H. Li [et al.]. — DOI 10.1007/s00405-016-4302-0 // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. — 2017. — Vol. 274, № 3. — P. 1327–1338.
18. Prognostic Value of BRAF V600E Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis of Nodal Involvement, Distant Metastases, Recurrence, and Mortality / E. Gatta, I. Pirola, E. Gandossi [et al.]. — DOI 10.1016/j.eprac.2025.12.003 // Endocrine Practice. — 2026. — Vol. 32, № 3. — P. 416–426.
19. Indications and extent of central neck dissection for papillary thyroid cancer: An American Head and Neck Society Consensus Statement / N. Agrawal, M. R. Evasovich, E. Kandil [et al.]. — DOI 10.1002/hed.24715 // Head and Neck. — 2017. — Vol. 39, № 7. — P. 1269–1279.
20. Risk Factors for Central Lymph Node Metastasis in CN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Sun, X. Lan, H. Zhang [et al.]. — DOI 10.1371/journal.pone.0139021 // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, № 10. — Art. e0139021.
21. 257. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients / X. Zheng, C. Peng, M. Gao [et al.]. — DOI 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0125 // Cancer Biology and Medicine. — 2019. — Vol. 16, № 1. — P. 121–130.
22. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Дифференцированный рак щитовидной железы. 2024. ID: 329_2. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/329_2 (дата обращения 26.08.2026)
23. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well

as the presence of extranodal extension / G. W. Randolph, Q. Y. Duh, K. S. Heller [et al.] ; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. — DOI 10.1089/thy.2012.0043 // Thyroid. — 2012. — Vol. 22, № 11. — P. 1144–1152.

24. Factors Affecting Central Node Metastasis and Metastatic Lymph Node Ratio in Papillary Thyroid Cancer / J. Seok, C. H. Ryu, S. Park [et al.]. — DOI 10.1177/0194599821991465 // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. — 2021. — Vol. 165, № 4. — P. 519–527.
25. Long-Term Recurrence of Small Papillary Thyroid Cancer and Its Risk Factors in a Korean Multicenter Study / Y. Hwangbo, J. M. Kim, Y. J. Park [et al.]. — DOI 10.1210/jc.2016-2287 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2017. — Vol. 102, № 2. — P. 625–633.
26. Metastatic lymph node status in the central compartment of papillary thyroid carcinoma: A prognostic factor of locoregional recurrence / Y. M. Park, S. G. Wang, J. C. Lee [et al.]. — DOI 10.1002/hed.24186 // Head and Neck. — 2016. — Vol. 38, suppl. 1. — P. E1172–E1176.
27. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension / J. Ricarte-Filho, I. Ganly, M. Rivera [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2011.0431 // Thyroid. — 2012. — Vol. 22, № 6. — P. 575–584.
28. Number of Metastatic Lymph Nodes and Ratio of Metastatic Lymph Nodes to Total Number of Retrieved Lymph Nodes Are Risk Factors for Recurrence in Patients With Clinically Node Negative Papillary Thyroid Carcinoma / C. M. Zheng, Y. B. Ji, C. M. Song [et al.]. — DOI 10.21053/ceo.2017.00472 // Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. — 2018. — Vol. 11, № 1. — P. 58–64.
29. The clinical prognosis of patients with cN0 papillary thyroid microcarcinoma by central neck dissection / L. Zhang, Z. Liu, Y. Liu [et al.]. — DOI 10.1186/s12957-015-0553-2 // World Journal of Surgical Oncology. — 2015. — Vol. 13. — Art. 138.

30. Effect of prophylactic central neck dissection on the surgical outcomes in papillary thyroid cancer: experience in a single center / D. Yazıcı, B. Çolakoğlu, B. Sağlam [et al.]. — DOI 10.1007/s00405-020-05830-1 // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. — 2020. — Vol. 277. — P. 1491–1497.
31. So, Y. K. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications / Y. K. So, M. Y. Seo, Y. I. Son. — DOI 10.1016/j.surg.2011.02.004 // Surgery. — 2012. — Vol. 151, № 2. — P. 192–198.
32. The necessity of prophylactic central lymph node dissection in clinically n0 papillary thyroid carcinoma: perspective from the endemic region / T. M. Ozel, Y. Soytas, S. Akbulut [et al.]. — DOI 10.1007/s00423-025-03667-y // Langenbeck's Archives of Surgery. — 2025. — Vol. 410, № 1. — Art. 109.
33. Prophylactic central lymph node dissection informs the decision of radioactive iodine ablation in papillary thyroid cancer / C. Nylén, F. B. Eriksson, A. Yang [et al.]. — DOI 10.1016/j.amjsurg.2020.08.012 // The American Journal of Surgery. — 2021. — Vol. 221, № 5. — P. 886–892.
34. Predictive factors for non-small-volume central lymph node metastases (more than 5 or ≥ 2 mm) in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma / J. B. Wang, Y. Y. Sun, L. H. Shi, L. Xie. — DOI 10.1097/MD.0000000000014028 // Medicine. — 2019. — Vol. 98, № 1. — Art. e14028.
35. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.]. — DOI 10.3322/caac.21834 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2024. — Vol. 74, № 3. — P. 229–263.
36. Cancer statistics, 2025 / R. L. Siegel, T. B. Kratzer, A. N. Giaquinto [et al.]. — DOI 10.3322/caac.21871 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2025. — Vol. 75, № 1. — P. 10–45.
37. Clinic-pathologic Features and Prognostic Analysis of Thyroid Cancer in the Older Adult: A SEER Based Study / L. Y. Shi, J. Liu, L. J. Yu [et al.]. — DOI

10.7150/jca.24625 // Journal of Cancer. — 2018. — Vol. 9, № 15. — P. 2744–2750.

38. Liu, Y. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic / Y. Liu, L. Su, H. Xiao. — DOI 10.1155/2017/5308635 // International Journal of Endocrinology. — 2017. — Vol. 2017. — Art. 5308635.
39. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы населения России: основные факторы риска / В. К. Иванов, А. И. Горский, В. В. Полькин [и др.]. — DOI 10.21870/0131-3878-2022-31-4-6-20 // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). — 2022. — Т. 31, № 4. — С. 6–20.
40. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди населения регионов России, загрязнённых радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / В. К. Иванов, В. В. Кащеев, С. Ю. Чекин [и др.]. — DOI 10.21870/0131-3878-2021-30-1-131-146 // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). — 2021. — Т. 30, № 1. — С. 131–146.
41. Saenko, V. Radiation-Related Thyroid Cancer / V. Saenko, N. Mitsutake. — DOI 10.1210/endrev/bnad022 // Endocrine Reviews. — 2024. — Vol. 45, № 1. — P. 1–29.
42. Peiling Yang, S. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze / S. Peiling Yang, J. Ngeow. — DOI 10.1530/ERC-16-0067 // Endocrine-Related Cancer. — 2016. — Vol. 23, № 12. — P. R577–R595.
43. Fagin, J. A. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer / J. A. Fagin, S. A. Wells Jr. — DOI 10.1056/NEJMra1501993 // The New England Journal of Medicine. — 2016. — Vol. 375, № 11. — P. 1054–1067.
44. Лазарев, А. Ф. Факторы риска развития рака щитовидной железы / А. Ф. Лазарев, И. М. Захарова, В. Д. Петрова. — DOI 10.17816/onco105514 // Российский онкологический журнал. — 2021. — Т. 26, № 4. — С. 129–144.

