

На правах рукописи

ГОГИЕВА ЭЛИЗА ХАМПАШЕВНА

**ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЛОКОРЕГИОНАРНЫХ
РЕЦИДИВОВ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Романов Илья Станиславович

Официальные оппоненты:

Исаев Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы и шеи медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Яковлева Лилия Павловна, кандидат медицинских наук, руководитель центра диагностики и лечения опухолей головы и шеи, заведующая отделением опухолей головы и шеи государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» декабря 2024 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак щитовидной железы (РЩЖ) занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) эндокринной системы. Большинство этих опухолей являются высококодифференцированными формами (ВДРЩЖ) и составляют около 90% всех случаев РЩЖ.

По данным литературы, 5-летняя выживаемость больных РЩЖ при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования достигает 99,9%. Несмотря на благоприятный прогноз, приводятся данные о высокой частоте развития рецидивов ВДРЩЖ, который характеризуется преимущественно лимфогенным путем метастазирования, что обуславливает высокий процент локорегионарных рецидивов и выводит на первое место данную проблему.

Основным методом лечения больных ВДРЩЖ является хирургический, который в качестве самостоятельного варианта радикального лечения выполняется в 85,5% случаев либо комбинированный подход, сочетающий различные объемы оперативного вмешательства и радиойодтерапии (РЙТ). В 17–28 % случаев при неадекватно выполненном хирургическом лечении выявляются показания к проведению реоперации.

Диагностика рецидивов и регионарных метастазов ВДРЩЖ основана на сборе анамнеза, физикальном обследовании больного, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования. Относительно новым методом диагностики является исследование уровня тиреоглобулина (ТГ) в смыве из пункционной иглы (ТАБ-ТГ), который обладает высокой диагностической эффективностью. Однако единогласного решения относительно оптимального порогового значения и влияния, циркулирующих в крови антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) не принято.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности данной темы и необходимости проведения дальнейших научных исследований с целью улучшения диагностики рецидивов и ВДРЩЖ, выявления частоты и причин развития рецидивов и оценки влияния на отдаленные результаты лечения больных.

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка частоты развития рецидивов высококодифференцированного рака щитовидной железы, их диагностика, оценка влияния развития рецидива на дальнейший прогноз заболевания и улучшение результатов хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Определить частоту развития и локализацию локальных рецидивов ВДРЩЖ, локализацию тиреоидных остатков.
2. Определить частоту развития и локализацию регионарных рецидивов ВДРЩЖ.
3. Выявить факторы, влияющие на риск развития рецидивов ВДРЩЖ.
4. Провести анализ специфических послеоперационных осложнений, возникающих после повторного хирургического вмешательства.
5. Изучить эффективность метода ТАБ-ТГ в диагностике рецидивов и регионарных метастазов при ВДРЩЖ.
6. Изучить отдаленные результаты лечения повторно оперированных больных ВДРЩЖ.

Методология и методы исследования

В работе проведен анализ данных комплексного обследования и лечения 249 больных ВДРЩЖ в период с 2005г. по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основную группу составили 163(65,5%) пациента, которым выполнялось повторное оперативное вмешательство. Из 163 пациентов в 33(20,2%) случаях выполнено ТАБ-ТГ. Для оценки информативности метода ТАБ-ТГ включены так же 2 контрольные группы: группа 1 - 22(18,5%) пациента с удаленной ранее ЩЖ, без признаков рецидива; группа 2 – 64(53,8%) пациента с сохранной щитовидной железой (ЩЖ) и увеличенными ЛУ.

Статистический анализ проведен с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (95% точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Использовали результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа.

Для оценки диагностической значимости метода ТАБ-ТГ рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, точности и прогностическую ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов. Расчет статистических показателей осуществляли на основании полученных в ходе исследования результатов: истинно-положительных (ИП) и истинно-отрицательных (ИО), ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО).

Научная новизна

В пределах нашего исследования на большом материале выполнена оценка локализации рецидивов ВДРЩЖ; уточнен оптимальный объем первичного хирургического лечения на путях

регионарного лимфооттока. Определено пороговое значение и выполнена оценка эффективности применения метода ТАБ-ТГ.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных данных сформулирован современный лечебно-диагностический алгоритм при рецидивах ВДРЦЖ. Выполнена оценка частоты развития и локализации рецидивов ВДРЦЖ, демонстрирующая критические точки при выполнении оперативного вмешательства. Даны методические рекомендации в отношении техники выполнения оперативных вмешательств на путях регионарного лимфооттока и уточнены оптимальные объемы хирургического лечения, как на первичном очаге, так и на путях регионарного лимфооттока.

Определено пороговое значение при ТАБ-ТГ, позволяющее ввести данный метод в диагностическую практику. Продемонстрированные данные о высокой эффективности метода ТАБ-ТГ позволяют усовершенствовать диагностику рецидивов и метастатического поражения лимфатических узлов шеи при ВДРЦЖ.

Личный вклад

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по представленной научной проблеме. Создана база данных, разработан дизайн исследования, произведен анализ клинического материала с использованием современных статистических программ. Выполнена интерпретация полученных результатов и оформление в виде диссертации.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направления исследований п.3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний» и п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Положения, выносимые на защиту

1. Объем первичного оперативного вмешательства, увеличение стадии, возраста пациента и агрессивный морфологический вариант высокодифференцированного рака

щитовидной железы увеличивают риск развития регионарных рецидивов в области боковой клетчатки шеи.

2. Определение уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы является эффективным методом диагностики рецидивов и регионарных метастазов высококодифференцированного рака щитовидной железы.

3. Частота развития послеоперационных осложнений у пациентов с рецидивами высококодифференцированного рака щитовидной железы увеличивается при выполнении повторного хирургического лечения.

4. В объем боковой лимфодиссекции шеи при высококодифференцированном раке щитовидной железы рекомендуется включение II-V уровней лимфатических узлов шеи.

5. Хирургическое лечение больных раком щитовидной железы должно выполняться с соблюдением онкологических принципов в лечебно-профилактических учреждениях специализированного онкологического профиля.