45. Nikiforov, Y. E. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer / Y. E. Nikiforov, M. N. Nikiforova. — DOI 10.1038/nrendo.2011.142 // Nature Reviews Endocrinology. — 2011. — Vol. 7, № 10. — P. 569–580.
46. Xing, M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer / M. Xing. — DOI 10.1089/thy.2010.1646 // Thyroid. — 2010. — Vol. 20, № 7. — P. 697–706.
47. Узловой момент / П. А. Федорова, В. Д. Назаров, С. В. Лапин [и др.]. // Non nocere. Новый терапевтический журнал. — 2023. — № 9. — С. 92–103.
48. Takano, T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: a modified theory based on recent evidence / T. Takano. — DOI 10.1507/endocrj.ej13-0517 // Endocrine Journal. — 2014. — Vol. 61, № 4. — P. 311–320.
49. Cancer Stem Cells in Thyroid Tumors: From the Origin to Metastasis / V. Veschi, F. Verona, M. Lo Iacono [et al.]. — DOI 10.3389/fendo.2020.00566 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). — 2020. — Vol. 11. — Art. 566.
50. Grassi, E. S. Thyroid Cancer Stem-Like Cells: From Microenvironmental Niches to Therapeutic Strategies / E. S. Grassi, V. Ghiandai, L. Persani. — DOI 10.3390/jcm10071455 // Journal of Clinical Medicine. — 2021. — Vol. 10, № 7. — Art. 1455.
51. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer / A. Prete, P. Borges de Souza, S. Censi [et al.]. — DOI 10.3389/fendo.2020.00102 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). — 2020. — Vol. 11. — Art. 102.
52. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study / A. Miranda-Filho, J. Lortet-Tieulent, F. Bray [et al.]. — DOI 10.1016/S2213-8587(21)00027-9 // The Lancet Diabetes and Endocrinology. — 2021. — Vol. 9, № 4. — P. 225–234.
53. Using the American Thyroid Association Risk-Stratification System to Refine and Individualize the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Disease-Specific Survival Estimates in Differentiated Thyroid Cancer / S. A. Ghaznavi, I. Ganly, A. R. Shaha [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2018.0186 // Thyroid. — 2018. — Vol. 28, № 10. — P. 1293–1300.

54. Endocrine and neuroendocrine tumours. — 5th ed. / WHO Classification of Tumours Editorial Board. — Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2025. — (WHO classification of tumours series ; vol. 10).
55. Reinterpretation of the clinical and biological behaviors of papillary thyroid carcinoma subtypes within the 2022 WHO classification: a cross-sectional study of 768 cases / Y. J. Xu, C. Qian, W. Q. Kong [et al.]. — DOI 10.1186/s12957-025-04153-x // World Journal of Surgical Oncology. — 2025. — Vol. 24, № 1. — Art. 48.
56. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms / Z. W. Baloch, S. L. Asa, J. A. Barletta [et al.]. — DOI 10.1007/s12022-022-09707-3 // Endocrine Pathology. — 2022. — Vol. 33, № 1. — P. 27–63.
57. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants / X. Shi, R. Liu, F. Basolo [et al.]. — DOI 10.1210/jc.2015-2917 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2016. — Vol. 101, № 1. — P. 264–274.
58. Oncocytic Papillary Thyroid Carcinoma and Oncocytic Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: Clinical Features, Uptake, and Response to Radioactive Iodine Therapy, and Outcome / J. Lukovic, I. Petrovic, Z. Liu [et al.]. — DOI 10.3389/fendo.2021.795184 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). — 2021. — Vol. 12. — Art. 795184.
59. Гистологическая и молекулярно-генетическая характеристика клинически агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы / А. В. Боголюбова, А. Ю. Абросимов, Л. С. Селиванова [и др.]. — DOI 10.17116/patol20198101146 // Архив патологии. — 2019. — Т. 81, № 1. — С. 46–51.
60. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma / C. E. Silver, R. P. Owen, J. P. Rodrigo [et al.]. — DOI 10.1002/hed.21494 // Head and Neck. — 2011. — Vol. 33, № 7. — P. 1052–1059.
61. Коротовский, Д. В. Клинико-морфологические особенности и неразрешенные проблемы диагностики агрессивных вариантов

папиллярного рака щитовидной железы / Д. В. Коротовский, С. В. Сергийко, С. А. Лукьянов. — DOI 10.17816/pmj41190-107 // Пермский медицинский журнал. — 2024. — Т. 41, № 1. — С. 90–107.

62. Сложности дифференциальной диагностики агрессивных форм рака щитовидной железы / А. В. Климашевич, М. Ю. Юдин, А. П. Серяков, Н. В. Швед. — DOI 10.52575/2687-0940-2025-48-1-111-120 // Актуальные проблемы медицины. — 2025. — Т. 48, № 1. — С. 111–120.
63. Влияние статуса гена BRAF на выбор тактики хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы / А. П. Поляков, Н. Н. Волченко, Е. Н. Славнова [и др.]. — DOI 10.17650/2222-1468-2016-6-4-45-48 // Опухоли головы и шеи. — 2016. — Т. 6, № 4. — С. 45–48.
64. Мутация BRAFV600E при папиллярном раке щитовидной железы. Клинические и методологические аспекты / П. О. Румянцев, П. А. Никифорович, А. В. Полозников [и др.]. — DOI 10.37469/0507-3758-2019-65-1-16-26 // Вопросы онкологии. — 2019. — Т. 65, № 1. — С. 16–26.
65. Time to re-consider the meaning of BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma / G. Gandolfi, V. Sancisi, S. Piana, A. Ciarrocchi. — DOI 10.1002/ijc.28976 // International Journal of Cancer. — 2015. — Vol. 137, № 5. — P. 1001–1011.
66. Мутация BRAF V600E при папиллярном раке щитовидной железы, клинико-морфологические параллели и прогноз / А. А. Иванов, А. М. Авдалян, В. Я. Гервальд [и др.]. — DOI 10.18821/1028-9984-2017-22-1-15-20 // Российский онкологический журнал. — 2017. — Т. 22, № 1. — С. 15–20.
67. Comparison of droplet digital PCR and direct Sanger sequencing for the detection of the BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma / Z. Wang, K. Sun, C. Jing [et al.]. — DOI 10.1002/jcla.22902 // Journal of Clinical Laboratory Analysis. — 2019. — Vol. 33, № 6. — Art. e22902.
68. BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: The influence of false positive and false negative results / C. K. Zhao, J. Y. Zheng, L. P. Sun [et al.]. — DOI 10.1002/cam4.2478 // Cancer Medicine. — 2019. — Vol. 8, № 12. — P. 5577–5589.

69. The digital MIQE guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Digital PCR Experiments / J. F. Huggett, C. A. Foy, V. Benes [et al.]. — DOI 10.1373/clinchem.2013.206375 // Clinical Chemistry. — 2013. — Vol. 59, № 6. — P. 892–902.
70. Liu, P. Lymphatic metastasis of papillary thyroid carcinoma: mechanism and clinicopathological physiology / P. Liu, X. Yu. — DOI 10.3389/fendo.2025.1725077 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). — 2026. — Vol. 16. — Art. 1725077.
71. Xing, M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer / M. Xing, B. R. Haugen, M. Schlumberger. — DOI 10.1016/S0140-6736(13)60109-9 // Lancet. — 2013. — Vol. 381, № 9871. — P. 1058–1069.
72. Czarniecka, A. BRAF V600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence / A. Czarniecka, M. Oczko-Wojciechowska, M. Barczyński. — DOI 10.21037/gs.2016.09.09 // Gland Surgery. — 2016. — Vol. 5, № 5. — P. 495–505.
73. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? / S. Leboulleux, R. M. Tuttle, F. Pacini [et al.]. — DOI 10.1016/S2213-8587(16)30180-2 // The Lancet Diabetes and Endocrinology. — 2016. — Vol. 4, № 11. — P. 933–942.
74. Long-Term Outcomes of Active Surveillance and Immediate Surgery for Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: 30-Year Experience / A. Miyauchi, Y. Ito, M. Fujishima [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2023.0076 // Thyroid. — 2023. — Vol. 33, № 7. — P. 817–825.
75. Ultrasound and Contrast-Enhanced Ultrasound Characteristics Associated With cN1 and Microscopic pN1 in Papillary Thyroid Carcinoma / W. Li, S. Qiu, L. Ren [et al.]. — DOI 10.3389/fendo.2021.810630 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). — 2022. — Vol. 12. — Art. 810630.
76. Румянцев, П. О. Профилактическая центральная лимфодиссекция (VI уровня) при папиллярном раке щитовидной железы / П. О. Румянцев. — DOI

10.14341/serg2015135-41 // Эндокринная хирургия. — 2015. — Т. 9, № 1. — С. 35–41.

77. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update / V. Grégoire, K. Ang, W. Budach [et al.] ; DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. — DOI 10.1016/j.radonc.2013.10.010 // Radiotherapy and Oncology. — 2014. — Vol. 110, № 1. — P. 172–181.

78. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery / K. T. Robbins, G. Clayman, P. A. Levine [et al.]. — DOI 10.1001/archotol.128.7.751 // Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. — 2002. — Vol. 128, № 7. — P. 751–758.