Внедрение результатов исследования

Разработанный в данном исследовании алгоритм персонифицированной тактики ведения больных с локорегионарными рецидивами высококодифференцированного рака щитовидной железы внедрен и используется в повседневной клинической практике отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Акт о внедрении результатов кандидатской диссертационной работы от 20.12.2023г.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 22 декабря 2023 года на совместной научной конференции отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии); отделения опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова; отделения радионуклидной терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 3 статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объём и структура работы

Работа представлена на 148 страницах машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 205 источников отечественных и зарубежных авторов, приложения. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 37 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование основано на ретро- и проспективном анализе данных комплексного обследования и лечения 249 больных ВДРЩЖ. Все пациенты проходили лечение и наблюдались в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2005г. по 2022 г.

Согласно дизайну исследования для оценки информативности метода ТАБ-ТГ включено 119 пациентов с увеличенными ЛУ, подозрительными в отношении метастатического поражения: 55(46,2%) пациентов с ранее выполненными тиреоидэктомиями и лимфодиссекциями различного объема и 64(53,8%) пациента с сохранной ЩЖ. Всем пациентам проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) и ТАБ-ТГ, при подтверждении метастатического поражения ЛУ, выполнялось хирургическое лечение, при отсутствии поражения рекомендовалось динамическое наблюдение.

Из 119 пациентов, включенных в исследование, рецидив ВДРЩЖ диагностирован у 38(38/55) – данная группа является основной при исследовании информативности метода ТАБ-ТГ, пациенты включены также в группу лечения (n=163). По результатам исследований, составлены 2 контрольные группы для оценки информативности метода ТАБ-ТГ: группа 1 – 22(18,5%) пациента с ранее удаленной ЩЖ и по данным исследований признаков рецидива не выявлено; группа 2 – 64(53,8%) больных РЩЖ с сохранной ЩЖ и увеличенными ЛУ, подозрительными в отношении метастатического поражения.

Всего по данным УЗИ было выявлено и пунктировано 145 образований у 119 пациентов с ВДРЩЖ, во всех случаях выполнены исследования ТАБ и ТАБ-ТГ. Из 119 больных 79(66,4%) больным выполнено послеоперационное гистологическое исследование: 41 пациенту с удаленной ЩЖ и 38 – с сохранной. У этих 79 больных гистологическому исследованию подвергнуто 96 образований. У остальных 33,6%(40/119) больных проведены только ТАБ-ТГ и ТАБ, по результатам исследований было рекомендовано динамическое наблюдение.

Группу лечения составили 163(65,5%) пациента, которым выполнялось повторное хирургическое вмешательство. Все 163 пациента из группы лечения были распределены на

подгруппы в зависимости от причины, повлекшей выполнения повторной операции, наибольшую группу составили больные с регионарным рецидивом-128(78,5%). Истинный локальный рецидив выявлен у 22(13,5%) больных, локорегионарный у 6(3,7%). В дальнейшем каждая группа и подгруппа будут рассмотрены более подробно.

Методика исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы

Данное исследование проводилось для диагностики рецидива ВДРЦЖ и метастатического поражения ЛУ перед первичным хирургическим лечением. После пункции подозрительных ЛУ по данным УЗИ подготавливались цитологические стекла, далее содержимое пункционной иглы промывали 0,5 мл изотонического физиологического раствора, и смыв отправляли для измерения уровня ТГ в смыве из пункционной иглы в лабораторию радиоизотопной диагностики. Измерение уровня ТГ проводилось иммунорадиометрическим методом с помощью коммерческих наборов Institute of Isotopes- IRMA, Венгрия, калиброванными по международному стандарту CRM 457, аналитическая чувствительность набора 0,03 нг/мл, референсные значения <70,0 нг/мл.

Результаты исследования

Роль метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике рецидивов высокодифференцированного рака щитовидной железы

Из 119 больных 55(46,2%) ранее выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии и лимфодиссекций различного объема. В период динамического наблюдения у данных пациентов выявлены узловые образования в ранее оперированной зоне, заподозрен рецидив. Всего по данным УЗИ выявлено и пунктировано 74 образования различных локализаций у 55 пациентов. Послеоперационное гистологическое исследование образцов при этом проведено в 53 случаях из 74(41 пациенту из 55), из них в 36(68%) случаях подтверждено наличие метастатического поражения. Ввиду отсутствия признаков рецидива 14 пациентам из 55 рекомендовано динамическое наблюдение и за период наблюдения в течение 2-х лет признаков рецидива у данных пациентов не выявлено

По данным цитологического исследования в 32(43,2%) случаях отмечен положительный результат; в 23(31,1%) – отрицательный и в 19(25,7%) случаях – неинформативный результат. Чувствительность, специфичность и точность метода ТАБ составили 86,2%, 50% и 75,6%, соответственно.

При ТАБ-ТГ получены положительные результаты в 34(45,9%) случаях из 74. Концентрация ТГ в смывах для 74 образцов в среднем составила $210,47 \pm 339,43$ (от 0,14 до 1538,7) нг/мл, медиана 23,05 [0,61;320,43]. Для 53 пациентов с результатами гистологического

исследования данный показатель составил $292,63 \pm 370,77$ (от 0,21 до 1538,70) нг/мл, медиана 132,70 [9,94;433,70]. В 34/36 случаях с положительным результатом ТАБ-ТГ и гистологического исследования медиана ТГ составила 344,15 [149,9;653,0] нг/мл. В 16/17 случаев с отрицательным результатом ТАБ-ТГ и гистологического исследования медиана ТГ составила 0,94 [0,34;4,12] нг /мл. Наличие метастатического поражения статистически значимо увеличивает показатели ТГ в смывах из пункционной иглы ($p=0,0000001$).

Мы определили зависимость уровня ТГ в смывах от наличия рецидива по данным послеоперационного гистологического исследования. С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,997 (95% ДИ 0,988-1,000), $p=0,0001$) определили критическую точку по Юдену – значение ТГ 53,25 нг/мл, чувствительность в которой составила 94,4% при специфичности 100,0%. При уровне ТГ менее этого значения вероятность того, что образование злокачественного характера низкая (2/19=10,5%), а выше- высокая (34/34=100%, $p=0,00001$) (Рисунок 1).