79. Likhterov, I. Central compartment management in patients with papillary thyroid cancer presenting with metastatic disease to the lateral neck: Anatomic pathways of lymphatic spread / I. Likhterov, L. L. Reis, M. L. Urken. — DOI 10.1002/hed.24568 // Head and Neck. — 2017. — Vol. 39, № 5. — P. 853–859.

80. Effect of skip metastasis to lateral neck lymph nodes on outcome of patients with papillary thyroid carcinoma / J. B. Bertin, C. Buffet, L. Leenhardt [et al.]. — DOI 10.1007/s00423-022-02604-7 // Langenbeck's Archives of Surgery. — 2022. — Vol. 407, № 7. — P. 3025–3030.

81. Risk Factors for and Prediction Model of Skip Metastasis to Lateral Lymph Nodes in Papillary Thyroid Carcinoma / D. Hu, H. Lin, X. Zeng [et al.]. — DOI 10.1007/s00268-019-05332-0 // World Journal of Surgery. — 2020. — Vol. 44, № 5. — P. 1498–1505.

82. Quantification of lymph nodes in the central compartment of the neck: a cadaveric study / E. Ofo, S. Thavaraj, D. Cope [et al.]. — DOI 10.1007/s00405-015-3827-y // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. — 2016. — Vol. 273, № 9. — P. 2773–2778.

83. Mazzaferri, E. L. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer / E. L. Mazzaferri, S. M. Jhiang. — DOI

10.1016/0002-9343(94)90321-2 // The American Journal of Medicine. — 1994. — Vol. 97, № 5. — P. 418–428.

84. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients / Y. Ito, A. Miyauchi, M. Kihara [et al.]. — DOI 10.1007/s00268-018-4479-z // World Journal of Surgery. — 2018. — Vol. 42, № 3. — P. 615–622.
85. Predictors of distant metastatic recurrence in intermediate-risk papillary thyroid carcinoma / N. Onoda, Y. Ito, A. Miya [et al.]. — DOI 10.1002/wjs.12289 // World Journal of Surgery. — 2025. — Vol. 49, № 1. — P. 117–123.
86. Site-Specific Metastasis and Survival in Papillary Thyroid Cancer: The Importance of Brain and Multi-Organ Disease / E. A. Toraih, M. H. Hussein, M. Zerfaoui [et al.]. — DOI 10.3390/cancers13071625 // Cancers. — 2021. — Vol. 13, № 7. — Art. 1625.
87. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 1.2025 / R. I. Haddad, L. Bischoff, M. Applewhite [et al.]. — DOI 10.6004/jnccn.2025.0033 // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. — 2025. — Vol. 23, № 7. — Art. e250033.
88. Kobaly, K. Contemporary Management of Thyroid Nodules / K. Kobaly, C. S. Kim, S. J. Mandel. — DOI 10.1146/annurev-med-042220-015032 // Annual Review of Medicine. — 2022. — Vol. 73. — P. 517–528.
89. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis / J. P. Brito, A. J. Yarur, L. J. Prokop [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2012.0156 // Thyroid. — 2013. — Vol. 23, № 4. — P. 449–455.
90. Alexander, E. K. Diagnosis of thyroid nodules / E. K. Alexander, E. S. Cibas. — DOI 10.1016/S2213-8587(22)00101-2 // The Lancet Diabetes and Endocrinology. — 2022. — Vol. 10, № 7. — P. 533–539.
91. Clinical Characteristics, Diagnostic Approach and Outcome of Thyroid Incidental Findings vs. Clinically Overt Thyroid Nodules: An Observational Single-Centre

Study / T. Jansen, N. Stikkelbroeck, A. van de Ven [et al.]. — DOI 10.3390/cancers15082350 // Cancers. — 2023. — Vol. 15, № 8. — Art. 2350.

92. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review / C. Durante, G. Grani, L. Lamartina [et al.]. — DOI 10.1001/jama.2018.0898 // JAMA. — 2018. — Vol. 319, № 9. — P. 914–924.
93. Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field / S. Ulisse, E. Baldini, A. Lauro [et al.]. — DOI 10.3390/cancers13215567 // Cancers. — 2021. — Vol. 13, № 21. — Art. 5567.
94. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению / П. О. Румянцев, А. А. Ильин, У. В. Румянцева, В. А. Саенко. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 448 с.
95. The relationship between subclinical hypothyroidism and invasive papillary thyroid cancer / C. Li, J. Zhang, G. Dionigi, H. Sun. — DOI 10.3389/fendo.2023.1294441 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). — 2023. — Vol. 14. — Art. 1294441.
96. Заболевания щитовидной железы. Алгоритмы диагностики и лечебной тактики: учебное пособие / А. Р. Волкова [и др.]. — Санкт-Петербург: РИЦ ПСПбГМУ, 2022. — 40 с. — ISBN 978-5-88999-853-2.
97. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов / Е. Л. Чойнзонов, И. В. Решетов, С. А. Иванов [и др.]. — DOI 10.14341/serg12792 // Эндокринная хирургия. — 2022. — Т. 16, № 2. — С. 5–29.
98. Impact of Ultrasonographic Features Indicative of Malignancy on Tumor Advancement in Thyroid Cancer—A Single-Center Study / M. Miciak, K. Jurkiewicz, N. Kalka [et al.]. — DOI 10.3390/cancers17172822 // Cancers. — 2025. — Vol. 17, № 17. — Art. 2822.
99. Grani, G. A Reappraisal of Suspicious Sonographic Features of Thyroid Nodules: Shape Is Not an Independent Predictor of Malignancy / G. Grani, V. Del Gatto, V. Cantisani [et al.]. — DOI 10.1210/clinem/dgad092 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2023. — Vol. 108, № 9. — P. e816–e822.

100. Russ, G. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS / G. Russ, S. J. Bonnema, M. F. Erdogan [et al.]. — DOI 10.1155/000478927 // European Thyroid Journal. — 2017. — Vol. 6, № 5. — P. 225–237.

101. Бельцевич, Д. Г. Современные аспекты диагностики узлового зоба / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко. — DOI 10.14341/serg201435-13 // Эндокринная хирургия. — 2014. — Т. 8, № 3. — С. 5–13.

102. Харченко, В. П. Диагностика рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования / В. П. Харченко, П. М. Котляров, А. Р. Зубарев. – Москва: [б. и.], 2002. – 72 с. : ил. – Текст : непосредственный.

103. Zhang, F. Sonographic features of follicular variant of papillary thyroid carcinoma (FV-PTC) and diagnostic performance of the 2017 ACR TI-RADS in FV-PTC / F. Zhang, W. Chen. – DOI 10.1007/s12020-019-02184-5. – Text: immediate // Endocrine. – 2020. – Vol. 67, № 2. – P. 379–386.

104. Желонкина, Н. В. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / Н. В. Желонкина, А. С. Пойтина, В. В. Полькин [и др.]. – DOI 10.21870/0131-3878-2016-25-3-35-45. – Текст: непосредственный // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 35–45.

105. Начальные ультразвуковые критерии метастазов папиллярного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи / В. С. Паршин, С. А. Иванов, А. Д. Каприн [и др.]. — DOI 10.37174/2587-7593-2022-5-3-43-53 // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2022. — Т. 5, № 3. — С. 43–53.

106. Бородина, Н. Б. Клинико-диагностические особенности рака щитовидной железы в аспекте комплексной ультрасонографии / Н. Б. Бородина, И. В. Решетов, Л. А. Митина. — DOI 10.25792/HN.2019.7.3.17-22 // Голова и шея. Российский журнал Head and Neck. Russian Journal. — 2019. — Т. 7, № 3. — С. 17–22.

107. Sonographic Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Thyroid Cancer and Comparison of European and Korean Guidelines for Stratifying the Risk of Malignant Lymph Node / S. R. Chung, J. H. Baek, Y. H. Rho [et al.]. — DOI 10.3348/kjr.2022.0358 // Korean Journal of Radiology. — 2022. — Vol. 23, № 11. — P. 1102–1111.

108. Zhao, H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases / H. Zhao, H. Li. — DOI 10.1016/j.ejrad.2019.01.006 // European Journal of Radiology. — 2019. — Vol. 112. — P. 14–21.

109. Hwang, H. S. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer / H. S. Hwang, L. A. Orloff. — DOI 10.1002/lary.21227 // The Laryngoscope. — 2011. — Vol. 121, № 3. — P. 487–491.