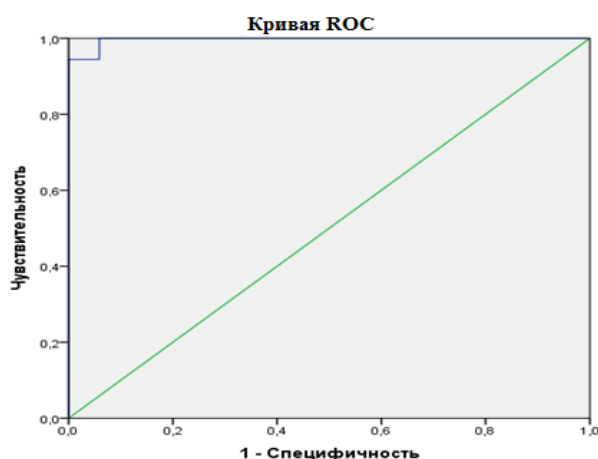


Рисунок 1 – ROC-кривая исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в группе с удаленной щитовидной железой

По данным ТАБ-ТГ в 34(45,9%) случаях положительный результат, в 40(54,1%)– отрицательный. Чувствительность, специфичность и точность метода ТАБ-ТГ составили 94,4%, 100% и 96,2%. При использовании метода ТАБ-ТГ получены ЛО результаты в двух случаях, значения ТГ в смывах при этом составили 21,9 и 23 нг/мл, ЛП результатов не выявлено.

По данным ТАБ получены ЛО результаты в 4 случаях (Таблица 1). В 19 из 74 случаев получена неинформативная цитология, при этом в 7 случаях по данным п/о гистологического исследования выявлены метастазы ВДРЦЖ, что демонстрирует несовершенство метода ТАБ. При сочетании двух методов исследования (ТАБ+ТАБ-ТГ) отмечено улучшение

диагностический эффективности: чувствительность 97,2%, специфичность 100%, точность 98,1%.

Таблица 1 - Информативность методов исследования при диагностике рецидивов высококодифференцированного рака щитовидной железы

Информативность	Методы		
	ТАБ	ТАБ-ТГ	ТАБ+ТАБ-ТГ
Количество образований	41	43	53
ИП	25(61,0%)	34(64,1%)	35(66,0%)
ИО	6(14,6%)	17(32,1%) *0,010	17(32,1%)
ЛП	6(14,6%)	- *0,011	-
ЛО	4(9,8%)	2(3,8%)	1(1,9%)

Примечание – *Статистически значимые различия по сравнению с ТАБ, $p < 0,05$.

При анализе влияния циркулирующих крови АТ-ТГ на значение уровня ТГ в смыве из пункционной иглы взаимосвязи не выявлено. Уровни ТГ в смывах из пункционной иглы между пациентами группы АТ-ТГ+ и группы АТ-ТГ не отличались и составляли $221,91 \pm 322,08$ (0,14-1045,60) медиана 1,25 [0,23;433,7] и $252,08 \pm 369,96$ (0,21-1538,70) медиана 103,60 [3,67;367,30].

Роль метода исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике регионарных метастазов высококодифференцированного рака щитовидной железы

В исследование включено 64(53,8%) больных с впервые выявленным ВДРЦЖ и подозрением на метастатическое поражение ЛУ шеи. Всего по данным УЗИ были выявлены и пунктированы 71 увеличенных ЛУ различных локализаций. Послеоперационное гистологическое исследование образцов проведено в 43(60,6%) случаях из 71(38 пациентам из 64), из них в 27(62,8%) случаях подтверждено наличие метастатического поражения. Ввиду отсутствия признаков метастатического поражения ЛУ 26 пациентам из 64 рекомендовано хирургическое лечение исключительно в области первичного опухолевого очага без выполнения лимфодиссекций. За период динамического наблюдения в течение 2-х лет признаков метастатического поражения у данных пациентов не выявлено.

По данным ТАБ отмечено одинаковое распределение между отрицательной и положительной цитологией – 31(43,6%); в 9(12,68%) случаях получен неинформативный результат (Таблица 2). Чувствительность и специфичность метода ТАБ составили 88,5% и 56,3%, соответственно.

Таблица 2 - Информативность методов исследования в группе с сохранной щитовидной железой

Информативность	Метод		
	ТАБ	ТАБ-ТГ	ТАБ+ТАБ-ТГ
Количество образований	42	43	43
ИП	23(54,7%)	27(62,8%)	27(62,8%)
ИО	9(21,4%)	16(37,2%)	16(37,2%)
ЛП	7(16,7%)	-	-
ЛО	3(7,2%)	-	-

В 27 случаях с положительным результатом ТАБ-ТГ и гистологического исследования медиана ТГ составила 497,6 [218,8;987,5] нг/мл (от 10,6 до 1426,4 нг/мл). В 16 случаях с отрицательным результатом ТАБ-ТГ и гистологического исследования медиана ТГ составила 0,69 [0,3;1,9] нг/мл (от 0,18 до 4,2 нг/мл). Наличие метастатического поражения статистически значимо увеличивает показатели ТГ в смывах из пункционной иглы ($p < 0,001$).

Определена зависимость уровня ТГ в смывах из пункционной иглы от наличия метастатического поражения по данным п/о гистологического исследования. С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 1,000 (95% ДИ 1,000-1,000), $p < 0,001$) мы определили критическую точку по Юдену– значение ТГ 7,4 нг/мл, чувствительность в которой составила 100% при специфичности 100%. При уровне ТГ менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая (0/16=0%), а выше- высокая (27/27=100%, $p < 0,001$) (Рисунок 2).