110. Preoperative High-Resolution Ultrasound for the Assessment of Malignant Central Compartment Lymph Nodes in Papillary Thyroid Cancer / M. T. Khokhar, K. M. Day, R. B. Sangal [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2015.0176 // Thyroid. — 2015. — Vol. 25, № 12. — P. 1351–1354.

111. Correlation between sonographic features and pathological findings of cervical lymph node metastasis of differentiated thyroid carcinoma / X. Wu, L. Zhang, J. Sun [et al.]. — DOI 10.21037/gs-21-253 // Gland Surgery. — 2021. — Vol. 10, № 5. — P. 1736–1743.

112. Sonographic findings predictive of central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: influence of associated chronic lymphocytic thyroiditis on the diagnostic performance of sonography / Y. H. Yoo, J. A. Kim, E. J. Son [et al.]. — DOI 10.7863/ultra.32.12.2145 // Journal of Ultrasound in Medicine. — 2013. — Vol. 32, № 12. — P. 2145–2151.

113. Comprehensive analysis of the effect of Hashimoto's thyroiditis on the diagnostic efficacy of preoperative ultrasonography on cervical lymph node lesions in papillary thyroid cancer / H. L. Tan, A. Nyarko, S. L. Duan [et al.]. — DOI

10.3389/fendo.2022.987906 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). — 2023. — Vol. 13. — Art. 987906.

114. Diagnostic Test Accuracy of Ultrasonography vs Computed Tomography for Papillary Thyroid Cancer Cervical Lymph Node Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Alabousi, A. Alabousi, S. Adham [et al.]. — DOI 10.1001/jamaoto.2021.3387 // JAMA Otolaryngology–Head and Neck Surgery. — 2022. — Vol. 148, № 2. — P. 107–118.

115. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: Meta-analysis of US and CT diagnosis / Z. Xing, Y. Qiu, Q. Yang [et al.]. — DOI 10.1016/j.ejrad.2020.109103 // European Journal of Radiology. — 2020. — Vol. 129. — Art. 109103.

116. Yang, J. Diagnostic accuracy of ultrasound, CT and their combination in detecting cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, F. Zhang, Y. Qiao. — DOI 10.1136/bmjopen-2021-051568 // BMJ Open. — 2022. — Vol. 12, № 7. — Art. e051568.

117. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / S. Z. Ali, Z. W. Baloch, B. Cochand-Priollet [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2023.0141 // Thyroid. — 2023. — Vol. 33, № 9. — P. 1039–1044.

118. Диагностическая и прогностическая значимость выявления мутаций в генах BRAF, TERT, RAS и транслокаций RET/PTC и PAX8/PPARG в материале тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы IV цитологической категории (Bethesda, 2017) / А. А. Мусаелян, С. В. Лапин, В. Д. Назаров [и др.]. — DOI 10.17650/2222-1468-2022-12-2-71-78 // Опухоли головы и шеи. — 2022. — Т. 12, № 2. — С. 71–78.

119. Новая молекулярно-генетическая панель в лечебно-диагностическом алгоритме у больных узловыми образованиями щитовидной железы / П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко, Д. С. Криволапов, М. С. Симонова. — DOI 10.17816/brmma64670 // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2021. — Т. 23, № 2. — С. 75–82.

120. Afirma Genomic Sequencing Classifier and Xpression Atlas Molecular Findings in Consecutive Bethesda III–VI Thyroid Nodules / M. I. Hu, S. G. Waguespack, C. Dosiou [et al.]. — DOI 10.1210/clinem/dgab304 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2021. — Vol. 106, № 8. — P. 2198–2207.

121. Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. A. Silaghi, V. Lozovanu, C. E. Georgescu [et al.]. — DOI 10.3389/fendo.2021.649522 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). — 2021. — Vol. 12. — Art. 649522.

122. MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer: What Is New in Diagnosis and Treatment / M. Papaioannou, A. G. Chorti, A. Chatzikyriakidou [et al.]. — DOI 10.3389/fonc.2021.755097 // Frontiers in Oncology. — 2022. — Vol. 11. — Art. 755097.

123. Дооперационное выявление метастазов папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы в шейных лимфатических узлах с помощью молекулярного классификатора / С. Е. Титов, Г. А. Катанян, Т. Л. Полоз [и др.]. — DOI 10.17650/2222-1468-2020-10-4-50-59 // Опухоли головы и шеи. — 2020. — Т. 10, № 4. — С. 50–59.

124. Молекулярно-генетическое тестирование в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы с цитологическим заключением фолликулярная опухоль Bethesda IV / С. В. Сергийко, С. А. Лукьянов, С. Е. Титов, Ю. А. Веряскина. — DOI 10.32000/2072-1757-2019-4-149-152 // Практическая медицина. — 2019. — Т. 17, № 4. — С. 149–152.

125. Перспективы использования молекулярно-генетических панелей в дооперационной дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы / С. А. Лукьянов, С. В. Сергийко, С. Е. Титов, Ю. А. Веряскина. — DOI 10.18484/2305-0047.2020.3.284 // Новости хирургии. — 2020. — Т. 28, № 3. — С. 284–289.

126. Современные тенденции, парадигмы и заблуждения в диагностике и лечении узловых образований щитовидной железы / С. В. Сергийко, С. А. Лукьянов, С. Е. Титов [и др.]. — DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-2-150-155 // Таврический медико-биологический вестник. — 2021. — Т. 24, № 2. — С. 150–155. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tendentsii-paradigmy-i-zabluzhdeniya-v-diagnostike-i-lechenii-uzlovyh-obrazovaniy-schitovidnoy-zhelezy (дата обращения: 27.05.2026).

127. Современные аспекты КТ-диагностики карциномы щитовидной железы / С. Д. Кованцев, А. В. Бумбу, Ю. В. Баринов [и др.]. — DOI 10.33029/2304-9529-2025-14-1-40-46 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2025. — Т. 14, № 1. — С. 40–46.

128. The evolving role of MRI in the detection of extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis / M. Javid, A. Mirdamadi, M. Javid [et al.]. — DOI 10.1186/s12885-024-13288-1 // BMC Cancer. — 2024. — Vol. 24, № 1. — Art. 1531.

129. 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 / B. R. Haugen, E. K. Alexander, K. C. Bible [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2015.0020 // Thyroid. — 2016. — Vol. 26, № 1. — P. 1–133.

130. Comprehensive Review of the Imaging Recommendations for Diagnosis, Staging, and Management of Thyroid Carcinoma / N. Chakrabarty, A. Mahajan, S. Basu, A. K. D'Cruz. — DOI 10.3390/jcm13102904 // Journal of Clinical Medicine. — 2024. — Vol. 13, № 10. — Art. 2904.

131. Liver metastases in thyroid cancer: epidemiology, risk stratification and survival outcomes in the immunotherapy era / M. L. Xu, Y. Y. Wang, L. P. Xie [et al.]. — DOI 10.3389/fimmu.2025.1624181 // Frontiers in Immunology. — 2025. — Vol. 16. — Art. 1624181.

132. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated

Version / A. M. Avram, L. Giovanella, B. Greenspan [et al.]. // Journal of Nuclear Medicine. — 2022. — Vol. 63, № 6. — P. 15N–35N. .

133. Eliminating the Age Cutoff in Staging of Differentiated Thyroid Cancer: The Safest Road? / D. Ylli, K. D. Burman, D. Van Nostrand, L. Wartofsky. — DOI 10.1210/jc.2017-02725 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2018. — Vol. 103, № 5. — P. 1813–1817.

134. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer / B. Cady, C. E. Sedgwick, W. A. Meissner [et al.]. — DOI 10.1002/1097-0142(197903)43:3<810::aid-cncr2820430306>3.0.co;2-b // Cancer. — 1979. — Vol. 43, № 3. — P. 810–820.

135. Halnan, K. E. Influence of age and sex on incidence and prognosis of thyroid cancer. Three hundred forty-four cases followed for ten years / K. E. Halnan. — DOI 10.1002/1097-0142(196611)19:11<1534::aid-cncr2820191112>3.0.co;2-3 // Cancer. — 1966. — Vol. 19, № 11. — P. 1534–1536.

136. Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer / M. Kim, W. G. Kim, H. S. Oh [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2017.0050 // Thyroid. — 2017. — Vol. 27, № 9. — P. 1149–1155.

137. Exploring the Relationship Between Patient Age and Cancer-Specific Survival in Papillary Thyroid Cancer: Rethinking Current Staging Systems / M. A. Adam, S. Thomas, T. Hyslop [et al.]. — DOI 10.1200/JCO.2016.68.9372 // Journal of Clinical Oncology. — 2016. — Vol. 34, № 36. — P. 4415–4420.

138. Edge, S. B. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM / S. B. Edge, C. C. Compton. — DOI 10.1245/s10434-010-0985-4 // Annals of Surgical Oncology. — 2010. — Vol. 17, № 6. — P. 1471–1474.

139. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2) / L. Lamartina, G. Grani, E. Arvat [et al.]. — DOI 10.1530/ERC-17-0453 // Endocrine-Related Cancer. — 2018. — Vol. 25, № 3. — P. L7–L11.

140. Interobserver Variability in the Histopathologic Assessment of Extrathyroidal Extension of Well Differentiated Thyroid Carcinoma Supports the New American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Criteria for Tumor Staging / A. T. Turk, S. L. Asa, Z. W. Baloch [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2018.0286 // Thyroid. — 2019. — Vol. 29, № 5. — P. 619–624.

141. AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma / P. E. Voutilainen, P. Siironen, K. O. Franssila [et al.] // Anticancer Research. — 2003. — Vol. 23, № 5b. — P. 4283–4288.

142. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example / J. D. Brierley, T. Panzarella, R. W. Tsang [et al.]. — DOI 10.1002/(sici)1097-0142(19970615)79:12<2414::aid-cncr18>3.0.co;2-u // Cancer. — 1997. — Vol. 79, № 12. — P. 2414–2423.

143. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: An updated study with more than 2000 consecutive patients / W. Wang, X. Su, K. He [et al.]. — DOI 10.1002/cncr.29689 // Cancer. — 2016. — Vol. 122, № 2. — P. 198–206.

144. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer / K. Y. Bilimoria, D. J. Bentrem, C. Y. Ko [et al.]. — DOI 10.1097/SLA.0b013e31814697d9 // Annals of Surgery. — 2007. — Vol. 246, № 3. — P. 375–381.

145. Пачес А. И, Пропп. Р. М. / Рак щитовидной железы - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Центр внедрения достижений науки и техники "Москва", 1995. - 369,[1] с., [4] л. ил. : ил.; 21 см.; ISBN 5-225-02834-9

146. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen [et al.]; The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. — DOI 10.1089/thy.2009.0110 // Thyroid. — 2009. — Vol. 19, № 11. — P. 1167–1214.

147. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients / M. A. Adam, J. Pura, L. Gu [et al.]. — DOI 10.1097/SLA.0000000000000925 // Annals of Surgery. — 2014. — Vol. 260, № 4. — P. 601–605.

148. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy / I. J. Nixon, I. Ganly, S. G. Patel [et al.]. — DOI 10.1016/j.surg.2011.08.016 // Surgery. — 2012. — Vol. 151, № 4. — P. 571–579.

149. Hemithyroidectomy versus total thyroidectomy for well differentiated T1–2 N0 thyroid cancer: systematic review and meta-analysis / P. M. Rodriguez Schaap, M. Botti, R. H. J. Otten [et al.]. — DOI 10.1002/bjs5.50359 // BJS Open. — 2020. — Vol. 4, № 6. — P. 987–994.

150. Bi, J. A meta-analysis of total thyroidectomy and lobectomy outcomes in papillary thyroid microcarcinoma / J. Bi, H. Zhang. — DOI 10.1097/MD.0000000000036647 // Medicine (Baltimore). — 2023. — Vol. 102, № 50. — Art. e36647.

151. The survival after thyroidectomy versus lobectomy in multifocal papillary thyroid microcarcinoma patients / X. Ai, K. Zhang, J. Xu [et al.]. — DOI 10.1007/s12020-024-03794-4 // Endocrine. — 2024. — Vol. 85, № 3. — P. 1244–1251.

152. Complication Rates of Total Thyroidectomy vs Hemithyroidectomy for Treatment of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis / V. Hsiao, T. J. Light, A. A. Adil [et al.]. — DOI 10.1001/jamaoto.2022.0621 // JAMA Otolaryngology–Head and Neck Surgery. — 2022. — Vol. 148, № 6. — P. 531–539.

153. Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis / C. Zhang, Y. Li, J. Li, X. Chen. — DOI 10.1097/MD.0000000000019073 // Medicine (Baltimore). — 2020. — Vol. 99, № 6. — Art. e19073.

154. Recurrence-free survival after total thyroidectomy and lobectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma / M. van Gerwen, M. Alsen, E. Lee [et al.].

— DOI 10.1007/s40618-020-01342-1 // Journal of Endocrinological Investigation. — 2021. — Vol. 44, № 4. — P. 725–734.

155. Солодкий, В. А. Функционально значимый тиреоидный остаток после радикального хирургического лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы: диагностика и влияние на тактику последующей радиойодтерапии / В. А. Солодкий, Д. К. Фомин, Ю. А. Блантер. — // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. — 2017. — № 1. — С. 1–20. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalno-znachimyy-tireoidnyy-ostatok-posle-radikalnogo-hirurgicheskogo-lecheniya-patsientov-s-differentsirovannym-rakom (дата обращения: 01.08.2026).

156. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / D. L. James, E. J. Ryan, M. G. Davey [et al.]. — DOI 10.1001/jamaoto.2021.0288 // JAMA Otolaryngology–Head and Neck Surgery. — 2021. — Vol. 147, № 6. — P. 544–552.

157. The Impact of Pathologically Positive Lymph Nodes in the Clinically Negative Neck: An Analysis of 39,301 Patients with Papillary Thyroid Cancer / E. Ruel, S. Thomas, J. M. Perkins [et al.]. — DOI 10.1245/s10434-016-5719-9 // Annals of Surgical Oncology. — 2017. — Vol. 24, № 7. — P. 1935–1942.

158. Long-term outcomes of central neck dissection for cN0 papillary thyroid carcinoma / D. Giordano, A. Frasoldati, E. Gabrielli [et al.]. — DOI 10.1016/j.amjoto.2017.06.004 // American Journal of Otolaryngology. — 2017. — Vol. 38, № 5. — P. 576–581.

159. Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node-negative (cN0) papillary thyroid carcinoma: Is there anything more to say? A decade experience in a single-center / C. Dobrinja, M. Troian, T. Cipolat Mis [et al.]. — DOI 10.1016/j.ijsu.2017.01.113 // International Journal of Surgery. — 2017. — Vol. 41, Suppl. 1. — P. S40–S47.

160. Prophylactic Central Neck Dissection Might Not Be Necessary in Papillary Thyroid Carcinoma: Analysis of 11,569 Cases from a Single Institution / S. K. Kim, J. W. Woo, J. H. Lee [et al.]. — DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.001 //

Journal of the American College of Surgeons. — 2016. — Vol. 222, № 5. — P. 853–864.

161. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node dissection / A. Su, B. Wang, Y. Gong [et al.]. — DOI 10.1097/MD.0000000000008162 // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96, № 39. — Art. e8162.

162. Incidental parathyroidectomy in thyroidectomy and central neck dissection / L. Barrios, I. Shafqat, U. Alam [et al.]. — DOI 10.1016/j.surg.2020.11.023 // Surgery. — 2021. — Vol. 169, № 5. — P. 1145–1151.

163. Романчишен, А. Ф. Профилактическая центральная лимфаденэктомия — безопасный метод выбора операции у больных раком щитовидной железы / А. Ф. Романчишен, Ф. А. Романчишен, К. В. Вабалайте. — // Опухоли головы и шеи. — 2013. — Т.3, № 2. — С. 21–24. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/profilakticheskaya-tsentralnaya-limfadenektomiya-bezopasnyy-metod-vybora-operatsii-u-bolnyh-rakom-schitovidnoy-zhelezy (дата обращения: 27.09.2026).

164. Pathologic features of metastatic lymph nodes identified from prophylactic central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma / H. S. Lee, C. Park, S. W. Kim [et al.]. — DOI 10.1007/s00405-015-3881-5 // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. — 2016. — Vol. 273, № 10. — P. 3277–3285.

165. Risk factors for central neck lymph node metastasis of clinically noninvasive, node-negative papillary thyroid microcarcinoma / J. P. Park, J. L. Roh, J. H. Lee [et al.]. — DOI 10.1016/j.amjsurg.2013.10.032 // The American Journal of Surgery. — 2014. — Vol. 208, № 3. — P. 412–418.