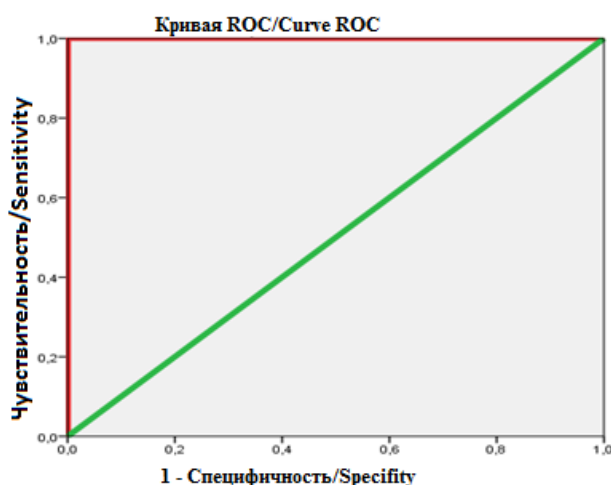


Рисунок 2 – ROC-кривая исследования уровня тиреоглобулина в смыве пункционной иглы

По данным ТАБ-ТГ в 33(46,5%) случаях отмечен положительный результат, в 38(53,5%) - отрицательный. В 8 случаях отмечены низкие значения ТГ при ТАБ-ТГ, а по данным ТАБ получены результаты, свидетельствующие о метастатическом поражении. В 6 из 8 случаев у пациентов имевших в анамнезе ПМЗО, полученные данные о низком значении уровня ТГ в смыве из пункционной иглы позволили исключить метастазы ВДРЩЖ и подтвердить прогрессирование второго ЗНО. Чувствительность, специфичность и точность метода ТАБ-ТГ в диагностике метастатического поражения ЛУ шеи составили 100%. При сочетании методов исследования (ТАБ+ТАБ-ТГ) отмечено улучшение диагностической эффективности до 100% за счет исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов цитологического исследования.

Уровни АТ-ТГ в сыворотке крови были определены у 45 пациентов: у 13 выше референсных значений (АТ-ТГ +) и у 32 пациентов уровни АТ-ТГ в пределах нормальных значений (АТ-ТГ-). Уровни ТГ в смывах статистически значимо не отличались между пациентами 2-х групп. Из чего следует вывод о том, что уровень АТ-ТГ в сыворотке не влияет на значение ТГ в смыве из пункционной иглы.

Применение метода ТАБ-ТГ в сочетании с ТАБ позволяет усовершенствовать диагностику метастатического поражения ЛУ шеи, нивелируя риск получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

Регионарные рецидивы высокодифференцированного рака щитовидной железы в области центральной клетчатки шеи

Из 163 пациентов, которым выполнялось повторное хирургическое вмешательство, у 128(78,5%) выявлены регионарные рецидивы различных локализаций. Для оценки особенностей регионарных рецидивов в центральной зоне включено 2 группы пациентов: 1-я группа (n=55) - пациенты, которым ранее выполнено оперативное вмешательство различного объема без центральной лимфодиссекции (ЦЛД) и в дальнейшем выявлены метастатические узлы в центральной зоне; 2-я группа (n=32) - пациенты, которым ранее выполнена ЦЛД и в период динамического наблюдения выявлены регионарные рецидивы в центральной зоне.

При оценке распространенности первичной опухоли в группе 1 выявлено, что в 10(18,2%) случаях не была выполнена ЦЛД, при дальнейшем наблюдении у этих пациентов выявлены метастазы в центральной зоне, что потребовало выполнения повторной операции. Регионарный рецидив в центральной зоне значительно чаще выявлен у пациентов с распространенностью опухоли Т1-Т2 (p=0,035), данные результаты могут быть связаны с несовершенством предоперационной диагностики и недостаточным вниманием к интраоперационной ревизии центральной зоны при опухолевом поражении Т1-Т2.

В 24(43,6%) случаях при первичном лечении у пациентов было отмечено метастатическое поражение ЛУ боковой клетчатки шеи и не было выявлено увеличенных ЛУ в центральной зоне. Данным пациентам выполнены тиреоидэктомии с боковыми лимфодиссекциями без ЦЛД. При невыполненной ЦЛД у данных пациентов возникли метастазы в области центральной клетчатки шеи и в 8(14,5%) случаях выявлен так же регионарный рецидив в области боковой клетчатки шеи.

Во 2-ой группе в 27(84,4%) случаях отмечена распространенность первичной опухоли Т1-Т2 и в 5(15,6%) случаях Т3-Т4. В представленной группе 25(78,1%) больным ЦЛД ранее была выполнена одномоментно с тиреоидэктомией. У 7(21,9%) больных ЦЛД не была включена в объем первичного оперативного вмешательства и была выполнена после выявления метастазов в центральной зоне. В ходе динамического наблюдения у всех этих пациентов были выявлены метастазы в области ранее оперированной центральной клетчатки шеи.

У пациентов обеих групп преимущественно отмечен ПРЦЖ достигая 89%(77) случаев, в 10%(9) ФРЦЖ и в 1(1%) случае отмечен гюртлеклеточный РЦЖ. При оценке влияния морфологического типа и варианта ВДРЦЖ на риск развития регионарных рецидивов в центральной зоне статистической значимости не выявлено ($p > 0,05$).

С целью выявления факторов влияющих на риск развития регионарного рецидива было также оценено наличие мультифокального опухолевого поражения, раковых эмболов в сосудах, инвазии в ткань ЩЖ/капсулу ЩЖ/жировую клетчатку, макроскопического экстратиреоидного распространения, сосудистой инвазии, факта проведения РЙТ. По данным однофакторного регрессионного анализа, учитывающего силу воздействия на развитие регионарного рецидива каждого фактора в отдельности, статистически значимых различий не выявлено.

Все пациенты были распределены на группы в соответствии с системой стратификации риска развития рецидива (АТА 2015) и выявлено, что регионарный рецидив развивался чаще у пациентов групп низкого и умеренного риска (различия между группами статистически значимы $p = 0,002$ и $0,046$). Данные результаты сводят к минимуму влияние характеристик первичной опухоли на развитие рецидива у данных пациентов и свидетельствуют о неправильной технике выполнения ЦЛД и, как следствие, неадекватной стратификации риска.

Метастазы в ЛУ паратрахеальной области выявлялись в 83,9% случаев, в претрахеальной в 23%, в предгортанной в 6,9% и в области передне-верхнего средостения в 5,7%. Полученные данные о высокой частоте развития регионарного рецидива в области паратрахеальной клетчатки являются аргументом в пользу необходимости более тщательной ревизии данной области (Таблица 3).