166. Roh, J. L. Central lymph node metastasis of unilateral papillary thyroid carcinoma: patterns and factors predictive of nodal metastasis, morbidity, and recurrence / J. L. Roh, J. M. Kim, C. I. Park. — DOI 10.1245/s10434-011-1600-z // Annals of Surgical Oncology. — 2011. — Vol. 18, № 8. — P. 2245–2250.

167. Su, H. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis / H. Su, Y. Li. — DOI

10.1016/j.bjorl.2018.05.004 // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. — 2019. — Vol. 85, № 2. — P. 237–243.

168. Профилактическая центральная шейная лимфодиссекция как этап в лечении папиллярного рака щитовидной железы / М. С. Тигров, Л. П. Яковлева, М. А. Кропотов, С. С. Меньшикова. — DOI 10.18027/2224-5057-2024-14-1-39-46 // Злокачественные опухоли (Malignant tumours). — 2024. — Т. 14, № 1. — С. 39–46.

169. Lymph node ratio of the central compartment is a significant predictor for locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary carcinoma / I. S. Ryu, C. I. Song, S. H. Choi [et al.]. — DOI 10.1245/s10434-013-3258-1 // Annals of Surgical Oncology. — 2014. — Vol. 21, № 1. — P. 277–283.

170. Routine central lymph node dissection with total thyroidectomy for papillary thyroid cancer potentially minimizes level VI recurrence / C. M. Hall, S. K. Snyder, Y. M. Maldonado, T. L. Lairmore. — DOI 10.1016/j.surg.2016.06.042 // Surgery. — 2016. — Vol. 160, № 4. — P. 1049–1058.

171. The Number of Lymph Nodes and Relationship with Presence of Thyroiditis and Thymic Tissue in the Central Neck Dissection Materials for Thyroid Papillary Carcinoma: Pathologic Analysis / B. Bilezikçi, S. Ilgan, S. Özbaş, S. Koçak. — DOI 10.4236/ijcm.2016.79062 // International Journal of Clinical Medicine. — 2016. — Vol. 7, № 9. — P. 566–576.

172. Факторы риска «скрытого» метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны при папиллярном раке щитовидной железы cT1-2N0M0 / В. А. Солодкий, Д. А. Галушко, А. Г. Асмарян, Г. К. Зарандиа. — DOI 10.14341/serg13011 // Эндокринная хирургия. — 2025. — Т. 19, № 3. — С. 17–27.

173. Male Gender Is Associated with Lymph Node Metastasis but Not with Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma / J. Zhu, R. Huang, P. Yu [et al.]. — DOI 10.1155/2022/3534783 // International Journal of Endocrinology. — 2022. — Vol. 2022. — Art. 3534783.

174. The impact of age at diagnosis on central lymph node metastasis in clinically low-risk papillary thyroid microcarcinoma patients / Y. Liu, L. Liao, D. Yan [et al.]. — DOI 10.1186/s13044-025-00224-z // Thyroid Research. — 2025. — Vol. 18, № 1. — Art. 6.

175. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients / C. Liu, C. Xiao, J. Chen [et al.]. — DOI 10.1186/s12885-019-5835-6 // BMC Cancer. — 2019. — Vol. 19, № 1. — Art. 622.

176. Cao, H. R. Clinicopathological Predictors of Contralateral Central Lymph Node Metastasis in Patients With Unifocal Papillary Thyroid Carcinoma / H. R. Cao, R. X. Liang. — DOI 10.1002/hed.70275 // Head and Neck. — 2026. — Vol. 48, № 9. — P. 2529–2540.

177. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma / B. S. Koo, E. C. Choi, Y. H. Yoon [et al.]. — DOI 10.1097/SLA.0b013e3181a40919 // Annals of Surgery. — 2009. — Vol. 249, № 5. — P. 840–844.

178. Risk factors for contralateral central lymph node metastasis in unilateral cN0 papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis / B. Yan, Y. Hou, D. Chen [et al.]. — DOI 10.1016/j.ijsu.2018.09.004 // International Journal of Surgery. — 2018. — Vol. 59. — P. 90–98.

179. The incidences of postoperative hypoparathyroidism during thyroid surgery with ipsilateral central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma were close to that during thyroid surgery for benign thyroid diseases necessitating surgical intervention: a retrospective study / B. Wang, C. R. Zhu, Y. Fei [et al.]. — DOI 10.3389/fendo.2024.1461553 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). — 2024. — Vol. 15. — Art. 1461553.

180. Complications of Central Neck Dissection in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: Results of a Study on 1087 Patients and Review of the Literature / D. Giordano, R. Valcavi, G. B. Thompson [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2012.0011 // Thyroid. — 2012. — Vol. 22, № 9. — P. 911–917.

181. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis / S. Leboulleux, C. Rubino, E. Baudin [et al.]. — DOI 10.1210/jc.2005-0285 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2005. — Vol. 90, № 10. — P. 5723–5729.

182. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period / I. Sugitani, N. Kasai, Y. Fujimoto, A. Yanagisawa. — DOI 10.1016/s0039-6060(03)00384-2 // Surgery. — 2004. — Vol. 135, № 2. — P. 139–148.

183. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma / S. Bardet, E. Malville, J. P. Rame [et al.]. — DOI 10.1530/EJE-07-0603 // European Journal of Endocrinology. — 2008. — Vol. 158, № 4. — P. 551–560.

184. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer / M. Barczyński, A. Konturek, M. Stopa, W. Nowak. — DOI 10.1002/bjs.8985 // British Journal of Surgery. — 2013. — Vol. 100, № 3. — P. 410–418.

185. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma / D. M. Hartl, E. Mamelle, I. Borget [et al.]. — DOI 10.1007/s00268-013-2089-3 // World Journal of Surgery. — 2013. — Vol. 37, № 8. — P. 1951–1958.

186. The Benefits and Risks of Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma: Prospective Cohort Study / D. Y. Lee, K. H. Oh, J. G. Cho [et al.]. — DOI 10.1155/2015/571480 // International Journal of Endocrinology. — 2015. — Vol. 2015. — Art. 571480.

187. Grant, C. S. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery / C. S. Grant. — DOI 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.06 // Gland Surgery. — 2015. — Vol. 4, № 1. — P. 52–62.

188. Особенности регионарных рецидивов в центральной зоне после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной

железы / Э. Х. Гогиева, И. С. Романов, В. Ю. Бохян [и др.]. — DOI 10.17650/2222-1468-2023-13-2-10-17 // Опухоли головы и шеи. — 2023. — Т. 13, № 2. — С. 10–17.

189. Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Papillary Thyroid Carcinoma / H. Kim, T. H. Kim, J. H. Choe [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2016.0648 // Thyroid. — 2017. — Vol. 27, № 7. — P. 908–914.

190. Хусаинов, М. Р. Повторные операции в ложе щитовидной железы / М. Р. Хусаинов, Е. Ю. Шимолин, С. А. Гарибов. — DOI 10.17513/spno.30654 // Современные проблемы науки и образования. — 2021. — № 2. — URL: science-education.ru (дата обращения: 27.09.2026).

191. Predictive factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma: analysis of 4,085 patients / A. Ywata de Carvalho, H. F. Kohler, C. C. Gomes [et al.]. — DOI 10.14639/0392-100X-N1412 // Acta Otorhinolaryngologica Italica. — 2021. — Vol. 41, № 3. — P. 236–242.

192. Management of Recurrent/Persistent Nodal Disease in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Critical Review of the Risks and Benefits of Surgical Intervention Versus Active Surveillance / R. P. Tufano, G. Clayman, K. S. Heller [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2014.0098 // Thyroid. — 2015. — Vol. 25, № 1. — P. 15–27.

193. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer / A. Popadich, O. Levin, J. C. Lee [et al.]. — DOI 10.1016/j.surg.2011.09.003 // Surgery. — 2011. — Vol. 150, № 6. — P. 1048–1057.

194. Complications after reoperative thyroid surgery: retrospective evaluation of 152 consecutive cases / F. Medas, M. Tuveri, G. L. Canu [et al.]. — DOI 10.1007/s13304-019-00647-y // Updates in Surgery. — 2019. — Vol. 71, № 4. — P. 705–710.

195. Multifocality of papillary thyroid carcinoma as a risk factor for disease recurrence / W. R. Choi, J. L. Roh, G. Gong [et al.]. — DOI

10.1016/j.oraloncology.2019.05.023 // Oral Oncology. — 2019. — Vol. 94. — P. 106–110.