Таблица 3 - Частота поражения лимфатических узлов у пациентов с регионарным рецидивом в области центральной клетчатки шеи (n=87)

Лимфатические узлы	без ЦЛД ранее		с ЦЛД ранее		Всего	
	55		32		87	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Паратрахеальные	50	90,9	23	71,9	73	83,9
Претрахеальные	11	20	9	28,1	20	23
Предгортанные	2	3,6	4	12,5	6	6,9
Передне-верхнего средостения	2	3,6	3	9,4	5	5,7

Наличие метастатических узлов после выполненного ранее хирургического лечения являются причиной выполнения повторной операции, которая несет в себе как риски послеоперационных осложнений. Так при выполнении повторной операции после ранее невыполненной ЦЛД отмечено двукратное увеличение частоты развития специфических послеоперационных осложнений- 30% против 14,5% ($p < 0,5$).

Таким образом, влияние клинико-морфологических особенностей опухоли на риск развития регионарного у данных пациентов сводится к нулю и основным фактором является объем первичного оперативного вмешательства. При выполнении отсроченной ЦЛД отмечается высокая частота развития послеоперационных осложнений – 30%.

Регионарные рецидивы высокодифференцированного рака щитовидной железы в области боковой клетчатки шеи

В группу больных ВДРЦЖ с регионарным рецидивом в области боковой клетчатки шеи включено 56 человек. В 91% случаев отмечен ПРЦЖ, в 9% ФРЦЖ. Диффузно-склерозирующий и вариант из высоких клеток ПРЦЖ, широкоинвазивный и инкапсулированный ангиоинвазивный ФРЦЖ классифицированы, как агрессивные, и отмечены в 10(17,8%) случаях. При однофакторном анализе отмечено статистически значимое влияние агрессивного варианта ВДРЦЖ на частоту развития регионарного рецидива ($p = 0,024$).

Возраст старше 55 лет является также прогностически значимым фактором, влияющим на частоту развития регионарного рецидива в области боковой клетчатки шеи ($p = 0,002$).

При исследовании распространенности первичной опухоли статус Т1-Т2 имели 71% больных; Т3-Т4 29%. При оценке влияния распространенности первичной опухоли на риск развития регионарных рецидивов в боковой клетчатке шеи статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,525$).

Из 56 больных с регионарным рецидивом в области боковой клетчатки шеи у 18(32,1%) было ранее выявлено метастатическое поражение ЛУ шеи с двух сторон. При анализе данных

отмечено, в группе с регионарным рецидивом в боковой клетчатке шеи статистически значимо больше пациентов с двусторонним метастатическим поражением боковой клетчатки шеи при первичном лечении ($p=0,012$). Наличие метастатических узлов в боковой клетчатке шеи при первичном обращении является прогностически значимым фактором, увеличивающим риск развития регионарного рецидива ($p=0,017$).

В группе с регионарным рецидивом статистически значимо меньше встречаемость пациентов с I стадией ($p=0,019$), распределение в группе было следующим: у 36(64,3%) больных I стадия; у 15(26,8%) II стадия и у 5(8,9%) больных III стадия заболевания. По результатам однофакторного анализа отмечено статистически значимое влияние стадии опухолевого процесса на риск развития регионарных рецидивов в области боковой клетчатки шеи ($p=0,014$). При оценке влияния на риск развития регионарного рецидива факта проведения РЙТ не получены статистически значимые различия ($p>0,05$). Это еще раз доказывает, что основную роль играет правильно выполненное первичное хирургическое лечение, а не проводимая РЙТ.

В соответствии с системой стратификации риска развития рецидива (АТА 2015) все 56 пациентов с регионарным рецидивом в боковой клетчатке шеи по результатам первичного лечения были распределены на группы, чаще встречались пациенты относящиеся к группе умеренного-29(51,8%) и высокого риска – 19(33,9%). Различия между группами были статистически значимы ($p<0,05$).

Таким образом, статистически значимыми факторами, влияющими на риск развития регионарного рецидива в области боковой клетчатки шеи являются агрессивный вариант ВДРЦЖ, стадия заболевания, статус ЛУ N1b, возраст старше 55 лет.

При анализе объема боковой лимфодиссекции (БЛД) в 61(82,4%) случае выполнена селективная лимфодиссекция (СЛД) (II,III,IV,V); в 10(13,5%) случаях выполнена модифицированная радикальная лимфодиссекция II типа. В 3(4,1%) случаях выполнена СЛД(IV,V), при этом у данных пациентов регионарный рецидив выявлен в ранее неоперированной области.

При оценке локализации регионарного рецидива, наиболее часто были поражены ЛУ III и IV уровней, что является следствием того, что данные зоны являются наиболее частой зоной первичного метастазирования ВДРЦЖ (Таблица 4).

По результатам исследования в 35,7% случаев регионарный рецидив выявлен в области ЛУ V уровня. Согласно данным литературы при включении в объем БЛД ЛУ данной зоны отмечается низкая частота выявления метастатического поражения и к тому же имеется сопутствующий высокий риск развития послеоперационных осложнений. Полученные данные

о высокой частоте развития регионарного рецидива в области ЛУ V уровня является аргументом в пользу необходимости включения данной зоны в объем БЛД.

Таблица 4 – Локализация рецидивных узлов в области боковой клетчатки шеи

Группа лимфатических узлов	Регионарный рецидив (n=56)	
	Абс.	%
III	25	44,6
IV	19	33,9
VB	15	26,8
IIA	10	17,9
IIB	7	12,5
VIA	5	8,9
IIA	3	5,4
IIB	2	3,6

В 5(8,9%) случаях регионарный рецидив затрагивал ЛУ I группы. При анализе клинимоρφологических особенностей у этих 5 пациентов отмечено, что все они относились к возрастной категории >55 лет и имели двустороннее множественное поражение ЛУ боковой клетчатки шеи и в 60% имели распространенность опухоли Т3b-4a.

Нами было проведено картирование регионарного рецидива в области ЛУ боковой клетчатки шеи. Метастатические узлы в области IIA, III, IV уровней в 65% локализовались по задне-боковой поверхности внутренней яремной вены. Высокая частота развития регионарного рецидива именно в этой зоне вероятнее всего связана с недостаточным вниманием и, как следствие, неполноценной лимфодиссекцией в области зоны влагалища сосудистого пучка на всем протяжении.

В 25(44,6%) случаях регионарный рецидив затрагивал ЛУ III уровня и в 24% из них метастатические узлы были расположены по медиальной поверхности внутренней яремной вены и в единичных случаях по передней.

Из 19(33,9%) случаев поражения ЛУ IV уровня в 68% случаев регионарный рецидив локализовался по задне-боковой поверхности внутренней яремной вены, в 21% в надключичной области.

Регионарный рецидив в области ЛУ VB уровня выявлен в 15(26,8%) случаях и излюбленной их локализацией является надключичная область, поражаемая в 73% случаев.

В области ЛУ IIA группы регионарный рецидив преимущественно локализовался по задне-боковой поверхности внутренней яремной вены. Равнозначное поражение отмечено в области медиальной и передней поверхности вены. В 57% метастатические узлы в зоне IIB выявлены выше добавочного нерва.

У 6 пациентов были выявлены ретрофарингеальные метастатические узлы. Во всех случаях отмечен классический вариант ПРЩЖ с распространенностью первичной опухоли T1-T2 и мультизональным множественным метастатическим поражением боковой клетчатки шеи. В большинстве случаев расположение этих узлов было интраоперационной находкой, так как пациентам на дооперационном этапе выполнялось только УЗИ. Поэтому всем пациентам с рецидивом РЩЖ и пациентам с мультизональным поражением ЛУ боковой клетчатки шеи при первичном лечении рекомендуется выполнение КТ шеи с в/в контрастированием.

При анализе послеоперационных осложнений, не отмечено увеличения частоты после выполнения повторной операции. После повторного хирургического вмешательства осложнения выявлены в 8,9% , в то время как после первичного в 16,1%.

Биологическое поведение ВДРЩЖ позволяет получить клинический материал, на котором возможно показать ошибки хирургического лечения, а именно нарушение техники выполнения оперативного вмешательства. При выполнении БЛД допускаются ошибки и ввиду технических сложностей недостаточное внимание уделяется удалению клетчатки вдоль задне-боковой поверхности внутренней яремной вены на всем протяжении, области над добавочным нервом и надключичной области. Хирургическое лечение по поводу РЩЖ должно быть проведено в соответствии с онкологическими принципами и при наличии клинических метастазов в ЛУ следует выполнять адекватную полноценную лимфодиссекцию. Остаточные метастазы в ЛУ после нерадикально и неадекватно выполненной лимфодиссекции являются наиболее частой причиной регионарного рецидива и поэтому полнота хирургического вмешательства является важным фактором, определяющим прогноз. Из нашего исследования следует вывод, что факторами риска развития регионарного рецидива в области боковой клетчатки шеи являются клинико-морфологические такие как возраст пациента, агрессивный вариант ВДРЩЖ, стадия заболевания, статус N1b при первичном хирургическом лечении, а также объем первичного хирургического лечения.

Повторные оперативные вмешательства в области щитовидной железы

Из 163 пациентов, включенных в исследование, 52(31,9%) выполнено повторное оперативное вмешательство в области ЩЖ/ложа ЩЖ и путей лимфатического оттока: 35(21,5%) – изолированно в области первичного опухолевого очага и 17(10,4%) – также в области клетчатки шеи. В 22(42,3%) случаях выявлен истинный локальный рецидив, при этом у 6 человек так же выявлен регионарный рецидив.

Больные были оперированы в ЛПУ различного профиля: в общехирургических стационарах – 32(61,5%); в специализированном онкологическом учреждении – 13(25%) и стационарах эндокринологического профиля – 7(13,5%). В группе с истинным рецидивом было

статистически значимо больше пациентов, оперированных в учреждениях общехирургического профиля ($p < 0,05$).

В зависимости от объема оперативного вмешательства пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу были включены 28(53,8%) пациентов, которым были выполнены неадекватные операции (субтотальная резекция ЩЖ, энуклеация опухолевого узла, резекция ЩЖ); во 2-ю группу были включены 24(46,2%) пациента, которым выполнено первичное хирургическое лечение, соответствующее онкологическим принципам (тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка) (Таблица 5).

Таблица 5 – Объем оперативного вмешательства в области щитовидной железы при первичном лечении

Вид оперативного вмешательства	Абс.	%
Тиреоидэктомия	6	11,5
Гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка	18	34,6
Субтотальная резекция ЩЖ	12	23,1
Энуклеация опухолевого узла	5	9,6
Резекция ЩЖ	11	21,2
Всего	52	100

При анализе учреждений, в которых выполнялись неадекватные объемы первичного хирургического лечения выявлено, что нарушение онкологических принципов встречалось в 19(67,8%) случаях в ЛПУ обще-хирургического профиля, в 5(17,8%) случаях в специализированных онкологических и в 4(14,3%) случаях в эндокринологических учреждениях.

По результатам предоперационной диагностики 12(23,1%) больным был установлен неверный диагноз, что привело к выполнению первичного оперативного вмешательства, не соответствующего онкологическим принципам.

При анализе распространенности первичной опухоли T1-T2 имели 25(89,3%) пациентов, T3-T4 3(10,7%). Пациенту с распространенностью первичной опухоли T4 была выполнена энуклеация опухолевого узла; 2 пациентам с распространенностью T3 выполнены субтотальные резекции ЩЖ. У 1(3,6%) пациента при первичном лечении были выявлены метастазы в ЛУ центральной зоны (N1a), у 2(7,1%) пациентов в ЛУ боковой клетчатки шеи (N1b) и при этом были выполнены лимфодиссекции и неадекватные операции в области первичного очага.

По результатам нашего исследования после энуклеации опухолевого узла рецидив возник у 4(80%) пациентов, после атипичных резекций у 6(54,5%) пациентов и после

субтотальной резекции ЩЖ у 6(50%). Таким образом, частота развития локальных рецидивов после операций, выполненных с нарушением онкологических принципов, составляет 57,1%.