196. Analysis of Treatment Results after Thyroid Lobectomy with Prophylactic Ipsilateral Central Neck Lymph Node Dissection for Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma: A Single Institute Experience / J. Y. Choi, M. J. Kim, I. Lim [et al.]. — DOI 10.3342/kjorl-hns.2015.58.11.769 // Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. — 2015. — Vol. 58, № 11. — P. 769–775.

197. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance / O. Dohán, A. De la Vieja, V. Paroder [et al.]. — DOI 10.1210/er.2001-0029 // Endocrine Reviews. — 2003. — Vol. 24, № 1. — P. 48–77.

198. Радиойодтерапия рака щитовидной железы / П. И. Гарбузов, Б. Я. Дроздовский, А. А. Родичев [и др.]. — // Практическая онкология. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 42–45.

199. De la Vieja, A. Radio-Iodide Treatment: From Molecular Aspects to the Clinical View / A. De la Vieja, G. Riesco-Eizaguirre. — DOI 10.3390/cancers13050995 // Cancers (Basel). — 2021. — Vol. 13, № 5. — Art. 995.

200. Фархутдинова, Л. М. Радиойодтерапия папиллярного рака щитовидной железы, осложненная лучевым миелитом. Клинический случай / Л. М. Фархутдинова. — DOI 10.20514/2226-6704-2018-8-3-223-230 // Архивъ внутренней медицины. — 2018. — Т. 8, № 3. — С. 223–230.

201. Скибицкая, М. В. Современные аспекты, влияющие на тактику ведения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы / М. В. Скибицкая, Н. С. Кузнецов. — DOI 10.17116/hirurgia202312189 // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2023. — № 12. — С. 89–94.

202. Методические рекомендации по проведению радиойодтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы и посттерапевтическому контролю / А. Ю. Шуринов, Е. В. Бородавина, В. В. Крылов [и др.]. — DOI

10.17650/2222-1468-2024-14-1-83-95 // Опухоли головы и шеи. — 2024. — Т. 14, № 1. — С. 83–95.

203. Late Versus Early Administration of Radioiodine Therapy for Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / E. P. Lincango Naranjo, S. Mora, D. P. Intriago-Baldeón [et al.]. — DOI 10.1210/jendso/bvac150.1665 // Journal of the Endocrine Society. — 2022. — Vol. 6, № Suppl 1. — P. A804–A805.

204. Iodide kinetics and experimental (131)I therapy in a xenotransplanted human sodium-iodide symporter-transfected human follicular thyroid carcinoma cell line / J. W. Smit, J. P. Schröder-van der Elst, M. Karperien [et al.]. — DOI 10.1210/jcem.87.3.8307 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2002. — Vol. 87, № 3. — P. 1247–1253.

205. Первый отечественный опыт применения рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона при подготовке больных высокодифференцированным раком щитовидной железы к радиойоддиагностике и радиойодаблации / И. И. Дедов, П. О. Румянцев, К. С. Нижегородова [и др.]. — DOI 10.14341/serg9806 // Эндокринная хирургия. — 2018. — Т. 12, № 3. — С. 128–139.

206. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma / A. Fard-Esfahani, A. Emami-Ardekani, B. Fallahi [et al.]. — DOI 10.1097/MNM.0000000000000132 // Nuclear Medicine Communications. — 2014. — Vol. 35, № 8. — P. 808–817.

207. Radioiodine-Induced Salivary Gland Damage Detected by Ultrasonography in Patients Treated for Papillary Thyroid Cancer: Radioactive Iodine Activity and Risk / E. Horvath, V. Skoknic, S. Majlis [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2019.0563 // Thyroid. — 2020. — Vol. 30, № 11. — P. 1646–1655.

208. Linear association between radioactive iodine dose and second primary malignancy risk in thyroid cancer / K. J. Kim, K. J. Kim, J. Choi [et al.]. — DOI 10.1093/jnci/djad040 // Journal of the National Cancer Institute. — 2023. — Vol. 115, № 6. — P. 695–702.

209. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer / R. J. Molenaar, S. Sidana, T. Radivoyevitch [et al.]. — DOI 10.1200/JCO.2017.75.0232 // Journal of Clinical Oncology. — 2018. — Vol. 36, № 18. — P. 1831–1839.

210. Галушко, Д. А. Роль гибридных методов исследований в оптимизации диагностики и тактики лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы: дис. канд. мед. наук: 14.01.12 / Галушко Дмитрий Анатольевич; [Место защиты: Рос. науч. центр рентгенорадиологии]. — Москва, 2014. — 159 с.

211. Возможности радиологического лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы cT1-2N0M0 / Д. А. Галушко, А. Г. Асмарян, Г. К. Зарандиа [и др.]. — DOI 10.14341/serg13037 // Эндокринная хирургия. — 2026. — Т. 20, № 3. — С. 15–21.

212. Фомин, Д. К. Совмещенное ОФЭКТ-КТ исследование в оценке распространенности заболевания и определении дальнейшей тактики лечения больных раком щитовидной железы / Д. К. Фомин, О. О. Люгай, О. Б. Тарарухина // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. — 2012. — № 12. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovmeschennoe-ofekt-kt-issledovanie-v-otsenke-rasprostranennosti-zabolevaniya-i-opredelenii-dalneyshey-taktiki-lecheniya-bolnyh-rakom (дата обращения: 28.09.2026).

213. Радионуклидная терапия у больных дифференцированным раком щитовидной железы группы низкого риска прогрессирования / В. А. Солодкий, Д. К. Фомин, Н. В. Подольхова [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. — 2012. — № 12. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/radionuklidnaya-terapiya-u-bolnyh-differentsirovannym-rakom-schitovidnoy-zhelezy-gruppy-nizkogo-riska-progressirovaniya (дата обращения: 28.09.2026).

214. The value of the first postoperative diagnostic I-131 scan in patients with papillary thyroid carcinoma / B. Ran, J. Shang, Y. Chen [et al.]. — DOI 10.1007/s00432-023-05581-6 // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. — 2024. — Vol. 150, № 2. — Art. 80.

215. Added Value of Postoperative Radioiodine Scan for Staging and Risk Stratification in Papillary Thyroid Microcarcinoma / T. Kaewchur, S. Namwongprom, N. Waisayanand [et al.]. — DOI 10.15605/jafes.036.01.10 // Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies. — 2021. — Vol. 36, № 1. — P. 64–68.

216. Lymph Node Metastases Identified at the Post-Ablation 131I SPECT/CT Scan Is a Prognostic Factor of Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer / X. Jia, Y. Wang, L. Yang [et al.]. — DOI 10.3390/diagnostics12051254 // Diagnostics. — 2022. — Vol. 12, № 5. — Art. 1254.

217. Guidelines for the management of thyroid cancer / P. Perros, K. Boelaert, S. Colley [et al.]. — DOI 10.1111/cen.12515 // Clinical Endocrinology. — 2014. — Vol. 81, № s1. — P. 1–122.

218. Long-Term Outcomes of Lateral Neck Dissection in Patients with Recurrent or Persistent Well-Differentiated Thyroid Cancer / S. B. Chinn, M. E. Zafereo, S. G. Waguespack [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2017.0203 // Thyroid. — 2017. — Vol. 27, № 10. — P. 1291–1299.

219. Clinical outcomes and prognostic factors of radioiodine ablation therapy for lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma / X. Wu, H. Gu, Y. Gao [et al.]. — DOI 10.1097/MNM.0000000000000777 // Nuclear Medicine Communications. — 2018. — Vol. 39, № 1. — P. 22–27.

220. Do radioiodine-avid lymph nodes from differentiated thyroid cancer on the initial posttherapy scan need repeated 131I therapy? / Y. Jiang, S. Liu, X. Qiu [et al.]. — DOI 10.3389/fendo.2023.1099449 // Frontiers in Endocrinology. — 2023. — Vol. 14. — Art. 1099449.

221. 131I SPECT/CT provides prognostic information in patients with differentiated thyroid cancer / M. Heinrich, E. Blickle, P. E. Hartrampf [et al.]. — DOI 10.1007/s00259-025-07187-1 // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. — 2025. — Vol. 52, № 9. — P. 3170–3179.

222. Serum Thyroglobulin Measurement Following Surgery Without Radioactive Iodine for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review / R. Chou, T.

Dana, G. A. Brent [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2021.0666 // Thyroid. — 2022. — Vol. 32, № 6. — P. 613–639.