По данным анализа 2-ой группы(n=24) в 18(75%) случаях отмечена распространенность первичной опухоли T1-T2 и в 6(25%) случаях T3-T4.

У 4(16,7%) пациентов было поражение ЛУ центральной клетчатки шеи (N1a). При клинически определяемых ЛУ в 1 случае была выполнена гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка с ЦЛД, что привело к развитию регионарного рецидива в области центральной клетчатки шеи.

У 6(25%) пациентов по данным предоперационного исследования были выявлены метастазы в ЛУ боковой клетчатки шеи (N1b). В 4 случаях из 6 выполнены БЛД и гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка, в дальнейшем, в 50% возник рецидив в центральной зоне.

Неадекватно подобранный объем хирургического лечения приводит к повышению частоты развития рецидивов. В результате исследования локальный рецидив после гемитиреоидэктомии возник у 5(27,8%) пациентов из 18. При выполнении хирургического лечения в объеме гемитиреоидэктомии должны быть учтены клиничко-морфологические особенности опухоли. В ходе исследования выявлены основные ошибки, связанные с тем, что гемитиреоидэктомия была выбрана в качестве первичного хирургического лечения:

- при распространенности опухоли T3-T4;
- при наличии клинически выявляемых метастатических узлов в области центральной клетчатки шеи;
- при наличии метастатических узлов в области боковой клетчатки шеи.

При анализе случаев повторного оперативного вмешательства, после ранее выполненной тиреоидэктомии, рецидив выявлен в 1(16,7%) случае из 6. В 5(83,3%) случаях структурные изменения в области ложа ЩЖ соответствовали остаточной нормальной ткани ЩЖ (тиреоидный остаток). При интраоперационной оценке в 40% тиреоидный остаток локализовался в области входа возвратного гортанного нерва в гортань; в 40% в проекции нижней щитовидной артерии; в 20% в проекции верхней щитовидной артерии. Локализация тиреоидного остатка в данных областях связана с особенностями анатомии, техническими сложностями при выполнении оперативного вмешательства и риском развития послеоперационных осложнений.

Предпочтение минимальному объему операции отдается ввиду низкого риска развития специфических послеоперационных осложнений. После выполнения при первичном лечении неадекватных объемов операций послеоперационные осложнения отмечены в 6(21,4%) случаях, после гемитиреоидэктомии в 5(27,8%). После выполнения повторных оперативных

вмешательств частота развития специфических осложнений увеличилась до 42,8%(6) и 33,3%(12), соответственно. Таким образом, при выполнении повторного хирургического лечения после неадекватных операций прослеживается двукратное увеличение частоты развития послеоперационных осложнений. Оценить объективно частоту развития осложнений после выполнения тиреоидэктомии в данной когорте больных не является возможным ввиду малой выборки.

Для выявления прогностически значимых факторов, влияющих на частоту развития локального рецидива, мы провели однофакторный регрессионный анализ, учитывающий силу воздействия на развитие рецидива каждого фактора в отдельности. В результате исследования статистически значимых факторов не выявлено. Учитывая отсутствие статистически значимого влияния клинико-морфологических факторов на риск развития рецидива у данной когорты больных, следует вывод, что основополагающим фактором является объем оперативного вмешательства. При выполнении адекватных объемов хирургического лечения достоверно ниже риск развития рецидива и послеоперационных осложнений.

Отдаленные результаты лечения

Среди 163 пациентов, которые были включены в исследование, 28(17,2%) пациентов повторно оперированы по поводу второго рецидива; 11(6,7%) по поводу третьего рецидива. У 2(1,2%) пациентов было 4 рецидива и установленный радиоодрефрактный процесс.

У большинства пациентов-60(36,8%) рецидив выявлен в течение 1-го года после первичного хирургического лечения. У 20(12,3%) пациентов рецидив выявлен более чем через 10 лет, у 7(4,3%) пациентов выявлен рецидив через 20 лет. Самый поздний рецидив отмечен через 37 лет с момента первичной операции проявившийся в виде метастазов в центральной зоне и опухоли в оставшейся доли ЩЖ после ранее выполненной гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка.

Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) для всех пациентов составил $63,2 \pm 3,8\%$ на 1-м году наблюдения после первичного лечения; отмечено 3-х кратное снижение на 5 году наблюдения до $21,5 \pm 3,2\%$ (Рисунок 3).

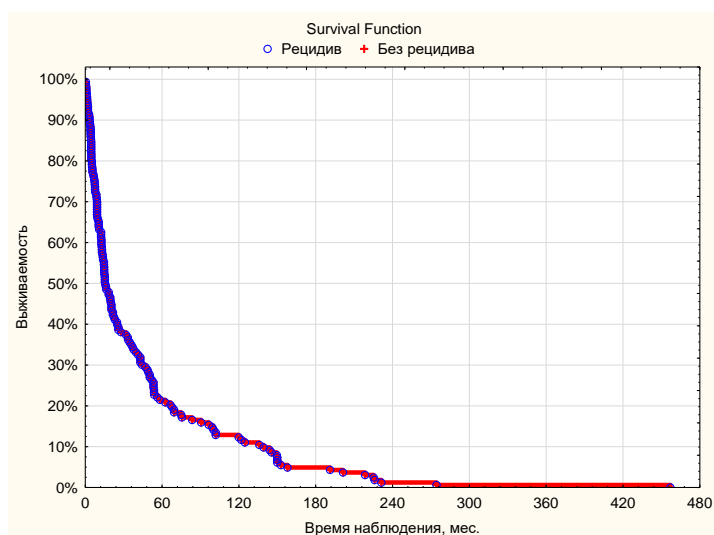


Рисунок 3 – Выживаемость без прогрессирования для всех 163 пациентов

Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) для всех пациентов, которым выполнено повторное хирургическое вмешательство составила 100%, отмечается незначительное снижение 10-летней выживаемости до $98,2 \pm 1,3\%$ (Рисунок 4).