223. Prognostic value of postoperative anti-thyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer / Y. Zhao, Z. Mu, D. Liang [et al.]. — DOI 10.3389/fendo.2024.1354426 // Frontiers in Endocrinology. — 2024. — Vol. 15. — Art. 1354426.

224. Thyroidectomy with or without postoperative radioiodine for patients with low-risk differentiated thyroid cancer in the UK (IoN): a randomised, multicentre, non-inferiority trial / U. Mallick, K. Newbold, M. Beasley [et al.]. — DOI 10.1016/S0140-6736(25)00629-4 // The Lancet. — 2025. — Vol. 406, № 10498. — P. 52–62.

225. Thyroidectomy without radioiodine in patients with low-risk thyroid cancer: 5 years of follow-up of the prospective randomised ESTIMABL2 trial / S. Leboulleux, C. Bournaud, C. N. Chougnet [et al.]. — DOI 10.1016/S2213-8587(24)00276-6 // The Lancet Diabetes and Endocrinology. — 2025. — Vol. 13, № 1. — P. 38–46.

226. RAI therapy in low-risk papillary thyroid cancer: recurrence reduction and long-term outcomes in the Turkish population / S. Bilgic, R. Meral, M. S. Sağer, K. Sönmezoğlu. — DOI 10.1186/s12885-024-12986-0 // BMC Cancer. — 2024. — Vol. 24, № 1. — Art. 1273.

227. Pöllinger, B. External radiotherapy of thyroid cancer / B. Pöllinger, E. Dühmke. — DOI 10.1159/000050300 // Onkologie. — 2001. — Vol. 24, № 2. — P. 134–138.

228. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society / A. P. Kiess, N. Agrawal, J. D. Brierley [et al.]. — DOI 10.1002/hed.24357 // Head and Neck. — 2016. — Vol. 38, № 4. — P. 493–498.

229. Рак щитовидной железы / В. Э. Ванушко, Н. С. Кузнецов, П. И. Гарбузов, В. В. Фадеев. — DOI 10.14341/probl200551443-53 // Проблемы Эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 4. — С. 43–53.

230. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma / K. Shimaoka, D. A. Schoenfeld, W. D. DeWys [et al.]. — DOI 10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2155::aid-cncr2820560903>3.0.co;2-e // Cancer. — 1985. — Vol. 56, № 9. — P. 2155–2160.

231. Клинические наблюдения эффективности терапии метастатического радиойодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы мультикиназными ингибиторами / А. П. Поляков, А. В. Мордовский, П. А. Никифорович [и др.]. — DOI 10.14341/serg9614 // Эндокринная хирургия. — 2018. — Т. 12, № 2. — С. 81–88.

232. Мудунов, А. М. Новое поколение мультитаргетных ингибиторов тирозинкиназ в лечении радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы / А. М. Мудунов. — DOI 10.17650/2222-1468-2015-5-2-30-34 // Опухоли головы и шеи. — 2015. — Т. 5, № 2. — С. 30–34.

233. Ленватиниб в лечении радиойодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы / И. С. Романов, А. М. Мудунов, П. А. Исаев [и др.]. — DOI 10.17650/2222-1468-2017-7-2-45-52 // Опухоли головы и шеи. — 2017. — Т. 7, № 2. — С. 45–52.

234. Грицкевич Е. Ю., Животов В. А., Грицкевич А. А., Новгородцева Л. Г., Широкова Н. В. СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ОСЛОЖНЕНИЯ // РМЖ. 2023. No2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/supressivnaya-terapiya-pri-differentsirovannom-rake-schitovidnoy-zhelezy-teoreticheskie-osnovy-klinicheskoe-primenenie-i (дата обращения: 09.10.2026).

235. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement / J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. J. Bauer [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2014.0028 // Thyroid. — 2014. — Vol. 24, № 12. — P. 1670–1751.

236. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer / N. J. McGriff, G. Csako, L. Gourgiotis [et al.]. — DOI 10.1080/078538902321117760 // Annals of Medicine. — 2002. — Vol. 34, № 7-8. — P. 554–564.

237. TSH Cutoffs and Recurrence Risk in Differentiated Thyroid Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Y. Cho, S. H. Ahn, M. Kim [et al.]. — DOI 10.1210/clinem/dgaf463 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2025. — Vol. 110, № 12. — P. 3588–3598.

238. Sugitani, I. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial / I. Sugitani, Y. Fujimoto. — DOI 10.1210/jc.2010-0161 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2010. — Vol. 95, № 10. — P. 4576–4583.

239. Diagnostic, Theranostic and Prognostic Value of Thyroglobulin in Thyroid Cancer / L. Giovanella, F. D'Aurizio, P. Petranović Ovčariček, R. Görges. — DOI 10.3390/jcm13092463 // Journal of Clinical Medicine. — 2024. — Vol. 13, № 9. — Art. 2463.

240. Rosario, P. W. Follow-up of patients with thyroid cancer and antithyroglobulin antibodies: a review for clinicians / P. W. Rosario, M. C. S. Côrtes, G. Franco Mourão. — DOI 10.1530/ERC-21-0012 // Endocrine-Related Cancer. — 2021. — Vol. 28, № 4. — P. R111–R119.

241. Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: interpretation, challenges, and future perspectives / M. H. Links, T. P. Links, W. T. Zandee, A. C. Muller Kobold. — DOI 10.1530/JME-25-0217 // Journal of Molecular Endocrinology. — 2026. — Vol. 76, № 4. — Art. e250217.

242. Changes in Serum Thyroglobulin Levels After Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer / S. Park, M. J. Jeon, H. S. Oh [et al.]. — DOI 10.1089/thy.2018.0046 // Thyroid. — 2018. — Vol. 28, № 8. — P. 997–1003.

243. Undetectable or low (<1 ng/ml) postsurgical thyroglobulin values do not rule out metastases in early stage differentiated thyroid cancer patients / A. Campennì,

L. Giovanella, S. A. Pignata [et al.]. — DOI 10.18632/oncotarget.24766 // Oncotarget. — 2018. — Vol. 9, № 25. — P. 17491–17500.

244. Value of post-therapeutic ^{131}I scintigraphy in stimulated serum thyroglobulin-negative patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma / C. T. Shen, W. J. Wei, Z. L. Qiu [et al.]. — DOI 10.1007/s12020-015-0660-4 // Endocrine. — 2016. — Vol. 51, № 2. — P. 283–290.

245. Postoperative Thyroglobulin and Neck Ultrasound in the Risk Restratification and Decision to Perform 131I Ablation / A. Matrone, C. Gambale, P. Piaggi [et al.]. — DOI 10.1210/jc.2016-2860 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2017. — Vol. 102, № 3. — P. 893–902.

246. Patterns of structural recurrence in papillary thyroid cancer / S. Kruijff, J. F. Petersen, P. Chen [et al.]. — DOI 10.1007/s00268-013-2286-0 // World Journal of Surgery. — 2014. — Vol. 38, № 3. — P. 653–659.

247. Thyroid Cancer Patients With No Evidence of Disease: The Need for Repeat Neck Ultrasound / G. Grani, V. Ramundo, R. Falcone [et al.]. — DOI 10.1210/jc.2019-00962 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2019. — Vol. 104, № 11. — P. 4981–4989.

248. Эффективность метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы в лимфатических узлах шеи / Е. Е. Станякина, И. С. Романов, Э. Х. Гогиева [и др.]. — DOI 10.17650/2222-1468-2022-12-3-10-16 // Опухоли головы и шеи. — 2022. — Т. 12, № 3. — С. 10–16.

249. Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике шейной лимфаденопатии у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы / З. Т. Зураева, Л. В. Никанкина, Г. С. Колесникова [и др.]. — DOI 10.14341/serg9824 // Эндокринная хирургия. — 2019. — Т. 13, № 1. — С. 17–25.

250. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to

determine malignancy and evaluation of discrepant results / J. H. Moon, Y. I. Kim, J. A. Lim [et al.]. — DOI 10.1210/jc.2012-3291 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2013. — Vol. 98, № 3. — P. 1061–1068.

251. Thyroglobulin Value Predict Iodine-123 Imaging Result in Differentiated Thyroid Cancer Patients / A. Campennì, R. M. Ruggeri, M. Siracusa [et al.]. — DOI 10.3390/cancers15082242 // Cancers. — 2023. — Vol. 15, № 8. — Art. 2242.