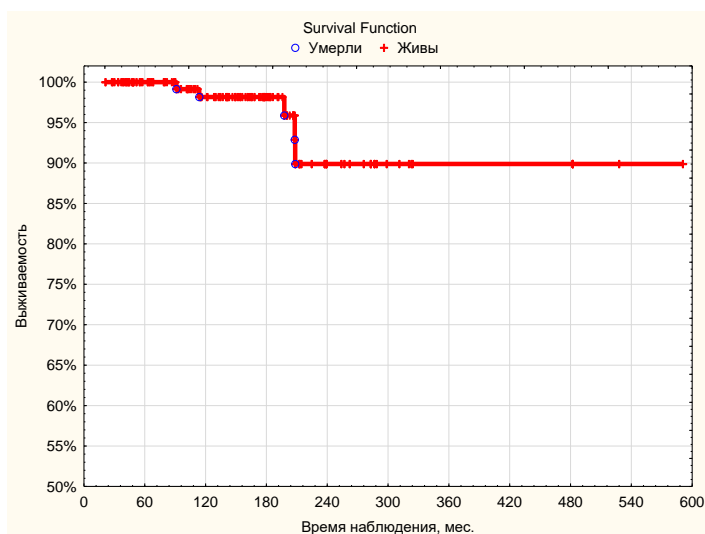


Рисунок 4 – Общая выживаемость для всех 163 пациентов

Таким образом, значимого влияния развития рецидива на общую выживаемость, при условии выполнения радикального повторного хирургического лечения не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития локальных рецидивов после энуклеации опухолевого узла составила 80%; после атипичных резекций - 54,5% и после субтотальной резекции ЩЖ-50%; после гемитиреоидэктомии-27,8%. После тиреоидэктомии локальный рецидив выявлен в 16,7%

и в 83,3% обнаружен тиреоидный остаток следующих локализаций: в области входа возвратного гортанного нерва в гортань- 40%; в проекции нижней щитовидной артерии-40%; в проекции верхней щитовидной артерии-20%.

2. Регионарный рецидив в центральной зоне отмечен в 68%: в паратрахеальной области-83,9%; претрахеальной области-23%; предгортанной-6,9%, в области передне-верхнего средостения-5,7%. Регионарный рецидив в области боковой клетчатки шеи отмечен в 43,7%: в области ЛУ III уровня - 44,6%; IV уровня – 33,9%; VB- 26,8%; ПА – 17,9%; ПВ-12,5%; VA– 8,9%; IA –5,4%; IB –3,6%. В 10,7% выявлены метастатические узлы в ретрофарингеальной области.

3. Прогностически значимыми факторами, влияющими на частоту развития регионарного рецидива в области боковой клетчатки шеи являются: 1) клинимоρφологические: агрессивный вариант ВДРЩЖ, стадия заболевания, статус ЛУ N1b, возраст; 2) Объем первичного оперативного вмешательства. Клинимоρφологических факторов, влияющих на риск развития локального и регионарного рецидива в центральной зоне не выявлено.

4. Частота развития послеоперационных осложнений после первичного и повторного хирургического лечения при ранее выполненных неадекватных объемах операций в области первичного очага составила 21,4% и 42,8% ($p<0,5$); при ранее невыполненной ЦЛД одновременно с тиреоидэктомией 14,5% и 30% ($p<0,5$).

5. Пороговое значения уровня ТГ в смыве из пункционной иглы при диагностике рецидивов при удаленной ЩЖ составляет - 53,25 нг/мл с чувствительностью 94,4%, специфичностью 100% и точностью 96,2%. При сохранной ЩЖ пороговый показатель ТГ составляет 7,4 нг/мл. Чувствительность, специфичность и точность метода ТАБ-ТГ при этом составили 100%. Уровень АТ-ТГ в сыворотке крови не влияет на показатели ТГ в смыве из пункционной иглы.

6. Общая 5-летняя и 10-летняя выживаемость больных после выполнения повторного хирургического лечения при развитии рецидива ВДРЩЖ составили 100% и 98,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении боковой лимфодиссекции рекомендуется включение в объем удаляемых тканей ЛУ шеи II,III,IV,V уровней с обязательным удалением клетчатки вдоль задне-латеральной поверхности внутренней яремной вены.

2. Всем пациентам с рецидивом РЩЖ и пациентам с мультизональным поражением боковой клетчатки шеи при первичном лечении рекомендуется выполнение КТ шеи с внутривенным контрастированием.

3. Лечение больных РЩЖ должно выполняться в специализированных онкологических учреждениях с соблюдением онкологических принципов.

4. Применение метода ТАБ-ТГ позволяет усовершенствовать диагностику рецидивов и регионарных метастазов ВДРЩЖ.

5. Ввиду риска развития рецидива РЩЖ, тщательное наблюдение за больными необходимо проводить не только в течение первых лет после проведенного лечения, но и в более поздние сроки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Рак щитовидной железы характеризуется преимущественно лимфогенным путем метастазирования. Первичной зоной метастазирования являются лимфатические узлы центральной клетчатки шеи, с последующим распространением в область боковой клетчатки шеи. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- изучить роль профилактической ЦЛД в улучшении результатов лечения больных ВДРЩЖ;

- оценить частоту метастатического поражения лимфатических узлов боковой клетчатки шеи в соответствии с их распределением на уровни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гогиева, Э. Х.** Роль исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике метастазов в лимфатических узлах шеи при высококодифференцированном раке щитовидной железы) / Э. Х. Гогиева, И. С. Романов, Е. Е. Станякина, С. Н. Бердников, Е. Л. Пименова, А. И. Умарова // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 5-13.

2. **Гогиева, Э. Х.** Особенности регионарных рецидивов в центральной зоне после хирургического лечения высококодифференцированного рака щитовидной железы / Э. Х. Гогиева, И. С. Романов, В. Ю. Бохян, А. В. Игнатова, М. М. Габрава, А. К. Заренкова, А. Б. Сафонова, К. А. Батыров // Опухоли головы и шеи. - 2023. – Т. 13, № 2. – С. 10-17.

3. Станякина, Е. Е. Эффективность метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике метастазов высококодифференцированного рака щитовидной железы в лимфатических узлах шеи / Е. Е. Станякина, И. С. Романов, Э. Х. Гогиева, А. В. Игнатова, Ю. В. Алымов, К. Д. Илькаев // Опухоли головы и шеи. - 2022. – Т. 12, № 3. – С. 10-16.